

УДК [611.06.018+611.7.018] - 053

УКПІ

№ держреєстрації 0013U001347

Міністерство освіти і науки України
Сумський державний університет (СумДУ)
40007, м. Суми, вул. Римського-Корсакова, 2
тел. (0542) 64 04 99

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи
д-р фіз.-мат.наук, професор

_____ А.М.Чорноус

27.12.2017

М. П.

ЗВІТ

ПРО НАУКОВО-ДОСЛІДНУ РОБОТУ

ЗАКОНОМІРНОСТІ ВІКОВИХ І КОНСТИТУЦІОНАЛЬНИХ
МОРФОЛОГІЧНИХ ПЕРЕТВОРЕНЬ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ І КІСТКОВОЇ
СИСТЕМИ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ЕНДО- І ЕКЗОГЕННИХ ЧИННИКІВ І
ШЛЯХИ ЇХ КОРРЕКЦІЇ
(остаточний)

Начальник НДЧ
канд., фіз.-мат. наук, с.н.с.

Д.І. Курбатов

27.12.2017

Керівник НДР
д-р біол. наук, професор

В.І. Бумейстер

27.12.2017

2017

Рукопис закінчено 30 листопада 2017 року

Результати цієї роботи розглянуто науковою радою СумДУ, протокол № 4
від 28.12.2017 р.

СПИСОК АВТОРІВ

Керівник НДР, д-р.біол. наук, професор, зав. кафедри морфології	27.12.2017	В.І. Бумейстер (вступ, висновки)
Виконавці:		
д-р мед.наук, професор кафедри морфології	27.12.2017	В.З. Сікора (рекомендації, висновки)
д-р мед.наук, професор кафедри морфології	27.12.2017	Г.Ф. Ткач (розділи 1, 4)
канд.мед.наук, доцент, доцент кафедри морфології	27.12.2017	О.О. Приходько (розділ 3.2)
канд.мед.наук, асистент кафедри морфології	27.12.2017	О.С. Ярмоленко (розділ 2)
канд.мед.наук, асистент кафедри морфології	27.12.2017	В.О. Бойко (розділ 3.1)
канд.мед.наук, докторант кафедри морфології	27.12.2017	О.В. Кореньков (розділ 5)
канд.мед.наук, асистент кафедра стоматології	27.12.2017	О.О. Тимошенко (розділ 3.2)
асистент кафедри стоматології	27.12.2017	Л.М. Давидова (розділ 1)

РЕФЕРАТ

Звіт про НДР: 115 с., 11 рис., 81 джерела.

ГІПЕРГІДРАТАЦІЯ, ДЕГІДРАТАЦІЯ, ТЕХНОГЕННІ
МІКРОЕЛЕМЕНТОЗИ, ЯЗИК, МІОКАРД, ПОСМУГОВАНІ М'ЯЗИ, СЛИННІ
ЗАЛОЗИ, ФІЗІОЛОГІЧНІ І РЕПАРАТИВНИЙ ОСТЕОГЕНЕЗ, КОРРЕКТОРИ.

Об'єкт дослідження – язик, великі слинні залози, посмуговані м'язи, міокард і скелет експериментальних щурів молодого зрілого і старечого віку.

Мета роботи – вивчити вікові закономірності морфологічних перетворень внутрішніх органів і довгих трубчастих кісток за умов впливу порушень водносолевого обміну і мікроелементозів і провести аналіз відновлювальних змін порушеного морфогенезу при застосуванні коректорів.

Методи дослідження: органометрія, мікроскопічний, морфометрія, спектрофотометрія, електронна мікроскопія, комп'ютерна томографія, статистичний.

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

ЗМІСТ

Перелік скорочень, умовних познач, одиниць і термінів.....	5
Вступ.....	7
1 Структурні зміни язика за умов зневоднення організму.....	13
2 Морфофункціональні перетворення міокарда за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму у віковому аспекті.....	24
3 Морфологічні перетворення органів за умов впливу мікроелементозів організму.....	32
3.1 Слинні залози.....	32
3.2 Посмуговані м'язи.....	41
4 Біомеханічна характеристика неушкоджених і травмованих довгих кісток скелета в постнатальному онтогенезі.....	52
5 Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діафізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів.....	69
6 Аналіз структурних змін органів при застосуванні коректорів.....	90
Висновки.....	98
Рекомендації.....	105
Перелік джерел посилання.....	107

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ, УМОВНИХ ПОЗНАК, ОДИНИЦЬ І ТЕРМІНІВ

- АВК – артеріоловеноулярний коефіцієнт.
- АМЯ – абсолютна маса язика.
- ВМЯ – відносна маса язика.
- ДА – діаметр артеріоли.
- ДК – діаметр капіляра.
- ДВ – діаметр вени.
- ДМФ – діаметр мікрофібрили.
- ДМВ – діаметр м'язового волокна.
- ІК – індекс кератинізації.
- МЦР – мікроциркуляторне русло.
- ОМ – об'єм мітохондрії.
- ОЯМ – об'єм ядра міосимпласта.
- ТЕШ – товщина епітеліального шару.
- ТРШ – товщина рогового шару.
- ТВП – товщина власної пластинки.
- ПМ – площа мітохондрії.
- ПЯМ – площа ядра міосимпласта.
- ШЕ – ширина ендомізю.
- ШП – ширина перимізю.
- ВОКМ – відносний об'єм кардіоміоцитів.
- ВОС – відносний об'єм судин.
- ВОСТ – відносний об'єм сполучної тканини.
- ДКМ – діаметр кардіоміоцитів.
- ДЯКМ – діаметр ядер кардіоміоцитів.
- КМЦ – кардіоміоцити.
- ЛШ – лівий шлуночок.
- МЛШ – маса лівого шлуночка.
- МП – маса передсердь.
- МПШ – маса правого шлуночка.

ПІ – планіметричний індекс.

ПС – площа ендокардіальної поверхні.

ПШ – правий шлуночок.

СТКМВ – стромально-кардіоміоцитарне відношення.

ЧМС – «чиста» маса серця.

ШІ – шлуночковий індекс.

ПЩСЗ – піднижньощелепна слинна залоза.

СЗ – слинні залози.

ДСЗ – дрібні слинні залози.

ВСЗ – великі слинні залози.

МЕ – мікроелементи.

Дз – діаметр зовнішній.

Дп – діаметр просвіту.

Ве – висота епітеліоцитів.

СВМ – солі важких металів.

АВК – артеріоло-венулярний коефіцієнт.

АММ – абсолютна маса м'яза.

АОМ – абсолютний об'єм м'яза.

ВММ – відносна маса м'яза.

ДА – діаметр артеріоли.

ДВ – діаметр венули.

ДК – діаметр капіляра.

ДМВ – діаметр м'язового волокна.

ДМСЧ – діаметр м'яза в середній частині.

ДМФ – діаметр міофібрили.

ДМЧ – довжина м'язового черевця.

КЯМ – кількість ядер міосимпласта.

ОМ – об'єм мітохондрії.

ОЯМ – об'єм ядра міосимпласта.

ПМ – площа мітохондрії.

ПППВ – площа поперечного перерізу м'язового волокна.

ПППМ – площа поперечного перетину м'яза.

ПЯМ – площа ядра міосимпласта.

Співвідн. I – співвідношення I.

ШЕ – ширина ендомізія.

ШП – ширина перимізія.

ЩМ – щільність м'яза.

β -ТКФ-б – β -трикальційфосфат (β -ТКФ) у формі блока (б).

Кол-СГА-Г-г – біокомпозитний кальцій-фосфатний матеріал на основі колагену (Кол) 1-го типу зі шкіри великої рогатої худоби, синтетичного гідроксилапатиту (СГА) та гентаміцину сульфату (Г) у формі гранул (г).

β -ТКФ-г – β -трикальційфосфат (β -ТКФ) у формі гранул (г).

ПГА-г – природний гідроксилапатит (ПГА) з губчастої речовини трубчастої кістки корів у формі гранул (г).

СГА- β -ТКФ-НМП-п – біфазний кальцій-фосфатний матеріал з синтетичного гідроксилапатиту (СГА), β -трикальційфосфату (β -ТКФ) і N-метил-2- піролідону (НМП) у формі пасти (п).

ВСТУП

На сьогодні забруднення навколишнього середовища є однією із найактуальніших проблем людства, яка потребує негайного вирішення [1]. Із кожним роком кількість нових поллютантів невинно збільшується, а поширеність шкідливого впливу раніше відомих стрімко зростає. З'являються не лише професійні захворювання, але й екологічна патологія та екологічні хвороби. Адаптаційні можливості людського організму значні, але не безмежні. Під впливом ксенобіотиків постійно відбуваються непомітні, невиражені зміни (порушення, перетворення, трансформації) в органах і тканинах, у структурах з високим метаболізмом, переходячи до явної патології на молекулярному та клітинному рівнях, а згодом і на макрорівні [2;3]. Приховані патології з часом стають явними.

На сьогодні основними забрудниками довкілля є важкі метали, рівень яких перевищує допустимі норми в багатьох регіонах України та світу [4]. У північному регіоні Сумської області (Шосткинський, Ямпільський та Середино-Будський райони) у ґрунті та водоймищах спостерігається збільшення вмісту іонів міді, цинку, заліза, марганцю, хрому та свинцю, концентрації яких значно перевищують ГДК [5;6]. Учені всього світу приділяють велике значення вивченню негативної дії важких металів на організм людини і тварин [7;8;9]

Дослідниками всього світу впродовж останніх десятиліть проводяться ретельні вивчення різних механізмів патогенного впливу токсичних металів та їх солей на організми живих істот у цілому та на функціонування і структуру окремих тканин, органів та систем. На сьогодні досить детально вивчена дія солей важких металів на органи дихальної, опорно-рухової, ендокринної, серцево-судинної, нервової та сечостатевої систем [10;11;12;13;14;15].

У клінічній практиці досить часто спостерігається патологія водно-електролітного балансу організму, що може ускладнювати чи порушувати перебіг структурно-функціонального стану язика людей [16]. Водночас надзвичайно мало інформації про вплив дегідратаційного синдрому організму на

язик, а також можливість використання вітамінів А та Е для корекції несприятливої дії порушень водно-електролітного обміну у реадаптаційному періоді. Ліквідація цього недоліку дозволить вчасно провести профілактично-лікувальні заходи щодо захисту структурно-функціонального стану тканин язика під час дії несприятливих професійних факторів або внаслідок захворювань, пов'язаних із дегідратаційним синдромом.

Розлади водно-електролітного балансу супроводжують значну кількість захворювань ендокринної, сечовидільної, серцево-судинної систем та щодня мають місце в клінічній практиці, зумовлюючи порушення структури та функції органів.

Відомо, що вміст води та електролітів змінюється протягом життя, тому реакція організму на розлади водно-сольового балансу може бути неоднозначною в залежності від віку [17;18].

Одним з основних завдань сучасної морфології є пошук засобів нівелювання впливу несприятливих чинників на міокард, а саме, оптимальних кардіопротекторів [19]. Тому актуальним є вивчення вікових особливостей морфофункціонального стану організму за умов гіпергідратаційних порушень водно-сольового балансу та визначення шляхів корекції структурних змін.

Травма кістки зазвичай спричиняє порушення структури не лише кісткової тканини, а й судин, нервів і м'яких тканин, що знаходяться усередині чи оточують пошкоджений орган [20;21].

Зважаючи на складність процесів, що лежать в основі репаративного остеогенезу, безліч факторів здатні впливати на перебіг регенерації кісткового дефекту. За даними різних авторів, від 5 до 15 відсотків травм проходять із порушенням термінів загоєння або закінчуються формуванням неповноцінного кісткового мозоля [22].

Серед чинників, здатних впливати на процеси репаративного остеогенезу, досліджені як ендогенні (інфекційні захворювання, цукровий діабет, порушення кровообігу, ендокринні розлади тощо), так і екзогенні фактори (променеві

ураження, надлишок солей важких металів, пестицидів, нітратів, тютюновий дим тощо) [23;24;25;26].

Особливе місце серед факторів, що впливають на перебіг репаративної регенерації, займає вік. Відомо, що кількість мезенхімальних клітин, здатних брати участь у процесах відновлення кістки, зменшується пропорційно віку [27]. При цьому є дані щодо зменшення чутливості ефекторних клітин, які виділяють фактори росту, тобто відбувається зменшення кількості сигнальних молекул, що беруть участь у процесі остеогенезу [26]. Разом із тим процеси ремоделювання з віком зсуваються у бік переважання резорбції, що також негативно впливає на процеси відновлення втраченої кісткової тканини.

Незважаючи на численні дослідження впливу вікового фактора на перебіг репаративного остеогенезу, залишаються невирішеними питання біомеханічного оцінювання травмованої кістки та зв'язку параметрів міцності зі змінами мінерального гомеостазу кісткової тканини.

Трансплантація кісткової тканини має багатовікову історію – роки значних успіхів. Однак, незважаючи на це, під час авто- і алотрансплантації виникають ускладнення – ось чому сьогодні підвищився інтерес до імплантаційних матеріалів, які витісняють трансплантаційні з клінічної практики. Особливу увагу при цьому приділяють так званим біогенним (похідні природних біологічних субстратів) і біосумісним (небіологічного походження) кальцій-фосфатним остеопластичним матеріалам [28;29]. Однак, незважаючи на великий арсенал засобів впливу на загоєння кісткових дефектів, немає ідеального остеопластичного матеріалу, який би за варіантами впливу на репаративний остеогенез наблизився до автокістки [30]. Це означає, що у кожній конкретній клінічній ситуації лікар повинен обирати оптимальний остеопластичний препарат для конкретного клінічного випадку.

Мета дослідження. Вивчити вікові закономірності морфологічних перетворень внутрішніх органів і довгих трубчастих кісток за умов впливу порушень водносолевого обміну і мікроелементозів і провести аналіз відновлювальних змін порушеного морфогенезу при застосуванні коректорів.

Матеріали та методи дослідження. Дослідження виконано на 560 білих щурах самцях трьох вікових груп: молодого (3 місяці), зрілого (8 місяців) та старечого (22 місяці) віку. Вибір щурів як біологічної моделі обумовлений рядом спільних особливостей будови і функції багатьох систем щура та людини [31].

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно вимогам Європейської конвенції по захисту хребетних тварин (Страсбург, 18.03.1986 р.), директивам Європейського парламенту та ради ЄС від 22.09.2010 р. та "Загальним етичним принципам експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.). Комісією з питань біоетики медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 1 від 28 серпня 2015 р.) не виявлено порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи.

Усі тварини були поділені на 2 серії: експериментальну та контрольну. Контрольні щури знаходились на звичайному питному і харчовому раціоні. Для моделювання екзо- і ендогенних чинників буди вибрані дегідратаційні і гіпергідратаційні порушення водно-сольового обміну (визначали зміни у тканинах язика і міокарі), вживання підвищеного вмісту солей важких металів визначали при дослідженні слинних залоз і посмугованих м'язів, вікові особливості були досліджені на неушкоджених і травмованих кістках скелета в постнатальному онтогенезі і вплив кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів були досліджені при порівняльному морфологічному аналізі динаміки загоєння дефекту стегнової кістки скелету.

Окремо були досліджені відновлювальні процеси при застосуванні коректорів «вітаміни А і Е», Нексікора, мельдонія, альфа-ліполієвої кислоти.

В нашому дослідженні були використані наступні методи дослідження:

- органометрія – для визначення вагових та планиметричних параметрів;
- мікроскопічний – для виявлення структурних змін шляхом виготовлення гістологічних препаратів досліджуваних тканин з забарвленням гематоксилін-еозином і пікрофуксином по Ван Гізон;

- морфометрія - для виявлення кількісних параметрів морфологічних змін;
- спектрофотометрія – для вивчення хімічного складу досліджуваних органів;
- електронна мікроскопія – для визначення ультраструктури та тривимірної будови органів;
- комп'ютерна томографія – для визначення рентгенологічної динаміки загоєння кісткового дефекта;
- статистичний – для визначення достовірності одержаних відмінностей кількісних показників.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

1 Структурні зміни язика за умов зневоднення організму

Досліджуючи органометричні показники язика за впливу зневоднення, ми виявили, що ці зміни мали чітку залежність від виду дегідратації. Так, за впливу загального зневоднення АМЯ впродовж усього експерименту мала тенденцію до зменшення та в кінці дослідження стала меншою на 32,44 % ($p = 0,0001$). У групі щурів, які зазнали впливу клітинного зневоднення, АМЯ за легкого ступеня навпаки збільшилася на 3,31 % ($p = 0,3159$), але в подальшому також мала схильність до зниження і досягала 17,71 % ($p = 0,0001$).

Вивчення лінійних розмірів язика піддослідних щурів показало, що за впливу загального та позаклітинного зневоднення найбільше змінилася його товщина. При цьому найменші зміни відбулися у тварин, які перебували на повністю безсольовій дієті. Так, у щурів за впливу важкого ступеня загальної дегідратації ТЯ зменшилася на 22,96 % ($p = 0,0042$). За умов впливу позаклітинного зневоднення в кінці дослідження зменшення ТЯ становило 19,85 % ($p = 0,0307$). У тварин, які як питво отримували 1,5 % розчин натрію хлориду, серед лінійних розмірів були виявлені найвагомійші відхилення у показниках ширини язика за дії легкого ступеня, а за впливу важкого ступеня найбільше змінилася його товщина.

За допомогою двофакторного дисперсійного аналізу встановлено, що вплив ступеня дегідратації на АМЯ був більш переконливим і становив 71,48 %. При цьому вплив виду дегідратації дорівнював 24,46 %, а взаємодія факторів становила лише 4,06 %. Під час дослідження ВМЯ, навпаки, найвагомійшим був взаємовплив факторів на рівні 58,42 %, тоді як ступінь та вид зневоднення становили 34,83 та 6,74 % відповідно. Аналіз лінійних розмірів засвідчив подібну картину, як і при вивченні АМЯ.

Під час вивчення гістологічних препаратів слизової оболонки язика щурів за умов впливу легкого ступеня загальної дегідратації не було виявлено істотних мікроскопічних змін. При наростанні зневоднення організму відбувалося

порушення структурно-функціональної диференціації клітин епітелію слизової оболонки язика і процесів кератинізації, що призводило до формування масивного рогового шару та його надмірної десквамації. На пізніх етапах дослідження спостерігалось поглиблення дегенеративно-атрофічних процесів. Клітинні шари були вагомо стоншені та ущільнені, спостерігалися деформовані шипуваті клітини та кератиноцити зернистого шару, що мали просвітлену цитоплазму й дезінтегровані ядра. Аналіз мікропрепаратів язика щурів за умов впливу клітинного зневоднення вже на ранніх стадіях експерименту показав зміни, що полягали в розвитку набрякових процесів, особливо в інтерстиціальних просторах, та порушенні впорядкованого розподілу клітин епітелію слизової оболонки язика. При подальшому дослідженні морфологічні перебудови характеризувалися деформацією, структурною дезорганізацією епітеліоцитів та передчасним їх руйнуванням. Під час вивчення слизової оболонки язика щурів, які зазнали легкого ступеня позаклітинного зневоднення, було виявлено ознаки набряку епітеліальних клітин, які на світлооптичному рівні проявляли себе збільшенням площі та просвітленням цитоплазми, що містила велику кількість вакуоль та мікропіноцитозних міхурців. У базальному шарі на відмінну від попередньої групи відзначалися поодинокі клітини на стадії мітозу. При подальшому дослідженні гістологічна картина слизової оболонки язика характеризувалася поглибленням поліморфних змін. Клітини зменшувалися в розмірах, втрачалася чітка межа між епітеліальними шарами, зернисті клітини зазнавали лізису, гранули кератогіаліну були представлені лише у вигляді поодиноких дрібних скупчень, утворювалися масивні молоді пласти рогового шару.

Аналіз ТЕШ за умов загальної дегідратації показав його зменшення та в кінці експерименту цей показник став меншим на 19,31 % ($p = 0,0001$). У тварин, які зазнали клітинного зневоднення, на початку дослідження ТЕШ, навпаки, збільшилася на 3,86 % ($p = 0,0791$) та в подальшому набула схильності до зменшення і після 30 днів експерименту стала меншою лише на 7,12 % ($p = 0,0034$). За умов впливу позаклітинної дегідратації зміни ТЕШ язика щурів,

як і в групі загального зневоднення мали тенденцію до зменшення, але з меншою інтенсивністю.

Дослідження показників ТРШ та ІК слизової оболонки язика за умов впливу загальної та позаклітинної дегідратації виявив тенденцію до їх збільшення, але в різних ступенях. Так, при перебуванні щурів на повністю безводній дієті упродовж 10 днів ТРШ та ІК стали більшими на 11,75 % ($p = 0,0007$) та 38,34 % ($p = 0,0001$) відповідно. За умов впливу позаклітинного зневоднення ТРШ та ІК на останньому терміні експерименту зросли на 22,36 % ($p = 0,0001$) та 41,99 % ($p = 0,0001$). Дослідження слизової оболонки язика щурів, які як питво отримували 1,5 % сольовий розчин упродовж 10 днів, показало, що ТРШ збільшилася лише на 2,85 % ($p = 0,2471$), тоді як на 30-й день досліду цей показник зріс на 14,11 % ($p = 0,0002$). При цьому ІК на початкових термінах експерименту зменшився на 1,08 % ($p = 0,7563$) та в подальшому набув тенденції до зростання і становив на 22,72 % ($p = 0,0001$) більше від контрольного показника.

Щодо ТВП слизової оболонки язика, то за умов впливу загальної дегідратації її товщина зменшувалася впродовж усього експерименту і на 10-й день досліду стала на 31,89 % ($p = 0,0001$) менше від контрольного показника. У щурів, які зазнали клітинного зневоднення легкого ступеню ТВП зросла на 6,46 % ($p = 0,2094$). За впливу важкого ступеня клітинного зневоднення ТВП зменшилася на 11,78 % ($p = 0,0231$). Перебування тварин за умов впливу позаклітинної дегідратації ТВП, як і в групі загального зневоднення, мала тенденцію до зменшення, але з меншою інтенсивністю. Так, після 3 місяців експерименту її товщина стала меншою на 19,74 % ($p = 0,0009$) порівняно з інтактною групою тварин.

Під час дослідження судин мікроциркуляторного русла слизової оболонки язика за умов впливу середнього ступеня загального зневоднення було виявлено звуження їх просвітів, спустошення капілярів та формування гіповаскулярних зон. Вивчення мікросудин за впливу важкого ступеня дегідратації показало продовження звуження їх просвітів та локальні периваскулярні крововиливи. В

окремих капілярах просвіти лімітувалися аж до повної облітерації. При моделюванні легкого ступеня клітинного зневоднення в слизовій оболонці язика спостерігалися повнокровні судини МЦР із набряклими стінками та дещо розширеними просвітами. За умов впливу важкого ступеня цієї дегідратації просвіти деяких венул були спустошеними, а капілярів – облітерованими. Спостерігалися артеріоли, судинна стінка яких була потовщена та набрякла. Зміни в мікросудинах слизової оболонки язика за впливу позаклітинного зневоднення, також характеризувалися звуженням їх просвітів, збільшенням кількості піноцитозних міхурців, везикул комплексу Гольджі та розширенням цистерн гранулярного ендоплазматичного ретикулула в цитоплазмі ендотеліоцитів.

У працях К. Ш. Ханахмедова та М. А. Магомедова (2007) показано негативний вплив зневоднення на лімфатичні капіляри та судини м'язової частини діафрагми, що полягали в зменшенні їх просвітів, появою локальних ампулоподібних розширень, пікнозом ядер ендотеліоцитів, підвищенням проникності стінок ініціальних лімфатичних ланок, виявленням формених елементів крові у просвітах лімфатичних судин з наростанням вираженості цих змін в міру збільшення терміну зневоднення.

Морфометричне дослідження ДА, ДК та ДВ у групі щурів, яким моделювали загальне та позаклітинне зневоднення, виявило їх зменшення від контрольних показників. При цьому в першій групі ці зміни були більш інтенсивними, і за умов важкого ступеня ДА став меншим на 21,31 % ($p = 0,0001$), ДК – на 31,07 % ($p = 0,0001$) та ДВ – на 25,46 % ($p = 0,0001$). АВК збільшився на 5,51 % ($p = 0,1851$). Показники морфометрії судин МЦР слизової оболонки язика тварин, яким моделювали клітинну дегідратацію, на початку експерименту мали тенденцію до зростання, а в кінці дослідження набували менших значень, ніж у контролі. Так, за умов важкого ступеня ДА став меншим на 8,64 % ($p = 0,0001$), ДК – на 11,53 % ($p = 0,0465$), ДВ – на 15,41 % ($p = 0,0001$), а АВК збільшився на 7,94 % ($p = 0,07$).

Двофакторний дисперсійний аналіз засвідчив майже однакову силу впливу виду дегідратації та їх ступенів на зміни морфометричних розмірів мікросудин слизової оболонки язика. Так, для ДА вплив ступеню зневоднення був на рівні 52,22 %, а її вид – на 46,72 %. Дещо іншу картину спостерігали під час дослідження ДК, а саме для нього переважний вплив мав вид дегідратації, який становив 55,01 %. Для АВК найвагомим було поєднання цих факторів, що становило 48,97 %. При цьому вплив ступеня дорівнював 36,76 % (рис. 1.1).

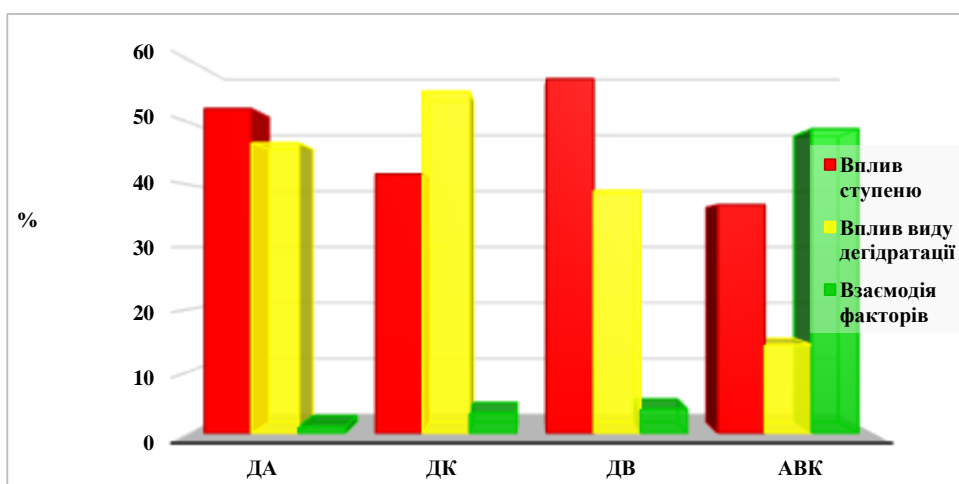


Рисунок 1.1- Дисперсійний аналіз впливу виду дегідратації, її ступенів та взаємодії цих факторів на морфометричні показники судин мікроциркуляторного русла слизової оболонки язика щурів зрілого віку

Дослідження власного м'яза язика щурів за умов загального зневоднення показало зменшення мітохондрій із дезорієнтованими та фрагментованими кристами. Також поряд із дистрофічно зміненими мітохондріями виявлялися значно гіпертрофовані їх форми зі зруйнованими кристами та просвітленим матриксом. Сполучнотканинні прошарки між м'язовими волокнами були дуже стоншеними. Вивчення препаратів м'яза язика тварин, яким моделювали клітинну дегідратацію легкого ступеня, виявило розширення сполучнотканинних прошарків між м'язовими волокнами, локальне стоншення пучків міофібрил. При збільшенні часу впливу клітинного зневоднення у м'язі язика тварин спостерігали деформовані ядра міосимпластів, що містили електронно-щільний матрикс з ознаками його лізису. Каріолема утворювала велику кількість дрібних

інвагінацій та мала вогнища руйнування. Інтерстиціальні простори між м'язовими волокнами мали ознаки набряку та розшаровані пучки колагенових волокон. Аналіз зразків м'яза язика щурів, які зазнали позаклітинного зневоднення, показав велику кількість вакуолей, вторинних лізосом та поодинокі осміофільні включення у сакроплазмі.

У працях із дослідження морфологічної перебудови скелетних м'язів щурів за впливу дегідратації організму Т. М. Мосендз та Б. М. Мицкан (2012) було виявлено інтенсивне ущільнення ендо- та перимізію, високу електронно-оптичну щільність саркоплазми більшості м'язових волокон, велику кількість піноцитозних пухирців, стоншення та вогнищеву дезінтеграцію міофібрил, зменшення мітохондрій в розмірах, ущільнення їх матриксу та дезінтеграцію крист.

Дослідження ДМВ язика щурів за умов впливу загального зневоднення показало його зменшення на 27,93 % ($p = 0,0009$) – за тяжкого ступеня. При перебуванні тварин на повністю безсолевій дієті впродовж 1 місяця показник ДМВ, навпаки, збільшився на 4,23 % ($p = 0,5598$), а вже після 3 місяців став меншим на 17,56 % ($p = 0,0191$). У щурів, яким моделювали клітинну дегідратацію, на ранньому терміні дослідження показник ДМВ, як і в попередній групі, збільшився, але на 5,71 % ($p = 0,4379$), а в кінці експерименту зменшився на 14,38 % ($p = 0,0483$).

Аналіз ультрамікроскопічних параметрів будови м'яза язика групи тварин, яким моделювали загальне зневоднення, виявив, що після впливу тяжкого ступеня ДМФ, ОЯМ та ОМ зменшилися на 8,56 % ($p = 0,0064$), 19,35 % ($p = 0,028$) та 12,43 % ($p = 0,266$) відповідно. У щурів, які зазнали впливу легкого ступеня позаклітинної дегідратації, ДМФ збільшився на 2,53 % ($p = 0,36$), ОЯМ – на 5,51 % ($p = 0,5335$) та ОМ – на 2,36 % ($p = 0,8395$). При подальшому впливі зневоднення ці показники мали схильність до зменшення. Під час дослідження цих показників у щурів за умов впливу клітинної дегідратації була виявлена така ж сама тенденція, як і в групі загального зневоднення, але з більшою

інтенсивністю. Так, за тяжкого ступеня ДМФ зменшився на 11,21 % ($p = 0,0011$), ОЯМ – на 23,41 % ($p = 0,0101$) та ОМ – на 15,65 % ($p = 0,1627$).

Вивчаючи морфофункціональний стан гемомікроциркуляторного русла скелетних м'язів при сублетальній дегідратації Т. М. Мосендз виявила достовірне зменшення діаметрів мікрогемосудин. Максимальне зменшення спостерігалось у гемокапілярній ланці – на 52 % ($p \leq 0,05$), виражене – у посткапілярній і венулярній ланках – 24 і 20 % ($p \leq 0,05$) і порівняно менше – у резистивних судинах. Крім того, вчена виявила локальні геморагії, підвищення судинної проникливості, що виявляється плазматичним просяканням стінок капілярів та явищами перивазального набряку. Окремо авторка наголошувала на тому, що за умов впливу тяжкого ступеня дегідратації частина кровоносних капілярів була редукованою, з'являлися безсудинні або малосудинні зони, просвіти капілярів та венул були різко зменшеними, деформувалися їх стінки.

Під час вивчення діаметрів просвітів мікросудин м'яза язика щурів ми виявили максимальне зменшення в капілярній ланці. За умов впливу тяжкого ступеня загального зневоднення ДК зменшився на 41,26 % ($p = 0,0003$). ДК м'яза язика щурів, яким моделювали тяжке клітинне зневоднення, став меншим на 19,17 % ($p = 0,0498$). Аналіз просвітів капілярів м'яза язика тварин, які зазнали впливу позаклітинної дегідратації, показав їх зменшення на 19,27 % ($p = 0,0488$).

Під час спектрального дослідження м'яза язика щурів усіх груп були виявлені різні результати концентрацій певних йонів металів залежно від впливу виду зневоднення на організм піддослідних щурів. Так, за дії загального зневоднення в язиці щурів упродовж усього експерименту спостерігали тенденцію до зменшення всіх досліджуваних елементів. Так, за тяжкого ступеня вміст натрію зменшився на 46,37 % ($p = 0,0001$), калію – на 35,29 % ($p = 0,0001$). Показник рівня кальцію став меншим на 31,74 % ($p = 0,0004$), цинку – на 22,17 % ($p = 0,0001$), міді – на 38,85 % ($p = 0,0001$), заліза – на 41,57 % ($p = 0,0001$), магнію – на 28,12 % ($p = 0,0001$) та марганцю – на 29,64 % ($p = 0,0001$). Хіміко-аналітичний аналіз язика щурів, які піддавалися впливу тяжкого ступеня клітинного зневоднення виявив збільшення вмісту натрію та заліза на 47,34 % (p

= 0,0001) та 7,15 % ($p = 0,0038$). При цьому концентрація калію зменшилася на 22,86 % ($p = 0,003$), кальцію – на 20,56 % ($p = 0,0089$), марганцю – на 32,79 % ($p = 0,0001$), міді – на 40,62 % ($p = 0,0001$) та цинку – на 12,69 % ($p = 0,0026$). Уміст магнію змінився найбільше і став меншим на 39,47 % ($p = 0,0001$). Спектрофотометричне дослідження язика щурів, які зазнали впливу важкого ступеня позаклітинного зневоднення, також мало свої характерні закономірності. Так, уміст натрію зменшився на 58,29 % ($p = 0,0001$), калію – на 41,29 % ($p = 0,0001$), кальцію – на 27,21 % ($p = 0,0013$) та міді – на 28,85 % ($p = 0,0001$). При цьому концентрація магнію, марганцю, цинку та заліза збільшилася на 15,16 % ($p = 0,0002$), 16,81 % ($p = 0,0025$), 11,17 % ($p = 0,0112$) та 4,32 % ($p = 0,0443$).

Ультрамiкроскопiчне дослідження язика щурів із використанням сканувальної електронної мiкроскопiї за умов впливу загального зневоднення організму виявило зміни слизової оболонки язика, які мали вигляд глибоких її втяжiнь, деформуванні грибоподiбних та жолобуватих сосочкiв, утягненні у товщу сосочка смакових бруньок, скручення та переплiтання багатожильних сосочкiв, потовщення рогового шару, який злущувався значними пластами. Під час вивчення слизової оболонки язика щурів, які зазнали впливу клітинної дегiдратацiї, було виявлено набряклі ниткоподiбні сосочки. Валики жолобуватих сосочкiв згладжувалися та зрiвнювалися по висоті зі смаковою брунькою, яка була повністю покрита роговими нашаруваннями. Грибоподiбні сосочки набували кратероподiбної форми. Дослідження слизової оболонки язика щурів, які перебували на повністю безсольовій дiеті, показало значно ороговілі ділянки епiтелію, листоподiбні сосочки мали зазубрені, плоскі верхівки, основа багатожильних сосочкiв була повністю огорнута роговими нашаруваннями, грибоподiбні сосочки набували увiгнутої форми, смакові бруньки звужувалися.

Аналіз ультраморфометричного дослідження сосочкiв язика щурів за умов впливу загальної та позаклітинної дегiдратацiї показав однакову схильність до зменшення їх показникiв, окрім ТРШ. Так, у щурів, які перебували на повністю безсольовій дiеті впродовж 3 мiсяцiв найбільше довжина змінилася у НС на верхівці язика та стала меншою на 10,28 % ($p = 0,0008$). ДО зазнав найбільших

змін у ГС та зменшився на 10,81 % ($p = 0,0011$). ТРШ найвиразніше збільшилася у ниткоподібних сосочків усіх видів, сягнувши найбільшого значення на рівні 12,85 % ($p = 0,3074$) у НС на спинці язика. За впливу загального зневоднення також найбільше змінився ДО у ГБ, а ДС – у НС на верхівці язика. ТРШ мала однакову закономірність із попередньою групою, але найбільше змінилася у НС на верхівці язика і становила 14,32 % ($p = 0,041$). Вивчення сосочків язика щурів, які зазнали клітинного зневоднення легкого ступеню виявило зменшення довжини усіх сосочків. При цьому ДО та ТРШ збільшилися і найбільше змінилися у ЛС. При подальшому дослідженні усі показники, крім ТРШ, набули схильності до зменшення.

Дослідження органометричних показників язика щурів після впливу тяжкого ступеня загального зневоднення на 14-ту добу реадaptaції показало, що АМЯ та ВМЯ була на 20 та 16,39 % більшою відповідно до групи тварин, яким моделювали тільки зневоднення. ДЯ, ШЯ та ТЯ також зазнали значного відновлення і стали більшими стосовно показників експериментальної групи на 3,67; 12,24 та 11,24 %. Вивчення лінійно-масових параметрів язика щурів на 14-ту добу після моделювання тяжкого ступеня клітинного зневоднення виявило, що АМЯ відновилися лише на 3,46 %, а ВМЯ стала більшою на 1,49 %. ДЯ, ШЯ та ТЯ стали більшими від показників групи тварин, які впродовж місяця вживали 1,5 % сольовий розчин, на 3,85; 7,32 та 13,81 %. Аналіз АМЯ та ВМЯ щурів на 14-ту добу реадaptaції після впливу тяжкого ступеня позаклітинної дегідратації виявив, що відновлення цих показників сягнуло на 16,78 та 11,68 % відповідно. Лінійні розміри язика також зазнали відновлення. Так, ДЯ стала більшою на 5,1 %, ШЯ – на 10,41 %, а ТЯ – на 15,73 %.

Під час гістологічного вивчення язика щурів після впливу тяжкого ступеня загального зневоднення на 14-ту добу експерименту було виявлено відновлення мітотичної активності клітин. Але водночас у шипуватому шарі відзначалися незначні мікрокістозні зміни на місці зруйнованих клітин. Також спостерігалися повнокровні просвіти венул та артеріол. Вивчення мікропрепаратів язика щурів зрілого віку після впливу тяжкого ступеня клітинного зневоднення на 14-ту добу

реадаптації показало набряк міжклітинних просторів, частина клітин мала просвітлену цитоплазму та пікнотичні ядра, базальні епітеліоцити не щільно розміщувалися між собою, зернистий шар мав малу кількість гранул кератогіаліну.

Аналіз даних гістоморфометричних показників слизової оболонки язика щурів на 14-ту добу після закінчення експерименту показав тенденцію до їх відновлення в усіх досліджуваних групах, порівняно з групами, яким моделювали тяжкий ступінь зневоднення.

Дослідження гемомікросудин слизової оболонки язика після впливу тяжкого ступеня загального зневоднення на 14-ту добу реадаптації показало відновлення ДА на 10,57 %, ДК – на 13,22 % та ДВ – на 10,83%. У щурів після впливу клітинної дегідратації на 14-ту добу ДА, ДК та ДВ стали більшими від показників групи порівняння на 2,4; 3,17 та 5,9 % відповідно. Аналіз мікросудин слизової оболонки язика щурів на 14-ту добу реадаптації після впливу тяжкого ступеня позаклітинної дегідратації виявив, що відновлення ДА відбулося на 6,4 %, ДК – на 7,73 %, ДВ – на 6,99 %.

Під час електронно-мікроскопічного та гістологічного вивчення м'яза язика щурів після впливу загального зневоднення на 14-ту добу реадаптації були виявлені стоншені сполучнотканинні прошарки, але які добре візуалізувалися, ядра міосимпастів були зменшених розмірів, мітохондрії мали зменшені розміри та щільний матрикс. Вивчення зразків м'яза язика щурів на 14-ту добу після закінчення впливу клітинного зневоднення показало ядра міосимпастів, які були майже повністю заповнені конденсованим хроматином, лише місцями навколо ядерця спостерігався дрібнозернистий хроматин, спостерігався набряк сполучнотканинних прошарків. Гістологічне дослідження м'яза язика щурів після впливу тяжкого ступеня позаклітинного зневоднення на 14-ту добу закінчення експерименту виявило судини мікроциркуляторного русла, зокрема венули, які були повнокровними. Стінки артеріол були дещо потовщеними, а їх просвіти звуженими. При електронно-мікроскопічному дослідженні були виявлені розширені елементи саркотубулярної системи. Саркоплазма містила

невелику кількість дилатованих везикул із гомогенним умістом та тонкими мембранами.

Аналіз даних мофрометричного дослідження м'яза язика щурів на 14-ту добу після закінчення експерименту показав значне відновлення його параметрів до контрольних показників. Так, ДМВ язика тварин, які зазнали впливу важкого ступеня загального зневоднення у кінці 2-го тижня реадаптації збільшився на 15,34 % відповідно від групи щурів, яким моделювали лише зневоднення. ДМФ відновився на 4,45 %, а ОЯМ та ОМ – на 6,82 та 7,21 %. У групі щурів, яким моделювали клітинне зневоднення на 14-ту добу закінчення досліду ДМВ та ДМФ стали більшими на 5,9 та 3,98 % порівняно з групою тварин, які перебували на сольовій дієті впродовж 1 місяця. Досліджуючи ОЯМ та ОМ було виявлено їх збільшення на 8,07 та 9,89 %. Вивчення показників ДМВ і ДМФ щурів за умов впливу важкої позаклітинної дегідратації на 14-ту добу закінчення експерименту показало їх відновлення на 8 та 1,94 %. Аналіз розмірів ОЯМ та ОМ виявив їх відновлення на 3,73 і 5,44 %.

Дослідження хімічного складу язика щурів після впливу важкого ступеня загального зневоднення на 14-ту добу реадаптації показало зростання концентрацій усіх шуканих елементів відповідно до групи тварин яким моделювали тільки зневоднення. Хіміко-аналітичний аналіз даних вмісту елементів у язиці щурів після впливу важкого ступеня позаклітинного зневоднення на 14-ту добу експерименту виявив відновлення концентрації натрію на 38,06 %, калію – на 29,83 %, кальцію – на 14,73 % та міді – на 17,69 %. Концентрація магнію, марганцю, цинку та заліза зменшилася на 6,34; 7,69; 2,79 і 0,57 %. Аналіз даних елементного складу язика щурів після впливу важкого ступеня клітинного зневоднення на 14-ту добу після експерименту показав зменшення концентрації натрію на 23,49 % та заліза – на 1,73 %. Уміст магнію збільшився на 28,11 %, міді – на 27,1 %, цинку – на 2,01 %, марганцю – на 25,24 % та калію – на 8,34 %.

2 Морфофункціональні перетворення міокарда за умов гіпоосмолярної гіпергідратації організму у віковому аспекті

Показники сердець тварин контрольної серії подібні до таких у інтактних тварин, що наведені в літературних джерелах [32;33], оскільки "Мінірин" не має вираженого вазопресорного ефекту та активує лише V2-рецептори вазопресину, призводячи до посилення реабсорбції води в кровоносне русло [34]. Кардіометрично за умов гіпоосмолярної гіпергідратації у щурів всіх вікових груп поступово збільшується ЧМС, і на пізній стадії експерименту є більшою за контроль на 26,83 % ($p < 0,0001$) у молодих щурів, у зрілих – на 27,27 % ($p < 0,0001$), у щурів старечого віку – на 29,38 % ($p < 0,0001$). Роздільним зважуванням виявлено поступове збільшення МП на 21,98 % ($p < 0,0001$) у молодих, на 25,35 % ($p < 0,0001$) у зрілих та на 22,89 % ($p = 0,0001$) у щурів старечого віку. Натомість, перебудова шлуночків має виражену вікову залежність. А саме, у молодих тварин при тяжкому ступені гіпергідрії МЛШ збільшується на 28,65 % ($p < 0,0001$), МПШ – на 25,77 % ($p < 0,0001$). Відповідно, ШІ не змінюється, що вказує на рівномірне зростання маси обох шлуночків. СІ в усіх вікових категоріях змінюється недостовірно. ПСПШ зростає на 18,05 % ($p = 0,0099$), що призводить до зниження ПІ на 8,98 % ($p < 0,0001$). У зрілих тварин наприкінці експерименту МЛШ є більшою за контрольний показник на 15,4 % ($p = 0,0002$) а МПШ – на 48,13 % ($p < 0,0001$), у щурів старечого віку, відповідно, на 24,48 % ($p < 0,0001$) та 45,88 % ($p < 0,0001$). У результаті, ШІ у зрілих щурів збільшується на 28,89 % ($p < 0,0001$), а у щурів старечого віку – на 17,27 % ($p < 0,0001$). Планіметричні показники тварин зрілого віку зазнають змін, подібних молодим тваринам: ПСЛШ зростає недостовірно, в той час, як ПСПШ збільшується на 29,28 % ($p < 0,0001$). ПІ знижується на 17,24 % ($p < 0,0001$) в порівнянні з контролем. У тварин старечого віку розширення порожнин шлуночків відбувається рівномірно: ПСЛШ протягом дослідного періоду зростає на 31,35 % ($p < 0,0001$), а ПСПШ – на 35,12 % ($p < 0,0001$), ПІ змінюється недостовірно.

Двофакторним дисперсійним аналізом виявлено, що МЛШ переважно залежить від впливу фактору віку тварин: 75,18 % ($p \leq 0,05$). На МПШ впливає фактор ступеня гіпергідратації: 86,98 % ($p \leq 0,05$). На МП контрольовані чинники впливають практично однаково: сила впливу фактору віку становить 40 % ($p \leq 0,05$), ступеня гіпергідратації – 33,3 % ($p \leq 0,05$). На зміни ПСЛШ значною мірою впливає вік: 76,21 % ($p \leq 0,05$), а ПСПШ в рівній мірі залежать від впливу обох контрольованих факторів: сила впливу віку становить 44,27 % ($p \leq 0,05$), а ступеня гіпергідратації – на 43,5 % ($p \leq 0,05$) (рис. 2.1).

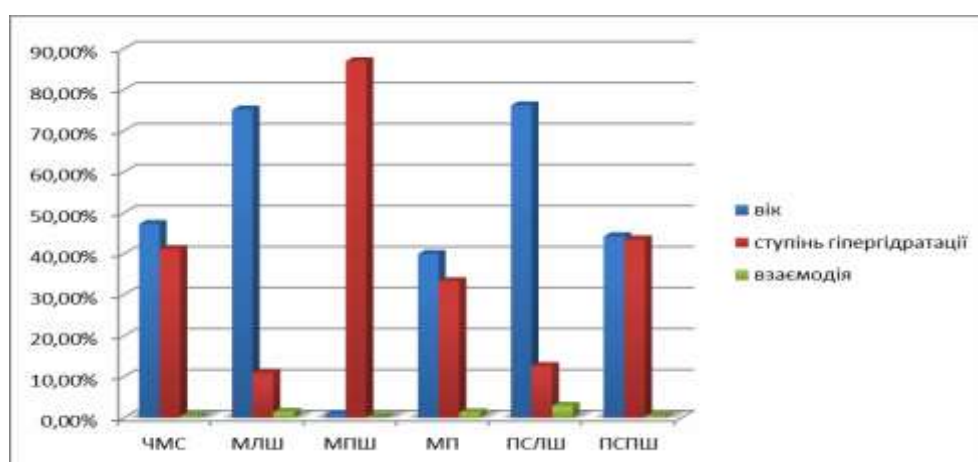


Рисунок 2.1 Двофакторний дисперсійний аналіз впливу контрольованих факторів на кардіометричні параметри серця експериментальних тварин

Отже, особливостями змін органометричних показників у експериментальних тварин молодого віку є рівномірне зростання маси камер серця та більш стрімке розширення порожнини ПШ. У щурів зрілого віку має місце переважне зростання МПШ та значне розширення його порожнини. У щурів старечого віку відмічається переважне збільшення МПШ та рівномірне розширення порожнин обох шлуночків. Значне збільшення МПШ, по-перше, пояснюється його високою гідрофільністю [35;36], по-друге, зниження онкотичного тиску плазми крові спричиняє набряк легень, гіпертензію в малому колі кровообігу та компенсаторну гіпертрофію ПШ [37;38]. Зростання маси ЛШ обумовлено збільшенням об'єму циркулюючої рідини. Збільшення об'єму циркулюючої рідини викликає розтягнення стінки передсердь, в результаті чого активується секреція передсердного натрійуретичного пептиду, а рівень

передсердного натрійуретичного пептиду корелює з гемодинамічним перевантаженням ПШ: підвищення концентрації передсердного натрійуретичного пептиду відображає прогресування дилатації ПШ [39]. Рівномірне збільшення маси шлуночків у молодих щурів пояснюється відносно більшою МПШ контрольних щурів порівняно зі зрілими та старечого віку тваринами, на що вказує ШІ ($0,45 \pm 0,002$ у зрілих та $0,54 \pm 0,005$ – у молодих). Тому ПШ молодих щурів більш адаптований до подолання гіпертензії в малому колі кровообігу [40].

Для визначення форми гіпертрофії патоморфологи враховують зміни таких показників, як СІ та ШІ: при коливаннях СІ від 3,8 до 5,0 та ШІ від 0,43 до 0,58 не йдеться мова про патологічну гіпертрофію міокарда [41]. Отже, виявлені нами протягом експерименту зміни кардіометричних показників можна вважати адаптивно- пристосувальними до зростаючого навантаження на серцевий м'яз.

На тканинному рівні в усіх вікових категоріях зміни стромального компонента проявляються периваскулярним та стромальним набряком, нерівномірністю наповнення судин, клітинною інфільтрацією. В міру зростання ступеня гіпергідрії у молодих та зрілого віку щурів відбувається накопичення колагену в стромі (стромальний фіброз) та навколо судин (периваскулярний фіброз). У тварин старечого віку при тяжкому ступені гіпергідрії відмічаються численні крововиливи та практично зникають волокна колагену в зв'язку з дегрануляцією мастоцитів з виділенням металлопротеїназ, що призводить до деградації колагенових волокон та розширення камер серця [42;43].

Зміни КМЦ проявляються поступовим посиленням хвилеподібної деформації м'язових волокон, контрактурними пошкодженнями, особливо у щурів старечого віку. Ці явища пояснюються порушенням ВЕБ, що призводить до зміни електричного мембранного потенціалу, осмотичного розтягнення клітинних мембран та підвищення їх проникненості. В свою чергу, зміна мембранного потенціалу сприяє надмірному надходженню іонів кальцію в цитоплазму, що і викликає контрактуру [44]. За градієнтом концентрації рідина з судин переміщується в КМЦ, призводячи до набряку клітин, який у щурів

старечого віку має місце вже за умов легкого ступеня гіпергідрії. Явища клітинного пошкодження проявляються нерівномірним забарвленням цитоплазми (цитоліз). Ділянки цитолізу у молодих щурів виявляються вже на ранній стадії, у зрілих – лише при досягненні ними тяжкого ступеня гіпергідрії, що вказує на незрілість мембрани КМЦ тварин молодого віку. В міру продовження дії водного навантаження м'язові волокна втрачають свою упорядкованість. Для ядер КМЦ експериментальних тварин притаманний поліморфізм та їх крайове розташування. В препаратах міокарда, забарвлених ГОФП-методом, ділянки перинуклеарної фуксинофілії з'являються у молодих та старих тварин ще при легкому ступені гіпергідрії. У зрілих щурів подібні зміни мають місце лише на пізніх стадіях експерименту. Це говорить про більшу витривалість мембран КМЦ щурів зрілого віку. Причиною ішемічного пошкодження КМЦ стає по- перше, іонний дисбаланс [45], по- друге, збільшення об'єму циркулюючої крові призводить до застою крові у венулах та гіпоксії [46].

Гістоморфометрично при легкому ступені гіпергідрії у молодих щурів зменшується ДКМПШ на 3,16 % ($p = 0,0018$), у зрілих ДКМПШ є меншим за контроль на 1,73 % ($p = 0,0314$), а ДКМЛШ – на 2,12 % ($p = 0,0188$) у результаті компресії КМЦ при накопиченні строною рідини. Водночас у щурів старечого віку відмічається збільшення ДКМЛШ на 2,28 % ($p = 0,0485$), що свідчить про раннє настання клітинного набряку. Продовження впливу водного навантаження призводить до прогресування клітинного набряку, який проявляється збільшенням ДКМ обох шлуночків. Так, при досягненні тяжкого ступеня гіпергідрії, ДКМЛШ молодих щурів зростає на 16,98 % ($p < 0,0001$), ДКМПШ – на 14,27 % ($p < 0,0001$), у зрілих, відповідно, на 12,61 % ($p < 0,0001$) та 16,88 % ($p < 0,0001$), у щурів старечого віку – на 15,44 % ($p < 0,0001$) та 15,21 % ($p < 0,0001$). ДЯКМЛШ та ДЯКМПШ за умов тяжкого ступеня гіпергідрії у молодих тварин збільшується відповідно на 3,95 % ($p = 0,0095$) та 4,78 % ($p = 0,0493$), у зрілих – на 4,01 % ($p = 0,0348$) та 6,27 % ($p = 0,0069$), у тварин старечого віку – на 6,1 % ($p = 0,0401$), та 5,05 % ($p = 0,0442$). Збільшення ДКМ обох шлуночків відбувається значно швидше за ДЯКМ. Така динаміка морфометричних

показників є ознакою компенсаторної гіпертрофії [46].

На ранній стадії експерименту у тварин усіх вікових груп відмічається збільшення ВОСТ, що пов'язано з накопиченням рідини в стромі та розволокненням сполучної тканини. Так, у молодих щурів ВОСТЛШ збільшується на 3,49 % ($p = 0,0043$), ВОСТПШ – на 5,39 % ($p = 0,0328$), у зрілих, відповідно на 3,78 % ($p = 0,0054$) та 6,47 % ($p < 0,0001$), а у щурів старечого віку – на 2,28 % ($p = 0,0265$) та 3,71 % ($p = 0,0002$). Ці дані свідчать про більшу гідрофільність ПШ. ВОСЛШ у молодих щурів є меншим за контроль на 2,56 % ($p = 0,0086$). СТКМВПШ у молодих щурів збільшується на 3,35 % ($p = 0,0259$). У зрілих тварин СПВЛШ зростає на 2,99 % ($p < 0,0001$), а СТКМВПШ – на 5,32 % ($p < 0,0001$). У щурів старечого віку СТКМВЛШ змінюється недостоєрно, а СТКМВПШ – на 3,25 % ($p = 0,0079$). Продовження впливу водного навантаження у молодих щурів викликає збільшення ВОКМЛШ на 0,56 % ($p = 0,0218$), ВОСЛШ – на 1,48 % ($p = 0,05$) та зменшення ВОСТЛШ на 7,25 % ($p = 0,0002$). СТКМВЛШ зменшується на 3,38 % ($p = 0,0168$); у міокарді ПШ ВОКМЦ є меншим за контроль на 0,39 % ($p = 0,0357$), ВОС збільшується на 1,78 % ($p = 0,0049$), а ВОСТПШ змінюється недостоєрно. СТКМВПШ є більшим за відповідний контрольний показник на 2,66 % ($p = 0,0329$), що вказує на переважання явищ клітинного набряку міокарда ЛШ та стромального набряку ПШ. Збільшення ВОС покращує трофіку міокарда молодих тварин, і є ознакою вмикання компенсаторно-приспосувальних механізмів [46]. У зрілих щурів при тяжкому ступені гіпергідрії ВОСЛШ зменшується на 3,97 % ($p = 0,0076$) та ВОСПШ на 3,24 % ($p = 0,0055$). ВОСТЛШ збільшується на 1,98 % ($p = 0,0232$), а ВОСТПШ – на 4,74 % ($p = 0,0009$). СТКМВ обох шлуночків залишається стабільним. У щурів старечого віку наприкінці експерименту зменшується ВОКМЛШ на 0,58 % ($p = 0,0115$) та ВОКМПШ – на 0,89 % ($p = 0,0008$).

Також відбувається зменшення ВОСЛШ на 2,22 % ($p = 0,0500$) та ВОСПШ – на 2,69 % ($p = 0,0384$). ВОСТЛШ зростає на 5,18 % ($p < 0,0001$), а ВОСТПШ – на 7,47 % ($p < 0,0001$). СТКМВ міокарда ЛШ та ПШ щурів старечого віку

збільшується відповідно на 3,43 % ($p = 0,0123$) та 5,36 % ($p = 0,0007$). Зниження ВОС в міокарді обох шлуночків тварин зрілого та старечого віку вказує на зниження компенсаторних можливостей міокарда з віком [47], натомість стабільність СТКМВ міокарда зрілих щурів говорить про більшу витривалість тварин цієї вікової категорії.

Двофакторним дисперсійним аналізом визначено суттєвий вплив обох контрольованих чинників на ДКМЛШ та ДКМПШ. Сила впливу фактора віку складає 55,78 % ($p \leq 0,05$) для ЛШ та 57,22 % ($p \leq 0,05$) для ПШ, а ступеня гіпергідрії – відповідно 38,53 % ($p \leq 0,05$) та 39,58 % ($p \leq 0,05$). ДЯКМ обох шлуночків переважно залежить від впливу фактора віку тварин: 40,8 % ($p \leq 0,05$) для ДЯКМЛШ та 65,14 % ($p \leq 0,05$) для ДЯКМПШ. Зміни відносних морфометричних показників виключно залежать від впливу фактора вік(рис.2.2).

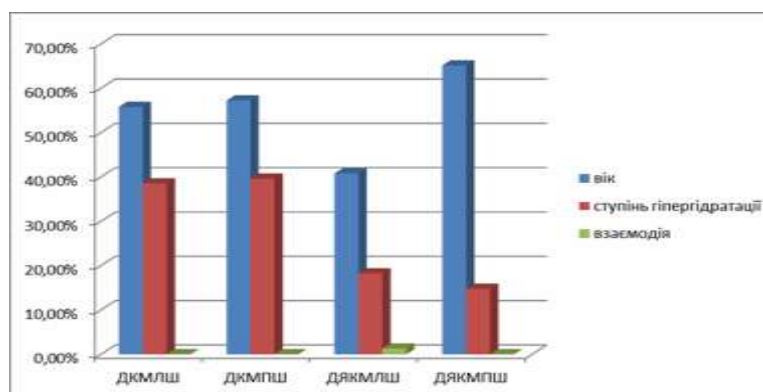


Рисунок 2.2 -Двофакторний дисперсійний аналіз впливу контрольованих факторів на діаметр кардіоміоцитів та їх ядер

Скануюча електронна мікроскопія наочно демонструє, що на поперечних зрізах міокарда молодих та зрілих тварин контрольної серії м'язові волокна розташовані компактно та паралельно одні одній, їх поперечна посмугованість добре виражена. М'язові волокна в міокарді старих щурів містяться пухко за рахунок збільшення об'єму стромального компоненту. З віком зростає щільність серцевої стінки, що пов'язано зі зменшенням кількості судин та збільшенням кількості колагену. На малих збільшеннях чітко виявляється напрямок м'язових волокон шлуночків: зовнішній та внутрішній поздовжні та середній коловий.

При досягненні важкого ступеня гіпергідрії в усіх вікових категоріях зміни КМЦ проявляються потовщенням м'язових волокон, але у молодих та зрілих тварин посилюється їх поперечна посмугованість, що є ознакою гіпертрофії за рахунок збільшення кількості саркомерів, тоді як у щурів старечого віку подібного явища не спостерігається, а збільшення їх товщини відбувається за рахунок набряку. У зрілих тварин м'язові волокна переважно зберігають свою направленість, в той час як у молодих та старечого віку щурів виявляється їхня дезорієнтація та хвилеподібна деформація, що свідчить про більш глибокі пошкодження КМЦ. Щодо строми спостерігається найбільш виражений набряк у тварин старечого віку, волокна колагену поодинокі, в той час, як у щурів інших вікових категорій кількість колагену в стромі ЛШ збільшується. Це підтверджують дані світлової мікроскопії. У молодих тварин судини повнокровні, в той час як у щурів зрілого та старечого віку кількість судин зменшена та відмічається їх запусніння.

Вікові зміни хімічного складу серця щурів контрольної групи характеризуються зменшенням вмісту води з $81,13 \pm 0,94$ % у 3-місячних щурів до $74,85 \pm 0,78$ % у 22-місячних щурів, зниженням вмісту цинку на 20,35 % ($p < 0,0001$), заліза на 31,49 % ($p < 0,0001$), магнію на 21,85 % ($p < 0,0001$), натрію на 10,99 % ($p < 0,0001$) та збільшенням вмісту кальцію на 17,56 % ($p < 0,0001$). При моделюванні гіпоосмолярної гіпергідратації в усіх вікових категоріях вміст води достовірно збільшується при досягненні тваринами середнього ступеня гіпергідрії та є більшим за контрольний показник у молодих щурів на 8,26 % ($p = 0,0355$), у 8-ми місячних – на 8,14 % ($p = 0,0092$), а у 22-місячних – на 7,58 % ($p = 0,0182$). При продовженні дії ушкоджувального чинника гідратація серця зростає у молодих щурів на 14,53 % ($p = 0,0006$), у зрілих – на 15,75 % ($p < 0,0001$), у щурів старечого віку – на 14,83 % ($p = 0,0002$). За умов гіпоосмолярної гіпергідратації найістотніше знижується концентрація в серці натрію. Вже в ранні терміни експерименту у молодих щурів його вміст на 5,28 % ($p = 0,0072$) менший в порівнянні з контролем, у зрілих щурів – на 3,63 % ($p = 0,0270$), у щурів старечого віку знижується не лише вміст натрію, а і вміст калію, відповідно, на 6,31 % ($p = 0,0097$) та на 3,22 % ($p = 0,0472$), що

говорить про раннє пошкодження мембрани КМЦ у щурів даної вікової групи. При середньому ступені гіпергідрії у молодих тварин рівень натрію стає меншим за контроль на 7,13 % ($p = 0,0005$), калію – на 5,9 % ($p = 0,0168$); у зрілих тварин знижується вміст натрію на 6,97 % ($p = 0,0043$) та калію на 4,63 % ($p = 0,0205$). У щурів старечого віку знижується вміст всіх досліджуваних елементів: рівень натрію є меншим за контроль на 9,68 % ($p = 0,0018$), калію – на 8,78 % ($p = 0,0031$), цинку – на 8,77 % ($p = 0,0146$), заліза – на 7,15 % ($p = 0,0454$), магнію – на 6,33 % ($p = 0,0452$). Найістотніші зміни хімічного складу серця тварин спостерігаються при настанні тяжкого ступеня гіпергідрії. У щурів молодого віку відбувається зниження вмісту всіх досліджуваних елементів, а саме, натрію – на 10,75 % ($p < 0,0001$), калію – на 5,9 % ($p = 0,0276$), магнію – на 8,32 % ($p = 0,0233$), кальцію – на 7,06 % ($p = 0,0470$), цинку – на 7,67 % ($p = 0,0014$) та заліза – на 6,55 % ($p = 0,0210$). У зрілих щурів рівень натрію зменшується на 8,97 % ($p = 0,0009$), калію – на 6,73 % ($p = 0,0010$), кальцію – на 6,26 % ($p = 0,0401$), магнію – на 7,39 % ($p = 0,0395$), заліза – на 6,73 % ($p = 0,0239$) та цинку – на 6,95 % ($p = 0,0349$). У щурів старечого віку концентрація натрію є меншою за контроль на 14,77 % ($p < 0,0001$), калію – на 12,14 % ($p = 0,0002$), заліза – на 9,61 % ($p = 0,0033$), магнію – на 11,47 % ($p = 0,0038$), цинку – на 10,74 % ($p < 0,0001$) та кальцію – на 10,7 % ($p = 0,0396$). Такі зміни хімічного складу серця свідчать про глибокі порушення ВЕБ у тварин старечого віку. Слід зазначити, що за умов гіпоосмолярної гіпергідратації зменшення концентрації хімічних елементів є відносним внаслідок їх розведення рідиною, що накопичується в тканинах [38]. Вміст натрію в серці залежить від фактору ступеня гіпергідрії –54,47 % ($p \leq 0,05$). На зміни концентрації калію, цинку та магнію впливає як фактор ступеня гіпергідрії, так і сила впливу фактора віку. Сила впливу фактору ступеня гіпергідрії на вміст калію становить 40,72 % ($p \leq 0,05$), цинку – 47,19 % ($p \leq 0,05$), магнію – 24,72 % ($p \leq 0,05$). Сила впливу фактора віку на рівень цих елементів дорівнює 30,55 % ($p \leq 0,05$), 36,07 % ($p \leq 0,05$), 19,89 % ($p \leq 0,05$). На вміст заліза та кальцію в серці переважно впливає фактор віку: відповідно, 77,26 % ($p \leq 0,05$) та 55,65 % ($p \leq 0,05$).

3 Морфологічні перетворення органів за умов впливу мікроелементозів організму

3.1 Слинні залози

Вікові перетворення піднижньощелепної слинної залози інтактних щурів проявляються у вигляді зміни органо-, морфо-, мікро- та ультрамікроскопічних показників за рахунок збільшення маси, об'єму, зовнішнього діаметра та діаметра просвіту проток, висоти епітеліоцитів у щурів від молодого до зрілого віку. У щурів старечого віку відбувається зменшення лінійно-масових показників ПЩСЗ за рахунок вікової інволюції залози, незначного збільшення вмісту свинцю, заліза, міді, хрому, марганцю та зниження рівня цинку. Ці показники збігаються з даними, наведеними в літературних джерелах [48;49].

Під час дослідження органометричних показників ПЩСЗ тварин виявлено, що вплив СВМ призводить до зменшення всіх лінійно-масових показників досліджуваного органа. Найбільш виражений вплив СВМ на лінійно-масові показники ПЩСЗ усіх вікових груп спостерігався у пізні терміни експерименту. Після 2-місячного впливу на наступну добу після експерименту маса ПЩСЗ щурів молодого віку зменшилася на 7,75 % ($p = 0,0001$), зрілого віку – на 6,37 % ($p = 0,0001$) відповідно до контрольних значень. У тварин старечого віку токсичний вплив солей важких металів на зміни в масі залози виявився найменшим порівняно з іншими віковими групами. Так, зменшення маси відповідно до контролю відбулося на 5,87 % ($p = 0,0086$).

Визначальним чинником на інтенсивність патологічних змін піднижньощелепної слинної залози є первинний тривалий вплив солей важких металів. При подальшому впливі цих полютантів відбувається наростання патологічних змін, але менш інтенсивно порівняно з першими термінами експерименту.

Найбільшого відновлення маси піднижньощелепної слинної залози на 21 - шу добу реадaptaції зазнали щури молодого віку після закінчення місячного експерименту. Зменшення маси відбулося лише на 1,77 % ($p = 0,1549$) порівняно

із тваринами контрольної групи. У тварин зрілого віку зменшення маси ПЩСЗ відбулося на 2,8 % ($p = 0,0037$). У тварин старечого віку відновлення маси після припинення надходження СВМ виявилось найменшим і становило 3,59 % ($p = 0,0043$).

Разом зі зменшенням маси ПЩСЗ відзначається зміна лінійних показників ПЩСЗ. У тварин молодого віку довжина, ширина і товщина ПЩСЗ мали найбільші відхилення за умов дії солей важких металів упродовж одного місяця на наступну добу після закінчення експерименту. Так, зменшення їх показників відбулося на 4,96 ($p = 0,0018$), 10,13 ($p = 0,0001$) та 9,53 % ($p = 0,0117$) відповідно. На наступну добу після 2-місячного експерименту у тварин молодого віку довжина, ширина і товщина зменшилися щодо контролю на 7,02 % ($p = 0,0054$), ширина – на 13,55 % ($p = 0,0001$), товщина – на 12,65 % ($p = 0,0249$). Але найбільшого відновлення ці показники набували на 21-шу добу після одно місячного моделювання мікроелементозу, коли зменшення довжини ПЩСЗ відбулося лише на 2,76 % ($p = 0,011$), ширини – на 4,68 % ($p = 0,018$), товщини – на 4,8 % ($p = 0,2632$) щодо контрольної групи. На 21-шу добу після 2 місяців моделювання мікроелементозу ці показники зменшилися на 3,61 ($p = 0,025$), 6,03 ($p = 0,0002$) та на 5,33 % ($p = 0,2731$).

У тварин піддослідної групи зрілого віку лінійні органометричні показники мали менш виражені зміни порівняно із тваринами молодого віку, що, можливо, пов'язано з більш розвиненими компенсаторними й адаптаційними механізмами [50]. Так, на наступну добу після одно місячного впливу солей важких металів показники довжини, ширини і товщини ПЩСЗ зменшилися на 4,24 ($p = 0,0138$), 9,46 ($p = 0,0006$) і на 8,95 % ($p = 0,0498$). При цьому зменшення таких показників на 21-шу добу після експерименту має більше відхилення порівняно із відповідними показниками у тварин молодого віку. Так, зменшення довжини відбулося на 3,48 % ($p = 0,0455$), ширини – на 5,12 % ($p = 0,0171$), товщини – на 5,57 % ($p = 0,1397$). Після 2-місячного впливу солей важких металів довжина, ширина і товщина ПЩСЗ на наступну добу після експерименту зменшилися відповідно на 6,13 ($p = 0,0071$), 12,69 ($p = 0,0001$) та

11,41 % ($p = 0,0194$), в той час як зменшення цих показників на 21-шу добу після експерименту відбулося на 4,24 ($p = 0,0071$), 7,57 ($p = 0,0087$) та 6,46 % ($p = 0,0065$).

Аналіз органомеричних лінійних показників тварин старечого віку виявив найменші відхилення від показників контрольної групи, але найменші відновні можливості порівняно із попередніми віковими групами. Так, зменшення лінійних розмірів, а саме довжини, ширини і товщини ПЩСЗ на наступну добу після одно місячного експерименту, відбулося на 4,15 ($p = 0,0034$), 9,08 ($p = 0,0011$) та 8,11 % ($p = 0,0076$). На 21-шу добу після експерименту зменшення цих показників відбулося на 3,61 ($p = 0,0012$), 5,94 ($p = 0,0024$) та 6,32 % ($p = 0,0029$). Після 2-місячного моделювання мікроелементозу на наступну добу довжина ПЩСЗ зменшується на 5,89 % ($p = 0,0084$), ширина – на 11,29 % ($p = 0,0023$), товщина – на 10,34 % ($p = 0,0048$). На 21-шу добу спостереження зменшення цих показників відбулося на 4,78 ($p = 0,0007$), 8,65 ($p = 0,0013$), 7,51 % ($p = 0,0037$) щодо контрольної групи відповідно.

Вивчення впливу тривалості дії солей важких металів та віку тварин дало можливість установити, що вплив вікового фактора віку на зміни лінійних органомеричних показників ПЩСЗ у більшості випадків був переважаючим. Так, вплив віку на довжину залози для тварин молодого віку становив 82,39 % ($p \leq 0,05$); для тварин зрілого віку – 78,65 % ($p \leq 0,05$); для тварин старечого віку – 81,45 % ($p \leq 0,05$). При цьому вплив терміну експерименту мав також значний вплив і для тварин молодого віку становив 20,45 % ($p \leq 0,05$), для тварин зрілого віку – 17,21 % ($p \leq 0,05$), а для тварин старечого віку – 19,63 % ($p \leq 0,05$). Взаємодія факторів становила відповідно 6,58 ($p \leq 0,05$), 5,26 ($p \leq 0,05$) та 6,31 % ($p \leq 0,05$).

Вплив віку на ширину залози для тварин молодого віку становив 85,01 % ($p \leq 0,05$); для тварин зрілого віку – 83,32 % ($p \leq 0,05$); для тварин старечого віку – 84,89 % ($p \leq 0,05$). Вплив терміну експерименту для тварин молодого віку становив 14,12 % ($p \leq 0,05$), для тварин зрілого віку – 12,36 % ($p \leq 0,05$), а для тварин старечого віку – 15,28 % ($p \leq 0,05$). Взаємодія факторів

становила відповідно 4,23 ($p \leq 0,05$), 4,65 ($p \leq 0,05$) та 5,74 % ($p \leq 0,05$).

Вплив вікового фактора і тривалості експерименту на товщину ПЩСЗ щурів різних вікових груп мав таку саму тенденцію, що і на довжину й ширину залози.

Аналіз одержаних органометричних лінійних показників свідчить про значні атрофічні й дистрофічні процеси, що відбуваються у ПЩСЗ у щурів усіх вікових груп. Ці зміни обумовлені розвитком запальної реакції, розладами мікроциркуляції залози [51;52]. При цьому дослідження за допомогою дисперсійного аналізу показало, що вираженість цих змін залежить перш за все від віку тварин. Найбільших змін зазнали щури молодого віку, що пов'язано з незрілістю їх адаптаційних механізмів [50]. Найбільші реадaptaційні можливості проявлялися також у щурів молодого віку, що пояснюється інтенсивним їхнім ростом, високою проліферативною активністю камбіальних клітин та внутрішньоклітинною регенерацією. Найменші відхилення від контролю та найгірші відновні можливості мали тварини старечого віку, що пояснюється віковою інволюцією залози та зниженим проліферативним резервом [53].

Аналізуючи морфометричні показники ПЩСЗ тварин усіх вікових груп, привертає увагу нерівномірність вираженості змін у кінцевих відділах залози, посмугованих та вставних протоках. У тварин молодого віку характер метричних змін у кінцевих відділах був найвиразнішим. Так, на наступну добу після закінчення одно місячного експерименту Дз та Дп кінцевих відділів ПЩСЗ зменшилися на 8,37 % ($p = 0,0001$) та 4,14 % ($p = 0,0006$), а Ве зменшилася на 6,21 % ($p = 0,0001$), у той час як зменшення таких самих показників на наступну добу після 2-місячного впливу солей важких металів відповідно становило 10,12 ($p = 0,0001$), 6,54 ($p = 0,0001$) та 8,34 % ($p = 0,0008$). На 21-шу добу реадaptaції після закінчення одно місячного експерименту досліджувані показники мали тенденцію до значного відновлення, що виявлялося у їх незначному зменшенні порівняно із контрольною групою, а саме: Дз зменшився лише на 2,64% ($p = 0,128$), Дп – на 0,28 % ($p = 0,733$), Ве – на 1,44 % ($p = 0,3198$). Після закінчення 2-місячного експерименту на 21-шу добу реадaptaції відбувається затримка

відновлення цих параметрів, що обумовлено більш тривалим токсичним впливом солей важких металів на залозу. Так, зменшення Дз відбулося на 3,41 % ($p = 0,0236$), Дп – на 1,61 % ($p = 0,0922$), Ве – на 2,53 % ($p = 0,0592$).

Морфометричний аналіз кінцевих відділів тварин зрілого віку показав достовірне зменшення Дз на 6,92% ($p = 0,0009$), Дп – на 3,74 % ($p = 0,001$), Ве – на 5,37 % ($p = 0,0019$) відразу після закінчення одно місячного експерименту. При цьому на 21-шу добу реадаптації зменшення Дз відбулося на 3,78 % ($p = 0,0019$), Дп – на 1,32 % ($p = 0,1652$), а Ве – на 2,58 % ($p = 0,0906$), тоді як після 2-місячного експерименту ці показники мали більше відхилення від контролю як на наступну добу після закінчення експерименту, так і на 21-шу добу реадаптації. Так, Дз кінцевих відділів ПЩСЗ зменшився на 8,76% ($p = 0,0023$), Дп – на 4,97 % ($p = 0,0051$), а Ве – на 6,81 % ($p = 0,0044$). Зменшення цих показників на 21-шу добу реадаптації відбулося лише на 4,25 % ($p = 0,0042$), 2,42 % ($p = 0,0036$) та на 3,35 % ($p = 0,0056$) відповідно.

У тварин старечого віку зміни у морфометричних показниках кінцевих відділів ПЩСЗ були найменшими порівняно із вищезазначеними віковими групами тварин. Так, на першу добу реадаптації після одно місячного впливу солей важких металів Дз зменшився лише на 6,17 % ($p = 0,0043$), Дп – на 3,31 % ($p = 0,0019$), а Ве – на 4,61 % ($p = 0,0067$). Але при цьому зменшення таких показників на 21-шу добу реадаптації відбулося на 4,37 % ($p = 0,0076$) – Дз, 1,52 % ($p = 0,0045$) – Дп та на 2,98 % ($p = 0,0094$) – Ве. На наступну добу після закінчення 2-місячного експерименту зменшення Дз кінцевих відділів відбулося на 7,82 % ($p = 0,0039$), Дп – на 3,47 % ($p = 0,0086$), Ве – на 5,61 % ($p = 0,0041$). Зменшення цих показників на 21-шу добу реадаптації було на 5,17 % ($p = 0,0039$) – Дз, на 2,71 % ($p = 0,0053$) – Дп, на 3,97 % ($p = 0,0074$) – Ве.

Виявлення впливу віку тварин і терміну експерименту за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу показало виражений вплив першого фактора на зміни морфометричних параметрів. Залежно від терміну експерименту вплив віку піддослідних тварин на Дз кінцевих відділів ПЩСЗ становив: для тварин молодого віку – 81,53 % ($p \leq 0,05$); для тварин зрілого віку

– 79,32 % ($p \leq 0,05$); для тварин старечого віку – 83,14 % ($p \leq 0,05$). При цьому вплив фактора тривалості експерименту на показник Дз кінцевих відділів для тварин молодого, зрілого та старечого віку дорівнює 17,12 ($p \leq 0,05$), 15,24 ($p \leq 0,05$) та 17,34 % ($p \leq 0,05$) відповідно. Взаємодія факторів становила відповідно 5,13 ($p \leq 0,05$), 4,86 ($p \leq 0,05$) та 5,25 % ($p \leq 0,05$) (рис. 3.1.1).

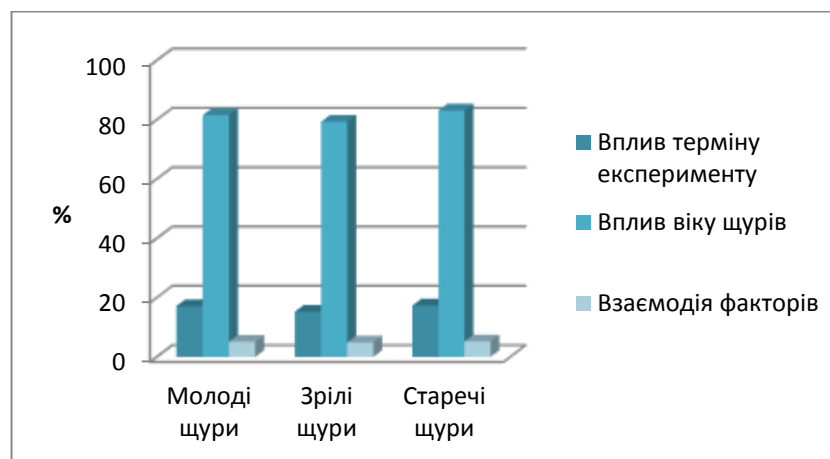


Рисунок 3.1.1- Двофакторний дисперсійний аналіз впливу контрольованих факторів на зовнішній діаметр кінцевих відділів ПЩСЗ щурів

Вплив вікового фактора і тривалості експерименту на Дп та Ве кінцевих відділів ПЩСЗ щурів різних вікових груп мав таку саму тенденцію, що і на зовнішній діаметр.

У всіх групах експериментальних тварин зі збільшенням терміну токсичного впливу солей важких металів відзначалося прогресуюче зменшення зовнішнього діаметра та діаметра просвіту кінцевих відділів залози, а також зменшення висоти епітеліоцитів. Ці зміни є наслідком дистрофічних змін у залозистому епітелії, а також механічного стискання кінцевих відділів набряклими та розширеними сполучнотканинними міжчасточковими перетинками [51;54].

Достовірні зміни параметрів протокової системи ПЩСЗ мали тварини молодого віку як відразу після закінчення експерименту, так і на останньому терміні реадаптації. Так, Дз та Ве вставних проток зменшилися на 2,37 % ($p = 0,0011$) та на 5,37 % ($p = 0,0001$), при цьому Дп збільшився на

3,14 % ($p = 0,0001$) на наступну добу після одно місячного впливу солей важких металів. На 21-шу добу реадаптації Дз зменшився лише на 0,08 % ($p = 0,87$), Ве зменшилася на 1,11 % ($p = 0,0771$), а Дп збільшився на 0,57 % ($p = 0,1702$). Після 2-місячного впливу на наступну добу після експерименту Дз та Ве вставних проток зменшилися на 3,98 % ($p = 0,0005$) та на 8,62 % ($p = 0,0001$), при цьому Дп збільшився на 5,57 % ($p = 0,0001$). На 21-шу добу реадаптації Дз зменшився лише на 1,56 % ($p = 0,0688$), Ве – на 3,84 % ($p = 0,0001$), а Дп збільшився на 2,17 % ($p = 0,0001$). У тварин зрілого віку Дз та Ве вставних проток зменшилися на 2,9 % ($p = 0,0004$) та на 4,93 % ($p = 0,0001$), при цьому Дп збільшився на 2,92 % ($p = 0,0001$) на наступну добу після одно місячного впливу солей важких металів. На 21-й день реадаптації Дз зменшився лише на 1,24 % ($p = 0,0407$), Ве – на 1,91 % ($p = 0,0045$), а Дп збільшився на 1,31% ($p = 0,0036$). Після 2-місячного впливу на наступну добу після експерименту Дз та Ве вставних проток зменшуються на 3,83 % ($p = 0,0056$) та на 7,11 % ($p = 0,0011$), при цьому Дп збільшується на 4,98 % ($p = 0,0075$) на наступну добу після одно місячного впливу солей важких металів. На 21-й день реадаптації Дз зменшився лише на 2,72 % ($p = 0,0043$), Ве – на 4,59 % ($p = 0,0050$), а Дп збільшився на 2,71 % ($p = 0,0085$).

Щодо тварин старечого віку, то в них також були виявлені достовірні зміни морфометричних показників вставних проток. Так, після одно місячного впливу мікроелементозу на наступну добу після експерименту Дз зменшився на 1,39 % ($p = 0,0046$), Ве – на 4,52 % ($p = 0,0033$), Дп збільшився на 2,47 % ($p = 0,0087$). На 21-шу добу реадаптації Дз зменшився лише на 0,11 % ($p = 0,0032$), Ве – на 2,23 % ($p = 0,0086$), а Дп збільшився на 1,98 % ($p = 0,0017$). Після 2-місячного впливу на наступну добу після експерименту Дз та Ве вставних проток зменшуються відповідно на 2,11 % ($p = 0,0065$) та на 6,21 % ($p = 0,0016$), при цьому Дп збільшується на 4,17 % ($p = 0,0081$). На 21-й день реадаптації Дз зменшився лише на 1,64 % ($p = 0,0027$), Ве – на 5,11 % ($p = 0,0019$), а Дп збільшився на 3,07 % ($p = 0,0075$).

У посмугованих протоках зміни мали схожу тенденцію в усіх вікових

групах тварин, що й зміни у вставних протоках.

Токсичний вплив солей важких металів на епітеліальні клітини вставних та посмугованих проток ПЩСЗ проявляється дистрофічними й атрофічними процесами. Діаметр просвіту збільшується внаслідок значної десквамації залозистого епітелію, але зовнішній діаметр зменшується ймовірно за все внаслідок здавлювання протоки набряклою стромою та розвитком склеротичних змін у самих протоках [51;55;56].

Під час вивчення ПЩСЗ на світлооптичному та електронно-мікроскопічному рівнях на наступну добу після одно місячного експерименту у секреторних клітинах помітно зменшилася кількість глікопротеїнів та глікозаміногліканів, гландулоцити виявлялись із гідропічною та жировою дистрофією, апоптичними змінами. Кількість паренхіми з ознаками стабільного функціонування залозистого епітелію знизилася, зросла частка стромального компонента. Гемокапіляри були розширеними, у них виявлялися венозний застій, набряк периваскулярної строми, потовщення стінки. На наступну добу після 2-місячного впливу СВМ спостерігалось поглиблення патологічних змін, які виявлялись у дисконкомплексації серозних ацинусів. Ядра сероцитів були поліморфними, без чітких контурів, із пікнотичними змінами. Клітини слизових та змішаних ацинусів мали розмиту апікальну частину, зменшувались у розмірах, залозистий компонент частково заміщувався жировою клітковиною, відбувались десквамаційні й дистрофічні зміни.

На 21-шу добу реадaptaції після одно місячного експерименту виразність дистрофічних змін залозистих клітин у значній мірі згладжувалася, залишалися поодинокі вогнища змінених гландулоцитів. Кількість вуглеводних сполук (глікозаміногліканів, сіалопротеїнів, глікогену, глікопротеїнів тощо) у залозистих ацинусах та епітелії проток відновлювалася, що свідчить про нормалізацію морфофункціонального стану. Після 2-місячного впливу солей важких металів на 21-шу добу реадaptaції виявлялася проліферація епітелію проток (переважно посмугованих), повнокров'я судин мікроциркуляторного русла, що свідчить про посилення регенераторних процесів. Поряд із цим

спостерігалися залишкові явища набряку тканини залози, поодинокі вогнища дистрофічних змін glandулоцитів. Кількість сполучної тканини була дещо більшою, ніж у відповідний термін реадaptaційного періоду після одномісячного впливу солей важких металів.

Схожі структурні зміни, в патогенезі яких лежить перш за все порушення мікроциркуляції залози, виявлені і в дослідженні тканини ПЩСЗ за умов впливу хлориду кадмію [57], травмування протоки піднижньощелепної слинної залози [51;58], токсичного впливу стоматологічного матеріалу на основі оксиду алюмінію [59].

Дослідження хімічного складу ПЩСЗ тварин різних вікових груп показало різні результати концентрацій іонів металів залежно від терміну експерименту та віку тварин. У тварин молодого віку інтенсивність накопичення досліджуваних елементів була нижчою порівняно з групами тварин зрілого та старечого віку. На наступну добу після 2-місячного експерименту у ПЩСЗ тварин молодого віку вміст цинку збільшився на 61,83 % ($p = 0,0001$), міді – на 284,04 % ($p = 0,0001$), хрому – на 134,86 % ($p = 0,0001$), марганцю – на 175,75 % ($p = 0,0001$), свинцю – на 383,33 % ($p = 0,0001$), заліза – на 123,49 % ($p = 0,0001$). При цьому на 21-шу добу реадaptaції концентрація цинку, міді, хрому, марганцю, свинцю й заліза у тварин молодого віку була найменшою. Так, вміст цинку збільшився лише на 20,43 % ($p = 0,0001$), міді – на 68,32 % ($p = 0,0001$), хрому – на 54,41 % ($p = 0,0001$), марганцю – на 66,66 % ($p = 0,0001$), свинцю – на 150 % ($p = 0,0001$), заліза – на 31,11 % ($p = 0,0001$) порівняно з контрольною серією тварин. Концентрація досліджуваних металів на наступну добу після 2-місячного експерименту у ПЩСЗ тварин зрілого віку збільшилася так: цинку – на 67,33 % ($p = 0,0001$), міді – на 388,89 % ($p = 0,0001$), хрому – на 148,16 % ($p = 0,0001$), марганцю – на 196,37 % ($p = 0,0001$), свинцю – на 416,67 % ($p = 0,0001$), заліза – на 124,86 % ($p = 0,0001$). На 21-шу добу вміст цинку зріс на 24,95 % ($p = 0,0001$), міді – на 177,78 % ($p = 0,0001$), хрому – на 65,07 % ($p = 0,0001$), марганцю – на 80,43 % ($p = 0,0001$), свинцю – на 200 % ($p = 0,0001$), заліза – на 35,07 % ($p = 0,0001$). У щурів старечого віку спостерігалися найбільші темпи накопичення

досліджуваних елементів. Так, на наступну добу після закінчення 2-місячного впливу експерименту вміст цинку збільшився на 90,63 % ($p = 0,0001$), міді – на 447,96 % ($p = 0,0001$), хрому – на 194,11 % ($p = 0,0001$), марганцю – на 272,14 % ($p = 0,0001$), свинцю – на 542,86% ($p = 0,0001$), заліза – на 145,27 % ($p = 0,0001$). На 21-шу добу реадаптації концентрація цих іонів металів зростає найбільше серед усіх вікових груп. Так, вміст цинку збільшився на 72,69% ($p = 0,0001$), міді – на 363,27 % ($p = 0,0001$), хрому – на 106,55 % ($p = 0,0001$), марганцю – на 215 % ($p = 0,0001$), свинцю – на 414,29 % ($p = 0,0001$), заліза – на 93,24 % ($p = 0,0001$).

3.2 Посмуговані м'язи

Аналіз вікових особливостей будови та хімічного складу посмугованих м'язів щурів інтактної групи виявив певні закономірності. У скелетних м'язах молодих та дорослих тварин відбуваються поступові процеси росту та розвитку усіх структурних елементів досліджуваного органу, які у тварин старечого віку переходять в інволютивні зміни. Останні частіше за все виявляли себе збільшенням ширини ендомізію та перимізію, появою значного вмісту елементів сполучної тканини як навколо судин, так і в їх стінках, зменшенням діаметра м'язових волокон і кількості ядер у них, зменшенням планіметричних та об'ємних параметрів мітохондрій, ядер та саркоплазматичного ретикулуму.

Вміст хімічних елементів у скелетних м'язах щурів інтактної серії характеризувався практично сталими показниками та незначними змінами у тварин молодого та дорослого віку поряд з вираженими змінами у щурів старечого віку. Вміст міді у перших двох серіях коливався від $(1,738 \pm 0,021)$ мкг/г до $(1,766 \pm 0,025)$ мкг/г, тоді як у тварин старечого віку – від $(2,693 \pm 0,032)$ мкг/г до $(2,743 \pm 0,026)$ мкг/г. Концентрація цинку у молодих та дорослих знаходилась у межах від $(24,879 \pm 0,172)$ до $(24,421 \pm 0,094)$ мкг/г, у тварин старечого віку – від $(21,128 \pm 0,195)$ до $(20,987 \pm 0,221)$ мкг/г. Вміст свинцю у молодих та дорослих щурів становив $(0,163 \pm 0,002)$ мкг/г (у 6 місяців) та $(0,172$

$\pm 0,004$) мкг/г (у 9 місяців) відповідно. У тварин регресивного віку – ($0,247 \pm 0,003$) мкг/г (у 22 місяці). Середні значення вмісту марганцю та хрому в молодих та дорослих істот становили ($0,763 \pm 0,003$) та ($0,016 \pm 0,0002$) мкг/г відповідно, тоді як у істот старечого віку – ($0,949 \pm 0,002$) і ($0,024 \pm 0,0003$) мкг/г відповідно. Зміни вмісту заліза в усіх вікових групах були незначними і коливались у межах 1 % (від ($33,17 \pm 0,26$) до ($33,47 \pm 0,33$) мкг/г).

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

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

У щурів старечого віку, які отримували солі важких металів із суміші № 1, АММ після третього місяця експерименту зменшилася на 1,95 % ($p \leq 0,05$), ЩМ – на 18,47 % ($p \leq 0,05$). АОМ і ПППМ при цьому зросли на 20,27 % і 14,74 % відповідно ($p \leq 0,05$). У тварин, до організму яких надходила суміш № 2, АОМ збільшився на 26,3 % ($p \leq 0,05$), ДМСЧ – на 14,32 % ($p \leq 0,05$), а ПППМ – на 30,69 % ($p \leq 0,05$). Натомість АММ стала меншою на 2,78 %, ЩМ – на 23,03 % ($p \leq 0,05$), а ДМЧ – на 6,97 % ($p \leq 0,05$). І, нарешті, у старечих тварин, які отримували солі важких металів, що відповідають суміші № 3, після трьох місяців дослідження АММ знизилася на 4,56 % ($p \leq 0,05$), ШМТ – на 27,04 % ($p \leq 0,05$), ДМЧ – на 8,18 % ($p \leq 0,05$); АОМ збільшився на 30,82 % ($p \leq 0,05$), ДМСЧ – на 16,47 % ($p \leq 0,05$), ПППВ – на 35,65 % ($p \leq 0,05$).

Використання двофакторного дисперсійного аналізу для вивчення впливу віку тварин та комбінації солей важких металів показало, що вплив першого фактора на зміни морфологічних параметрів був у переважній більшості випадків переконливішим. Так, залежно від терміну експерименту вплив віку піддослідних щурів коливався у таких межах: для АММ – від 99,53 % до 99,78 %; для АОМ – від 91,34 % до 94,89 %; для ЩМ – від 98,77 % до 99,35 %. ПППМ набувала змін під впливом взаємодії комбінації солей металів та віку тварин – 62,34 %, і вже меншою мірою – під дією лише віку – 34,82 %.

Говорячи про аналіз мікроскопічних параметрів м'яза потрібно зазначити, що головним чином їх можна розділити на дві загальні групи: такі, що стосувалися м'язового волокна та сполучнотканинних прошарків, і показники морфометрії судин мікроциркуляторного русла. Тому їх розгляд буде поданий окремо.

Аналіз результатів мікроморфометрії скелетних м'язів щурів молодого віку, які піддавалися хронічній інтоксикації солями цинку, заліза та міді, показав незначне, але достовірне збільшення ДМВ на 4,05 % ($p \leq 0,05$) і ПППВ на 8,41 % ($p \leq 0,05$) у тварин після трьох місяців експерименту. У молодих тварин, яким давали суміш № 2, гістоструктурні зміни були більш вираженими. Після 90-та діб досліду ДМВ збільшився на 6,89% ($p \leq 0,05$), ПППВ – на 14,25 % ($p \leq 0,05$),

ШЕ – на 14,48 % ($p \leq 0,05$), ШП – на 9,98 % ($p \leq 0,05$), співвідн. І – на 7,01 % ($p \leq 0,05$). Зауважимо, що зміни майже всіх наведених показників мали статистичну значущість лише у кінці терміну всього експерименту. На відміну від цього у щурів, які отримували суміш № 3, достовірна відмінність мікроморфометричних показників між групами порівняння простежувалася вже з першого місяця досліду. Проте найбільш вираженими виявлялися зміни після тримісячного терміну дослідження: ДМВ збільшився на 8,49 % ($p \leq 0,05$), ПППВ – на 17,7 % ($p \leq 0,05$), ШЕ – на 16,16 % ($p \leq 0,05$), ШП – на 11,49 % ($p \leq 0,05$), показник співвідн. І – на 7,07 % ($p \leq 0,05$).

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

У старечих тварин подібні морфологічні зрушення мали ще більшу інтенсивність. Так, у щурів, які отримували суміш № 1, у кінці терміну експерименту, ДМВ зріс на 7,33 % ($p \leq 0,05$), ПППВ – на 15,21 % ($p \leq 0,05$), ШЕ – на 10,19 % ($p \leq 0,05$), ШП – на 7,11 % ($p \leq 0,05$). Цікавим виявилось зменшення кількості ядер міосимпласта на 4,07 % ($p \leq 0,05$). У старих щурів, яким давали суміш № 2, ДМВ по завершенні третього місяця збільшився на 10,17 % ($p \leq 0,05$), ПППВ – на 21,37 % ($p \leq 0,05$), ШЕ – на 20,99 % ($p \leq 0,05$), ШП – на 14,31 % ($p \leq 0,05$), співвідн. І – на 9,82 % ($p \leq 0,05$). КЯМ при цьому стала меншою на 4,95 %. І, наостанок, у старечих тварин, які вживали з водою суміш № 3, після трьох місяців дослідження, ДМВ збільшився на 12,41 % ($p \leq 0,05$), ПППВ – на

26,36 % ($p \leq 0,05$), ШЕ – на 22,16 % ($p \leq 0,05$), ШП – на 16,42 % ($p \leq 0,05$), співвідн. I – на 8,67 % ($p \leq 0,05$), а КЯМ зменшилася на 6,17 % ($p \leq 0,05$). Отримані нами дані збігаються з результатами робіт, де виявлене зростання діаметра м'язових волокон та площі поперечного перерізу переважно волокон II типу на фоні атрофічних змін волокон I типу у посмугованих м'язах кролів та щурів, які зазнавали впливу важких металів у низьких дозах.

Виявлення впливу віку тварин та комбінації солей важких металів за допомогою двофакторного дисперсійного аналізу продемонструвало виражений вплив першого фактора на зміни морфологічних параметрів. Залежно від терміну експерименту вплив віку піддослідних щурів на мікроскопічні показники коливався у таких межах: для ДМВ – від 89,37 до 96,51 %; для ШЕ – від 88,32 до 93,25 %; для ШП – від 96,73 до 97,44 %; для ПППВ – від 89,97 до 91,27 %.

На початкових етапах експерименту в гістологічній картині скелетних м'язів піддослідних щурів усіх вікових груп, які отримували різні комбінації солей важких металів відзначалися зростання діаметра м'язових волокон, деформація їх зовнішньої контури, метахромазія ядер симпласта, зміна їх розміру, розширення сполучнотканинних прошарків. На пізніх етапах дослідження спостерігалось поглиблення патологічних змін, що проявлялося значним розширенням, деформацією, руйнацією та фіброзом м'язових волокон, втратою ними посмугованості. Ядра симпласта зменшувались у своїй кількості, хаотично розміщувались у саркоплазмі, мали різноманітну форму. Відзначався виражений розвиток елементів сполучної тканини, а місцями, навіть, переважання сполучнотканинних прошарків над м'язовими волокнами, що за своєю суттю є явищем склерозу.

Щодо вимірів структурних показників судинного компонента, то серед щурів молодого віку достовірні зміни цих параметрів виявилися лише у тварин, які вживали суміш № 2 та суміш № 3. Так, у першій зазначеній групі після третього місяця експерименту ДК зменшився на 11,44 % ($p \leq 0,05$), ДВ, навпаки, зріс на 9,55 % ($p \leq 0,05$). На фоні недостовірних змін ДА відбулося зменшення АВК на 11,76 % ($p \leq 0,05$). У другій наведеній групі тварин після трьох місяців

дослідження ДК зменшився на 14,25 % ($p \leq 0,05$), ДА – на 6,03 % ($p \leq 0,05$), а ДВ збільшився на 10,86 % ($p \leq 0,05$). При цьому артеріоло-венулярний коефіцієнт став меншим на 15,24 % ($p \leq 0,05$).

Серед тварин стабільного віку статистично значущі зміни морфометричних показників судин м'язів щурів, які одержували суміш № 1, не були виявлені. Натомість у зрілих щурів, які вживали солі марганцю, свинцю і міді, ДК по завершенні всього терміну експерименту зменшився на 13,29 % ($p \leq 0,05$), ДА – на 5,46 % ($p \leq 0,05$), а показник ДВ зріс на 10,46 % ($p \leq 0,05$). АВК у цій групі виявився зменшеним на 14,41 % ($p \leq 0,05$). У групі дорослих щурів, які вживали воду із вмістом солей хрому, цинку та свинцю, ДВ став більшим на 10,99 % ($p \leq 0,05$), ДК зменшився на 14,56 % ($p \leq 0,05$), ДА – на 5,85 % ($p \leq 0,05$), а АВК – на 15,17 % ($p \leq 0,05$).

Щодо тварин регресивного віку, то достовірні зміни морфології судинного русла були виявлені й при аналізі тварин, до організму яких надходила суміш № 1. У цих тварин після 12-ти тижнів досліду ДВ підвищився на 7,12 % ($p \leq 0,05$), ДК знизився на 8,13 % ($p \leq 0,05$), АВК – на 9,98 % ($p \leq 0,05$). У старечих щурів, яким упродовж трьох місяців давали воду та суміш № 2, ДВ збільшився на 11,59 % ($p \leq 0,05$), при цьому ДК зменшився на 12,88 % ($p \leq 0,05$), ДА – на 7,41 % ($p \leq 0,05$), АВК – на 17,03 % ($p \leq 0,05$). І, нарешті, в останній групі тварин після трьох місяців інтоксикації зростання ДВ сягнуло 13,69 % ($p \leq 0,05$), а такі показники, як ДК, ДА і АВК виявили зменшення своїх значень на 14,02, 9,11 та 20,05 % відповідно ($p \leq 0,05$).

Застосування двофакторного дисперсійного аналізу для вивчення впливу віку щурів та комбінації солей важких металів дало змогу встановити, що вплив фактора віку на зміни морфологічних показників був у більшості випадків переконливішим. Залежно від тривалості досліду значущий вплив віку піддослідних щурів коливався у таких межах: для ДК – від 97,31 до 99,03 %; для ДВ – від 95,23 до 96,51 %; для ДА – від 98,32 до 99,11 %.

Цікавими виявилися результати дисперсійного аналізу впливу тривалості експерименту та комбінації солей на метричні показники судинного русла. Для

ДК практично рівними виявилися впливи терміну затравки (46,24 %) і комбінації солей металів (50,38 %) у групі молодих щурів. У зрілих тварин вплив варіанта солей посилювався до 74,08 %. Вплив тривалості експерименту становив 74,08 %, взаємодії факторів – 5,24 %. Група тварин старечого віку характеризувалася переважанням впливу комбінації солей – 63,11 %. На частку тривалості затравки припало 36,56 %

Вивчення гістопрепаратів судин скелетних м'язів щурів різних груп дослідження усіх вікових груп на початкових етапах дослідження виявляло розширення просвіту венозних судин та зменшення просвіту артеріальних судин та капілярів, наявність стазу крові здебільшого у просвіті венул, наявність венозного повнокров'я, нечисленних точкових крововиливів. Із подовженням терміну експерименту відзначалися накопичення сполучної тканини у стінках здебільшого капілярів та артеріальних судин, посилення венозного повнокров'я, поява все більшої кількості крововиливів. Подібні дані наведені у праці індійських вчених [60], де також показане розростання сполучної тканини у стінках судини та у периваскулярних просторах щурів, які підлягали хронічній інтоксикації свинцем.

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

У тварин дорослого віку, які піддавались інтоксикації сумішшю № 1, після завершення всього терміну дослідження ОЯМ збільшився у своїх показниках на 14,25 % ($p \leq 0,05$), а ОМ – на 14,77 % ($p \leq 0,05$). Натомість ДМФ став меншим на

3,01 % ($p \leq 0,05$). У зрілих щурів, які вживали суміш № 2, ОЯМ зріс на 19,81 % ($p \leq 0,05$), ОМ – на 18,56 % ($p \leq 0,05$), а ДМФ зменшився на 4,01 %. Результати ультрамікроскопії дорослих щурів, які отримували суміш № 3, по завершенні всього строку експерименту показали достовірне зростання ОЯМ на 20,49 % ($p \leq 0,05$), ОМ – на 17,82 % ($p \leq 0,05$) на фоні зменшення ДМФ на 4,14 % ($p \leq 0,05$).

Аналіз ультрамікроскопічних параметрів будови скелетних м'язів групи тварин регресивного віку, які підлягали хронічній інтоксикації солями цинку, міді та заліза, виявив, що після тримісячного терміну експерименту ОЯМ збільшився на 18,52 % ($p \leq 0,05$), ОМ – на 18,25 % ($p \leq 0,05$), ДМФ зменшився на 4,69 % ($p \leq 0,05$). Серед старечих тварин, які вживали солі марганцю, свинцю та міді, ОЯМ став більшим на 19,34 % ($p \leq 0,05$), ОМ – на 19,68 % ($p \leq 0,05$), ДМФ зменшився на 5,22 % ($p \leq 0,05$). І, нарешті, у когорті тварин, яким упродовж всього дослідження давали у вжиток воду із солями хрому, цинку та свинцю, ОЯМ зріс на 22,06 % ($p \leq 0,05$), ОМ – на 22,88 % ($p \leq 0,05$). ДМФ став меншим на 6,04 % ($p \leq 0,05$). У праці німецьких дослідників [61], присвяченій вивченню посмугованих м'язів мавп за умов хронічної інтоксикації свинцем, показано, що після двох місяців експерименту відзначається збільшення діаметра м'язових волокон на 20 %, об'єму мітохондрій на 13,5 %, значне розширення елементів саркотубулярної системи. Разом із цим науковці відзначають збільшення масиву позаклітинного колагену та констатують наявність тяжкого фіброзу, що в повній мірі відповідають отриманим у нашій роботі даним.

Вивчення впливу віку тварин та комбінації солей важких металів на зміни ультрамікроскопічних параметрів із застосуванням двофакторного дисперсійного аналізу показало дещо відмітні дані порівняно із аналізом органометричних та мікроскопічних показників. Так, переважання впливу першого фактора вираженим було лише для ДМФ – від 94,32 до 97,77 %. При цьому посилений вплив віку на ОЯМ відзначався лише після першого (73,31 %) та другого (68,43 %) місяців дослідження. Останній місяць характеризувався впливом комбінованим впливом солей важких металів та віку тварин – 59,97 %; ізольований вплив віку тварин становив 31,14 %. ОМ після першого місяця

експерименту змінювався на 79,29 % залежно від віку щурів, після другого – на 71,03 % залежно від віку тварин, після третього – на 61,52 % залежно від поєднаного впливу комбінації солей металів та віку піддослідних щурів, і лише на 28,71 % – лише залежно від віку тварин.

Аналіз зразків скелетних м'язів щурів різних вікових груп, які отримували різноманітні комбінації солей важких металів, за допомогою електронного мікроскопа показав наявність певних змін субклітинної організації міосимпласта. Після першого місяця експерименту зміни здебільшого проявлялися набуханням ядер міоцитів та мітохондрій. Матрикс останніх при цьому був електроннощільним, містив дещо деформовані кристи. У саркоплазмі розміщувались міофібрили, які часто мали нерівний контур, містили ділянки контрактур, вогнищевої дезорганізації. Межі саркомера частіше за все вдавалося визначити. Елементи саркоплазматичного ретикулуму виглядали дилатованими. Також у саркоплазмі містилася незначна кількість лізосом, полісом та вакуолей. Подібні результати були одержані групою вчених із США [62]. Дослідники відзначають, що після 32 днів інтоксикації солями важких металів у посмугованих м'язах щурів переважають компенсаторно-приспосувальні процеси: ядра мають структуровану каріолему, що утворює глибокі інвагінації. Самі ж ядра гідропічні, іноді зміщені до центру саркоплазми. Міофібрили лише в окремих місцях мають ділянки перескорочення, місця розходження філаментів та їх лізис.

Наприкінці нашого експерименту ультраструктурна картина скелетних м'язів щурів проявилася більш грубими змінами. Скорочувальний апарат характеризувався значною дезорганізацією, деформацією та руйнацією. Майже не вдавалося визначити межі саркомерів, виявити їх структуру. Ядра локалізувалися хаотично по всьому об'єму цитоплазми міоцитів, виявлялися значно розширеними та збільшеними в об'ємі, містили глибоки фрагментованого хроматину. Мітохондрії були гідропічними, часто містили ділянки розриву своїх мембран. Кристи здебільшого не візуалізувались. Елементи саркотубулярної системи виглядали деформованими, набряклими, містили ділянки розриву. В саркоплазмі виявлялася значна кількість вакуолей та лізосом. Міосателітоцити

виглядали зменшеними в розмірі, мали деформований контур, розміщувались як під базальною мембраною м'язового волокна, так і в прошарках сполучної тканини.

Спектральне дослідження скелетних м'язів тварин різних вікових груп показало різні результати концентрацій певних іонів металів залежно від того, комбінація солей яких металів надходила до організму піддослідних щурів. Спільним було лише те, що найбільшого ступеня вираженість змін мікроелементного складу посмугованих м'язів сягала по завершенні трьох місяців експерименту. Перша група тварин отримувала солі міді, цинку та заліза у концентрації, що відповідала суміші № 1. У щурів молодого віку наприкінці досліду концентрація міді зросла на 18,31 % ($p \leq 0,05$), заліза – на 39,17 % ($p \leq 0,05$), цинку – на 8,12 % ($p \leq 0,05$). На фоні цього вміст марганцю достовірно зменшився на 11,21 % ($p \leq 0,05$), а вміст свинцю і хрому лишився практично сталим. У тварин дорослого віку динаміка відповідна, проте зміни були менш інтенсивними. Так, значення концентрації міді стали більшими на 15,62 % ($p \leq 0,05$), заліза – на 19,29 % ($p \leq 0,05$), а цинку – на 7,42 % ($p \leq 0,05$). Свинець і хром лишилися практично незмінними, а вміст марганцю зменшився на 8,21 % ($p \leq 0,05$). У старечих щурів після трьох місяців експерименту на перше місце у збільшенні концентрації вийшов показник міді (на 33,19 %; $p \leq 0,05$), потім заліза (на 24,28 %; $p \leq 0,05$), замикав трійку цинк (на 13,15 %; $p \leq 0,05$). Вміст марганцю став меншим на 8,82 % ($p \leq 0,05$). Як і в попередніх вікових групах, показники вмісту свинцю і хрому не зазнавали істотних змін.

Наступна група піддослідних щурів разом із водою вживала солі марганцю, свинцю та міді у концентраціях, що відповідала суміші № 2. Результат хіміко-аналітичного дослідження скелетної мускулатури щурів цієї серії були такими. Після трьох місяців дослідження у тварин молодого віку вміст міді збільшився на 27,15 % ($p \leq 0,05$), свинцю – на 39,25 % ($p \leq 0,05$), марганцю – на 18,34 % ($p \leq 0,05$). Поряд із цим на фоні практично незмінних значень вмісту хрому концентрація цинку стала меншою на 7,18 % ($p \leq 0,05$), заліза – на 6,2 % ($p \leq 0,05$). У тварин стабільного віку по завершенні експерименту концентрація

міді зросла на 19,28 % ($p \leq 0,05$), свинцю – на 28,59 % ($p \leq 0,05$), марганцю – на 11,16 % ($p \leq 0,05$). Зменшився і вміст цинку на 5,21 % ($p \leq 0,05$), а вміст заліза і хрому лишився майже сталим. Результати у тварин старечого віку показали зростання вмісту іонів Cu – на 26,14 % ($p \leq 0,05$), іонів Pb – на 31,79 % ($p \leq 0,05$), іонів Mn – на 15,26 % ($p \leq 0,05$). При цьому вміст іонів Zn знизився на 6,1 % ($p \leq 0,05$), Fe – на 5,18 % ($p \leq 0,05$), а Cr лишився незмінним.

Остання група тварин підлягала впливу солей цинку, хрому та свинцю у концентраціях, що відповідала суміші № 3. Вивчення мікроелементного балансу скелетних м'язів щурів цієї групи виявило у тварин молодого віку зростання вмісту цинку на 31,15 % ($p \leq 0,05$), свинцю – на 122,46 % ($p \leq 0,05$), хрому – на 103,29 % ($p \leq 0,05$) після тримісячного терміну інтоксикації. Концентрація міді стала меншою на 8,29 % ($p \leq 0,05$), а заліза – на 7,86 % ($p \leq 0,05$). Вміст марганцю достовірних змін не зазнав. У дорослих тварин зрушення були менш вираженими. Вміст цинку зріс на 26,63 % ($p \leq 0,05$), свинцю – на 78,16 % ($p \leq 0,05$), хрому – на 64,12 % ($p \leq 0,05$). Залізо і марганець істотних змін не зазнали, натомість концентрація міді зменшилася на 10,3 % ($p \leq 0,05$). Водночас, у тварин старечого віку зазначеної групи після трьох місяців експерименту вміст цинку збільшився на 18,13 % ($p \leq 0,05$), свинцю – на 103,17 % ($p \leq 0,05$), хрому – на 85,11 % ($p \leq 0,05$). Цікавим виявився факт достовірного зростання показника концентрації заліза на 5,86 % ($p \leq 0,05$). Вміст марганцю істотно не змінився, а вміст міді став меншим на 9,98 % ($p \leq 0,05$).

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

4 Біомеханічна характеристика неушкоджених і травмованих довгих кісток скелета в постнатальному онтогенезі

У тварин контрольної серії ріст кісток відбувається безперервно, що підтверджується даними досліджень більшості вітчизняних та іноземних авторів. Характерним є переважання поздовжнього росту над поперечним. Найбільший приріст довжини кістки відбувається в період з інфантильного до ювенільного віку, поперечного – у період від підсисного до молодого. Хімічний склад характеризується постійними змінами упродовж усього постнатального остеогенезу. Рівень кальцію збільшується до зрілого віку з поступовим зменшенням у тварин старечого вікового періоду. Зменшення вмісту в кістках цинку та магнію відзначається у тварин зрілого віку, в той час як рівень марганцю, міді та заліза характеризується зменшенням упродовж усього періоду спостереження.

Біомеханічні параметри досліджуваних кісток тварин контрольної серії характеризується поступовим збільшенням до періоду молодого та зрілого віку, що характеризує процеси формоутворення кісткової тканини. У подальшому відбувається зменшення міцності на розрив, стиснення та згинання. Характерним є початок зменшення показника модуля Юнга та жорсткості поперечного перерізу лише у щурів передстаречого віку.

За даними вітчизняних та зарубіжних вчених, процеси репаративної регенерації дірчастого дефекту відбуваються за рахунок формування інтрамембранозної моделі без формування хряща та завершуються в період від 24 до 30 днів залежно від віку [20]. Враховуючи дані літератури, ми можемо стверджувати, що через 10 днів після травми відбувається формування тканиноспецифічних структур із формуванням колагенового каркаса через 15 днів та його кальцифікації та початку перебудови – через 24 доби [63;64].

Аналізуючи показники остеометрії стегнової кістки тварин різного віку, після завдання травми відзначається зміна показників поздовжнього та поперечного росту. Як бачимо з графіка (рис. 4.1), довжина кістки через 10 днів

після травми достовірно зменшується у тварин підсисного, інфантильного, ювенільного та молодого віку. Різниця з контролем становить 7,98 % ($p \leq 0,05$) у тварин молодого віку до 9,45 % ($p \leq 0,05$) – у щурів ювенільного віку. Зменшення різниці з контролем відбувається за рахунок затримки поздовжнього росту, морфологічним субстратом якого є епіфізарна пластинка, розміщена між проксимальним епіфізом та діафізом стегнової кістки. У нашому дослідженні ми спостерігаємо відсутність достовірної різниці з контролем для показника поздовжнього росту у тварин зрілого та наступних вікових періодів, що підтверджують відомості про зменшення проліферативної активності хондроцитів епіфізарної пластинки росту.

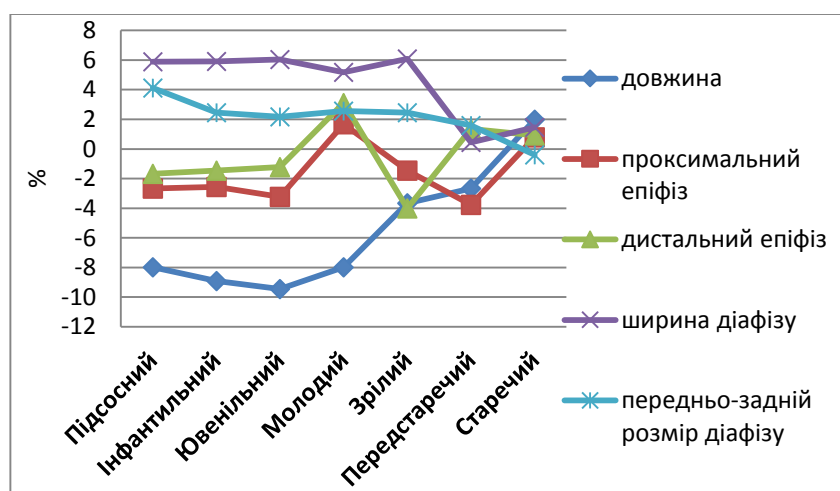


Рисунок 4.1 Зміни остеометричних показників стегнової кістки тварин різних вікових груп через 10 днів після завдання травми

Окрім змін процесів поздовжнього росту, відзначається порушення показників поперечних розмірів діафізу. В експерименті відбувалося завдання дефекту з медіальної поверхні кістки, тому основні зміни стосуються показників ширини діафізу. При цьому відсутні достовірні зміни передньо-заднього розміру кістки. Зміни ширини діафізу спостерігаються в діапазоні від 5,18 % ($p \leq 0,05$) у тварин молодого віку до 6,09 % ($p \leq 0,05$) – у щурів зрілого віку. У тварин передстаречого та старечого віку не спостерігається змін зазначеного показника. Одним із можливих механізмів зміни ширини діафізу кістки є розвиток періостальної реакції. Після завдання перелому відбувається активізація

остеобластів, які знаходяться під окістям і не виконують синтетичної функції у стані спокою [65]. Після перелому за рахунок механічної стимуляції та впливу медіаторів запалення відбувається їх міграція в зону ушкодження. Крім того, ці клітини набувають здатності синтезувати позаклітинний матрикс, що призводить до активізації процесів апоозиційного росту та збільшення поперечних розмірів діафіза. З віком відбувається зменшення пулу остеобластичних клітин окістя, що, можливо, й не призводить до збільшення ширини діафіза у тварин старечого віку.

Через 24 дня після завдання дефекту у тварин підсисного віку відбувається активізація процесів поздовжнього росту у травмованій кістці. Різниця з контролем є недостовірною та становить лише 2,93 % ($p \geq 0,05$). Хондроцити епіфізарного хряща тварин цієї групи мають високу проліферативну активність і значний потенціал регенерації, тому впродовж 24 діб можливе їх відновлення, що призводить до нормалізації процесів поздовжнього росту. У тварин інфантильного, ювенільного та молодого віку спостерігається тенденція до покращання ростових процесів, проте різниця з контролем для довжини кістки є достовірною. Таким чином, затримка росту кістки, що спричинена її травмою, залишається значущою навіть за умов формування кісткового регенерату.

У термін 24 доби після травми відбувається початок перебудови сформованого кісткового регенерату відповідно до навантаження на конкретну кістку. Таким чином, у цей термін активізуються процеси остеокластичної резорбції, спрямовані в тому числі й на елімінацію надлишкової кісткової тканини. Активізація цих процесів призводить до зменшення поперечного розміру кістки у тварин інфантильного, ювенільного та молодого віку і відсутності достовірної різниці з контролем.

Проведений кореляційний аналіз показав середньої сили позитивні кореляційні зв'язки між показником поздовжнього росту кісток та рівнем кальцію у тварин підсисного, ювенільного та молодого віку на 10-ту ($r = 0,54$, $r = 0,42$ та $r = 0,59$, $p \leq 0,05$) та 15-ту добу спостереження ($r = 0,38$, $r = 0,51$ та $r = 0,35$, $p \leq 0,05$), що свідчить про залежність росту кісток від процесів

мінералізації неорганічного матриксу в ранні терміни регенерації. На 24-ту добу спостереження був виявлений сильний негативний зв'язок між шириною діафіза та вмістом заліза у тварин молодого, зрілого та передстаречого віку ($r = -0,69$, $r = -0,82$ та $r = -0,73$, $p \leq 0,05$).

Показник мікротвердості надає інформацію про якість кісткової тканини, яка прямо залежить як від ультраструктури, так і від макроорганізації кістки. А. С. Аврунін та співавтори свідчать, що якість кісткової тканини забезпечується насамперед за рахунок будови кристалічної фази, її співвідношення з аморфною та від будови кристалітів гідроксіапатиту. Велике значення у формуванні якості кістки є також якість її органічної складової, насамперед колагенових волокон. Пошкодження кістки ініціює активацію процесів ремоделювання всієї кістки, що призводить до змін параметрів мікротвердості в усі вікові періоди. У тварин контрольної серії спостерігається зростання мікротвердості з максимумом у тварин зрілого віку та її зменшення у щурів старечого віку, коливаючись при цьому в діапазоні від 121,49 до 183,02 кг/см².

Травма стегнової кістки призводить до зменшення показника мікротвердості кісткової тканини. У щурів підсисного та молодого віку спостерігається найменша різниця з контролем, яка становить 8,97 % ($p \leq 0,05$) та 9,11 % ($p \leq 0,05$) відповідно. У тварин інфантильного, ювенільного, зрілого та передстаречого віку число твердості зменшується в діапазоні від 10,75 % ($p \leq 0,05$) до 12,45 % ($p \leq 0,05$), що свідчить про наявність відносної рівноваги між процесами резорбції та синтезу кісткової тканини у процесі ремоделювання. "Якість кісткової тканини" знаходиться в межах фізіологічних відхилень та може бути відновлена в середньостроковій перспективі. При цьому у тварин старечого віку відбувається критичне зменшення показника твердості кісткової тканини, який є меншим за контроль на 16,75 % ($p \leq 0,05$).

Через 15 та 24 доби після травми не спостерігається подальшої втрати "якості кісткової тканини" у тварин від підсисного до зрілого віку, проте мікротвердість кістки не відновлюється. Згідно з дослідженнями Корж Н.А. [20] упродовж усього репаративного остеогенезу відбуваються системні зміни в

травмованому органі, що призводить до його перебудови на мікроскопічному рівні. При цьому повне відновлення будови кістки відповідно до фізіологічних навантажень, які діють на орган, може завершуватися терміном від 6 місяців до 1,5 року. Відсутність негативної динаміки змін мікротвердості у тварин зазначених вікових груп свідчить про рівновагу в процесі ремоделювання травмованого органа. При цьому у тварин передстаречого віку через 24 доби після травми відбувається збільшення різниці з контролем до 14,97 % ($p \leq 0,05$), що свідчить про погіршення мікроскопічної будови кісткової тканини. Зменшення мікротвердості у тварин старечого віку фіксується в термін 15 та 24 доби після травми. Механічне пошкодження кістки запускає процеси ремоделювання, проте, як відомо, в особин старечого віку є переважання процесів резорбції над синтезом, що є одним із механізмів розвитку сенільного остеопорозу. Таким чином, травма є пусковим механізмом ремоделювання, а фізіологічна перевага остеокластичної резорбції призводить до погіршення "якості кісткової тканини" у тварин передстаречого та старечого віку. Низький рівень фізичної активності обумовлює недостатню стимуляцію ОБ та знижує інтенсивність процесів кісткоутворення. Так, доведено, що механічна стимуляція безпосередньо активує іонні канали клітин зони регенерату та запускає каскад реакцій, які пов'язані із синтезом речовин позаклітинного матриксу [6].

Іншою віковою особливістю метаболізму кісткової тканини є зниження синтезу колагену та неколагенових кісткових протеїнів. Порушується також процес формоутворення колагенових волокон у міжклітинній речовині кістки. Зменшується біосинтез та змінюється співвідношення протеогліканів, а також кристалічна та аморфна фази мінерального компонента, що не може не відбиватися на швидкості остеорепації. Відбувається зниження біохімічних маркерів кісткового метаболізму в крові – Gla-білка та лужної фосфатази, що відіграють значну роль у мінералізації кістки. Також можливе сповільнення ремоделювання у зв'язку зі зниженням активності генів у клітинах регенерату в осіб похилого віку. Таким чином, сукупність ряду факторів у тварин

передстаречого та старечого віку призводить до зниження числа твердості до 24-ї доби спостереження та може мати наслідком наявність повторних переломів.

Кореляційний аналіз показав наявність сильного позитивного зв'язку між показником мікротвердості та вмістом кальцію на 10-ту добу у тварин від підсисного до зрілого віку ($r = 0,68$, $r = 0,82$, $r = 0,74$, $r = 0,69$ та $r = 0,92$, $p \leq 0,05$) та на 15-й день після травми у щурів інфантильного, молодого та зрілого вікових періодів ($r = 0,88$, $r = 0,91$ та $r = 0,63$, $p \leq 0,05$). У тварин зрілого, передстаречого та старечого віку був виявлений негативний зв'язок середньої сили між мікротвердістю та рівнем міді ($r = -0,44$, $r = -0,51$ та $r = -0,36$, $p \leq 0,05$) і марганцю ($r = -0,55$, $r = -0,35$ та $r = -0,56$, $p \leq 0,05$) на 10-ту добу. На 24-ту добу спостереження негативний сильний кореляційний зв'язок виявлений між числом твердості та вмістом заліза у тварин молодого, зрілого та передстаречого віку ($r = -0,88$, $r = -0,66$ та $r = -0,93$, $p \leq 0,05$). Таким чином, число твердості прямо залежить від мінералізації новоутвореного кісткового матриксу та зворотну – від рівня есенційних мікроелементів.

Аналізуючи вміст макро- та мікроелементів у травмованих кістках піддослідних тварин, ми виявили вікову залежність, а також чітку кореляцію з віком. Так, рівень основного елемента кістки – кальцію – зменшується у щурів усіх вікових груп. За даними вітчизняних та зарубіжних дослідників, травма кістки призводить до активізації процесів ремоделювання, наслідком яких є незначна втрата кальцію на початкових етапах. У дослідженнях М. В. Погорелова та співавторів показано, що втрата кальцію кісткою тварин зрілого віку має затяжний характер та зберігається навіть наприкінці репаративного остеогенезу [67]. Відновлення фізіологічного рівня кальцію можливе лише у віддалені терміни фази ремоделювання під час завершення перебудови кісткової тканини.

У нашому експерименті доведена чітка вікова залежність рівня втрати кальцію. Так, через 10 днів після травми найменший рівень вмісту основного елемента кістки спостерігається у тварин молодого та зрілого віку і становить

відповідно 10,25 % ($p \leq 0,05$) та 8,35 % ($p \leq 0,05$). Незначна втрата кальцію може свідчити про сталість системи ремоделювання у тварин цих вікових груп. У наступні терміни спостереження відзначається зниження рівня кальцію у щурів даних вікових груп, яке сягає 14,09 % ($p \leq 0,05$) у тварин молодого віку.

У щурів підсисного, інфантильного та ювенільного віку втрата кальцію через 10 днів після травми сягає 11,45 % ($p \leq 0,05$), 12,61 % ($p \leq 0,05$) та 14,63 % ($p \leq 0,05$). Через 15 та 24 дні спостереження відбувається незначне посилення втрати елемента, а у тварин ювенільного віку різниця з контролем зменшується до 12,88 % ($p \leq 0,05$). Загалом у щурів зазначених вікових груп втрата кальцію майже стабільна упродовж усього терміну спостереження та, можливо, обумовлена механічним дефектом. За даними літератури, в особин молодого віку процеси синтезу превалюють над резорбцією, тому навіть при зростанні активності ремоделювання кістки дефіцит кальцію в органі є незначним.

У щурів передстаречого віку вміст кальцію зменшується на 15,84 % ($p \leq 0,05$) через 10 днів після травми та майже стабільний упродовж усього терміну спостереження. Натомість в особин старечого віку дефіцит елемента зростає з 15,09 % ($p \leq 0,05$) через 10 днів до 17,37 % ($p \leq 0,05$) та 17,81 % ($p \leq 0,05$) – через 15 та 24 дні після травми. Зазначені показники можуть також свідчити про переважання резорбтивних процесів у тварин старечого віку.

У тварин підсисного, інфантильного, ювенільного та молодого віку відбувається значне збільшення вмісту марганцю в травмованих кістках, що свідчить про його важливу роль на перших стадіях формування сполучнотканинного регенерату. Залежно від віку його рівень збільшується від 21,87 % ($p \leq 0,05$) до 25,84 % ($p \leq 0,05$). У тварин зрілого віку вміст елемента також значно збільшується, проте лише на 18,54 % ($p \leq 0,05$), що свідчить про меншу активність кістки у цій віковій групі.

Через 15 днів після травми у тварин зазначених вікових груп вміст марганцю зменшується до 14,76 % ($p \leq 0,05$) – 20,72 % ($p \leq 0,05$). Найбільше зменшення спостерігається у тварин інфантильного віку, найменше – у щурів зрілого віку. Така тенденція може свідчити про терміни формування

сполучнотканинного регенерату та його трансформацію в кісткову тканину. Відомо, що остеогенний потенціал зменшується з віком, відповідно й терміни початку формування кісткового регенерату мають вікову залежність. Рівень марганцю може опосередковано свідчити про активність ферментних систем, які задіяні у формуванні сполучної тканини.

До 24-ї доби спостереження вміст марганцю перевищує контроль у тварин підсисного віку на 9,65 % ($p \leq 0,05$), інфантильного – на 12,02 % ($p \leq 0,05$), ювенільного – на 11,38 % ($p \leq 0,05$), молодого – на 13,56 % ($p \leq 0,05$) та зрілого – на 15,77 % ($p \leq 0,05$). Отже, навіть через 24 доби помітна виражена вікова залежність вмісту марганцю.

На відміну від щурів молодого та зрілого віку у тварин передстаречого та старечого віку майже відсутня динаміка зміни вмісту марганцю в різні терміни регенерації. Так, у тварин передстаречого віку рівень елемента збільшується через 10 днів на 16,21 % ($p \leq 0,05$) та залишається більшим за контроль на 15,23 % ($p \leq 0,05$) через 24 доби після травми. У тварин старечого віку динаміка збільшення мікроелемента становить відповідно до термінів 12,65 % ($p \leq 0,05$), 12,83 % ($p \leq 0,05$) та 10,55 % ($p \leq 0,05$).

Вміст магнію в травмованих кістках залежить як від віку, так і від терміну спостереження. Терміном від 10 до 15 днів після травми рівень магнію незначно збільшується. У тварин підсисного, молодого та зрілого віку вміст елемента достовірно не змінюється з 10-ї до 15-ї доби, в той час як у щурів інших вікових груп відбувається збільшення кількості магнію, а у тварин інфантильного та ювенільного віку – майже удвічі. Також відбувається збільшення вмісту елемента у щурів передстаречого та старечого віку до 8,79 % ($p \leq 0,05$) та 9,31 % ($p \leq 0,05$).

На 24-ту добу спостереження відбувається різке збільшення кількості елемента у тварин від підсисного до зрілого віку. Різниця з контролем при цьому коливається в межах від 12,76 % ($p \leq 0,05$) до 15,39 % ($p \leq 0,05$). Натомість у тварин передстаречого віку його рівень залишається на рівні попереднього терміну, а у щурів старечого віку зменшується. Різниця з контролем при цьому

становить відповідно 8,42 % ($p \leq 0,05$) та 7,52 % ($p \leq 0,05$). Відомо, що магній є антагоністом кальцію, проте бере активну участь у формуванні кристалів гідроксіапатиту і його дефіцит може призводити до патології кальцифікації неорганічного матриксу [68]. Згідно з динамікою зростання елемента можна стверджувати про активізацію заповнення остеоїда у тварин молодого та зрілого віку терміном 24 доби, в той час як у щурів старечого віку ці процеси сповільнюються.

Мідь є абсолютно необхідним елементом для формування сполучної тканини та є активатором формування кристалів гідроксіапатиту. У тварин підсисного, інфантильного та ювенільного віку не відбувається достовірних змін вмісту цього елемента. Натомість у щурів інших вікових груп спостерігається достовірне збільшення рівня міді, з максимальною різницею з контролем у тварин молодого та зрілого віку – відповідно на 8,43 % ($p \leq 0,05$) та 11,32 % ($p \leq 0,05$). У щурів передстаречого та старечого віку різниця з контролем дещо менша, проте становить відповідно 8,65 % ($p \leq 0,05$) та 7,91 % ($p \leq 0,05$).

Через 15 днів відбувається стрімке збільшення вмісту міді у тварин усіх вікових груп, за винятком щурів передстаречого та старечого віку. Порівняно з попереднім терміном різниця збільшується удвічі, а у тварин ювенільного віку – майже у три рази. На відміну від попередніх вікових груп у щурів передстаречого та старечого віку вміст міді збільшується лише на 12,03 % ($p \leq 0,05$) та 9,77 % ($p \leq 0,05$) порівняно з контролем.

При цьому відзначається значне збільшення кількості міді в стегнових кістках тварин, враховуючи і щурів зрілого віку. Максимальна різниця з контролем спостерігається у щурів молодого віку та становить 24,02 % ($p \leq 0,05$). У тварин передстаречого та старечого віку на 24-ту добу спостереження відзначається незначний приріст рівня міді. Різниця з контролем при цьому досягає відповідно 14,46 % ($p \leq 0,05$) та 13,02 % ($p \leq 0,05$).

Цинк відіграє значну роль у процесі синтезу колагену як кофермент, тому зміни вмісту цього елемента пов'язані саме з етапом синтезу позаклітинного матриксу. Рівень цього елемента значно підвищується через 10 днів після

завдання травми у тварин усіх вікових груп. Різниця з контролем при цьому становить мінімум у щурів старечого віку – 18,64 % ($p \leq 0,05$), максимум – у тварин молодого віку – 23,34 % ($p \leq 0,05$).

У всіх тварин усіх вікових груп, за винятком передстаречого та старечого віку, вміст цинку зменшується майже удвічі, порівняно з попереднім терміном спостереження, та наближується до контролю, що опосередковано свідчить про початок формування зрілої кісткової тканини. У тварин передстаречого віку рівень елемента незначно зменшується, у той час у щурів старечого віку залишається на рівні попереднього терміну спостереження.

Першою стадією репаративної регенерації є формування посттравматичної гематоми, яка заповнює дефект та вміщує активні клітини,

що обумовлюють подальший розвиток регенерату [20]. Формування гематоми призводить до збільшення вмісту заліза в травмованому органі, що спостерігається у тварин усіх вікових груп. Найбільш активно залізо накопичується у щурів інфантильного та ювенільного віку, що, можливо, пов'язане з високим рівнем заліза в крові у тварин цього віку. Найменший вміст металу фіксується у тварин зрілого, передстаречого та старечого віку.

Через 15 днів відбувається зменшення вмісту заліза у тварин усіх вікових груп, за винятком щурів передстаречого та старечого віку. В цей період відбувається повна регресія гематоми у більшості вікових груп та заміщення дефекту сполучною тканиною. Проте у тварин старечого віку, за даними багатьох авторів, спостерігається затримка регресії гематоми, що може мати наслідком затримку втрати заліза органом. На цьому етапі спостереження у тварин передстаречого та старечого віку вміст заліза перевищує контроль на 21,08 % ($p \leq 0,05$) та 22,74 % ($p \leq 0,05$).

Через 24 дні після травми різниця з контролем для вмісту залізу є недостовірною у тварин більшості вікових груп. Спостерігається незначне збільшення елемента на 7,98 % ($p \leq 0,05$) у тварин підсисного віку, що, можливо, пов'язане з фізіологічним гіпермікроелементозом. Проте у тварин старечого віку

різниця з контролем становить 14,22 % ($p \leq 0,05$), що, ймовірно, є наслідком незавершеності репаративної регенерації.

Визначення міцнісних параметрів кістки є складним завданням біомеханіки через нерегулярну форму та відсутність анізотропії кісткової речовини. Основним елементом, який обумовлює жорсткість кістки з позиції матеріалознавства є кристали гідроксіапатиту, в той час як колагенові волокна забезпечують еластичність та пружність органа.

Аналізуючи зміни міцності на стиснення у віковому аспекті, через 10 днів після травми привертає увагу нерівномірність змін цього параметра. Графік має вигляд "перевернутої параболи" з максимальним зменшенням тривкості у тварин підсисного та старечого віку і мінімальним – у щурів молодого віку. Різниця з контролем при цьому коливається від 26,75 % ($p \leq 0,05$) до 20,53 % ($p \leq 0,05$). Міцність на стиснення обумовлена насамперед наявністю повнофункціонального гідроксіапатиту. У тварин ювенільного, молодого та зрілого віку, за даними літератури, спостерігається "оптимальна" мінералізація колагенових волокон та рівновага процесів синтезу та резорбції, тому зміни тривкості у цих вікових групах є найменшими. У щурів підсисного та інфантильного віку в структурі кістки переважають низькомінералізовані колагенові волокна та аморфний фосфат кальцію, що призводить до зменшення міцності на стиснення. У щурів передстаречого та старечого віку розвиваються зміни в кістковій системі у вигляді остеопорозу та зменшення щільності кісткової тканини, що призводить до зменшення тривкості, в тому числі й на стиснення. До того ж згідно з дослідженнями хімічного складу відбувається втрата кальцію, що призводить до наявності кальцій-дефіцитного апатиту, який не може виконувати своїх функцій.

Міцність кістки на розтягування має більш виражену залежність від еластичного компонента органа – колагену, проте обумовлена зв'язаним із ним гідроксіапатитом. Втрата частини органа призводить до перебудови всієї кістки, тому тривкість на розтягування зменшується в усі вікові періоди. Через 10 днів після травми зона дефекту заповнена гематомою та молодою сполучною тканиною – грануляційною тканиною, яка не може забезпечити тривкість органа.

Найменша втрата міцності на розтягування спостерігається у тварин зрілого віку та становить 12,89 % ($p \leq 0,05$), найбільша – у тварин підсисного та старечого віку, що становить відповідно 19,65 % ($p \leq 0,05$) та 20,31 % ($p \leq 0,05$). Подібна тенденція обумовлена, з одного боку, високими еластичними властивостями кісток тварин молодого віку і, як наслідок, її втратою при травмі, з іншого – недостатніми регенераторними властивостями кісток тварин старечого віку. Аналогічна тенденція змін тривкості простежується також для показників міцності на згинання в передньо-задньому та бічному напрямках із мінімальними змінами у щурів зрілого віку та максимальними – у тварин підсисного та старечого віку. Таким чином, зважаючи на більш значні зміни тривкості на стиснення, можна припустити більш значні зміни будови гідроксіапатиту порівняно з колагеновими волокнами у процесі репаративної регенерації.

Через 15 днів після завдання травми відбувається заповнення дефекту тканиноспецифічними структурами, зокрема фіброретикулярною тканиною та грубоволокнистою кістковою тканиною. При цьому швидкість заповнення дефекту має вікову залежність, яка виявлена багатьма дослідниками. Паралельно відбувається перебудова кісткової тканини травмованого органа, яка полягає у частковій втраті кальцію та фосфору, а також перебудови органічного каркаса відповідно до нових біомеханічних навантажень. Тому, незважаючи на відновлення втраченої тканини, тривкісні параметри відновлюються повільно. Тривкість на стиснення дещо зростає, проте все ще менша за контроль. Найбільша різниця з контролем та найменша позитивна динаміка спостерігається у тварин підсисного, інфантильного, а також передстаречого та старечого віку. Найменша різниця з контролем спостерігається у тварин молодого та зрілого віку і становить відповідно 13,72 % ($p \leq 0,05$) та 12,34 % ($p \leq 0,05$).

Тривкість на розтягування більше залежить від еластичного компонента кістки, що зазнає меншої перебудови порівняно з гідроксіапатитною складовою, тому відбувається більш швидке її відновлення. Відбувається значне зростання

міцності на розтягування у тварин від підсисного до зрілого віку, різниця з контролем коливається у межах від 10,41 % ($p \leq 0,05$) до 12,51 % ($p \leq 0,05$). Проте у тварин передстаречого та старечого віку відновлення тривкості відбувається значно повільніше – різниця з контролем становить відповідно 15,96 % ($p \leq 0,05$) та 17,04 % ($p \leq 0,05$).

Міцність на згинання переважно залежить від еластичного компонента, проте велике значення має також гідроксіапатитна складова. Тому відновлення міцності на згинання відновлюється більш повільно порівняно з аналогічним параметром на розтягування, але швидше за тривкість на стиснення. Особливістю динаміки змін міцності на згинання є майже повна відсутність динаміки у тварин передстаречого та старечого віку, що, ймовірно, є наслідком особливостей процесів ремоделювання у тварин цього віку. Різниця з контролем у тварин старечого віку для міцності на згинання у передньо-задньому напрямі становить 16,31 % ($p \leq 0,05$), бічному напрямі – 17,42 % ($p \leq 0,05$).

Незважаючи на повне відновлення зовнішньої структури травмованого органа, через 24 доби після травми параметри міцності все ще залишаються меншими за контроль. Це пояснюється тривалими процесами пристосування кістки до умов меншого біомеханічного навантаження та ремоделюванням кістки у відповідь на травму, що призводить до змін будови усього органа. У тварин підсисного, інфантильного, ювенільного, молодого та зрілого віку відбувається істотне зростання тривкості на стиснення, при цьому найменша різниця з контролем спостерігається саме у щурів підсисного та зрілого віку і становить відповідно 9,66 % ($p \leq 0,05$) та 8,15 % ($p \leq 0,05$). У тварин передстаречого та старечого віку різниця з контролем для тривкості на стиснення становить відповідно 14,11 % ($p \leq 0,05$) та 16,77 % ($p \leq 0,05$), що свідчить про повільне відновлення будови травмованого органа, зокрема мінеральної складової, яка в основному забезпечує цей вид міцності.

Через 24 доби спостереження не відзначається істотного зростання тривкості на розтягування у тварин більшості вікових періодів. Значні зміни спостерігаються лише у тварин ювенільного, молодого та зрілого віку, різниця з

контролем при цьому становить 9,44 % ($p \leq 0,05$), 8,23 % ($p \leq 0,05$) та 6,18 % ($p \leq 0,05$). Найбільша різниця залишається у тварин передстаречого та старечого віку – відповідно 13,85 % ($p \leq 0,05$) та 16,42 % ($p \leq 0,05$).

Таким чином, у тварин старечого віку майже не спостерігається позитивної тенденції порівняно з попереднім терміном спостереження.

Тривкість на згинання через 24 доби після травми істотно зростає, особливо у передньо-задньому напрямі, що, можливо, є наслідком збереження неушкодженої ділянки по передньому краю стегнової кістки. Так, різниця з контролем є найменшою у тварин зрілого віку і становить 5,91 % ($p \geq 0,05$). У тварин від підсисного до молодого віку різниця з контролем становить від 6,08 % ($p \leq 0,05$) до 7,47 % ($p \leq 0,05$). Натомість у щурів передстаречого та старечого віку не відбувається істотного зростання тривкості на згинання у передньо-задньому напрямі і різниця з контролем становить відповідно 12,55 % ($p \leq 0,05$) та 14,85 % ($p \leq 0,05$).

Міцність на згинання у бічному напрямі також зростає до 24-го дня спостереження, проте різниця з контролем залишається дещо більшою за аналогічний показник тривкості у передньо-задньому напрямі. Найменша різниця з контролем спостерігається у тварин зрілого віку – 6,72 % ($p \leq 0,05$). У щурів підсисного, інфантильного, ювенільного та молодого віку різниця з контролем коливається від 10,66 % ($p \leq 0,05$) до 11,27 % ($p \leq 0,05$) та достовірно не відрізняється в середині групи. У тварин передстаречого та старечого віку майже не відбувається зменшення різниці порівняно з попереднім терміном спостереження і становить відповідно 10,34 % ($p \leq 0,05$) та 13,27 % ($p \leq 0,05$).

Проведений кореляційний аналіз виявив залежність параметрів міцності від мінеральної насиченості кістки та мікротвердості. На 10-ту та 15-ту доби спостереження виявлений сильний позитивний кореляційний зв'язок між рівнем кальцію та досліджуваними параметрами міцності у тварин усіх вікових періодів. Сила зв'язку коливалася від 0,64 до 0,95. На 24-ту добу позитивний кореляційний зв'язок спостерігався лише у тварин ювенільного та молодого віку ($r = 0,54$ та $r = 0,72$, $p \leq 0,05$). На 24-ту добу після травми у тварин підсисного,

молодого, зрілого та передстаречого віку спостерігається різної сили негативний кореляційний зв'язок між вмістом заліза та тривкістю на згинання ($r = -0,82$, $r = -0,36$, $r = -0,58$ та $r = -0,72$, $p \leq 0,05$), а також тривкістю на розрив ($r = -0,78$, $r = -0,52$, $r = -0,36$ та $r = -0,84$, $p \leq 0,05$). Тривкість на розтягування мала негативні кореляційні зв'язки з вмістом міді у тварин молодого та зрілого віку на 10-ту добу спостереження ($r = -0,62$ та $r = -0,49$, $p \leq 0,05$), у щурів підсисного, молодого та зрілого віку – на 15-ту добу після травми ($r = -0,82$, $r = -0,49$ та $r = -0,62$, $p \leq 0,05$) та у тварин підсисного віку – на 24-ту добу спостереження ($r = -0,66$, $p \leq 0,05$).

Модуль Юнга, або модуль пружності, є інтегрованим показником, що відображає якість кісткової тканини та має переважне значення для показників еластичності органа, тобто залежить насамперед від якості органічної складової. Проте колагенові волокна у кістковій тканині перебувають у тісному зв'язку з мінералом гідроксіапатиту, тому зміна співвідношення або якості зазначених складових значно впливають на величину модуля Юнга.

Відбувається значне зменшення модуля Юнга у тварин усіх вікових груп через 10 днів після завдання травми, проте найбільша різниця спостерігається у тварин передстаречого та старечого віку – відповідно 18,22 % ($p \leq 0,05$) та 18,93 % ($p \leq 0,05$). Через 15 днів після травми відбувається часткове відновлення модуля Юнга у тварин підсисного, інфантильного та ювенільного віку, різниця з контролем при цьому становить відповідно 11,29 % ($p \leq 0,05$), 13,25 % ($p \leq 0,05$) та 12,94 % ($p \leq 0,05$). У тварин молодого та зрілого віку не відбувається достовірного зростання модуля еластичності, що свідчить про більш повільне відновлення якості кісткової тканини порівняно з попередніми віковими групами, з одного боку, та менш виражені вихідні порушення – з іншого.

Через 24 доби після травми спостерігається відновлення модуля Юнга у тварин зрілого віку, що свідчить про відновлення якості кісткової тканини. У щурів від інфантильного до молодого віку модуль еластичності значно зростає, проте різниця з контролем усе ще становить від 7,12 % ($p \leq 0,05$) до 8,33 %

($p \leq 0,05$). У тварин передстаречого та старечого віку модуль Юнга залишається майже на рівні попередньої серії.

Жорсткість поперечного перерізу кістки відображає здатність кісткової тканини до опору та більше залежить від якості мінеральної складової. Цей показник зменшується у тварин усіх вікових груп майже однаковою мірою через 10 та 15 днів після травми. Це свідчить, з одного боку, про наявність процесів ремоделювання кістки з втратою мінеральної складової упродовж даного терміну регенерації, з іншого – про пізній початок кальцифікації новоутвореного матриксу регенерату. У тварин від інфантильного до зрілого віку відзначається незначне зменшення жорсткості поперечного перерізу з мінімальною різницею у тварин зрілого віку через 10 днів після травми – 10,84 % ($p \leq 0,05$). При цьому у тварин передстаречого та старечого віку жорсткість поперечного перерізу є меншою за контроль через 10 днів на 15,05 % ($p \leq 0,05$) та 18,33 % ($p \leq 0,05$) і через 15 днів – на 15,28 % ($p \leq 0,05$) та 16,07 % ($p \leq 0,05$) відповідно.

Через 24 доби після травми показник жорсткості кістки відновлюється у тварин зрілого віку, що свідчить про нормалізацію мінеральної складової органа. У тварин молодших вікових періодів цей показник також зростає, проте різниця з контролем є достовірною. У тварин старечого віку не відзначається достовірного зростання жорсткості поперечного перерізу, різниця з контролем становить при цьому відповідно 13,63 % ($p \leq 0,05$) та 15,29 % ($p \leq 0,05$).

Кореляційний аналіз показав пряму залежність модуля Юнга та жорсткості поперечного перерізу від вмісту кальцію в травмованій кістці. У тварин підсисного, інфантильного, ювенільного, молодого та зрілого віку максимальна сила кореляційних зв'язків була виявлена на 10-ту добу після травми для модуля Юнга та становила відповідно 0,56; 0,39; 0,69; 0,43 та 0,72. У тварин цих вікових періодів для жорсткості поперечного перерізу даний показник становив 0,92; 0,36; 0,61; 0,29 та 0,55 відповідно.

Таким чином, травма кістки призводить до активації каскаду біохімічних реакцій, які мають наслідком зміну хімічного складу та біомеханічних параметрів травмованого органа в усі терміни репаративного процесу.

Для оцінювання точності отриманих експериментальних даних проводили розрахунок кісток щурів контрольної групи трьох вікових періодів на розтягування, стиснення і вигинання за допомогою сучасних розрахункових комплексів. Використання 3D-моделювання дає можливість візуально оцінити розподіл навантаження на кістку під час дії зовнішніх навантажень різного спрямування та виявити слабкі місця в органі. За допомогою модуля Pro/Engineer розраховували межу міцності з відхиленням від експериментальних даних.

За результатами розрахунку 3D-моделі міцності кісток тварин через 10 днів після травми в модулі Pro/Engineer максимальна зміна межі тривкості на розтягування спостерігається в місці дірчастого дефекту і становить $(28,3 \pm 0,28)$ кгс/мм². Експериментальні дані межі міцності на розтягування становили $(27,44 \pm 0,21)$ кгс/мм², що лише на 3,06 % ($p > 0,05$) відрізняються від розрахункових. Різниця між експериментальними та розрахунковими даними для міцності на стиснення та згинання кістки становила відповідно 5,66 % та 2,91 % ($p < 0,05$).

Через 15 днів після травми різниця між експериментальним та розрахунковими даними є дещо більша, проте не виходить за рамки 10 %.

Моделювання міцнісних параметрів стегнової кістки через 24 доби після травми показало наявність незначних відмінностей з експериментальними даними. Різниця становить від 4,74 до 8,48 % ($p < 0,05$). Через 24 доби після травми ділянка дефекту заповнена переважно кістковою тканиною, що характеризує завершення основного етапу репаративного остеогенезу. Наявність майже однакової розбіжності між експериментом та розрахунковими даними, можливо, є свідченням однорідності заповнення дефекту в експерименті кістковою тканиною.

5 Порівняльний морфологічний аналіз динаміки загоєння дефекту діафізу довгої кістки скелета при імплантації в його порожнину кальцій-фосфатних остеопластичних матеріалів

Далі тварин поділили на 5 груп:

I група – дефект заповнювали β -трикальційфосфатом у формі блока (β -ТКФ-б, препарат «chronOS™», Synthes GmbH, Швейцарія) із загальною пористістю 70 %, розміром макропор від 100 до 500 мкм і мікропор до 10 мкм [69];

II група – дефект заповнювали біокомпозитним кальцій- фосфатним матеріалом на основі колагену 1-го типу зі шкіри великої рогатої худоби, синтетичного гідроксилапатиту та гентаміцину сульфату у формі гранул розміром 3,5 мм (Кол-СГА-Г-г, препарат «КоллапАн», Росія, фірма Інтермедапатит) [70];

III група (72 щури) – дефект заповнювали β -трикальційфосфатом у формі гранул (β -ТКФ-г, препарат «calc-i-oss®», Degradable Solutions Dental, Цюрих, Швейцарія) розміром 1–1,6 мм із загальною пористістю 50 % і розміром мікропор від 1 до 6 мкм [71];

IV група (72 щури) – дефект заповнювали природним гідроксилапатитом з губчастої речовини трубчастої кістки корів у формі гранул (ПГА-г, 2–2,5 мм, Ca/P–1,67, препарат «cerabone®», Botiss, Німеччина), які мають тривимірну пористу структуру (розмір макропор 200– 350 мкм), шорстку і гідрофільну поверхню [72]. Крім того, у 1 г ПГА-г міститься близько 1 мг кісткового морфогенетичного протеїну-2, з регуляторною дією якого пов'язують адекватність остеогенезу, диференціювання остеогенних клітин-попередників в остеобласти [73];

V група (72 щури) – дефект заповнювали біфазним кальцій- фосфатним матеріалом з синтетичного гідроксилапатиту (60 %) і β - трикальційфосфату (40 %) у формі гранул (500 мкм) (препарат «easy- graft™CRYSTAL», Degradable Solutions AG, Швейцарія). Перед введенням у кістковий дефект до гранул

остеопластичного матеріалу додавали N-метил-2- піролідон, який забезпечував їх склеювання і надавав препарату консистенції пластичної пасти (СГА- β -ТКФ-НМП-п). Під час контакту з кров'ю паста починала твердіти і набувала вигляду стабільної пористої матриці [74].

Проведене дослідження показало, що динаміка загоєння дефекту діяфізу стегнової кістки мала як спільні риси, так і відмінні, залежно від імплантованого в його порожнину кальцій-фосфатного матеріалу. Так, β -ТКФ-б, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п упродовж усього терміну експерименту продемонстрували свою високу біосумісність, про що свідчила відсутність запального процесу в ділянці дефекту, рарефікації материнської кістки і некрозу, некробіозу остеоцитів у її складі. Ці результати узгоджуються з даними більшості дослідників [71;74;75;76]. На відміну від названих препаратів гідроксилапатит з бичачої кістки (ПГА-г) починаючи з 30-ї доби експерименту і надалі сприяв перебудові кісткової тканини дистального відділу прилеглої до місця його імплантації материнської кістки в бік зменшення її маси. Про це свідчили ознаки рарефікації і низькі механічні показники з 30-ї і до 120-ї доби експерименту (рис. 5.1).

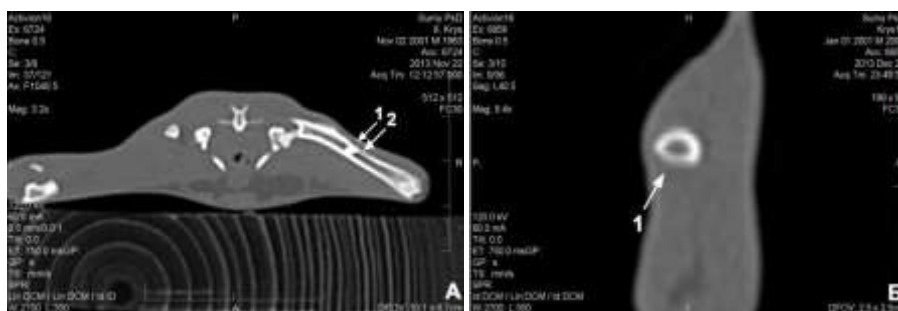


Рисунок 5.1.- Комп'ютерна томограма стегнових кісток щура на 60-ту (А) і 120-ту (Б) добу після імплантації ПГА-г. А – дефект кортикального шару правої стегнової кістки з остеопластичним матеріалом (1)

Так, діапазон абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга проксимального відділу прилеглої до ділянки імплантації ПГА- г материнської кістки варіював від 1665–1680 НУ, 0,924–0,985 ГПа і 21,5– 22,9 ГПа, тоді як аналогічні показники дистального її відділу були значно меншими

(947–1071 НУ, 0,559–0,595 ГПа, 12,7–13,8 ГПа) ($p < 0,05$). Таке явище, на нашу думку, можна охарактеризувати як «ефект стресового зміщення», оскільки досліджуваний препарат значно твердіший, жорсткіший і щільніший за кісткову тканину щурів, тому він бере на себе частину навантаження, що діють на кістку, і зменшує таким чином напругу в кістковій тканині під імплантатом [77]. У цих умовах за законом Юліуса Вольфа кісткова тканина дистального відділу прилеглої до ділянки імплантації ПГА-г материнської кістки втрачає кісткову масу і, як наслідок, з'являються ознаки її рарефікації і зменшуються механічні властивості. При цьому інші ознаки, які б могли свідчити про негативну реакцію кісткової тканини на імплантований ПГА-г, а саме запальний процес у ділянці дефекту, рарефікація проксимального відділу прилеглої до місця імплантації материнської кістки, некроз і некробіоз остеоцитів у її складі, нами не виявлені. Це також узгоджується з даними інших дослідників, які свідчать про біосумісність цього остеопластичного матеріалу [73;78].

За допомогою світлової і растрової електронної мікроскопії була встановлена ще одна спільна риса для всіх досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів. Так, у ділянці їх імплантації на всіх термінах спостереження виявлялися ознаки тільки десмального остеогенезу, про що свідчили формування в порожнині дефекту кісткової і сполучної тканини і відсутність хрящової. У контрольних тварин, дефект яких загоювався під кров'яним згустком, також упродовж усього терміну спостереження виявлялися ознаки тільки десмального остеогенезу, а хрящова тканина не виявлена. На наш погляд, це пов'язано з особливістю нанесення травми, при якій завдавали не наскрізний дірчастий дефект, а тільки з одного боку компактної речовини діафізу до кістковомозкового каналу. При такій травмі повного перелому кістки не досягалось, тварина після травми дуже добре користувалася кінцівкою, і тому значних порушень кровопостачання ділянки травми не відбувалося. Це, на наш погляд, і є поясненням того, що остеогенні клітини диференціювалися в кисневочутливі фібробласти, остеобласти і, як наслідок, у ділянці дефекту був наявний тільки десмальний остеогенез.

За допомогою растрової електронної і світлової мікроскопії була також встановлена клітинна реакція кісткової тканини на імплантовані кальцій-фосфатні остеопластичні матеріали. Клітини остеобластичного диферону виявлялися на всіх термінах спостереження, а клітини фібробластичного диферону – тільки на 15-ту і 30-ту добу експерименту як на зовнішній поверхні, так і всередині β -ТКФ-б, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п. При цьому остеогенні клітини утворювали там вогнища остео- і фіброгенезу. До ПГА-г також була встановлена тропність остеогенних клітин, але, на відміну від інших препаратів, ці клітини виявлялися лише на зовнішній його поверхні, тоді як усередині імплантату ні клітин, ні вогнищ остео- і фіброгенезу нами не виявлено. Останній факт ми пов'язуємо з високою щільністю ПГА-г і відсутністю мікропор у його складі. Також слід зазначити, що розташування остеогенних клітинних елементів і утворення ними вогнищ остеогенезу як на поверхні, так і всередині кальцій-фосфатних матеріалів є доказом прояву їх остеокондуктивних властивостей, оскільки одним із визначень остеокондукції є здатність остеогенних клітин використовувати остеопластичний матеріал як платформу для прикріплення і генерації на поверхні і в його порожнинах нової кісткової тканини [79]. Остання у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, ПГА-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п мала звичайну для регенерату геометричну форму (як і у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком). На ранніх термінах спостереження це була переважно сітчаста, петляста структура, яку утворювали кісткові балочки, а потім з'являлися більш суцільні ділянки кісткової тканини, які наближалися за будовою до материнської кістки. На відміну від наведених препаратів, у ділянці імплантації β -ТКФ-б геометрична форма кісткової тканини мала принципову відмінність. На всіх термінах спостереження кісткова тканина регенерату була переважно представлена специфічними окремими і пов'язаними між собою округлими формуваннями, які і за формою, і за розмірами були прямими відбитками макропор β -ТКФ-б (рис. 5.2). Цей факт свідчить про те, що макропори імплантату слугували провідником для судин, клітинних елементів і кісткової тканини, що є доказом

остеокондуктивного впливу β ТКФ-б на репаративний остеогенез [80].

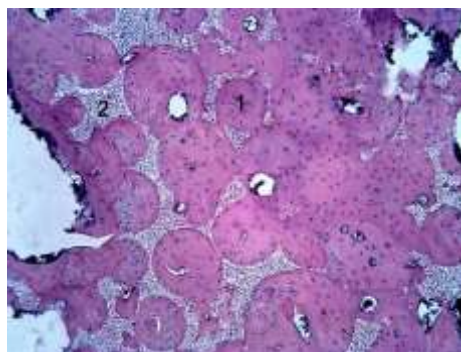


Рисунок 5.2 -Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Кісткова тканина регенерату, побудована з окремих частинок специфічної округлої форми (1), між якими розташовуються залишки остеопластичного матеріалу (2). Гематоксилін та еозин. Зб. 100

За допомогою проведеного мікроскопічного дослідження було також встановлено, що кісткова і сполучна тканина регенерату, які утворювалися безпосередньо на поверхні остеопластичних матеріалів і всередині їх макро- і мікропор, розділяли імплантати на окремі фрагменти і інтегрували у свої структури. При цьому слід зазначити, що на ранніх термінах спостереження на найбільш дрібні фрагменти був розділений та інтегрований у тканинспецифічні структури регенерату біокомпозитний матеріал Кол-СГА- Г-г. Його консистенція порівняно з іншими досліджуваними матеріалами є м'якою, що, на наш погляд, і є поясненням його розділення на дрібні фрагменти вже на 15-ту добу експерименту. Всі інші препарати також піддавалися роздрібненню на менші фрагменти, однак порівняно з Кол-СГА- Г-г ця швидкість була значно повільнішою. Так, наприклад, великі фрагменти ПГА-г можна було спостерігати на всіх термінах спостереження, β -ТКФ-г на 15–30-ту добу, а округла форма гранул СГА- β -ТКФ-НМП-п була збережена і на 120-ту добу експерименту. Макропори β -ТКФ-б заповнювалися кістковою і сполучною тканинами регенерату, а фрагменти остеопластичного матеріалу між порами інтегрувалися в їх структури. При цьому більш крупні фрагменти β -ТКФ-б можна було спостерігати на 15-ту добу, а в подальші терміни експерименту їх розмір значно зменшувався. У нашому дослідженні ми також спостерігали безпосередню

інтеграцію дрібних залишків досліджуваних остеопластичних матеріалів з кістковою тканиною регенерату, а між великими фрагментами імплантатів і кістковою тканиною регенерату до 30-ї доби експерименту залишався тонкий прошарок сполучної тканини.

Крім того, кісткова тканина регенерату, яка формувалася і дозрівала безпосередньо на поверхні досліджуваних остеопластичних матеріалів, характеризувалася наявністю у своїй структурі високого вмісту остеогенних клітин на 15–30-ту добу переважно первинних, а на 60–120-ту добу – вторинних остеобластів, остеоцитів, а інколи і остеокластів. Остеогенні клітини мали кулясту, веретеноподібну, витягнуту, сплющену форму, а їх розмір (4–8 мкм) був дещо меншим за остеобласти та остеоцити (10–15 мкм). Первинні остеобласти забезпечували утворення грубоволокнистої кісткової тканини і перетворювалися на первинні остеоцити, які розташовувалися у кісткових лакунах і мали численні короткі відростки. Надалі грубоволокниста кісткова тканина піддавалася резорбції і на її місці остеогенні клітини диференціювалися у вторинні остеобласти (рис. 5.3).

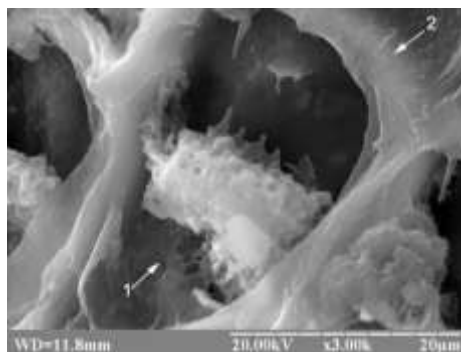


Рисунок 5.3 -Ділянка дефекту стегнової кістки щура на 120-ту добу після імплантації β -ТКФ-б. Остеобласт (1) у лакуні кісткової тканини (2), яка утворилася у макропорі остеопластичного матеріалу. Електронна сканограма. Зб.

3000

Останні також мали відростки, розташовувалися у кісткових лакунах або скупчувалися біля судин, які проростали пори остеопластичних матеріалів, або утворювалися на місці їх резорбції. Результатом життєдіяльності вторинних остеобластів була пластинчаста кісткова тканина, після формування якої

остеобласти диференціювалися у вторинні остецити овальної форми з довгими відростками. Інколи виявлялися і остеокласти, але частіше на поверхні кісткової тканини, ніж на поверхні остеопластичного матеріалу. Однак порівнюючи будову кісткової тканини регенерату, можна стверджувати, що вона не залежала від того, який із кальцій-фосфатних матеріалів був імплантований у дефект діафізу стегнової кістки. Однаковою мірою це можна сказати і про сполучну тканину регенерату, яка у всіх досліджуваних тварин мала зрілу будову і складалася з фібробластів витягнутої форми, колагенових волокон і судин.

Одним із найважливіших властивостей кальцій-фосфатних матеріалів є їх здатність до резорбції із заміщенням новоутвореними тканинспецифічними структурами регенерату. У літературі представлені роботи щодо впливу Кол-СГА-Г-г, гранул, блока β -трикальційфосфату, СГА- β -ТКФ-НМП-п і ПГА-г на загоєння кісткових дефектів. Однак такі дослідження були проведені на губчастих кістках і кістках черепа, а результати цих робіт опубліковані або з відсутністю даних морфометричних показників, або зі значною їх розбіжністю [71;75;80;81].

Під час проведення дослідження дефекту компактної кісткової тканини ми також спостерігали поступову резорбцію імплантованих у його порожнину кальцій-фосфатних матеріалів і їх заміну тканинспецифічними структурами регенерату. На 15-ту добу експерименту співвідношення кількості остеопластичного матеріалу, кісткової і сполучної тканини регенерату в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г становило $25,48 \pm 1,4$ % до $55,46 \pm 2,56$ % і $19,06 \pm 1,13$ %, у ділянці імплантації β -ТКФ-г – $33,57 \pm 1,53$ % до $47,32 \pm 2,29$ % і $19,11 \pm 0,95$ %, у ділянці імплантації β -ТКФ-б – $39,75 \pm 2,85$ % до $41,1 \pm 1,87$ % і $19,14 \pm 1,2$ %, у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п – $39,23 \pm 1,45$ % до $22,92 \pm 1,67$ % і $37,85 \pm 1,52$ % і в ділянці імплантації ПГА-г – $43,93 \pm 2,28$ до $34,00 \pm 1,45$ і $22,07 \pm 1,14$, а на 30-ту добу $16,39 \pm 0,93$ % до $69,16 \pm 2,9$ % і $14,45 \pm 1,1$ % у першому, $28,13 \pm 1,27$ % до $57,62 \pm 1,64$ % і $14,24 \pm 1,08$ % – у другому, $26,67 \pm 1,15$ % до $54,53 \pm 2,6$ % і $18,8 \pm 0,8$ % – у третьому, $35,23 \pm 1,49$ % до $34,25 \pm 1,64$ % і $30,51 \pm 1,63$ % – у четвертому і $42,61 \pm 1,55$ до $39,26 \pm 1,32$ і

18,13±0,99 – у п'ятому випадках відповідно.

У наступні терміни спостереження сполучна тканина регенерату зникла, а у ділянці дефекту виявлялася лише кісткова тканина з інтегрованими у її структури залишками остеопластичних матеріалів. Співвідношення останніх на 60-ту добу експерименту становило 88,39±2,31 до 11,61±2,31 (для Кол-СГА-Г-г), 77,45±1,25 до 22,55±1,25 (для β-ТКФ-б), 74,28±2,06 % до 25,72±2,06 % (для β-ТКФ-г), 66,81±1,84 до 33,19±1,84 (для СГА-β-ТКФ-НМП-п), 59,19±1,69 до 40,81±1,69 (для ПГА-г), а на 120-ту добу 92,88±1,75 до 7,12±1,75 у першому, 82,35±1,09 до 17,65±1,09 – у другому, 81,69±1,54 % до 18,31±1,54 % – у третьому, 71,62±1,61 до 28,37±1,61 – у четвертому і 61,22±1,48 до 38,78±1,48 – у п'ятому випадках відповідно.

Таким чином, вагомою різницею загоєння дефекту діафізу стегнової кістки залежно від імплантованого кальцій-фосфатного матеріалу була динаміка швидкості їх резорбції і формування тканинспецифічних структур регенерату.

Так, у перший термін спостереження (15-та доба) у ділянці дефекту в рейтингу кількості залишку імплантованого матеріалу від найменшої до найбільшої зайняли Кол-СГА-Г-г, β-ТКФ-г, СГА-β-ТКФ-НМП-п, β-ТКФ-б і ПГА-г. При цьому кількість остеопластичного матеріалу у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г була на 24,09 % ($p < 0,05$) менша за β-ТКФ-г, на 35,04 % ($p < 0,05$) – за СГА-β-ТКФ-НМП-п, на 35,89 % ($p < 0,05$) – за β-ТКФ-б і на 41,99 % ($p < 0,05$) – за ПГА-г. Відповідно кількість, яку займав у ділянці дефекту β-ТКФ-г, була на 14,42 % ($p > 0,05$) меншою за СГА-β-ТКФ-НМП-п, на 15,54 % ($p < 0,05$) – за β-ТКФ-б і на 23,58 % ($p < 0,05$) – за ПГА-г, а площа, яку в ділянці дефекту займали СГА-β-ТКФ-НМП-п і β-ТКФ-б, була майже однаковою та на 10,69 % ($p > 0,05$) і 9,51 % ($p > 0,05$) менше – за ПГА-г.

На 30-ту добу експерименту в рейтингу найбільшої швидкості резорбції і найменшої кількості імплантату в ділянці дефекту перше місце посів Кол-СГА-Г-г, а потім β-ТКФ-б з β-ТКФ-г, СГА-β-ТКФ-НМП-п і ПГА-г. При цьому Кол-СГА-Г-г у ділянці імплантації займав на 38,54 % ($p < 0,05$) меншу площу, ніж β-ТКФ-б, на 41,73 % ($p < 0,05$) – ніж β-ТКФ-г, на 53,47 % ($p < 0,05$) – ніж СГА-β-

ТКФ-НМП-п і на 61,53 % ($p < 0,05$) – ніж ПГА-г. Площа β -ТКФ-б і β -ТКФ-г не мала достовірної різниці, однак вона була на 24,29 % ($p < 0,05$) і 20,15 % ($p < 0,05$) меншою за СГА- β -ТКФ-НМП-п і на 37,4 % ($p < 0,05$) і 33,98 % ($p < 0,05$) за ПГА-г. У свою чергу, площу, яку в ділянці дефекту займав СГА- β -ТКФ-НМП-п, була на 17,31 % ($p < 0,05$) меншою, ніж ПГА-г. Під час аналізу площі імплантованих матеріалів особливо привернув увагу β -ТКФ-б, який на 15-ту добу експерименту займав 4-те місце за кількістю його залишку в ділянці дефекту стегнової кістки, а на 30-ту добу він уже посів друге місце, випередивши β -ТКФ-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п.

На 60-ту добу експерименту продовжилася тенденція до зменшення залишків кальцій-фосфатних матеріалів у ділянці їх імплантації, а також зберігся їх рейтинг у цьому процесі. Так, площа, яку займав Кол-СГА-Г-г, була на 48,51 % ($p < 0,05$) меншою за β -ТКФ-б, на 54,86 % ($p < 0,05$) – за β -ТКФ-г, на 65,01 % ($p < 0,05$) – за СГА- β -ТКФ-НМП-п і на 71,55 % ($p < 0,05$) – за ПГА-г. Кількісні показники β -ТКФ-б і β -ТКФ-г не мали достовірної різниці, хоча незначне переважання (на 12,32 % ($p > 0,05$)) у швидкості резорбції, як і на 30-ту добу експерименту, було у β -ТКФ-б. Однак при цьому β -ТКФ-б і β -ТКФ-г займали площу, яка на 32,05 % ($p < 0,05$) і на 22,5 % ($p < 0,05$) була меншою, ніж СГА- β -ТКФ-НМП-п, і на 44,74 % ($p < 0,05$) і на 36,97 % ($p < 0,05$), ніж ПГА-г. У свою чергу, кількість біфазного матеріалу СГА- β -ТКФ-НМП-п поступалася на 18,67 % ($p < 0,05$) кількості, яку в ділянці дефекту займав ПГА-г.

На 120-ту добу експерименту в ділянці імплантації жодний кальцій-фосфатний матеріал не піддався повній резорбції, а найменша його кількість була виявлена в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г ($7,12 \pm 1,75$ %), потім (β -ТКФ-б ($17,65 \pm 1,09$ %), β -ТКФ-г ($18,31 \pm 1,54$ %)), СГА- β -ТКФ-НМП-п ($28,37 \pm 1,61$ %) і ПГА-г ($38,78 \pm 1,48$ %) ($p < 0,05$).

Морфометричне дослідження також дало можливість встановити швидкість резорбції досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів залежно від терміну спостереження. Однак слід зазначити, що остеопластичні матеріали не заповнювали на 100 % усю площу дефекту і, напевно, після імплантації вони

займали неоднакову її площу. Це твердження пов'язане з особливістю розміру, геометричної форми кальцій-фосфатних матеріалів і дефекту. Тому для більш точного аналізу динаміки швидкості резорбції імплантатів ми взяли за точку відліку показники 15-ї доби експерименту. Підрахунок показав, що на 30-ту добу кількість біокомпозитного матеріалу Кол-СГА-Г-г зменшувалася на 35,67 % ($p < 0,05$), на 60-ту – на 54,43 % ($p < 0,05$) і на 120-ту – на 72,05 % ($p < 0,05$) від показника 15-ї доби. Відповідно на 30-ту, 60-ту, 120-ту добу кальцій-фосфатні матеріали β -ТКФ-б, β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п, ПГА-г зменшувалися зі швидкістю 32,9 % ($p < 0,05$), 43,27 % ($p < 0,05$), 55,59 % ($p < 0,05$) – у першому, 16,2 % ($p < 0,05$), 23,38 % ($p < 0,05$), 45,45 % ($p < 0,05$) – у другому, 10,19 % ($p > 0,05$), 15,39 % ($p < 0,05$), 27,68 % ($p < 0,05$) – у третьому і 3 % ($p > 0,05$), 7,1 % ($p > 0,05$), 11,72 % ($p > 0,05$) – у четвертому випадку від показників 15-ї доби експерименту (рис. 5.4).

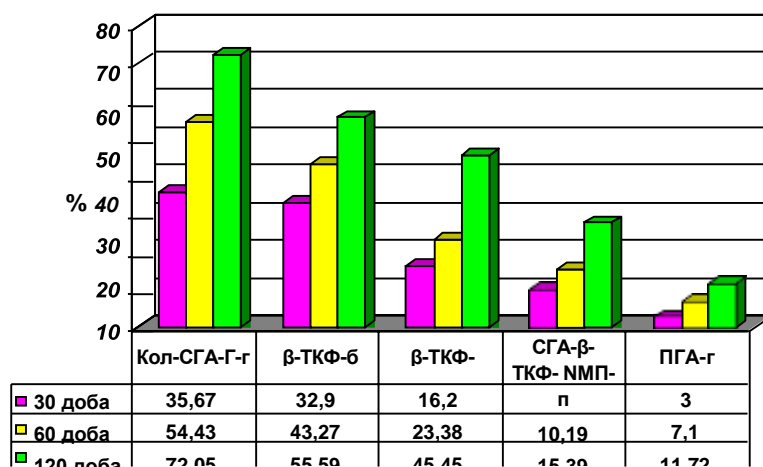


Рисунок 5.4- Швидкість резорбції кальцій-фосфатних матеріалів у дефекті діафізу стегнових кісток щурів. Графік показує динаміку відсоткового зменшення кількості остеопластичних матеріалів від показників 15-ї доби експерименту

Паралельно з резорбцією остеопластичних матеріалів відбувалося їх заміщення тканинспецифічними структурами регенерату, а швидкість їх утворення в порожнині дефекту залежала від імпантованого кальцій-фосфатного препарату і швидкості його резорбції. Так, на 15-ту добу експерименту найбільша кількість кісткової тканини виявлена у ділянці

імплантації Кол-СГА-Г-г ($55,46 \pm 2,56$ %), потім β -ТКФ-г ($47,32 \pm 2,29$ %), β -ТКФ-б ($41,1 \pm 1,87$ %), ПГА-г ($34,00 \pm 1,45$ %) і СГА- β -ТКФ-НМП-п ($22,92 \pm 1,67$ %). При цьому площа кісткової тканини в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г була на $14,67$ % ($p < 0,05$) більшою, ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-г, на $25,89$ % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-б, на $38,69$ % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г, і на $58,67$ % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. У свою чергу, площа кісткової тканини в ділянці імплантації β -ТКФ-г була на $13,14$ % ($p < 0,05$), $28,14$ % ($p < 0,05$) і $51,56$ % ($p < 0,05$) більшою, ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-б, ПГА-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п. Кількість кісткової тканини в ділянці імплантації β -ТКФ-б переважала на $17,27$ % ($p < 0,05$) і $44,23$ % ($p < 0,05$) над її кількістю в ділянці імплантації ПГА-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п, а в ділянці імплантації ПГА-г площа кісткової тканини була на $32,58$ % ($p < 0,05$) більшою, ніж у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п.

На 30-ту добу експерименту відбулося збільшення площі кісткової тканини регенерату у всіх експериментальних групах, а рейтинг за кількістю її новоутворення залишився таким, як і на 15-ту добу експерименту. При цьому площа кісткової тканини в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г ($69,16 \pm 2,9$ %) була на $16,68$ % ($p < 0,05$) більшою за площу кісткової тканини в ділянці імплантації β -ТКФ-г ($57,62 \pm 1,64$ %), на $21,15$ % ($p < 0,05$) – у ділянці імплантації β -ТКФ-б ($54,53 \pm 2,6$ %), на $43,23$ % ($p < 0,05$) – у ділянці імплантації ПГА-г ($39,26 \pm 1,32$ %) і на $50,47$ % ($p < 0,05$) – у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-г-п ($34,25 \pm 1,64$ %). Кількість сформованої кісткової тканини в ділянці імплантації β -ТКФ-г і β -ТКФ-б не мала достовірної різниці, однак перевищувала на $31,86$ % ($p < 0,05$) і 28 % ($p < 0,05$) її кількість у ділянці імплантації ПГА-г та на $40,55$ % ($p < 0,05$) і $37,19$ % ($p < 0,05$) – у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-г-п. У свою чергу, площа кісткової тканини в ділянці імплантації ПГА-г була на $12,76$ % ($p < 0,05$) більшою, ніж у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-г-п.

На 60-ту добу експерименту тривав процес збільшення площі кісткової тканини регенерату. Однак у рейтингу від найбільшої кількості кісткової тканини до найменшої відбулася зміна. Кількісний показник кісткової тканини в

ділянці імплантації β -ТКФ-б перемістився з третього місця на друге, трохи випередивши групу тварин з імпантованим β -ТКФ-г, а кількість кісткової тканини у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п перевищила аналогічний показник у тварин з імпантованим ПГА-г, перемістившись з п'ятого на четверте місце. При цьому площа кісткової тканини в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г ($88,39 \pm 2,31$ %), була, як і раніше, максимальною і на $12,37$ % ($p < 0,05$) більшою, ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-б ($77,45 \pm 1,25$ %), на $15,96$ % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-г ($74,28 \pm 2,06$ %), на $24,41$ % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п ($66,81 \pm 1,84$ %) і на $33,03$ % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г ($59,19 \pm 1,69$ %). Кількість кісткової тканини в ділянці імплантації β -ТКФ-б на $4,09$ % ($p > 0,05$) перевищувала її кількість у ділянці імплантації β -ТКФ-г, на $13,73$ % ($p < 0,05$) – у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п і на $23,57$ % ($p < 0,05$) – у ділянці імплантації ПГА-г. Площа кісткової тканини в ділянці імплантації β -ТКФ-г була на $10,05$ % ($p < 0,05$) більшою, ніж у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, і на $20,31$ % ($p < 0,05$), ніж у ділянці імплантації ПГА-г, а кількість кісткової тканини в ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п перевищила на $11,4$ % ($p < 0,05$) її кількість у ділянці імплантації ПГА-г.

В останній термін спостереження (120-та доба) перше місце в рейтингу за кількістю новоутвореної кісткової тканини зайняла ділянка з імпантованим кальцій-фосфатним матеріалом Кол-СГА-Г-г ($92,88 \pm 1,75$ %), потім β -ТКФ-б ($82,35 \pm 1,09$ %) з β -ТКФ-г ($81,69 \pm 1,54$ %), СГА- β -ТКФ-НМП-п ($71,63 \pm 1,61$ %) і ПГА-г ($61,22 \pm 1,48$ %) ($p < 0,05$).

Кількість кісткової тканини, яка утворилася в ділянці імплантації кальцій-фосфатних матеріалів, ми також порівнювали з її кількістю в ділянці дефекту, який загоювався під кров'яним згустком. На 15-ту добу експерименту в ділянці імплантації біокомпозитного препарату Кол-СГА-Г-г визначається більша кількість ($55,46 \pm 2,56$ %) ($p > 0,05$), у ділянці імплантації β -ТКФ-г – однакова ($47,32 \pm 2,29$ %) ($p > 0,05$), а у ділянці імплантації β -ТКФ-б ($41,1 \pm 1,87$ %) ($p < 0,05$), ПГА-г ($34,00 \pm 1,45$ %) ($p < 0,05$) і СГА- β -ТКФ-НМП-п ($22,92 \pm 1,67$ %) ($p < 0,05$) –

менша кількість кісткової тканини порівняно з тваринами, в яких дефект загоювався під кров'яним згустком ($47,66 \pm 2,3$ %). На 30-ту, 60-ту і 120-ту добу тварини, чий дефект загоювався під кров'яним згустком, за кількістю кісткової тканини ($75,94 \pm 2,72$ %, $82,63 \pm 1,48$ %, 100 %) на 24,12 % ($p < 0,05$), 10,1 % ($p < 0,05$), 18,31 % ($p < 0,05$) випереджали ділянку імплантації β -ТКФ-г, на 28,19 % ($p < 0,05$), 6,26 % ($p < 0,05$), 17,65 % ($p < 0,05$) – ділянку імплантації β -ТКФ-б, на 48,3 % ($p < 0,05$), 28,36 % ($p < 0,05$), 38,78 % ($p < 0,05$) – ділянку імплантації ПГА-г і на 54,89 % ($p < 0,05$), 19,14 % ($p < 0,05$), 28,37 % ($p < 0,05$) – ділянку імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п. У свою чергу, у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г на 30-ту добу експерименту площа, яку займала кісткова тканина, була на 8,92 % ($p < 0,05$) меншою, на 60-ту добу, навпаки, на 6,97 % ($p > 0,05$) більшою, а на 120-ту добу знову на 7,12 % ($p < 0,05$) меншою, ніж у тварин контрольної групи. Таким чином, з 30-ї доби і до кінця експерименту у тварин, яким імплантували кальцій-фосфатні матеріали (окрім 60-ї доби у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г), кількість кісткової тканини була достовірно меншою, ніж у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком. На нашу думку, це пов'язано з тим, що у тварин експериментальних груп значну площу дефекту займали імплантовані кальцій-фосфатні матеріали, які не піддалися резорбції і тому не могли бути заміщені кістковою тканиною регенерату. По-друге, дефект діафізу стегнової кістки, який загоювався під кров'яним згустком, не був критичного розміру, і тварини були без явних ознак певної патології, яка б могла призвести до виникнення остеогенної недостатності (похилий вік, спадкові захворювання сполучної тканини, остеомієліт, інші супутні захворювання). Тобто, якщо є роботи, які досліджують вплив препаратів під час остеогенної недостатності, то наша робота була спрямована на дослідження реакції відносно «нормальної» кісткової тканини (без остеогенної недостатності) на імплантовані кальцій-фосфатні матеріали. При цьому, аналізуючи питання кількості кісткової тканини регенерату, ми пропонуємо поглянути на нього з іншої точки зору. Досліджувані нами імплантати є замісниками кісткової тканини, після імплантації займають певну площу дефекту, добре інтегрують з кістковою тканиною регенерату,

відповідно разом функціонують як одне ціле. Тому, якщо, наприклад, урахувати кількість, яку займають у ділянці дефекту кісткова тканина регенерату разом з імплантованими кальцій- фосфатними матеріалами, то отримаємо, що площа останніх є значно більшою, ніж площа кісткової тканини у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком. Винятком у нашому дослідженні є 120-та доба, де кісткова тканина у дефекті, який загоювався під кров'яним згустком, і кісткова тканина разом з імплантованими матеріалами займають однакову площу дефекту (100 %).

Слід зазначити, що кальцій-фосфатні матеріали, піддаючись резорбції, заміщувалися не тільки кістковою, але й сполучною тканиною регенерату. На 15-ту добу експерименту в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г ($19,06 \pm 1,13$ %), β -ТКФ-б ($19,14 \pm 1,2$ %), β -ТКФ-г ($19,11 \pm 0,95$ %) і ПГА-г ($22,07 \pm 1,14$ %) кількість сполучної тканини була однаковою, але майже у два рази меншою ($p < 0,05$), ніж у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п ($37,85 \pm 1,52$ %). 30-та доба експерименту була останнім терміном виявлення в ділянці імплантації кальцій-фосфатних матеріалів сполучної тканини і порівняно з 15-ю добою у всіх експериментальних групах вона зменшилася. При цьому за допомогою морфометричного методу було встановлено, що площа, яку займала сполучна тканина в ділянці імплантації β -ТКФ-г ($14,24 \pm 1,08$ %) і Кол-СГА-Г-г ($14,45 \pm 1,1$ %), була однаковою, але на 21,45 % ($p < 0,05$) і 20,29 % ($p < 0,05$) меншою, ніж у ділянці імплантації ПГА-г ($18,13 \pm 0,99$ %), на 21,67 % ($p < 0,05$) і 20,51 % ($p < 0,05$), ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-б ($18,8 \pm 0,8$ %), на 53,32 % ($p < 0,05$) і 52,63 % ($p < 0,05$), ніж у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п ($30,51 \pm 1,63$ %). Площа, яку займала сполучна тканина в ділянці імплантації ПГА-г і β -ТКФ-б, була також однаковою, однак на 40,57 % ($p < 0,05$) і 40,41 % ($p < 0,05$) меншою, ніж у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п.

На 15-ту добу експерименту в ділянці імплантації кальцій-фосфатних матеріалів Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, β -ТКФ-б, ПГА-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п спостерігається менша кількість сполучної тканини ($19,06 \pm 1,13$ %, $19,11 \pm 0,95$ %, $19,14 \pm 1,2$, $22,07 \pm 1,14$ % і $37,85 \pm 1,52$ %) порівняно з тваринами, чий

дефект загоювався під кров'яним згустком ($52,34 \pm 2,3$ %) ($p < 0,05$), що, безумовно, свідчить про оптимізуючий вплив досліджуваних препаратів на репаративний остеогенез. Однак на 30-ту добу експерименту в ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-г, β -ТКФ-б, ПГА-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п ще залишається незначна кількість сполучної тканини ($14,45 \pm 1,1$ %, $14,24 \pm 1,08$ %, $18,13 \pm 0,99$, $18,8 \pm 0,8$ %, $30,51 \pm 1,63$ %), тоді як у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком, її вже не було, а проміжки між кістковою тканиною з 30-ї і до 60-ї доби були заповнені тільки кістковим мозком.

У свою чергу, за допомогою комп'ютерно-томографічного дослідження не було зафіксовано помітних рентгенологічних ознак утворення тканинспецифічних структур регенерату, а також інтеграційного і резорбційного процесу жодного з досліджуваних остеопластичних матеріалів на 15-ту добу експерименту. Про вищенаведене у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком, свідчить відсутність візуалізації регенерату, а в інших тварин – чітке простежування контурів імплантатів у кістковомозковому каналі, а також межа між ними і материнською кісткою з боку кортикального шару кістки. При цьому за допомогою мікроскопічного і морфометричного методів на 15-ту добу експерименту був установлений факт резорбції кальцій-фосфатних матеріалів і наявність у ділянці дефекту тканинспецифічних структур регенерату (кісткова і сполучна тканина), які утворювалися безпосередньо на поверхні і в порожнинах остеопластичних матеріалів та інтегрували їх у свої структури. Подібна відмінність результатів комп'ютерно-томографічного від мікроскопічного методів дослідження, на наш погляд, може бути пов'язана з більш повільною резорбцією імплантатів у кістковомозковому каналі, ніж у порожнині дефекту кортикального шару кістки, та з недостатньою мінералізацією і, як наслідок, щільністю сформованих структур регенерату на 15-ту добу експерименту. Підтвердженням останнього стала абсолютна оптична щільність регенерату у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком (225 ± 36 НУ), яка у 7,7 раза була менша за абсолютну оптичну щільність материнської кістки (1729 ± 109 НУ) ($p < 0,05$).

Однією з головних відмінностей загоєння кісткових дефектів тварин усіх досліджуваних груп стала різниця динаміки змін їх оптичної щільності, мікротвердості та модуля Юнга. Ураховуючи показник абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуль Юнга, можна зазначити, що на 15–30-ту добу експерименту в рейтингу від найменшого до найбільшого їх значення посіла ділянка дефекту, яка загоювалася під кров'яним згустком (225 ± 36 – 526 ± 64 НУ, $0,104 \pm 0,005$ – $0,306 \pm 0,018$ ГПа, $3,2 \pm 0,07$ – $9,8 \pm 0,29$ ГПа), ділянка імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п (1059 ± 44 – 1354 ± 46 НУ, $0,516 \pm 0,019$ – $0,684 \pm 0,023$ ГПа, $16 \pm 0,36$ – $19,8 \pm 0,47$ ГПа), Кол-СГА-Г-г (1165 ± 31 – 1575 ± 67 НУ, $0,573 \pm 0,022$ – $0,789 \pm 0,024$ ГПа, $16,9 \pm 0,41$ – $22,2 \pm 0,39$ ГПа), β -ТКФ-б (1500 ± 49 – 1544 ± 56 НУ, $0,845 \pm 0,028$ – $0,88 \pm 0,027$ ГПа, $20,1 \pm 0,5$ – $22,1 \pm 0,53$ ГПа), β -ТКФ-г (2044 ± 43 – 1789 ± 49 НУ, $1,186 \pm 0,038$ – $1,13 \pm 0,035$ ГПа, $27,3 \pm 0,54$ – $25,1 \pm 0,59$ ГПа) і ПГА-г (2715 ± 197 – 2703 ± 81 НУ, $1,347 \pm 0,04$ – $1,363 \pm 0,045$ ГПа, $29,2 \pm 0,67$ – $28,9 \pm 0,63$ ГПа). При цьому на 15–30-ту добу експерименту абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга регенерату тварин контрольної групи були на $79,22$ – $61,15$ % ($p < 0,05$), $79,84$ – $55,26$ % ($p < 0,05$), 80 – $50,5$ % ($p < 0,05$) меншими, ніж у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, на $80,68$ – $66,6$ % ($p < 0,05$), $81,84$ – $61,21$ % ($p < 0,05$), $81,06$ – $55,85$ % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, на 85 – $65,93$ % ($p < 0,05$), $87,69$ – $65,22$ % ($p < 0,05$), $84,07$ – $55,65$ % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-б, на $88,99$ – $70,59$ % ($p < 0,05$), $91,23$ – $72,92$ % ($p < 0,05$), $88,27$ – $60,95$ % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-г і на $91,71$ – $80,54$ % ($p < 0,05$), $92,27$ – $77,54$ % ($p < 0,05$), $89,04$ – $66,08$ % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г. Абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п були на $9,09$ ($p > 0,05$)– $14,03$ % ($p < 0,05$), $9,94$ ($p > 0,05$)– $13,3$ % ($p < 0,05$), $5,32$ ($p > 0,05$)– $10,81$ % ($p < 0,05$) меншими, ніж у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, на $29,4$ – $12,3$ % ($p < 0,05$), $38,93$ – $22,27$ % ($p < 0,05$), $20,39$ – $10,4$ % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-б, на $48,18$ – $24,31$ % ($p < 0,05$), $56,49$ – $39,46$ % ($p < 0,05$), $41,39$ – $21,11$ % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-г, на $60,99$ – $49,9$ % ($p < 0,05$), $61,69$ – $49,81$ % ($p < 0,05$), $45,2$ – $31,48$ % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г.

У ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г досліджувані денситометричні і механічні показники (окрім абсолютної оптичної щільності і модуля Юнга на 30-ту добу, які були майже однакові з ділянкою імплантації β -ТКФ-б) були на 22,33 % ($p < 0,05$), 32,18–10,34 % ($p < 0,05$), 15,92 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-б, на 43–11,96 % ($p < 0,05$), 51,68–30,17 % ($p < 0,05$), 38,09–11,55 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-г, на 57,09–41,73 % ($p < 0,05$), 57,46–42,11 % ($p < 0,05$), 42,12–23,18 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г. У свою чергу, абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації β -ТКФ-б були на 26,61–13,69 % ($p < 0,05$), 28,75–22,12 % ($p < 0,05$), 26,37–11,95 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-г, і на 44,75–42,87 % ($p < 0,05$), 37,26–35,43 % ($p < 0,05$), 31,16–23,52 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г, а у ділянці імплантації β -ТКФ-г на 24,71–33,81 % ($p < 0,05$), 11,95–17,09 % ($p < 0,05$), 6,5–13,14 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у ділянці імплантації ПГА-г.

Таким чином, досліджувані денситометричні і механічні показники у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г-г, β -ТКФ-б, β -ТКФ-г і ПГА-г не тільки різнилися між собою, але на 15-ту добу експерименту значно переважали аналогічні показники регенерату тварин контрольної групи. Крім того, абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п (на 40,02 % ($p < 0,05$), 48,24 % ($p < 0,05$), 35,22 % ($p < 0,05$)), Кол-СГА-Г-г (на 28,52 % ($p < 0,05$), 39,04 % ($p < 0,05$), 23,18 % ($p < 0,05$)), β -ТКФ-б (на 7,35 % ($p > 0,05$), 11,05 % ($p < 0,05$), 6,07 % ($p > 0,05$)) були меншими, а у ділянці імплантації β -ТКФ-г (на 23,4 % ($p < 0,05$), 28,63 % ($p < 0,05$)) і 21,33 % ($p < 0,05$)) і ПГА-г (на 61,7 % ($p < 0,05$), 45,77 % ($p < 0,05$), 27,51 % ($p < 0,05$)), навпаки, більшими, ніж у прилеглий до них материнській кістці. Наведені особливості суттєво вплинули на подальшу рентгенологічну динаміку загоєння кісткового дефекту і на денситометричні та механічні зміни формуючого регенерату.

Так, починаючи з 30-ї доби експерименту і надалі динаміка загоєння дефекту під кров'яним згустком, ділянок імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п і Кол-

СГА-Г-г супроводжувалась поступовим збільшенням абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга. Одночасно на комп'ютерних томограмах відбувалося поступове зникнення чіткості візуалізації ділянки дефекту, зменшення його розміру і деформації на зовнішній поверхні кортикального шару кістки.

На відміну від них динаміка змін абсолютної оптичної щільності мікротвердості і модуля Юнга ділянки імплантації β -ТКФ-б мала хвилеподібну динаміку. Спочатку впродовж першого місяця абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга майже не змінювалися, а на 60-ту добу експерименту досліджувані денситометричні і механічні показники зменшилися, що свідчить про переважання резорбції імплантату над дозріванням кісткової тканини регенерату. Наведені зміни оптичної щільності ділянки імплантації β -ТКФ-б візуально на комп'ютерній томограмі супроводжувалися поступовою втратою однорідності консистенції імплантату з боку кістковомозкового каналу (до ледь помітної тіні) і зменшенням на рівні кортикальної частини кістки розміру дефекту.

У свою чергу, динаміка змін абсолютної оптичної щільності мікротвердості і модуля Юнга ділянки імплантації β -ТКФ-г, до 60-ї доби експерименту включно, характеризувалася поступовим зменшенням до рівня, меншого, ніж аналогічні показники материнської кістки ($p < 0,05$). Візуально на комп'ютерній томограмі це супроводжувалося згладжуванням контурів кальцій-фосфатного матеріалу, зменшенням чіткості межі між ним та материнською кісткою, деформації на рівні кортикального шару кістки, що свідчить про резорбцію щільного β -ТКФ-г і його заміщення менш щільними тканинспецифічними структурами регенерату. Ділянка імплантації ПГА-г на відміну від всіх інших ділянок імплантації досліджуваних кальцій-фосфатних матеріалів характеризувалася не тільки надзвичайно високою, а й незмінною абсолютною оптичною щільністю, мікротвердістю і модулем Юнга.

Завдяки наведеній динаміці денситометричних і механічних змін у кістковому дефекті, на 60-ту добу експерименту в рейтингу абсолютної оптичної

щільності, мікротвердості і модуля Юнга порівняно з 15–30-ю добою експерименту відбулися зміни. Так, ділянки імплантації β -ТКФ-б і β -ТКФ-г перемістилися з четвертого і п'ятого місця на друге і третє, тоді як ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п і Кол-СГА-Г-г, навпаки, з другого і третього – на четверте і п'яте місце.

Отже, на 60-ту добу експерименту в рейтингу від найменших до найбільших показників абсолютної оптичної щільності, мікротвердості і модуля Юнга займала ділянка дефекту, яка загоювалася під кров'яним згустком (1259 ± 73 НУ, $0,594 \pm 0,016$ ГПа, $17,4 \pm 0,37$ ГПа), ділянка імплантації β -ТКФ-б (1423 ± 12 НУ, $0,743 \pm 0,019$ ГПа, $20,4 \pm 0,42$ ГПа), β -ТКФ-г (1622 ± 25 НУ, $0,871 \pm 0,023$ ГПа, $22 \pm 0,45$ ГПа) з СГА- β -ТКФ-НМП-п (1668 ± 53 НУ, $0,875 \pm 0,021$ ГПа, $22,3 \pm 0,36$ ГПа), Кол-СГА-Г-г (1757 ± 86 НУ, $1,019 \pm 0,025$ ГПа, $23,3 \pm 0,27$ ГПа) і ПГА-г (2841 ± 10 НУ, $1,392 \pm 0,044$ ГПа, $29,7 \pm 0,65$ ГПа) ($p < 0,05$, окрім абсолютної оптичної щільності між ділянками імплантації β -ТКФ-г, СГА- β -ТКФ-НМП-п і Кол-СГА-Г-г).

На 120-ту добу експерименту в ділянці дефекту, яка загоювалася під кров'яним згустком, і в ділянці імплантації кальцій-фосфатних матеріалів (окрім ПГА-г) спостерігалася тенденція до збільшення досліджуваних денситометричних, механічних показників порівняно з попереднім терміном спостереження і їх наближення до аналогічних показників материнської кістки або зрівняння з ними. Так, абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки дефекту, яка загоювалася під кров'яним згустком (1652 ± 24 НУ, $0,896 \pm 0,023$ ГПа і $20,6 \pm 0,39$ ГПа), наблизились, але не досягли аналогічних показників материнської кістки (1762 ± 33 НУ, $0,947 \pm 0,031$ ГПа, $24,8 \pm 0,59$ ГПа), що, за даними денситометричного і механічного дослідження, можна оцінити як незавершений репаративний остеогенез. Однак у тварин, чий дефект загоювався під кров'яним згустком, відбулося повне відновлення початкової геометричної форми кістки і візуально на комп'ютерній томограмі виявити місце колишньої травми було важко. При цьому абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга регенерату контрольних тварин були на 6,24 % ($p > 0,05$), 16,57 %

($p < 0,05$), 16,26 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-б, на 7,03 % ($p > 0,05$), 17,26 % ($p < 0,05$), 18,25 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації Кол-СГА-Г-г, на 10,07 % ($p < 0,05$), 23,74 % ($p < 0,05$), 20,15 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-г, на 12,26 % ($p < 0,05$), 24,38 % ($p < 0,05$), 20,46 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, на 44,93 % ($p < 0,05$), 36,72 % ($p < 0,05$), 28,47 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г.

У ділянці імплантації β -ТКФ-б в останній термін спостереження (120-та доба) абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга (1762 ± 60 НУ, $1,074 \pm 0,032$ ГПа, $24,6 \pm 0,49$ ГПа) зрівнялися з аналогічними показниками материнської кістки (1750 ± 49 НУ, $1,027 \pm 0,033$, $23,7 \pm 0,51$), що свідчить про заміщення кальцій-фосфатного матеріалу зрілою добре мінералізованою кістковою тканиною регенерату. Повного відновлення початкової форми кістки не відбувалося, оскільки на рівні імплантації остеопластичного матеріалу в кортикальному шарі ще залишилася ледь помітна заглибина або новоутворена щільна ендостальна мозоля. У свою чергу, у ділянці імплантації β -ТКФ-г в останній термін експерименту спостерігалось повне зникнення дефекту і відновлення за формою кортикального шару кістки, але зі збереженням залишків гранул кальцій-фосфатного матеріалу в кістковомозковому каналі, які за щільністю наближалися до м'яких тканин. Одночасно абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації β -ТКФ-г (1837 ± 53 НУ, $1,175 \pm 0,038$ ГПа, $25,8 \pm 0,44$ ГПа) значно зросли порівняно з 60-ю добою (1622 ± 25 НУ, $0,871 \pm 0,023$ ГПа, $22 \pm 0,45$ ГПа) ($p < 0,05$) і зрівнялися з аналогічними показниками материнської кістки (1828 ± 38 НУ, $1,154 \pm 0,034$ ГПа, $25,4 \pm 0,59$ ГПа), що свідчить про зрілість і високу мінералізованість кісткової тканини регенерату, яка замістила остеопластичний матеріал.

Абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п (1883 ± 28 НУ, $1,185 \pm 0,039$ ГПа, $25,9 \pm 0,49$ ГПа) і Кол-СГА-Г-г (1777 ± 57 НУ, $1,083 \pm 0,036$ ГПа, $25,2 \pm 0,51$ ГПа) на 120-ту добу експерименту не тільки наблизилися, а й перевищили на 5,07% ($p > 0,05$), 13,39 % ($p < 0,05$), 5,71 % ($p > 0,05$) і 3,67 % ($p > 0,05$), 9,5 % ($p > 0,05$), 16,67 % ($p < 0,05$)

аналогічні показники материнської кістки (1792 ± 56 НУ, $1,045 \pm 0,032$ ГПа, $24,5 \pm 0,54$ ГПа і 1714 ± 44 НУ, $0,989 \pm 0,035$ ГПа, $21,6 \pm 0,47$ ГПа), що разом з відсутністю деформації на зовнішній поверхні кортикального шару кістки свідчить про повне відновлення дефекту. Однак в обох групах експерименту зберігалася щільна, ендостальна мозоля з залишками кальцій-фосфатного матеріалу в кістковомозковому каналі, що свідчить про відсутність в останній термін спостереження повного відновлення початкової геометричної форми травмованих кісток.

Абсолютна оптична щільність, мікротвердість і модуль Юнга ділянки імплантації β -ТКФ-б і Кол-СГА-Г-г були майже однакові, але на 4,08 % ($p > 0,05$), 8,59 % ($p > 0,05$), 4,65 % ($p > 0,05$) і 3,26 % ($p > 0,05$), 7,82 % ($p > 0,05$), 2,32 % ($p > 0,05$) меншими, ніж у ділянці імплантації β -ТКФ-г, на 6,42 % ($p > 0,05$), 9,36 % ($p < 0,05$), 5,01 % ($p > 0,05$) і 5,62 % ($p > 0,05$), 8,6 % ($p > 0,05$), 2,7 % ($p > 0,05$) – ніж у ділянці імплантації СГА- β -ТКФ-НМП-п, на 41,26 % ($p < 0,05$), 24,15 % ($p < 0,05$), 14,58 % ($p < 0,05$) і 40,76 % ($p < 0,05$), 23,51 % ($p < 0,05$), 12,5 % ($p < 0,05$) – ніж у ділянці імплантації ПГА-г. У ділянці імплантації β -ТКФ-г і СГА- β -ТКФ-НМП-п досліджувані показники також не мали достовірної різниці, але були на 38,76 % ($p < 0,05$), 17,01 % ($p < 0,05$), 10,41 % ($p < 0,05$) і 37,23 % ($p < 0,05$), 16,31 % ($p < 0,05$), 10,06 % ($p < 0,05$) меншими, ніж у ділянці імплантації ПГА-г.

Лідером за денситометричними і механічними показниками стала ділянка імплантації ПГА-г, яка впродовж 4 місяців експерименту зберігала надзвичайно високі і, незмінні абсолютну оптичну щільність, мікротвердість і модуль Юнга ($2703\text{--}3000$ НУ, $1,347\text{--}1,416$ і $28,8\text{--}29,7$ ГПа), які перевищували не тільки значення в зоні введення усіх інших досліджуваних нами остеопластичних матеріалів, але і аналогічні показники материнської кістки ($1665\text{--}1689$ НУ, $0,924\text{--}0,985$ ГПа, $21,5\text{--}22,9$ ГПа) ($p < 0,05$). Через це була відсутня рентгенологічна, денситометрична і механічна динаміка резорбції ПГА-г і, як наслідок, забезпечення останнім стабільності об'єму дефекту на всьому терміні спостереження.

6 Аналіз структурних змін органів при застосуванні коректорів

Хіміко-аналітичне дослідження язика щурів, яким вводили фармакологічний протектор – вітаміни А і Е, виявило значне відновлення показників усіх шуканих елементів, але не повною мірою. Так, уміст натрію у щурів, яким моделювали тяжкий ступінь загального зневоднення після корекції, зменшився лише на 7,23 % ($p = 0,1647$), калію – на 4,41 % ($p = 0,5079$), кальцію – на 5,06 % ($p = 0,4772$), магнію та марганцю – на 5,35 % ($p = 0,0496$) та 5,11 % ($p = 0,2086$) порівняно з контрольною групою. Концентрація міді, цинку та заліза стали меншими на 7,15 % ($p = 0,0007$), 6,94 % ($p = 0,061$) і 8,17 % ($p = 0,0009$) відповідно. Спектральний аналіз вмісту хімічних елементів у язичці щурів зрілого віку, які після впливу важкого ступеня клітинного зневоднення отримували фармакологічну протекцію, виявив збільшення вмісту натрію на 5,47 % ($p = 0,3122$) порівняно з контрольною групою. При цьому концентрації калію, кальцію, магнію, марганцю, міді та цинку мали тенденцію до зменшення відповідно до контролю. Дослідження хімічного складу язика групи щурів, яким моделювали тяжкий ступінь позаклітинного зневоднення та після того вводили вітаміни А та Е, показало зменшення концентрації натрію лише на 3,85 % ($p = 0,4507$), калію – на 2,51 % ($p = 0,7068$), кальцію – на 2,97 % ($p = 0,677$) та міді – на 3,59 % ($p = 0,0389$) порівняно з контролем. Уміст магнію, марганцю, цинку та заліза став більшим на 1,24 % ($p = 0,6274$), 1,83 % ($p = 0,6519$), 1,14 % ($p = 0,746$) і 2,16 % ($p = 0,2721$) відповідно.

Застосування мельдонію в якості коректора морфофункціональних змін міокарда за умов важкого ступеня гіпергідрії у щурів молодого віку проявляється рівномірним збільшенням маси серця та його порожнин, зокрема: ЧМС – на 21,53 % ($p < 0,0001$), МЛШ – на 23,03 % ($p < 0,0001$), МПШ – на 20,1 % ($p < 0,0001$), МП – на 18,68 % ($p = 0,0003$). ПС обох шлуночків в порівнянні з контролем збільшується недостовірно та не призводить до змін ПШ, що свідчить про значно меншу швидкість розширення порожнини ПШ молодих щурів, які отримували мельдоній в якості коректора. У зрілих щурів ЧМС зростає на 19,79

% ($p < 0,0001$), МП – на 22,46 % ($p < 0,0001$), МЛШ – на 17,22 % ($p < 0,0001$), а МПШ – на 23,88 % ($p < 0,0001$) в порівнянні з відповідними показниками контрольних тварин. ШІ змінюється недостовірно та засвідчує рівномірне збільшення маси обох шлуночків під впливом коректора. ПСЛШ змінюється недостовірно, ПСПШ зростає на 13,63 % ($p = 0,0499$). В результаті ПІ знижується на 9,43 % ($p < 0,0001$) і вказує на значно менший ступінь дилатації ПШ. У тварин старечого віку ЧМС є більшою за контроль на 27,49 % ($p < 0,0001$), МЛШ – на 25,45 % ($p < 0,0001$), а МПШ – на 37,28 % ($p < 0,0001$). МП збільшується на 20,33 % ($p = 0,0002$). Зміни відносних гравіметричних показників вказують на переважну гіпертрофію ПШ, але її ступінь менший, ніж у тварин, які не отримували коректор. Так, ШІ зростає на 10,53 % ($p < 0,0001$) проти 19,2 % ($p < 0,0001$) у тварин, що не отримували коректор. СІ змінюється недостовірно. ПСЛШ зростає на 18,33 % ($p = 0,0013$), а ПСПШ – на 22,68 % ($p = 0,0012$). ПІ знижується недостовірно, що вказує на рівномірне розширення порожнин шлуночків. Отже, при досягненні важкого ступеня гіпергідрії в обох експериментальних групах відмічається суттєве збільшення масометричних показників. Але у щурів, яким вводився коректор, зростання маси камер серця відбувається більш пропорційно. Щодо планіметричних показників, на фоні прийому мельдонію спостерігається значно менший ступінь дилатації ПШ в усіх вікових категоріях.

У препаратах міокарда молодих щурів, які отримували коректор, зберігається виражений клітинний набряк, але хвилеподібна деформація м'язових волокон виражена менше, що свідчить про менший ступінь порушень іонного складу серця. Гістіоцитарна інфільтрація також зменшується, що є проявом зниження проникності судинної стінки. У зрілих щурів значно менше виражені явища ішемічного пошкодження КМЦ. У щурів старечого віку відмічаються лише поодинокі стромальні крововиливи, що засвідчує позитивний вплив мельдонію на судинну стінку.

У тварин молодого віку на тлі введення коректора збільшується ДКМЛШ на 12,32 % ($p < 0,0001$) та ДКМПШ на 11,12 % ($p < 0,0001$). ВОСТЛШ

зменшується на 3,62 % ($p = 0,0062$), а ВОСТПШ – на 3,1 % ($p = 0,0147$). ВОСЛШ зростає на 1,61 % ($p = 0,0230$), ВОСПШ збільшується на 1,5 % ($p = 0,0122$). У тварин зрілого віку ДКМЦЛШ є меншим за контроль на 11,03 % ($p < 0,0001$), а ДКМПШ – на 15,36 % ($p < 0,0001$). Відносні морфометричні показники не змінюються, що говорить про більшу витривалість міокарда, а, зокрема, стабільність ВОС обох шлуночків засвідчує позитивний вплив коректора на мікроциркуляторне русло щурів даної вікової категорії. У щурів старечого віку ДКМЛШ та ДКМПШ є більшими за контроль відповідно на 13,18 % ($p < 0,0001$) та 12,27 % ($p < 0,0001$). ВОСЛШ та ВОСПШ не змінюється. ВОСТЛШ та ВОСТПШ зростає відповідно на 3,72 % ($p = 0,0060$) та 5,23 % ($p < 0,0001$). ВОКМПШ є меншим на 0,63 % ($p = 0,0015$).

За умов корекції зберігається значна гідратація серця щурів всіх вікових категорій, але швидкість втрати хімічних елементів уповільнюється. Так, у молодих щурів, вміст води зростає на 13,02 % ($p = 0,0198$), вміст натрію зменшується на 5,38 % ($p = 0,0071$), а заліза – на 6,1 % ($p = 0,0057$). Вміст цинку, калію, магнію та кальцію істотно не змінюються. У тварин зрілого віку вміст води є більшим за контроль на 12,39 % ($p = 0,0003$), вміст натрію є меншим за контроль на 4,09 % ($p = 0,0205$), заліза – на 6,41 % ($p = 0,0473$). У щурів старечого віку вміст води стає більшим на 14,25 % ($p = 0,0008$), рівень натрію знижується на 7,98 % ($p = 0,0076$), калію – на 5,14 % ($p = 0,0161$), магнію – на 6,68 % ($p = 0,0465$). Рівень заліза знижується на 9,26 % ($p = 0,0011$), вміст кальцію та цинку достовірно не змінюється.

Застосування препарату Діаліпон як коректора виявило, що найбільший вплив препарат чинить на органометричні та морфометричні показники на наступну добу після закінчення 2-місячного експерименту. Саме в цей термін відмічається найбільший токсичний вплив СВМ на структуру ПЩСЗ. Також найбільшого коригувального впливу зазнали тварини молодого віку. Так, маса ПЩСЗ на наступну добу після закінчення експерименту була меншою лише на 4,71 % ($p = 0,0021$), довжина залози зменшилася на 4,99 % ($p = 0,0054$), ширина – на 8,51 % ($p = 0,0075$), товщина – на 7,66 % ($p = 0,0076$). Зменшення Дз кінцевих

відділів відбулося на 7,7 % ($p = 0,0071$), Дп – на 8,09 % ($p = 0,0054$), Ве – на 5,88 % ($p = 0,0078$). Порівняно з групою тварин, які не одержували корекційний препарат, Дз вставних проток збільшився на 6,89 % ($p = 0,0085$), Дп – на 9,56% ($p = 0,0032$), Ве – на 8,79 % ($p = 0,0054$). Відновлювалися в розмірах і показники посмугованих проток: Дз – на 7,24 % ($p = 0,0034$), Дп – на 6,52 % ($p = 0,0032$), Ве – на 5,26 % ($p = 0,0054$).

У щурів зрілого віку маса й об'єм ПЩСЗ зросли на 2,74 % ($p = 0,0074$) та 8,46 % ($p = 0,0048$) щодо експериментальної групи тварин, які не вживали коректор. Довжина виявилася більшою на 1,86 % ($p = 0,0075$), ширина – на 4,93 % ($p = 0,0034$), товщина – на 4,87 % ($p = 0,0094$). Показник Дз кінцевих відділів зменшився на 8,75 % ($p = 0,0021$), Дп – на 7,99 % ($p = 0,0061$), Ве – на 10,24 % ($p = 0,0044$). Збільшилися значення вставних проток: Дз – на 9,55 % ($p = 0,0032$), Дп – на 10,13 % ($p = 0,0067$), Ве – на 7,80 % ($p = 0,0087$). Порівняно з контролем відзначалося збільшення в розмірах посмугованих проток: Дз – на 9,70 % ($p = 0,0023$), Дп – на 8,10 % ($p = 0,0011$), Ве – на 10,03 % ($p = 0,0068$).

У щурів старечого віку вплив препарату Діаліпон на органометричні й морфометричні показники після 2-місячного експерименту був таким: маса зростала на 2,48 % ($p = 0,0061$) щодо експериментальної групи тварин, які вживали СВМ без коректора, а об'єм – на 8,02 % ($p = 0,0011$). Лінійні розміри змінилися так: довжина зросла на 1,42 % ($p = 0,0032$), ширина – на 4,03 % ($p = 0,0074$), товщина – на 3,65 % ($p = 0,0074$). Зменшення кінцевих відділів відбулося так: Дз – на 14,13 % ($p = 0,0043$), Дп – на 15,06 % ($p = 0,0023$) відповідно. Висота епітеліоцитів зменшилася на 13,14 % ($p = 0,0051$). Зовнішній діаметр вставних проток збільшився на 16,41 % ($p = 0,0021$), Дп – на 15,47 % ($p = 0,0053$), Ве – на 13,78 % ($p = 0,0032$). Відповідно до контролю відбулося збільшення Дз посмугованих проток на 15,78% ($p = 0,0064$), Дп – на 14,99 % ($p = 0,0071$), Ве – на 16,72 % ($p = 0,0029$).

Вивчення мікроскопічних та ультраскопічних препаратів ПЩСЗ щурів різних вікових груп, які одержували коректор, після одно місячного

експерименту відмічались помірні відхилення у архітектоніці часточок залози. При проведенні ШИК-реакції в епітеліальних клітинах спостерігалось посилення насиченості забарвлення, що свідчить про відновлення синтезу вуглеводних сполук залозистим епітелієм і покращання функціонального стану органа. У просвітах проток виявлялися незначна кількість десквамованих клітин та блідо-рожевого секрету. У капсулі та міжацинарних прошарках зменшувались ознаки набряку. Кровоносні судини були підвищеного кровонаповнення. Відмічалось незначне розростання сполучної тканини у ділянці протоків та у періацинарних просторах. Після 2-місячного коригувального впливу відзначалися помірні явища набряку тканини, осередки гландулоцитів із дистрофічними змінами. На фоні ацинусів із нормальною будовою виявлялися вогнища залозистої паренхіми з ознаками гідропічної та жирової дистрофії. Відмічалася менша поширеність дистрофічних, атрофічних та дисциркуляторних змін.

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

Зазначимо, що достовірні відмінності морфометричних показників скелетної мускулатури щурів різного віку між групами порівняння відзначалися здебільшого після третього місяця дослідження. Проте після першого і другого місяців показники морфометрії у групі тварин, які отримували коректор, також не відрізнялися від таких у серії інтактних тварин, що беззаперечно свідчить про важливу роль Мексикора® у захисті посмугованих м'язів від ушкоджувальної дії солей важких металів. Отже, у молодих тварин після третього місяця експерименту АОМ був меншим на 13,29 % ($p \leq 0,05$), ДМСЧ – на 7,54 % ($p \leq 0,05$), ПППМ – на 14,51 % ($p \leq 0,05$), а ЩМ відповідно була більшою на 17,67 %

($p \leq 0,05$) у групі тварин, які отримували коректор і солі хрому, цинку та свинцю порівняно з тваринами, які на фоні вживання такої самої комбінації солей важких металів медичного препарату не отримували. Серед мікроскопічних параметрів після трьох місяців експерименту ДМВ відзначався меншим на 6,14 % ($p \leq 0,05$), ШЕ – на 12,42 % ($p \leq 0,05$), ШП – на 9,08 % ($p \leq 0,05$), співвідн. І – на 6,69 % ($p \leq 0,05$), ПППВ – на 11,9 % ($p \leq 0,05$), ДВ – на 7,85 % ($p \leq 0,05$), а ДК і АВК були більшими на 9,07 % та 12,92 % відповідно ($p \leq 0,05$). Ультрамiкроскопія показала, що ОЯМ був меншим на 11,23 % ($p \leq 0,05$), ОМ – на 12,89 % ($p \leq 0,05$), а ДМФ більшим на 3,19 % ($p \leq 0,05$). Порівняння показників виміру скелетних м'язів щурів, які підлягали інтоксикації та тих, які разом з навантаженням солями металів одержували коректор протягом трьох місяців, з відповідними параметрами контрольної групи приведені на рис. 5.5.

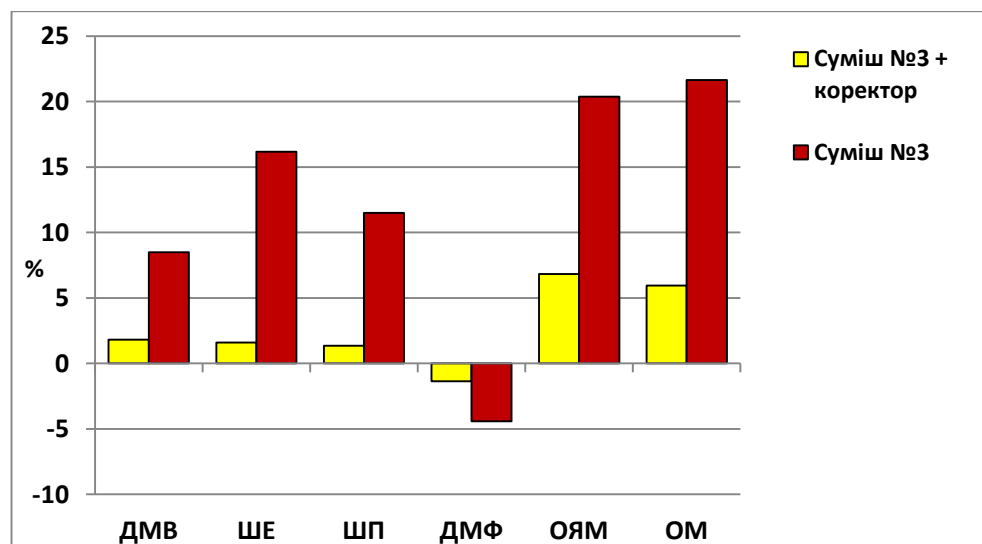


Рисунок 5.5- Відсоткове співвідношення морфометричних показників латеральної голівки триголового м'яза литки щурів молодого віку і відповідного контролю після 3-х місяців вживання суміші № 3 та коректора

У тварин дорослого віку після трьох місяців уживання солей важких металів разом із коректором ЩМ виявилася більшою на 15,21 % ($p \leq 0,05$), а АОМ, ДМСЧ і ПППМ були меншими на 11,2, 7,31 та 14,08 % відповідно ($p \leq 0,05$). Гістологічний аналіз показав, що більші значення своїх числових показників мали ДК (на 9,17 %; $p \leq 0,05$) і АВК (на 11,09 %; $p \leq 0,05$). Меншими

були ДМВ (на 6,41 %; $p \leq 0,05$), ШЕ (на 11,32 %; $p \leq 0,05$), ШП (на 7,17 %; $p \leq 0,05$), ПППВ (на 12,41 %; $p \leq 0,05$) та ДВ (на 7,18 %; $p \leq 0,05$). Електронна мікроскопія після третього місяця досліджу показала, що достовірно меншими виявилися значення ОЯМ (на 7,74 %), ОМ (на 7,29 %). Відмінність показників морфометрії посмугованої мускулатури зрілих щурів обох груп з відповідними параметрами контрольної серії показані на рис. 5.6.

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

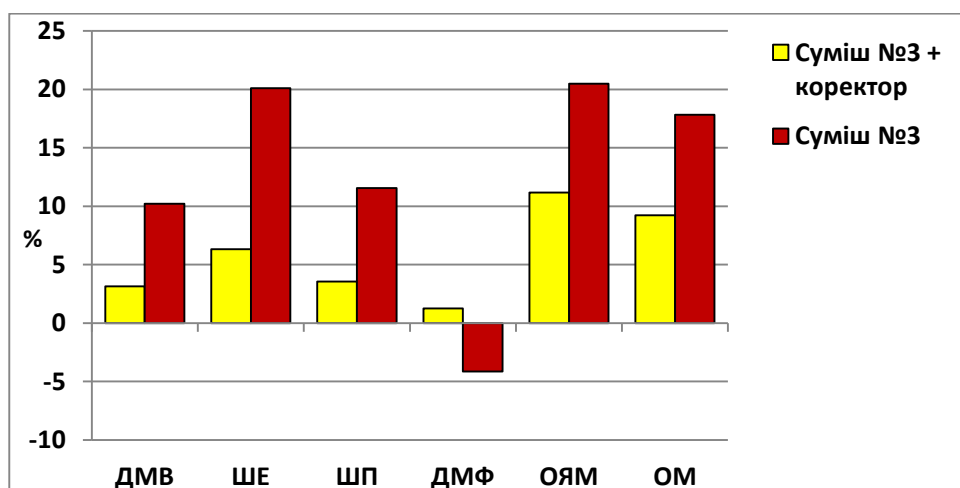


Рисунок 5.6 - Відсоткове співвідношення морфометричних показників латеральної голівки триголового м'яза литки щурів зрілого віку і відповідного контролю після 3-х місяців вживання суміші № 3 та коректора

Вивчення мікроскопічних та ультрамікроскопічних препаратів скелетних м'язів щурів різних вікових груп, які разом із солями важких металів отримували Мексикор®, показало наявність змін, які значно меншою мірою були вираженими, ніж у тварин, які коректор не вживали. Так, на мікроскопічному рівні після тримісячного терміну експерименту м'язові волокна виглядали дещо набряклими, вкороченими та деформованими. Траплялися місця розщеплення волокна сполучною тканиною. Остання чітко розмежовувала кожне волокно та групи волокон. Ядра симпласта мали різну форму й забарвлення, проте майже завжди розміщувалися по периферії саркоплазми. Також відзначалося розширення стінок дрібних та середніх судин унаслідок підвищення кількості елементів сполучної тканини в них. У просвіті багатьох судин спостерігалось значне скупчення формених елементів крові, їх стаз. На субклітинному рівні зміни проявилися таким чином. Скорочувальний апарат міосимпласта містив вогнища контрактур, деформації та дезорганізації за збереження своєї цілісності. Ядра та мітохондрія були гідропічними. Хроматин мав звичайний вигляд, кристи мітохондрій були дещо деформованими. У саркоплазмі розміщувалися поодинокі вакуолі. Саркотубули виглядали дещо дилатованими, проте не мали ділянок розриву. Сателітоцити мали нормальний розмір і розміщувались під базальною мембраною міоцитів.

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

ВИСНОВКИ

1. Вплив загального зневоднення на організм щурів зрілого віку призводить до порушення структурно-функціональної диференціації клітин епітелію слизової оболонки язика та порушення процесів кератинізації.

Хіміко-аналітичний аналіз язика виявив зниження вмісту усіх досліджуваних елементів.

За умов впливу клітинного зневоднення на організм щурів відбувається порушення упорядкованого розподілу клітин епітелію слизової оболонки язика та передчасне їх руйнування, набряк, деформація та структурна дезорганізація стінок судин мікроциркуляторного русла, скорочувального апарату м'яза та сосочків язика. Поряд із цим спостерігалось підвищення вмісту натрію та заліза поряд зі зниженням йонів калію, кальцію, магнію, марганцю, міді та цинку.

Перебування тварин в умовах впливу позаклітинного зневоднення організму призводить до набряку у клітинах епітелію слизової оболонки язика, порушення процесів диференціації та значної вакуолізації саркоплазми м'язових волокон, вираженого ороговіння сосочків язика, їх деформації та згладженості. Спектрофотометричне дослідження м'яза язика характеризувалося зниженням вмісту натрію, калію, кальцію та міді поряд зі зростанням концентрації магнію, марганцю, цинку та заліза.

При позаклітинному зневодненні найбільші відновні можливості відбулися у язиці щурів, які виявили себе повнокров'ям судин мікроциркуляторного русла, дилатацією везикул та розширенням елементів саркотубулярної системи у саркоплазмі м'яза язика, зменшенням абсолютної маси язика, товщини епітелію, діаметра м'язового волокна, діаметра артеріоли м'яза язика, об'єму ядра міосимпласта. Хімічний склад язика характеризувався збільшенням вмісту натрію, калію, кальцію, міді та зменшенням концентрації магнію, марганцю, цинку та заліза відповідно до групи тварин, яка зазнала впливу важкого ступеня позаклітинного зневоднення.

2. Вікова перебудова серця щурів контрольної серії характеризується збільшенням усіх масометричних та планіметричних показників. Найшвидше зростає маса лівого шлуночка – на 83,7 % та розширюється його порожнина – на 84,15 %. Зміни складу міокарда протягом онтогенезу призводять до зростання стромально-кардіоміоцитарного відношення лівого та правого шлуночків на 14,36 % та 18,72 %. З віком зменшується вміст води, натрію, калію, цинку, заліза, магнію та збільшується кількість кальцію.

За умов гіпоосмолярної гіпергідратації у щурів молодого, зрілого та старечого віку відбувається поступове зростання маси серця та розширення порожнини правого шлуночка. Вікові відмінності масометричних показників полягають у рівномірному збільшенні маси шлуночків у щурів молодого віку та переважному зростанні маси правого шлуночка у тварин зрілого та старечого віку, що позначається достовірним збільшенням шлуночкового індекса на 28,89 % ($p < 0,0001$) та 19,2 % ($p < 0,0001$). У щурів старечого віку спостерігається рівномірне розширення порожнин обох шлуночків.

Якісні гістологічні зміни міокарда експериментальних тварин є неспецифічними та спричинені розладами водно-електролітного балансу та мікроциркуляції. Морфометрично в усіх вікових групах при легкому ступені гіпергідрії виявлено достовірне зменшення діаметра кардіоміоцитів та збільшення відносного об'єму сполучної тканини. Продовження впливу водного перевантаження призводить до зростання діаметра кардіоміоцитів. Виявлена висока гідрофільність міокарда правого шлуночка, що впливає на показник стромально-кардіоміоцитарного відношення, який зростає протягом експерименту, максимально у щурів старечого віку – на 5,36 % ($p = 0,0007$). Стромально-кардіоміоцитарне відношення лівого шлуночка у молодих щурів при тяжкому ступені гіпергідрії зменшується, у щурів старечого віку – збільшується, а у щурів зрілого віку залишається стабільним.

Встановлено, що під впливом гіпергідратації організму в усіх вікових групах у серці зростає вміст води та зменшується кількість хімічних елементів. Найбільш суттєві зміни мінерального складу виявлені в серці щурів старечого віку.

3. Вікові перетворення піднижньощелепної слинної залози інтактних щурів проявляються зміною органо-, морфо-, мікро- та ультрамікроскопічних показників у вигляді збільшення маси, об'єму, зовнішнього діаметра та діаметра просвіту проток, висоти епітеліоцитів у щурів від молодого до зрілого віку. У щурів старечого віку відбувається зменшення лінійно-масових показників піднижньощелепних слинних залоз за рахунок розвитку інволютивних процесів, що проявляються розвитком атрофічних та склеротичних процесів, порушенням співвідношення між серозними й слизовими кінцевими відділами.

У результаті токсичної дії на піднижньощелепну слинну залозу щурів солей міді, цинку, заліза, марганцю, хрому та свинцю відбуваються структурні перетворення в усіх групах тварин, ступінь вираженості яких залежить від терміну дії полютантів та віку тварин. У щурів молодого віку розвиваються максимальні зміни у ПЩСЗ серед усіх вікових груп, що є наслідком недосконало розвинутих компенсаторно-приспосувальних механізмів. Суттєво, що всі параметри майже відновилися до своїх контрольних значень, що пояснюється високою проліферативною активністю камбіальних клітин та внутрішньоклітинною регенерацією залозистого епітелію.

Надходження в організм піддослідних щурів зрілого віку солей міді, цинку, заліза, марганцю, хрому та свинцю призводить до розвитку склеротичних процесів у залозі, що виявляється у вигляді накопичення сполучної тканини у міжпротоковому просторі, капсулі, навколо судин, мікроморфометричними ознаками яких є зменшення зовнішніх діаметрів кінцевих відділів, вставних та посмугованих проток. Зазначені зміни призводять до порушення виведення секрету та застійних явищ у протоках, що в свою чергу може впливати на поглиблення запальних процесів у залозі.

Надходження в організм щурів старечого віку солей зазначених металів призводить до швидкого розвитку жирової та білкової паренхіматозної дистрофії, формування мікрокістозних змін на місці зруйнованих ацинусів, поширення склеротичних процесів, відновні можливості тварини старечого віку найгірші

серед щурів усіх вікових груп, що обумовлено віковою інволюцією залози та зниженим проліферативним резервом.

Під час визначення накопичення важких металів у піднижньощелепних слинних залозах спостерігається достовірне збільшення вмісту цинку, міді, хрому, марганцю, свинцю та заліза у всіх вікових групах. Найбільше накопичується свинець, мідь та марганець (збільшення вмісту на 542,85 % ($p = 0,0001$), 447,95 % ($p = 0,0001$), 272,14 % ($p = 0,0001$) відповідно) у піднижньощелепній слинній залозі щурів старечого віку. Найкращого відновлення до контрольних значень зазнали цинк та хром у піднижньощелепній слинній залозі щурів молодого віку та залізо у щурів зрілого віку.

4. Особливості вікових морфологічних перетворень скелетних м'язів щурів інтактної групи характеризуються ростом та розвитком усіх структурних елементів досліджуваного органа, які у тварин старечого віку змінюються атрофічними та склеротичними процесами. Морфологічним референтом зазначеного є збільшення вмісту сполучнотканинних елементів у міжволоконних перегородках та стінках судин, зменшення діаметра м'язових волокон і кількості ядер у них, редукція об'ємних показників внутрішньоклітинних органел. Хіміко-аналітичне дослідження показало зростання у посмугованих м'язах тварин старечого віку вмісту міді, свинцю, марганцю, хрому та зниження концентрації цинку.

Патогенна дія на організм експериментальних щурів солей цинку, заліза та міді призводить до набрякових змін та активації склеротичних і атрофічних процесів у посмугованих м'язах щурів усіх вікових груп, однак більшою мірою проявляється у тварин регресивного віку. Найбільш значущим було зростання абсолютного об'єму м'яза, діаметра м'язового волокна, ширини ендомізія, зменшення артеріоло-венулярного коефіцієнта, зростання об'єму ядра симпласта, та об'єму мітохондрії.

Хронічний вплив солей міді, свинцю та марганцю на посмуговані м'язи щурів проявив себе атрофічними змінами, вираженим розвитком сполучнотканинних прошарків, накопиченням сполучної тканини у стінках судин мікроциркуляторного русла, що призвело у тварин старечого віку до зменшення маси тварин, абсолютної маси м'яза, зростання ширини ендомізія, зменшення артеріоло-венулярного

коефіцієнта. Поряд із цим у м'язових волокнах спостерігались ознаки набряку, деформації та структурної дезорганізації як скоротливого апарату, так й інших функціональних апаратів симпласта. Останнє відобразилось у збільшенні діаметра м'язового волокна, об'єму ядра симпласта та об'єму мітохондрії. Вплив виду мікроелементозу виражений неістотно.

Найістотніше структурна реорганізація скелетних м'язів на фоні токсичної дії солей хрому, цинку та свинцю виявила себе на фоні вікових зрушень у піддослідних щурів регресивного віку, що позначилося посиленням та прискоренням розвитком атрофічним, склеротичних і, навіть фіброзних змін.

Результати спектрального аналізу посмугованих м'язів щурів різних груп показали зростання концентрації іонів тих металів, солі яких надходили до організму тварин у підвищеній кількості. Найбільшою органотропністю характеризувалися свинець та хром, вміст яких у скелетних м'язах піддослідних щурів у кінці терміну дослідження був найбільшим. Характерно, що саме в цій групі тварин структурні зміни довільних м'язів були максимальними.

5. Механічна травма призводить до сповільнення поздовжнього росту стегнової кістки у тварин підсисного, інфантильного, ювенільного та молодого віку через 10 та 15 днів після травми на 9,54 % ($p \leq 0,05$) і незначного зростання ширини діафіза на 7,54 % ($p \leq 0,05$) у щурів від підсисного до зрілого віку. Через 24 доби після травми відзначається нормалізація ростових показників у всіх вікових періодах.

Упродовж усього терміну репаративного остеогенезу відбувається втрата кісткою кальцію, що обумовлено активізацією процесів ремоделювання. До 24-ї доби спостереження кількість кальцію зменшується порівняно з інтактною кісткою відповідно на 14,12 % ($p \leq 0,05$). Вміст мікроелементів у травмованій кістці, навпаки, збільшується, що відображає їх участь у процесах регенерації. Рівень заліза збільшується на 10-ту добу у зв'язку з регресією посттравматичної гематоми та має тенденцію до зменшення на 24-й день після травми. Відновлення рівня мікроелементів більш активно відбувається у тварин від

підсисного до молодого віку, більш повільно – у тварин передстаречого та старечого віку.

Мікротвердість кісткової тканини у процесі репаративного остеогенезу змінюється залежно від стадії регенерації і від віку. Через 10 днів після травми відзначається незначне зменшення числа твердості у тварин підсисного та молодого віку відповідно і значне зменшення показника у тварин старечого віку. Активізація процесів ремоделювання кістки призводить до зменшення числа твердості травмованого органа на 24-ту добу спостереження у всіх вікових групах, крім тварин старечого віку, де зменшення показника було критичним вже на початковій стадії репаративної регенерації.

Параметри міцності кістки найбільше змінюються у тварин підсисного, інфантильного, передстаречого та старечого віку, які характеризуються нестійкою будовою кісткової тканини. Найменші зміни характерні для щурів молодого та зрілого віку. Найбільш виражені зміни відбуваються на 10-ту добу спостереження.

Модуль Юнга та жорсткість поперечного перерізу кістки, що характеризують якість кісткової тканини, максимально змінюються у тварин передстаречого та старечого віку на 10-й день спостереження. У щурів зрілого віку максимальна різниця з контролем не перевищує 12,89 % ($p \leq 0,05$) для модуля пружності і 11,75 % ($p \leq 0,05$) – для жорсткості поперечного перерізу. На 24-ту добу після травми у тварин молодого та зрілого віку відбувається відновлення показника, у тварин від підсисного до ювенільного віку – значне їх зростання, в той час як у тварин передстаречого та старечого віку динаміка відсутня.

Досліджувані кальцій-фосфатні матеріали характеризуються високою біосумісністю, а ПГА-г може сприяти перебудові кісткової тканини дистального відділу прилеглої до ділянки його імплантації материнської кістки за типом «ефекту стресового зміщення», про що свідчать ознаки її рарефікації і низькі механічні показники починаючи з 30-ї і до 120-ї доби експерименту.

6. Кальцій-фосфатний матеріал ПГА-г забезпечує високі та стабільні денситометричні, механічні властивості ділянки дефекту компактної кісткової тканини з відсутністю достовірних ознак його резорбції впродовж усього терміну експерименту, а препарати СГА-β-ТКФ-НМП-п, Кол-СГА-Г- г, β-ТКФ-б сприяють повному відновленню абсолютної оптичної щільності, мікротвердості та жорсткості травмованої кістки за 4 місяці з одночасною відсутністю в цей термін повного відновлення початкової форми кістки.

7. Застосування вітамінів А та Е призводить до нівелювання змін усіх структурних компонентів язика, що відбулися за умов зневоднення організму та нормалізації його макро- та мікроелементного складу, але у дещо різному ступені залежно від виду дегідратації.

З'ясовано, що використання мельдонію з метою корекції морфофункціонального стану міокарда щурів за умов тяжкого ступеня гіпоосмолярної гіпергідратації в значній мірі зменшує пошкоджувальну дію водного перевантаження на міокард тварин молодого та зрілого віку, та в меншій мірі – на міокард тварин старечого віку. Позитивний вплив мельдонію на серце експериментальних щурів полягає в підсиленні васкуляризації міокарда, зменшенні проникненості судинної стінки, уповільненні приросту маси та розширення порожнин шлуночків, зниженні швидкості втрачання серцем хімічних елементів.

Застосування Діаліпону у тварин молодого та зрілого віку як коректора призводить до нівелювання змін морфофункціонального стану піднижньощелепних слинних залоз. У тварин старечого віку цей препарат викликає часткову корекцію змін у залозі, які виникли за умов експериментального мікроелементозу.

Застосування препарату Мексикор® значною мірою гальмує розвиток атрофічних, склеротичних та набрякових процесів у скелетних м'язах щурів усіх вікових груп. При цьому він практично не впливає на характер та інтенсивність накопичення металів у посмугованих м'язах тварин.

РЕКОМЕНДАЦІЇ

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

2. Препарат Мексикор® можна рекомендувати для застосування під час лікування хвороб посмугованих м'язів, спричинених впливом несприятливих екологічних факторів.

3. Отримані результати доповнюють теоретичні знання в галузі анатомії та біомеханіки скелета в нормі та за умов репаративної регенерації і можуть бути використані в науковому та в навчальному процесах.

4. Виявлені вікові особливості елементного складу та параметрів міцності стегнової кістки у процесі репаративного остеогенезу варто враховувати як морфологічне обґрунтування у клініках ортопедії і травматології та хірургії.

5. Біомеханічна модель стегнової кістки може бути використана для попередніх розрахунків параметрів міцності кістки з метою зменшення кількості лабораторних тварин при проведенні експериментальних досліджень.

6. Знання про структурні зміни язика за умов впливу зневоднення організму можна використовувати як морфологічне підґрунтя у клініці терапії, геронтології, стоматології та педіатрії для обрання тактики лікування й профілактики захворювань, розвиток яких пов'язаний із порушенням водно-сольового обміну.

7. Результати роботи можуть бути теоретичним підґрунтям для застосування коректорів з метою лікування хвороб, спричинених порушенням водно-електролітного балансу та мікроелементозу.

8. Отримані експериментальні дані можна використовувати в травматології-ортопедії, пластичній і естетичній хірургії як морфологічне підґрунтя для прогнозування впливу кальцій-фосфатних матеріалів на динаміку

загоєння дефектів компактної кісткової тканини.

9. Отримані морфологічні дані можуть бути використані під час вивчення посттравматичної регенерації дефектів діяфізу довгих кісток скелета і впливу на цей процес різноманітних кальцій-фосфатних матеріалів.

10. Різну швидкість резорбції кальцій-фосфатних матеріалів та їх вплив на швидкість утворення, дозрівання, денситометричні і механічні показники тканинспецифічних структур регенерату слід урахувати при виборі кожного з досліджених матеріалів для пластики дефектів компактної кісткової тканини залежно від вимог конкретної клінічної ситуації.

ПЕРЕЛІК ДЖЕРЕЛ ПОСИЛАННЯ

1. Довганюк Л. І. Патогенетичні механізми порушень функції нирок при комбінованій дії на організм хлористих сполук важких металів, зовнішнього та інкорпорованого іонізуючого випромінення: автореф. дис. ... канд. мед. наук. Л. І. Довганюк – Тернопіль, 2002. – 20 с.
2. Коржукова М. В. Анализ состояния полости рта и смешанной слюны у пациентов, пользующихся современной несъемной ортодонтической техникой : автореф. дис. ... канд. мед. наук М. В. Коржукова. – М., 2001. – 23 с.
3. Шульгай А. Г. Морфометричні особливості ремоделювання структур привушної залози при механічній жовтяниці / А. Г. Шульгай, М. О. Левків // Шпитальна хірургія. – 2012 – № 1 – С. 39 – 42.
4. Analysis of a femoral hip prosthesis designed to reduce stress shielding / M. G. Joshi, Anderson L. C. The influence of gender on parasympathetic vasodilatation in the submandibular gland of the rat / L. C. Anderson, D. J. Martin, D. L. Phillips [et al.] // Exp. Physiol. – 2006. – Vol. 91, № 2. – P. 435 – 444.
5. Гінч О. В. Радіаційна обстановка на Сумщині / О. В. Гінч, Ю. В. Кук // Стан природного середовища та проблеми його охорони на Сумщині. – Суми : Джерело, 1997. – С. 44 – 52.
6. Вашкулат Н. П. 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.
7. Головкова Т. А. Важкі метали в умовах промислових міст як фактор ризику для здоров'я населення : дис. ... канд. мед. наук: 14.02.01 / Т. А. Головкова Інститут гігієни та медичної екології ім. О. М. Маразєєва АМН України. – К., 2004.
8. Da Y. A comparison of the effects of estrogen and cimicifuga racemosa on the lacrimal gland and submandibular gland in ovariectomized rats / Y. Da, K. Niu,

- K. Wang [et al.] // Plos One. – 2007. – Vol. 10 (3). – P. 1 – 22.
9. Tchounwou P.B. Heavy Metals Toxicity and the Environment/ 2012; 2012; 101: 133–164.
10. Eman M. A. Heavy Metal Poisoning and Cardiovascular Disease / M. A. Eman, A. F. Gordon // J Toxicol. – 2011. – V. 114. – P. 1 – 21.
11. Endocrine disruptor & nutritional effects of heavy metals in ovarian hyperstimulation / E. H. Dickerson, T. Sathyapalan, R. Knight [et al.] // J Assist Reprod Genet. – 2011. – V. 28. – P. 1223 – 1228.
12. Heavy metal toxicity of kidney and bone tissues in South Australian adult bottlenose dolphins (*Tursiops aduncus*) / T. J. Lavery, C. M. Kemper, K. Sanderson [et al.] // Mar Environ Res. – 2009. – V. 67. – P. 1 – 7.
13. Rana S. V. Perspectives in endocrine toxicity of heavy metals: a review / S. V. Rana // Biol Trace Elem Res. – 2014. – V. 160. – P. 1 – 14.
14. Report: Central nervous system (CNS) toxicity caused by metal poisoning: Brain as a target organ / S. R. Gilani, S. R. Zaidi, M. Batool [et al.] // Pak J Pharm Sci. – 2015. – V. 28. – P. 1417 – 1423.
15. Sabath E. Renal health and the environment: heavy metal nephrotoxicity / E. Sabath, M. L. Robles-Osorio // Nefrologia. – 2012. – V. 32. – P. 279 – 286.
16. Халиуллина С. В., Анохин В. А., Урманчеева Ю. Р. Обезвоживание у детей при острых диареях // Детские инфекции. 2014. № 3. С. 40-44.
17. Bhave G. Body Fluid Dynamics: Back to the Future / G. Bhave, E.G. Neilson // J Am Soc Nephrol. – 2011. – Vol. 22. – P. 2166–2181.
18. Айзман Р.И. Закономерности формирования системы регуляции водно-солевого обмена в онтогенезе / Р.И. Айзман // Матеріали Науково-практична конференція з міжнародною участю та школою молодих вчених «Фармакологія, фізіологія і патологія нирок, сечовивідних шляхів та водно-солевого обміну», Харків 1-3 жовтня 2014р. – 2014. – С. 3-4.
19. Дзерве В.Я. Милдронат в кардиологии. Обзор исследований / В.Я. Дзерве, И.Я.Калвиньш – Рига, 2013. – 76 с.
20. Корж Н. А. Репаративная регенерация кости: современный взгляд на

- проблему. Стадии регенерации / Н. А. Корж, Н. В. Дедух // Ортопедия, травматология и протезирование. – 2006. – № 1. – С. 76–84.
21. Салихов И. Г. Метаболические болезни кости – современные представления об остеопорозе / И. Г. Салихов, С. П. Якупова, Н. Г. Шамсутдинова // Практическая медицина. – 2008. – № 25. – С. 5–7.
22. Дедух Н. В. Остеопороз: механизм лечебного действия бисфосфонатов и клинические перспективы / Н. В. Дедух // Травма. – 2013. – Т. 16, № 2. – С. 36–40.
23. Дедух Н. В. Регенерация кости: основные тенденции развития проблемы / Н. В. Дедух // Матеріали наукового конгресу «IV Міжнародні Пироговські читання», м. Вінниця, 2–5 червня, 2010 р. – Вінниця, 2010. – С. 30–31.
24. Изменения прочности длинных трубчатых костей интактных белых крыс в зависимости от возраста / В. И. Лузин, Р. В. Верескун, А. В. Гетманец [и др.] // Вісник проблем біології і медицини. – 2013. – Т. 2, № 3 (103). – С. 289–292.
25. Accumulated uremic toxins attenuate bone mechanical properties in rats with chronic kidney disease / Y. Iwasaki, J. J. Kazama, H. Yamato [et al.] // Bone. – 2013. – Vol. 576. – P. 477–483.
26. Clumps of a mesenchymal stromal cell/extracellular matrix complex can be a novel tissue engineering therapy for bone regeneration / M. Kittaka, M. Kajiya, H. Shiba, M. Takewaki [et al.] // Cytotherapy. – 2015. – Vol. 17, Issue 7. – P. 860–873.
27. Differences of bone healing in metaphyseal defect fractures between osteoporotic and physiological bone in rats / U. Thormann, T. El. Khawassna, S. Ray [et al.] // Injury, Int. J. Care Injured. – 2014. – № 45. – P. 487–493.
28. Меркулов В. Н., Дорохин А. И., Омеляненко Н. П. Нарушение консолидации костей при переломах у детей и подростков. Методы диагностики и лечения. Москва : "САЙНС-ПРЕСС", 2009. 264 с.
29. Баринов С. М., Комлев В. С. Биокерамика на основе фосфатов кальция. Москва : Наука, 2005. 308 с.

30. Григорьян А. С., Топоркова А. К. Проблемы интеграции имплантатов в костную ткань (теоретические аспекты). Москва : Техносфера, 2007. 128 с.
31. Ноздрачев А.Д. Анатомия крысы (Лабораторные животные) / А.Д. Ноздрачев, Е.Л. Поляков; под. ред. акад. А.Д. Ноздрачева – С.Пб.: Издательство «Лань». – 2001. – 446 с.
32. Гнатюк М.С. Вікові особливості ядерно-цитоплазматичних відношень в кардіоміоцитах частин серця / М.С.Гнатюк, Ю.О. Данілевич // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2007. – Т.7 (2). – С. 52-55.
33. Погорелова О.С. Масометричні показники серця шурів різних вікових груп / О.С. Погорелова // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2007. – Т. 7 (2). – С. 125-126.
34. Дзеранова Л.К. Минирин в лечении водно-электролитных нарушений / Л.К. Дзеранова // Врач. – 2003. – №6. – С. 47-51.
35. Гайкова О.Н. Влияние дегидратации и гипергидратации организма на содержание воды, натрия и калия в тканях крыс / О.Н. Гайкова, В.М. Хмара, Г.П. Гусев // Нейрохирургия и неврология детского возраста. – 2011. – № 4(30). – С.12-19.
36. Резник А. Г. Судебно-медицинская оценка гидратации сердца при некоторых причинах смерти /А. Г Резник // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2013. – №4 – С. 58-61.
37. Леншин П.А. Структурно-функциональные изменения легких у больных хронической почечной недостаточностью по данным зональной рентгеноденситометрии и компьютерной томографии / П.А. Леншин, И.О. Маслова, А.В. Леншин // Бюлетень. – 2005. – № 20. – С. 68-72.
38. Hyponatremia Treatment Guidelines 2007: Expert Panel Recommendations / J.G.Verbalis, S.R. Goldsmith, A. Greenberg [et all] // The American Journal of Medicine. – 2007. – Vol. 120 (11A), P. 1-21.
39. Коноплева Л.Ф. Хроническая правожелудочковая сердечная недостаточность: патогенез, клиническое течение и лечение / Л.Ф. Коноплева // Здоров'я України. – 2012. – № 5. – С. 50-51

- 40.Гнатюк М.С. Вікові особливості ядерно-цитоплазматичних відношень в кардіоміоцитах частин серця / М.С.Гнатюк, Ю.О. Данілевич // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2007. – Т.7 (2). – С. 52-55.
- 41.Митрофанова Л.Б. Макроскопический и органометрический анализ сердца в патологии. Пособие для врачей / Л.Б. Митрофанова, Х.К. Аминева; под ред. проф. Г.Б. Ко-вальского. – Санкт- Петербург. ГПАБ, 1998. – 60 с.
- 42.Cardiac mast cell regulation of matrix metalloproteinase-related ventricular remodeling in chronic pressure or volume overload / J.S. Janicki, G.L. Brower, J.D. Gardner, M.F. Forman // Cardiovasc Res. – 2006. – № 69 (3) – P. 657-665.
- 43.Мима М.Горн. Водно-электролитный и кислотно-основной баланс: Пер. с англ. / М.Горн Мима, И.Хейтц Урсула, Л.Сверинген Памела. – СПб.: БИНОМ , "Невский диалект", 1999. – 320 с.
- 44.Алабовский В.В. Особенности физиолого-биохимического состояния сердца при увеличении внутриклеточного уровня ионов кальция, вызванного $\text{Na}^+/\text{Ca}^{2+}$ обменом / В.В. Алабовский, А.А. Винокуров, О.В. Маслов // Вестник ВГУ, серия: химия, биология, фармация. – 2013. № 1. – С.77-85.
- 45.Денисюк В.И. Лечение аритмий: пути повышения эффективности и безопасности антиаритмических препаратов: монография / В.И. Денисюк, Г.В. Дзяк, В.М. Мороз. – Винница: ГП ГКФ, 2005. – 640 с.
- 46.Струков А.И. Патологическая анатомия: учебник /А.И. Струков, В.В. Серов. – М.: ГЭОТАР - Медиа, 2015. – 880с.
- 47.Ахтемійчук Ю.Т. Макроскопічна анатомія артеріальних судин серця людини / Ю.Т. Ахтемійчук, О.В. Ахтемійчук, М.В. Ющак // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2009. – Т. 8(1). – С. 88-98
- 48.Шевченко Б.П. Подъязычная железа овец в онтогенезе / Б. П. Шевченко, А. Г. Гончаров // Биологические науки. – 2010. – № 5. – С. 210 – 213.
- 49.Морфометрична характеристика слинних залоз щурів після введення прозерину і платифіліну / Г. А. Єрошенко, Д. В. Цуканов, І. В. Шепітько, В. А. Гнідець // Світ медицини та біології. – 2011. - № 3. – С. 7 – 10.

50. Куваева О. В. Особенности физиологической регенерации поднижнечелюстной слюнной железы в онтогенезе женщины // О. В. Куваева, Л. С. Васильева // Сибирский медицинский журнал. – 2006. – № 9. – С. 58 – 62
51. Коваленко О. В. Морфофункціональні зміни піднижньощелепної слинної залози щурів за умов хронічного травматичного сіаладеніту та введення L - селенометіоніну / О. В. Коваленко // Світ медицини та біології. – 2012. – № 1. – С. 125 – 129.
52. Cotroneo E, Proctor GB, Carpenter GH. Regeneration of acinar cells following ligation of rat submandibular gland retraces the embryonic-perinatal pathway of cytodifferentiation. *Differentiation*. 2010. 14:107-28.
53. Gordon B. Intraoral duct ligation without inclusion of the parasympathetic nerve supply induces rat submandibular gland atrophy / B. P. Gordon, M. O. Samira, [et al.] // *International Journal of Experimental Pathology*. – 2009. – Vol. 87. – P. 41 – 48.
54. Залавина С. В. Структурные перестройки околоушных слюнных желёз самцов-подростков крыс при хронической интоксикации свинцом и кадмием [Электронный ресурс] / С. В. Залавина, М. Ю. Пушилина [и др.] // *Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание*. – 2015. – № 3.
55. Пушилина М. Ю. Структурные перестройки околоушных слюнных желёз самцов-подростков крыс при хронической интоксикации свинцом и кадмием [Электронный ресурс] / М. Ю. Пушилина, С. В. Залавина [и др.] // *Медицина и образование в Сибири: сетевое научное издание*. – 2015. – № 3. – Режим доступа : http://ngmu.ru/cozo/mos/article/text_full.php?id=1748.
56. Xiao-Feng S. Botulinum toxin A inhibits salivary secretion of rabbit submandibular gland / S. Xiao-Feng, X. Hui, C. Zhi-Gang [et al.] // *International Journal of Oral Science*. – 2013 – Vol. 5. – P. 217 – 223.
57. Дельцова О. І. Морфофункціональні зміни печінки і підщелепної слинної залози під впливом хлориду кадмію / О. І. Дельцова, Г. М. Ерстенюк, І. М.

- Гвоздик // Морфология. – 2007. – Т. 1 (1). – С. 63 – 65.
58. Bozorgi S. S. Rapamycin delays salivary gland atrophy following ductal ligation / S. S. Bozorgi, G. B. Proctor, G. H. Carpenter // Cell Death and Disease. – 2014. – Vol. 5. – P. 112 – 120.
59. Жолудев Д. С. Изучение токсических свойств нового стоматологического материала на основе оксида алюминия / Д. С. Жолудев, Р. Б. Бердников, С. С. Григорьев // Проблемы стоматологии. – 2014. – № 5. – С. 37 – 40.
60. Toxic effects of lead exposure in Wistar rats: Involvement of oxidative stress and the beneficial role of edible jute (*Corchorus olitorius*) leaves / S. Dewanjee, R. Sahu, S. Karmakar [et al.] // Food and Chemical Toxicology. – 2013. – V. 55. – P. 78 – 91.
61. Myopathy: a possible effect of chronic low level lead exposure / K. Buchheim, G. Stoltenburg-Didinger, H. Lilienthal [et al.] // Neurotoxicology. – 1998. – V. 19. – P. 539 – 545.
62. Tissue metal concentrations and histopathology of rats gavaged with vitrified soil obtained from the former Charleston Naval Shipyard (SC, USA) / C. R. Garipay, C. Muro-Cachob, A. Khlifi [et al.] // Journal of Hazardous Materials. – 2003. – V. 100. – P. 1 – 12.
63. Крутикова Н. Ю. Диагностика прочности костной ткани в детской практике / Н. Ю. Крутикова // Вестник Смоленской государственной медицинской академии. – 2011. – № 4. – С. 2–5.
64. Аврунин А.С. Иерархическая организация скелета – фактор, регламентирующий структуру усталостных повреждений. Часть III. Моделирование начального этапа развития усталостных повреждений/А. С. Аврунин, Р. М. Тихилов//Травматология и ортопедия России. – 2011. - № 2. – С. 93-100.
65. Combination treatment with eldecalcitol (ED-71) and raloxifene improves bone mechanical strength by suppressing bone turnover and increasing bone mineral density in ovariectomized rats / S. Takeda, S. Sakai, A. Shiraishi [et al.] // Bone. – 2013. – Vol. 53. – P. 167–173.

66. Vashishth D. Small animal bone biomechanics / D. Vashishth // Bone. – 2008. – Vol. 43, Issue 5. – P. 794–797.
67. Погорелов М. В. Використання растрової електронної мікроскопії для функціональної оцінки репаративного остеогенеза в нормі та при порушенні водно-сольового обміну / М. В. Погорелов // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2010. – Т. 146, часть V. – С. 122–127.
68. Погорелов М. В. Гістоморфометрія регенерату великогомілкових кісток щурів різного віку при порушенні водно-сольового балансу / М. В. Погорелов // Морфологія. – 2010. – Т. IV, № 4. – С. 38–45.
69. Stoll T. New aspects in osteoinduction // Materialwissenschaft und Werkstofftechnik. 2004. Vol. 35, № 4. P. 198–202.
70. Применение имплантата «КоллапАн» в клинике детской костной патологии / А. И. Снетков, С. Ю. Батраков, А. Р. Франтов, А. М. Авакян // Биоматериалы. 2006. № 5. С. 2–4.
71. Ruffieux K. Synthetic bone graft substitute for oral surgery calc-i-oss CLASIC // Implants extra international magazine of oral implantology. Bone regeneration. Special Edition Degradable Solutions AG. 2012. №. 1. P. 30–31.
72. Evaluation of a novel nanocrystalline hydroxyapatite paste and a solid hydroxyapatite ceramic (Cerabone®) for the treatment of critical size bone defects (CSD) in rabbits. Huber FX, Berger I, McArthur N, Huber C, Kock HP, Hillmeier J, Meeder PJ.
73. Seidel P., Dingeldein E. cerabone® – Bovine Based Spongiosa ceramic // Materialwissenschaft und Werkstofftechnik. 2004. Vol. 35, № 4. P. 208–212.
74. Ruffieux K., Kohli M. Build-up of bone tissue. Materials research and clinical application instructions easy-graft® materials and easygraft®CRYSTAL. Kiev, 2011. 64 p.
75. Сравнительное экспериментально-морфологическое исследование влияние некоторых используемых в травматолого-ортопедической практике кальций-фосфатных материалов на активизацию репаративного

- остеогенеза / Г. Н. Берченко, Г. А. Кесян, Р. З. Уразгильдеев [и др.] // Бюллетень ВСНЦ СО РАМН. 2006. № 4 (50). С. 327–333.
76. Behaviour of ChronOs™ inject in metaphyseal bone defects of distal radius fractures: tissue reaction after 6–15 months / R. Arora, S. Milz, C. Sprecher [et al.] // Injury. 2012. Vol. 43, № 10. P. 1683–1688.
77. Analysis of a femoral hip prosthesis designed to reduce stress shielding / M. G. Joshi, Anderson L. C. The influence of gender on parasympathetic vasodilatation in the submandibular gland of the rat / L. C. Anderson, D. J. Martin, D. L. Phillips [et al.] // Exp. Physiol. – 2006. – Vol. 91, № 2. – P. 435 – 444.
78. Sinus floor elevation using a sintered, natural bone mineral – A histological case report study / D. Rothamel, R. Smeets, A. Happe [et al.] // Journal of Dental Implantology. 2011. Vol. 27, № 1. P. 60–70.
79. Дженкинс М. Дж. Полимеры в биологии и медицине. Москва : Научный мир, 2011, 256 с.
80. Панкратов А. С., Лекишвили М. В., Копецкий И. С. Костная пластика в стоматологии и челюстно-лицевой хирургии. Остеопластические материалы: Руководство для врачей. Москва : Издательство БИНОМ, 2011. 272 с.
81. Сравнительная характеристика материалов на основе хитозана, альгината и фибрина в комплексе с β -трикальцийфосфатом для остеопластики (экспериментально-морфологическое исследование) / А. Н. Гурин, В. С. Комлев, А. Ю. Федотов [и др.] // Стоматология. 2014. № 93 (1). P. 4–10.