

**МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ УНІВЕРСИТЕТ**

ТЕСЛИК ТЕТЯНА ПЕТРІВНА

УДК 611.24:616.379-008.64-092.9(043.3)

**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В ЛЕГЕНЯХ ЗА УМОВ
АЛОКСАНОВОЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ**

(анатомо-експериментальне дослідження)

Спеціальність 14.03.01 – нормальна анатомія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Суми – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Сумському державному університеті МОН України.

Науковий керівник – доктор медичних наук, професор
Сікора Віталій Зіновійович,
Сумський державний університет
МОН України, професор кафедри морфології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Кривко Юрій Ярославович,
ВНКЗ ЛОР «Львівський інститут
медсестринства та лабораторної
медицини ім. Андрея Крупинського»,
ректор;

доктор медичних наук, професор
Пикалюк Василь Степанович
Східноєвропейський національний
університет імені Лесі Українки (м. Луцьк),
професор кафедри фізіології людини та тварин.

Захист відбудеться «_____» _____ 2020 року о _____ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 55.051.05 при Сумському державному університеті (40000, м. Суми, вул. Санаторна, 1).

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

Автореферат розісланий «_____» _____ 2020 року.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради
кандидат медичних наук, доцент

О. С. Погорєлова

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Обґрунтування вибору теми дослідження. Цукровий діабет був і залишається глобальною проблемою сьогодення, що призводить до інвалідизації, втрати працездатності й смерті. Інтерес до цієї патології не згасає та спонукає науковців до пошуків нових шляхів діагностики й лікування цукрового діабету і його ускладнень (Камінський А. В., 2012). Ця патологія займає третє місце після серцево-судинних та онкологічних захворювань. За різними джерелами, у світі налічується від 120 до 180 мільйонів хворих діабетом, що становить 2–3 % від усього населення планети. За сьогodнішніми прогнозами, кожні 15 років очікується двократне збільшення кількості хворих. За офіційними даними Міністерства охорони здоров'я України, цукровий діабет (усіх типів) діагностовано у 2,67 % населення (Кузишин О. В., 2010; Літвінець[°]Є.[°] А., 2015).

Актуальність проблеми цукрового діабету зумовлена значною поширеністю захворювання і тим, що воно є підґрунтям для розвитку складних супутніх захворювань та ускладнень, основа яких – діабетичні мікроангіопатії та нейропатії. У хворих на діабет спостерігається значний ризик розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця. Більше ніж 40 % ампутацій нижніх кінцівок є наслідком синдрому діабетичної стопи. Цукровий діабет є також найчастішою причиною сліпоти (Laxmi[°]Gella, 2015; Sirpa Loukovaara, 2015; Takashi Tachibana, 2016). Водночас жодна з хронічних патологій не чинить такого несприятливого впливу на проходження вагітності та стан плода, як цукровий діабет (Daoyin Dong, 2016; Петрухін В. А., 2016). Загалом проблему гіперглікемії внаслідок цукрового діабету I типу вивчали десятиліттями і з цього приводу існує багато наукових праць як вітчизняних, так і зарубіжних учених (Тітов В. Н., 2011; Mohsen Mehrabzadeh, 2016; Kyung Sik Park, 2016).

Патогенетичні ланки розвитку ускладнень гіперглікемії з боку серцево-судинної, сечовидільної, нервової, травної, опорно-рухової систем вивчені досконально (Клипа Т. В., 2015; Mariana Murea, 2015; Fariba Raygan, 2016; Jens F. Rehfeld, 2016; Nektaria Papadopoulou-Marketou, 2017; Yu-Hsiang Hsu, 2017; Ahsan Zil-E-Ali, 2017). З іншого боку, невелика кількість праць присвячена дослідженням впливу цукрового діабету I типу на судини малого кола кровообігу та органи респіраторної системи. Не приділяється увага динаміці змін у легенях у віковому аспекті на мікро- та ультрамікроскопічному рівнях із визначенням хімічного складу легеневої тканини. Відсутні дані про реактивні зміни в периферичних органах імунної системи органів грудної клітки на тлі гіперглікемії.

Питання етіотропної терапії цукрового діабету на сьогодні залишається відкритим. Вплив на патогенетичні ланки розвитку хронічної гіперглікемії часто не вирішує проблеми метаболічних порушень і, як наслідок, не запобігає виникненню ускладнень. Тому детальне та різнобічне дослідження закономірностей перебудови легеневої тканини живих істот різних вікових категорій за умов гіперглікемії дасть можливість визначити оптимальні терміни коригування ускладнень, якими супроводжується цукровий діабет I типу, та зменшити ступінь їх тяжкості.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами, грантами. Дисертаційна робота виконана згідно з планом наукових досліджень Сумського

державного університету МОН України і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри морфології Сумського державного університету МОН України «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень внутрішніх органів і кісткової системи за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції» (номер державної реєстрації 0113U001347)) та «Морфофункціональні аспекти порушення гомеостазу організму» (номер державної реєстрації 0118U006611).

Мета дослідження. Метою роботи було визначення на макро-, мікро- та ультрамікроскопічному рівнях загальнобіологічних закономірностей структурної перебудови і хімічного складу легень за умов алоксанової гіперглікемії у тварин різних вікових груп та виявлення можливостей корекції морфологічних змін кверцетином.

Завдання дослідження:

1. Визначити органометричні, морфометричні, мікроскопічні та ультрамікроскопічні характеристики легень інтактних щурів різних вікових груп, а також особливості їх хімічного складу у віковому аспекті для проведення коректного порівняльного аналізу.

2. Встановити особливості перебудови легеневої тканини щурів молодого віку за умови хронічної експериментальної гіперглікемії.

3. Дослідити закономірності змін у легенях щурів зрілого віку за умови хронічної форми алоксанової гіперглікемії.

4. Вивчити характер перетворень легеневої тканини щурів старечого віку за умови хронічної форми експериментальної гіперглікемії.

5. Визначити математичну модель впливу віку тварин та терміну тривання експериментальної гіперглікемії на морфометричні показники легень.

6. З'ясувати можливість корекції кверцетином несприятливого впливу на легеневі структури експериментальної алоксанової гіперглікемії.

Об'єкт дослідження – морфологічні зміни легневих структур тварин різного віку за умови експериментальної гіперглікемії та їх корекція.

Предмет дослідження – морфофункціональні параметри легневих структур, легневих артерій м'язового типу, легневих лімфоїдних фолікулів, лімфатичних вузлів верхнього та нижнього середостіння, зміни хімічного складу легень щурів різної вікової категорії за умови експериментальної гіперглікемії та їх корекції.

Методи дослідження: Органометричний – для вивчення морфологічних особливостей легень; гістоморфометричний – для проведення аналізу якісних та кількісних показників структурних складових легеневої тканини, легневих судин, лімфатичних вузлів; електронно-мікроскопічний – для аналізу виявлених змін на ультраструктурному рівні; хіміко-аналітичний – для вивчення особливостей біоелементного складу легень; рентгенологічний – для оцінки змін лімфатичних вузлів верхнього та нижнього середостіння; лабораторний – для проведення оцінки кількісних змін рівня глюкози крові та глікозильованого гемоглобіну. Усі результати проаналізовані з використанням статистичних методів дослідження, виявлена статистична достовірність впливу чинників умов експерименту.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі вперше на експериментальному матеріалі на основі комплексного підходу, використовуючи сучасні методи дослідження, було досліджено особливості змін біоелементного складу легень у віковому аспекті на тлі гіперглікемії, що тривала з 30-ї до 180-ї доби. Уточнені наукові дані щодо активності проходження реакцій антиоксидантного стресу шляхом підрахунку коефіцієнта співвідношення Zn/Cu в експериментальних тварин різних вікових категорій. Уперше виконано морфометрію структурних компонентів легень щурів різного віку, які перебували в умовах гіперглікемії, та було встановлено, що на тлі експерименту відбувалася трансформація легеневої тканини емфізематозного спрямування. Одночасно у тварин молодого віку відзначали порушення дихання за рестриктивним типом у зв'язку зі зменшенням глибини альвеол на тлі фіброзу інтерстицію легень. Було уточнено наукові дані щодо гіпертрофічних змін легневих лімфоїдних фолікулів та проведено їх морфометрію в щурів різних вікових категорій, які перебували з 30-ї до 180-ї доби за умов гіперглікемії. Установлено, що найвищий ступінь реактивності органів імунної системи периферичної ланки виявився у тварин молодого віку. Отримало подальшого розвитку твердження під час проведення комп'ютерної томографії органів грудної клітки експериментальних щурів щодо реактивної гіпертрофії лімфатичних вузлів верхнього та нижнього середостіння. Уточнено наукові дані щодо морфометричних змін легневих артерій м'язового типу, проведено вимірювання загальної товщини судинної стінки та окремих її складових у щурів різних вікових категорій, які перебували в умовах гіперглікемії. Набуло подальшого розвитку морфометричне дослідження товщини гемато-альвеолярного бар'єра з вимірювання окремих його складових у тварин різного віку, які перебували в умовах гіперглікемії. Вперше досліджений вплив кверцетину на морфологічну структуру легневих компонентів, судин малого кола кровообігу, лімфоїдних фолікулів, лімфатичних вузлів верхнього та нижнього середостіння тварин, які перебували за умов дії експериментальної гіперглікемії, та визначена його ефективність в умовах довготривалого приймання (ефект накопичення), за рахунок цього можна використовувати кверцетин як коректор структурних змін легень, артерій та периферичних органів імунної системи.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені в дисертаційній роботі експериментальні дослідження виявили загальнобіологічні особливості механізму дії хронічної форми гіперглікемії на будову легеневої тканини, легневих судин та лімфатичних вузлів верхнього та нижнього середостіння щурів різних вікових груп. Закономірності інволютивної перебудови у відповідь на дію гіперглікемії можна використовувати для вузькоспрямованого підходу щодо вибору засобів лікування та профілактики різноманітної патології органів дихання. Одержані експериментальні дані можна застосовувати для морфологічного пояснення характеру змін у легнях та судинах малого кола кровообігу в клініках: терапії, пульмонології, фтизіатрії, педіатрії, геронтології, імунології, ангіології, діабетології та інших. Препарат кверцетин можна рекомендувати хворим із цукровим діабетом для зменшення впливу продуктів порушення обміну глюкози і, як наслідок, виникнення ранніх ускладнень із боку легень.

Результати експериментального дослідження впроваджено в навчальний процес таких кафедр: анатомії людини Української медичної стоматологічної академії; анатомії людини Одеського національного медичного університету; анатомії людини імені М. Г. Туркевича ВДНЗ України «Буковинський державний медичний університет»; гістології та ембріології ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»; анатомії людини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України»; анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету; нормальної анатомії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; анатомії людини Харківського національного медичного університету; анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова; анатомії людини ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».

Особистий внесок здобувача. Дисертант провела інформаційний пошук та аналіз літературних даних за темою дисертації. Самостійно виконала всі етапи експериментальних досліджень. Власноручно здійснила комп'ютерний морфометричний аналіз гістологічних та ультрамікроскопічних препаратів на світлооптичному рівні з подальшим статистичним опрацюванням й аналізом отриманих результатів. Автор узагальнила результати дослідження, підбрала ілюстративний матеріал, сформулювала висновки дисертації та підготувала роботу до друку. Постановлення мети та завдань, обговорення результатів проведені разом із науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Основний зміст дисертаційної роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня: II Міжнародній заочній науково-практичній конференції «Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук» (м. Миколаїв, 30 жовтня 2017 року), Всеукраїнській науково-методичній конференції, присвяченій 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету МОН України (м. Суми, 17 листопада 2017), V Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної медицини» (м. Суми, 20 квітня 2017), International Scientific and Practical Conference of Students. Postgraduates and Young Scientific «Topical issues of the theoretical and clinical medicine» (м. Суми, 17 жовтня 2018), XXII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 25 квітня 2018).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 10 наукових праць, зокрема 5 статей – у наукових фахових виданнях (1 стаття опублікована у виданні, що обліковується наукометричною базою Scopus; 2 статті опубліковані одноосібно), 5 тез доповідей – у матеріалах конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 226 сторінках комп'ютерного тексту, складається із вступу, 4 розділів, загальних висновків, списку використаних джерел та додатків. Обсяг основного тексту дисертації становить 168 сторінок друкованого тексту. Робота ілюстрована 1 таблицею, 73 рисунками. Список використаних джерел містить 172 найменування, з яких 94 кирилицею та 78 латиницею. Робота містить 3 додатки.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Для досягнення поставленої мети та завдань був проведений експеримент на 252 білих лабораторних безпородних щурах обох статей віком від 1 до 26 місяців вагою 100–230 г. Догляд за тваринами здійснювали з додержанням Міжнародних біоетичних принципів Європейської конвенції «Про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) та «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Упродовж усього терміну експерименту тварин утримували на звичайному харчовому раціоні та в умовах, що відповідають «EU Directive 2010/63/EU on the protection of animals used for scientific purposes». Дослідження схвалене комісією з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету МОН України (протокол № 5/5 від 15.05.2019). Для експериментального моделювання гіперглікемії, що обумовлюється абсолютною недостатністю інсуліну в організмі, ми використовували хімічну сполуку алоксану моногідрат – продукт розпаду сечової кислоти, який при парентеральному способі введення спричиняє вибірковий некроз острівців підшлункової залози шляхом взаємодії з тіловими групами глюкокінази ферменту β -клітин, унаслідок цього чого знижуються окиснення глюкози, генерація АТФ та секреція інсуліну. Після 24-годинного голодування на тлі нормальних показників крові тваринам вводили одноразово підшкірно розчин алоксану моногідрату з розрахунку 20 мг на 100 г ваги тіла щура, який готували шляхом розчинення кристалічного субстрату Alloxan Monohydrate фірми «HLR – ООО Хімлаборреактив» (Україна) в стерильному фізіологічному розчині (Баранов В. Г. (1983)).

Піддослідні тварини були поділені на три серії: 1) експериментальну, 2) контрольну (вводили підшкірно 0,9% розчин NaCl від 0,35 до 0,8 мл в залежності від маси тварин) та 3) інтактну, кожна з яких була також поділена на три групи залежно від віку щурів: молоді (1–7 місяців), зрілі (8–14 місяців) та старечі (20–26 місяців). В ході експерименту достовірної різниці показників інтактною та контрольної групи не було виявлено, тому ми використовували результати інтактних щурів. Кожна експериментальна група була поділена на шість підгруп (по 6 тварин) залежно від терміну експериментального дослідження: перша – з терміном гіперглікемії 30 діб, друга – з терміном гіперглікемії 60 діб, третя – з терміном гіперглікемії 90 діб, четверта – з терміном гіперглікемії 120 діб, п'ята – з терміном гіперглікемії 150 діб, шоста – з терміном гіперглікемії 180 діб. Відповідно до серії тварин з експериментальною гіперглікемією з терміном тривалості від 30 до 180 діб проводили забій інтактних щурів відповідного віку. Кількість інтактних тварин у групі молодого, зрілого та старечого віку становила по 36 особин відповідно. Умовно виділяли 3 ступеня важкості гіперглікемії: 1 – легкий (рівень глюкози в крові до 10 ммоль/л); 2 – середній (рівень глюкози в крові в межах 10 – 15 ммоль/л); 3 – важкий (рівень глюкози в крові більше 15 ммоль/л). З метою корекції змін у легенях на тлі хронічної гіперглікемії тваринам молодого віку, які виявилися найбільш уразливою групою, вводили перорально щоденно кверцетин у вигляді

гранул. Дозу розраховували згідно з рекомендаціями Ю. Р. Риболовлева та співавторів (1979). Абсолютна доза для щура вагою 106 г – 0,02 г. Відносна доза – 181,6 мг/кг маси тіла щура. Забій щурів кожної вікової групи проводили кожні 30 днів під внутрішньоочеревинним тіопентал-натрієвим наркозом. Після розтину грудної порожнини проводили огляд її органів, перев'язували трахею з метою запобігання виникненню ателектазу легень із подальшим вилученням органокомплексу.

Визначали масу тварини, використовуючи електронні ваги KERN 442-432N (Німеччина). Абсолютну вагу легень визначали на аналітичних вагах ВЛР-200-М (Україна) (точність до 1 мг), об'єм – за допомогою мірного пристрою, враховуючи об'єм витісненої рідини. Розраховували відносну масу легень за такою формулою:

Відносна маса = абсолютна маса легень (г)/ масу тіла щура (г).

Розрахунок відносного об'єму легень здійснювали за формулою

Відносний об'єм = абсолютний об'єм легень (см³)/ масу тіла щура (г).

Розрахунок щільності тканини легень здійснювали за формулою

Щільність тканини = абсолютна маса легень (г)/ абсолютний об'єм легень (см³).

Мікроскопічне дослідження проводили з використанням гістологічних методів. Після вилучення легень із грудної порожнини перев'язували головні бронхи, відсікали ліву легеню проксимальніше від місця накладання лігатури, загортали в шматочок марлі для кращого занурення в 10 % нейтральний забуферений формалін на одну добу для фіксації, піддавали стандартному проведенню через спирти зростаючої концентрації та заливали в парафін. Серійні зрізи завтовшки 8 мкм робили в напрямку від верхівки до основи легені в горизонтальній площині на санному мікроскопі МС-2.

Для світлооптичного аналізу структурних компонентів легень гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном та еозином, за Ван-Гізоном із дофарбовуванням зрілих колагенових волокон. Вимірювали: 1) ширину легеневої альвеоли; 2) глибину; 3) ширину входу в альвеолу; 4) товщину міжальвеолярних перетинок у середній, найтоншій та найтовшій ділянках із подальшим розрахунком середнього розміру; 5) периметр лімфоїдних фолікулів; 6) товщину комплексу «інтима + медія» легневих артерій м'язового типу; 7) товщину м'язового шару судин; 8) товщину t.externa судин. Також обчислювали співвідношення А та Б за такими формулами:

Співвідношення А = ширина входу легеневої альвеоли (мкм)/ глибину альвеоли (мкм).

Співвідношення Б = ширина провідного відділу респіраторної бронхіоли (мкм)/глибину альвеоли (мкм).

Підготовку зразків до електронно-мікроскопічного дослідження проводили з додержанням загальноприйнятих методик (Кіо J., 2007). Приготування ультратонких (40–60 нм) та напівтонких (1 мкм) зрізів відбувалося на ультрамікроскопі УМТП-6м (Україна). Останні фарбували толуїдиновим синім та вивчали у світловому мікроскопі для прицільного заточування пірамідки перед ультрамікроскопуванням. Візуальне оцінювання проводили на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К (Суми, Україна) на базі Сумського державного університету

МОН України за прискорювальної напруги 75–100 кВ та апаратно-програмного забезпечення, що складалося зі світлового мікроскопа «Olympus» із фотографічною реєстрацією морфологічної картини відеокамерою Baumer/optronic Тур: CX 05с.

Рівень глюкози у венозній крові щурів визначали глюкозооксидазним методом із використанням наборів реагентів «Філісіт» (Україна) перед кожним забом тварин.

Проводили забір венозної крові з хвостової вени щура натщесерце (починаючи з третього місяця експерименту) для визначення рівня глікозильованого гемоглобіну HbA1c, використовували набір реагентів «BioSystems» (Іспанія).

Рентгенологічне дослідження органів грудної клітки здійснювали в режимі InnerEar 2.0 H90s на комп'ютерному томографі фірми Simens, Somatom Emotion 6 (Німеччина) 2014 року виробництва. Пристрої пройшли метрологічний контроль та придатні для вимірювань.

Усі одержані числові показники підлягали статистичному обробленню за допомогою програми «GraphPad» із застосуванням ліцензованої програми-редактора електронних таблиць Excel XP пакета Microsoft Office 2013 (Лапач С. Н., 2010).

Для перевірки гіпотези, що величини у вибірці розподілені близько до нормального, був використаний критерій Шапіро – Уїлка. Визначали достовірність різниці між двома середніми даними контрольної та експериментальної груп з урахуванням критерію Стьюдента, вважаючи за достовірне ймовірність похибки менше ніж 5 % ($p < 0,05$). Для виявлення впливу терміну тривання гіперглікемії, вікового фактора та їх взаємодії на результуючі ознаки був використаний метод двофакторного дисперсійного аналізу.

Результати власних досліджень та їх обговорення. Рівень глюкози в крові молодих щурів на 30-ту добу експерименту відповідав тяжкому ступеню гіперглікемії, з 60-ї до 180-ї доби – середньому ступеню тяжкості. Відсоток глікозильованого гемоглобіну починав зростати з 90-ї доби експерименту до 8,1 % та в шість місяців становив 9,39 %, що підтверджувало наявність у тварин хронічної гіперглікемії.

На 30-ту добу алоксанової гіперглікемії в молодих щурів показники товщини міжальвеолярної перетинки (ТМП) збільшилися порівняно з контролем практично вдвічі, що пов'язано з початковими деструктивними змінами в альвеолоцитах II типу та розвитком склеротичних процесів у стромі. На 60-ту добу експерименту цей показник незначно зростав і становив ($6,9 \pm 0,04$) мкм ($p < 0,05$), що пояснювалося прогресуванням дистрофічних явищ в альвеолоцитах II типу. За період із 60-ї до 90-ї доби хронічної гіперглікемії спостерігались явища проліферації ендотеліоцитів в артеріолах та злушчування респіраторного епітелію в термінальних бронхіолах. Із 90-ї доби експерименту ТМП становила ($7,03 \pm 0,09$) мкм ($p < 0,05$), з 120-ї доби – зростала до ($8,0 \pm 0,04$) мкм ($p < 0,05$) за рахунок прогресування вищезазначених процесів. На 150-ту добу на тлі гіперплазії зрілих колагенових волокон ТМП збільшилася до ($9,02 \pm 0,04$) мкм ($p < 0,05$), на 180-ту добу – у 1,7 ($p < 0,05$) рази порівняно із 150-ю добою.

Із 120-ї доби експерименту в легенях розвивались явища емфізематозної спрямованості, доказом цього були достовірне зростання ширини входу в альвеолу

(ШВА) (з $(38,7 \pm 0,14)$ до $(43,2 \pm 0,12)$ мкм ($p < 0,05$)), зростання показника співвідношення А на 15,3 % ($p < 0,05$) та показника співвідношення Б на 19,5 % ($p < 0,05$). Ці співвідношення на 150-ту та 180-ту доби експерименту зростали на 37,5 % ($p \leq 0,05$) та на 26,6 % ($p \leq 0,05$) і на 68,1 % ($p < 0,05$) та 69,6 % ($p < 0,05$), відповідно. З третього місяця експерименту на 6,3 % збільшувалася глибина альвеоли (ГА) ($(55,8 \pm 0,14)$ мкм ($p < 0,05$)), вже із 120-ї доби експерименту її розміри зазнавали зменшення на 6,7 % ($p < 0,05$) порівняно з 90-ю добою за рахунок розвитку склеротично-рестриктивних змін у легенях. Із 30-ї доби експерименту на 14,7 % ($p < 0,05$) збільшувалася ширина провідної бронхіоли (ШПБ) порівняно з інтактними та вже на 120-ту добу хронічної гіперглікемії її розмір досягав показника $(70,35 \pm 0,9)$ мкм ($p < 0,05$), що на 10,7 % ($p < 0,05$) більше порівняно з 3-м місяцем експерименту (різке зростання показника). Паралельно з цими змінами абсолютний об'єм легень (АОЛ) достовірно зростав з 90-ї доби дослідження на 9,2 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою тварин. Відносний об'єм легень (ВОЛ) на 30, 60, 90, 120, 150 та 180-ту доби хронічної гіперглікемії перевищував показники інтактних щурів на 8,6; 10,7; 21,7; 27,1; 35,5; 51,7 % ($p < 0,05$) відповідно, що пов'язано з дефіцитом маси тіла тварин, який розвивався на тлі експерименту.

Морфометричні зміни судин у молодих щурів за умов алоксанової гіперглікемії починалися з 30-ї доби (зростання товщини судинної стінки (ТСС) на 1,8 % ($p < 0,05$) за рахунок збільшення всіх складових), але значна перебудова відбулася на 60-ту добу експерименту – ТСС зросла на 22,9 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактними тваринами. На 90-ту добу експерименту ТСС збільшилась у 2,8 раза ($p < 0,05$) порівняно з 60-ю добою за рахунок збільшення розмірів комплексу «інтима + медія» у 2,5 ($p < 0,05$) та зовнішньої оболонки (ТЗО) в 3,1 раза ($p < 0,05$) за рахунок гіпертрофії гладком'язових волокон, колагену у *t. media* та *t. externa*, плазморагії внутрішньої оболонки внаслідок стазу. У шість місяців алоксанової гіперглікемії в результаті сладж-синдрому, плазморагії стінок судин, їх склерозування показник ТСС становив $(118,5 \pm 0,44)$ мкм ($p < 0,05$). Починаючи із 60-ї доби відбувалося збільшення показника ПЛФ (периметра лімфоїдних фолікулів) у 2,4 раза ($p < 0,05$) порівняно з інтактними тваринами. Вже до 6-го місяця експерименту розміри лімфоїдних фолікулів збільшились у 3,5 раза ($p < 0,05$), що пов'язано з розвитком імунореактивних механізмів, які мають місце при цукровому діабеті I типу.

За один місяць експерименту захисна функція легень знизилася внаслідок деструктивних змін у макрофагах. Із 30-ї доби експерименту в альвеолоцитах I типу ультраструктурних змін не було виявлено. Під час мікроморфометричного дослідження аерогематичного бар'єра (АГБ) було виявлено його незначне, але достовірне потовщення на 0,6 % ($p < 0,05$), що може бути пов'язано з появою та гіпертрофією зрілих колагенових волокон в інтерстиції легень. Значні зміни відбулись у пневмоцитах II типу із 60-ї доби експерименту: в цитоплазмі спостерігались ознаки вакуолізації, чітко простежувалося масове скупчення як первинних, так і вторинних лізосом, типові пластинчасті тільця групувались у вигляді конгломератів, шорстка ендоплазматична сітка була незначно розширена. У різних полях зору в межах однієї альвеоли спостерігались альвеолоцити II типу різного ступеня зрілості. На 90-ту добу дослідження збільшився показник товщини

інтерстиціального простору (ТІ) на 2,12 % ($p < 0,05$) за рахунок гіпертрофії сполучнотканинних волокон. Зросла товщина аерогематичного бар'єра (ТАБ) порівняно із 60-ю добою експерименту на 7,8 % ($p < 0,05$) за рахунок дегенеративних змін у пневмоцитах та гіперплазії сполучної тканини легеневого інтерстицію. Ультрамiкрометричні показники АГБ на 120-ту добу свiдчили про його незначне потовщення порівняно з 90-ю добою експерименту на 0,11 % ($p < 0,05$) за рахунок збільшення всіх компонентів АГБ. На 150-ту та 180-ту доби експерименту значних структурних змін на клітинному рівні не спостерігалось.

Із 30-ї доби дослідження на комп'ютерній томограмі органів грудної клітки були виявлені гіпертрофовані лімфатичні вузли верхнього та нижнього середостіння.

У легенях молодих щурів на 30-ту добу експерименту рівень натрію на 0,98 % ($p < 0,05$) збільшився порівняно з інтактною групою тварин, та вже із 60-ї доби його концентрація зменшилася на 2,93 % ($p < 0,05$). Починаючи із 60-ї доби рівень натрію прогресивно знижувався: на 90-ту добу експерименту на 0,3 % ($p < 0,05$), на 120-ту добу – на 0,73 % ($p < 0,05$), на 150-ту добу – 4,76 % ($p < 0,05$) та на 180-ту добу на 0,78 % ($p < 0,05$), що пояснювалося впливом абсолютної недостатності інсуліну, що провокує екскрецію натрію із сечею. Кількість калію в легенях молодих щурів із 30-ї до 180-ї доби експерименту знизилася на 1,42 %, що пояснювалося наявністю деструктивних та набрякових процесів у клітинах легень за умов хронічної гіперглікемії. На 30-ту добу експерименту рівень заліза збільшився порівняно з інтактними щурами на 4,2 % ($p < 0,05$) зі зростанням терміну гіперглікемії збільшувався відповідно на 60-ту добу – на 7,14% ($p < 0,05$), на 90-ту добу – на 8,5 % ($p < 0,05$), на 120-ту добу – на 11,7 % ($p < 0,05$), на 150-ту добу – на 12,1 % ($p < 0,05$) і на 180-ту добу – на 12,4 % ($p < 0,05$), що свiдчило про наявність реакцій окисного стресу в легенях.

Кількість міді, цинку та марганцю з 30-ї доби експерименту зростала порівняно з інтактними в 1,6; 2,9; 1,4 рази ($p < 0,05$), що свiдчило про збільшення інтенсивності перебігу антиоксидантних реакцій зі збільшенням терміну гіперглікемії. Концентрація магнію на 30-ту добу експерименту збільшилася на 2,8 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактними щурами та з 60-ї до 180-ї доби його рівень збільшився на 0,78 % ($p < 0,05$). Ці зміни пояснюються тим фактом, що магній входить до складу ферментних систем, які беруть участь у розщепленні глюкози. Зростання його з початку експерименту пов'язане з посиленням регенеративних процесів в організмі, які з часом виснажуються.

Рівень глюкози в крові зрілих щурів із 30-ї до 180-ї доби відповідав середньому ступеню тяжкості гіперглікемії. Відсоток глікозильованого гемоглобіну починав зростати з 90-ї доби експерименту до 7,4 % та в шість місяців становив 9,98 %, що підтверджувало наявність у тварин хронічної гіперглікемії.

На 30-ту добу експерименту в зрілих щурів показники ТМП збільшилися порівняно з інтактними тваринами в 1,4 рази ($p < 0,05$), що було пов'язано з їх гіперваскуляризацією, строма представлена типовими волокнами, відзначалася візуальна гіпертрофія лімфоїдних фолікулів, що спостерігалось і на 60-ту добу експерименту. На 60-ту добу експерименту ТМП збільшилася на 8,3 % ($p < 0,05$)

порівняно з попереднім терміном за рахунок появи та гіпертрофії зрілих колагенових волокон, проліферації альвеолоцитів II типу. З 90-ї доби в судинах дрібного калібру спостерігався стаз, та, як наслідок, – плазморагія внутрішньої оболонки, збільшувались у розмірах міоцити та зрілі колагенові волокна в *t. media* і *t. externa* в легеневих артеріях м'язового типу. Гіпертрофовані лімфоїдні фолікули були гіперваскуляризовані, які до 120-ї доби експерименту мали вигляд «муфт». На 120-ту добу експерименту хронічна емфізематозна перебудова легень підтверджувалася наявністю булавоподібних потовщень на кінцях розірваних альвеол. ТМП збільшилася на 8,6 % ($p < 0,05$) порівняно з попереднім терміном експерименту за рахунок гіперплазії зрілих колагенових волокон. На тлі вищезазначених явищ у легеневих судинах прогресували явища стазу, гіперагрегації клітин крові та десквамації ендотелію. У п'ять місяців хронічної гіперглікемії ТМП збільшилася на 23,9 % ($p < 0,05$) за рахунок посилення деструктивних змін у клітинах легеневої паренхіми та вакуолізаційних процесів, що розпочалися на попередніх термінах експерименту. Вже на 180-ту добу досліджу показник ТМП зріс на 20,2 % ($p < 0,05$).

Ультрамікроскопія напівтонких зрізів легеневої тканини з 30-ї доби експерименту свідчила про збільшення вдвічі макрофагів у відповідь на початкові деструктивні зміни в альвеолоцитах II типу, що виявлялося порушенням діяльності АГБ та захисної функції легень. Із 60-ї доби відбувалася проліферація альвеолоцитів II типу. За допомогою ультрамікроморфометрії складових АГБ у щурів, які перебували за умов алоксанової гіперглікемії терміном 30 діб, не виявили достовірних відмінностей із тваринами контрольної групи. Вже на 60-ту добу експерименту показники ТАБ (товщина аерогематичного бар'єра) зросли на 1,3 % ($p < 0,05$) порівняно з 30-ю добою за рахунок потовщення всіх його компонентів. Кількість мітохондрій в альвеолоцитах II типу зменшилася порівняно з інтактною групою, їх локалізація також була нетиповою, тобто не в навколоядерній зоні, а по периферії клітини. Простежувалася конденсація хромосом в ядерцях, що свідчило про готовність клітин до поділу. Спостерігалася велика кількість вторинних лізосом. Осміофільний пластинчастий матеріал мав нещільно запаковану структуру. Зростала кількість сполучнотканинних волокон у легеневій стромі. На 90-ту добу експериментальної гіперглікемії відбулася значна гіпертрофія складових АГБ, в основному за рахунок збільшення показників інтерстиційного простору 2,03 раза ($p < 0,05$) і зміни конфігурації ендотеліоцитів в 1,12 раза ($p < 0,05$) порівняно з початком досліджу. На тлі розпаду та паралельної проліферації альвеолоцитів II типу спостерігалася зростання макрофагів, що фагоцитували пластинчасті тільця. Кількість осміофільного матеріалу значно зменшувалася. ТАБ збільшилася лише на 0,2 % ($p < 0,05$) порівняно з 90-ю добою експерименту за рахунок збільшення товщини всіх його компонентів – товщини альвеолоцитів (ТА) та ТІ до $(172,1 \pm 0,04)$ нм та $(167,6 \pm 0,01)$ нм ($p < 0,05$) відповідно. Із 150-ї до 180-ї доби експерименту, крім процесів, що відбувалися в клітинах легеневої паренхіми в чотири місяці експерименту, збільшилася кількість сполучнотканинних волокон у міжклітинному та інтерстиціальному просторах.

Достовірні зміни абсолютної маси та абсолютного об'єму в щурів зрілого віку мали місце з 90-ї доби експерименту, їх показники зросли відповідно на 6,7 та 20,8 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактними щурами; до 180-ї доби відсоток зростання становив 25 та 24,1 % ($p < 0,05$), відповідно, порівнюючи з аналогічними даними в три місяці досліду. Щільність легеневої тканини (ЩЛТ) достовірно збільшилася з 30-ї доби алоксанової гіперглікемії на 2,7 % ($p < 0,05$), порівняно з інтактними тваринами, але з 90-ї доби дослідження у зв'язку з розвитком емфізематозних змін зменшилася на 13,3 % ($p < 0,05$), що простежувалося до кінця експерименту.

У зрілих тварин емфізематозні перетворення легень починалися з 90-ї доби експерименту (зростав показник ШВА в 1,6 раза ($p < 0,05$) порівняно з інтактними тваринами), що в 4 місяці досліду візуалізувалося під час гістологічного дослідження у вигляді типових для хронічної емфіземи «булавоподібних» потовщень на кінцях розірваних стінок альвеол. Показник ШВА в 4 місяці зріс на 16,5 % ($p < 0,05$), порівняно з попереднім місяцем експерименту. Показники співвідношення А та Б починали зростати із 60-ї доби досліду на 19,4 % ($p < 0,05$) і 26,3 % ($p < 0,05$) відповідно порівняно з інтактними щурами. Зі зростанням терміну експерименту, вищезазначені показники збільшувалися, в 90 діб хронічної гіперглікемії становили: показник А – $(1,06 \pm 0,01)$ ($p < 0,05$), показники Б – $(1,23 \pm 0,01)$, до 180-ї доби відбулося зростання на 9,4 % ($p < 0,05$) та 7,3 % ($p < 0,05$) відповідно. Із 120-ї доби експерименту у зрілих тварин відбувалося перерозтягнення альвеол, за рахунок цього показник ГА з 90-ї до 180-ї доби зростав на 11,9 % ($p < 0,05$). Уже з початку експерименту показник ШПБ збільшувався на 3,1 % ($p < 0,05$), на 60-ту добу відбулося зростання показника на 2,7 % ($p < 0,05$), у 3 місяці експерименту – на 4,2 % ($p < 0,05$), у 4 місяці – на 5,7 % ($p < 0,05$), у 5 місяців – на 5,9 % ($p < 0,05$), у 6 місяців – на 0,8 % ($p < 0,05$). Відповідно до емфізематозної перебудови легень відбувалося зростання показника відносного об'єму легень упродовж досліду. Вплив порушення обміну глюкози на структуру легневих артерій м'язового типу в щурів зрілого віку відзначався з 30-ї доби експерименту, показник ТСС зріс у 1,5 раза ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою тварин унаслідок гіпертрофії міоцитів. З 60-ї до 90-ї доби експерименту ТСС збільшилася в 1,6 раза ($p < 0,05$), що пояснювалося вираженою гіпертрофією міоцитів, колагенових волокон у *t. media* та *t. externa*. На 120-ту добу хронічної гіперглікемії ТСС становила $(90,3 \pm 0,08)$ мкм ($p < 0,05$) та вже до 180-ї доби збільшилася на 17,9 % ($p < 0,05$), що пов'язано з посиленням явищ плазморагії внаслідок стазу.

Гіпертрофія легневих ЛФ у щурів зрілого віку відбувалася з 30-ї і до 180-ї доби експерименту. На початок експерименту зростання показника порівняно з інтактною групою відбулось у 2,5 раза ($p < 0,05$), на 60-ту добу – у 1,6 раза ($p < 0,05$) щодо попереднього терміну досліду, на 90-ту добу – у 1,2 раза ($p < 0,05$), на 120-ту добу – у 1,2 раза ($p < 0,05$), з 120-ї до 180-ї доби дослідження – у 1,6 раза ($p < 0,05$).

Кількість натрію в легенях зрілих щурів на 30-ту добу експерименту зменшилася на 0,6 % ($p < 0,05$), порівнюючи з інтактною групою тварин, і поступово зі зростанням терміну експерименту його рівень знижувався та до 180-ї доби становив $(436,7 \pm 0,02)$ мкг/г ($p < 0,05$). Концентрація калію в легенях зменшувалася з 30-ї доби експерименту на 5,1 % ($p < 0,05$), на 60-ту добу досліду відбувалося

подальше зниження калію на 0,8 % ($p < 0,05$), порівняючи з попереднім терміном експерименту. У період з 90-ї до 180-ї доби вміст калію змінився з $(2\ 200 \pm 1,2)$ мкг/г до $(2\ 183,5 \pm 0,5)$ мкг/г ($p < 0,05$). На 30-ту добу експерименту рівень заліза збільшився, порівнюючи з інтактними щурами на 3,0 % ($p < 0,05$) зі зростанням терміну гіперглікемії збільшувався незначно. Кількість міді, цинку та марганцю, з 30-ї доби експерименту зростала, порівняючи з інтактними, у 1,8; 3,9; 1,6 рази ($p < 0,05$). Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu зростав із початку експерименту та до 6-го місяця хронічної гіперглікемії, що в абсолютних числах становило на 30-ту добу 18,6; на 60-ту – 18,7; на 90-ту – 20,3; на 120-ту – 20,4; на 150-ту – 18,8; на 180-ту добу він незначно зменшився на 0,5 % порівняно з попереднім терміном експерименту. Концентрація магнію на 30-ту добу експерименту збільшилася на 0,9 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактними щурами та з 60-ї і до 180-ї доби його рівень збільшився на 3,8 % ($p < 0,05$).

Рівень глюкози в крові старечих щурів на 30-ту добу відповідав тяжкому ступеню гіперглікемії, з 60-ї по 180-ї добу відповідав середньому ступеню тяжкості. Відсоток глікозильованого гемоглобіну починав зростати з 90-ї доби експерименту до 8,2 % та на шостий місяць становив 9,7 %, що підтверджувало наявність у тварин хронічної гіперглікемії. АМЛ у старечих щурів упродовж експерименту порівняно з інтактними тваринами збільшилась із 60-ї доби на 0,33 % ($p < 0,05$) і до 180-ї доби її показник становив $(3,3 \pm 0,04)$ г. Показники АОЛ достовірно почали зростати з 90-ї доби експерименту. За 120 діб досліду зростання показника відбулося на 12,2 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактною групою; на 5-й місяць хронічної гіперглікемії – на 3,73 % ($p < 0,05$), на 6-й місяць – на 0,3 % ($p < 0,05$) відповідно до попередніх термінів експерименту.

Із початку експерименту під час світлооптичного дослідження легень щурів старечого віку було встановлено, що міжальвеолярні перегородки були гіперваскуляризовані, відзначалася візуальна гіпертрофія ЛФ, в артеріях м'язового типу значно збільшилися зрілі колагенові волокна у складі зовнішньої оболонки та міоцити – у складі *t. media*. ТМП значного збільшення досягла лише з 90-ї доби досліду на 12,8 % ($p < 0,05$), порівнюючи з інтактною групою, з 120-ї до 180-ї доби цей показник зріс на 32,6 % ($p < 0,05$) внаслідок прогресування вищезазначених процесів. ШВА зростала на 6,6 % ($p < 0,05$) порівняно з 60-ю добою експерименту (аналогічно зрілим щурам). На 120-ту та 150-ту доби показник ШВА зростав на 6,4 % ($p < 0,05$) та на 4,4 % ($p < 0,05$) відповідно. Найбільшого значення вищезазначений показник досяг на 180-ту добу експерименту, він зріс на 25,3 % ($p < 0,05$) порівняно з попереднім терміном експерименту. У щурів старечої групи показник співвідношення А на 90-ту добу досліду на 5,3 % ($p < 0,05$) менше, ніж показник інтактної групи, на 120-ту добу прогресувало його зменшення на 26,7 % ($p < 0,05$), порівнюючи з 90-ю добою експерименту, що свідчило про розвиток емфізематозних змін у легенях. Із 150-ї доби показник співвідношення А зростав на 1,3 % ($p < 0,05$) завдяки збільшенню показника ширини альвеоли, на 180-ту добу експерименту був більшим на 50 % ($p < 0,05$) від попереднього. Показник співвідношення Б від 30-ї та до 90-ї доби експерименту зростав на 10,8 % ($p < 0,05$), вже з четвертого місяця досліду зменшився на 33,3 % ($p < 0,05$) порівняно з 90-ю

добою, з 120-ї до 150-ї доби відбулося знову його незначне збільшення на 9,1 % ($p < 0,05$), хоча порівняно з інтактними тваринами показник співвідношення Б був меншим, починаючи із 120-ї доби експерименту. Значне зростання показника ГА відбувалося на 4-й місяць хронічної гіперглікемії (від $54,7 \pm 0,1$ мкм на 90-ту добу експерименту) на 34,6 % ($p < 0,05$) і до 180-ї доби відбувалося його незначне зменшення на 0,3 % ($p < 0,05$). Уже з 30-ї доби експерименту показник ШПБ збільшувався на 28,6 % ($p < 0,05$) (у молодих щурів на 30-ту добу експерименту ШПБ зросла на 14,7 % ($p < 0,05$), у зрілих – на 3,1 % ($p < 0,05$)), упродовж експерименту цей показник збільшувався незначно, відсоток його зростання від 60-ї до 180-ї доби становив 1,1 % ($p < 0,05$). У щурів старечого віку реактивні процеси на тлі гіперглікемії в артеріях м'язового типу починалися з початку експерименту. ТСС зростала на 17,1 % ($p < 0,05$), порівнюючи з інтактною групою тварин, завдяки збільшенню товщини всіх складових судинної стінки внаслідок гіпертрофії міоцитів, зрілих колагенових волокон і розшарування *t. interna*. На 60-ту добу експерименту ТСС збільшилася на 33,2 % ($p < 0,05$), одночасно товщина комплексу «інтима + медія» зростала на 56,6 % ($p < 0,05$). На 90-ту добу хронічної гіперглікемії ТСС становила ($81,6 \pm 0,01$) мкм ($p < 0,05$), що пояснювалося вищезазначеними процесами та долученням явищ плазморагії стінок судин. За період із 90-ї до 180-ї доби товщина судинної стінки незначно збільшувалася на 7,8 % ($p < 0,05$). Реакція лімфоїдної тканини легень у щурів старечого віку відбувалась аналогічно як у молодих і зрілих тварин із 30-ї і до 180-ї доби експерименту, але з меншою інтенсивністю, та з 150-ї доби алоксанового діабету спостерігалися гіпотрофічні зміни, що пов'язано з віковою інволюцією. Під час ультрамікроскопії на 30-ту добу експерименту виявлено, що альвеолоцити II типу мали типову форму, спостерігалось зменшення ворсинок на апікальній поверхні, матрикс мітохондрій був просвітлений із деформованими кристами, спостерігалось розволокнення осміофільного матеріалу всередині тілець, проміжки між пластинами були збільшеними, осміофільні тільця були збільшеними, деформованими, кількість вторинних лізосом збільшилася порівняно з інтактними щурами. На 60-ту добу досліду різко збільшилася ТАБ на 1,2 % ($p < 0,05$), порівнюючи з тваринами з терміном діабету 30 діб. Характерною відмінністю було раннє значне збільшення сполучнотканинних волокон у легеневій інтерстиції та міжклітинних проміжках. Через три місяці експерименту ТАБ зросла порівняно з попереднім терміном діабету в 1,3 рази ($p < 0,05$), внаслідок фіброзних змін в інтерстиційному та міжклітинному просторах. Показник ТАБ на 150-ту добу хронічної гіперглікемії на 1,34 % ($p < 0,05$) був більшим за аналогічний на 120-ту добу. На 180-ту добу експерименту на тлі проліферації альвеолоцитів II типу відбулося зменшення альвеолоцитів III типу вдвічі ($p < 0,05$) у досліджуваних зразках. ТАБ збільшилась на 1,2 % ($p < 0,05$), порівнюючи з попереднім терміном експерименту.

Концентрація натрію в легенях старечих щурів на 30-ту добу експерименту зменшилася на 1,7 % ($p < 0,05$), порівнюючи з інтактною групою тварин, і паралельно зі зростанням терміну експерименту його рівень знижувався і на 180-ту добу досліду досягнув мінімального показника. Вміст калію в легенях зменшувався з 30-ї доби експерименту на 6,2 % ($p < 0,05$). З 60-ї доби досліду рівень калію

поступово, але незначно, знижувався до 6-го місяця експерименту. На початок експерименту рівень заліза збільшився порівняно з інтактними щурами на 5,4 % ($p < 0,05$) зі зростанням терміну досліду концентрація заліза зростала дуже незначно, що свідчило про проходження реакцій окисного стресу в легенях; їх інтенсивність була максимальною на 30-ту добу експерименту та поступово знижувалася із 60-ї доби. Показники вмісту міді, цинку та марганцю аналогічно іншим біоелементам із 30-ї доби експерименту зростали порівняно з контролем у 2,5; 4,3; 2,9 раза ($p < 0,05$). Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu зростав із початку експерименту та вже із 60-ї доби досліду спостерігалася тенденція до зменшення.

Під час дослідження впливу вікового фактора і терміну тривання хронічної гіперглікемії на ВМЛ та ВОЛ сила фактора взаємодії двох контролювальних ознак становила 59,8 та 2,8 % відповідно. Відсоток впливу терміну досліду та віку на ШВА був практично однаковий 36,5 та 44,4 % відповідно, а комбінація факторів до достовірного результату не привела. Вплив вікового фактора на ГА в числових даних становив 42,7 %, а от комбінація вищезазначеного фактора із впливом терміну гіперглікемії мала значний вплив на розміри глибини альвеоли та становила 37,03 %. Під час визначення впливу терміну експерименту та вікового фактора на зміни біоелементного складу легень переважання дії першого фактора на концентрацію натрію було достовірним. Вміст калію в легенях зазнавав впливу дії комбінації обох факторів на 3,6 %, причому сила дії фактора зростання терміну хронічної гіперглікемії становила 48,01 %, вікового фактора – 48,4 %. Концентрація заліза, магнію, міді, цинку, марганцю залежала більшою мірою від дії вікового фактора: на 84,1; 95,96; 50,5; 99,9; 87,3% відповідно. Комбінація вікового фактора і терміну тривання експериментальної гіперглікемії для заліза, магнію, міді, цинку, марганцю становила 9; 2,2; 28,9; 0,05 та 3,7 % відповідно. Аналіз змін ультрамікроскопічних структур легеневої тканини показав значний вплив терміну тривання алоксанової гіперглікемії на ТАБ – 39,3 %, але віковий фактор спричиняв вплив на товщину вищезазначеної структури більш вагомо – на 50,7 %. Вагомий вплив на показники ТЕ, ТА та ТІ спричиняв термін хронічної гіперглікемії – 41,5 %, меншою мірою – віковий фактор (на 34,3 %).

У тварин, які отримували кверцетин, із 60-ї доби АМЛ на 0,8 % ($p < 0,05$) була меншою, ніж у тварин із гіперглікемією. З 90-ї доби показники АМЛ і ВОЛ, ВМЛ на 14,3; 2,3 та 2,9 % ($p < 0,05$) відрізнялися від аналогічних у щурів, що не вживали препарат. ЩЛТ на 90-ту добу була на 1,3 % ($p < 0,05$) більшою у тварин, яким вводили лікувальний засіб. Показник ТАБ у тварин, які приймали кверцетин, був на 0,41 % ($p < 0,05$) меншим, ніж у тварин, які не вживали його, але більший на 0,97 % ($p < 0,05$) від інтактних щурів. Вагомий вплив лікувального засобу був визначений на 120-ту добу його приймання тваринами (зменшення ТАБ на 0,13 % ($p < 0,05$) порівняно з тваринами, які не вживали кверцетин). Показники ША достовірно були меншими порівняно з групою тварин без коректора на 1,5 % ($p < 0,05$) та на 180-ту добу, коли превалювали рестриктивні зміни, цей показник був більшим порівняно з тваринами з гіперглікемією на 1,9 % ($p < 0,05$). ГА була більшою із 150-ї доби на 0,2 % ($p < 0,05$), та на 180-ту добу зросла на 18,8 % ($p < 0,05$) порівняно з тваринами, які не вживали кверцетин. Показники ШВА за п'ять місяців експерименту у тварин, які

вживали препарат, були меншими на 1,4 % ($p < 0,05$), порівнюючи із щурами з гіперглікемією, за шість місяців – на 11,5 % ($p < 0,05$). ШПБ на тлі вживання кверцетину також не так стрімко зростала: на 150-ту добу досліджу з коректором їх розмір був меншим на 0,14 % ($p < 0,05$) і до 180-ї доби зріс на 1,3 % ($p < 0,05$) (у щурів, яким не вводили препарат, зростання цього показника відбулося на 21,8 % ($p < 0,05$)). ТМП достовірно була меншою із 150-ї доби експерименту на тлі вживання кверцетину. Цей показник був меншим вже на п'ятий місяць хронічної гіперглікемії на 4,9 % ($p < 0,05$), на шостий місяць – на 61,5 % ($p < 0,05$). Показники співвідношення А та Б вже із 150-ї доби експерименту та одночасного вживання кверцетину на 2,1 % ($p < 0,05$) та 0,64 % ($p < 0,05$) відповідно були меншими порівняно з тваринами, які не отримували препарат. ГА на шостий місяць досліджу у тварин, які отримували лікувальний засіб, була на 8,3 % ($p < 0,05$) більша, ніж у групі без кверцетину, але порівняно з інтактною групою показник був більшим на 12,2 % ($p < 0,05$). Стінка легеневих артерій м'язового типу достовірно потовщувалася з початку п'ятого місяця експерименту та паралельного вживання кверцетину. Порівняно із 120-ю добою досліджу товщина судинної стінки зросла на 0,72 % ($p < 0,05$) (у групі без кверцетину – на 1,34 % ($p < 0,05$)), на 180-ту добу експерименту показник товщини судинної стінки був на 2,59 % ($p < 0,05$) меншим, ніж у групі тварин, що не вживали препарат. Розміри ЛФ на 90-ту добу експерименту були в 1,2 ($p < 0,05$) раза меншими, ніж у групі без препарату, на 120, 150 та 180-ту доби хронічної гіперглікемії в 1,14; 1,73 та 1,5 ($p < 0,05$) раза були меншими відповідно до таких груп тварин, які не вживали лікувальний засіб, що підтверджує дані про високу протективну ефективність кверцетину. Аналізуючи вплив кверцетину на розвиток патогенетичних змін за умов експериментальної гіперглікемії, було встановлено, що вищезазначений препарат значно гальмував процеси емфізематозної перебудови легеневих структур внаслідок блокади медіаторів запалення, уповільнював неспецифічні імунні реакції організму, що проявлялося гіпертрофією лімфоїдних фолікулів і призводило до порушення функції зовнішнього дихання; завдяки своїм антиоксидантним і мембраностабілізуювальним властивостям зменшував розвиток фіброзу в легеневій стромі та артеріях м'язового типу. Отже, лікувальний засіб кверцетин можна вважати морфологічною підставою для впровадження застосування як коректора в терапії уражень легень за умов хронічної гіперглікемії.

ВИСНОВКИ

У дисертації подано теоретичне узагальнення і новий шлях вирішення актуального наукового завдання, яке полягало у визначенні особливостей морфологічної перебудови легеневих структур, легеневих судин, змін хімічного складу легень, а також легеневих лімфоїдних фолікулів тварин різних вікових груп за умов експериментальної алоксанової гіперглікемії. Визначена можливість корекції структурних змін, спричинених впливом хронічної гіперглікемії препаратом з діючою речовиною кверцетином. За результатами одержаних даних можна зробити такі висновки:

1. Інволютивні перетворення легень інтактних щурів виявлялися зміною морфо-, мікро- та ультрамікрометричних параметрів, а саме: відбувалося збільшення

абсолютної маси та об'єму легень від $(1,04 \pm 0,01)$ до $(2,95 \pm 0,04)$ г та від $(2,0 \pm 0,1)$ до $(5,74 \pm 0,03)$ см³ відповідно; зростання показників відносної маси та об'єму легень від $(1,02 \pm 0,06)$ до $(1,29 \pm 0,05)$ та від $(1,97 \pm 0,07)$ до $(2,5 \pm 0,03)$ відповідно; незначне зменшення ширини альвеол від $(66,02 \pm 0,1)$ до $(52,8 \pm 0,06)$ мкм, глибини альвеол від $(52,1 \pm 0,66)$ до $(50,5 \pm 0,1)$ мкм; збільшення ширини провідного відділу термінальних бронхіол від $(53,2 \pm 0,56)$ до $(74,1 \pm 0,52)$ мкм, потовщення міжальвеолярних перегородок від $(3,2 \pm 0,16)$ до $(7,95 \pm 0,09)$ мкм, значне збільшення товщини інтерстиційного простору від $(79,7 \pm 0,08)$ до $(119,3 \pm 0,23)$ нм, стабільності вмісту натрію та калію, зменшення заліза, міді, цинку, марганцю та збільшення магнію.

2. У щурів молодого віку на тлі експериментальної гіперглікемії, починаючи з 30-ї доби, виявлені гіпотрофічні зміни. Дефіцит маси тіла до 180-ї доби експерименту становив 40,4 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактними тваринами. Абсолютна маса та об'єм легень до кінця досліду зросли у 2,3 та 1,4 раза ($p < 0,05$). Характерним був рестриктивний компонент порушення дихальної функції, що підтверджувалося морфометрично – зростанням показників співвідношень А та Б (відносне збільшення ширини входу в альвеолу та ширини провідної бронхіоли до глибини альвеоли, яка зменшувалась) зі зростанням терміну гіперглікемії та гістологічно – ранньою появою та гіпертрофією зрілих колагенових волокон у складі міжальвеолярних перегородок, збільшенням розмірів легеневиких лімфоїдних фолікулів. У легеневиких артеріях відбувалися склеротичні зміни з 60-ї доби алоксанової гіперглікемії, товщина судинної стінки легеневиких артерій м'язового типу збільшувалася з $(34,2 \pm 0,04)$ до $(118,5 \pm 0,44)$ мкм (із 30-ї до 180-ї доби експерименту) за рахунок гіпертрофії гладком'язових волокон у середній оболонці та колагену – у зовнішній. На ультраструктурному рівні виявлено деструктивні зміни в альвеолоцитах II типу їх руйнування, посилення проліферації, що призводило до збільшення кількості легеневиких макрофагів. Спостерігали зменшення натрію, калію та збільшення заліза, цинку, магнію, міді, марганцю в тканині легень. Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu впродовж усього терміну експерименту в середньому був більшим вдвічі порівняно з інтактними тваринами. З початку експерименту під час проведення рентгенологічного дослідження органів грудної клітки було виявлено гіпертрофію середостінних лімфатичних вузлів.

3. На тлі експериментальної гіперглікемії у щурів зрілого віку відбувалася втрата маси тіла з 30-ї доби. Абсолютна маса та об'єм легень до 180-ї доби збільшились у 1,4 та 1,5 раза ($p < 0,05$). упродовж дослідження щільність легеневої тканини зменшилася на 8,4 % ($p < 0,05$), глибина альвеол збільшилася на 18,2 % ($p < 0,05$), що свідчило про розвиток процесів емфізематозного спрямування без рестриктивного компонента. Гіпертрофію зрілих колагенових волокон у складі міжальвеолярних перегородок та в зовнішній оболонці судин на мікроскопічному рівні було виявлено на 60-ту добу експерименту; реактивні зміни лімфоїдних фолікулів – на 30-ту добу. Явища стазу в артеріях м'язового типу спостерігалися з 90-ї доби досліду. Деструктивні зміни в альвеолоцитах II типу відзначалися з 30-ї доби експерименту. Антиоксидантні реакції проходили активно, про що свідчили показники співвідношення Zn/Cu (18,6–20,4).

4. У тварин старечого віку на тлі експерименту дефіцит маси тіла на 30-ту добу становив 23,5 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактними щурами. Абсолютна маса та об'єм легень до 180-ї доби збільшилися на 5,4 та 16,96 % ($p < 0,05$). Показник щільності легеневої тканини був у середньому меншим на 4,1 % ($p < 0,05$) порівняно з інтактними щурами, що свідчило про достовірний вплив гіперглікемії на емфізематозну перебудову легень, але меншу інтенсивність, ніж у тварин молодого та зрілого віку. Гістологічно виявлено склерозування легеневої строми, судин м'язового типу, явища стазу та плазморагії. Інволютивні зміни в органах імунної системи обумовили менш реактивну гіпертрофію лімфоїдних фолікулів, які до кінця експерименту збільшилися на 5,4 % ($p < 0,05$). Товщина гематоальвеолярного бар'єра до кінця дослідження зросла у 1,3 раза ($p < 0,05$). У біоелементному складі легень відмінностей з іншими групами не було, за винятком зниження проходження отиксидантних реакцій у легенях, про що свідчило зменшення показника співвідношення Zn/Cu з 18,2 до 16,3.

5. Розрахунки двофакторного дисперсійного аналізу впливу вікового фактора і терміну тривання хронічної гіперглікемії на морфометричні показники легневих структур, легневих судин та лімфоїдних фолікулів експериментальних тварин був виявлений переважний вплив терміну дослідження на зміну ширини входу в альвеолу (48 %), ширини провідної бронхіоли (42,8 %), товщини міжальвеолярної перегородки (67,7 %), показників співвідношення А (64,1 %), товщини судинної стінки (78,5 %), товщини комплексу інтима + медіа (62,95 %), товщини м'язового шару (62,7 %), товщини зовнішньої оболонки (43,5 %), периметра лімфоїдних фолікулів (85,5 %), товщини гематоальвеолярного бар'єра (39,3 %).

6. Препарат кверцетин зменшував інтенсивність розвитку пневмосклерозу, фіброзу легневих судин м'язового типу, деструктивні зміни в паренхімі легень, гіпертрофію лімфоїдних фолікулів. Ефективність лікувального засобу була визначена після 2-місячного терміну його вживання на ультрамікроструктурному рівні (товщина гематоальвеолярного бар'єра на 60-ту добу на 0,41 % менша порівняно з групою без коректора, вже на 180-ту добу – на 2,4 %). Глибина альвеол, ширина входу в альвеоли зменшувалися з 120-ї доби, ширина провідних бронхіол – з 150-ї доби експерименту, що свідчило про зменшення розвитку емфізематозних змін. Товщина міжальвеолярних перегородок на 150-ту добу становила ($8,6 \pm 0,1$) мкм у групі, яка вживала препарат, та ($9,02 \pm 0,4$) мкм у тварин, які не вживали лікувальний засіб; до 180-ї доби співвідношення цих показників було таке: ($9,3 \pm 0,1$) та ($15,02 \pm 0,04$) мкм відповідно. Зменшення впливу гіперглікемії на легеневі судини м'язового типу спостерігалось з 150-ї доби дослідження, що проявлялося зменшенням товщини судинної стінки. Легеневі лімфоїдні фолікули на 60-ту добу алоксанової гіперглікемії на 0,06 % ($p < 0,05$) були меншими в групі тварин, які вживали кверцетин, та вже на 180-ту добу – на 50,8 % ($p < 0,05$) порівняно з щурами, яким не вводили лікувальний засіб.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Знання будови легневих структур, легневих артерій м'язового типу за умов гіперглікемії можна використовувати як морфологічне підґрунтя в клініці терапії, ендокринології, імунології з метою вибору тактики лікування як ускладнень

цукрового діабету I типу, так і супутніх хвороб органів дихання на тлі хронічної гіперглікемії.

2. Препарат кверцетин можна рекомендувати хворим із цукровим діабетом для зменшення впливу продуктів порушення обміну глюкози і, як наслідок, виникнення ранніх ускладнень із боку легень.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Теслик Т. П., Понирко А. О., Пернаков М. С. Біологічне моделювання цукрового діабету I типу за допомогою алоксану зі зміненими хімічними властивостями. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2017. № 6 (8). С. 30–33. – DOI: 10.26693/jmbs02.06.030. (Особистий внесок: брала участь у плануванні експерименту, підготовці статті до друку).

2. Теслик Т. П., Понирко А. О. Особливості змін мікроелементного складу легень щурів молодого віку за умов експериментального алоксанового діабету *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2018. Т. 18, вип. 1 (61). С. 192–195. (Особистий внесок: брала участь в узагальненні результатів, підготовці статті до друку).

3. Теслик Т. П. Морфологія легеневих судин щурів молодого віку за умов експериментального алоксанового діабету. *Український журнал медицини, біології та спорту*. 2018. Т. 3, № 3 (12). С. 44–47. – DOI: 10.26693/jmbs03.03.044. (Особистий внесок: брала участь у плануванні експерименту, підготовці статті до друку).

4. Теслик Т. П. Вплив експериментального алоксанового діабету на морфологію легеневих структур щурів віку прогресивного росту. *Буковинський медичний вісник*. 2018. № 2 (86). С. 90–95. – DOI: 10.24061/2413-0737.XXII.2.86.2018.39. (Особистий внесок: брала участь у статистичній обробці матеріалу, в узагальненні результатів, підготовці статті до друку).

5. Особенности морфологических изменений легочной ткани крыс молодого возраста в условиях экспериментального аллоксанового диабета/ Теслык Т. П., Дмитрук С. Н., Понырко А. О., Ивченко В. Д. *Azerbaijan Medical Journal*. 2018. № 3. Р. 104–109. (Особистий внесок: брала участь у плануванні експерименту, узагальненні результатів, підготовці статті до друку).

6. Теслик Т. П. Особливості змін лімфоїдної тканини легень білих щурів за умов експериментального алоксанового діабету. *Проблеми, досягнення та перспективи розвитку медико-біологічних і спортивних наук* : матеріали II Міжнародної заочної науково-практичної конференції, м. Миколаїв, 30 жовтня 2017 року. М., 2017. С. 46.

7. Теслик Т. П. Сучасні відомості про особливості морфології легень (огляд літератури). *Актуальні питання теоретичної та клінічної медицини* : матеріали V Міжнародної науково-практичної конференції студентів та молодих вчених, м. Суми, 20–21 квітня 2017 року. С., 2017. С. 82–83

8. Теслик Т. П. Особливості зміни легеневих судин білих щурів за умов експериментального алоксанового діабету. *Перспективи розвитку медичної науки і освіти* : матеріали Всеукраїнської науково-методичної конференції, присвяченої 25-

річчю медичного інституту Сумського державного університету, м. Суми, 16–17 листопада 2017 року. С., 2017. С. 83.

9. Теслик Т. П. Зміна маси тіла щурів молодого віку за умов експериментального алоксанового діабету. *Міжнародний медичний конгрес студентів і молодих вчених* : матеріали XXII Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених, м. Тернопіль, 23–25 квітня 2018 року. Т., 2018. С. 275–276.

10. Teslyk T. P. Morphological changes in the pulmonary tissue of rats of aged age under conditions of experimental diabetes I type. *Topical issue of theoretical and clinical medicine* : materials International Scientific and Practical Conference of Students, Postgraduates and Young Scientific, Sumy, October 17–18, 2018. S., 2018. P. 25.

АНОТАЦІЯ

Теслик Т. П. Морфофункціональні зміни в легенях за умов алоксанової гіперглікемії. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 «Нормальна анатомія». – Сумський державний університет МОН України, Суми, 2020.

Дисертаційна робота присвячена вивченню впливу алоксанової гіперглікемії на закономірності структурної перебудови і зміни біоелементного складу легень у тварин різних вікових груп та встановленню можливості їх корекції препаратом кверцетином.

Серед тварин різних вікових категорій найбільший ступінь морфологічних змін у легенях, які мали емфізематозне спрямування, виявили в молодих щурів, оскільки їм був притаманний рестриктивний компонент порушення дихальної функції, що підтверджувалося морфометрично – зростанням показників співвідношення А і Б в 1,6 ($p < 0,0001$) та 1,8 ($p < 0,0001$) рази (відносно збільшення ширини входу в альвеолу та ширини провідної бронхіоли до глибини альвеоли, яка зменшувалася) зі зростанням терміну алоксанової гіперглікемії.

Виявили, що застосування кверцетину ефективно для підтримання функцій легеневих структур за умов хронічної гіперглікемії.

Ключові слова: алоксанова гіперглікемія, щури, легені, легеневі артерії м'язового типу, гематоальвеолярний бар'єр, біоелементи, кверцетин.

АННОТАЦИЯ

Теслык Т. П. Морфофункциональные изменения в легких в условиях аллоксановой гипергликемии. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 «Нормальная анатомия». – Сумский государственный университет МОН Украины, Сумы, 2020.

Диссертационная работа посвящена изучению влияния аллоксановой гипергликемии на закономерности структурной перестройки и изменения биоэлементного состава легких у животных разных возрастных групп и установлению возможности их коррекции препаратом кверцетином.

Среди животных разных возрастов наибольшую степень морфологических изменений в легких, которые имели эмфизематозное направление, обнаружили у молодых крыс, поскольку им был характерен рестриктивный компонент нарушения дыхательной функции, что подтверждалось морфометрически – возрастанием показателей соотношения А и Б в 1,6 ($p < 0,0001$) и 1,8 ($p < 0,0001$) раза (относительное увеличение ширины входа в альвеолы и ширины респираторной бронхиолы к глубине альвеолы, которая уменьшалась) с увеличением срока аллоксановой гипергликемии.

Обнаружили, что применение кверцетина эффективно для поддержания функций легочных структур в условиях хронической гипергликемии.

Ключевые слова: аллоксановая гипергликемия, крысы, легкие, легочные артерии мышечного типа, гематоальвеолярный барьер, биоэлементы, кверцетин.

ABSTRACT

Teslyk T. P. Morphofunctional Changes in the Lungs under Conditions of Alloxan Hyperglycemia. – Qualifying scientific work on the right of the manuscript.

Dissertation of obtaining a degree of Candidate Degree of Medical Sciences: of Specialty 14.03.01 "Normal Anatomy". – Sumy State University MES of Ukraine, Sumy, 2020.

The thesis is devoted to the study of the influence of alloxan hyperglycemia on the patterns of structural adjustment and changes in the bioelement composition of lungs in animals of different age groups, as well as the possibility of their correction with the drug Quercetin.

The chemical compound alloxan monohydrate was used to simulate hyperglycemia. The following research methods were used: lung organometry; morphometry of alveolar structures, components of the aerohematic barrier, pulmonary vessels of muscular type, lymphoid follicles; histological examination of lung tissue; quantitative assessment of lung chemical composition; ultramicroscopic examination of the lungs; instrumental examination of the chest; statistical processing of digital data.

From the 30th to the 180th day of experiment, pulmonary lymphoid follicles hyperplasia was detected. Muscle hypertrophy of myocytes and mature collagen fibers were observed in pulmonary vessels of muscle type. From the 30th to the 180th day of the experiment, the thickness of the interalveolar septum increased 2,4-fold ($p < 0,05$); the width of entry into the alveoli increased from the 120th day by 25 % ($p < 0,05$); up to the 120th day alveoli width increased by 24 % ($p < 0,05$) but decreased by 8 % up the 150th day ($p < 0,05$); the width of the leading bronchiole increased from the 30th to the 180th day 1,5 times ($p < 0,05$). The thickness of the vascular wall increased 3,5 times ($p < 0,05$) due to the growth of all components. The perimeter of lymphoid follicles increased from the 30th to the 180th day 8 times ($p < 0,05$). The thickness of the hemato-alveolar barrier increased sharply from the 90th day by 8 % ($p < 0,05$). The content of bioelements changed as follows: sodium and potassium decreased by 2 % ($p < 0,05$) and 1,5 % ($p < 0,05$) by the end of the experiment, respectively, copper, zinc, manganese, iron, magnesium increased by 4 % ($p < 0,05$), 6 % ($p < 0,05$), 65 % ($p < 0,05$), 0,1 % ($p < 0,05$) and 1 % ($p < 0,05$), respectively. There was a 2-fold increase in Zn/Co ratio ($p < 0,05$) compared to intact rats.

Thickening of the interveolar sections due to hypervascularization was observed in mature rats on the 30th day of the experiment, and collagen fibers hypertrophy in their composition was observed on the 60th - on the background of emphysematous transformation of the lungs, which was took place until the end of the experiment. Morphometry revealed that the thickness of the interalveolar septum increased 1,7-fold ($p < 0,05$) from the 30th to the 180th day; the width of the alveoli increased sharply from the 90th day 1,4 times ($p < 0,05$), but by the 120th day it decreased slightly by 2 % ($p < 0,05$) and up to the 180th day was $69,8 \pm 0,1$ mcm; the width of the leading bronchiole increased from the 30th to the 180th day by 21 % ($p < 0,05$). The thickness of the hemato-alveolar barrier increased sharply from the 90th day by 25 % ($p < 0,05$), with changes in the thickness of the interstitial space and the thickness of the endothelial cells. There was a 2-fold increase in Zn/Co ratio ($p < 0,05$) compared to intact rats.

In old rats, under light optical examination, collagen fiber hypertrophy was found in the interalveolar septum, and lung air enlargement from the 60th day of the experiment, which showed the phenomena of emphysematous orientation, which increased up to the 180th day of the experiment. The lymphoid follicles were hypertrophied. Pulmonary artery sclerosis was observed from the 30th day of the experiment. The morphometric indices varied as follows: the thickness of the interalveolar septum increased 1,4-fold ($p < 0,05$) from the 30th to the 180th day of the experiment; the width of the entrance to the alveoli from the 30th to the 180th day increased 1,5 times ($p < 0,05$); alveoli depth increased sharply from the 120th day 1,3 times ($p < 0,05$) to the 180th day was $74,4 \pm 0,13$ mcm; alveoli width increased from the 30th to the 180th day in 1,4 times ($p < 0,05$); the width of the leading bronchiole increased from the 30th to the 180th day by 1,2 % ($p < 0,05$). The Zn/Co ratio increased 1,5-fold ($p < 0,05$) compared to intact animals. Computed tomography of the chest in rats of all ages from the 30th to the 180th day of experiment showed an increase in mediastinal lymph nodes. During two-factor dispersion, the duration influence of hyperglycemia was found to be 47,9 % for the width of the entrance to the alveoli, 42,8 % on the width of the leading bronchiole, 67,7 % on the thickness of the interveolar septum; influence of age factor on 44,4 % for alveoli width, on 42,7 % for alveoli depth. The duration of the experiment significantly influenced 85,5 % of the size of lymphoid follicles. The age of the hemato-alveolar barrier and the thickness of the interstitium influenced the age factor on 50,8 % and 52,2 %, respectively. Sodium concentration was influenced by the duration of hyperglycemia on 59,2 %, potassium - the duration of the experiment and the age factor had the same effect; the concentration of other bioelements was influenced by the age factor.

Due to the nature of changes in the structures of the pulmonary tissue, and with the aim of correcting the pathogenetic links of the development of alloxan hyperglycemia, the drug Quercetin was selected in the form of granules. In animals on the background of the drug, compared with rats that did not consume Quercetin, stasis in the pulmonary arteries developed later; its immunomodulatory effect contributed to less active hyperplasia of lymphoid follicles, macrophages. These findings provide grounds for the use of Quercetin for the prevention of early and the treatment of initial complications of hyperglycemia.

Key words: alloxan hyperglycemia, rats, lungs, pulmonary arteries of muscular type, hematoalveolar barrier, bioelements, quercetin.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АГ	– алоксанова гіперглікемія;
АГБ	– аерогематичний бар'єр;
АМЛ	– абсолютна маса легень;
АОЛ	– абсолютний об'єм легень;
ВМЛ	– відносна маса легень;
ВОЛ	– відносний об'єм легень;
ГА	– глибина альвеоли;
КТ	– комп'ютерна томографія;
ПЛФ	– периметр лімфоїдного фолікула;
Спів.А	– співвідношення А;
Спів.Б	– співвідношення Б;
ТА	– товщина альвеолоцита;
ТАБ	– товщина аерогематичного бар'єра;
ТЕ	– товщина ендотеліоцита;
ТІ	– товщина інтерстиціального простору;
ТМП	– товщина міжальвеолярної перегородки;
ТСС	– товщина стінки судини;
ТКІМ	– товщина комплексу «інтима + медія»;
ТМШ	– товщина м'язового шару;
ТЗО	– товщина зовнішньої оболонки;
ША	– ширина альвеоли;
ШВА	– ширина входу в альвеолу;
ШПБ	– ширина провідного відділу респіраторної бронхіоли;
ЦЛТ	– щільність легеневої тканини.

Підписано до друку 08 січня 2020 року
Формат 60×90/16. Ум. друк.арк. 1,1. Обл.- вид. арк. 0,9. Тираж 100 пр. Зам. № 8.

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