

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

Кваліфікаційна наукова  
праця на правах рукопису

**Теслик Тетяна Петрівна**

УДК 611.24:616.379-008.64-092.9(043.5)

**ДИСЕРТАЦІЯ**

**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В ЛЕГЕНЯХ**  
**ЗА УМОВ АЛОКСАНОВОЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ**  
(анатоמו-експериментальне дослідження)

**Спеціальність 14.03.01 – нормальна анатомія**

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело.

Т. П. Теслик

Науковий керівник – Сікора Віталій Зіновійович, доктор медичних наук, професор

**Суми – 2020**

## 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 кверцетин.

Згідно з поставленою метою та завданням тварини були поділені на три групи за віковим аспектом, кожна експериментальна група також була поділена на шість підгруп (по 6 тварин) залежно від терміну експериментального дослідження. Для моделювання гіперглікемії використовували хімічну сполуку алоксану моногідрат. Упродовж перших діб експерименту в щурів усіх вікових категорій відзначалися класичні симптоми хронічної гіперглікемії: полідипсія, поліурія, поліфагія.

Були використані такі методи дослідження: органометрія легень; морфометрія альвеолярних структур, компонентів аерогематичного бар'єра, легеневих судин м'язового типу, лімфоїдних фолікулів; гістологічне вивчення легеневої тканини; кількісне оцінювання показників хімічного складу легень; ультрамікроскопічне дослідження легень; інструментальне дослідження органів грудної клітки; статистичне оброблення цифрових даних.

Із початку експерименту під час світломікроскопічного дослідження препаратів легеневої тканини щурів молодого віку встановлено, що в складі міжальвеолярних перегородок траплялась незначна кількість зрілих колагенових волокон, які до 180-ї доби гіпертрофувалися, в результаті цього відбулося потовщення міжальвеолярних перегородок. До 180-ї доби альвеоли на тлі емфізематозної перебудови мали кулясту форму. З 30-ї до 180-ї доби експерименту виявлена гіперплазія легеневих лімфоїдних фолікулів. У легеневих судинах

м'язового типу впродовж експерименту спостерігалася гіпертрофія міоцитів та зрілих колагенових волокон, із 90-ї доби - наростали явища стазу (гіперагрегація клітин крові). Із 60-ї доби і до кінця експерименту в цитоплазмі альвеолоцитів II типу відзначалися деструктивні зміни. У різних полях зору в межах однієї альвеоли спостерігали альвеолоцити II типу різного ступеня зрілості. Кількість цитофосфоліпосом в осміофільних тільцях зменшувалася. Відбулося зростання макрофагів, що фагоцитували осміофільний матеріал. Із 30-ї до 180-ї доби експерименту товщина міжальвеолярної перетинки збільшилася у 2,4 раза ( $p < 0,05$ ); ширина входу в альвеолу зросла із 120-ї доби на 25 % ( $p < 0,05$ ); глибина альвеоли до 90-ї доби збільшилася на 6 % ( $p < 0,05$ ), із 120-ї доби зменшилася на 6,7 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з 90-ю добою; ширина альвеоли до 120-ї доби збільшилася на 24 % ( $p < 0,05$ ), але вже на 150-ту добу зменшилась на 8 % ( $p < 0,05$ ); ширина провідної бронхіоли збільшилася з 30-ї по 180-ї доби в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ). Товщина судинної стінки збільшилась у 3,5 раза ( $p < 0,05$ ) за рахунок зростання всіх складових, але більшою мірою, за рахунок товщини комплексу інтима + медіа. Периметр лімфоїдних фолікулів збільшився з 30-ї до 180-ї доби у 8 разів ( $p < 0,05$ ). Із 90-ї доби товщина гематоальвеолярного бар'єра стала більшою на 8 % ( $p < 0,05$ ), за рахунок більшої товщини інтерстиціального простору на 28 % ( $p < 0,05$ ). Вміст біоелементів змінювався таким чином: натрій та калій зменшувалися до кінця експерименту на 2 % ( $p < 0,05$ ) та 1,5 % ( $p < 0,05$ ) відповідно мідь, цинк, марганець, залізо, магній збільшувалися на 4 % ( $p < 0,05$ ), 6 % ( $p < 0,05$ ), 65 % ( $p < 0,05$ ), 0,1 % ( $p < 0,05$ ) та 1 % ( $p < 0,05$ ) відповідно. Відбулося зростання коефіцієнта Zn/Cu удвічі ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними щурами.

У щурів зрілого віку на 30-ту добу експерименту спостерігали потовщення міжальвеолярних перегородок за рахунок гіперваскуляризації, на 60-ту – гіпертрофію колагенових волокон в їх складі на тлі емфізематозних перетворень легень, що простежували до кінця досліджу. В легневих артеріях м'язового типу на 30-ту добу досліджу виявлено потовщення середньої оболонки, зі зростанням терміну експерименту – наростання явищ стазу в судинах великого і малого

калібрів та десквамація ендотелію. Під час ультрамікроскопічного дослідження в зрілих щурів, деструктивні явища в альвеолоцитах II типу розпочалися із 60-ї доби досліду, їх відсоток значно зріс порівняно з інтактною групою тварин. Альвеолоцити II типу перебували на різних стадіях клітинного циклу, деякі розпадалися з вивільненням осміофільного матеріалу, який фагоцитували макрофаги. Вищезазначені явища простежували до 180-ї доби досліду. При морфометрії було встановлено, що товщина міжальвеолярної перегородки збільшилася у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) з 30-ї до 180-ї доби експерименту; ширина входу в альвеолу стала більшою з 90-ї доби в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), та до 180-ї доби експерименту зросла на 22 % ( $p < 0,05$ ); глибина альвеоли поступово збільшувалася з 30-ї до 180-ї доби на 18 % ( $p < 0,05$ ); ширина альвеоли стала більшою з 90-ї доби в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), але до 120-ї доби дещо зменшилася на 2 % ( $p < 0,05$ ) і до 180-ї доби становила ( $69,8 \pm 0,1$ ) мкм; ширина провідної бронхіоли збільшилася з 30-ї по 180-ї доби на 21 % ( $p < 0,05$ ). Товщина судинної стінки різко збільшилася з 90-ї доби в 1,6 раза ( $p < 0,05$ ) і до 180-ї доби експерименту становила ( $96,6 \pm 0,2$ ) мкм за рахунок зростання всіх складових, але в більшою мірою, за рахунок збільшення товщини комплексу інтима + медіа. Периметр лімфатичних фолікулів збільшився з 30-ї до 180-ї доби в 3,5 раза ( $p < 0,05$ ). Товщина гематоальвеолярного бар'єра стала більшою з 90-ї доби на 25 % ( $p < 0,05$ ), зміни відбувалися за рахунок збільшення товщини інтерстиціального простору і зміни конфігурації ендотеліоцитів. У біоелементному складі легень щурів зрілого віку відбулися такі самі зміни, як і в щурів молодого віку. Спостерігали зростання коефіцієнта Zn/Cu удвічі ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними щурами.

У щурів старечого віку під час світлооптичного дослідження було виявлено гіпертрофію колагенових волокон у складі міжальвеолярних перетинок та збільшення повітряності легень із 60-ї доби досліду, що свідчило про явища емфізематозної спрямованості, які наростали до 180-ї доби експерименту. Лімфоїдні фолікули були гіпертрофованими. Склероз легневих артерій спостерігався з 30-ї доби експерименту за рахунок гіпертрофії зрілого колагену в



зовнішній та середній оболонках. Із 90-ї доби досліду й до кінця експерименту спостерігали наростання сладж-синдрому. Ультрамiкроскопiчне дослідження з 30-ї доби досліду свiдчило про початок деструктивних явищ в альвеолоцитах II типу. Вiдбувалося вивiльнення осмiофiльного матерiалу в порожнини альвеол, який фагоцитували макрофаги. З 90-ї доби й до кінця експерименту спостерігали фiброзування та потовщення гематоальвеолярного бар'єра. Морфометричні показники змiнювалися таким чином: товщина мiжальвеолярної перегородки збiльшувалася в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ) з 30-ї до 180-ї доби досліду; ширина входу в альвеолу з 30-ї до 180-ї доби зростала в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ); глибина альвеоли стала бiльшою iз 120-ї доби в 1,3 раза та до 180-ї доби становила ( $74,4 \pm 0,13$ ) мкм; ширина альвеоли збiльшилася з 30-ї до 180-ї доби в 1,4 раза ( $p < 0,05$ ); ширина провiдної бронхіоли збiльшилася з 30-ї до 180-ї доби на 1,2 % ( $p < 0,05$ ). Товщина судинної стiнки стала бiльшою в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) до кінця експерименту за рахунок зростання всiх складових, але бiльшою мiрою, за рахунок товщини комплексу iнтима + медiа. Периметр лiмфоїдних фолікулiв став бiльшим iз 90-ї доби досліду порiвняно з 30-ю добою на 7 % ( $p < 0,05$ ) та до 180-ї доби поступово знизився до ( $688,2 \pm 0,2$ ) мкм. Товщина гематоальвеолярного бар'єра стала бiльшою з 90-ї доби в 1,3 раза ( $p < 0,05$ ), змiни вiдбувалися за рахунок збiльшення товщини iнтерстицiального простору i змiни конфiгурацiї ендотеліоцитiв. У бiоелементному складі вiдбувалися такі самі змiни, як i в щурiв молодого та середнього вiку. Коефiцiєнт спiввiдношення Zn/Cu збiльшувався в 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) порiвняно з iнтактними тваринами.

На комп'ютерній томографії органiв грудної клiтки у щурiв усiх вiкових категорiй iз 30-ї до 180-ї доби досліду було виявлено збiльшення лiмфатичних вузлiв верхнього та нижнього середостiння. Пiд час проведення двофакторного дисперсiйного аналізу був установлений вплив тривалостi гiперглікемiї на 47,9 % на ширину входу в альвеолу, на 42,8 % – на ширину провiдної бронхіоли, на 67,7 % – на товщину мiжальвеолярної перегородки; вплив вiкового фактора на 44,4 % на ширину альвеоли, на 42,7 % – на глибину альвеоли. На всi компоненти судинної

стінки високий відсоток впливу мав термін алоксанової гіперглікемії. Значний вплив мав термін тривання експерименту на (85,5 %) на розмір лімфоїдних фолікулів. На товщину гематоальвеолярного бар'єра і товщину інтерстицію впливав віковий фактор на 50,8 та 52,2 % відповідно; також на товщину ендотеліоциту впливав термін тривання експерименту на 41,5 %, а на товщину альвеолоциту на 51,7 % – комбінація факторів. На концентрацію натрію впливав термін тривання гіперглікемії на 59,2 %, калію – однаково вплили термін тривання експерименту та віковий фактор, на концентрацію інших біоелементів вплив чинив віковий фактор.

Зважаючи на характер змін у структурах легеневої тканини та з метою можливості корекції патогенетичних ланок розвитку алоксанової гіперглікемії, був обраний лікувальний засіб кверцетин у вигляді гранул. У тварин на тлі приймання препарату порівняно зі щурами, які не вживали кверцетин, стаз у легневих артеріях був виявлений на 180 добу експерименту; його імуномодулюючий ефект сприяв менш активній гіперплазії лімфоїдних фолікулів, розміри яких на 90-ту, 120-ту, 150-ту та 180-ту доби експерименту були в 1,2; 1,14; 1,73 та 1,5 ( $p < 0,05$ ) рази меншими ніж у групі без препарату. Антисклеротична дія кверцетину виявилась у сповільненні розвитку фіброзу в стінках легневих судин м'язового типу: показник товщини судинної стінки у тварин, що вживали препарат на 150-ту добу став більшим порівняно з 120-ю добою на 0,72 % ( $p < 0,05$ ) (у групі без кверцетину аналогічний показник в ці ж строки став більшим на 1,34 % ( $p < 0,05$ )). З 60-ї доби експерименту на тлі приймання препарату показник товщини інтерстиціального простору був меншим на 0,74 % ( $p < 0,05$ ), ніж у тварин, які не вживали кверцетин. Упродовж експерименту товщина інтерстиціального простору зростала порівняно з інтактними тваринами, але була в 1,1 рази ( $p < 0,05$ ) меншою, ніж у щурів, яким не вводили препарат. Зважаючи на те, що свої протективні властивості кверцетин виявив у кінці експерименту, можна зробити висновки про вплив ефекту накопичення. Ці висновки дають підстави до використання

кверцетину для профілактики ранніх та лікування початкових ускладнень гіперглікемії.

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

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

## ABSTRACT

*Teslyk T. P.* Morphofunctional Changes in the Lungs under Conditions of Aloxane Hyperglycemia. – Thesis, manuscript.

Thesis for a Candidate Degree in Medical Sciences: 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 aloxane 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.

According to the stated purpose and task, the animals were divided into three groups by age, each experimental group divided into six subgroups (6 animals each), depending on the duration of the experimental study. The chemical compound alloxan monohydrate was used to simulate hyperglycemia. During the first days of the experiment, rats of all ages were diagnosed with classic symptoms of chronic hyperglycemia: polydipsia, polyuria and polyphagia.

The following research methods were used: lung organometry; morphometry of alveolar structures, components of the arohematic 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 beginning of the experiment, under the light microscopic examination of the preparations of the lung tissue of young rats, it was found that there was a small number of mature collagen fibers, which hypertrophied up to the 180 day and resulted in thickening of the interveal lobe. Up to the 180th day alveoli had a spherical shape on the background of emphysematous rearrangement. From the 30th to the 180 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 90th day stasis (hypergregation of blood cells) increased. From the 60th day until the end of the experiment, destructive changes in the cytoplasm of type II

alveolocytes were observed. In different fields of view within the same alveolus, alveolocytes of type II of different maturity were observed. The number of cytophospholiposomes in osmiophilic bodies decreased. There was an increase in macrophages that phagocytosed the osmiophilic material. From the 30th to the 180th day of the experiment, the thickness of the interveolar septum increased 2.4-fold ( $p < 0.05$ ); the width of entry into the alveoli increased from the 120th day by 25 % ( $p < 0.05$ ); the alveoli depth up to the 90th day increased by 6 % ( $p < 0.05$ ), from the 120th day decreased by 6.7 % ( $p < 0.05$ ) compared to the 90th day; up to the 120th day alveoli width increased by 24 % ( $p < 0.05$ ) but decreased by 8 % up to 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, but to a greater extent due to the thickness of the intima + media complex. 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 % ( $p < 0.05$ ), changes in the thickness of the hemato-alveolar barrier occurred due to the increase in the thickness of the interstitium from the 90th days by 28 % ( $p < 0.05$ ). 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. In the pulmonary arteries of the muscular type on the 30th day of the experiment, thickening of the middle membrane was revealed, with the increase of the experiment term – the increase of the phenomena of stasis in vessels of large and small caliber and desquamation of the endothelium. Under ultramicroscopic examination in mature rats, destructive

phenomena in alveolocytes of type II began from the 60th day of experiment, their percentage increased significantly compared to the intact group of animals. Type II alveolocytes were at different stages of the cell cycle, some of them decaying with the release of the osmiophilic material that phagocytosed the macrophages. The above phenomena were followed up to the 180th day of experiment. Morphometry revealed that the thickness of the interveolar septum increased 1,7-fold ( $p < 0.05$ ) from the 30th to the 180th day; the width of entry into the alveoli increased sharply from the 90th day 1,6 times ( $p < 0.05$ ), and up to the 180th day of experiment increased by 22 % ( $p < 0.05$ ); alveoli depth gradually increased from the 30th to the 180th day by 18 % ( $p < 0.05$ ); 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 ( $69.8 \pm 0.1$ )  $\mu\text{m}$ ; the width of the leading bronchiole increased from the 30th to the 180th day by 21 % ( $p < 0.05$ ). The thickness of the vascular wall increased sharply from the 90th day 1,6 times ( $p < 0.05$ ) and up to the 180th day of experiment was ( $96.6 \pm 0.2$ )  $\mu\text{m}$  due to the growth of all components, but to a greater extent due to the increase in the thickness of the intima complex+media. The perimeter of the lymphatic follicles increased from the 30th to the 180th day 3,5 times ( $p < 0.05$ ). 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. Changes in the bioelement composition of the lungs of rats of mature age were similar to those of young rats. 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 inter-alveolar 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 due to hypertrophy of mature collagen in the outer and middle membranes. From the 90th day of the experiment to the end of the experiment, there was an increase



in sweet-syndrome. Ultramicroscopic examination from the 30th day of the trial showed the onset of destructive phenomena in type II alveolocytes. Osmiophilic material released into the alveoli cavity, which was phagocytosed by macrophages. From the 90th day by the end of the experiment, fibrosis and thickening of the hemato-alveolar barrier were observed. The morphometric indices varied as follows: the thickness of the interveol 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 120 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 thickness of the vascular wall increased 1.7-fold ( $p < 0.05$ ) by the end of the experiment due to the growth of all components, but to a greater extent due to the thickness of the intima+media complex. The perimeter of lymphoid follicles increased sharply from the 90th day of the experiment, compared to the 30th day by 7 % ( $p < 0.05$ ) and gradually decreased to the 180th day to  $(688.2 \pm 0.2)$  mcm. The thickness of the hemato-alveolar barrier increased sharply from the 90th day 1.3 times ( $p < 0.05$ ), changes due to the increase in the thickness of the interstitial space and the thickness of the endothelial cells. Changes in the bioelement composition were similar to those in young and middle-aged rats. 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. All components of the vascular wall had a high percentage of exposure to alloxan hyperglycemia. 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; in turn, the endothelial cell thickness was influenced by the duration of the experiment on 41.5 %, and the combination of factors by the thickness of the alveolocyte on 51.7 %. 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 drug administration compared to rats that did not consume quercetin, stasis in the pulmonary arteries was detected at 180 days of the experiment; its immunomodulatory effect contributed to the less active hyperplasia of lymphoid follicles, the sizes of which were in the 90th, 120th, 150th and 180th days of the experiment 1.2; 1.14; 1.73 and 1.5 ( $p < 0.05$ ) times less than the non-drug group, respectively. The anti-sclerotic effect of quercetin was found to be slowing the development of fibrosis in the walls of pulmonary vessels of the muscular type: the indicator of the thickness of the vascular wall in animals that used the drug on the 150th day was higher than the 120th day by 0.72 % ( $p < 0, 05$ ) (in the non-quercetin group, the same indicator increased by 1.34 % in the same period ( $p < 0.05$ )). From the 60th day of the experiment, the intestinal thickness was lower by 0.74 % ( $p < 0.05$ ), compared to the non-quercetin-treated animals. During the experiment, the thickness of the intestinal space increased compared to that of the intact animals, but was 1.1 times ( $p < 0.05$ ) smaller than that of the rats without the drug. Due to the fact that the drug showed its protective properties at the end of the experiment, we can say about the influence of the accumulation effect. 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.

### **List of publications**

1. Teslyk T. P., Ponyrko A. O, Pernakov M. S. Biological modeling of diabetes mellitus type I using alloxan with changed chemical properties. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. 2017. No. 6 (8). P. 30–33. - DOI: 10.26693 / jmbs02.06.030.

2. Teslyk T. P., Ponyrko A. O. Features of changes in the trace element composition of the lungs of young rats under the conditions of experimental alloxan diabetes *Current problems of modern medicine*. 2018. Vol. 18, no. 1 (61). P. 192–195.

3. Teslyk T. P. Morphology of the pulmonary vessels of rats of young age under the conditions of experimental alloxan diabetes. *Ukrainian Journal of Medicine, Biology and Sport*. 2018. Vol 3, No 3 (12). P. 44–47. - DOI: 10.26693 / jmbs03.03.044.

4. Teslyk T. P. Influence of experimental alloxan diabetes on morphology of lung structures of rats of age of progressive growth. *Bukovynskiy Medical Journal*. 2018. № 2 (86). P. 90–95. - DOI: 10.24061 / 2413-0737.XXII.2.86.2018.39.

5. Features of morphological changes in the pulmonary tissue of young rats in the conditions of experimental alloxan diabetes/ Teslyk T. P., Dmitruk S. N., Ponyrko A. A., Ivchenko V. D. *Azerbaijan Medical Journal*. 2018. № 3. P. 104–109.

6. Teslyk T. P. Features of changes in lymphoid tissue of lungs of white rats under the conditions of experimental alloxan diabetes. *Challenges, achievements and prospects of development of medical and biological sciences and sports: materials of the II International correspondence scientific and practical conference, Mykolaiv, October 30, 2017. M ., 2017, p. 46.*

7. Teslyk T. P. Modern information about the features of lung morphology (literature review). *Topical Issues of Theoretical and Clinical Medicine: Proceedings of the 5th International Scientific and Practical Conference of Students and Young Scientists, Sumy, April 20-21, 2017. S., 2017. S. 82–83*

8. Teslyk T. P. Features of change of pulmonary vessels of white rats under the conditions of experimental alloxan diabetes. *Prospects for the development of medical science and education: materials of the All-Ukrainian Scientific and Methodological*

Conference on the 25th Anniversary of the Sumy State University Medical Institute, Sumy, November 16-17, 2017. S., 2017. P. 83.

9. Teslyk T. P. Changes in body weight of young rats under experimental alloxan diabetes. International Medical Congress of Students and Young Scientists: Proceedings of the XXII International Medical Congress of Students and Young Scientists, Ternopil, April 23-25, 2018. T., 2018. P. 275–276.

10. Teslyk T. P. Morphological changes in pulmonary tissue of aged rats under conditions of experimental type I diabetes. 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.

## ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	19
ВСТУП	20
РОЗДІЛ 1 СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО БУДОВУ ЛЕГЕНЬ ТА ЗМІНИ У ВНУТРІШНІХ ОРГАНАХ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ (Огляд літератури)	27
1.1 Сучасні уявлення про будову легень	27
1.2 Морфологічні зміни у внутрішніх органах за умови хронічної гіперглікемії (цукрового діабету I типу)	37
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	48
2.1 Загальна характеристика експериментального матеріалу	48
2.2 Методика проведення експерименту	49
2.3 Методи дослідження	51
РОЗДІЛ 3 РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	57
3.1 Морфологічна характеристика вікових змін легеневої тканини щурів інтактної групи	57
3.2 Морфологічна характеристика легеневої тканини щурів молодого віку за умови хронічної експериментальної гіперглікемії	74
3.2.1 Морфологія тканини легень на 30-ту добу експерименту	74
3.2.2 Морфологія тканини легень на 60-ту добу експерименту	77
3.2.3 Морфологія тканини легень на 90-ту добу експерименту	81
3.2.4 Морфологія тканини легень на 120-ту добу експерименту	84
3.2.5 Морфологія тканини легень на 150-ту добу експерименту	87
3.2.6 Морфологія тканини легень на 180-ту добу експерименту	90
3.3 Морфологічна характеристика легеневої тканини щурів зрілого віку за умови хронічної експериментальної гіперглікемії	93
3.3.1 Морфологія тканини легень на 30-ту добу експерименту	93
3.3.2 Морфологія тканини легень на 60-ту добу експерименту	96

3.3.3 Морфологія тканини легень на 90-ту добу експерименту	100
3.3.4 Морфологія тканини легень на 120-ту добу експерименту	103
3.3.5 Морфологія тканини легень на 150-ту добу експерименту	106
3.3.6 Морфологія тканини легень на 180-ту добу експерименту	109
3.4 Морфологічна характеристика легеневої тканини щурів старечого віку за умови хронічної експериментальної гіперглікемії	112
3.4.1 Морфологія тканини легень на 30-ту добу експерименту	112
3.4.2 Морфологія тканини легень на 60-ту добу експерименту	115
3.4.3 Морфологія тканини легень на 90-ту добу експерименту	118
3.4.4 Морфологія тканини легень на 120-ту добу експерименту	122
3.4.5 Морфологія тканини легень на 150-ту добу експерименту	124
3.4.6 Морфологія тканини легень на 180-ту добу експерименту	127
3.5 Двофакторний дисперсійний аналіз впливу терміну хронічної алоксанової гіперглікемії, віку тварин та взаємодії цих факторів на досліджувані показники легень	130
3.6. Морфологічна характеристика легень молодих щурів за умови експериментальної алоксанової гіперглікемії на тлі вживання кверцетину	136
Висновки до розділу 3	139
РОЗДІЛ 4 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ	144
ВИСНОВКИ	171
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ	175
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	176
ДОДАТКИ	194

**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 + медіа»;
ТМШ	– товщина м'язового шару;
ТЗО	– товщина зовнішньої оболонки;
ША	– ширина альвеоли;
ШВА	– ширина входу в альвеолу;
ШПБ	– ширина провідного відділу респіраторної бронхіоли;
ЩЛТ	– щільність легеневої тканини.

## ВСТУП

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** Цукровий діабет був та залишається глобальною проблемою сьогодення, що призводить до інвалідизації, втрати працездатності та смерті. Інтерес до цієї патології не згасає та спонукає науковців до пошуків нових шляхів діагностики й лікування цукрового діабету і його ускладнень [1]. 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 [2].

Актуальність проблеми цукрового діабету зумовлена значною поширеністю захворювання і тим, що він є підґрунтям для розвитку складних супутніх захворювань та ускладнень, основу яких складають діабетичні мікроангіопатії і нейропатії. У хворих на діабет значний ризик розвитку атеросклерозу та ішемічної хвороби серця. Більше ніж 40 % ампутацій нижніх кінцівок є наслідком синдрому діабетичної стопи. Цукровий діабет також є найчастішою причиною сліпоти [3, 4, 5]. Водночас жодна з хронічних патологій не чинить такого несприятливого впливу на перебіг вагітності та стан плода, як цукровий діабет [6, 7]. Загалом проблему гіперглікемії внаслідок цукрового діабету I типу вивчали десятиліттями і з цього приводу існує багато наукових праць як вітчизняних, так і зарубіжних учених [8, 9, 10].

Причини цукрового діабету до цього часу точно не встановлені. Існує найбільш актуальна теорія, яка полягає у впливі факторів зовнішнього середовища (вигодовування дитини штучними сумішами, N-нітрозаміни, які містяться в консервах, м'ясних продуктах, тютюні та ін.), що є пусковими чинниками для розвитку автоімунних процесів, які зазвичай виникають на тлі генетичних порушень в організмі [11].



Патогенетичні ланки розвитку ускладнень гіперглікемії з боку серцево-судинної, сечовидільної, нервової, травної, опорно-рухової систем вивчені досконально [12–20]. З іншого боку, невелика кількість праць присвячена дослідженням впливу цукрового діабету I типу на судини малого кола кровообігу та органи респіраторної системи, а саме легені. У літературних джерелах не було знайдено праць, де б досліджували вищезазначену проблему у віковому аспекті на мікро- та ультрамікроскопічному рівнях із визначенням хімічного складу легеневої тканини.

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. У зв'язку з цим існує потреба включати в лікування пацієнтів із цукровим діабетом I типу разом із цукрознижувальними препаратами лікувальні засоби з антиоксидантними та ангіопротективними властивостями, характерними для кверцетину. Препарат широко використовують у медичній практиці завдяки широкому спектру дії. Унаслідок капіляростабілізуючих властивостей, пов'язаних з антиоксидантним, мембраностабілізуючим впливом, препарат знижує проникність капілярів. Кверцетин має протизапальний ефект завдяки блокаді ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженню синтезу лейкотрієнів, серотоніну та інших медіаторів запалення. Препарат виявляє стійку імуномодулюючу активність. Експериментально визначені його антисклеротичні властивості. Кверцетин здатний стимулювати вивільнення інсуліну, пригнічувати синтез тромбоксану [21–23].

Саме детальне та різнобічне дослідження закономірностей перебудови легеневої тканини живих істот різних вікових категорій за умов гіперглікемії дасть можливість попередити розвиток тяжких ускладнень, якими супроводжується цукровий діабет I типу.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** 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- та екзогенних чинників і шляхи їх корекції» номер державної реєстрації НДР 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:**

1. Органометричний – для вивчення морфологічних особливостей легень.
2. Гістоморфометричний – для проведення аналізу якісних та кількісних показників структурних складових легеневої тканини, легневих судин, лімфатичних вузлів.
3. Електронно-мікроскопічний – для аналізу виявлених змін на ультраструктурному рівні.
4. Хіміко-аналітичний – для вивчення особливостей біоелементного складу легень.
5. Рентгенологічний – для оцінки змін лімфатичних вузлів верхнього та нижнього середостіння.
6. Лабораторний – для проведення оцінки кількісних змін рівня глюкози крові та глікозильованого гемоглобіну.
7. Статистичний – для виявлення достовірності одержаних результатів та визначення факту і ступеня контрольованих факторів на результуючі ознаки.

**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 гематоальвеолярного 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 легенях 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 отдержаних результатів. Автор узагальнила результати дослідження, підбрала ілюстративний матеріал, сформулювала висновки дисертації та підготувала роботу до друку. Поставлення мети та завдань, обговорення результатів проведені разом із науковим керівником.

**Апробація результатів дослідження.** 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.

# РОЗДІЛ 1

## СУЧАСНІ УЯВЛЕННЯ ПРО БУДОВУ ЛЕГЕНЬ ТА ЗМІНИ У ВНУТРІШНІХ ОРГАНАХ НА ТЛІ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ (Огляд літератури)

### 1.1 Сучасні уявлення про будову легень

Процес дихання забезпечує безперервне постачання всіх тканин і органів киснем. Проведення потоку повітря відбувається через повітроносні шляхи (кондуктивний відділ) до респіраторного відділу (альвеоли легень), де й відбувається газообмін між повітрям та кров'ю.

За даними сучасної літератури [24-27] та фундаментальних наукових праць, [28, 29] будова органів дихання на рівні мікро- та макроскопії вивчена досить досконало.

Втілення в медичну практику бронхоскопії, спірометрії, пневмотахометрії, використання комп'ютерних програм для визначення волюметричної капнограми [30] дали можливість визначити досконало внутрішню будову легень, а саме будову бронхіального дерева, та встановити газообмін у мікроструктурах ацинуса.

Морфометричний аналіз провідної зони легень засвідчив, що повітропровідні шляхи, починаючи з трахеї, розгалужуються дихотомічно на часткові, зональні, сегментарні, субсегментарні, часточкові, термінальні, а далі – респіраторні бронхіоли, альвеолярні ходи, які закінчуються альвеолярними мішечками (ацинус) [31]. Доведено, що в людини кількість таких генерацій становить 23–26 [32].

На сьогодні сформувався поняття – «групування бронхів за зонами» [24]. За цією класифікацією в кожній легені розрізняють чотири зони: верхню, передню, задню та нижню. У правій легені верхня зона відповідає верхній частці, передня – середній частці, задня – верхівковому сегменту нижньої частки, нижня зона включає базальні сегменти нижньої частки. Відповідно зональними бронхами праворуч є: верхньочастковий – це верхній зональний бронх, середньочастковий – передній зональний бронх, нижньочастковий – задній зональний бронх, загальний

стовбур бронхів базальної піраміди – нижній зональний бронх. У лівій легені верхня зона складається з верхівково-заднього та переднього сегментів, передня зона – з верхнього та нижнього язичкового сегментів, задня зона – з верхівкового сегмента, нижня зона – з базальних сегментів нижньої частки. Відповідно зліва верхнім зональним бронхом є верхньозональний бронх, переднім зональним – язичковий бронх, заднім зональним – верхівковий сегментарний бронх нижньої частки, нижній зональний – загальний стовбур бронхів базальної піраміди. Було введено поняття «проміжний бронх» – це короткий відрізок часткового бронха, що пов'язує головні бронхи із зональними. Винятком є правий верхній частковий бронх, який у вигляді короткого стовбура відходить безпосередньо від головного, розміщуючись над легеневою артерією.

Раніше повідомлялося, що в щурів після входження у ворота правої легені головний бронх розгалужується на часткові, які підходять до відповідних легених часток і поділяються на сегментарні бронхи. Лівий головний бронх поділу на часткові не має і відразу поділяється на сегментарні бронхи, в подальшому – поділ бронхів у обох легенях відбувається не за магістральним, а за дихотомічним типом [33].

Згідно з останніми літературними даними [34] в правій легені білого щура можна виділити 5 часток, зокрема, 3 основні (краніальну, середню, каудальну), як у людини, та 2 додаткові (у складі каудальної частки), а в лівій легені – 3 «приховані» частки – краніальну, каудальну, як і у людини, а також ще одну маленьку додаткову. Приховані частки лівої легені в білого щура зрослися під тиском правої легені та серця, що призвело до сплющування лівої легені в поперечному напрямку. Залишки поперечної та косої борозн, дефінітивний стан яких змінився в результаті деформації органа, відзначають від самого початку, ліва легеня має тричасткову будову, характерну для інших тварин, наприклад для кішки або собаки. Особливості такого складного морфогенезу легень білого щура зумовлені незвичайним розвитком його печінки в ембріогенезі. Дорзальний відділ (ділянка хвостатої частки) печінки росте дуже інтенсивно, чим подвоює орган на



його каудальному боці. Закладка хвостатої частки востає в корінь дорзальної брижі стравохідно-шлункового сегмента передньої кишки з розширенням кореня брижі. Туди спрямовується дорсокаудальна частина закладки правої легені. У процесі свого росту вона обходить задню порожнисту вену і стравохід з утворенням вищезазначених додаткових часток правої легені, або, точніше, вторинних у складі її каудальної частки. Ситуація подібна з вторинними частками печінки у людини – хвостатої (нижня порожниста вена) та квадратної (жовчний міхур).

Установлено, що часточкові бронхи (9–10 порядку) в середині часточки поділяються на 12–18 кінцевих бронхіол, діаметр яких залишається сталим [35].

Клітинний склад епітелію трахеї та бронхів представлений основними й мінорними (додатковими) клітинами. Основні клітини багаторядового війчастого епітелію такі: війчасті, келихоподібні, базальні, або короткі вставні клітини, довгі вставні клітини. Мінорні клітини епітелію без визначеної локалізації, але вони трапляються на довжині всього трахеобронхіального дерева – це ендокриноцити, клітини Лангерганса та безвійчасті клітини. Виділяють специфічні клітини епітелію нижніх повітроносних шляхів – щіточкові, клітини Клара (секреторні клітини). В епітеліальному шарі трахеобронхіального дерева розміщені антигенпрезентуючі дендритні клітини та міжепітеліальні лімфоцити, а на поверхні трапляються поодинокі макрофаги, лімфоцити, нейтрофільні лейкоцити, дископодібні й войлокоподібні структури секрету. В міру зменшення калібру бронха знижується висота епітелію, так що в малих бронхах він із багаторядного стає дворядним, а в термінальних бронхіолах – однорядним. Поступово зменшується частка келихоподібних клітин (у малих бронхах їх уже немає), а також війчастих клітин, натомість з'являються інші клітини – щіточкові та секреторні клітини Клара. Відомо, що термінальні бронхіоли, які є продовженням повітроносного тракту, переходять у респіраторний відділ, представлений ацинусами, ключовими компонентами їх є альвеоли, в яких і проходить процес газообміну [29].

Лімфатична складова легень представлена [32] системою інтерстиціальних щілин, лімфатичними капілярами, лімфатичними судинами, регіонарними лімфатичними вузлами. При неадекватному функціонуванні лімфатичної системи легені порушується метаболізм альвеолярного епітелію, що призводить до дисфункції альвеол. Лімфатична система легень виконує такі функції: транспортну, захисну, детоксикаційну, дренажну, метаболічну, підтримання водного гомеостазу.

Раніше стверджували, що кожна альвеола кровопостається тоненькою індивідуальною легеневою артеріолою діаметром 5–10 мкм. Маса легень людини становить 600 г, через цю масу за 1 хвилину протікає 6–12 л крові; у щура маса легень приблизно 2 г, через неї за 1 хвилину протікає 25 мл крові. Нові досліді К. П. Іванова та співавторів [36] доводять таке: в легенях немає ніяких індивідуальних легених артеріол діаметром 5–10 мкм, замість цього спостерігається масивна сітка мікросудин діаметром від 20 до 50 і більше мкм. Ця сітка оточує з усіх боків кожен альвеолу і постачає її великою кількістю крові. Загальна ємність сітки складає 20–30% від ємності всієї легені. Швидкість кровотоку в цих судинах у 10–20 разів більша, ніж у капілярі (так званий лакунарний кровообіг). Оскільки кров у великокаліберних мікросудинах, які оточують альвеолу, з одного боку альвеоли за кольором нагадує венозну кров, а з іншого боку альвеоли – артеріальну кров, то була запропонована гіпотеза – венозна кров тече до альвеоли із загальної сітки мікросудин. Після повної (чи неповної) артеріалізації кров знову надходить до загальної сітки мікросудин, але вже з іншого боку альвеоли, це означає, що в легенях немає спеціальних венозних колекторів для відведення артеріалізованої крові від альвеол. Загальна сітка великих мікросудин безпосередньо переходить у стовбури легених вен, які впадають у ліве передсердя.

Альвеола з внутрішнього боку вислана одношаровим плоским епітелієм, що лежить на базальній мембрані (альвеолоцити першого та другого типів, а в щурів – ще й альвеолоцити третього типу). Альвеолоцити I типу становлять 85 % від усіх клітинних елементів (саме через їх цитоплазму відбувається газообмін між кров'ю

та повітрям), альвеолоцити II типу – близько 5 %, неепітеліальні клітини – інтерстиціальні, ендотелій кровоносних капілярів та альвеолярні макрофаги – 10 %. Розділені альвеоли між собою перетинкою, до складу якої, крім епітелію, входить пухка сполучна тканина, що містить кровоносний капіляр, спеціалізовані клітини, еластичні волокна. Кожна перетинка має пори, які зв'язують сусідні альвеоли між собою [37].

Досить докладно в літературних джерелах висвітлена інформація про аерогематичний бар'єр [29, 38]. Ця структура представлена сурфактантно-альвеолярним комплексом (САК), що вкриває поверхню альвеолоцитів I типу, яка повернута до просвіту альвеоли, складається з трьох компонентів: 1) ендотелію кровоносних судин альвеоли; 2) епітелію, який вистилає альвеоли з боку повітряного простору; 3) шару основної речовини з волокнистими структурами і клітинами інтерстицію, розміщеного між базальною мембраною ендотелію та альвеолярним епітелієм. Сурфактант має дві фази: 1) рідку (гіпофаза), вона розміщена біля поверхні епітелію і являє собою колоїдний розчин глікопротеїнів; 2) мембранну (власне сурфактант) – фазу, повернуту до просвіту альвеоли, утворену фосфоліпідами та білками, що зібрана в біомембрани, які також лежать декількома шарами, в кожному з яких є комірочки.

При сканувальній електронній мікроскопії поверхня альвеолоцитів гладенька, полігональної форми, має міжклітинні контакти, що забезпечують неперервність епітеліального пласта. Альвеолоцити II типу розміщені в кутах альвеол на базальній мембрані, що відділяє тіло клітини від інтерстицію альвеолярної перетинки. Вони займають 5 % поверхні альвеол, які продукують мембранну фазу сурфактанта. Своєю базальною стороною альвеолоцит II типу лежить на базальній мембрані альвеолярного епітелію [32].

«Щіткові» клітини, або альвеолоцити III типу, беруть участь в абсорбції, виконують скоротливу, секреторну та хеморецепторну функції [39, 40] Відмінною їх особливістю є наявність на апікальній поверхні циліндричних мікрроворсинок (у

вигляді щіточки). У шурів ці клітини становлять 5 % від усіх альвеолоцитів (у людини альвеолоцити III типу майже не досліджені).

Між порожнинами альвеол існують округлі, овальні або неправильної форми отвори 2–10 мкм – пори Кона, завдяки яким відбувається міжальвеолярний колатеральний газообмін. У легнях дорослої людини одна альвеола співвідноситься з 20 порами (у дітей з'являються у віці 6 місяців). Близько 20 % альвеолоцитів II типу знаходяться поблизу пор Кона. Міжальвеолярні перетинки представлені також неепітеліальними клітинами, пухкою волокнистою сполучною тканиною: ліпофібробластами, які є постачальниками ліпідів для альвеолоцитів II типу; альвеолярними макрофагами, що фагоцитують чужорідні часточки; плазматичними клітинами – синтезують імуноглобуліни; тучними клітинами – виділяють гістамін та серотонін [41].

Неабияку зацікавленість проявляють науковці [27, 29] до альвеолоцитів II типу. Це одноядерні кубічні або призматичні клітини високого ступеня диференціювання без цитоплазматичних виростів об'ємом 300 мкм<sup>3</sup>. Ядро займає 30–40 % клітини і розміщується посередині. Альвеолоцити II типу містять гранулярну цитоплазматичну сітку у вигляді овальних, округлих та витягнутих цистерн, розкиданих по всій цитоплазмі, невеликий апарат Гольджі, мітохондрії. Відмінною їх особливістю є наявність осмофільних пластинчастих тілець (мембраноподібний осмофільний матеріал) розміром від 0,1 до 2,5 мкм – цитофосфоліпосом. Загальна кількість їх у клітині становить 150, і вони розміщені по всій цитоплазмі та продукують різноманітні білки, включаючи сурфактантні протеїни – SPA, SPB, SPC, типові лізосомальні ферменти, H-транспортер, унікальну альфа-глікозидазу, цитокератин 19, ABC-трансмiтер. Альвеолоцити II типу синтезують та декретують фактори росту епітелію, його репарації та проліферації. Альвеолоцити II типу можуть проліферувати та генерувати як собі подібні клітини, так і альвеолоцити I типу, а також фактори росту (FgF) і його сімейство (FgF1), фактор росту кератиноцитів (FgF7), фактор росту гепатоцитів,

гепаринозв'язувальний епітеліальний фактор росту (EgF). Фактори росту стимулюють мітоз альвеолоцитів II типу (*in vitro* та *in vivo*).

Багато наукових праць [41–43] присвячені вивченню сурфактанта легень, що виконує такі функції: 1) попереджає спадання та висихання стінок альвеол; 2) бере участь в утворенні аерогематичного бар'єра, 3) захисну, протинабрякову, антифібротичну. Причому в без'ядерних ділянках епітелію та ендотелію сурфактантний комплекс робить основний внесок у товщину останнього та запобігає проникненню мікробів з удихуваного повітря в кров; пропотіванню рідини (разом із розчиненими речовинами) з крові в альвеоли. Сурфактант складається з ліпідів (90 %) і білків (10 %), утворюючи ліпопротеїдний комплекс. Ліпіди представлені в основному фосфоліпідами. У спектрі фосфоліпідів ідентифікують: сфінгомієлін, фосфатидилхолін, фосфатидилсерин, фосфатидилетаноламін, фосфатидилгліцерол, кардіоліпін і X-фосфоліпід. Відомо, що в здорових осіб найбільшу частку серед фосфоліпідів сурфактанта займає фосфатидилхолін (до 70 %). Він є найбільш поверхнево-активною речовиною і забезпечує антиателектатичну функцію. Сурфактантні білки представлені білками SP-A (Surfactant Protein A; 5,3 %), SP-D (0,6 %), SP-B (0,7 %), SP-C (0,4 %). Функції гідрофільних білків SP-A та SP-D пов'язані з імунним захистом у легенях. Ці білки зв'язують ліпополісахарид грамнегативних бактерій та агрегують різноманітні мікроорганізми, впливають на активність тучних, дендритних клітин, лімфоцитів та альвеолярних макрофагів. SP-A інгібує дозрівання дендритних клітин, у той час як SP-D збільшує можливість альвеолярних макрофагів до захоплення та презентації антигенів, стимулюючи адаптивний імунітет. Сурфактантний білок А більше за інші виконує імуномодулюючу функцію. SP-A впливає на ріст та життєздатність мікроорганізмів, підвищує проникність їх цитоплазматичної мембрани. Більше того, SP-A стимулює хемотаксис макрофагів, впливає на проліферацію клітин імунної відповіді і на продукцію цитокінів, підвищує продукцію реактивних антиоксидантів, збільшує фагоцитоз клітин, в яких відбувся апоптоз, і стимулює фагоцитоз бактерій. SP-A людини складається з двох генних

продуктів – SP-A1 та SP-A2, структура та функція яких відрізняється. Найважливіша відмінність у структурі SP-A1 та SP-A2 – амінокислотна позиція 85 колагеноподібного регіону білка SP-A, де SP-A1 має цистеїн, а SP-A2 – аргінін. Функціональна відмінність між SP-A1 та SP-A2 – це їх здатність стимулювати фагоцитоз, інгібувати секрецію сурфактанта. В усіх цих випадках SP-A2 більш активний, ніж SP-A1. Функція гідрофобних білків SP-B та SP-C пов'язана із забезпеченням можливості дихання. Вони знижують поверхневий натяг в альвеолах і сприяють рівномірному розподіленню сурфактанта на поверхні альвеол [42].

Основну імунну функцію виконують макрофаги (їх поділяють на альвеолярні та макрофаги повітроносних шляхів, які знаходяться у великих і малих бронхах) та інтерстиціальні макрофаги. Інші автори поділяють легеневі макрофаги на альвеолярні, макрофаги легеневої тканини та макрофаги бронхоасоційованої тканини. Макрофаг формується в легенях із моноцитів кістковомозкового походження, декілька днів дозріває, а потім мігрує в альвеоли. Життєвий цикл макрофага становить 1–5 тижнів, а точніше, залежить від характеристик фагоцитованого матеріалу. Зрілий альвеолярний макрофаг – це клітина діаметром 20–40 мкм, різної форми – округлої або сплющеної, витягнутої та неправильної з чітко окресленими та нерівними краями. Клітинна оболонка утворює глибокі складки й довгі мікроворсинки для захоплення чужорідних частинок [41, 44].

За даними авторів [45], у нормі в 1 грамі легеневої тканини в щурів кількість макрофагів становить  $6,4 \times 10^5$ . Вільні альвеолярні макрофаги містяться в гіпофазі сурфактанта і щільно прилягають до альвеолярного епітелію, формуючи додаткову клітинну вистілку альвеол. Завдяки процесу окиснення ліпідів у макрофагах виділяється тепло, що зігріває видихуване повітря. Сурфактант стимулює фагоцитоз, попереджає цитоліз макрофагів і підвищує рухливість альвеолярних макрофагів. Після фагоцитозу макрофаги мігрують із легень. Таких шляхів міграції три: 1) основний мукоцільярний шлях – через миготливий епітелій та в сусідні альвеоли через пори Кона; 2) лімфатичний шлях – через лімфатичні протоки в

кровотік; 3) інтерстиціальний шлях – через сполучну тканину та інтерстиціальну рідину в периваскулярні й субплевральні ділянки. Крім фагоцитозу чужорідних частинок, доставки антигену до імунокомпетентного лімфоциту, альвеолярні макрофаги беруть участь у стимуляції лімфоцитів, поліморфонуклеарних лейкоцитів, фібробластів, альвеолоцитів та регуляції їх функції. Макрофаги виділяють колагеназу, еластазу, естеразу, кислі гідролази, адренкортикотропний гормон, тимозин,  $\beta$ -ендорфін, вітамін Д3, протеази, РНК-ази, ДНК-ази, ліпази, лізоцим, В12-зв'язувальний білок, дефензини, катіонні білки, лактоферин, мієлопероксидазу, перекис водню, супероксид, нітроксид, простагландини, лейкотрієни, тромбоксани,  $\alpha$ 2-макроглобулін, компоненти комплексу, фібронектин, тромбоспондин, хондроїтинсульфат, трансфери, звідин, аполіпропротеїн Е, інтерлейкін та інші речовини. Макрофаги забезпечують катаболізм основних компонентів сурфактанта на клітинному рівні безпосередньо в гіпофазі. Вони фагоцитують ламелярні і тубулярні структури сурфактанта з адсорбованими ліпопротеїдними комплексами і виносять їх у термінальні бронхіоли – зону мукоциліарного транспорту.

Легеневий каркас сформований мережею сполучнотканинних волокон – легеневим інтерстицієм, представленим еластиновими волокнами, та, починаючи з літнього віку, – колагеновими. Ця мережа повинна бути достатньо міцною для підтримання правильної форми дихальних шляхів, судин, повітровмісних просторів. У той самий час він повинен бути достатньо тонким та еластичним, щоб не перешкоджати процесам газообміну. Легеневий інтерстицій організований трьома взаємозв'язаними системами: перибронховаскулярним інтерстицієм, субплевральним інтерстицієм і внутрішньочастковим інтерстицієм. Ці три частини формують своєрідний скелет легені, що підтримує її на всій довжині від кореня до плевральних листків. Перибронховаскулярний інтерстицій являє собою систему волокон, що оточують артерії та бронхи, від найбільших до найменших. У ділянці кореня легені цей інтерстицій утворений щільними еластичними волокнами, що утворюють єдиний футляр навколо артерій і бронхів. У напрямку до периферії

товщина й кількість волокон зменшуються, однак сполучнотканинні структури проникають у глибину легеневої тканини аж до альвеолярних ходів та альвеолярних мішечків. Ця система зазвичай визначається як «аксіальний» або «центральный» легеневий інтерстицій. Субплевральний інтерстицій розміщений під вісцеральною плеврою та утворює своєрідний сполучнотканинний мішок, в якому розміщена легенева тканина. Від нього вглиб легеневої тканини поширюються відносно товсті волокна сполучної тканини, що формують міжчасткові перетинки. Субплевральний інтерстицій і міжчасткові перетинки утворюють периферичний відділ легеневого інтерстицію. Внутрішньочасточковий інтерстицій являє собою тонку мережу волокон у міжальвеолярних і міжацинарних перегородках. Ця частина інтерстицію підтримує нормальну форму альвеол та капілярів для здійснення повноцінного газообміну. Внутрішньочасточковий інтерстицій об'єднує всі три частини сполучнотканинного каркаса легені в єдину функціональну систему[35].

J. D. Escolar та співавтори [46] досліджували паренхіму легень упродовж дихального циклу. Ці дані доводять, що об'єм легень та анатомічно мертвий простір збільшувалися зі зростанням транспульмонального тиску та зменшувалися відповідно з його зниженням. У результаті зміни діаметра та довжини дихальних шляхів відповідно зменшувався мертвий простір. Напруження паренхіми легені може впливати на варіації поверхні бронхіальної стінки.

Провівши огляд літературних джерел із сучасних уявлень про будову легень, стає зрозумілим, що знання в цьому аспекті дуже необхідні під час розгляду питань щодо впливу екзогенних та ендогенних факторів на організм, серед яких особливе місце займає гіперглікемія.



## 1.2 Морфологічні зміни у внутрішніх органах за умови хронічної гіперглікемії (цукрового діабету I типу)

На сьогодні причину цукрового діабету I типу виявити не вдалось, але провідні експерти-діабетологи відносять його до мультифакторіальних та полігенних захворювань. Усе більше вчених схиляється до думки про вагомую роль факторів довкілля щодо виникнення цукрового діабету, навіть за наявності в осіб протективного генотипу HLA [1, 47–50]. Для вирішення цього питання дуже важливе значення має проведення експериментальних морфологічних досліджень.

Щодо моделювання експериментального цукрового діабету, використовуються такі методи: введення стрептозотоцину, дитизону або алоксану; зараження тварин вірусами (вірус Коксакі В, вірус енцефаломіокардиту, Mengo-вірус, вірус ящуру, ретровірус, вірус краснухи, реовірус, Kilham-вірус, цитомегаловірус та інші); тривале введення гормонів аденогіпофіза; введення глюкокортикостероїдів; виведення генетично модифікованих діабетичних мишей, формування ожиріння у щурів [51–57].

Б. А. Кудряшовим [58] та співавторами експериментально встановлено, що підшлункова залоза здорових тварин продукує гуморальний фактор, який відрізняється від інсуліну і протидіє розвитку алоксанового діабету. Підшлункова залоза хворих, в яких провокували розвиток алоксанового діабету, втрачає цю активність та продукує в плазму крові природний діабетогенний фактор.

Так, у дослідях В. Б. Писарева [52] з дослідження алоксанового діабету було виявлено таке: набряк міжчасточкової сполучної тканини та повнокров'я кровоносних капілярів підшлункової залози, помірний колапс панкреатичних острівців, в ендокриноцитах, розміщених у центральних відділах острівців, відзначалися ознаки деструкції.

Численні дослідження [12, 59–61] проводили з питань впливу на системи організму стресової гіперглікемії і були виявлені такі зміни: з боку імунної системи – зменшення кількості лімфоцитів та порушення функції нейтрофілів і макрофагів,

підвищення адгезії гранулоцитів, порушення фагоцитарної активності; з боку серцево-судинної системи – збільшення апоптозу клітин міокарда, пригнічення активності стовбурових клітин у периінфарктній зоні, порушення ефективності пре- та посткондиціонування міокарда, збільшення зони ураження при гострому інфаркті та збільшення реперфузивного пошкодження, зменшення колатерального кровообігу, мікроциркуляторна дисфункція та погіршення перфузії міокарда, порушення утилізації глюкози міокардом, підвищення електричної нестабільності міокарда, збільшення осмотичного діурезу, що зменшує об'єм циркулюючої крові, і, таким чином, провокуючи гіповолемію, також підвищується ризик тромбоутворення, наслідком якого є оклюзія судин; із боку нервової системи – сповільнення передавання імпульсів у нейронах, атрофія кори, розвиток структурних змін у білій речовині, зміни в нейрометаболизмі.

За даними В. І. Медведь та співавторів [6], у вагітних жінок, хворих на цукровий діабет I типу, в першому триместрі за умови, що показник глікозильованого гемоглобіну становив більше ніж 10 %, високий ризик уроджених вад розвитку майбутньої дитини – діабетична ембріопатія, також зростає ризик мимовільного викидня, а в пізні терміни – багатоводдя та діабетичної фетопатії.

Цукровий діабет на ранніх термінах вагітності спричиняє вади, одночасно порушуючи метаболічний гомеостаз, і сприяє зростанню запрограмованої смерті клітин в ембріоні [62, 63]. Гіперглікемія матері надмірно активує фосфоліпазу CВ3 і  $\gamma 1$ , що передбачає порушення обміну фосфоліпідів, у результаті цього вражається мітохондріальний апарат та порушується окисно-відновний гомеостаз, що сприяє, в кінцевому підсумку, порушенню формування клітин плода. Діабет у майбутніх матерів є значним фактором ризику для формування уроджених дефектів, зокрема уроджених вад серця і дефектів нервової трубки. Система судин алантоїса – це перша система, яка впливає на ембріогенез, тому вона найбільш чутлива до гіперглікемії. Наслідки ураження жовткового мішка передбачають порушення транспорту поживних речовин через васкулопатії. Недавніми дослідженнями

встановлено, що ураження судинного русла жовткового мішка прямо пропорційні ембріональним розладам.

Відомими ускладненнями цукрового діабету є ангіопатії, нейропатії, нефропатії, ретинопатії [64–71]. Діабетична ангіопатія включає генералізоване ураження артеріол і капілярів (мікроангіопатія) та судин середнього й великого калібрів (макроангіопатія). Діабетична мікроангіопатія є специфічним ускладненням цукрового діабету I типу і виявляється стовщенням базальної мембрани капілярів та проліферацією ендотелію, а макроангіопатію розглядають як ранній і поширений атеросклероз. Ушкодження нирок виникає внаслідок мікроангіопатії судин ниркових клубочків, що виявляється розширенням капілярів, збільшенням проникності їх базальних мембран. Діабетична ретинопатія проявляється в змінах судин і тканини сітківки – зміна калібру та звивистість ретинальних судин, мікроаневризми, крововиливи, набряк, наявність твердих і м'яких ексудатів, новоутворень судин, гліальна проліферація, вітреоретинальні тракції.

Досліджуючи вплив гіперглікемії на судини [72, 73], науковці прийшли до таких висновків: безпосередньо сама гіперглікемія підвищує проникність судинної стінки та спонукає вихід білків плазми в екстравазальний простір, що призводить до порушення стану мезангіального матриксу судин та подальшої оклюзії. Існує думка, що за відсутності циркуляційного інсуліну сама гіперглікемія не призводить до судинних порушень, оскільки глюкоза інгібує синтез ДНК і проліферацію ендотелію, не впливає на процеси утворення холестерину та проліферацію гладком'язових клітин. Інсулін стимулює міграцію й синтез холестерину в гладком'язових клітинах артерій, не впливаючи на метаболізм і ріст ендотеліальних клітин.

Ряд учених [2, 64] досліджував також питання впливу цукрового діабету на патогенез ангіопатій із біохімічної точки зору. За їх даними, мікроангіопатія уражає всі складові системи мікроциркуляції: артеріоли м'язового типу, постартеріоли, капіляри, венули, м'язові венули та артеріоловенозні анастомози. Первинно та

найбільш виражено формується ураження саме артеріол. Патологічні зміни при мікроангіопатіях розвиваються в усіх структурних елементах стінки судини: ендотелії, базальній та еластичних мембранах, перицитах, гладком'язових клітинах, волокнистих структурах і, навіть, адвентиції. Однак ще не з'ясовано ураження клітин чи міжклітинного матриксу є первинним. У міжклітинному середовищі відбувається накопичення біологічного «сміття», яким у разі діабетичної мікроангіопатії є глюкоза, глікотоксини та продукти глікування, при атеросклерозі та макроангіопатіях – глікозильовані ліпопротеїди низької щільності. Порушення функції пухкої сполучної тканини має основне значення у формуванні патології як проксимального відділу артеріального русла з формуванням атеросклерозу, так і дистального його відділу з розвитком мікроангіопатій. Чутливість міжклітинного матриксу пухкої сполучної тканини до дії продуктів глікування визначена повільним метаболізмом і фізіологічно довшим періодом функціонування макромолекул білка, в якому заміщення волокон на заново синтезовані відбувається повільно. Формування внутрішньомолекулярних і міжмолекулярних поперечних зшивань у колагені призводить до функціональних та структурних змін в усьому артеріальному руслі, як у проксимальному відділі артерій еластичного типу, так і в дистальному відділі артеріол м'язового типу, постартеріол, капілярів та венул. Для змін за дії продуктів глікування в артеріях еластичного типу характерно: збільшення товщі комплексу інтима + медія; зменшення просвіту судини, вазодилатація, гіперплазія гладком'язових клітин медії; збільшення в матриксі волокон колагену та еластину, формування атероматозу та атеротромбозу, інфільтрація тканини артерії лейкоцитами гематогенного походження, збільшення жорсткості стінки артерій еластичного та м'язового типу, збільшення швидкості пульсової хвилі як у людини, так і в експериментальної тварини. Утворення продуктів глікування – основа патології мікроциркуляторного русла, біологічної реакції запалення, патології серцево-судинної системи, формування кардіо-, нефро-, міо-, нейро- і гепатопатій та пришвидшення вікових змін. Є дані про прямий взаємозв'язок між рівнем

циркулюючих імунних комплексів та вираженістю мікроангіопатій. Імунокомплексний генез ангіопатій може мати місце у випадках їх швидкого розвитку на ранніх етапах хвороби, тоді як метаболічні порушення ще не виявляють своєї уражувальної дії.

За даними Kyung Sik Park [9], імовірність розвитку захворювання периферичних артерій збільшується в осіб, які хворіють на цукровий діабет більше ніж 10 років. Наявність нейропатії втричі збільшує ризик перебігу захворювання периферичних артерій.

О. В. Годованюк та співавтори [74] виконали експериментальні роботи та довели, що при алоксановому діабеті в щурів у різних органах і тканинах, а саме: у м'язах, мозку, селезінці, підшлунковій залозі, печінці та серці, знижується біосинтез білків, порушується система перекисного окиснення ліпідів.

Основою патогенезу ураження нирок при цукровому діабеті, або так званій нефропатії, є клітинні та позаклітинні порушення в клубочках та каналцях, а саме потовщення гломерулярної базальної мембрани, розширення мезангіальних проміжків [75–79]. Діабетична нефропатія характеризується склерозом гломерулярних капілярів, розвивається тубулоінтерстиціальна дегенерація, фіброз спричиняє різке скорочення швидкості фільтрації в клубочках. Прогресування діабетичної нефропатії залежить від декількох факторів, таких як трансформуючий фактор росту (tgf)- $\beta$ 1, ангіотензин II і глікозильовані білки, що сприяють клубочковому та каналцевому фіброгенезу.

Діабетична нефропатія є одним із найбільш поширених мікросудинних ускладнень цукрового діабету і провідною причиною термінальної стадії ниркових захворювань пацієнтів із діабетом в усьому світі [80–82]. Більшість попередніх досліджень були зосереджені на вивченні уражень гломерулярного апарату, і, навпаки, механізму, що є основою порушення ниркового каналця, не приділяли належної уваги, хоча інтерстицій каналців займає більшу частину загального обсягу нирок. Основою тубулярного фіброзу є заміна епітелію каналців на епітеліально-мезенхімальну тканину, а також підвищена експресія профіброзного

цитокину (ТФР- $\beta$ 1). Підвищення рівня глюкози в крові у разі цукрового діабету збільшує ризик розвитку сечокам'яної хвороби шляхом зміни складу сечі. Сечокам'яна хвороба та цукровий діабет провокують запальні процеси в нирках.

Група зарубіжних учених [62] досліджувала вплив експериментального цукрового діабету на яєчники щурів. Вивчення естрального циклу тварин доводить, що в контрольній групі цикл був без змін, у той час як у групах із діабетом він був нерегулярним. Із точки зору гістопатології яєчників вакуолізація жовтого тіла була значно вищою у хворих тварин, відзначалися набряк, дистрофічні зміни в інтерстиції яєчників. Розміри жовтого тіла були значно меншими в щурів із діабетом.

Ураження печінки при цукровому діабеті також має місце [83, 84], що виявляється підвищенням рівня її пігментів (загального білірубіну і прямого білірубіну) та ферментів (АЛТ, АСТ) в 1,5–2,5 рази вище від верхньої межі норми. Прямий зв'язок спостерігається між підвищенням білірубіну і швидкістю клубочкової фільтрації. Є значна асоціація між діабетичною нефропатією та ураженням печінки при цукровому діабеті, але немає істотної різниці щодо рівнів білірубіну при різних стадій нефропатії. Діабетична гепатопатія може мати захисну роль за діабетичній нефропатії, але при цьому немає зв'язку з прогресуванням ниркової недостатності. Також ураження печінки виявляється стеатогепатитом. Установлено, що діабетики «зі стажем» мають низький загальний білірубін, отже, мають більший ризик розвитку нефропатії.

Деякі науковці [85, 86] вивчили питання ураження легень в осіб, які хворіли цукровим діабетом саме I типу. Гістопатологічним свідченням ураження легень при цукровому діабеті є потовщення базальної мембрани легеневих капілярів унаслідок мікроангіопатії. Гіперглікемія впливає на структурні та функціональні властивості ендотеліальних клітин капілярів альвеол, тому можна говорити про діабетичне ураження легень, обумовлене мікроангіопатією. Зменшення об'єму легень часто трапляється при цукровому діабеті I типу в осіб молодше 25 років. Зниження еластичних властивостей легень характерне для осіб різного віку, тоді як

порушення легеневої дифузії за рахунок зменшення об'єму крові у легневих капілярах характерне для пацієнтів старшого віку. Ці дані дають підстави вважати легені органом-мішенню при цукровому діабеті. Зменшення дифузних та еластичних властивостей легеневої тканини при цукровому діабеті пов'язане з неферментативним глікозилюванням тканинних білків, що призводить до ураження сполучної тканини. Крім того, у хворих із цукровим діабетом підвищена сприйнятливість до легневих інфекцій, особливо туберкульозу та мікозів, причинами цього є порушення хемотаксису, фагоцитозу та бактерицидної активності поліморфноядерних лейкоцитів. Під час дослідження аутопсійного матеріалу було виявлено значне потовщення стінок капілярів альвеол, стінок артеріол та стінок альвеол, що можна розглядати як виявлення діабетичної мікроангіопатії та основу функціональних розладів. При цукровому діабеті I типу без клінічних проявів судинних уражень розладів газообмінної функції легень не виявлено. На термінальній стадії хронічної ниркової недостатності на фоні діабету спостерігається найбільший ступінь порушення функції респіраторної системи внаслідок редукції легневих об'ємів і розладів мембранного та гемодинамічного компонентів газообміну.

Група вчених із США та Японії [87] теж вивчала вплив цукрового діабету на легеневу тканину. Було встановлено, що прояви уражень легень при хронічній гіперглікемії коливалися від субклінічної стадії до прогресування значних рестриктивних та обструктивних порушень із фіброзними змінами при довготривалому цукровому діабеті. Гіперреактивність тромбоцитів у хворих на цукровий діабет та оксидантний стрес може бути посередником системного пошкодження ендотелію і становити безпосередню причину діабет-індукованого легеневого фіброзу.

Проводили дослідження шлунку, резекованого з приводу онкопатології в пацієнтів із цукровим діабетом [9, 19]. Виявлено фіброз як при довготривалому діабеті, так і у разі його початкових проявів. Доведено наявність діабетичного

гастропарезу через порушення нервово-м'язового передавання, здебільшого в кардіальній частині шлунка.

Початкові клінічні прояви кардіальної дисфункції у хворих на цукровий діабет часто мають безсимптомний перебіг і починають виявлятися у вигляді ішемічної та гіпертонічної хвороб [88–93]. Існує багато різних поглядів на формування діабетичної кардіоміопатії. Дуже поширена думка, що в діабетичному серці відбуваються характерні структурні зміни, які не залежать від ішемії, вони виявляються таким: гіпертрофією кардіоміоцитів, значним накопиченням колагену, змінами в позаклітинному матриксі, фіброзом міокарда, в результаті цього формується діастолічна дисфункція. У цьому разі формується запальна реакція в міокарді з інфільтрацією макрофагами, яка також є ключовим фактором формування ремоделювання серця. Важливим чинником, що впливає на формування кардіоміопатії, є гіперглікемічно-індукований оксидантний стрес.

Наукові дослідження щодо впливу цукрового діабету на зоровий аналізатор спрямовані на мікросудинні ураження з подальшою неоваскуляризацією, яка призводить до накопичення рідини та ураження нервів сітківки [94–97]. Електронно-мікроскопічні знімки доводять, що ретинальний пігментний епітелій змінює свою структуру впродовж декількох тижнів після початку діабету, спричиненого стрептозотоцином. Установлена патогенна дія глікозильованого альбуміну на склоподібне тіло та сітківку.

Різні дослідження доводять, що діабетична ретинопатія впливає на кольоровий зір [3]. Ступінь зниження кольорового зору зростає зі збільшенням ступеня тяжкості ретинопатії та діабетичного макулярного набряку. Причому у хворих на цукровий діабет із діабетичною ретинопатією зниження кольорового зору на 39,5 % вище, ніж у хворих без ретинопатії.

Ішемія і спровоковані запаленням лімфатичні судини можуть відігравати роль у проліферативній діабетичній ретинопатії [4]. Визначене аномальне диференціювання судинних клітин, що характеризується поєднанням ознак як лімфатичних, так і кровоносних судин і зв'язане з розвитком запальних клітинних



популяції у діабетичній неоваскулярній тканині. Отже, патологічне формування судин сітківки відбувається або шляхом формування кровоносних та лімфатичних судин із раніше існуючих судин сітківки, або через лімфоваскулогенез, або обома шляхами одночасно. У процесі запалення виникає аномальна проникність ретинальних судин, що призводить до формування фіброваскулярної тканини.

Дослідження механізмів метаболізму та окисного стресу в печінці та головному мозку при діабеті 1-го та 2-го типів засвідчили, що вони пов'язані з окисно-відновними та мітохондріальними дисфункціями, які призводять до порушення сигналізації клітин та збою в енергетичному обміні [98]. Збільшення окисного стресу пов'язане зі збільшенням мітохондріальної дисфункції, зниженням діяльності дихальних комплексів та зниженням синтезу АТФ, що відбувається в усіх тканинах щурів, але більше за все в печінці й мозку.

Діабетична гіпертензія має високу частоту і може збільшити ступінь ушкодження мозку [69]. Патогенетичний механізм залишається до кінця не вивченим, однак, як повідомляється, існує тісний зв'язок із цереброваскулярними ушкодженнями, оксидантним стресом та неферментативним глікозилюванням білків. Діабетична гіпертензія частіше призводить до метаболічних порушень у білій речовині лобових і тім'яних часток. Установлено, що артеріальна гіпертензія і цукровий діабет можуть спричинити потовщення судинної стінки та зменшення просвіту артерії, що знижує церебральну перфузію і призводить до ішемії й гіпоксії головного мозку. У разі патологічного стану внаслідок тривалої ішемії знижується рівень N-ацетиласпартату, гинуть аксони нервових клітин. Також визначена тенденція до превалюючого ураження лівої півкулі в правшів, оскільки вона є фізіологічно домінантною.

Усе більше доказів свідчить про те, що цукровий діабет є одним із найвагоміших чинників, які призводять до розвитку хвороби Альцгеймера [71]. Досліди проводили на яванських мавпах, а оскільки амінокислотна послідовність амیلлід-протеїну цих тварин повністю відповідає людському, то висновки

доводять, що цукровий діабет є провокуючим фактором щодо спонукання виникнення хвороби Альцгеймера.

Високі рівні поширеності хвороб періодонту спостерігаються серед пацієнтів із цукровим діабетом [99, 100]. Це пов'язано з розвитком системного запалення при хронічній гіперглікемії. Ураження ясен при цьому пов'язане ще й із наявністю хронічної бактеріальної інфекції періодонту, що спричиняє безперервне вивільнення медіаторів запалення в системний кровообіг. Запалення приєднується до патогенезу як серцево-судинних, так і кісткових захворювань.

Зважаючи на велику кількість ускладнень на тлі гіперглікемії, багато дослідників вивчали шляхи їх корекції [101–110]. Використання порошку *Curcuma longa* на тлі алоксанової гіперглікемії чинило протективний вплив на клітини ендокринної частини підшлункової залози і сприяло їх збереженню або відновленню, завдяки антиоксидантним та імуностимулювальним властивостям. Солі гумінових кислот, що вводили мишам на тлі експерименту, чинили антиоксидантну та гіпоглікемічну дію завдяки підвищенню антиокисної активності крові у тварин у разі гострої інтоксикації алоксаном. Досліди з використанням фітопрепаратів, до складу яких входили чорниця, лохина, брусниця, водянка, морошка, підтвердили, що на тлі гіперглікемії та одночасного їх приймання відбувається відновлення бета-клітин острівців Лангерганса. Вчені, які досліджували багатокomпонентний рослинний препарат Діабетофіт, довели його виражену судинозміцнювальну та антидіабетогенну дію.

## Резюме до розділу 1

Аналіз літературних джерел засвідчив, що будова органів дихання на макро-, мікро- та ультрамікроскопічному рівнях вивчена досконально.

Незважаючи на це, науковці відкрили нову класифікацію бронхів, за якою розрізняють групування бронхів за зонами, та уточнили дані про відсутність індивідуальних легеневих артеріол, що кровопостачають альвеоли, натомість, існування масивної сітки мікросудин.

Крім того, доведено, що права легеня білого щура складається з п'яти, а ліва<sup>о</sup> – з трьох часток.

Дані огляду літератури свідчать, що найбільш досконало та детально приділяли увагу вивченню впливу гіперглікемії на серцево-судинну, нервову, сечовидільну, травну, репродуктивну жіночу системи, зоровий аналізатор, а патоморфогенетична дія хронічної гіперглікемії на органи дихання у віковому аспекті залишається маловивченою.

Поряд із вивченням впливу гіперглікемії на організм ведеться пошук коректора, який би міг максимально нівелювати його структурні зміни. Велику увагу приділено препаратам, що мають антиоксидантні та антидіабетогенні властивості. Незважаючи на це, дослідження спрямовані на виявлення протективного ефекту лікувальних засобів на організм у цілому без детального вивчення органів респіраторної системи.

Це стало підставою для проведення експериментального моделювання гіперглікемії в щурів різних вікових груп, виявлення змін у легенях та можливих шляхів їх корекції.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Загальна характеристика експериментального матеріалу

Проведення експерименту здійснювали на 252 білих лабораторних безпородних щурах обох статей віком від 1 до 26 місяців вагою 100–230 г.

Перед початком досліджень кожна група щурів проходила двотижневу карантинізацію. Тварин доглядали у віварії Медичного інституту Сумського державного університету МОН України згідно із загальноприйнятими рекомендаціями, вимогами та положеннями щодо догляду за лабораторними тваринами («Правила проведення робіт із використанням експериментальних тварин», додаток 4, затверджений Наказом Міністерства охорони здоров'я № 755 від 12 серпня 1997 р., «Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних форм роботи з використанням експериментальних тварин»; «Загальні етичні принципи експериментів на тваринах», ухвалені Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.); Правилами, затвердженими комісією з питань біоетики Медичного інституту Сумського державного університету МОН України (протокол № 4 від 22 грудня 2009 р.); Гельсінською декларацією Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (2000); Положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985). Порушень морально-етичних норм під час проведення науково-дослідної роботи не було.

Упродовж усього терміну експерименту тварини отримували харчування у вигляді сухого гранульованого корму, що містив усі необхідні для нормальної життєдіяльності речовини.

Для експериментального моделювання гіперглікемії, обумовленої 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

$\beta$ -клітин, у результаті цього 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 (Баранов В. Г. (1983)). Розчин алоксану готували шляхом розчинення кристалічного субстрату Alloxan Monohydrate фірми «HLR – ООО Хімлаборреактив» (Україна) у стерильному фізіологічному розчині. Після розчинення кристалів речовини стерильність розчину досягали шляхом пропускання його через мембрану «Millex-GV» із фільтром 0,22 мкм фірми «MILLIPORE» (Франція) та поміщали в стерильні закупорені флакони. Контролем були інтактні щури, яких утримували в стандартних умовах віварію.

## 2.2 Методика проведення експерименту

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 них розбита на три групи залежно від віку щурів: молоді (1–7 місяців), зрілі (8–14 місяців) та старечі (20–26 місяців) [111]. В ході експерименту достовірної різниці показників інтактною та контрольною групами не було виявлено, тому ми використовували результати інтактних щурів. Згідно з поставленою метою та завданнями кожна експериментальна група 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-ї до 180-ї доби проводили забій інтактних щурів відповідного віку. Кількість інтактних тварин у групі молодого, зрілого та старечого віку становила по 36 особин відповідно (табл. 2.1). 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 за умов хронічної гіперглікемії у тварин молодого віку, які виявилися найбільш уразливою групою, порівняно зі зрілими та старечими, був використаний кверцетин, оскільки він має антиоксидантні, імуномодулюючі властивості, запобігає гіперагрегації тромбоцитів, відновлює регіонарний кровообіг і мікроциркуляцію, збільшує реактивність мікросудин. Препарат вводили перорально щоденно дозою 181,6 мг/кг на 1 добу. Дозу розраховували згідно з рекомендаціями Ю. Р. Риболовлева та співавторів (1979) [112].

Використовували таку формулу розрахунку:

$$D_2(\text{мг/кг}) = (D_1(\text{мг/кг}) \cdot R_2)/R_1,$$

де  $D_2$  – доза для щура;  $D_1$  – доза для людини;  $R_2$  – константа видової витривалості для щура (3,62);  $R_1$  – константа видової витривалості для людини (0,57).

Таблиця 2.1

### Розподіл експериментального матеріалу

Терміни експерименту	Молоді щури		Зрілі щури		Старечі щури	
	Кількість експериментальних	Кількість інтактних	Кількість експериментальних	Кількість інтактних	Кількість експериментальних	Кількість інтактних
30 діб	12 (з яких 6 із кверцетином)	6	6	6	6	6
60 діб	12 (з яких 6 із кверцетином)	6	6	6	6	6
90 діб	12 (з яких 6 із кверцетином)	6	6	6	6	6
120 діб	12 (з яких 6 із кверцетином)	6	6	6	6	6
150 діб	12 (з яких 6 із кверцетином)	6	6	6	6	6
180 діб	12 (з яких 6 із кверцетином)	6	6	6	6	6
Разом за групами	72	36	36	36	36	36
Разом	252 (експериментальних – 144, інтактних – 108)					

Забій щурів кожної вікової групи проводили кожні 30 днів під внутрішньоочеревинним тіопентал-натрієвим наркозом. Після розтину грудної порожнини оглядали її органи, перев'язували трахею для запобігання виникненню ателектазу легень із подальшим вилученням органокomплексу.

### 2.3 Методи дослідження

Були використані такі методи дослідження легеневої тканини:

**1. Органометрія.** Визначали масу тварини, використовуючи електронні терези KERN 442-432N (Німеччина).

Абсолютну вагу легень визначали на аналітичних терезах ВЛР-200-М (Україна), об'єм – за допомогою мірного пристрою, враховуючи об'єм витісненої рідини. Розрахунок відносної маси легень здійснювали за такою формулою:

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

Розрахунок відносного об'єму легень здійснювали за такою формулою:

Відносний об'єм = абсолютний об'єм легень (см<sup>3</sup>)/ масу тіла щура (г).

Розрахунок щільності тканини легень здійснювали за такою формулою:

Щільність тканини = абсолютну масу легень (г)/ абсолютний об'єм легень (см<sup>3</sup>).

**2. Гістологічне дослідження та морфометрія.** Після вилучення легень із грудної порожнини перев'язували головні бронхи, відсікали ліву легеню проксимальніше місця накладання лігатури, загортали в шматочок марлі для кращого занурення в 10 % нейтральний забуферений формалін на 1 добу для фіксації. Завдяки цьому препарат повністю просочували фіксатором для збереження своєї прижиттєвої структури. Потім частину лівої легені, об'єм якої не перевищував 1 см<sup>3</sup>, промивали проточною водою, зневоднювали в серії спиртів зростаючої концентрації та заливали в парафін. Із виготовленого препарату на відстані 3–5 мм один від одного в напрямку від верхівки до основи легені робили по п'ять гістологічних зрізів (8 мкм завтовшки) у горизонтальній площині на санному

мікротомі МС-2. У подальшому наклеювали гістопрепарати на предметне скло, депарафінували, фарбували гематоксиліном та еозином, заливали канадським бальзамом та накривали покривним склом. Для виявлення та диференціювання сполучнотканинних структур був обраний метод забарвлення за Ван Гізоном з використанням пікрофуксину. На кожному гістопрепараті визначали гістометричні параметри в 30 полях зору, проводили якісний аналіз кожного зразка.

Гістологічне вивчення препаратів здійснювали на світловому мікроскопі Olympus BH-2 (Японія) (біокуляр  $\times 10$ ,  $\times 15$ , об'єктиви  $\times 10$ ,  $\times 20$ ,  $\times 40$ ); фотографували цифровою відеокамерою Baumer/optronic Тур: CX 05c (Швейцарія); мікроморфометрію проводили в динамічному режимі з використанням універсальної сертифікованої програми «SEO Scan Lab 2.0» та «SEO Image Lab 2.0». Вимірювали: 1) ширину легеневої альвеоли; 2) глибину; 3) ширину входу в альвеолу; 4) товщину міжальвеолярних перетинок у середній, найтоншій та найтовщій ділянках із подальшим розрахунком середнього розміру; 5) периметр лімфоїдних фолікулів; 6) товщину комплексу інтима + медіа легневих артерій м'язового типу; 7) товщину м'язового шару судин; 8) товщину t.externa судин.

Також обчислювали співвідношення А та Б, які визначали за такими формулами:

Співвідношення А = ширину входу легеневої альвеоли (мкм)/ глибину альвеоли (мкм)

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

**3. Електронно-мікроскопічне дослідження та ультрамікроморфометрія.** Вилучали діафрагмальну частку правої легені, у зону відбору тканини капали фіксатор – 3,125 % глютаральдегід, потім розрізали частки правої легені на пінопластовій основі на шматочки  $1 \times 1 \times 1$  мм<sup>3</sup> за допомогою гострого леза. У подальшому виконували префіксацію впродовж двох годин у 3,125 % розчині глютаральдегіду на фосфатному буфері (рН = 7,4) за температури +4 °С, а після триразового промивання по 15 хвилин у тому самому буфері



проводили постфіксацію впродовж двох годин у 2 % розчині тетраоксиду осмію на бідистильованій воді за кімнатної температури. Потім тканинні шматочки проводили через серію спиртів зростаючої концентрації ( двічі по 10 хвилин у 70 %, потім залишали на 1 годину в цьому самому спирті, по 30 хвилин у 80 та 96 % та 20 хвилин в абсолютному спирті), а на кінцевому етапі зневоднення – 20 хвилин одноразово у чистому ацетоні за кімнатної температури. Для заливання матеріалу використовували водонерозчинну двокомпонентну смолу у співвідношенні 7:3 (компонент А:компонент Б відповідно). Спочатку шматочки легень просякали по дві години в розчинах готової епоксидної смоли в ацетоні в співвідношеннях 1:2, 1:1 відповідно. Далі зразки гістологічного матеріалу занурювали в желатинові капсули з готовою смолою, туди додавали каталізатор ДМР (2 %) та залишали на 12 годин за температури 37 °С, а потім на три доби завантажували в термошафу за температури 60 °С для полімеризації.

Після завершення полімеризації блоки опускали на 15 хвилин у гарячу воду для відмивання від желатинових капсул.

Приготування ультратонких (40–60 нм) та напівтонких (1 мкм) зрізів відбувалося на ультрамікросомі УМТП-6м (Україна). Останні фарбували толуїдиновим синім та вивчали у світловому мікроскопі для прицільного заточування пірамідки перед ультрамікросомуванням. Змонтовані на мідних сіточках ультрамікрозрізи контрастували таким чином: спочатку у 2,5 % розчині ураніацетату (15 хвилин) в темноті за кімнатної температури, далі опускали в дистильовану воду, а потім – у розчин цитрату свинцю (15 хвилин) за Рейнольдсом, швидко промивали у слабкому розчині лугу, потім тричі в ємностях із дистильованою водою, висушували. Висушені сітки встановлювали на лейкопластир у чашки Петрі.

Дослідження проводили на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К (Суми, Україна) за прискорювальної напруги 75–100 кВ. Фотографування отриманих препаратів при збільшенні в 4 000 разів здійснювали за допомогою цифрової відеокамери Baumer/optronic Тур: CX 05с.

Проводили ультрамікроморфометрію в динамічному режимі з вимірюванням: 1) товщини всього аерогематичного бар'єра та окремо: 2) ендотеліоцитів; 3) альвеолоцитів; 4) інтерстиціального простору за допомогою сертифікованої програми аналізу зображень «SEO Scan Lab 2.0» та «SEO Image Lab 2.0».

**4. Атомно-абсорбційний аналіз.** Залишки правої легені (верхівкова, серцева та додаткова частки) зважували на аналітичних терезах ВЛР-200-М (Україна), висушували у попередньо прожарених парцелянових тиглях до постійної ваги, потім проводили озолення матеріалу впродовж 14 діб у муфельній пічі СНОЛ – 1.6.2.0.0.8/9-М1 У42 (Україна) за температури 200 °С, а далі – 450 °С. Після цього сухий залишок зважували, поміщали послідовно до розчинів соляної й азотної кислот за певних концентрацій і температурних режимів та розводили водою у пропорціях, що відповідали масі сухого залишку.

Визначення концентрацій: 1) цинку (аналітична довжина хвилі 213,9 нм); 2) міді (324,7 нм); 3) марганцю (279,5 нм); 4) заліза (248,3 нм); 5) магнію (285,2 нм); 6) калію (766,5 нм) та 7) натрію (589,0 нм), у мкг/г здійснювали на атомно-абсорбційному спектрофотометрі С-115.М1 (ВАТ «Selmi», Суми, Україна) за допомогою універсальної сертифікованої обчислювальної програми до нього «AAS SPEKTR». Для аналізування активності проходження антиоксидантних реакцій розраховували коефіцієнт співвідношення цинку до міді (Zn/Cu).

## **5. Лабораторні дослідження:**

5.1 Глюкозооксидазний тест. Рівень глюкози у венозній крові щурів визначали глюкозооксидазним методом із використанням наборів реагентів «Філісіт» (Україна) перед кожним забоем тварин. Визначали рівень глюкози венозної крові, взятої натщесерце з хвостової вени щура; 0,5 мл нерозведеної крові змішували з 0,9 мл розчину антикоагулянту та центрифугували 10 хв за 2 000 об/хв для осадження еритроцитів. Для аналізування використовували надосадову рідину, яку розводили у 10 разів фізіологічним розчином (0,1 мл надосадової рідини змішували з 0,9 мл фізіологічного розчину). Потім змішували складові дослідної

(0,4 надосадової рідини + 4,0 монореагенту) та холостої проб (0,4 фізіологічного розчину + 4,0 монореагенту), витримували 25 хвилин за кімнатної температури. Після цього вимірювали оптичну густина дослідної проби ( $E_{\text{досл}}$ ) порівняно з холостою на ФЕК КФК-3.

Розрахунок концентрації глюкози проводили за формулою:

$$C = E_{\text{досл}}/E_{\text{кал}} \cdot K \cdot 10 (180),$$

де  $C$  – концентрація глюкози в дослідній пробі (ммоль/л);

10(180) – концентрація глюкози в калібрувальному розчині (ммоль/л);

$E_{\text{досл}}$  – оптична густина дослідної проби;

$E_{\text{кал}}$  – оптична густина калібрувальної проби;

$K$  – коефіцієнт розведення.

5.2. Визначення глікозильованого гемоглобіну у венозній крові (HbA1c). Проводили забір венозної крові з хвостової вени щура натщесерце (починаючи з третього місяця експерименту) та використовували набір реагентів «BioSystems» (Іспанія). Нерозведену кров змішували з антикоагулянтом (етилендіамінтетраоцтова кислота), після цього відновили ліофілізовану кров із використанням дистильованої води (0,5 мл). Потім змішували досліджуваний зразок крові з реагентом А (суспензія з латексних частинок, азид натрію 0,95 г/л, рН 8,0), водночас різні види гемоглобіну, наявні в гемолізаті, доволно адсорбувалися на поверхні латексних частинок. Через 5 хвилин додавали реагент В (людське антитіло anti HbA1C, консерванти, рН 6,0). Паралельно готували гемолізат-калібратор: змішували 1 мл венозної крові та 100 мл дистильованої води і перемішували впродовж 5 хвилин за кімнатної температури.

Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) визначали на біохімічному аналізаторі GBG ChemWell 2912 (Awareness Technology, Inc. Florida, USA). Одержані показники концентрації простежували за еталонним методом IFCC, описаним Національною програмою із стандартизації глікогемоглобіну США (NGSP), та розраховували за такою формулою:

$$\text{HbA1C-NGSP-DCCT (\%)} = 0,0915 \cdot \text{HbA1C-IFCC (ммоль/моль)} + 2,15.$$

**6. Комп'ютерна томограма органів грудної клітки щура.** Досліджуваних тварин, попередньо введених у наркоз, фіксували до дощечки шляхом прив'язування передніх та задніх лап у положенні лежачи на спині. Початковий рівень сканування був установлений із рівня пояса верхніх кінцівок. Сканування тварин проводили в режимі InnerEar 2.0 H90s на комп'ютерному томографі фірми Siemens, Somaton Emotion 6 (Германія), 2014 року виробництва.

**7. Статистичний аналіз.** Усі одержані числові показники підлягали статистичному обробленню за допомогою програми «GraphPad» із застосуванням ліцензованої програми-редактора електронних таблиць Excel XP пакета Microsoft Office 2013. Обчислювали середню арифметичну величину ( $M$ ), середнє квадратичне відхилення ( $\sigma$ ), середню помилку середньої величини ( $m$ ). 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.

## РОЗДІЛ 3

### РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

#### 3.1 Морфологічна характеристика вікових змін легеневої тканини щурів інтактної групи

Особливістю будови дихальної системи щура є те, що права легеня складається з 5 часток, а саме: 3 основних (краніальна, середня, каудальна), як у людини, та 2 додаткових (у складі каудальної частки), а в лівій легені – 3 «приховані» частки – краніальна, каудальна, як і у людини, а також ще одна маленька додаткова. Ліва легеня має тричасткову будову, приховані частки якої зрослися під тиском правої легені та серця, що призвело до її сплюснення в поперечному напрямку. Залишки поперечної та косої борозен, дефінітивний стан яких змінився в результаті деформації органа, відзначають із самого початку [2] (рис. 3.1).



Рис. 3.1 – Макропрепарат правої та лівої (з боку штангенциркуля) легень щура зрілого віку контрольної групи

Лімфатичні вузли грудної клітки щура включають навколотимусні, каудальні середостінні й прихребтові вузли. Каудальні середостінні лімфатичні вузли розміщені біля стравоходу праворуч, ліворуч – поблизу з краніальною порожнистою веною. Правий каудальний середостінний вузол зазвичай великий і приймає лімфатичні судини від правого плеврального простіру, легені, основи серця та грудної частини стравоходу. Лівий каудальний середостінний вузол збирає лімфу від лівого плеврального простору, органів грудної клітки і тимуса. Ці вузли приймають маленькі прихребтові лімфатичні судини від діафрагмального сплетення, з'єднуючись із міжреберними та лімфосудинами кореня легені, від органів грудної клітки і перикарда. Головні еферентні судини, що йдуть від грудних вузлів обох боків – середостінні лімфатичні протоки, які впадають у підключичні вени на їх дорсальній поверхні. Паравертебральні лімфатичні вузли непостійні, розміщені дорсальніше від легеневих судин, збирають лімфу від діафрагми та органів грудної порожнини, що відтікає в каудальні середостінні вузли.

Зовнішня поверхня легень вкрита вісцеральною плеврою. Структурно-функціональна одиниця легень – це ділянка розгалуження термінальної бронхіоли, тобто ацинус, який, також складається з численних легеневих комірок, що формують альвеолярне дерево.

Легенева альвеола з внутрішнього боку вислана одношаровим плоским епітелієм, тобто альвеолоцитами, а саме: альвеолоцитами I типу (90–92%), альвеолоцитами II типу – близько 5 %, альвеолоцитами III типу – 3–5 %, що містяться на базальній мембрані.

Розділені альвеоли між собою септами, до складу яких, крім епітелію, входить сполучна тканина (кровоносний капіляр, спеціалізовані клітини, еластичні волокна). Кожна перетинка має пори, що зв'язують сусідні альвеоли між собою.

Більша частина поверхні альвеоли (95 %) представлена альвеолоцитами I типу (респіраторні), саме через їх цитоплазму відбувається газообмін між кров'ю та повітрям. Функціональні властивості клітин пояснюють особливості їх будови:

- 1) наявність невеликої ядромісної частини, яка виступає в просвіт альвеоли та
- 2) витягнутої тонкої без'ядерної частини, що вистеляє стінку альвеоли (рис. 3.2).

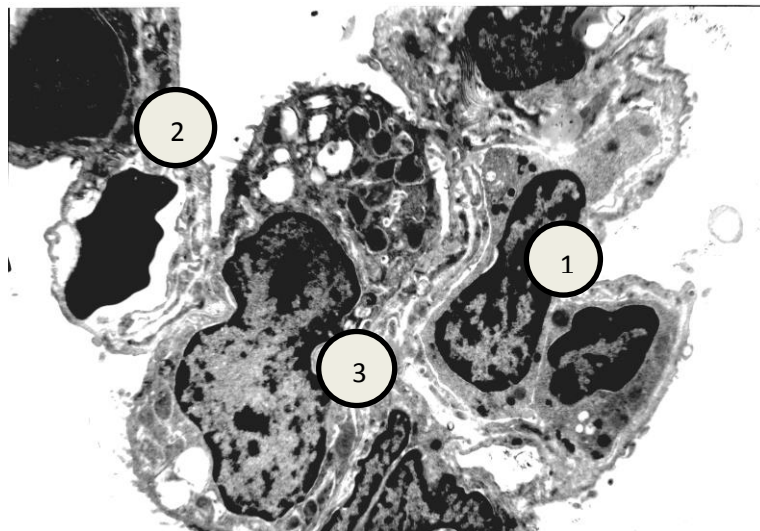


Рис. 3.2 – Ультраструктура легеневої тканини інтактного щура молодого віку (2 місяці). Аерогематичний бар'єр. Електронно-мікроскопічна фотографія. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю;  $\times 4\ 000$ : 1 – альвеолоцит I типу; 2 – ендотелій капіляра; 3 – альвеолоцит II типу

Ядра альвеолоцитів I типу мають витягнуту або округлу форму з рівним або хвилястим контуром та обмежуються ядерною мембраною. Хроматин може бути розміщений по всій поверхні ядра або групуватися поблизу каріолеми видовженими суцільними глибками. Ядерця розміщені ексцентрично, їх може бути 1–2. Мітохондрії мають овальну або кулясту форму і розміщені переважно поблизу ядра, іноді трапляються і в цитоплазмі відростків. Цитоплазма містить гранулярну ендоплазматичну сітку, вкриту численними рибосомами, рідше можна зафіксувати комплекс Гольджі, цистерни якого переходять у везикули різних розмірів. Витончена периферична частина альвеолоцита I типу містить велику кількість мікропіноцитозних везикул. Клітини з'єднані за допомогою тісних міжклітинних контактів, які за патологічних умов можуть руйнуватися.

Альвеолоцити II типу розміщуються в кутах альвеол, на базальній мембрані, що відділяє клітину від інтерстицію міжальвеолярної перетинки. Клітини мають кубічну або призматичну форму (без цитоплазматичних виростів) високого

ступеня диференціювання, про що свідчить наявність у цитоплазмі великої кількості мітохондрій, ендоплазматичного ретикулума, рибосом, цистерн комплексу Гольджі, везикул. Ядро займає приблизно 30–40% клітини та розміщене в центрі. Відмінною особливістю альвеолоцитів II типу є наявність осміофільних пластинчастих тілець, що мають овоїдну або кулясту форму, обмежені мембраною та вміщують пластинки високої електронної щільності, які мають здатність накопичувати осмії. Тільця синтезуються в канальцях ендоплазматичної сітки та вивільняються за межі клітини в просвіт альвеоли. «Щіткові клітини», або альвеолоцити III типу, мають відмінну особливість – наявність на апікальній поверхні циліндричних мікрворсинок у вигляді «щіточки», яка складається з філаментів, що глибоко проникають у цитоплазму. У людини альвеолоцити III типу практично не досліджені. В артеріях м'язового типу визначають *t. intima*, яка зазвичай із внутрішнього боку вислана ендотелієм, за яким розміщений дуже тонкий підендотеліальний шар, останньою складовою є внутрішня еластична мембрана, що має вигляд блискучої звивистої пластинки. Середній шар, або *t. media*, складається з циркулярних пучків гладеньких міоцитів, між якими розміщені еластичні волокна (для щурів старечого віку характерна наявність і колагенових волокон), а із зовнішнього боку – зовнішньої еластичної мембрани. Зовнішня оболонка, *t. externa*, представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною із судинами та нервами, міоцитів, зазвичай, немає (рис. 3.3).

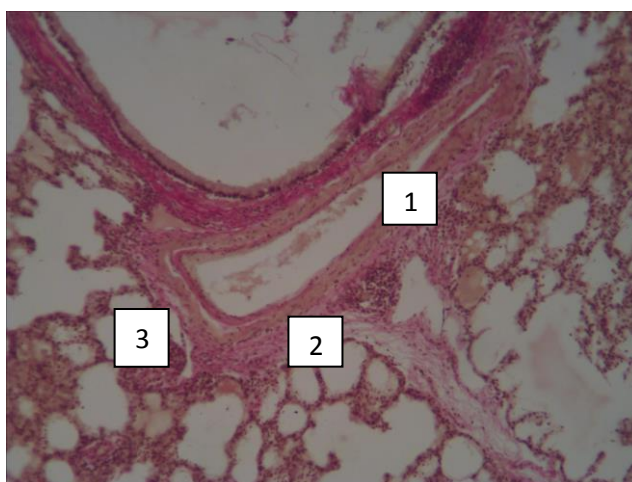


Рис. 3.3 – Судинно-бронхіальний комплекс інтактного щура молодого віку. Забарвлення за Ван-Гізоном.  $\times 100$ : 1 – *t. intima*; 2 – *t. media*; 3 – *t. externa*



Візуально дослідити істотну різницю в будові легень щурів різних вікових груп не вдалося. Але під час проведення органоморфометрії легеневої структури щурів різних вікових груп були виявлені певні закономірності, які зазвичай, пов'язані з процесами росту та старіння.

Середня маса тіла 2-місячних щурів становила  $(101,5 \pm 0,87)$  г. Абсолютна маса легень (АМЛ) у цій віковій групі становила  $(1,0 \pm 0,01)$  г, а абсолютний об'єм легень (АОЛ) –  $(2,0 \pm 0,1)$  см<sup>3</sup>. Водночас індекс відносної маси (ВМЛ) та відносно об'єму легень (ВОЛ) становить  $(1,02 \pm 0,006)$  та  $(1,97 \pm 0,007)$  відповідно. При визначенні щільності легеневої тканини (ЩЛТ) був отержаний показник  $(0,52 \pm 0,01)$  г/см<sup>3</sup>. Морфометричні вимірювання основних показників респіраторної частини легень дали такі результати: ширина легеневої альвеоли (ША) –  $(66,02 \pm 0,1)$  мкм, глибина легеневої альвеоли (ГА) –  $(52,1 \pm 0,66)$  мкм, ширина входу легеневої альвеоли (ШВА) –  $(31,03 \pm 0,97)$  мкм, ширина провідного відділу респіраторної бронхіоли (ШПБ) –  $(53,18 \pm 0,57)$  мкм, середня товщина міжальвеолярної перегородки (ТМП) –  $(3,2 \pm 0,16)$  мкм (рис. 3.4). Співвідношення А – 0,59, співвідношення Б – 1,02.

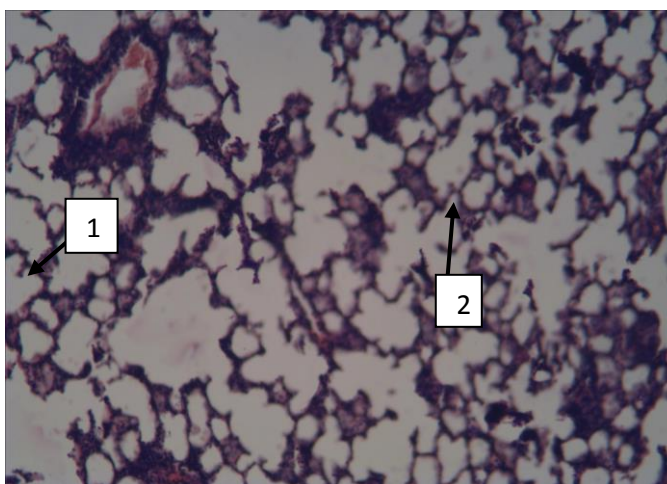


Рис. 3.4 – Легенева тканина інтактного щура молодого віку (2 місяці). Забарвлення гематоксилін-еозином;  $\times 100$ : 1 – порожнина легеневої альвеоли; 2 – міжальвеолярна перегородка

Під час проведення морфометричних вимірювань легеневої судин м'язового типу одержали такі дані: товщина стінки судин ТСС –  $(33,63 \pm 0,58)$  мкм; товщина

комплексу інтима + медіа (ТКІМ) –  $(16,83 \pm 0,29)$  мкм; товщина м'язового шару (ТМШ) –  $(16,8 \pm 0,24)$  мкм; товщина зовнішньої оболонки (ТЗО) –  $(12,95 \pm 0,31)$  мкм. Розмір лімфоїдних фолікулів (ПЛФ) становив –  $(449,3 \pm 0,82)$  мкм. Товщина середньої оболонки легеневої судини м'язового типу переважала над розмірами зовнішньої. Т. externa представлена еластиновими волокнами.

Глюкоза крові натщесерце становила  $(6,3 \pm 0,2)$  ммоль/л, рівень HbA1C –  $(4,02 \pm 0,04)$  %, що відповідало нормі [113].

Під час спектрального дослідження хімічного складу легень щурів одержані такі дані: вміст натрію –  $(446,0 \pm 0,09)$  мкг/г, калію –  $(2330,0 \pm 0,9)$  мкг/г, магнію –  $(350,9 \pm 5,89)$  мкг/г, міді –  $(5,05 \pm 0,2)$  мкг/г, заліза –  $(129,9 \pm 0,06)$  мкг/г, цинку –  $(43,0 \pm 0,02)$  мкг/г, марганцю –  $(1,73 \pm 0,09)$  мкг/г. Показник співвідношення Zn/Cu становив 8,5.

Показники ультрамікроморфометричних вимірювань компонентів аерогематичного бар'єра були такими: товщина ендотеліоцита в без'ядерній ділянці –  $(167,83 \pm 0,71)$  нм (40,5 % від загальної товщини аерогематичного бар'єра), товщина відростка альвеолоцита I типу –  $(166,9 \pm 0,01)$  нм (40,3 %), товщина інтерстиціального простору –  $(79,7 \pm 0,08)$  нм (19,2 %), загальна товщина аерогематичного бар'єра становила  $(414,4 \pm 0,8)$  нм.

Середня маса тіла щурів у 3 місяці збільшувалася на 29,9 %. Абсолютна маса легень у цій віковій групі становила  $(1,29 \pm 0,006)$  г, а абсолютний об'єм легень –  $(2,1 \pm 0,08)$  см<sup>3</sup>. Індекс відносної маси та об'єму легень становив  $(0,98 \pm 0,007)$  та  $(1,59 \pm 0,17)$  відповідно, що незначно відрізнявся від показників у щурів віком 1 місяць. Показник щільності легеневої тканини становив  $(0,61 \pm 0,005)$  г/см<sup>3</sup>. Мікроскопічні розміри основних показників респіраторної частини легень такі: ширина легеневої комірки –  $(66,45 \pm 0,09)$  мкм, глибина легеневої альвеоли –  $(52,4 \pm 0,07)$  мкм, ширина входу в альвеолу –  $(31,05 \pm 0,1)$  мкм, ширина провідного відділу респіраторної бронхіоли –  $(53,6 \pm 0,19)$  мкм, середня товщина

міжальвеолярної перегородки –  $(3,3 \pm 0,01)$  мкм що більше на 3,13 % ( $p < 0,05$ ), співвідношення А – 0,59, співвідношення Б – 1,02.

Під час ультрамікрометрії повітряно-кров'яного бар'єра його загальна товщина становила  $(414,39 \pm 1,1)$  нм, відповідно товщина відростка альвеолоцита І типу становила  $(167,02 \pm 0,1)$  нм (40,3 %), товщина ендотеліоцита –  $(167,83 \pm 0,7)$  нм (40,5 %), товщина інтерстиціального простору –  $(79,5 \pm 0,3)$  нм (19,2 %). Ультрамікроскопічні показники порівняно з попереднім віком не змінилися.

Під час проведення морфометричних вимірювань легневих судин одержали такі дані: товщина стінки судин не змінилася порівняно зі щурами віком 2 місяці й становила  $(34,0 \pm 0,63)$  мкм; товщина комплексу інтима + медіа збільшилася на 7,1 %; товщина м'язового шару також незначно зросла на 1,2 %; товщина t. externa практично не змінилася  $(4,4 \pm 0,53)$  мкм. ПЛФ становив  $(449,2 \pm 0,82)$  мкм, що свідчило про сталість показника. Глюкоза в крові натщесерце становила  $(4,9 \pm 0,98)$  ммоль/л, рівень HbA1C –  $(4,9 \pm 0,69)$ .

Під час спектрального дослідження хімічного складу легень у щурів віком 3 місяці виявили незначну зміну показників порівняно з 2-місячними щурами. Показник коефіцієнта співвідношення Zn/Cu у 3 місяці становив 8,5, що відповідало показникам норми.

У 4 місяці маса тіла щурів збільшилася на 49,3 % порівняно з 2-місячними і становила  $(151,5 \pm 0,3)$  г. Абсолютна маса легень збільшилася на 67,3 %, а абсолютний об'єм легень зріс на 10 %. Індекс відносної маси та об'єму легень становив  $(1,15 \pm 0,01)$  та  $(1,45 \pm 0,01)$  відповідно. Щільність легеневої тканини збільшилася практично в 1,5 раза і становила  $(0,7 \pm 0,01)$  г/см<sup>3</sup>. Мікроскопічні розміри основних показників респіраторної частини легень такі: ширина легеневої альвеоли –  $(66,7 \pm 0,23)$  мкм, глибина легеневої альвеоли –  $(52,5 \pm 0,08)$  мкм, ширина входу легневих альвеол –  $(31,06 \pm 0,02)$  мкм, ширина провідного відділу респіраторної бронхіоли –  $(60,02 \pm 0,43)$  мкм, середня товщина міжальвеолярної перегородки –  $(5,4 \pm 0,08)$  мкм, співвідношення А – 0,59, співвідношення Б – 1,14.

Під час ультрамікрометрії повітряно-кров'яного бар'єра було встановлено, що його загальна товщина становила  $(414,3 \pm 0,2)$  нм, товщина його складових: відростка альвеолоцита I типу –  $(167,02 \pm 0,1)$  нм (40,3 %), товщина ендотеліоцита становила  $(167,82 \pm 0,04)$  нм (40,51 %), товщина інтерстиціального простору –  $(79,5 \pm 0,22)$  нм (19,19 %).

Під час проведення морфометричних вимірювань легеневих судин були одержані такі дані: товщина стінки судин практично не змінилася порівняно зі щурами віком 2 місяці й становила  $(34,5 \pm 0,49)$  мкм; товщина комплексу інтима + медіа збільшилася на 11,7 % та становила  $(20,1 \pm 0,2)$  мкм; товщина м'язового шару зросла на 16,8 %; товщина t. externa залишилася незмінною. Розмір лімфоїдних фолікулів зменшився на 18,1 %. Глюкоза в крові натщесерце становила  $(5,4 \pm 1,33)$  ммоль/л, рівень HbA1C –  $(4,7 \pm 0,64)$  %.

Під час спектрального дослідження хімічного складу легень щурів одержані такі показники: вміст натрію –  $(446,2 \pm 0,09)$  мкг/г, калію –  $(2330,01 \pm 0,9)$  мкг/г, магнію –  $(350,8 \pm 5,9)$  мкг/г, міді –  $(5,05 \pm 0,2)$  мкг/г, заліза –  $(129,8 \pm 0,03)$  мкг/г, цинку –  $(43,02 \pm 0,22)$  мкг/г, марганцю –  $(1,74 \pm 0,01)$  мкг/г. Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu становив 8,5.

У п'ять місяців маса тіла щурів збільшилась на 67,6 % порівняно з 2-місячними. Абсолютна маса легень становила  $(1,76 \pm 0,03)$  г, а абсолютний об'єм легень –  $(2,4 \pm 0,1)$  см<sup>3</sup>. Індекс відносної маси та об'єму легень становив  $(1,03 \pm 0,008)$  та  $(1,41 \pm 0,01)$  відповідно. Щільність легеневої тканини збільшилася на 40,4 %. Ширина легеневої альвеоли –  $(69,3 \pm 0,14)$  мкм, глибина легеневої альвеоли –  $(53,9 \pm 0,73)$  мкм, ширина входу легеневої комірки  $(38,7 \pm 0,14)$  мкм збільшилася з віком приблизно на 4,5 %. Ширина провідного відділу респіраторної бронхіоли зросла на 32,3 %, середня товщина міжальвеолярної перегородки збільшилася на 68,8 % порівняно з аналогічним показником у 2-місячних щурів. Співвідношення А – 0,72, співвідношення Б – 1,82. Під час ультрамікроскопічного вимірювання загальної товщини аерогематичного бар'єра було виявлено його незначне стоншення – до  $(414,23 \pm 0,7)$  нм. Водночас товщина компонентів

гематоальвеолярного бар'єра залишилася майже сталою: розмір інтерстиціального простору становив  $(79,4 \pm 0,8)$  нм, альвеолоцита I типу та ендотеліоцита –  $(167,0 \pm 1,1)$  та  $(167,84 \pm 0,2)$  нм відповідно.

Під час проведення морфометричних вимірювань легеневих судин одержали такі дані: товщина стінки судин збільшилася порівняно зі щурами віком 2 місяці на 7,01 %; товщина комплексу інтима + медіа – на 5,97 %; товщина м'язового шару також зросла на 6,0 %; товщина *t. externa* практично не змінилася і становила  $(14,7 \pm 0,14)$  мкм. Розмір лімфоїдних фолікулів залишився сталим. Глюкоза в крові натщесерце становила  $(3,5 \pm 0,1)$  ммоль/л, рівень HbA1C –  $(4,0 \pm 0,04)$  %.

Під час спектрального дослідження хімічного складу легень щурів одержані такі показники: вміст натрію –  $(446,01 \pm 0,01)$  мкг/г, калію –  $(2330,03 \pm 0,9)$  мкг/г, магнію –  $(350,9 \pm 5,9)$  мкг/г, міді –  $(5,04 \pm 0,2)$  мкг/г, заліза –  $(129,9 \pm 0,02)$  мкг/г, цинку –  $(43,05 \pm 0,25)$  мкг/г, марганцю –  $(1,82 \pm 0,09)$  мкг/г. Показник співвідношення Zn/Cu становив 8,83 %, що свідчило про незначне підвищення активності антиоксидантної системи легень паралельно з дорослішанням організму тварин.

Зміни морфометричних показників у щурів віком 6 місяців такі: маса тіла щурів збільшилася на 77,7 % порівняно з 2-місячними. Абсолютна маса легень становила  $(2,23 \pm 0,02)$  г, а абсолютний об'єм легень залишався без змін і становив  $(2,4 \pm 0,1)$  см<sup>3</sup>. Індекс відносної маси та об'єму легень становив  $(1,24 \pm 0,009)$  та  $(1,33 \pm 0,01)$  відповідно. Щільність легеневої тканини збільшилася на 27,3 %. Середні показники ширини легеневої альвеоли  $(69,5 \pm 0,14)$  мкм, глибини легеневої альвеоли  $(54,2 \pm 0,17)$  мкм, ширини входу в альвеолу  $(38,8 \pm 0,22)$  мкм, ширини провідного відділу респіраторної бронхіоли  $(67,04 \pm 0,81)$  мкм та середньої товщини міжальвеолярної перегородки  $(6,08 \pm 0,15)$  мкм мали тенденцію до збільшення порівняно з аналогічними числовими значеннями вищезазначених структур у щурів п'яти місяців. Співвідношення ширини входу легеневої альвеоли до глибини альвеоли (А) становило 0,72, співвідношення ширини провідного відділу респіраторної бронхіоли до глибини альвеоли (Б) – 1,24.

Ультрамiкрометричнi вимiри загальноi товщини повітряно-кров'яного бар'єра такі: –  $(414,2 \pm 0,9)$  нм, на частку товщини відростка альвеолоцита I типу та ендотеліоцита припадало  $(167,75 \pm 0,17)$  нм (40,49 %) та  $(167,8 \pm 0,93)$  нм (40,49 %) відповідно. Показник товщини інтерстиціального простору дещо збільшився і становив  $(79,6 \pm 0,2)$  нм (19,02 % від загальної товщини аерогематичного бар'єра).

Під час проведення морфометричних вимірювань легеневих судин одержали такі показники: ТСС становила  $(36,0 \pm 0,14)$  мкм; ПЛФ –  $(380,7 \pm 0,74)$  мкм. На комп'ютерній томографії (КТ) органів грудної клітки змін із боку легень та лімфатичних вузлів верхнього та нижнього середостіння не було виявлено (рис. 3.5). Глюкоза в крові натщесерце становила  $(6,0 \pm 0,1)$  ммоль/л, рівень НbА1С –  $(4,5 \pm 0,04)$  %.



Рис. 3.5 – КТ органів грудної клітки інтактного щура віком 6 місяців:  
1 – лімфатичний вузол верхнього середостіння

Мікроелементний склад легень 6-місячних щурів залишився без істотних змін порівняно з 2-місячними. Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu становив 8,54, що свідчило про сталість показника.

У 7 місяців маса тіла щурів збільшилася в 1,9 раза порівняно з 2-місячними. Абсолютна маса легень становила  $(2,25 \pm 0,06)$  г, а абсолютний об'єм легень –  $(2,4 \pm 0,12)$  см<sup>3</sup>. Індекс відносної маси легень збільшився у 2,2 раза, відносний

об'єм легень зменшився в 1,6 раза. Щільність легеневої тканини збільшилася в 1,8 раза. Ширина легеневої альвеоли ( $69,6 \pm 0,2$ ) мкм, глибина легеневої альвеоли ( $54,4 \pm 0,32$ ) мкм збільшилися на 5,4 та 4,4 % відповідно. Ширина входу в легеневу альвеолу ( $39,0 \pm 0,26$ ) мкм зросла в 1,3 раза порівняно з такою у щурів віком 2 місяці. Ширина провідного відділу респіраторної бронхіоли зросла на 27,6 %, середня товщина міжальвеолярної перегородки збільшилася в 1,9 раза. Співвідношення А – 0,72 (зростання показника в 1,2 раза), співвідношення Б – 1,25. Під час ультрамікрометрії повітряно-кров'яного бар'єра було визначено, що його загальна товщина становила ( $414,2 \pm 0,63$ ) нм, на товщину відростка альвеолоцита І типу припадало ( $166,8 \pm 0,8$ ) нм (40,3 %), товщину ендотеліюцита в його без'ядерній ділянці – ( $167,8 \pm 0,04$ ) нм (40,51 %), товщину інтерстиціального простору – ( $79,6 \pm 0,49$ ) нм (19,19 %).

Під час проведення морфометричних вимірювань легеневих судин одержали такі показники: товщина стінки судин збільшилася порівняно зі щурами віком 2 місяці в 1,1 раза; товщина комплексу інтима + медіа – в 1,3 раза; товщина м'язового шару також зросла в 1,3 раза; товщина *t. externa* – в 1,2 раза. Розмір легеневих лімфоїдних фолікулів зменшився на 15,3 %. Глюкоза в крові натщесерце становила – ( $6,3 \pm 0,1$ ) ммоль/л, рівень HbA1C – ( $5,1 \pm 0,08$ ) %.

Біоелементний склад легень щурів у 7 місяців змінювався таким чином порівняно з двомісячними: калій збільшився на 0,3 %; залізо та магній зменшилися на 0,68 і 0,9 %, відповідно; натрій, мідь, цинк та марганець залишалися без змін. Показник співвідношення Zn/Cu становив 8,6.

Органометричні показники щурів 9 місяців незначно збільшилися порівняно зі щурами 7-місячного віку. Маса тіла тварин становила ( $193,2 \pm 0,13$ ) г. Абсолютна маса легень становила ( $1,76 \pm 0,03$ ) г, а абсолютний об'єм легень – ( $2,4 \pm 0,1$ ) см<sup>3</sup>. Індекс відносної маси легень становив ( $1,03 \pm 0,008$ ), показник відносного об'єму збільшився на 11,9 %. Ширина альвеоли ( $69,3 \pm 0,14$ ) мкм, глибина альвеоли ( $53,9 \pm 0,73$ ) мкм, ширина входу в альвеолу ( $38,7 \pm 0,14$ ) мкм, ширина провідного відділу респіраторної бронхіоли ( $63,53 \pm 0,32$ ) мкм та середня товщина

міжальвеолярної перегородки ( $5,4 \pm 0,1$ ) мкм майже не змінилися. Співвідношення А – 0,72, співвідношення Б – 1,2. Під час ультрамікрометрії повітряно-кров'яного бар'єра було визначено, що його загальна товщина становила ( $420,2 \pm 1,1$ ) нм, на товщину відростка альвеолоцита І типу припадало ( $169,5 \pm 0,51$ ) нм (40,3 %), товщину ендотеліюцита в його без'ядерній ділянці – ( $168,7 \pm 0,41$ ) нм (40,14 %), на товщину інтерстиціального простору – ( $82,0 \pm 0,45$ ) нм (19,56 %).

Під час проведення морфометричних вимірювань легеневих судин одержали такі дані: товщина стінки судин практично не відрізнялася від такої в щурів віком 7 місяців і становила ( $36,0 \pm 0,08$ ) мкм; товщина комплексу інтима + медіа – ( $22,01 \pm 0,14$ ) мкм, товщина м'язового шару – ( $22,0 \pm 0,15$ ) мкм; товщина t. externa – ( $14,0 \pm 0,14$ ) мкм. Розмір лімфоїдних фолікулів становив ( $380,4 \pm 0,5$ ) мкм. Глюкоза в крові натщесерце становила ( $3,5 \pm 0,1$ ) ммоль/л, рівень HbA1C – ( $4,0 \pm 0,04$ ) %.

Мікроелементний склад легень щурів у 9 місяців залишався без істотних змін порівняно із 7-місячними. Показник співвідношення Zn/Cu становив 8,6.

Маса тіла щурів 10 місяців збільшилася на 0,45 % порівняно з 9-місячними. Абсолютна маса легень становила ( $2,23 \pm 0,02$ ) г, абсолютний об'єм легень – ( $2,4 \pm 0,1$ ) см<sup>3</sup>. Індекс відносної маси та об'єму легень становив ( $1,24 \pm 0,009$ ) та ( $1,33 \pm 0,01$ ) відповідно. Щільність легеневої тканини становила ( $0,93 \pm 0,01$ ) г/см. Ширина альвеоли ( $69,5 \pm 0,14$ ) мкм, глибина альвеоли ( $54,2 \pm 0,17$ ) мкм, ширина входу альвеоли ( $38,8 \pm 0,22$ ) мкм та ширина провідного відділу респіраторної бронхіоли ( $63,7 \pm 0,51$ ) мкм залишалися практично незмінними. Середня товщина міжальвеолярної перегородки збільшилася на 12,6 %. Співвідношення А – 0,72, співвідношення Б – 1,18. Під час ультрамікрометрії аерогематичного бар'єра визначено, що його загальна товщина становила ( $420,23 \pm 1,5$ ) нм, з яких на товщину відростка альвеолоцита І типу припадало ( $168,7 \pm 0,8$ ) нм (40,1 %), товщина ендотеліюцита в його без'ядерній ділянці становила ( $169,63 \pm 0,8$ ) нм (40,4 %), а товщина інтерстиціального простору – ( $82,0 \pm 0,81$ ) нм (19,55 %). Морфометричні показники легеневих артерій практично не змінилися порівняно з



такими у щурів 9 місяців. Розмір лімфоїдних фолікулів становив  $(380,7 \pm 0,74)$  мкм, що свідчило про збільшення показника на 0,08 %. Глюкоза в крові натщесерце становила  $(6,0 \pm 0,1)$  ммоль/л, рівень HbA1C –  $(4,5 \pm 0,04)$  %.

Мікроелементний склад легень щурів у 10 місяців залишився без істотних змін порівняно з 9-місячними. Показник коефіцієнта співвідношення Zn/Cu становив 8,8.

Маса тіла щурів 11 місяців збільшилася на 2,7 % порівняно з 9-місячними. Абсолютна маса легень становила  $(2,25 \pm 0,06)$  г, абсолютний об'єм легень –  $(2,4 \pm 0,06)$  см<sup>3</sup>. Індекс відносної маси та об'єму легень становив  $(1,18 \pm 0,006)$  та  $(1,2 \pm 0,02)$  відповідно. Щільність легеневої тканини становила  $(0,94 \pm 0,01)$  г/см. Ширина альвеоли  $(69,6 \pm 0,2)$  мкм, глибина альвеоли  $(54,4 \pm 0,32)$  мкм, ширина входу в альвеоли  $(39,0 \pm 0,26)$  мкм збільшилися приблизно на 0,8 %. Середня товщина міжальвеолярної перегородки збільшилась на 12,9 %, ширина провідного відділу респіраторної бронхіоли зросла на 10,5 %. Співвідношення А – 0,71, співвідношення Б – 1,18. Під час ультрамікрометрії аерогематичного бар'єра визначено, що його загальна товщина становила  $(420,37 \pm 1,2)$  нм, з яких на товщину відростка альвеолоцита І типу припадало  $(168,71 \pm 0,8)$  нм (40,1 %), товщина ендотеліюцита в його без'ядерній ділянці становила  $(169,65 \pm 0,8)$  нм (40,36 %), а товщина інтерстиціального простору –  $(82,1 \pm 0,48)$  нм (19,54 %).

Під час проведення морфометричних вимірювань легневих судин були отримані такі дані: товщина стінки судин збільшилась порівняно зі щурами віком 9 місяців на 2,9 %; товщина комплексу інтима + медіа і товщина м'язового шару не змінилися; товщина t. externa зросла на 5,4 %, що пов'язано з початковими явищами колагенізації. Розмір лімфоїдних фолікулів збільшився на 2,44 %. Глюкоза в крові натщесерце становила  $(6,3 \pm 0,1)$  ммоль/л, рівень HbA1C –  $(5,1 \pm 0,04)$  %.

В 11 місяців у тварин у легнях зростала концентрація магнію на 0,35 % та зменшувалася кількість міді та марганцю на 10,8 та 2,7 % відповідно порівняно з

аналогічними в щурів віком 9 місяців. Показник коефіцієнта співвідношення Zn/Cu становив 9,7, що свідчило про зростання показника на 10,2 %.

Маса тіла щурів 12 місяців збільшилася на 5,2 % порівняно з 9-місячними. Абсолютна маса легень становила  $(2,2 \pm 0,1)$  г, а абсолютний об'єм легень –  $(2,5 \pm 0,06)$  см<sup>3</sup>. Індекс відносної маси та об'єму легень становив  $(1,14 \pm 0,006)$  та  $(1,25 \pm 0,02)$  відповідно. Щільність легеневої тканини зменшилася на 1,1 %. Ширина альвеоли  $(69,8 \pm 0,26)$  мкм збільшилася на 29,4 %, глибина альвеоли – на 0,73 %  $(54,5 \pm 0,27)$  мкм, ширина входу альвеоли – на 1,5 %  $(39,2 \pm 0,21)$  мкм та ширина провідного відділу респіраторної бронхіоли – на 4,9 %  $(65,2 \pm 0,62)$  мкм. Середня товщина міжальвеолярної перегородки збільшилася на 5,3 %. Співвідношення А – 0,72, співвідношення Б – 1,15. Під час ультрамікрометрії аерогематичного бар'єра визначено, що його загальна товщина становила  $(420,7 \pm 1,2)$  нм, з яких на товщину відростка альвеолоцита І типу припадало  $(168,72 \pm 0,9)$  нм (40,1 %), товщина ендотеліоцита в його без'ядерній ділянці становила  $(169,7 \pm 0,8)$  нм (40,34 %), товщина інтерстиціального простору –  $(82,3 \pm 0,41)$  нм (19,56 %).

Під час проведення морфометричних вимірювань легеневих судин були одержані такі дані: товщина стінки судин збільшилася порівняно зі щурами віком 9 місяців на 15,3 %; товщина комплексу інтима + медіа становила  $(22,3 \pm 0,21)$  мкм, що свідчило про сталість показника; товщина м'язового шару збільшилася на 0,2 %; товщина t. externa збільшилася на 40,4 %. Розмір лімфоїдних фолікулів збільшився на 10,4 %. Глюкоза в крові натщесерце становила  $(6,6 \pm 0,1)$  ммоль/л, рівень HbA1C –  $(5,0 \pm 0,04)$  %.

Біоелементний склад легень щурів у 12 місяців залишився без істотних змін порівняно з 9-місячними, за винятком рівня магнію, що збільшився на 0,45 %, та міді й марганцю, які зменшилися на 23,1 і 2,7 % відповідно. Показник коефіцієнта співвідношення Zn/Cu становив 10,0.

Вага щурів у 13 місяців збільшилася в 1,1 раза порівняно з 9-місячними. Абсолютна маса легень становила  $(2,3 \pm 0,1)$  г, а абсолютний об'єм легень –

( $2,7 \pm 0,2$ ) см<sup>3</sup>, збільшення показників в 1,1 та 1,2 раза відповідно. Індекс відносної маси зменшився на 6,9 %, а індекс відносного об'єму легень збільшився на 1,5 %. Щільність легеневої тканини зменшилася в 1,1 раза. Ширина альвеоли збільшилася на 30,1 % ( $90,0 \pm 0,2$ ) мкм, глибина альвеоли – на 1,8 % ( $54,6 \pm 0,21$ ) мкм, ширина входу альвеоли – на 3,6 % ( $39,6 \pm 0,18$ ) мкм, середня товщина міжальвеолярної перегородки – на 6,9 % ( $6,4 \pm 0,13$ ) мкм порівняно зі щурами 9 місяців. Ширина провідного відділу респіраторної бронхіоли становила ( $66,8 \pm 0,04$ ) мкм. Співвідношення А – 0,72, співвідношення Б – 1,22. Ультрамикрометричні показники компонентів повітряно-кров'яного бар'єра були такими: загальна товщина становила ( $420,83 \pm 0,79$ ) нм, з яких на товщину відростка альвеолоцита І типу припадало ( $167,04 \pm 0,08$ ) нм (39,7 %), товщина ендотеліоцита в його без'ядерній ділянці становила ( $170,02 \pm 1,1$ ) нм (40,4 %), а товщина інтерстиціального простору – ( $83,8 \pm 0,25$ ) нм (19,9 %).

Під час проведення морфометричних вимірювань легневих судин були одержані такі показники: товщина стінки судин збільшилася порівняно зі щурами віком 9 місяців у 1,2 раза; товщина комплексу інтима + медіа і товщина м'язового шару не змінилися; товщина *t. externa* збільшилася в 1,4 раза. Розмір лімфоїдних фолікулів збільшився на 10,4 %. Глюкоза в крові натщесерце становила ( $6,6 \pm 0,1$ ) ммоль/л, рівень НbA1C – ( $4,9 \pm 0,08$ ) %.

Мікроелементний склад легень щурів у 13 місяців характеризується зменшенням концентрації міді на 8,5 % та марганцю – на 2,0 %, незначно збільшилася кількість заліза, магнію та цинку. Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu становив 10,9.

У 14 місяців маса тіла щурів збільшилася на 6,7 % порівняно з 9-місячними. Абсолютна маса легень становила ( $2,42 \pm 0,04$ ) г, а абсолютний об'єм легень – ( $2,8 \pm 0,1$ ) см<sup>3</sup>. Індекс відносної маси та відносного об'єму легень становив ( $1,16 \pm 0,008$ ) та ( $1,35 \pm 0,01$ ). Щільність легеневої тканини збільшилася на 17,8 %. Ширина альвеоли ( $90,4 \pm 0,3$ ) мкм, глибина альвеоли ( $55,2 \pm 1,36$ ) мкм, ширина входу в альвеоли ( $40,2 \pm 0,54$ ) мкм, середня товщина міжальвеолярної перегородки

( $6,5 \pm 0,05$ ) мкм та ширина провідного відділу респіраторної бронхіоли ( $75,12 \pm 0,41$ ) мкм збільшилися порівняно з такими показниками у щурів віком 9 місяців практично в 1,5 раза. Співвідношення А – 0,72, співвідношення Б – 1,36. Загальна товщина повітряно-кров'яного бар'єра становила ( $421,22 \pm 1,1$ ) нм, з яких на товщину відростка альвеолоцита І типу припадало ( $167,1 \pm 1,3$ ) нм (39,7 %), товщина ендотеліоцита в його без'ядерній ділянці становила ( $170,0 \pm 0,6$ ) нм (40,4 %), а товщина інтерстиціального простору – ( $84,1 \pm 0,8$ ) нм (19,9 %).

Під час проведення морфометричних вимірювань легеневих судин одержали такі дані: товщина стінки судин збільшилася порівняно зі щурами віком 9 місяців на 16,1 %; товщина комплексу інтима + медіа – на 1,3 %; товщина м'язового шару – на 0,9 %; товщина *t. externa* – на 39,3 %. Розмір лімфоїдних фолікулів збільшився на 13,06 %. Глюкоза крові натщесерце становила – ( $6,6 \pm 0,1$ ) ммоль/л, рівень НbA1C – ( $5,2 \pm 0,04$ ) %. Мікроелементний склад легень щурів у 14 місяців незначно відрізнявся від такого в 9 місяців (невелике зростання концентрації натрію, калію, заліза, магнію, цинку та зменшення міді на 24,1 % і марганцю – на 4,08 %). Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu становив 10,9.

У 21 місяць маса тіла щурів становила ( $220,2 \pm 0,19$ ) г та залишалася майже сталою у віці з 22 до 23 місяців і становила ( $224,9 \pm 1,11$ ) г та ( $226,2 \pm 0,8$ ) г. У 26 місяців вага тварин становила ( $229,4 \pm 0,36$ ) г. Загальна абсолютна маса легень становила ( $2,98 \pm 0,04$ ) г, а абсолютний об'єм – ( $5,74 \pm 0,03$ ) см<sup>3</sup>.

Індекси відносної маси та об'єму легень змінювалися і коливалися від ( $1,42 \pm 0,005$ ) до ( $1,29 \pm 0,005$ ) та від ( $2,6 \pm 0,03$ ) до ( $2,5 \pm 0,03$ ), що характерно для вікових змін легень. Водночас максимальна щільність легеневої тканини становила до ( $0,55 \pm 0,0008$ ) г/см<sup>3</sup> у віці щурів 21 місяць.

Найбільш помітні зміни виявлені під час мікроморфометрії з 21 до 26 місяців: ширина альвеол збільшилася ( $58,2 \pm 0,1$ ) мкм, глибина альвеол зменшилася з ( $55,2 \pm 1,36$ ) мкм до ( $50,5 \pm 0,1$ ) мкм, показник ширини входу альвеол збільшився до ( $51,2 \pm 0,06$ ) мкм, ширина провідного відділу респіраторної бронхіоли зростала до ( $61,5 \pm 0,61$ ) мкм. Це свідчить про прогресування емфізематозних змін поряд зі

зростанням віку тварин. Співвідношення А та Б становили для тварин старечого віку  $(0,93 \pm 0,006)$  та  $(1,11 \pm 0,004)$  відповідно. Вікові особливості легень характеризувалися підвищеною їх пневматизацією на тлі зменшення кількості еластинових та появи колагенових волокон у складі міжальвеолярних перегородок.

Середня товщина міжальвеолярної перегородки у 21-місячних щурів збільшилася порівняно з 9-місячними тваринами в 1,5 раза (до  $(8,5 \pm 0,09)$  мкм), що спостерігалось на тлі загального зростання повітряності легень, але до 26-місячного віку відбулось її стоншення до  $(7,95 \pm 0,09)$  мкм (на 0,63 %).

Під час ультрамікроскопічного дослідження прогресивно збільшилася товщина інтерстиціального простору, яка у тварин віком 21–26 місяців була більшою на 42,7 % від аналогічного показника у щурів віком 9 місяців. Зростав уміст колагенових волокон у зовнішній оболонці легеневої артерії м'язового типу, спостерігалось розволокнення у *t. interna*.

Під час проведення морфометричних вимірювань легеневої судин щурів старечого віку (26 місяців) одержали такі показники: товщина стінки судин становила  $(45,1 \pm 0,13)$  мкм; товщина комплексу інтима + медіа становила  $(23,1 \pm 0,09)$  мкм; товщина м'язового шару також зросла до  $(22,0 \pm 0,04)$  мкм; товщина *t. externa* – до  $(22,0 \pm 0,04)$  мкм, що пов'язано із заміщенням еластичних волокон на колагенові та їх гіперплазією.

Розмір лімфоїдних фолікулів зменшився з  $(430,3 \pm 0,06)$  до  $(419,7 \pm 0,48)$  мкм. Глюкоза в крові натщесерце становила  $(6,5 \pm 0,02)$  ммоль/л, рівень HbA1C –  $(4,0 \pm 0,001)$ .

Під час спектрального дослідження хімічного складу легень щурів старечого віку середній вміст біоелементів такий: натрію –  $(446,03 \pm 0,02)$  мкг/г, калію –  $(2330,2 \pm 1,09)$  мкг/г, магнію –  $(348,7 \pm 3,04)$  мкг/г, міді –  $(5,0 \pm 0,2)$  мкг/г, заліза –  $(132,1 \pm 3,03)$  мкг/г, цинку –  $(45,7 \pm 0,91)$  мкг/г, марганцю –  $(1,42 \pm 0,23)$  мкг/г. Показник коефіцієнта співвідношення Zn/Cu становив із 9,5 до 8,8.

### 3.2 Морфологічна характеристика легеневої тканини щурів молодого віку за умови хронічної експериментальної гіперглікемії

З першої доби експерименту у тварин спостерігали класичні симптоми гіперглікемії: полідипсію, поліфагію та поліурію; 21,2 % щурів загинуло внаслідок гіпо- чи гіперглікемічної коми впродовж перших 30 діб експерименту.

**3.2.1 Морфологія тканини легень на 30-ту добу експерименту.** Маса тварин після першого місяця експериментальної гіперглікемії значно зменшилася порівняно з інтактними тваринами і становила  $(93,1 \pm 0,47)$  г ( $p < 0,05$ ), її дефіцит складав 19,02 %. Такі органометричні показники легень, як абсолютна маса, абсолютний об'єм та щільність легеневої тканини, на 30-ту добу експерименту не виявили достовірних відхилень від аналогічних у контрольній групі щурів. ВОЛ та ВМЛ зростали у зв'язку з різким схудненням тварин за умов експериментальної гіперглікемії, їх показники становили  $(2,14 \pm 0,01)$  та  $(1,12 \pm 0,01)$  відповідно. Показник ША за умов гіперглікемії незначно, але достовірно збільшився порівняно з інтактними тваринами і становив  $(68,3 \pm 0,49)$  мкм ( $p < 0,05$ ). Різко зросли показники ШПБ та майже вдвічі ТМП уже після 30 діб експериментальної гіперглікемії і становили відповідно  $(61,05 \pm 0,75)$  та  $(6,3 \pm 0,02)$  мкм ( $p < 0,05$ ). Показники співвідношення А та Б зросли у зв'язку зі збільшенням ширини термінальної бронхіоли і становили  $(0,77 \pm 0,01)$  та  $(1,16 \pm 0,01)$  мкм відповідно (рис. 3.6).

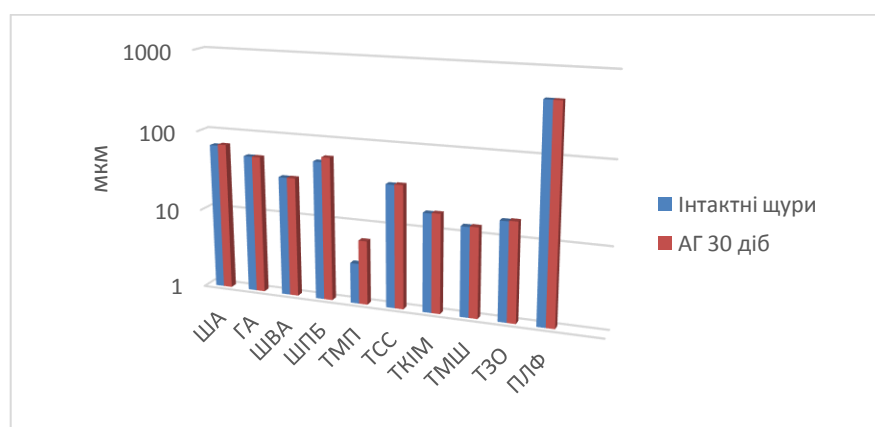


Рис. 3.6 – Мікроморфометричні показники структурних компонентів легеневої тканини щурів молодого віку інтактної групи та за умов хронічної гіперглікемії терміном 30 діб

Під час світломікроскопічного дослідження препаратів легеневої тканини встановлено, що в складі міжальвеолярних перегородок траплялася незначна кількість зрілих колагенових волокон. Відзначалася незначна гіпертрофія легневих лімфоїдних фолікулів із вираженою васкуляризацією. Під час спектрохімічного аналізу легень виявлено достовірне підвищення рівня заліза до  $(135,3 \pm 0,02)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ), міді – до  $(8,11 \pm 0,01)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ), цинку – до  $(136,7 \pm 0,02)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ), магнію – до  $(360,8 \pm 0,2)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ), марганцю – до  $(2,43 \pm 0,02)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ); рівень калію знизився в 4,5 раза і становив  $(2200,3 \pm 0,23)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.7). Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu становив 16,8.

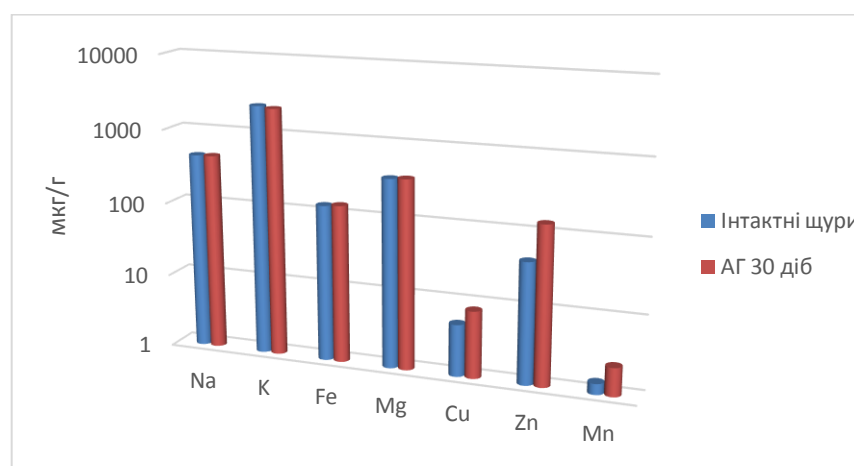


Рис. 3.7 – Показники макро- та мікроелементного складу легеневої тканини інтактних щурів і тварин молодого віку за умов хронічної гіперглікемії терміном 30 діб

Під час гістологічного дослідження легневих судин видимих змін не було виявлено. Морфометричні вимірювання їх показали незначне потовщення стінки судин порівняно з інтактними щурами на 1,8 % за рахунок незначної гіпертрофії всіх складових (*t. interna*, *t. media*, *t. externa*), що в числових показниках становило: ТКІМ –  $(17,13 \pm 0,02)$  мкм, ТМШ –  $(17,03 \pm 0,02)$  мкм, ТЗО –  $(13,1 \pm 0,02)$  мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Середній рівень глюкози в крові на 30-ту добу експерименту становив  $(19,3 \pm 0,2)$  ммоль/л, глікозильованого гемоглобіну –  $(7,1 \pm 0,05)$  % ( $p < 0,05$ ), що

відповідало тяжкому ступеню гіперглікемії. Під час мікроскопічного дослідження напівтонких зрізів легеневої тканини встановлено зменшення кількості альвеолоцитів III типу та макрофагів у полях зору (рис. 3.8), що свідчило про порушення діяльності АГБ і захисної функції легень. Альвеолоцити I типу були розміщені на базальній мембрані, що безпосередньо контактувала з базальною мембраною кровоносного капіляра, і становили 90 % альвеолярної поверхні.

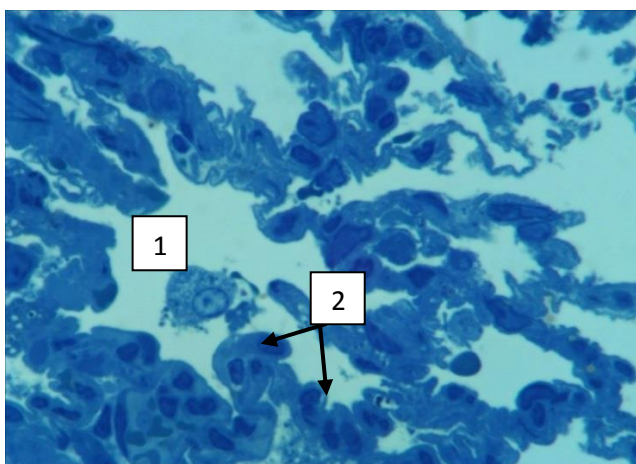


Рис. 3.8 – Легенева тканина щура молодого віку з терміном алоксанової гіперглікемії 30 діб. Контрастування толуїдиновим синім;  $\times 1\ 000$ : 1 – макрофаг у просвіті альвеоли; 2 – альвеолоцити I типу

Під час дослідження ультратонких зрізів легеневої паренхіми на 30-ту добу експерименту виявлено, що альвеолоцити I типу мали типову будову: більшу частину цитоплазми займає ядро овальної форми, яке містить ядерця. Ядерна мембрана описує нерівні контури за рахунок наявності випинання каріолеми. Мітохондрії (від 3 до 8) в основному згруповані навколо ядра. Матрикс місцями просвітлений, особливо в мітохондріях.

Під час мікроморфометричного дослідження АГБ було виявлено його незначне, але достовірне потовщення на 0,6 % порівняно з інтактною групою ( $420,21 \pm 0,9$ ) нм ( $p < 0,05$ ) в основному за рахунок гіперплазії колагенових волокон в інтерстиції легень.

Значні зміни відбулись у пневмоцитах II типу: 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 незначно була розширена. У різних полях зору в межах однієї альвеоли спостерігались альвеолоцити II типу різного ступеня зрілості. Кількість мітохондрій зменшилася.

**3.2.2 Морфологія тканини легень на 60-ту добу експерименту.** На 60-ту добу експериментальної хронічної гіперглікемії тварини додали у вазі ( $119,3 \pm 0,02$  г ( $p < 0,05$ )), але дефіцит маси тіла порівняно з контрольними щурами становив 10,5 %.

Такі органомеричні параметри легень як абсолютна маса, абсолютний об'єм та щільність легеневої тканини, порівняно з інтактними тваринами достовірно не змінилася. ВМЛ та ВОЛ збільшилися за рахунок втрати ваги тварин за умов хронічної гіперглікемії і становили відповідно ( $1,08 \pm 0,008$ ) та ( $1,76 \pm 0,1$ ) ( $p < 0,05$ ).

Зростали морфометричні показники ША, ГА, ШПБ та ТМП і становили ( $72,1 \pm 0,46$ ) мкм ( $p < 0,05$ ), ( $53,6 \pm 0,4$ ) мкм ( $p < 0,05$ ), ( $62,003 \pm 0,16$ ) мкм ( $p < 0,05$ ) та ( $6,9 \pm 0,04$ ) мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно, що свідчило про початкові емфізематозні зміни в поєднанні з фіброзними змінами легеневої стромы. Показник співвідношення Б зріс до ( $1,58 \pm 0,02$ ) ( $p \leq 0,05$ ) (рис. 3.9).

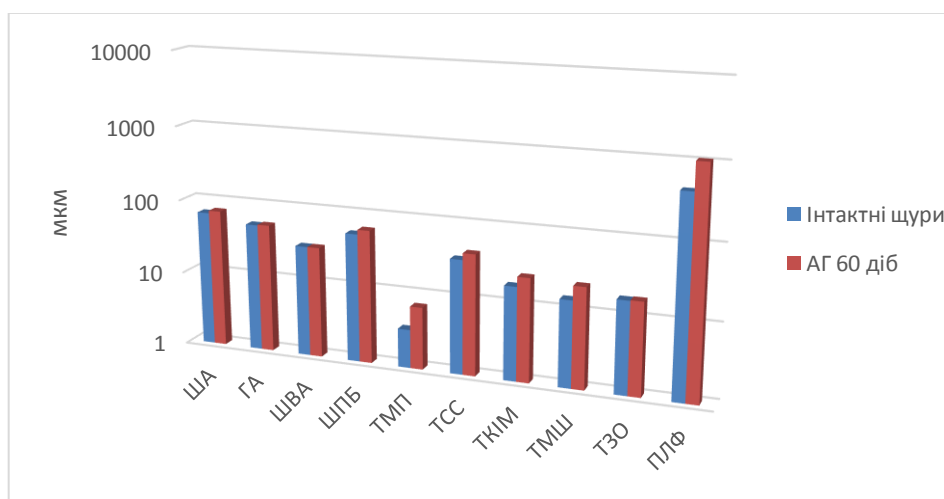


Рис. 3.9 – Мікроморфометричні показники структурних компонентів легеневої тканини щурів молодого віку інтактної групи та за умов алоксанової гіперглікемії терміном 60 діб

Під час гістологічного дослідження зразків легеневої тканини виявлено повнокров'я, потовщення міжальвеолярних перегородок із поодинокими включеннями колагенових волокон в їх складі.

Просвіт альвеол – вільний. Перибронхіально – скупчення лімфоїдної тканини, яка містила незначну кількість судин (рис. 3.10).

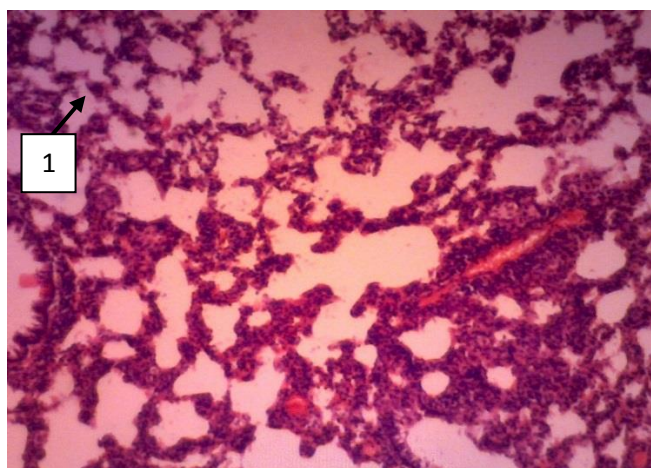


Рис. 3.10 – Легенева тканина щура молодого віку на 60-ту добу експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином;  $\times 100$ : 1 – потовщені та повнокровні міжальвеолярні перегородки

Макроелементний склад легень на 60-ту добу алоксанової гіперглікемії змінився таким чином: зростали показники заліза до  $(139,07 \pm 0,14)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ), магнію, міді, цинку та марганцю – до  $(361,2 \pm 1,76)$  ( $p < 0,05$ ),  $(8,15 \pm 0,01)$  ( $p < 0,05$ ),  $(138,2 \pm 0,33)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Рівень натрію і калію зменшився до  $(437,2 \pm 0,01)$  ( $p < 0,05$ ),  $(2185,7 \pm 0,21)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно, що у 2,1 та 6,6 раза менше за показники інтактних тварин (рис. 3.11).

Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu становив 16,95.

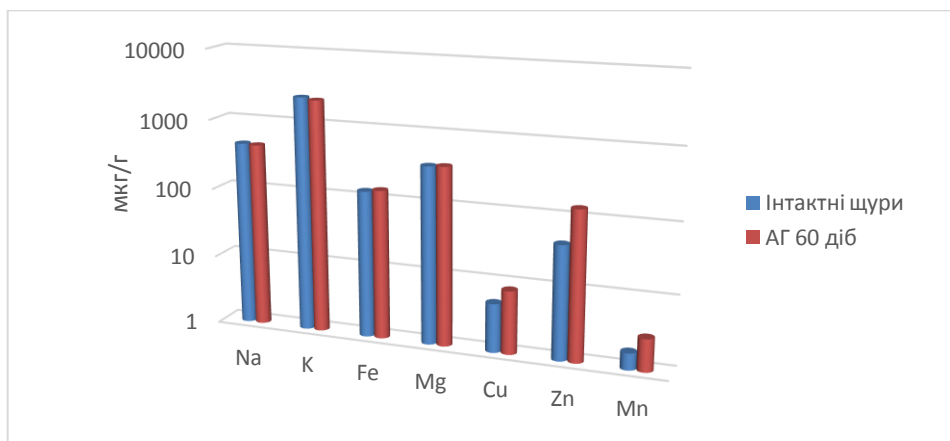


Рис. 3.11 – Показники макро- та мікроелементного складу легеневої тканини інтактних щурів і тварин молодого віку за умови алоксанової гіперглікемії терміном 60 діб

Товщина артерій м'язового типу збільшилася за рахунок гіпертрофії всіх шарів, незначно зростала кількість зрілих колагенових волокон у середній та зовнішній оболонках порівняно з інтактними щурами. Показник ТСС легневих артерій становив  $(41,8 \pm 0,02)$  мкм ( $p < 0,05$ ), відповідно збільшилася товщина її складових. ТКІМ становила  $(24,4 \pm 0,01)$  мкм ( $p < 0,05$ ), ТМШ –  $(22,3 \pm 0,02)$  мкм ( $p < 0,05$ ), ТЗО –  $(17,4 \pm 0,02)$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Морфометрія лімфоїдних вузликів свідчила про гіпертрофію до  $(1049,6 \pm 0,16)$  мкм ( $p < 0,05$ ), що практично вдвічі більше порівняно з інтактною групою.

На комп'ютерній томографії візуалізувалися гіпертрофовані лімфатичні вузли у верхньому та нижньому середостінні.

Середній рівень глюкози в крові на 60-ту добу експерименту становив  $(13,8 \pm 0,34)$  ммоль/л, глікозильованого гемоглобіну –  $(7,18 \pm 0,24)$  % ( $p < 0,05$ ), що відповідало середньому ступеню тяжкості гіперглікемії.

Ультрамiкроскопія напівтонких зрізів легеневої тканини показала відсутність кількісних клітинних змін порівняно з 30-ю добою експерименту. У цитоплазмі пневмоцитів спостерігали явища деструкції. У порожнині альвеол траплялися відшаровані клітини.

В альвеолоцитах II типу визначали ядра з фестончастим контуром, каріоплазматичними виростами та інвагінаціями, спостерігали конденсацію гетерохроматину. Кількість цитофосфоліпосом в осміюфільних тільцях зменшувалась. Осміюфільний матеріал містився у електронно-прозорих вакуолях, був нещільно запакованим та деформованим.

Часто траплялися спорожнілі аутофагічні вакуолі, а деякі містили поодинокі осміюфільні пластини. В ендотеліоцитах спостерігали процес набряку та просвітлення цитоплазми, що в результаті призвело до зміни їх конфігурації ( $170,02 \pm 0,02$ ) нм ( $p < 0,05$ ), це на 0,72 % ( $p < 0,05$ ) більше порівняно з 30-ю добою експерименту (рис. 3.12).

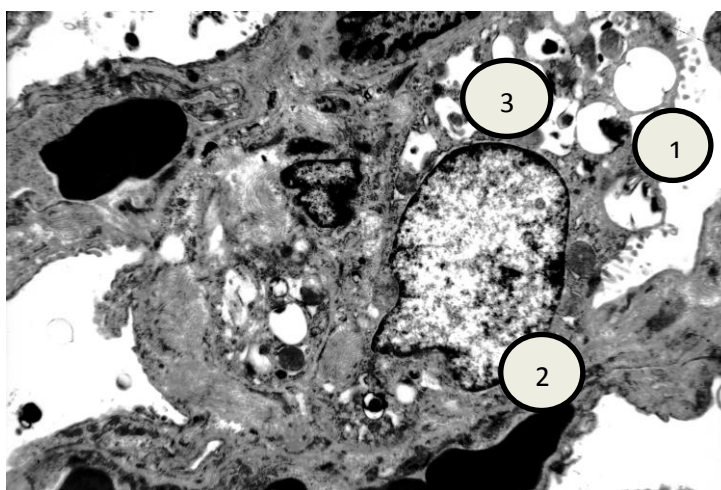


Рис. 3.12 – Ультраструктура легеневої тканини щура молодого віку з терміном алоксанової гіперглікемії 60 діб. Електронно-мікроскопічна фотографія. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю;  $\times 4\,000$ : 1 – спорожнілі аутофагічні вакуолі; 2 – ядро з фестончастим контуром; 3 – нещільно запакований осміюфільний матеріал

Альвеолоцити I типу мали незначну кількість піноцитозних везикул у навколоядерній ділянці та велику кількість – у без'ядерній частині відростків. Збільшився показник ТІ до ( $81,9 \pm 1,1$ ) нм ( $p < 0,05$ ), що на 2,12 % ( $p < 0,05$ ) більше за попередній термін експерименту, за рахунок гіперплазії колагенових волокон та деструктивних явищ.

**3.2.3 Морфологія тканини легень на 90-ту добу експерименту.** Маса тварин молодого віку на 90-ту добу експерименту порівняно з інтактними достовірно зменшилася на 11,2 % ( $p < 0,05$ ). Абсолютна маса, абсолютний об'єм легень щурів молодого віку в 3 місяці експериментальної гіперглікемії збільшилися на 9,2 % ( $p < 0,05$ ), 11,1 % ( $p < 0,05$ ) відповідно, ЩЛТ – зменшилася на 3,9 %. Показники відносної маси та об'єму значно збільшилися за рахунок достовірного зниження маси тіла тварин.

Морфометричні дослідження доводили достовірні збільшення ША, ШПБ, ТМП та ГА –  $(78,3 \pm 0,19)$  мкм ( $p < 0,05$ ),  $(63,5 \pm 0,51)$  мкм ( $p < 0,05$ ),  $(7,03 \pm 0,09)$  мкм і  $(55,8 \pm 0,14)$  мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно. Співвідношення А та Б зростали до  $(0,6 \pm 0,001)$  ( $p < 0,05$ ) та  $(1,23 \pm 0,02)$  відповідно ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.13).

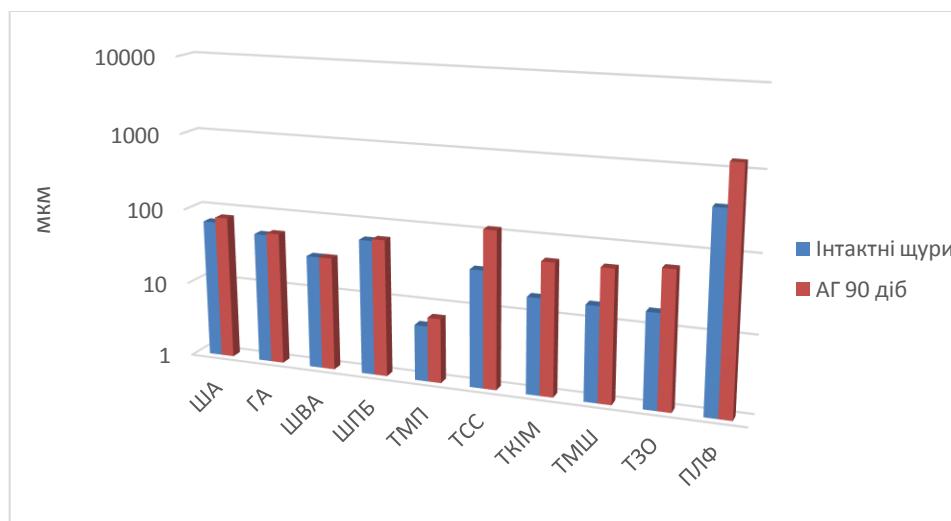


Рис. 3.13 – Мікрморфометричні показники структурних компонентів легеневої тканини щурів молодого віку інтактної групи і тварин за умов алоксанової гіперглікемії терміном 90 діб

Під час гістологічного дослідження зразків легеневої тканини було виявлено на тлі наростання емфізематозних змін легень наявність вогнищ альвеол, що спалися. Міжальвеолярні перегородки різної товщини: в ділянках розширених альвеол – тонкі, в ателектатичних – товсті та повнокровні. Просвіт альвеол – вільний.

Кровонаповнення слабе. У судинах – стаз. Перибронхіально, периваскулярно – різновеликі скупчення лімфоїдної тканини, що містили велику кількість судин.

Спектрохімічний аналіз легень за умов алоксанової гіперглікемії довів достовірне збільшення мікроелементного вмісту заліза до  $(141,02 \pm 0,29)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ), марганцю – до  $(3,05 \pm 0,1)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ), міді – до  $(8,21 \pm 0,62)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ), цинку – до  $(140,2 \pm 2,05)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ); рівень макроелементів, таких як магній, підвищився до  $(362,4 \pm 1,33)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ), натрію та калію знизився до  $(435,9 \pm 0,09)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) і  $(2179,91 \pm 1,33)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис. 3.14).

Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu становив 17,1.

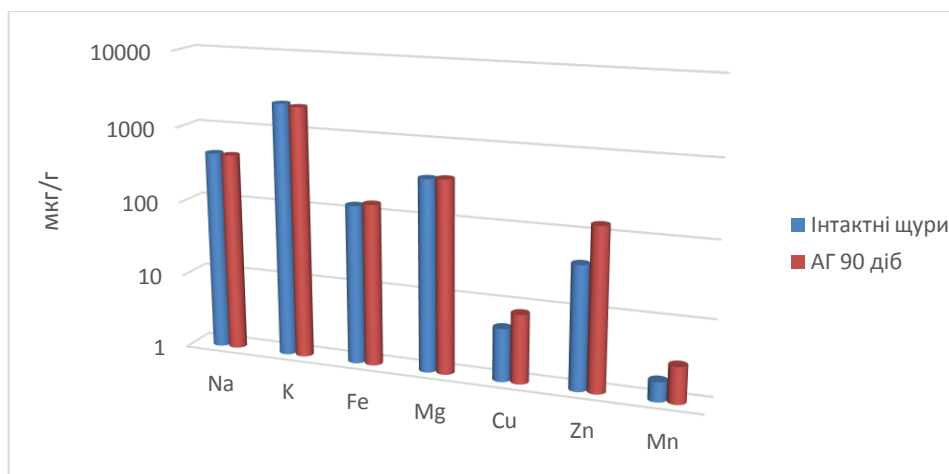


Рис. 3.14 – Показники макро- та мікроелементного складу легеневої тканини інтактних щурів і тварин молодого віку за умов алоксанової гіперглікемії терміном 90 діб

У легневих судинах щурів спостерігалось значне потовщення ТКІМ за рахунок гіперплазії міоцитів, плазматичного просочування і *t. externa*, а також за рахунок заміщення еластичних волокон на зрілі колагенові та їх гіпертрофії (рис. 3.15).

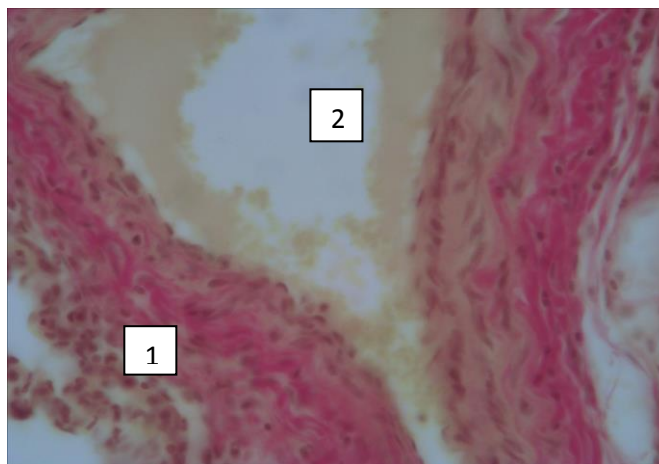


Рис. 3.15 – Легенева артерія щура молодого віку на 90-ту добу експерименту. Забарвлення за Ван-Гізон.  $\times 400$ : 1 – гіпертрофована зовнішня еластична мембрана; 2 – стаз у судині

Товщина судинної стінки легневих артерій значно збільшилася до  $(115,6 \pm 0,1)$  мкм ( $p < 0,05$ ) за рахунок потовщення її складових – комплексу інтима + медіа, зовнішньої оболонки – до  $(62,0 \pm 0,26)$  мкм ( $p < 0,05$ ) та  $(53,3 \pm 0,04)$  мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно.

На кінець третього місяця алоксанової гіперглікемії в органах імунної системи, а саме лімфодних фолікулах, відбулися гіперпластичні зміни, їх розміри переконливо збільшилися з  $(380,3 \pm 1,03)$  мкм ( $p < 0,05$ ) до  $(1330,0 \pm 0,08)$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Середній рівень глюкози в крові на 90-ту добу експерименту становив  $(13,3 \pm 0,31)$  ммоль/л, глікозильованого гемоглобіну –  $(8,1 \pm 0,26)$  % ( $p < 0,05$ ), що відповідало середньому ступеню тяжкості гіперглікемії.

Дослідження клітинного складу легеневої тканини при електронній мікроскопії щодо відмінних ознак із початковим терміном експерименту показало зростання макрофагів. На 90-ту добу експерименту до вищезазначених (у попередніх термінах експерименту) внутрішньоклітинних змін у легенях додалися такі: кількість мікроборсинок на поверхні альвеолоцитів II типу значно зменшувалася порівняно з 60-ю добою експерименту. Шорстка ендоплазматична сітка з апаратом Гольджі містили часточки осміюфільного апарату, що



вивільнялись у просвіт альвеол через плазмолему клітини. Значно зросла ТАБ порівняно з 60-ю добою експерименту на 7,8 % і становила  $(452,8 \pm 0,51)$  нм ( $p < 0,05$ ) за рахунок деструктивних змін в ендотеліоцитах ( $(179,8 \pm 0,61)$  нм ( $p < 0,05$ )) та гіперплазії колагенових волокон легеневого інтерстицію ( $(105,1 \pm 0,17)$  нм ( $p < 0,05$ )).

**3.2.4 Морфологія тканини легень на 120-ту добу експерименту.** Вага щурів молодого віку на 120-ту добу експерименту становила  $(145,2 \pm 0,14)$  г ( $p < 0,05$ ), що свідчило про дефіцит маси порівняно з інтактною групою на 17,1 % ( $p < 0,05$ ).

Органометричні параметри легень – абсолютна маса та абсолютний об'єм становили –  $(1,9 \pm 0,03)$  г та  $(2,65 \pm 0,1)$  см<sup>3</sup> відповідно.

Відносна маса та об'єм збільшилися у зв'язку зі зменшенням маси тіла тварин і становили  $(1,31 \pm 0,004)$  та  $(1,8 \pm 0,004)$  ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Показник щільності легеневої тканини зменшився на 2,8 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними тваринами.

Дослідження препаратів легень щурів прогресивного росту за допомогою світлового мікроскопа на 120-ту добу експерименту засвідчило таке: на тлі розвитку емфізематозних змін відзначалися ділянки малоповітряних альвеол, що напівспалися. Міжальвеолярні перегородки різної товщини, повнокровні. Просвіт альвеол – вільний.

Стінки судин потовщені, в їх просвіті – стаз (гіперагрегація тромбоцитів, еритроцитів, лейкоцитів). Концентрично навколо бронхів та бронхіол – скупчення лімфоїдної тканини у вигляді «муфт».

Товщина міжальвеолярної перегородки збільшилася в 1,5 раза і становила  $(8,0 \pm 0,04)$  мкм ( $p < 0,05$ ) за рахунок гіпертрофії колагену в складі легеневої стромы, склерозу й запусніння капілярів МП (за даними гістологічного дослідження) та деструктивних процесів в альвеолоцитах (рис. 3.16).



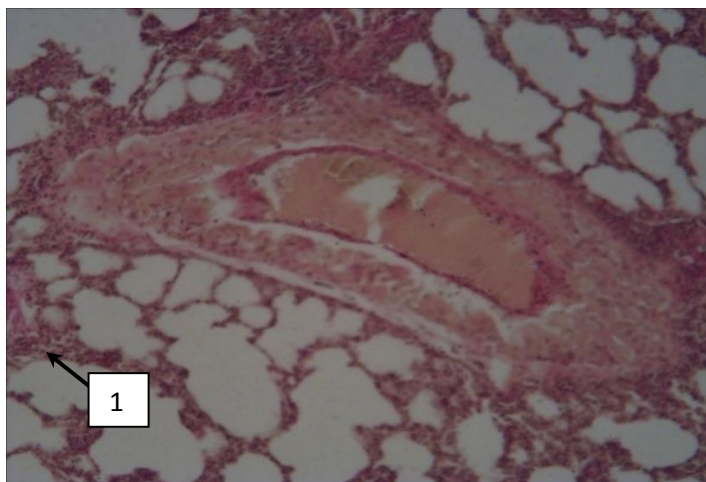


Рис. 3.16 – Легенева тканина щура молодого віку за умови експериментальної гіперглікемії терміном 120 діб. Забарвлення за Ван-Гізоном;  $\times 100$ : 1 – зрілі колагенові волокна в складі міжальвеолярних перегородок

ШВА збільшилася до  $(43,2 \pm 0,12)$  мкм ( $p < 0,05$ ), паралельно відбулося зменшення ГА до  $(49,6 \pm 0,07)$  мкм ( $p < 0,05$ ), що призвело до зростання показника співвідношення А до  $(1,12 \pm 0,007)$ . Відбулося зростання показника ША до  $(89,4 \pm 0,31)$  мкм ( $p < 0,05$ ), ШПБ – до  $(70,4 \pm 0,9)$  мкм ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.17). У результаті вищезазначених змін показник співвідношення Б також зростав і досягав значення  $(1,82 \pm 0,01)$  ( $p < 0,05$ ).

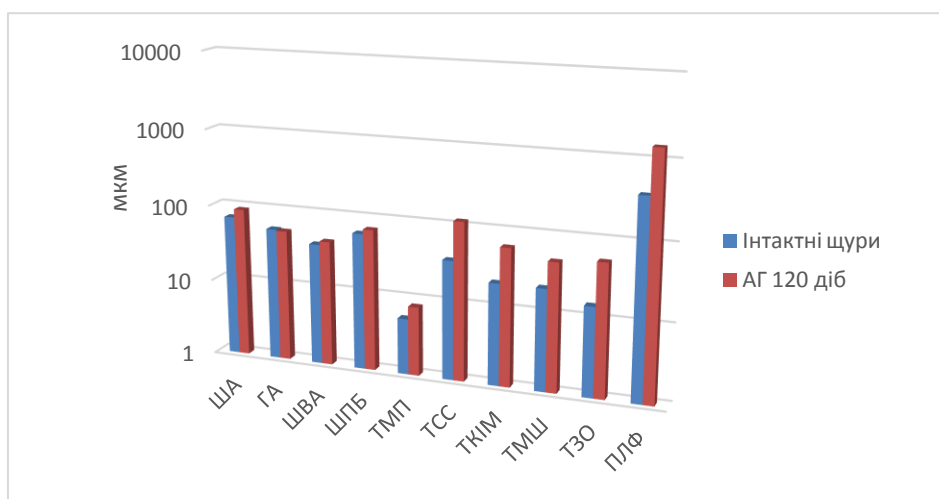


Рис. 3.17 – Мікроморфометричні показники структурних компонентів легеневої тканини щурів молодого віку інтактної групи і тварин за умови алоксанової гіперглікемії терміном 120 діб

Під час дослідження хімічного складу легень виявлено накопичення таких біоелементів, як залізо, магній, мідь, цинк і марганець, та паралельне зниження вмісту натрію й калію (рис. 3.18). Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu становив 17,3.

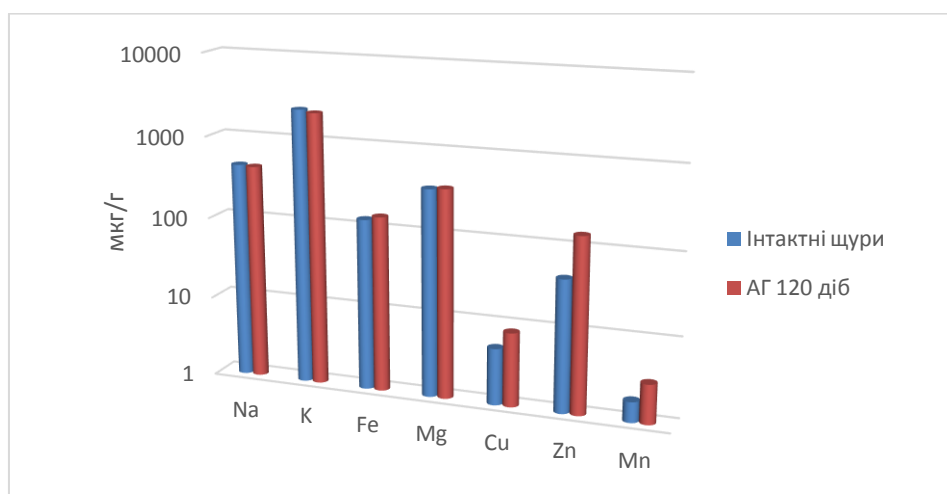


Рис. 3.18 – Показники макро- та мікроелементного складу легеневої тканини інтактних щурів і тварин молодого віку за умови алоксанової гіперглікемії терміном 120 діб

У легневих судинах під час світлооптичного дослідження спостерігали потовщення внутрішньої оболонки за рахунок прогресування явищ стазу та її розпушення і розпад на глибки.

Морфометричні показники легневих артерій свідчили про зростання показника ТСС до  $1(15,7 \pm 0,36)$  мкм ( $p < 0,05$ ) – товщина комплексу інтима + медіа становила  $(62,0 \pm 0,13)$  мкм ( $p < 0,05$ ); ТЗО збільшилася за рахунок гіперплазії та гіпертрофії колагенових волокон і становила  $(53,7 \pm 0,13)$  мкм ( $p < 0,05$ ). Розмір лімфоїдних фолікулів збільшився до  $(1430,1 \pm 0,12)$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Кількісний вміст макрофагів, які знаходились як у просвіті альвеол, так і в складі їх стінок, у легневій тканині зріс на 30% порівняно з початком експериментальної алоксанової гіперглікемії. Альвеолоцити II типу прогресивно проліферували порівняно з 90-ю добою експерименту. У цитоплазмі макрофагів виявляли велику кількість осміофільного матеріалу (рис. 3.19).

Ультрамiкрометричнi показники ТАБ свiдчили про його незначне потовщення порiвняно з 90-ю добою експерименту на 0,11 % ( $(453,31 \pm 0,04)$  мкм ( $p < 0,05$ )) за рахунок збiльшення всiх компонентiв.

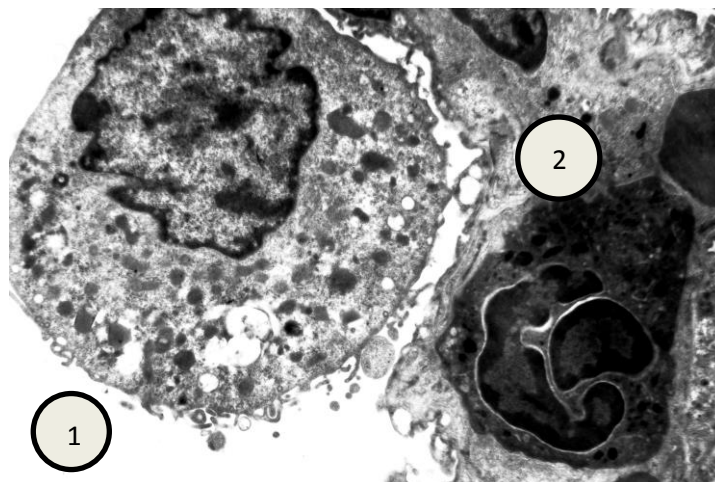


Рис. 3.19 – Ультраструктура легеневої тканини щура молодого вiку з термiном експериментальної гiперглікемiї 120 дiб. Електронно-мiкроскопiчна фотографiя. Контрастування уранiацетатом та цитратом свинцю;  $\times 4\ 000$ : 1 – альвеолярний макрофаг; 2 – нейтрофiл

Глюкоза в кровi у щурiв на 120-ту добу експерименту становила  $(13,5 \pm 0,1)$  ммоль/л ( $p < 0,05$ ), вiдсоток глікозильованого гемоглобiну –  $(8,6 \pm 0,08)$  % ( $p < 0,05$ ), що вiдповiдало середньому ступеню тяжкостi гiперглікемiї.

**3.2.5 Морфологiя тканини легень на 150-ту добу експерименту.** Числовi значення ваги щурiв молодого вiку на п'ятому мiсяцi хронiчної гiперглікемiї зменшилися на 26,7 % порiвняно з контрольною групою i становили  $(142,4 \pm 0,19)$  г ( $p < 0,05$ ).

Показники абсолютної маси та абсолютного об'єму легень становили  $(2,4 \pm 0,20)$  г та  $(2,65 \pm 0,1)$  см<sup>3</sup>. Вiдповiдно до цього щiльнiсть легеневої тканини в щурiв експериментальної групи становила  $(0,9 \pm 0,01)$  г/см<sup>3</sup>.

Свiтлова мiкроскопiя довела прогресування процесiв, що розпочалися з 30-ї доби експерименту. У просвiтi альвеол з'являлися поодинокi еритроцити. В

артеріях м'язового типу, капілярах спостерігався процес гіперкоагуляції та гіперагрегації тромбоцитів.

Достовірно змінилися показники ШВА та ГА за умов гіперглікемії. Перший показник збільшився на 27,1 % ( $p < 0,05$ ) до  $(49,4 \pm 0,33)$  мкм ( $p < 0,05$ ), другий – зменшився на 9,3 % ( $p < 0,05$ ) до  $(49,6 \pm 0,07)$  мкм ( $p < 0,05$ ). Відповідно відбулося зростання показника співвідношення А та співвідношення Б до  $(1,37 \pm 0,004)$  та  $(2,16 \pm 0,02)$  мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис. 3.20).

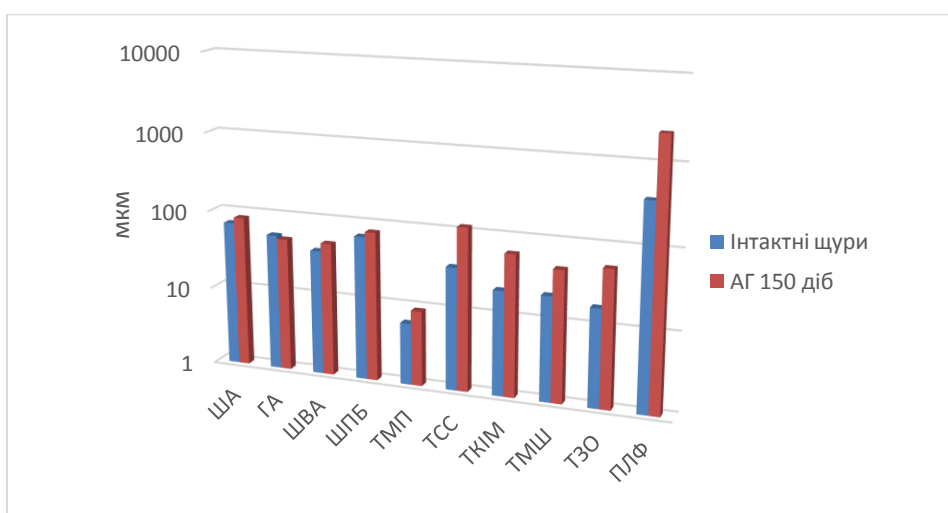


Рис. 3.20 – Мікроморфометричні показники структурних компонентів легеневої тканини щурів молодого віку інтактної групи і тварин за умови алоксанової гіперглікемії терміном 150 діб

Прогресування емфіземи підтвердилося зростанням числових показників ША та ШПБ до  $(83,1 \pm 0,43)$  і  $(78,02 \pm 0,52)$  мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно. ТМП прогресивно збільшилася і на 150-ту добу експерименту становила  $(9,02 \pm 0,04)$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Макроелементний склад легень зберігав тенденцію до зниження порівняно з даними, отриманими на 120-ту добу експерименту.

Вміст заліза, цинку, марганцю та міді порівняно з контролем збільшився і становив  $(144,91 \pm 0,19)$ ,  $(144,85 \pm 0,8)$ ,  $(3,29 \pm 0,06)$ ,  $(8,35 \pm 0,071)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис. 3.21). Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu становив 17,35.

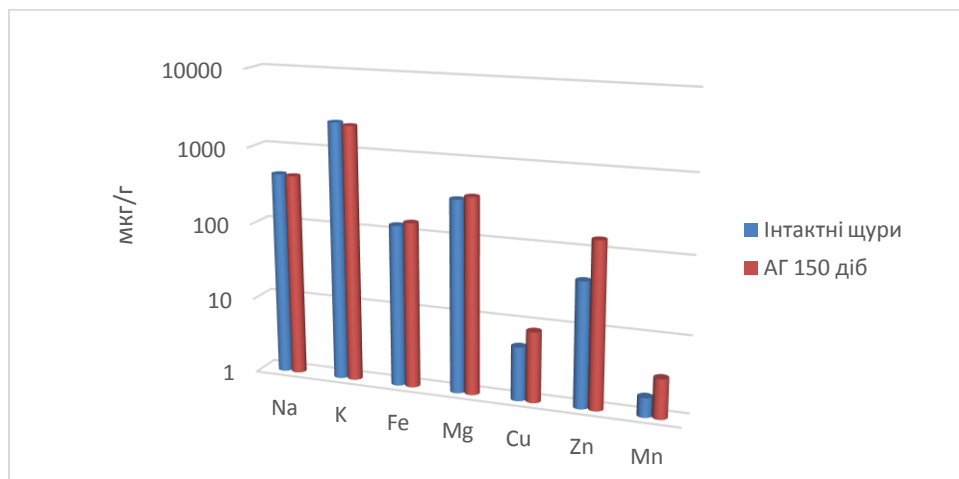


Рис. 3.21 – Показники макро- та мікроелементного складу легеневої тканини інтактних щурів і тварин молодого віку за умови алоксанової гіперглікемії терміном 150 діб

Мікроморфометричне дослідження довело, що судинна стінка збільшилася до  $(116,2 \pm 1,4)$  мкм ( $p < 0,05$ ) за рахунок зростання ТКІМ і ТЗО до  $(62,1 \pm 0,21)$  та  $(54,0 \pm 0,04)$  мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Простежували збільшення розмірів лімфоїдних фолікулів навколо судин і бронхів порівняно з інтактними щурами та зі збільшенням терміну хронічної гіперглікемії до  $(2260,1 \pm 0,05)$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Ультрамікроморфометричні показники АГБ не змінилися порівняно із 120-ю добою експерименту.

Значних структурних змін на клітинному рівні не спостерігали, крім того, що фагоцити, які містили значну кількість часточок осмофільних тілець, починали розпадатися з вивільненням умісту в порожнину альвеол.

Між альвеолоцитами спостерігали поодинокі міжепітеліальні лімфоцити в ділянках ущільнення (рис. 3.22).

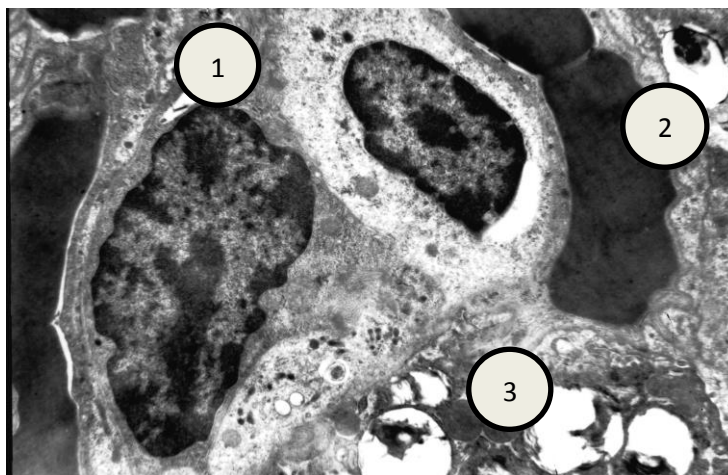


Рис. 3.22 – Ультраструктура легеневої тканини щура молодого віку з терміном експериментальної гіперглікемії 150 діб. Електронно-мікроскопічна фотографія. Контрастування ураніацетатом та цитратом свинцю;  $\times 4\ 000$ : 1 – міжепітеліальні лімфоцити в ділянці ущільнення; 2 – капіляр; 3 – альвеолоцит II типу

Концентрація глюкози в крові та глікозильованого гемоглобіну становили  $(13,7 \pm 0,09)$  ммоль/л і  $(9,3 \pm 0,1) \%$  ( $p < 0,05$ ), що відповідало середньому ступеню тяжкості гіперглікемії.

**3.2.6 Морфологія тканини легень на 180-ту добу експерименту.** На 180-ту добу експериментальної гіперглікемії вага щурів молодого віку досягла  $(135,7 \pm 0,2)$  г ( $p < 0,05$ ), що на 40,4 % менше порівняно з інтактними щурами цього самого віку.

Абсолютна маса легень становила  $(2,43 \pm 0,06)$  г, абсолютний об'єм легень –  $(2,7 \pm 0,12)$  см<sup>3</sup>, що свідчило про зростання показників на 8 та 12,5 % ( $p < 0,05$ ), водночас відносна маса та об'єм відповідно зростали – до  $(1,79 \pm 0,006)$  і  $(1,98 \pm 0,13)$  ( $p < 0,05$ ). Показник щільності легеневої тканини залишався без змін і становив  $(0,9 \pm 0,01)$  г/см<sup>3</sup>, але порівняно з інтактними тваринами був на 4,4 % ( $p < 0,05$ ) меншим.

Під час гістологічного дослідження легень встановлено: альвеоли кулеподібної форми, міжальвеолярні перегородки потовщені за рахунок склерозу

та клітинної інфільтрації, повнокровні. У просвіті альвеол відзначали поодинокі еритроцити. Кровонаповнення помірне.

Збільшення повітряності легень виявляється зростанням морфометричних показників, таких як ША, ШВА, ШПБ до  $(77,0 \pm 0,29)$ ,  $(54,1 \pm 0,63)$ ,  $(95,02 \pm 0,61)$  мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Водночас розвивалися зміни в нижніх дихальних шляхах за рестриктивним типом, доказом цього було зменшення ГА та збільшення ТМП до  $(44,8 \pm 0,06)$  і  $(15,02 \pm 0,04)$  мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис. 3.23).

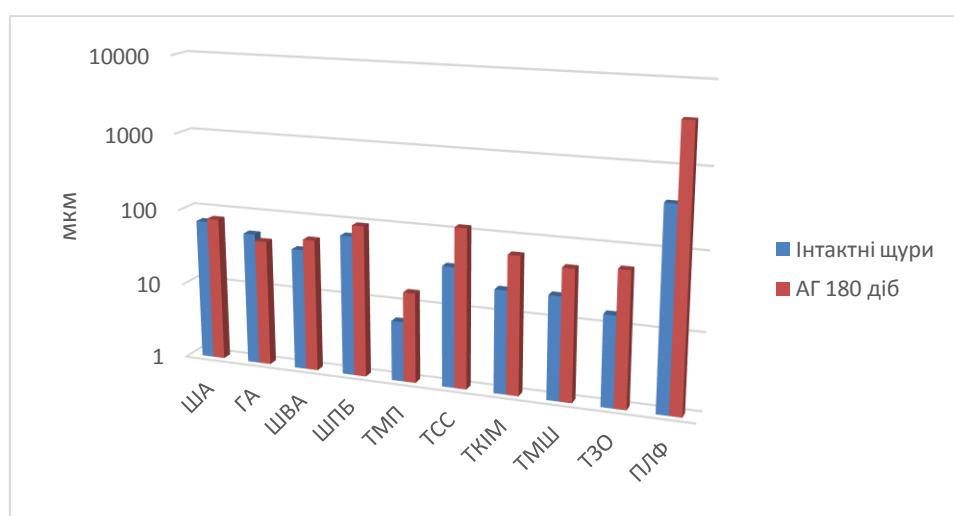


Рис. 3.23 – Мікроморфометричні показники структурних компонентів легеневої тканини щурів молодого віку інтактної групи і тварин за умови алоксанової гіперглікемії терміном 180 діб

Показники співвідношення А і Б змінювалися в бік зростання до  $(1,63 \pm 0,01)$  та  $(2,87 \pm 0,2)$  ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Спектрохімічний аналіз засвідчив зниження числових показників натрію й калію та зростання магнію (рис. 3.24). Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu становив 17,3.



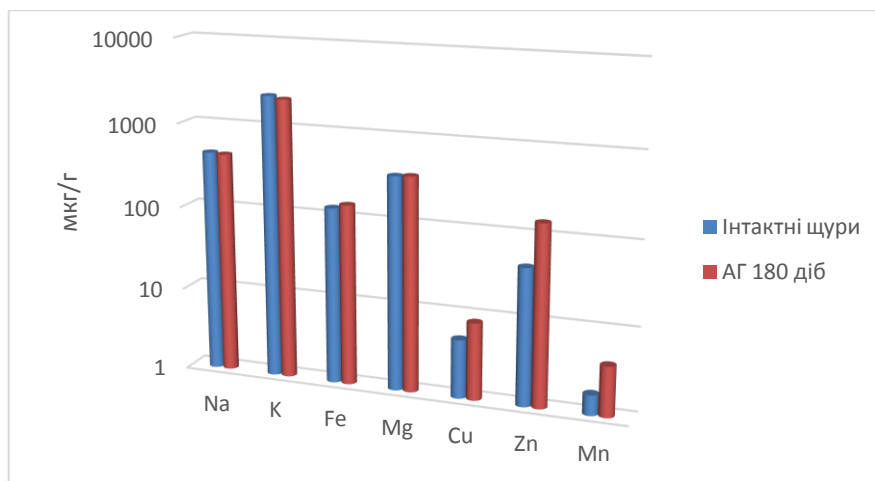


Рис. 3.24 – Показники макро- та мікроелементного складу легеневої тканини тварин молодого віку за умови алоксанової гіперглікемії терміном із 30-ї до 180-ї доби

Світломікроскопічне дослідження легневих артерій м'язового типу на 180-ту добу експерименту не показало значних відмінностей порівняно зі 120-ю добою хронічної гіперглікемії. У просвіті судин – скупчення клітин лейкоцитарного ряду. Артеріоли склерозовані.

Збільшення комплексу інтима + медіа ( $(62,2 \pm 2,28)$  мкм ( $p < 0,05$ )) на 180-ту добу експерименту відбулося за рахунок прогресування порушення реологічних властивостей крові, склерозування судин.

Рестриктивні зміни, що підтверджувалися на мікрорівні та морфометричними даними, доповнювались обструктивним компонентом, яким була значна гіпертрофія легневих лімфоїдних фолікулів, розміри яких у шість місяців експериментальної хронічної гіперглікемії становили  $(3690,1 \pm 0,05)$  мкм ( $p < 0,05$ ). На КТ органів грудної клітки – гіпертрофовані лімфатичні вузли верхнього та нижнього середостіння.

Рівень глюкози в крові та глікозильованого гемоглобіну становив  $(13,1 \pm 0,12)$  ммоль/л та  $(9,39 \pm 0,08)$  % ( $p < 0,05$ ) відповідно, що свідчило про розвиток гіперглікемії середнього ступеня тяжкості.

У легеневій тканині щурів із терміном гіперглікемії шість місяців клітинний склад у кількісному співвідношенні не змінився порівняно із 150-ю добою



експерименту, як і товщина АГБ ( $(453,4 \pm 0,63)$  нм ( $p < 0,05$ ). Ультраструктурні зміни клітинних компонентів легень були аналогічними до таких у п'ять місяців експериментальної гіперглікемії.

### **3.3 Морфологічна характеристика легеневої тканини щурів зрілого віку за умов хронічної експериментальної гіперглікемії**

З першої доби у тварин спостерігали класичні симптоми гіперглікемії: полідиплію, поліфагію та поліурію; 18,4 % щурів загинуло внаслідок гіпо- або гіперглікемічної коми впродовж перших 30 діб експерименту.

**3.3.1 Морфологія тканини легень на 30-ту добу експерименту.** За умов алоксанової гіперглікемії на 30-ту добу експерименту вага тварин зменшилася на 31,7 % порівняно з інтактними щурами і становила  $(146,03 \pm 0,3)$  г ( $p < 0,05$ ). Показники АМЛ та АОЛ не мали достовірної відмінності від інтактних тварин. За 30 діб експериментальної гіперглікемії ЩЛТ незначно, але достовірно збільшилася і становила  $(0,9 \pm 0,006)$  г/см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ). За рахунок різкої втрати маси тіла на тлі експериментальної алоксанової гіперглікемії показники ВОЛ та ВМЛ збільшилися порівняно з контрольною групою і становили  $(1,64 \pm 0,02)$  та  $(1,5 \pm 0,02)$  ( $p < 0,05$ ) відповідно. Розрахунки показника Б показали його зміни в бік незначного збільшення, що пов'язано зі зростанням ширини провідних бронхіол ( $(1,2 \pm 0,02)$  ( $p < 0,05$ )), співвідношення А не змінилося порівняно з контрольною групою.

Під час світлооптичного дослідження легеневої тканини було встановлено потовщення міжальвеолярних перегородок, просвіт альвеол був вільний, стінки альвеол були гіперваскуляризовані, гіпертрофія лімфоїдних фолікулів. Під час морфометричного дослідження встановлено, що впродовж першого місяця експерименту незначно збільшилися показники ША, ШПБ ТМП і становили  $(71,2 \pm 0,03)$ ,  $(65,52 \pm 0,05)$  та  $(7,5 \pm 0,03)$  мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис. 3.25).

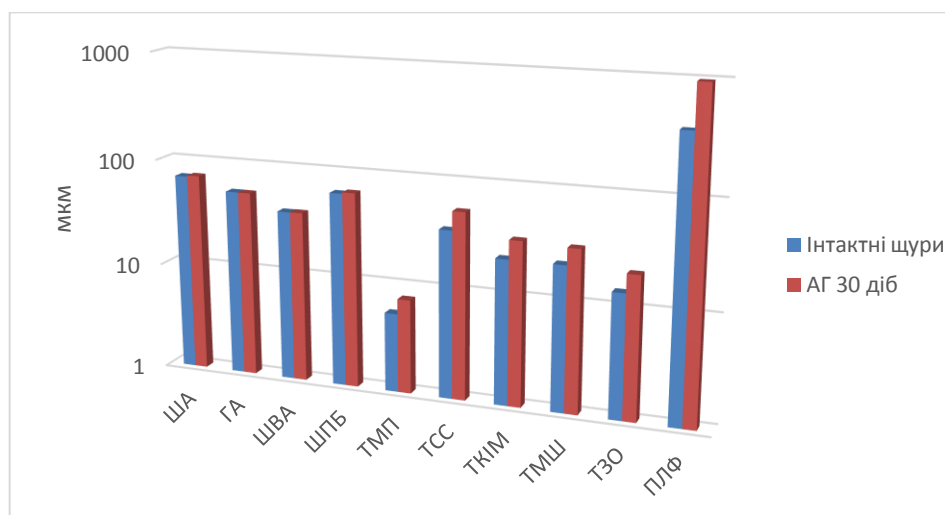


Рис. 3.25 – Мікроморфометричні показники структурних компонентів легеневої тканини щурів зрілого віку інтактної групи та за умови алоксанової гіперглікемії терміном 30 діб

Аналіз мінерального складу легень засвідчив зниження кількості натрію, калію до  $(443,4 \pm 0,2)$ ,  $(2217,03 \pm 0,1)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно. Вміст заліза, міді, цинку, магнію та марганцю підвищився до  $(130,1 \pm 0,2)$ ,  $(9,74 \pm 0,03)$ ,  $(181,2 \pm 0,4)$ ,  $(317,1 \pm 0,01)$ ,  $(2,45 \pm 0,1)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис. 3.26). Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu становив 18,6, що більше в 1,5 раза від інтактних щурів та свідчило про посилення антиоксидантних реакцій у легенях.

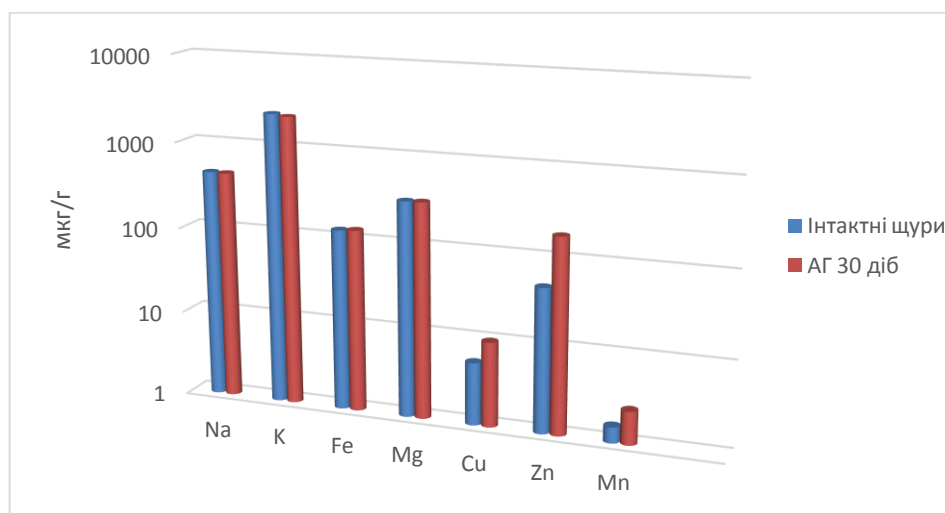


Рис. 3.26 – Показники макро- та мікроелементного складу легеневої тканини інтактних щурів і тварин зрілого віку за умови алоксанової гіперглікемії терміном 30 діб

Під час гістологічного дослідження легеневих судин виявлено гіпертрофію м'язового шару та незначне розшарування внутрішньої стінки артерій. Морфометричні вимірювання доводять потовщення судинної стінки до  $(54,0 \pm 0,04)$  мкм ( $p < 0,05$ ) за рахунок вищезазначених змін у комплексі інтима + медіа ( $(33,1 \pm 0,3)$  мкм ( $p < 0,05$ )). Простежували появу колагенових волокон у зовнішній оболонці судин, товщина якої становила  $(20,9 \pm 0,34)$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Мікроморфометричні показники лімфоїдних фолікулів свідчать про значну гіпертрофію до  $(964,2 \pm 0,06)$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Показники глюкози в крові та глікозильованого гемоглобіну становили  $(14,8 \pm 0,19)$  ммоль/л та  $(6,3 \pm 0,14)$  %, що відповідало середньому ступеню тяжкості гіперглікемії.

Під час ультрамікроскопічного дослідження напівтонких зрізів легеневої тканини через 30 діб експерименту практично вдвічі збільшилася кількість макрофагів у полях зору. Альвеолоцити I типу мали сплющену форму, з'єднані між собою за допомогою тісних контактів, ядра були переважно овальної форми. Спостерігалася проліферація ендотелію судин (рис. 3.27).

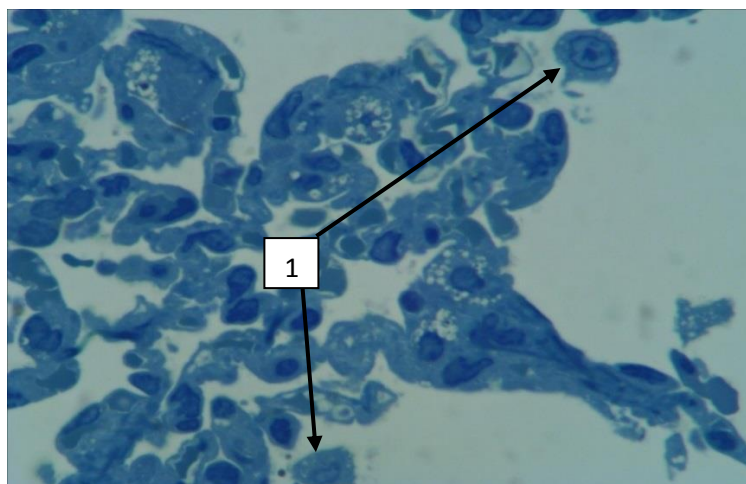


Рис. 3.27 – Клітинна структура легеневої тканини щура зрілого віку з терміном алоксанової гіперглікемії 30 діб. Забарвлення толуїдиновим синім;  $\times 1\ 000$ : 1 – макрофаги, розміщені в просвіті альвеол

Ультрамiкроскопiчнi вимiрювання в щурiв, якi перебували за умов експериментальної гiперглікемiї термiном 30 дiб, не мали достовiрних вiдмiнностей порiвняно з тваринами iнтактної групи. Виникали дистрофiчнi змiни в альвеолоцитах II типу, що виявлялося вакуолiзацiєю цитоплазми. Їх кiлькiсть незначно зросла порiвняно з iнтактною групою, мiсця їх розмiщення були типовими, вони знаходилися на базальнiй мембранi та виступали в просвiт альвеол. Осмiофiльний матерiал мiстився всерединi тiлець та везикул апарату Гольджi. Кiлькiсть осмiофiльного матерiалу всерединi альвеолоцитiв II типу зменшилася порiвняно з iнтактними щурами (рис. 3.28).

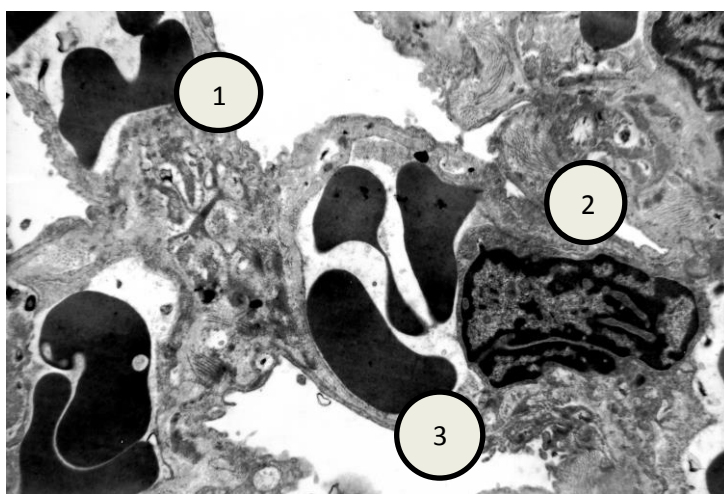


Рис.3.28 – Ультраструктура легеневої тканини щура зрiлого вiку з термiном цукрового дiабету 30 дiб. Електронно-мiкроскопiчна фотографiя. Контрастування уранiацетатом та цитратом свинцю;  $\times 4\ 000$ : 1 – сурфактантний комплекс; 2 – альвеолоцит I типу; 3 – ендотелiоцит

Ендоплазматичний ретикулум та комплекс Гольджi скупченi поблизу ядра в значнiй кiлькостi. Кiлькiсть мiтохондрiй не змiнилася порiвняно з iнтактними тваринами.

**3.3.2 Морфологiя тканини легень на 60-ту добу експерименту.** На 60-ту добу експериментальної алоксанової гiперглікемiї маса тварин становила  $(161,3 \pm 0,55)$  г ( $p < 0,05$ ), що на 20,3 % менше за масу iнтактних щурiв. Вiдбулися змiни в бiк збiльшення таких органометричних параметрiв, як ВМЛ та ВОЛ, їх показники становили  $(1,38 \pm 0,02)$  i  $(1,49 \pm 0,03)$  ( $p < 0,05$ ).

Під час світлової мікроскопії виявили процес десквамації респіраторного епітелію в термінальних та респіраторних бронхіолах, зберігалася гіперваскуляризація стінок альвеол, поодинокі в полях зору спостерігали ділянки міжальвеолярних перегородок, що містили зрілі колагенові волокна.

Морфометрія легеневих структур через шістьдесят днів хронічної гіперглікемії показала, що ША порівняно з 30-ю добою експерименту не змінилась, а порівнюючи з інтактними тваринами, збільшилася до  $(71,3 \pm 0,15)$  мкм ( $p < 0,05$ ). Зростали показники ГА, ШВА і ТМП до  $(55,04 \pm 0,03)$ ,  $(67,3 \pm 0,04)$  та  $(8,12 \pm 0,02)$  мкм відповідно (рис. 3.29), що могло свідчити про початкові фіброзно-емфізематозні зміни легеневої стромы. Показники розрахунків співвідношення А та Б паралельно зростали до  $(0,86 \pm 0,02)$  і  $(1,49 \pm 0,02)$  ( $p < 0,05$ ) відповідно.

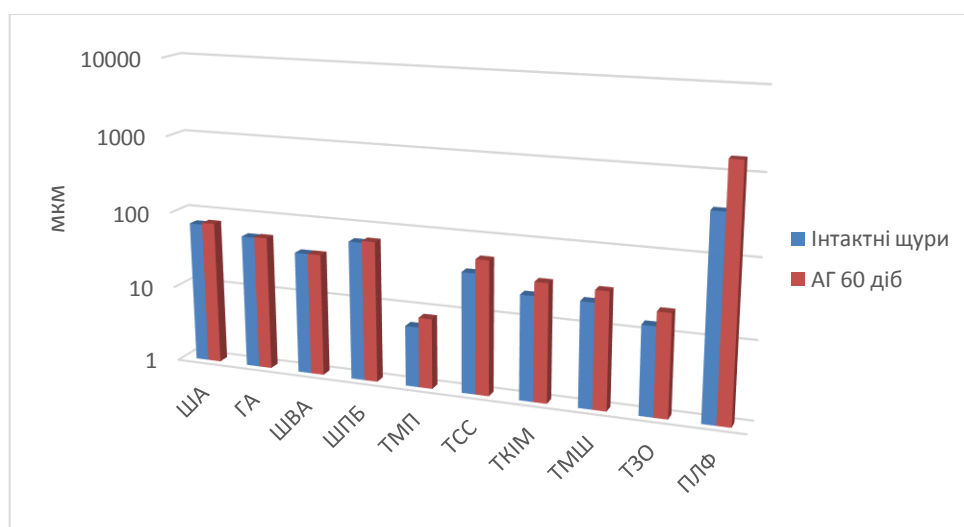


Рис. 3.29 – Мікроморфометричні показники структурних компонентів легеневої тканини щурів зрілого віку інтактної групи та за умови алоксанової гіперглікемії терміном 60 днів

У макро- та мікроелементному складі легень відбулися зміни, що були характерними для 30-ї доби експерименту (рис. 3.30).

Величина коефіцієнта співвідношення Zn/Cu залишалася підвищеною порівняно з інтактною групою і становила 18,7.

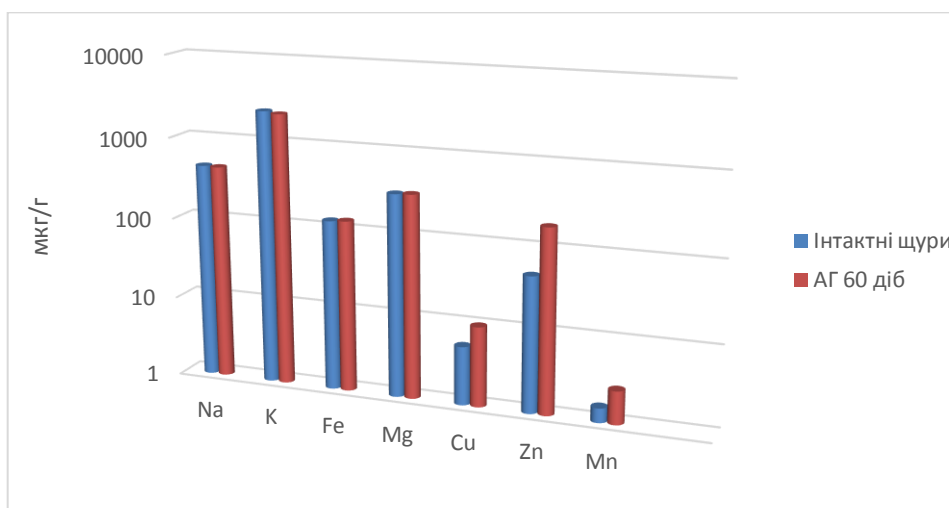


Рис. 3.30 – Показники макро- та мікроелементного складу легеневої тканини інтактних щурів і зрілого віку за умови алоксанової гіперглікемії терміном 60 діб

Зміни в легневих судинах, установлені гістологічно на 60-ту добу експериментальної алоксанової гіперглікемії, аналогічні 30-й добі експерименту. Під час мікроморфометричних вимірювань ТСС порівняно з 30-ю добою алоксанової гіперглікемії незначно збільшилася на 0,93 % ( $p < 0,05$ ) за рахунок потовщення комплексу інтима + медіа, показник якого становив  $(33,7 \pm 0,21)$  мкм ( $p < 0,05$ ). Величина лімфоїдних фолікулів прогресивно зростала до  $(1547,4 \pm 0,09)$  мкм ( $p < 0,05$ ). На КТ органів грудної клітки видиме збільшення лімфатичних вузлів, контури чіткі, рівні (рис. 3.31).



Рис. 3.31 – КТ органів грудної клітки щура зрілого віку з терміном алоксанової гіперглікемії 60 діб. Гіпертрофія лімфатичних вузлів нижнього середостіння

Середні показники глюкози в крові та глікозильованого гемоглобіну становили  $(12,3 \pm 0,04)$  ммоль/л та  $(7,1 \pm 0,14)$  % відповідно, що свідчило про розвиток гіперглікемії середнього ступеня тяжкості.

На 60-ту добу експериментальної алоксанової гіперглікемії відбулося незначне зростання кількості альвеолоцитів II типу, макрофагів та нейтрофілів.

Ультрамікроморфометричні показники повітряно-капілярного бар'єра на 60-ту добу експерименту зросли на 1,3 % порівняно з 30-ю добою гіперглікемії  $((425,5 \pm 0,83)$  нм ( $p < 0,05$ )) за рахунок потовщення всіх його компонентів. Кількість мітохондрій альвеолоцитів II типу зменшилася порівняно з інтактною групою, їх локалізація також була нетиповою, тобто не в навколоядерній зоні, а по периферії клітини. Елементи гладкої та гранулярної ендоплазматичної сіток були розміщені в навколоядерній зоні. Простежували конденсацію хромосом в ядрях, що свідчило про готовність клітин до поділу. Спостерігали велику кількість вторинних лізосом. Осміофільний пластинчастий матеріал мав нещільно запаковану структуру. Зростала кількість сполучнотканинних волокон у легеневій стромі (рис. 3.32).

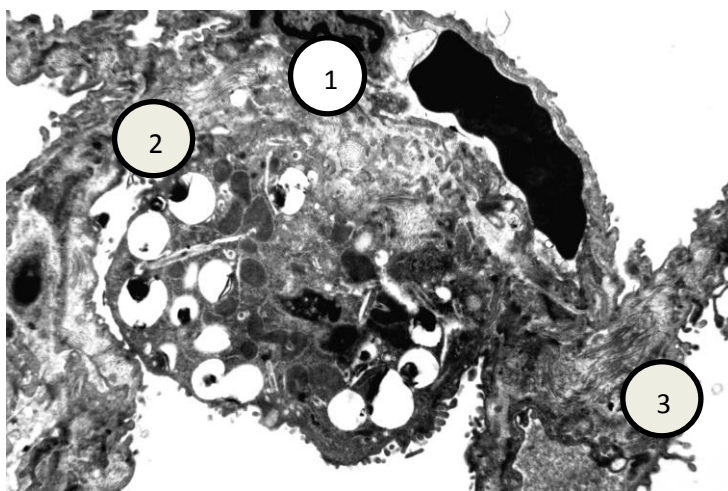


Рис. 3.32 – Ультраструктура легеневої тканини щура зрілого віку з терміном алоксанової гіперглікемії 60 діб. Електронно-мікроскопічна фотографія. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю;  $\times 4\ 000$ : 1 – альвеолоцит II типу; 2 – осміофільні пластинчасті тільця; 3 – сполучнотканинні волокна



**3.3.3 Морфологія тканини легень на 90-ту добу експерименту.** Вага щурів зрілого віку на 90-ту добу експериментальної гіперглікемії становила  $(169,5 \pm 0,004)$  г ( $p < 0,05$ ), що на 17,1 % менше від маси інтактних тварин.

АМЛ та АОЛ, ЩЛТ достовірно відрізнялися від аналогічних показників щурів контрольної групи і становили  $(2,4 \pm 0,06)$  г,  $(2,9 \pm 0,12)$  см<sup>3</sup> та  $(0,83 \pm 0,01)$  ( $p < 0,05$ ).

Числові розрахунки відносної маси та об'єму легень свідчили про збільшення до  $(1,4 \pm 0,004)$  та  $(1,7 \pm 0,004)$  ( $p < 0,05$ ).

Під час мікроскопічного дослідження встановлена відсутність істотних змін у легенях, за винятком появи ателектатичних вогнищ на тлі емфізематозних перетворень, зменшення кровонаповнення судин (рис. 3.33).

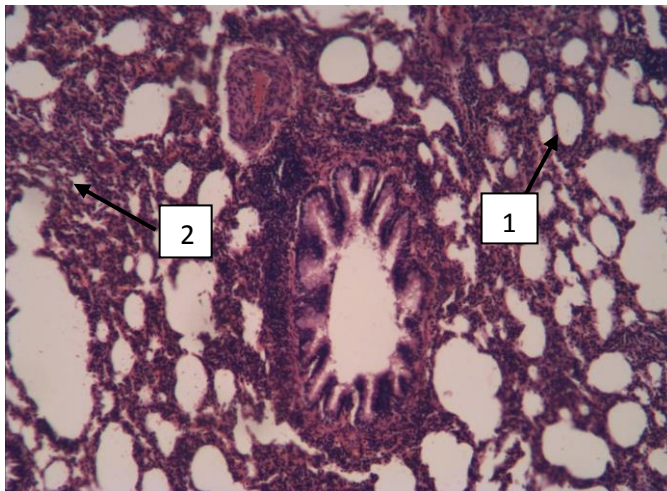


Рис. 3.33 – Легенева тканина щура зрілого віку з терміном алоксанової гіперглікемії 90 діб. Забарвлення гематоксилін-еозином;  $\times 100$ : 1 – ділянки емфізематозно розширених альвеол; 2 – ділянки ателектазу легеневої тканини

ША збільшилася в 1,4 раза і становила  $(100,6 \pm 5,19)$  мкм ( $p < 0,05$ ). ШВА, ГА збільшилися до  $(60,6 \pm 0,08)$  та  $(56,9 \pm 0,08)$  мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис. 3.34).

Показники співвідношення А і Б зросли до  $(1,06 \pm 0,01)$  ( $p < 0,05$ ) та  $(1,23 \pm 0,01)$  ( $p < 0,05$ ).



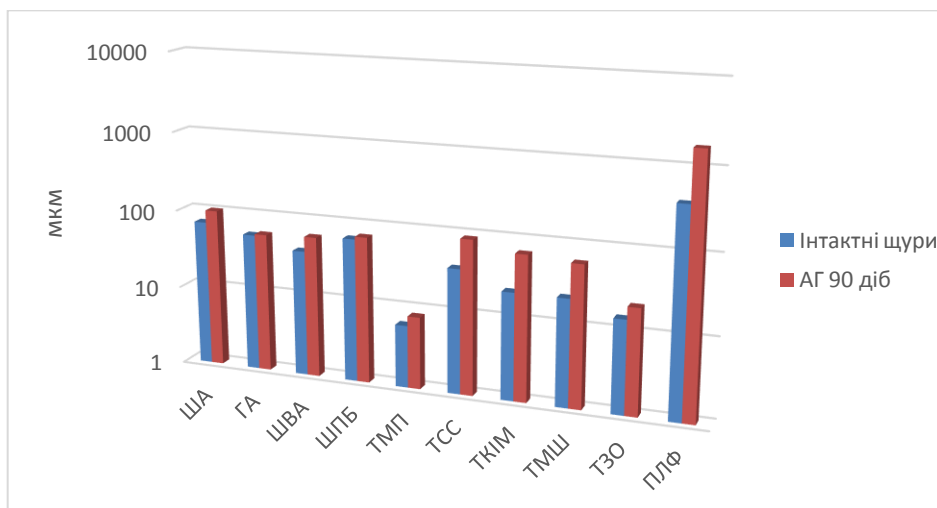


Рис. 3.34 – Мікроморфометричні показники структурних компонентів легеневої тканини інтактних щурів зрілого віку та за умови алоксанової гіперглікемії терміном 90 діб

Відбулися дилатаційні зміни провідних бронхіол, розмір яких становив  $(70,15 \pm 0,52)$  ( $p < 0,05$ ). Товщина міжальвеолярної перегородки зросла до  $(8,1 \pm 0,06)$  мкм ( $p < 0,05$ ) за рахунок гіперплазії колагенових волокон. Під час спектрохімічного дослідження легень встановлено зниження кількості натрію та калію до  $(440,01 \pm 0,1)$ ,  $(2200,0 \pm 1,17)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно. У мікроелементному співвідношенні відбулося збільшення концентрації марганцю, міді, цинку, магнію та заліза (рис. 3.35). Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu становив 20,3, що свідчило про його зростання порівняно із 60-ю добою експерименту.

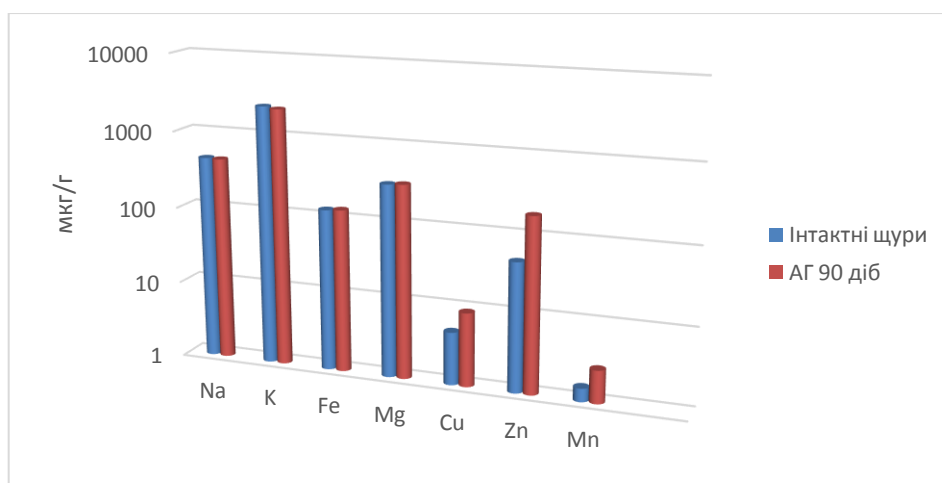


Рис. 3.35 – Показники макро- та мікроелементного складу легеневої тканини інтактних щурів і тварин зрілого віку за умови алоксанової гіперглікемії терміном 90 діб

Під час гістологічного дослідження легеневих судин встановлено в судинах мілкового калібру стаз, явища десквамації ендотелію. Потовщення судинної стінки до  $(88,4 \pm 0,08)$  мкм ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактною групою за рахунок комплексу інтима + медіа ( $(67,3 \pm 0,1)$  мкм ( $p < 0,05$ )), що пов'язано з явищами плазморагії внаслідок стазу та проліферацією міоцитів, колагенових волокон у *t. media* і *t. externa*.

Реактивні зміни з боку лімфатичної системи виявлялися гіперплазією лімфатичних фолікулів легень до  $(1700,4 \pm 0,27)$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Показники глюкози в крові та глікозильованого гемоглобіну становили  $(10,2 \pm 0,1)$  ммоль/л та  $(8,4 \pm 0,08)$  % відповідно, що свідчило про розвиток гіперглікемії середнього ступеня тяжкості.

Під час ультрамікроскопічного дослідження було встановлено незначне зменшення кількості альвеолоцитів III типу на тлі збільшення кількості макрофагів порівняно з інтактними щурами. В альвеолоцитах II типу та макрофагах спостерігалися деструктивні явища (рис. 3.36).

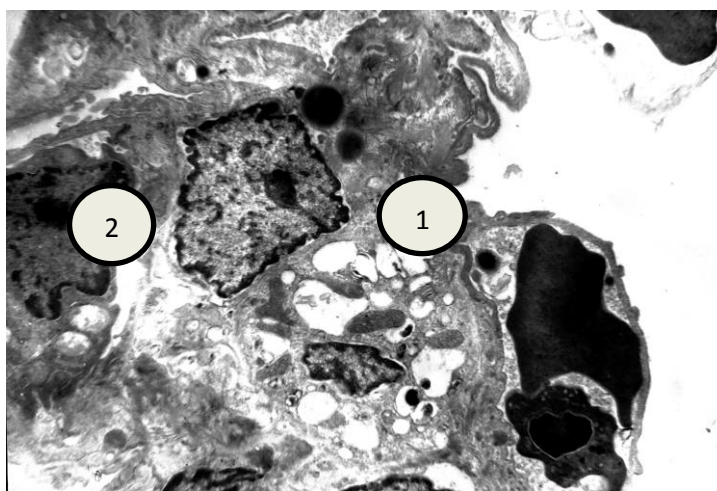


Рис. 3.36 – Ультраструктура легеневої тканини щура зрілого віку з терміном алоксанової гіперглікемії 90 діб. Електронно-мікроскопічна фотографія. Контрастування ураніацетатом і цитратом свинцю;  $\times 4\ 000$ : 1 – аутофагічні вакуолі в альвеолоциті II типу; 2 – макрофаги

На 90-ту добу експериментальної гіперглікемії відбулася значна проліферація складових гематоальвеолярного бар'єра ( $(528,6 \pm 0,9)$  нм ( $p < 0,05$ )) в

основному за рахунок збільшення показників ТЕ до  $(188,1 \pm 0,04)$  ( $p < 0,05$ ) та ТІ до  $(166,8 \pm 0,73)$  нм ( $p < 0,05$ ).

В альвеолоцитах II типу чітко простежували мітохондрії кількістю 1–2, що були розміщені по периферії клітин. На тлі посиленого розпаду та паралельної проліферації альвеолоцитів II типу спостерігали зростання макрофагів, що фагоцитували типові пластинчасті тільця.

Кількість осміювального матеріалу значно зменшилася. Спостерігали збільшення кількості аутофагічних вакуолей, що свідчило про дистрофічні процеси.

**3.3.4 Морфологія тканини легень на 120-ту добу експерименту.** Щури з тривалістю гіперглікемії чотири місяці втратили вагу 19,3 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактними ( $(168,2 \pm 0,004)$  г ( $p < 0,05$ )), хоча порівняно з тваринами, які перебували за умови хронічної гіперглікемії 90 діб, маса тіла зменшилася на 0,8 % ( $p < 0,05$ ).

Цифрові значення АМЛ, АОЛ та ЩЛТ достовірно відрізнялися від контрольної групи і становили  $(2,76 \pm 0,1)$  г,  $(3,1 \pm 0,06)$  см<sup>3</sup> та  $0,89$  г/см<sup>3</sup>. Порушення ліпідного обміну та гіпотрофічні зміни організму щурів спричинили збільшення ВМЛ і ВОЛ до  $(1,64 \pm 0,004)$  та  $(1,84 \pm 0,004)$  ( $p < 0,05$ ).

Під час світлооптичного дослідження легеневої тканини встановлено: в альвеолах з'являлися ділянки дистелектазів, на кінцях розірваних міжальвеолярних перегородок – булавоподібні потовщення, що є прямою ознакою розвитку хронічної емфізематозної перебудови легень.

Концентрично навколо бронхів, бронхіол, кровоносних судин різного калібру – гіпертрофовані лімфоїдні фолікули.

Стінки судин потовщені (значне збільшення комплексу інтима + медіа), склерозовані, в їх просвіті – явища гіперкоагуляції, явища десквамації ендотелію (рис. 3.37).

Навколо судин мілкового калібру – явища периваскулярного склерозу.

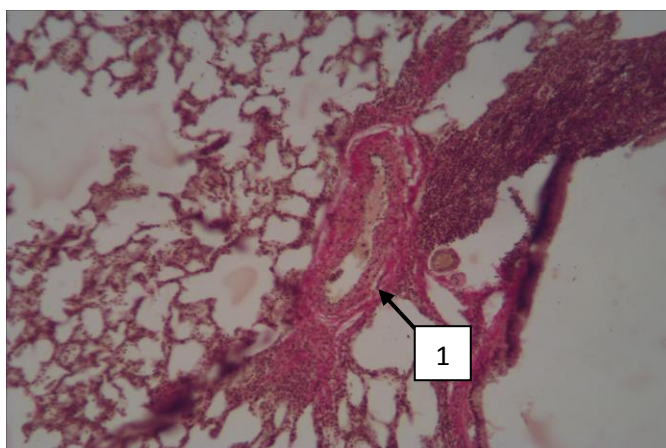


Рис. 3.37 – Легенева артерія зрілого щура з терміном хронічної гіперглікемії 120 діб. Забарвлення за Ван-Гізоном.  $\times 100$ : 1 – гіперплазія колагенових волокон у м'язовій оболонці

Морфометричні показники структур легеневої тканини підтверджували гістологічні дослідження щодо емфізематозних змін, а саме: зростання ША, ГА та ШПБ до  $(98,5 \pm 0,08)$ ,  $(60,1 \pm 0,04)$  та  $(74,13 \pm 0,3)$  мкм ( $p < 0,05$ ). ШВА в 1,8 раза ( $p < 0,05$ ) збільшилася в експериментальних тварин порівняно з інтактними. Фіброзні зміни в альвеолярних перегородках призводили до збільшення їх товщини, що становила  $(8,8 \pm 0,13)$  мкм ( $p < 0,05$ ). Таким чином, показники співвідношення А і Б становили  $(1,17 \pm 0,01)$  та  $(1,23 \pm 0,01)$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.38).

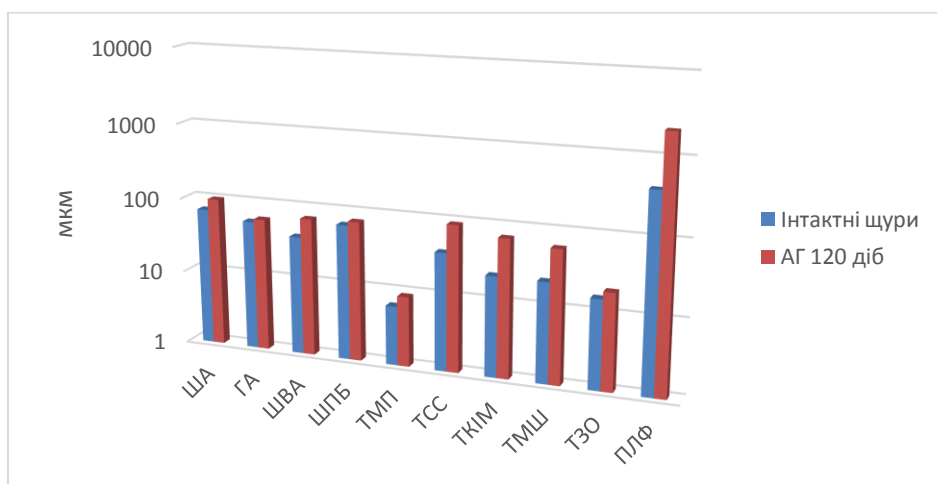


Рис. 3.38 – Мікроморфометричні показники структурних компонентів легеневої тканини щурів зрілого віку інтактної групи та за умови алоксанової гіперглікемії терміном 120 діб

У макроелементному складі легень на 120-ту добу відбувалися такі самі зміни, як і в три місяці експерименту: натрій, калій прогресивно знижувалися до  $(439,6 \pm 0,08)$ ,  $(2198,03 \pm 0,01)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ).

Вміст міді, цинку, заліза, марганцю та магнію зріс до  $(9,07 \pm 0,55)$ ,  $(185,1 \pm 0,9)$ ,  $(130,75 \pm 0,32)$ ,  $(2,85 \pm 0,03)$  та  $(327,8 \pm 0,15)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис. 3.39). Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu становив 20,4, що свідчило про сталість показника, порівнюючи з 30-ю добою експерименту.

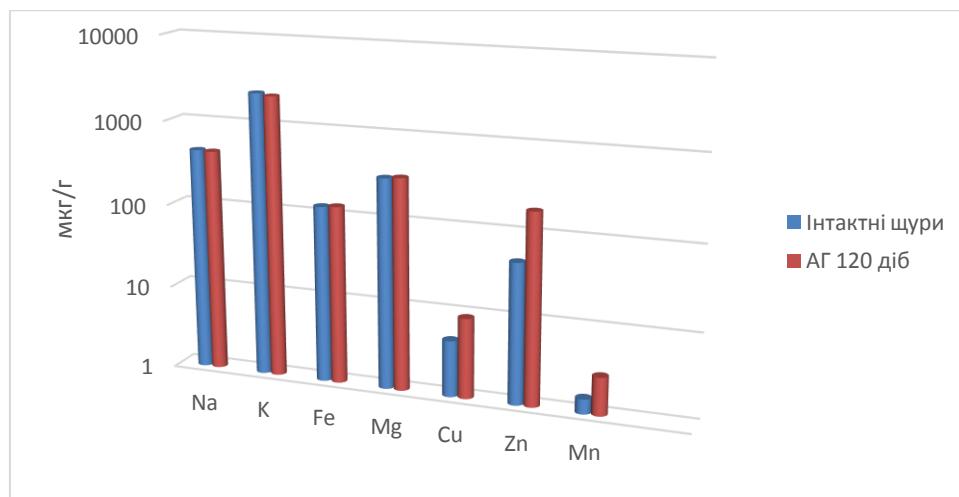


Рис. 3.39 – Показники макро- та мікроелементного складу легеневої тканини інтактних щурів і тварин зрілого віку за умови алоксанової гіперглікемії терміном 120 діб

Прогресивно відбувалося потовщення судинної стінки до  $(90,3 \pm 0,08)$  мкм ( $p < 0,05$ ) за рахунок проліферації в зовнішній та середній оболонках зрілих колагенових волокон. З огляду на посилене прогресування явищ сладж-синдрому та порушення реологічних властивостей крові виникала плазморагія внутрішньої оболонки легневих судин. Розміри легневих лімфоїдних фолікулів значно збільшувалися порівняно з інтактними щурами і тваринами з терміном гіперглікемії 90 діб до  $(2100,2 \pm 0,07)$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Під час виконання трансмісійної електронної мікроскопії було встановлено зменшення війок на поверхні альвеолоцитів II типу. Кількість мітохондрій на одну клітину становила 1–2. Ендоплазматична сітка була розширеною, розміщувалася в

навколоядерній зоні. Кількість осміофільних пластинчастих тілець не відрізнялася від інтактної групи, але вміст осміофільних тілець у них відповідав гіпофункції. Деякі тільця не містили осміофільного матеріалу. Апікальна поверхня альвеолоцитів II типу мала незначну кількість інвагінацій та невелику кількість осміофільного матеріалу поблизу (в просвіті альвеол), що свідчило про порушення синтезу мембранної фази сурфактанта. Альвеолоцити I типу мали гладку поверхню, їх ядра були овальної форми, ядрце – з дифузно розміщеним хроматином. Кількість мікропіноцитозних пухирців і везикул у відростках альвеолоцитів відповідала їх умісту в контрольній групі. У зв'язку з посиленням проліферації альвеолоцитів II типу поверхня деяких альвеол була вистелена практично цим типом клітин, і, як наслідок, тісність контактів між альвеолоцитами I типу була порушена. Кількість вторинних лізосом в альвеолоцитах II типу була збільшеною. Зріс вміст сполучнотканинних волокон у міжклітинному просторі. Скупчення волокон в інтерстиціальному просторі мало частково упорядкований характер. ТАБ збільшилася лише на 0,2 % порівняно з 90-ю добою експерименту і становила  $(529,4 \pm 0,4)$  мкм ( $p < 0,05$ ) за рахунок збільшення товщини всіх його компонентів – ТЕ, ТА та ТІ до  $(189,7 \pm 0,05)$ ,  $(172,1 \pm 0,04)$  та  $(167,6 \pm 0,01)$  нм ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Вміст глюкози в крові та глікозильованого гемоглобіну становив  $(13,5 \pm 0,1)$  ммоль/л та  $(9,1 \pm 0,04)$  % ( $p < 0,05$ ), що відповідало середньому ступеню тяжкості гіперглікемії.

**3.3.5 Морфологія тканини легень на 150-ту добу експерименту.** Вага тварин через 5 місяців експерименту прогресивно знижувалася порівняно з попереднім терміном дослідження та інтактними щурами (на 27,4 %) і становила  $(160,3 \pm 0,18)$  г ( $p < 0,05$ ).

АМЛ в експериментальних тварин збільшилася в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ). Показник АОЛ збільшився і становив  $(3,41 \pm 2,25)$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ). Відповідно до цих змін цифрові параметри ВМЛ, ВОЛ зростали і відповідно становили  $(1,76 \pm 0,06)$ ,  $(2,1 \pm 0,01)$ , ЩЛТ зменшилася на 2,4 % ( $p < 0,05$ ) і становила  $0,83$  г/см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ).

Гістологічні дослідження підтверджували прогресування фіброзно-склеротичних змін строми легень та компенсаторної емфіземи. Слизова і підслизова оболонки бронхів потовщені. Стінки судин потовщені, склерозовані, в їх просвіті – стаз.

Зменшилися показники ША порівняно з тваринами з терміном діабету 120 діб на 3,14 %, але збільшилися порівняно з інтактною групою на 6,12 % і становили  $(95,5 \pm 0,38)$  мкм ( $p < 0,05$ ). Паралельно з цим у результаті рестриктивної перебудови тканини легень збільшувалася ГА до  $(63,6 \pm 0,37)$  мкм ( $p < 0,05$ ). ШВА порівняно з початком експерименту та контрольною групою різко збільшилася (на 86,3 %) і становила  $(73,4 \pm 0,15)$  мкм ( $p < 0,05$ ). Прогресували дилатаційні зміни ШПБ до  $(78,5 \pm 0,21)$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Показник співвідношення А був в 1,6 раза більшим від контрольних показників  $((1,15 \pm 0,01)$  мкм ( $p < 0,05$ )). Показник співвідношення Б був дещо більшим від інтактної групи та без змін порівняно зі щурами на 120-ту добу експерименту  $((1,23 \pm 0,006)$  мкм ( $p < 0,05$ )). Значно потовщилося міжальвеолярна перегородка за рахунок гіперплазії стромальних компонентів легень  $((10,9 \pm 0,3)$  мкм ( $p < 0,05$ )) (рис. 3.40).

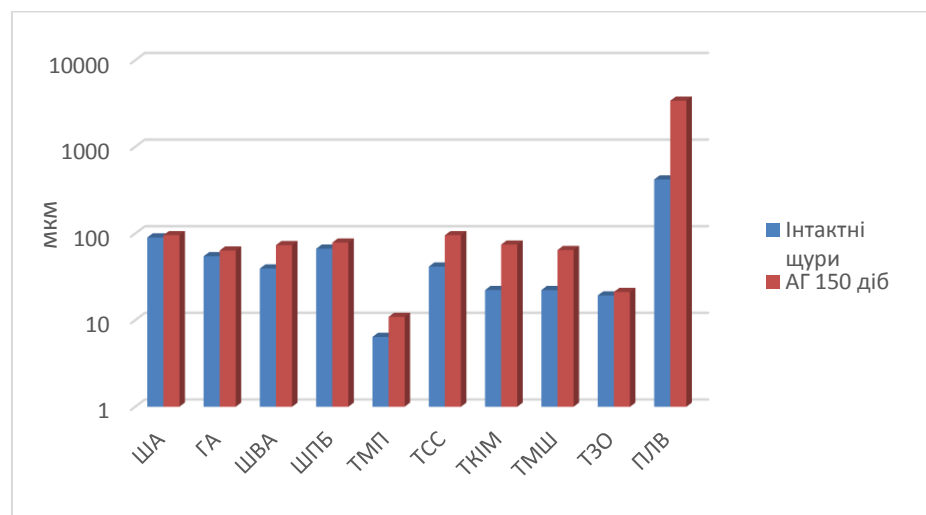


Рис. 3.40 – Мікроморфометричні показники структурних компонентів легеневої тканини щурів зрілого віку інтактної групи та за умови алоксанової гіперглікемії терміном 150 діб

Спектрохімічне дослідження легень свідчить про зниження натрію, калію порівняно з інтактними щурами та попередніми термінами гіперглікемії ( $(438,02 \pm 0,02)$ ,  $(2196,01 \pm 0,54)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно). Вміст мікроелементів (мідь, залізо, цинк, марганець) та магнію зростали до  $(9,89 \pm 0,06)$  ( $p < 0,05$ ),  $(130,84 \pm 0,12)$  ( $p < 0,05$ ),  $(185,5 \pm 0,2)$  ( $p < 0,05$ ),  $(2,91 \pm 0,09)$  ( $p < 0,05$ ) і  $(332,5 \pm 1,1)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис. 3.41). Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu становив 18,8, що дещо менше від аналогічного показника терміном 120 діб експерименту.

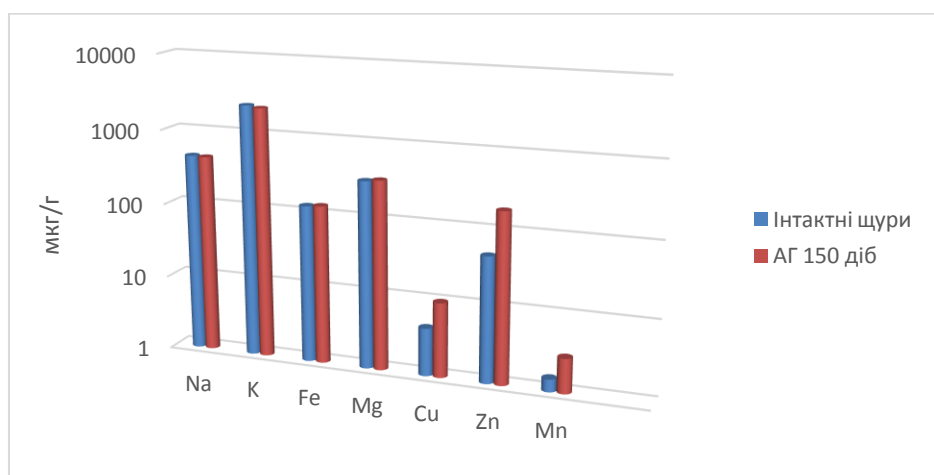


Рис. 3.41 – Показники макро- та мікроелементного складу легеневої тканини інтактних щурів і тварин зрілого віку за умови алоксанової гіперглікемії терміном 150 діб

Поряд із склеротичними процесами в зовнішній оболонці легневих артерій спостерігали вогнищеву організацію зрілих колагенових волокон у середній оболонці, а в артеріолах – процес «запустіння» і поступового склерозу.

Товщина комплексу інтима + медіа становила  $(74,4 \pm 0,16)$  мкм ( $p < 0,05$ ), що свідчило про зростання показника у 2,2 раза порівняно з 30-ю добою експерименту. Розміри легневих лімфоїдних фолікулів зростали до  $(3410,0 \pm 0,2)$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Рівень глюкози в крові та глікозильованого гемоглобіну становив  $(12,0 \pm 0,1)$  ммоль/л та  $(9,97 \pm 0,8)$  % ( $p < 0,05$ ), що відповідало середньому ступеню тяжкості гіперглікемії.



На 150-ту добу експериментальної гіперглікемії ультрамікроскопічне дослідження показало сталість клітинного складу легеневої тканини та деструктивні зміни епітеліальних клітин.

Під час ультрамікроморфометрії було встановлено незначне збільшення ТАБ порівняно з попереднім терміном гіперглікемії, і порівняно з інтактними тваринами цей показник зріс в 1,3 раза та становив  $(530,8 \pm 0,9)$  нм ( $p < 0,05$ ). Окрім процесів, що відбувалися в клітинах легеневої паренхіми в 5 місяців експерименту, збільшилася кількість сполучнотканинних волокон у міжклітинному та інтерстиціальному просторах (рис. 3.42).

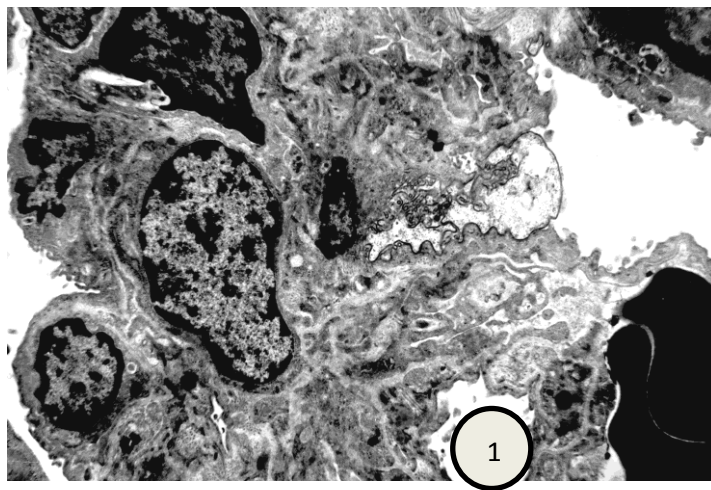


Рис. 3.42 – Ультраструктура легеневої тканини щура зрілого віку з терміном гіперглікемії 150 діб. Електронно-мікроскопічна фотографія. Контрастування ураніацетатом та цитратом свинцю;  $\times 4\ 000$ : 1 – потовщений гематоальвеолярний бар'єр

**3.3.6 Морфологія тканини легень на 180-ту добу експерименту.** Маса щурів на 180-ту добу експерименту становила  $(167,2 \pm 0,14)$  г ( $p < 0,05$ ), що на 24,2 % менше ніж вага тварин контрольної групи. Органометричні параметри легень – АМЛ та АОЛ – збільшилися на 6 та 5,6 % ( $p < 0,05$ ) відповідно порівняно з попереднім терміном дослідження і становили  $(3,0 \pm 0,04)$  г та  $3,6$  см<sup>3</sup>. Показники ВМЛ та ВОЛ достовірно зросли та становили 1,76 та 2,15 ( $p < 0,05$ ) відповідно. ЩЛТ зменшилася на тлі емфізематозних змін та в числових даних становила  $(0,83 \pm 0,001)$  г/см<sup>3</sup>. Під час гістологічного дослідження виявлялися зміни легеневої

тканини та судин, властиві п'яти місяцям гіперглікемії. ША збільшилася порівняно з показниками інтактних тварин, але щодо 150-ї доби хронічної гіперглікемії, залишилася практично незмінною та становила  $(95,8 \pm 0,22)$  мкм ( $p < 0,05$ ). Показник ГА більший від інтактних на 15,4 % та на 0,2 % – від аналогічних структур легень у тварин із гіперглікемією терміном п'ять місяців  $((63,72 \pm 0,45)$  мкм).

Збільшилися ШВА та прогресивно ШПБ зі збільшенням терміну експерименту  $((74,2 \pm 0,39)$  і  $(72,9 \pm 1,42)$  мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно).

ТМП зросла на 20,2 % порівняно з попереднім терміном гіперглікемії до  $(13,1 \pm 0,15)$  мкм ( $p < 0,05$ ). (рис. 3.43).

Показник співвідношення А в 1,5 раза більший від аналогічного показника інтактної групи, значення показника Б менше від інтактної групи та становили  $(1,16 \pm 0,01)$  та  $(1,33 \pm 0,007)$  ( $p < 0,05$ ) відповідно.

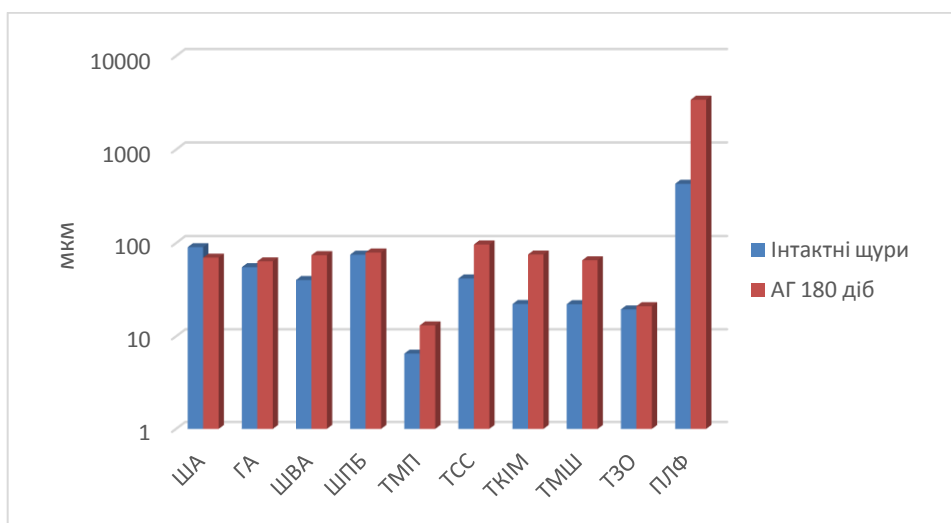


Рис. 3.43 – Мікроморфометричні показники структурних компонентів легеневої тканини щурів зрілого віку за умов алоксанової гіперглікемії терміном 180 діб

За даними спектрохімічного дослідження зберігалася та сама тенденція, що й на 150-ту добу гіперглікемії, а саме: зниження натрію, калію та збільшення магнію, заліза, цинку, марганцю, міді  $((436,7 \pm 0,02)$ ,  $(2183,5 \pm 0,5)$ ,  $(332,6 \pm 1,1)$ ,

(131,0 ± 0,1), (185,6 ± 0,22), (2,94 ± 0,09), (9,92 ± 0,06) мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис. 3.44).

Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu становив 18,7.

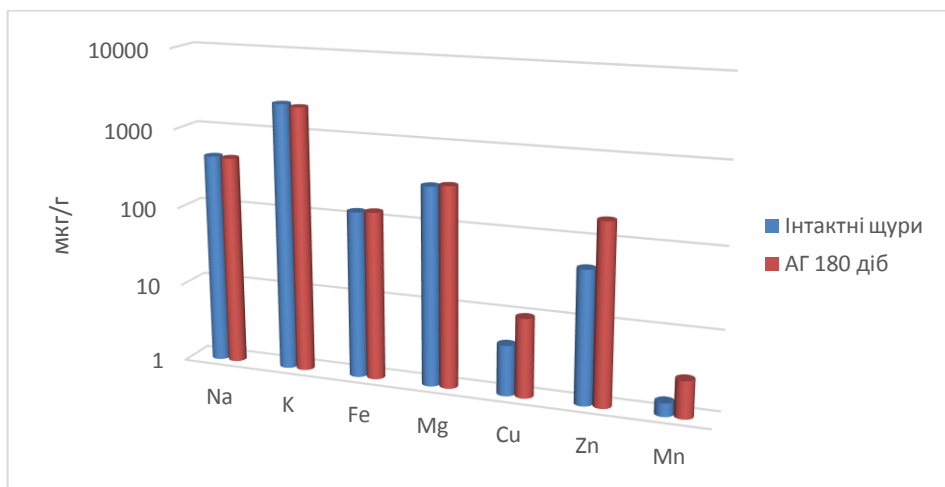


Рис. 3.44 – Показники макро- та мікроелементного складу легеневої тканини зрілих тварин за умов алоксанові гіперглікемії терміном 180 діб

Зміни в легневих судинах аналогічні до тих, що спостерігалися на п'ятому місяці експерименту, ТСС становила (96,6 ± 0,47) мкм ( $p < 0,05$ ) (збільшення на 1,04 %), при цьому товщина комплексу інтима + медіа – (75,5 ± 0,16) мкм, товщина *t. externa* – (21,1 ± 0,2) мкм ( $p < 0,05$ ).

Розміри лімфоїдних фолікулів значно відрізнялися від інтактної групи, але залишалися сталими порівняно з попереднім місяцем експерименту ((3 410,5 ± 0,2) мкм ( $p < 0,05$ )). Показники глюкози в крові та глікозильованого гемоглобіну становили (11,3 ± 0,1) ммоль/л і (9,98 ± 0,8) % ( $p < 0,05$ ), що відповідало середньому ступеню тяжкості гіперглікемії. На 180-ту добу експерименту кількість макрофагів, альвеолоцитів II та III типів залишилася незмінною порівняно з попередніми термінами гіперглікемії, в яких були наявні ознаки деструкції.

ТАБ порівняно з 150-ю добою експерименту зросла з (530,8 ± 0,9) нм ( $p < 0,05$ ) до (533,2 ± 0,8) нм ( $p < 0,05$ ). За умов абсолютної недостатності інсуліну на тлі посиленого розпаду та проліферації альвеолоцитів II типу макрофаги були «нашпиговані» осміофільним матеріалом. Фагоцити в деяких випадках

розпадалися з вивільненням їх вмісту в просвіт альвеол. Кількість ворсинок на поверхні альвеолоцитів II типу зменшилася (рис. 3.45).

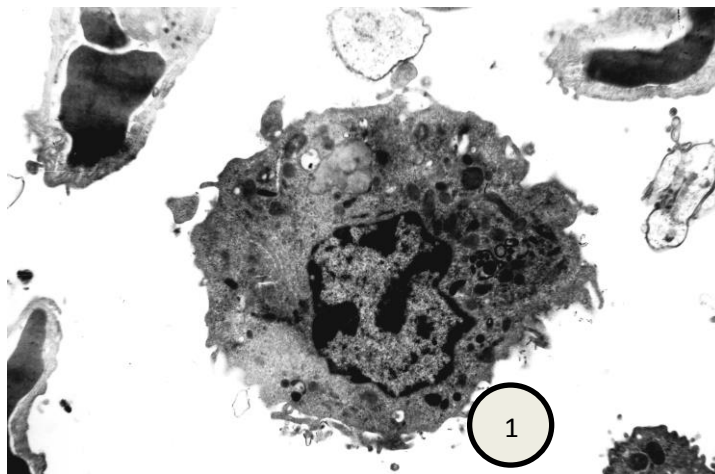


Рис. 3.45 – Ультраструктура легеневої тканини щура зрілого віку з терміном алоксанової гіперглікемії 180 діб. Електронно-мікроскопічна фотографія. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю;  $\times 4\ 000$ : 1 – макрофаг, що містить осміофільний матеріал

### 3.4 Морфологічна характеристика легеневої тканини щурів старечого віку за умови хронічної експериментальної гіперглікемії

З першої доби експерименту у тварин спостерігалися класичні симптоми гіперглікемії: полідипсія, поліфагія та поліурія. У результаті гіпо- чи гіперглікемічної коми впродовж перших 30 діб експерименту загинуло 15,2 % щурів.

**Морфологія тканини легень на 30-ту добу експерименту.** На 30-ту добу експериментальної гіперглікемії маса тварин становила  $(178,03 \pm 1,28)$  г ( $p < 0,05$ ), що на 23,5 % менше від показника маси тіла щурів відповідної інтактної групи.

Органометричні показники легень АМЛ, ЩЛТ та АОЛ достовірно не відрізнялися від таких в інтактних тварин. Збільшилися числові параметри ВМЛ та ВОЛ і становили  $(1,76 \pm 0,03)$  та  $(3,21 \pm 0,02)$  ( $p < 0,05$ ).

Під час світлооптичного дослідження легень через 30 діб тривання гіперглікемії виявлено потовщення та повнокровність міжальвеолярних перегородок, кількість зрілих колагенових волокон в їх складі не змінилася візуально порівняно з інтактними щурами, просвіт альвеол вільний, місцями повітряність дихальних бронхіол збільшена.

Стінки судин потовщені за рахунок візуальної гіпертрофії компонентів середнього шару. Кількість зрілих колагенових волокон у складі зовнішньої оболонки незначно збільшилася порівняно з інтактними щурами.

Мікроморфометрія легеневої структури свідчить про збільшення показників ШПБ і ТМП до  $(71,9 \pm 0,01)$  та  $(8,6 \pm 0,15)$  мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно, що свідчило про посилення вікових фіброзно-емфізематозних змін легеневої стромы, які були спровоковані експериментальною гіперглікемією. Показник співвідношення Б зріс та становив  $(1,3 \pm 0,01)$  ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.46).

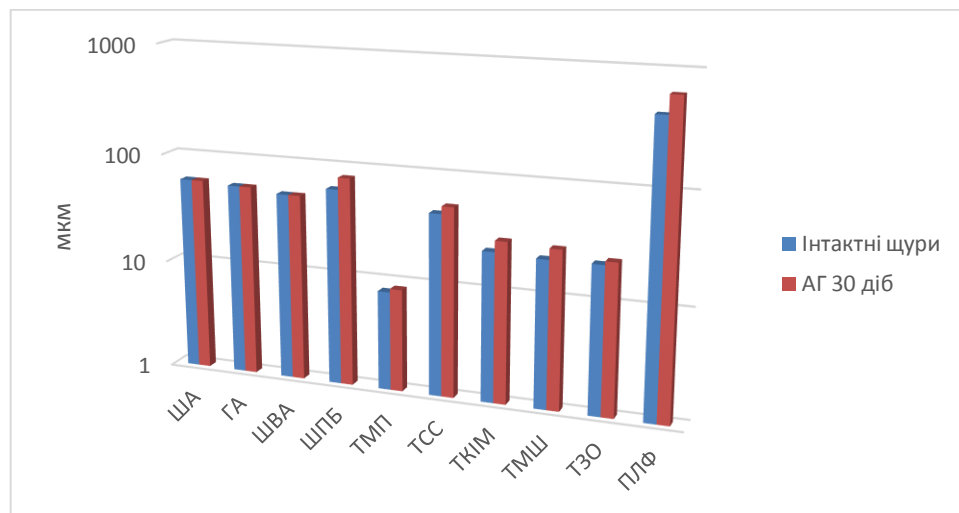


Рис. 3.46 – Мікроморфометричні показники структурних компонентів легеневої тканини щурів старечого віку інтактної групи та за умови алоксанової гіперглікемії терміном 30 діб

Під час спектрохімічного аналізу легеневої тканини виявлено збільшення вмісту заліза, магнію, міді, цинку та марганцю до  $(139,23 \pm 0,18)$ ,  $(359,86 \pm 1,03)$ ,  $(10,21 \pm 0,23)$ ,  $(185,6 \pm 0,36)$ ,  $(4,3 \pm 0,15)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно і зменшення

калію й натрію до  $(2\,193,7 \pm 0,32)$  та  $(438,78 \pm 0,4)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис. 3.47). Величина співвідношення Zn/Cu становила 18,2.

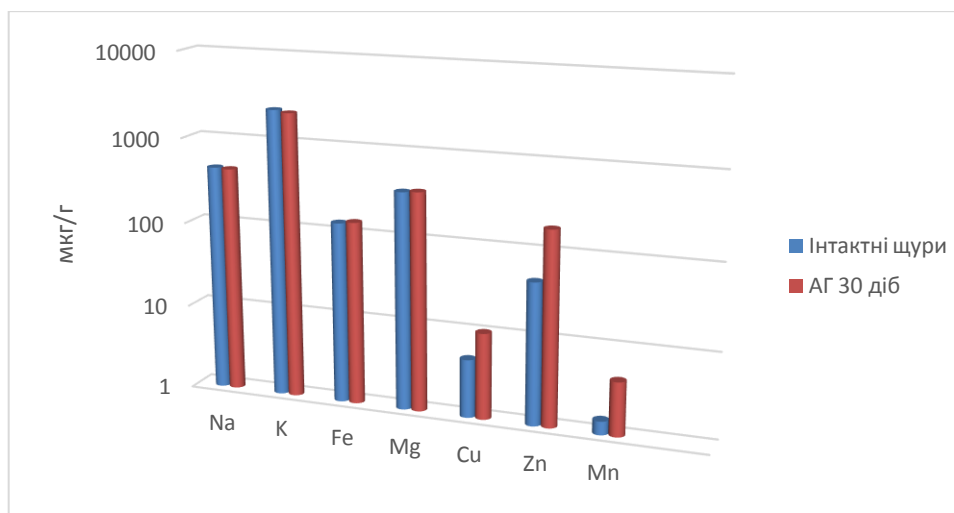


Рис. 3.47 – Показники макро- та мікроелементного складу легеневої тканини інтактних щурів старечого віку і тварин за умови алоксанової гіперглікемії терміном 30 діб

Морфометрія легневих судин свідчить про збільшення показника ТСС на 17,1 % порівняно з інтактними щурами за рахунок потовщення комплексу інтима + медіа, показник якого становив  $(29,0 \pm 0,2)$  мкм ( $p < 0,05$ ). Показник ТЗО становив  $(23,7 \pm 0,3)$  мкм ( $p < 0,05$ ), який порівняно з інтактними щурами зріс на 7,7 %. Розмір лімфоїдних фолікулів становив  $(633,7 \pm 0,38)$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Числові значення глюкози в крові та глікозильованого гемоглобіну становили  $(22,7 \pm 0,24)$  ммоль/л і  $(6,5 \pm 0,19)$  % ( $p < 0,05$ ) відповідно, що свідчило про розвиток гіперглікемії тяжкого ступеня.

На ультратонких зрізах альвеолоцити I типу мали типову будову: центральне положення займало овальне ядро, в якому розміщувались 1–2 ядерця. Хроматин був рівномірно розподілений по всій каріоплазмі. У цитоплазмі представлені поодинокі мітохондрії, елементи ендоплазматичної сітки, мікровезикули. Альвеолоцити II типу мали типову форму, спостерігалось зменшення ворсинок на апікальній поверхні, матрикс мітохондрій був просвітлений із деформованими кристами, цитоплазма – вакуолізована, спостерігалось розволоknення

осміюфільного матеріалу всередині тілець, проміжки між пластинами та осміюфільні тільця були збільшеними, деформованими, кількість вторинних лізосом збільшилася (рис. 3.48).

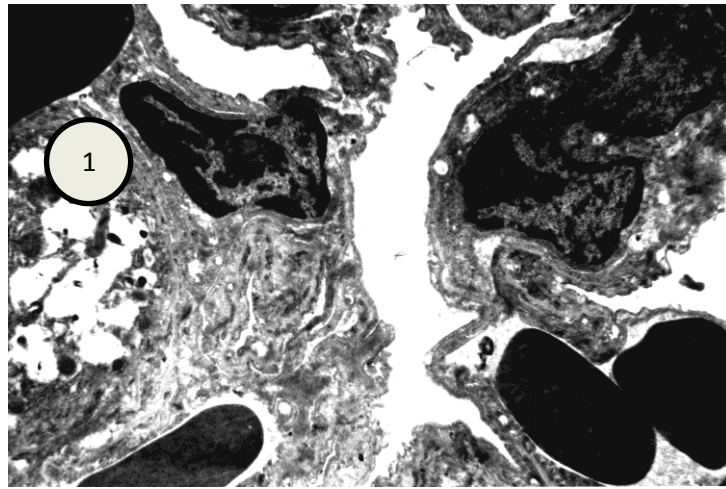


Рис. 3.48 – Ультраструктура легеневої тканини щура старечого віку з терміном алоксанової гіперглікемії 30 діб. Електронно-мікроскопічна фотографія. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю;  $\times 4\ 000$ : 1 – деформація осміюфільних тілець та розпад осміюфільного матеріалу

**3.4.1 Морфологія тканини легень на 60-ту добу експерименту.** Через два місяці експериментальної алоксанової гіперглікемії вага щурів становила  $(189,2 \pm 1,14)$  г ( $p < 0,05$ ), що на 18,8 % менше від маси тіла тварин інтактної групи. Збільшились органометричні показники ВМЛ і ВОЛ до  $(1,64 \pm 0,03)$  та до  $(3,02 \pm 0,04)$  ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Під час гістологічного дослідження легень встановлено збільшення колагенових волокон у складі міжальвеолярних перегородок порівняно з 30-ю добою експерименту та їх гіперваскуляризацію, за рахунок чого відбулося їх потовщення, в окремих полях зору – видима десквамація респіраторного епітелію, збільшення повітряності альвеол. На 60-ту добу хронічної гіперглікемії спостерігалася гіпертрофія колагенових волокон та гладком'язових волокон у складі *t. media*, колагену – в зовнішній оболонці легневих артерій м'язового типу.



Під час морфометричного дослідження структур легень установлено достовірне збільшення показників ША, ГА, ШВА, ШПБ та ТМП до  $(60,7 \pm 0,25)$ ,  $(55,3 \pm 0,14)$ ,  $(51,7 \pm 0,04)$ ,  $(79,2 \pm 0,02)$  та  $(9,07 \pm 0,02)$  мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно. Показник співвідношення Б достовірно зростав до  $(1,43 \pm 0,01)$  ( $p < 0,05$ ), показник співвідношення А достовірних змін не мав.

Спостерігалася подальша гіпертрофія легеневих лімфоїдних фолікулів, показник яких становив  $(628,3 \pm 0,34)$  мкм ( $p < 0,05$ ).

На 14,2 % збільшилася ТСС порівняно з 30-ю добою експериментальної гіперглікемії та становила  $(70,2 \pm 0,19)$  мкм ( $p < 0,05$ ) в основному за рахунок збільшення показника ТКІМ (на 44,0 % ( $p < 0,05$ )).

Показник ТЗО становив  $(24,8 \pm 0,4)$  мкм, що свідчило про його зростання на 4,6 % ( $p < 0,05$ ) в результаті розвитку склерозу (рис. 3.49).

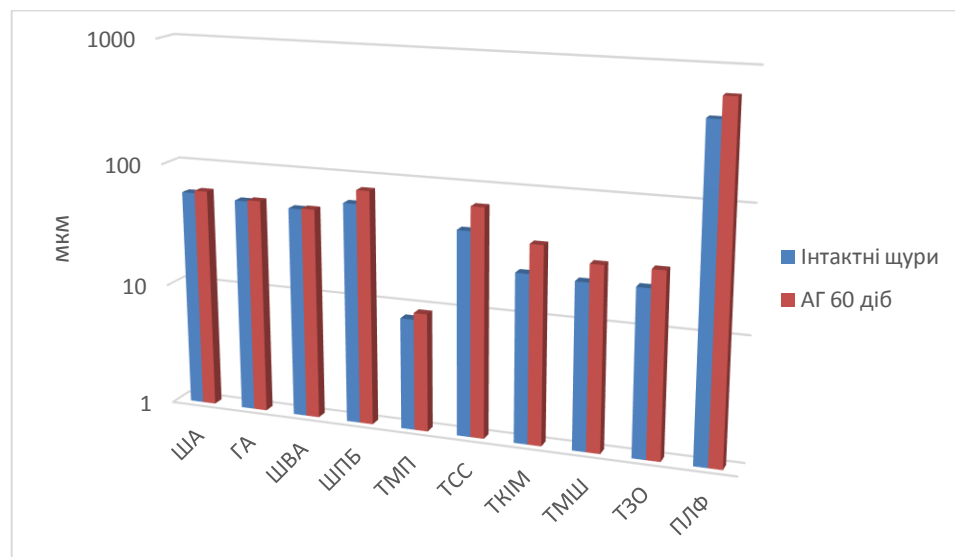


Рис. 3.49 – Мікроморфометричні показники структурних компонентів легеневої тканини щурів старечого віку інтактної групи та за умови алоксанової гіперглікемії терміном 60 діб

У мікро- та макроелементному складі легеневої тканини зберігалася така сама тенденція, яка розпочалася з 30-ї доби експерименту: збільшення заліза, магнію, міді, цинку та марганцю до  $(139,25 \pm 0,38)$ ,  $(360,0 \pm 1,15)$ ,  $(10,25 \pm 0,13)$ ,  $(185,8 \pm 1,17)$ ,  $(4,55 \pm 0,2)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно і зменшення калію та натрію



до  $(2\,183,1 \pm 0,09)$  та  $(436,6 \pm 0,01)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис. 3.50). Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu складав 18,1.

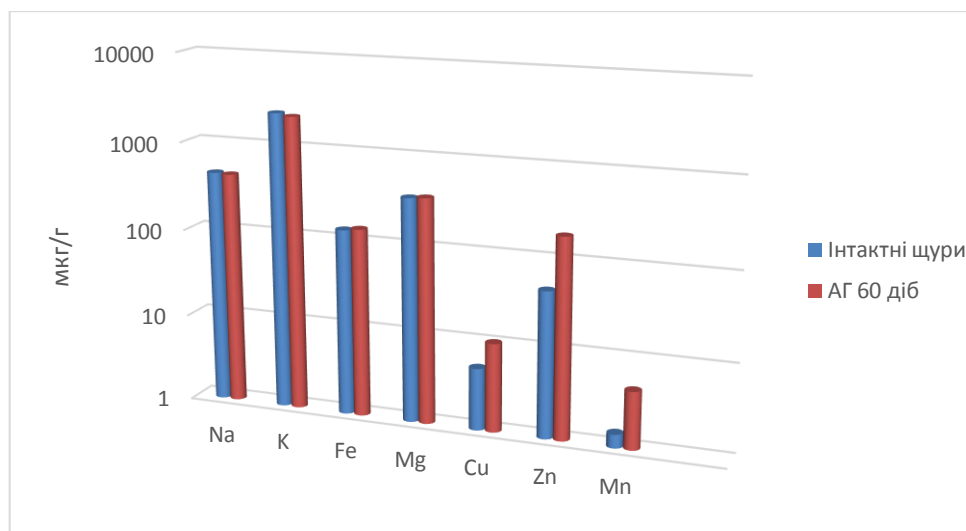


Рис. 3.50 – Показники макро- та мікроелементного складу легеневої тканини інтактних щурів старечого віку і тварин за умови алоксанової гіперглікемії терміном 60 діб

Показники глюкози в крові та глікозильованого гемоглобіну становили  $(15,8 \pm 0,3)$  ммоль/л і  $(7,03 \pm 0,02)$  % ( $p < 0,05$ ) відповідно, що свідчило про розвиток гіперглікемії середнього ступеня тяжкості.

Під час електронно-мікроскопічного дослідження легень на 60-ту добу експерименту змін у легеневій паренхімі не було виявлено порівняно з тваринами з терміном діабету 30 діб, деякі епітеліальні клітини мали просвітлену цитоплазму, що свідчило про збереження деструктивних процесів. Ультрамікроморфометричні виміри свідчили про прогресивне потовщення ТАБ на 1,2 % порівняно з тваринами з терміном діабету 30 діб ( $(471,8 \pm 0,72)$  нм ( $p < 0,05$ )). Альвеолоцити I типу мали типову структуру, їх кількість зменшувалася, паралельно з проліферацією альвеолоцитів II типу. В альвеолоцитах II типу прогресували процеси, характерні для щурів молодого та зрілого віку: зменшення кількості ворсинок, мітохондрій, розширення ендоплазматичного ретикулу, збільшення лізосом та аутофагічних вакуоль. Але характерною відмінністю було раннє і значне збільшення

сполучнотканинних волокон у легеневому інтерстиції та міжклітинних проміжках. Осміофільний матеріал пластинчастих тілець мав розрихлену структуру (рис. 3.51).

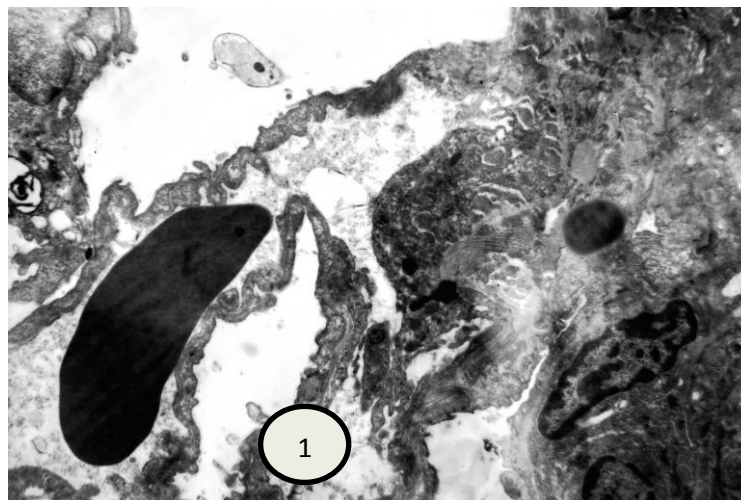


Рис. 3.51 – Ультраструктура легеневої тканини щура старечого віку з терміном експериментальної гіперглікемії 60 діб. Електронно-мікроскопічна фотографія. Контрастування ураніацетатом та цитратом свинцю;  $\times 4\,000$ : 1 – фібротизований гемато-альвеолярний бар'єр

**3.4.2 Морфологія тканини легень на 90-ту добу експерименту.** На відміну від щурів молодого та зрілого віку, тварини віку регресивного росту не мали великого відсотка втрати маси, їх вага на 6,9 % була меншою порівняно з інтактною групою і становила  $(211,5 \pm 0,19)$  г ( $p < 0,05$ ).

Показник АМЛ та АОЛ збільшився і становив  $(2,97 \pm 0,2)$  г та  $(5,96 \pm 0,004)$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Органометричні параметри відносних показників маси та об'єму достовірно зросли і становили  $(1,4 \pm 0,004)$  та  $(2,8 \pm 0,009)$  відповідно.

ЩЛТ зменшилася на 4,2 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактною групою тварин.

Під час гістологічного дослідження через три місяці експерименту в легенях відзначалося помірне наповнення альвеол повітрям, просвіти – вільні, міжальвеолярні перегородки містили повнокровні капіляри. Перибронхіально, периваскулярно – збільшені лімфодні фолікули.

Стінки судин потовщені (склерозовані), розшаровані. Явища порушення судинної проникності, явища стазу, наявність плазми із склеєними еритроцитами (порушення реологічних властивостей крові), значне потовщення комплексу інтима + медіа.

Зовнішня оболонка потовщувалася за рахунок склерозу, посиленої гіпертрофії зрілих колагенових волокон на тлі гіперглікемії (рис. 3.52).

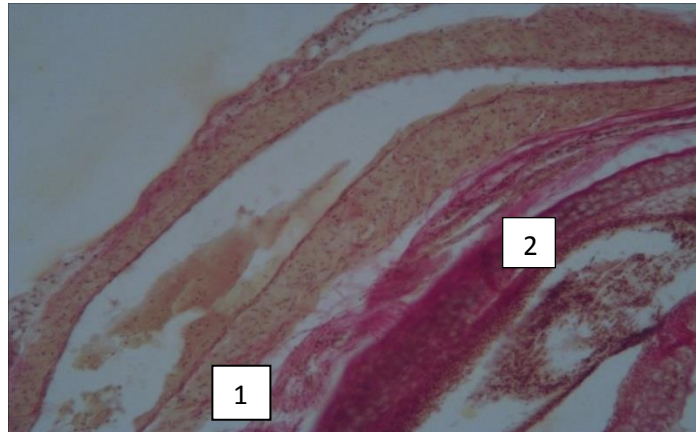


Рис. 3.52 – Легенева артерія щура старечого віку з терміном гіперглікемії 90 діб. Забарвлення за Ван-Гізоном.  $\times 100$ : 1 – явища стазу в легеневій судині; 2 – колагенові волокна в зовнішній оболонці

Морфометричні виміри структур легеневої тканини свідчать про гіпертрофічні явища в її стромі.

Збільшилася товщина міжальвеолярної перегородки до  $(9,14 \pm 0,01)$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Наслідком хронічної гіперглікемії було збільшення піддатливості (розтяжності) легень у результаті розвитку емфіземи, про що доводять збільшення показників ША, ГА ШВА та ШПБ до  $(65,0 \pm 0,004)$ ,  $(54,7 \pm 0,11)$ ,  $(55,1 \pm 0,02)$  мкм ( $p < 0,05$ ) та  $(79,2 \pm 0,53)$  мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис. 3.53).

На тлі вищезазначених змін показники співвідношень А та Б зростали до 1,001 і 1,45 ( $p < 0,05$ ) відповідно.

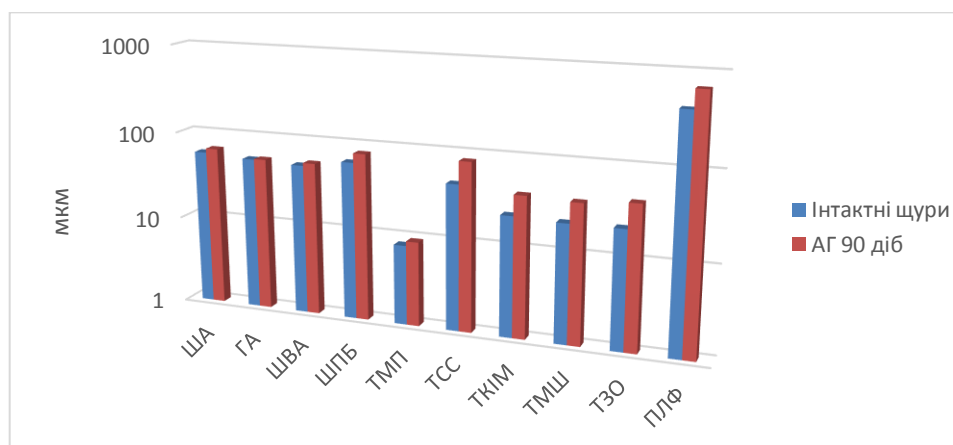


Рис. 3.53 – Мікроморфометричні показники структурних компонентів легеневої тканини щурів старечого віку інтактної групи та за умови алоксанової гіперглікемії терміном 90 діб

У макроелементному складі легень відбувалося збільшення вмісту магнію до  $(360,1 \pm 4,57)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ). Прогресувало зменшення калію та натрію до  $(2179,1 \pm 0,8)$  і  $(435,8 \pm 0,14)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно. Кількість заліза, міді, цинку та марганцю збільшувалася до  $(139,3 \pm 0,18)$ ,  $(10,32 \pm 0,77)$ ,  $(185,96 \pm 0,98)$ ,  $(4,61 \pm 0,15)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис. 3.54). Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu становив 18,01, що на 0,5 % менше за аналогічний показник на 60-ту добу експерименту.

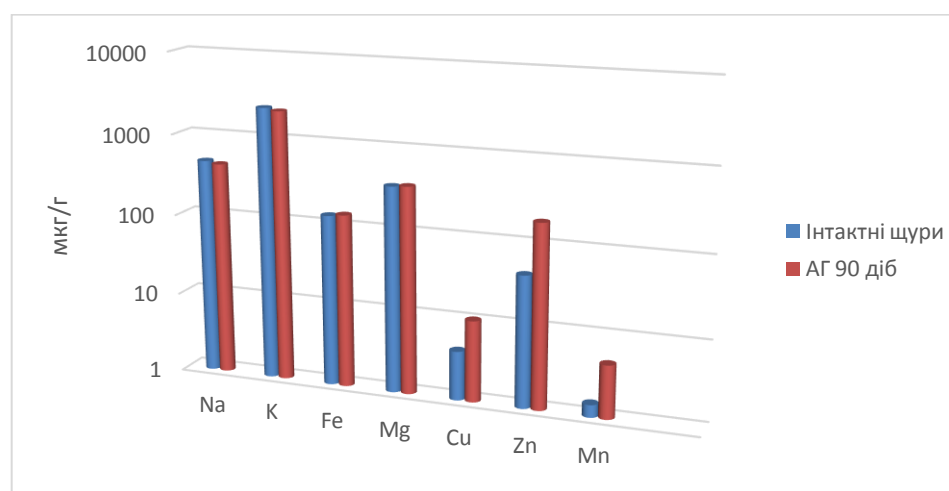


Рис. 3.54 – Показники макро- та мікроелементного складу легеневої тканини інтактних щурів старечого віку і тварин за умови алоксанової гіперглікемії терміном 90 діб

ТСС артерій м'язового типу збільшилася на 16,2 % ( $p < 0,05$ ) від початку експерименту та становила  $(81,6 \pm 0,01)$  мкм ( $p < 0,05$ ), до того ж товщина комплексу інтима + медіа становила  $(56,8 \pm 0,01)$  мкм ( $p < 0,05$ ), а товщина *t. media* –  $(50,1 \pm 0,004)$  мкм ( $p < 0,05$ ). Порівняно з інтактною групою товщина зовнішньої оболонки зросла на 13,4 % ( $p < 0,05$ ). Реактивні зміни лімфатичної системи виявлялися збільшенням легеневих лімфатичних фолікулів, розмір яких становив  $(680,3 \pm 0,005)$  ( $p < 0,05$ ). Показники глюкози в крові та глікозильованого гемоглобіну становили  $(12,2 \pm 0,08)$  ммоль/л і  $(8,2 \pm 0,01)$  % ( $p < 0,05$ ) відповідно, що свідчило про розвиток гіперглікемії середнього ступеня тяжкості.

Ультрамікроморфометрія ТАБ свідчила про її зростання порівняно з попереднім терміном діабету в 1,3 раза ( $(602,1 \pm 0,18)$  нм ( $p < 0,05$ )) за рахунок фіброзних процесів в інтерстиційному та міжклітинному просторах. Дистрофічні явища спостерігалися не лише в пневмоцитах II типу, а й в пневмоцитах I типу. Паралельно з процесами, описаними на 60-ту добу експерименту, спостерігалось повне зникнення ворсинок на поверхні альвеолоцитів II типу. Осміофільні пластинчасті тільця на 90-ту добу експерименту були деформовані та зруйновані (рис. 3.55).

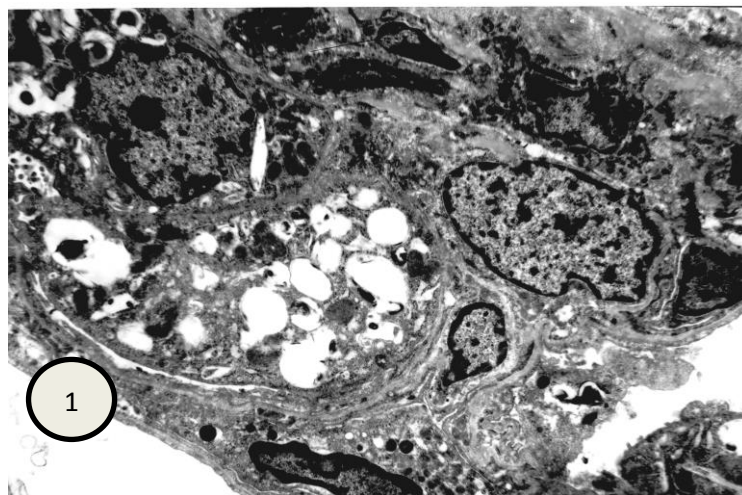


Рис. 3.55 – Ультраструктура легеневої тканини щура старечого віку з терміном експериментальної гіперглікемії 90 діб. Електронно-мікроскопічна фотографія. Контрастування уранілацетатом і цитратом свинцю;  $\times 4\,000$ : 1 – альвеолоцити II типу та потовщений гематоальвеолярний бар'єр

### 3.4.3 Морфологія тканини легень на 120-ту добу експерименту.

Зниження маси тіла щурів на 120-ту добу експерименту ( $(218,6 \pm 0,23)$  г) було на 4,03 % порівняно з інтактними тваринами. На четвертому місяці алоксанової гіперглікемії зростали показники АМЛ, АОЛ до  $(3,2 \pm 0,15)$  г та  $(6,43 \pm 0,004)$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ), ВМЛ і ВОЛ – до  $(1,5 \pm 0,004)$  ( $p < 0,05$ ) та  $(2,9 \pm 0,01)$  ( $p < 0,05$ ) відповідно, водночас ЩЛТ залишилася без змін порівняно з попереднім терміном спостереження ( $(0,49 \pm 0,01)$  г/см<sup>3</sup>). На 120-ту добу експерименту під час гістологічного дослідження легеневої тканини спостерігалось прогресування процесів, які розпочалися на попередніх термінах дослідження (зростання товщини міжальвеолярних перегородок, збільшення розмірів колагенових волокон в їх складі та в складі судин). У легневих судинах починався процес десквамації ендотелію. Товщина міжальвеолярної перегородки збільшувалася до  $(9,2 \pm 0,01)$  мкм ( $p < 0,05$ ), що пов'язано деструктивними процесами в легневому епітелії та склерозом інтерстицію. Зниження еластичних властивостей легень призвело до збільшення розмірів ША, ГА, ШВА, ШПБ до  $(70,4 \pm 0,1)$ ,  $(73,6 \pm 0,12)$ ,  $(58,6 \pm 0,03)$  та  $(79,6 \pm 0,72)$  мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно (рис. 3.56). Зі зростанням терміну гіперглікемії відбувалося зменшення показників А та Б до  $(0,79 \pm 0,01)$  та  $(1,08 \pm 0,01)$  ( $p < 0,05$ ) відповідно.

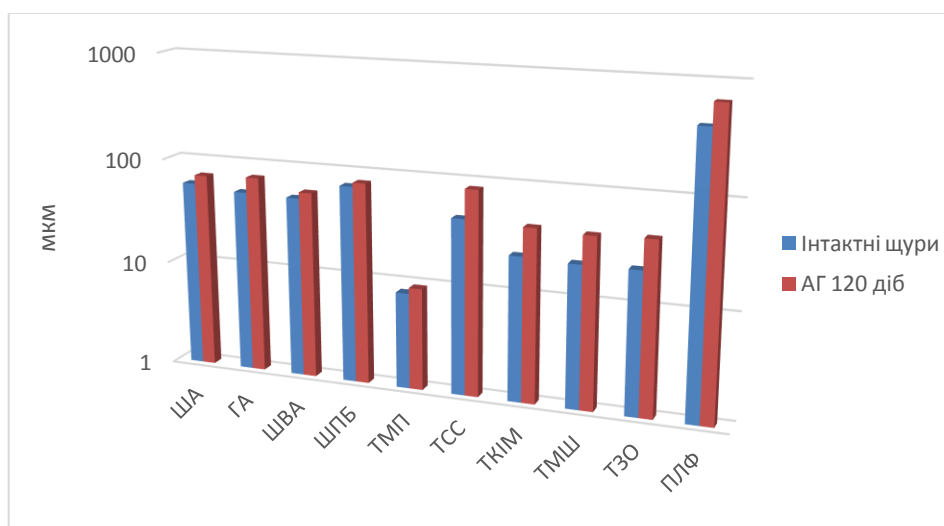


Рис. 3.56 – Мікроморфометричні показники структурних компонентів легеневої тканини щурів старечого віку інтактної групи та за умови алоксанової гіперглікемії терміном 120 діб



Під час спектрохімічного дослідження спостерігалось зниження натрію та калію, з одночасним підвищенням рівня магнію, заліза та марганцю (рис. 3.57).

Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu становив 17,05, що на 5,7 % менше за показник на 90-ту добу експерименту.

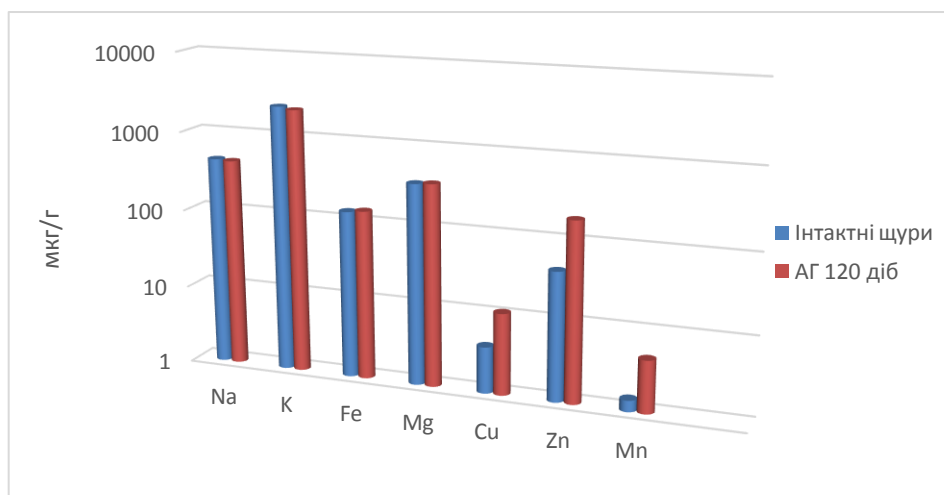


Рис. 3.57 – Показники макро- та мікроелементного складу легеневої тканини інтактних щурів старечого віку і тварин за умови алоксанової гіперглікемії терміном 120 діб

Зі збільшенням терміну хронічної гіперглікемії відбувалося потовщення внутрішньої оболонки легневих артерій м'язового типу, гіпертрофувалися міоцити в середній оболонці. ТСС становила  $(85,0 \pm 0,01)$  мкм ( $p < 0,05$ ), товщина комплексу інтима + медіа –  $(57,3 \pm 0,008)$  мкм ( $p < 0,05$ ), а зовнішньої оболонки –  $(27,7 \pm 0,01)$  мкм ( $p < 0,05$ ), що на 25,9 % ( $p < 0,05$ ) більше від показників інтактної групи.

Порушення дихальної функції провокувалося не лише за рахунок фіброзних змін у стромі легень, а й за рахунок гіпертрофії легневих лімфоїдних фолікулів, розмір яких становив  $(675,1 \pm 0,008)$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Показники вмісту глюкози в крові та глікозильованого гемоглобіну становили  $(11,1 \pm 0,01)$  ммоль/л і  $(9,0 \pm 0,08)$  % ( $p < 0,05$ ) відповідно, що свідчило про розвиток у щурів гіперглікемії середнього ступеня тяжкості.

У клітинному складі легеневої стромы відмінностей порівняно з 90-ю добою експерименту не було виявлено. Деструктивні процеси спостерігаються не лише в цитоплазмі альвеолоцитів II типу, а й альвеолоцитах I типу.

Ультрамікроскопічні виміри свідчили про незначні зміни ТАБ порівняно з 90-ю добою експерименту, яка збільшилася до  $(615,1 \pm 0,9)$  нм ( $p < 0,05$ ). Усі вищеописані явища в легеневій паренхімі були характерними і на 120-ту добу гіперглікемії.

**3.4.5 Морфологія тканини легень на 150-ту добу експерименту.** Дефіцит маси тіла старечих щурів на 150-ту добу експерименту становив 3,5 % щодо інтактних тварин ( $(220,5 \pm 0,4)$  г ( $p < 0,05$ )).

Про збільшення повітряності легеневої тканини свідчило збільшення показника АОЛ, що становив  $(6,67 \pm 0,03)$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ). ВМЛ та АОЛ збільшувалися до  $(1,51 \pm 0,004)$  ( $p < 0,05$ ) і  $(3,02 \pm 0,004)$  ( $p < 0,05$ ) відповідно, ЩЛТ була меншою на 6,1 % ( $p < 0,05$ ), ніж у тварин інтактної групи.

Під час світлооптичного дослідження виявлено: на тлі явищ, що розвивались у попередніх термінах експерименту, периваскулярне та перибронхіальне розміщення гіпертрофованих легневих лімфоїдних фолікулів, які були пронизані значною кількістю судин. Спостерігали периваскулярний склероз (рис. 3.58).

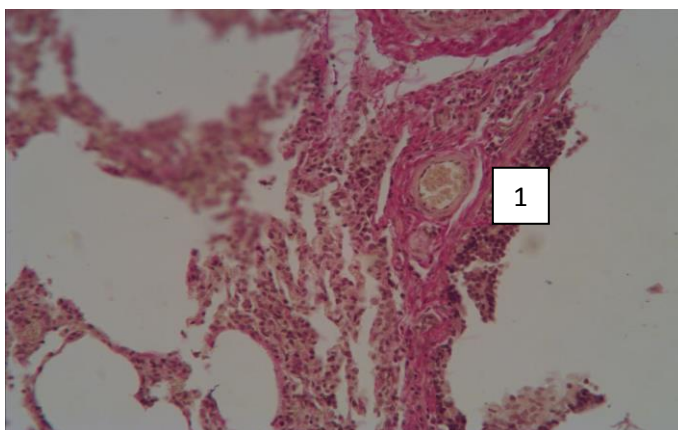


Рис. 3.58 – Легенева тканина щура старечого віку на 150-ту добу алоксанової гіперглікемії. Забарвлення за Ван-Гізоном;  $\times 100$ : 1 – периваскулярний склероз



Стінки судин потовщені, склерозовані: зростання ТКІМ за рахунок гіпертрофії міоцитів, плазморагії внутрішньої еластичної мембрани, гіпертрофії колагенових волокон (склерозування) у середній та зовнішній оболонках. Стінки судин розшаровані, явища незначної десквамації ендотелію. У просвіті судин – стаз. Про емфізематозне перерозтягнення легеневої стромы свідчили такі морфометричні дані: зростали показники ША, ГА, ШВА, ШПБ до  $(76,3 \pm 0,52)$ ,  $(74,3 \pm 0,05)$ ,  $(61,2 \pm 0,1)$  та  $(79,8 \pm 0,17)$  мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно. ТМП зросла до  $(10,0 \pm 0,004)$  мкм ( $p < 0,05$ ), що на 20,5 % більше за показники інтактної групи (рис. 3.59). Відповідно до вищезазначених морфометричних параметрів легеневої структури відбувалося зменшення показника співвідношення А та Б до  $(0,82 \pm 0,006)$  та до  $(1,07 \pm 0,02)$  ( $p < 0,05$ ).

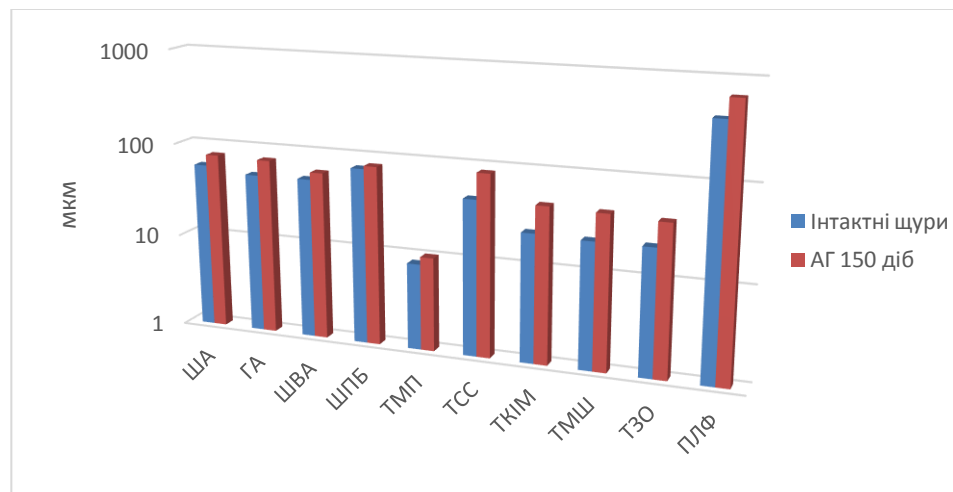


Рис. 3.59 – Мікрморфометричні показники структурних компонентів легеневої тканини щурів старечого віку інтактної групи та за умови алоксанової гіперглікемії терміном 150 діб

На 150-ту добу експерименту зміни в біоелементному складі легеневої тканини продовжувались аналогічно до тих, що розпочалися на 30-ту добу дослідження (рис. 3.60).

Співвідношення Zn/Cu відповідало показнику 16,9.

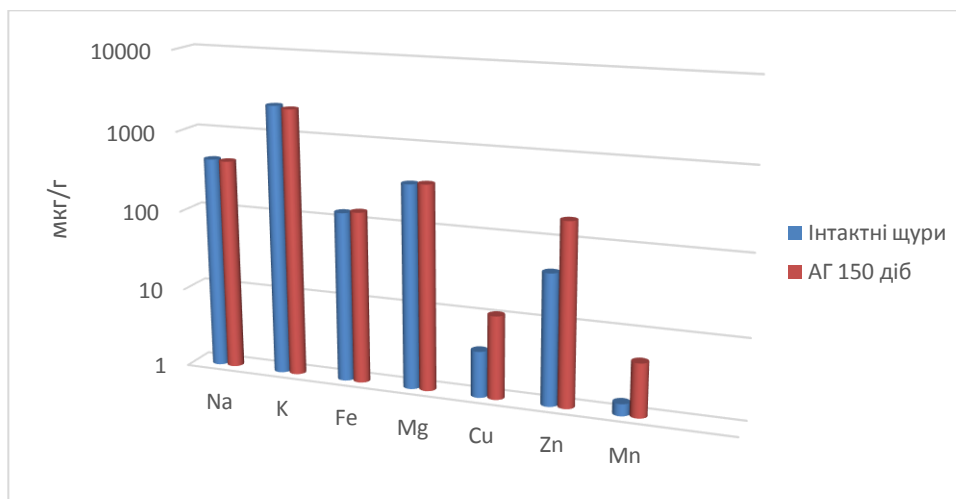


Рис. 3.60 – Показники макро- та мікроелементного складу легеневої тканини інтактних щурів старечого віку і тварин за умов алоксанової гіперглікемії терміном 150 діб

Товщина судинної стінки порівняно із 120-ю добою експерименту залишалася практично незмінною та становила  $(85,4 \pm 0,004)$  мкм ( $p < 0,05$ ). Розмір лімфоїдних фолікулів зменшився порівняно із 120-ю добою на 0,07 % та становив  $(670,3 \pm 0,004)$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Рівень глюкози в крові та глікозильованого гемоглобіну становив  $(11,07 \pm 0,28)$  ммоль/л та  $(9,2 \pm 0,004)$  % ( $p < 0,05$ ) відповідно, що свідчило про розвиток гіперглікемії середнього ступеня тяжкості.

Клітинний склад легеневої паренхіми не змінився порівняно із 120-ю добою хронічної гіперглікемії. ТАБ під час ультрамікроморфометрії становила  $(623,4 \pm 0,2)$  нм ( $p < 0,05$ ), що на 1,34 % більше за показник ТАБ на 4-му місяці експерименту.

Цитоплазматичні відростки альвеолоцитів I типу майже не містили органел та простягалися на значну відстань від ядра. Частіше траплялися зони оголення базальної мембрани за рахунок порушення міжклітинних контактів. Плазмолема місцями була просвітленою та містила вакуолі. Між собою клітини з'єднані дещо розрихленими міжклітинними сполученнями. Поряд зі збільшеною кількістю альвеолоцитів II типу, траплялися плазмоцити, які мали ексцентрично розміщене ядро з глибокими гетерохроматину та великим ядерцем, які також були оточені

світлою цитоплазмою, де знаходився добре розвинутий апарат Гольджі та щільно розміщені елементи гранулярної ендоплазматичної сітки (рис. 3.61).

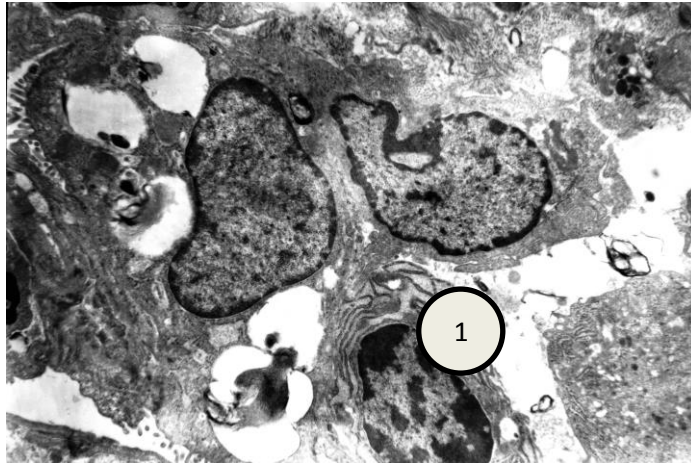


Рис. 3.61 – Ультраструктура легеневої тканини щура старечого віку з терміном алоксанової гіперглікемії 150 діб. Електронно-мікроскопічна фотографія. Контрастування уранілацетатом та цитратом свинцю;  $\times 4\ 000$ : 1 – плазматична клітина з добре розвиненим комплексом гранулярного ендоплазматичного ретикулула

**3.4.6 Морфологія тканини легень на 180-ту добу експерименту.** На шостому місяці експерименту маса тіла тварин порівняно з інтактною групою була меншою на 3,8 % та становила  $(221,02 \pm 0,04)$  г ( $p < 0,05$ ). АОЛ зростав за рахунок збільшення повітряності альвеол і становив  $(6,69 \pm 0,03)$  см<sup>3</sup> ( $p < 0,05$ ). Показники ВМЛ та ВОЛ аналогічно збільшувалися порівняно з інтактними тваринами до  $(1,49 \pm 0,004)$  та  $(0,03 \pm 0,004)$  ( $p < 0,05$ ) відповідно. Під час світлооптичного дослідження зразків легень у старечих щурів на 180-ту добу гіперглікемії явних відмінностей від попереднього місяця експерименту не було виявлено. В легневих судинах спостерігається незначне потовщення м'язового шару (медії) за рахунок гіпертрофії колагенових волокон (склерозування). Зі зростанням терміну хронічної гіперглікемії прогресували емфізематозні зміни у легневих структурах: ША, ГА, ШВА, ШПБ збільшилися до  $(78,95 \pm 0,05)$ ,  $(74,4 \pm 0,17)$ ,  $(76,73 \pm 1,8)$  та  $(80,05 \pm 1,56)$  мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно. Товщина міжальвеолярної перегородки зростала на 35,6 % ( $p < 0,05$ ) порівнюючи з попереднім місяцем експерименту, та

становила ( $12,2 \pm 0,07$ ) мкм ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.62). Показники співвідношень А та Б зменшувалися порівняно з попереднім терміном гіперглікемії до ( $1,19 \pm 0,01$ ) та ( $1,24 \pm 0,006$ ) мкм ( $p < 0,05$ ) відповідно.

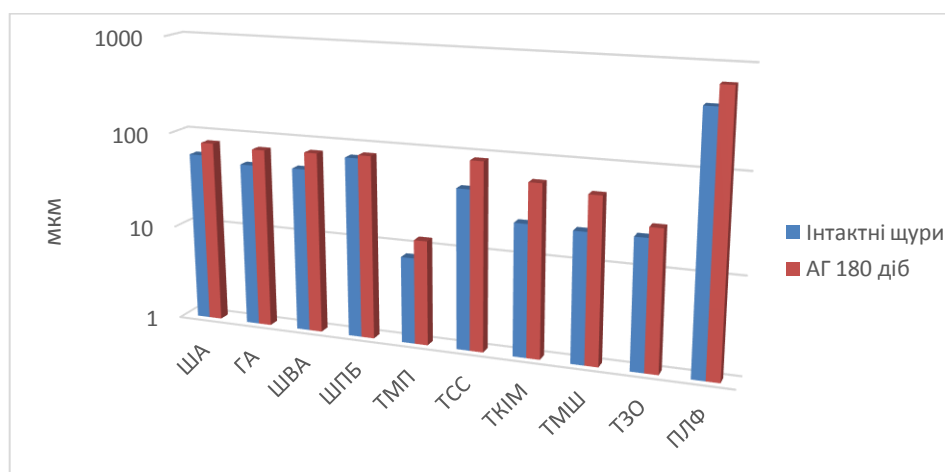


Рис. 3.62 – Мікроморфометричні показники структурних компонентів легеневої тканини щурів старечого віку за умови алоксанової гіперглікемії терміном 180 діб

Під час спектрохімічного дослідження легень зберігалася тенденція до зниження калію та натрію до ( $2\,170,4 \pm 1,08$ ) і ( $434,08 \pm 0,02$ ) мкг/г ( $p < 0,05$ ) відповідно. Кількісні показники інших визначених макро- та мікроелементів незначно зростали порівняно з тваринами інтактною групи (рис. 3.63). Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu становив 16,3.

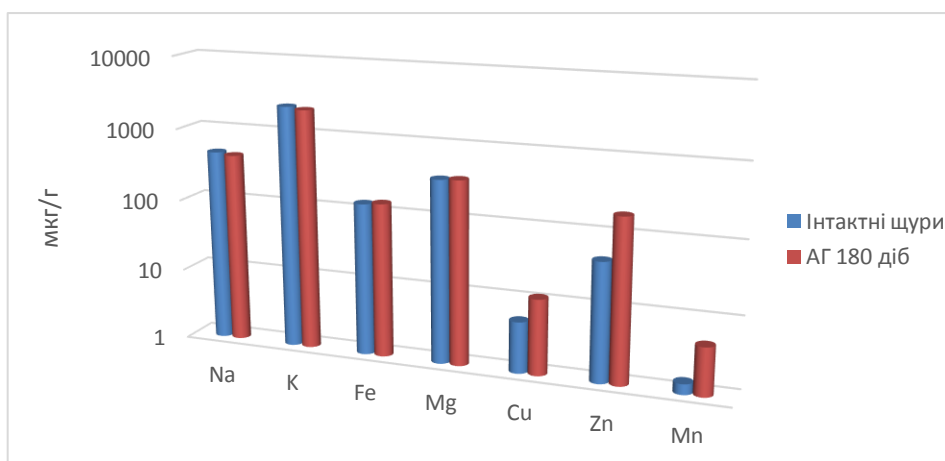


Рис. 3.63 – Показники макро- та мікроелементного складу легеневої тканини щурів старечого віку і тварин за умови алоксанової гіперглікемії терміном 180 діб

Товщина стінки судин зросла на 3,04 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з 150-ю добою експерименту та становила  $(88,0 \pm 0,004)$  мкм ( $p < 0,05$ ) за рахунок потовщення всіх її складових у результаті прогресування вищезазначених процесів на тлі гіперглікемії. Розмір лімфодних фолікулів зменшився порівняно з попереднім терміном експерименту та становив  $(668,2 \pm 0,004)$  мкм ( $p < 0,05$ ). На КТ органів грудної клітки виявлені збільшені лімфатичні вузли верхнього та нижнього середостіння.

Показники глюкози в крові та глікозильованого гемоглобіну становили  $(11,3 \pm 0,11)$  ммоль/л та  $(9,7 \pm 0,03)$  % ( $p < 0,05$ ) відповідно, що свідчило про наявність у щурів гіперглікемії середнього ступеня тяжкості. Дослідження напівтонких зрізів свідчило про збільшення у кількісному складі альвеолоцитів II типу та зменшення вдвічі альвеолоцитів III типу. Помітний поліморфізм перебудови, що виявлявся чергуванням непошкоджених клітин та клітин із деструктивними перетвореннями. ТАБ збільшилася на 180-ту добу експерименту до  $(630,7 \pm 0,93)$  нм ( $p < 0,05$ ), що на 1,2 % більше, ніж у попередньому місяці експерименту. Ділянки фіброзування гемато-альвеолярного бар'єра спостерігалися не вогнищево, а генералізовано. Кількість мітохондрій зменшувалася, вони збільшувались у розмірах, змінювали типову форму на округлу, кристи у середині набрякали та деформувалися (рис. 3.64).

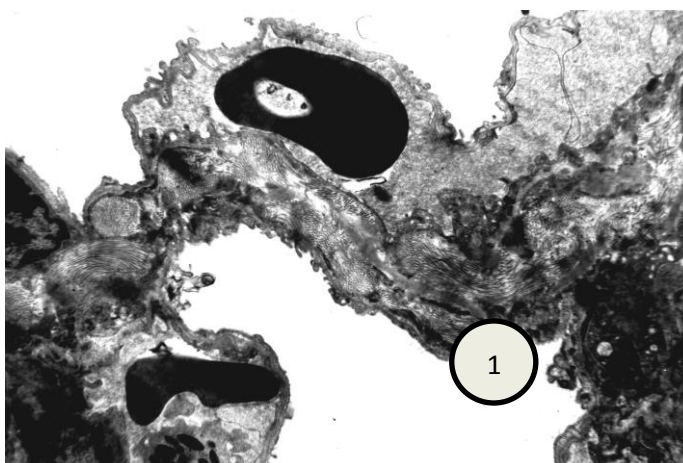


Рис. 3.64 – Ультраструктура легеневої тканини щура старечого віку з терміном гіперглікемії 180 діб. Електронно-мікроскопічна фотографія.

Контрастування ураніацетатом та цитратом свинцю;  $\times 4\ 000$ : 1 – фіброзні зміни в гемато-альвеолярному бар'єрі

### **3.5 Двофакторний дисперсійний аналіз впливу терміну хронічної алоксанової гіперглікемії, віку тварин та взаємодії цих факторів на досліджувані показники легень**

Для встановлення дії контролювальних факторів на результуючі ознаки використовували двофакторний дисперсійний аналіз. До цих факторів належали вік щурів, термін експерименту. До результуючих ознак віднесли відносний об'єм легень, ширину альвеоли, глибину альвеоли, ширину входу в альвеоли, ширину провідного відділу бронхіоли, товщину міжальвеолярної перетинки, показники співвідношення А та Б, товщину судинної стінки, товщину комплексу інтима + медіа, товщину медії, товщину зовнішньої оболонки, периметр лімфоїдного фолікула, товщину аерогематичного бар'єра, товщину ендотеліоцита, товщину альвеолоцита, товщину інтерстиційного простору, концентрацію натрію, калію, заліза, магнію, міді, цинку, марганцю. Брали до уваги лише достовірні результати аналізу ( $p < 0,05$ ).

Під час дослідження факторів впливу на зміни легеневої тканини було встановлено, що ВМЛ щурів трьох вікових категорій на 17,9 % піддавалася впливу дії зростання терміну гіперглікемії, на 21,8 % – впливу вікових факторів, відсоток комбінації впливу вікових змін зі зростання терміну хронічної гіперглікемії становив 59,8 %. Було досліджено, що невраховані фактори на 0,005 % впливали на показники ВМЛ. Досліджуючи вплив вікових факторів на показники ВОЛ, можна стверджувати про їх превалювання над іншими факторами, адже їх відсоток становив 91,7 %. Незначно на показники ВОЛ впливав термін гіперглікемії (5,5 %). Комбінація суми факторів на показник ВОЛ спричинила вплив на 2,8 %. Впливу неврахованих факторів на ВОЛ не було знайдено.

Показник співвідношення А більшою мірою зазнавав впливу фактору збільшення терміну гіперглікемії на 64,1 %. Віковий фактор впливав на вищезазначений показник на 0,8 %, а комбінація факторів – достовірно на 35,1 %. Показник співвідношення Б значно зазнавав впливу дії комбінації факторів на 64,3 %; окремо – фактор зростання терміну експерименту чинив вплив на 21,01 %, віковий фактор – на 8,2 %. Відсоток впливу неврахованих факторів становив 6,4 % (рис. 3.65).

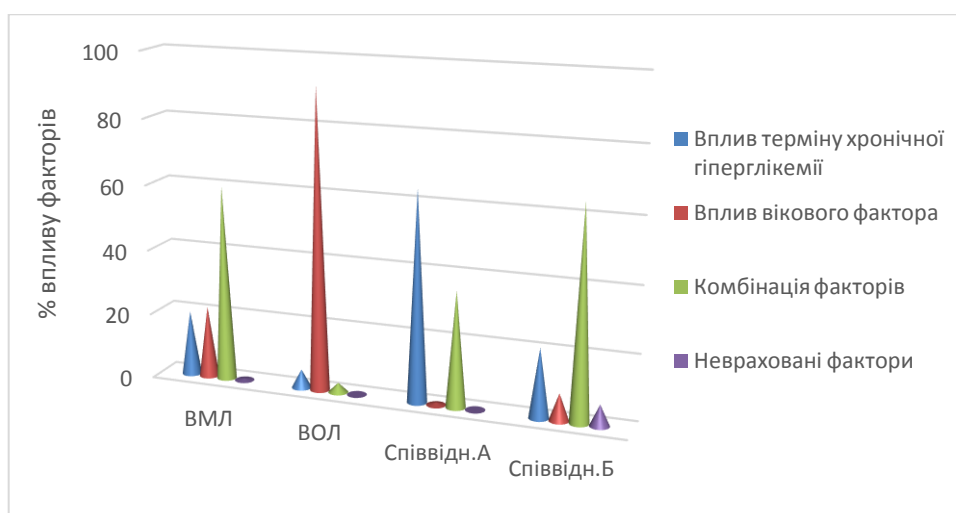


Рис. 3.65 – Дисперсійний аналіз впливу терміну експериментальної гіперглікемії, вікового фактора та їх взаємної дії на відносну масу і відносний об'єм легень, показники співвідношення А та Б

Відсоток впливу віку й терміну експерименту на ША був практично однаковий, а саме: 44,4 та 36,5 % відповідно, що свідчить про однакову значущість впливу цих умов на ША. Комбінація обох факторів не є достовірною. Відсоток впливу неврахованих факторів становив 12,4 %. Дослідження впливу терміну хронічної гіперглікемії та віку на ГА свідчило про значне переважання другого фактора над першим, що у відсотковому співвідношенні становило 18,8 та 42,7 % відповідно. Комбінація впливу вищезазначених умов на ГА становила 37,03 %, вплив неврахованих факторів – 1,5 %. Сила дії терміну гіперглікемії на ШВА становила 48 %, вплив віку – 38,3 %. Взаємодія вікових факторів та тривання експерименту впливала на ШВА лише на 6,9 %, такий самий відсоток мав вплив неврахованих факторів. Зміни показників ШПБ на 42,8 % залежали від впливу

терміну експериментальної гіперглікемії. Вплив вікових факторів становив лише 17,8 % на зміни розмірів ширини провідних бронхіол. Сила впливу взаємодії двох факторів становила 29,2 %. Немалий вплив (10,2 %) на розміри ШПБ щурів мали невраховані фактори.

Показник товщини міжальвеолярних перегородок достовірно піддавався впливу лише фактора зростання терміну хронічної гіперглікемії (67,7 %).

Вплив зростання терміну хронічної гіперглікемії на гіперплазію лімфоїдних фолікулів мав значний відсоток – 85,5 %. Незначний фактор впливу віку – 7 %, та комбінації факторів – 7,7 % (рис. 3.66).

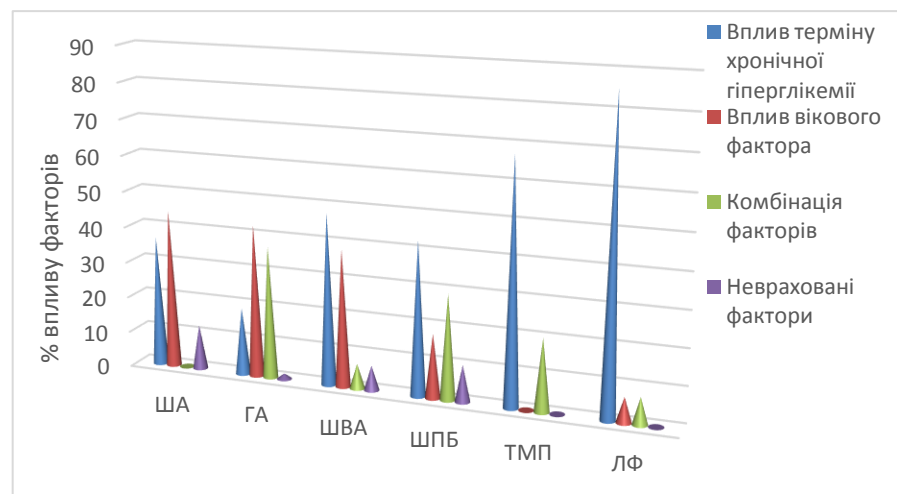


Рис. 3.66 – Дисперсійний аналіз впливу терміну експериментальної гіперглікемії, вікового фактора та їх взаємної дії на ширину альвеоли, глибину альвеоли, ширину входу в альвеолу, ширину провідної бронхіоли, товщину міжальвеолярної перегородки, розмір легневих лімфоїдних фолікулів

Під час дослідження впливу терміну гіперглікемії та віку на масу тварин було встановлено, що значною мірою цей показник підлягав впливу другого фактора – на 71,6 % (вплив першого фактора становив 14,2 %). Взаємодія обох факторів достовірного результату не мала (рис. 3.67).



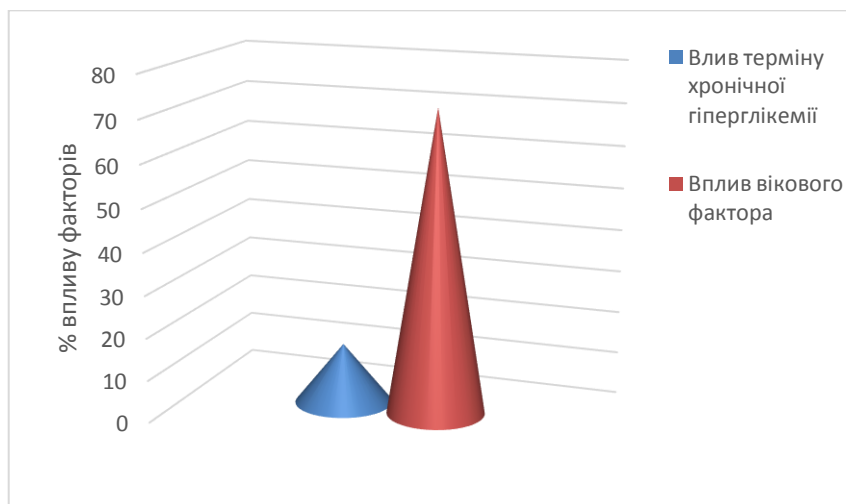


Рис. 3.67 – Дисперсійний аналіз впливу терміну експериментальної гіперглікемії, вікового фактора та їх взаємної дії на масу тварин

Вивчаючи зміни макро- та мікроелементного складу легень під впливом вікових факторів і зростання терміну експерименту, були одержані такі дані: зміни вмісту калію в однаковому співвідношенні піддавалися дії окремо зміні терміну гіперглікемії на 48,01 % та віковим факторам на 48,4 %. У комбінації ці фактори впливали на концентрацію калію лише на 3,6 %. Зміни концентрації натрію в легенях на 59,2 % підлягали впливу терміну експерименту, 16,9 % становив фактор віку. Поєднання факторів впливало на вміст натрію в легенях на 23,8 %. Зміни вмісту заліза в легенях залежали практично лише від сили дії вікових факторів, що у відсотках становило 84,1 %. Вплив терміну гіперглікемії на концентрацію заліза становив лише 6,4 %, сила дії обох факторів – 9 %. Практично такі самі впливи вищезазначені фактори мали на концентрацію магнію, що у відсотках становило: сила дії фактора віку – 95,96 %, сила дії фактора зростання терміну експерименту – 1,2 %. Взаємодія факторів мала силу 2,2 %. Зміни вмісту міді в легеневій тканині залежали на 50,5 % від вікового фактора, 20,6 % впливу чинив фактор зростання терміну експерименту. Сила впливу комбінації факторів становила 28,9 %. Зміни концентрації цинку практично піддавалися лише дії фактора віку на 99,9 %. Відсоток впливу зростання терміну гіперглікемії та взаємодія факторів мали однакове значення – по 0,05 % кожний фактор. Зміни

вмісту марганцю відбувались також за рахунок впливу вікових факторів (на 87,3 %). На 8,9 % концентрація марганцю залежала від дії терміну експерименту та на 3,7 % – від комбінації факторів (рис. 3.68).

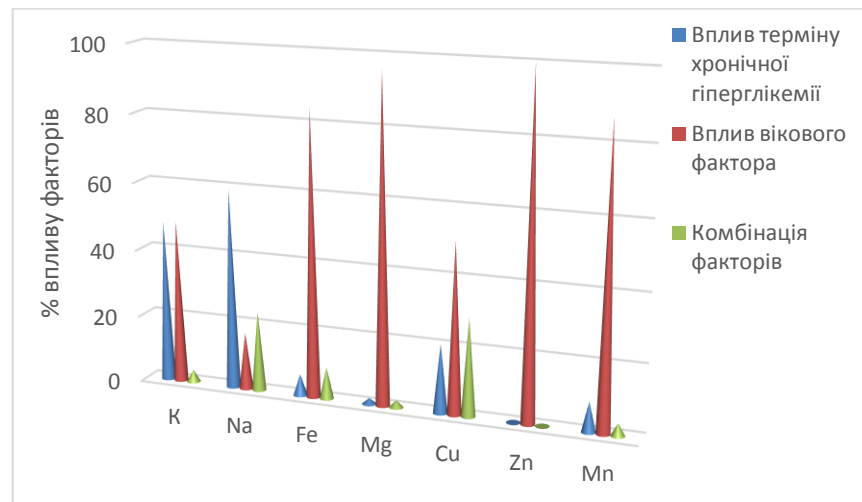


Рис. 3.68 – Дисперсійний аналіз впливу терміну експериментальної гіперглікемії, вікового фактора та їх взаємної дії на концентрацію калію, натрію, заліза, магнію, міді, цинку марганцю в легенях

Під час аналізу впливу терміну гіперглікемії та вікового фактора на легеневі артерії м'язового типу були одержані такі дані. На товщину судинної стінки на 78,5 % впливав фактор зростання терміну експерименту. Віковий фактор на 3,6 % впливав на розмір та структуру судинної стінки. Комбінація факторів чинила дію на 17,9 %. Аналізуючи окремо складові судинної стінки, а саме товщини комплексу інтима + медіа, можна стверджувати про переважний вплив фактора зростання терміну гіперглікемії, що у відсотках становило 62,95 %. Віковий фактор чинив вплив на 15,95 %. Комбінація факторів впливала на зміни ТКІМ на 21,1 %. Практично такі самі відсоткові співвідношення впливу вищезазначених факторів мала товщина м'язового шару легневих артерій, а саме: сила дії зростання терміну експерименту становила 62,7 %, віковий фактор – 19,8 %, комбінація факторів – 17,4 %. Зміни розмірів та структури зовнішньої оболонки легневих судин піддавалися впливу дії, переважно фактору зростання експерименту та комбінації

факторів, що у відсотках становило 43,5 та 32,1 % відповідно, сила дії вікового фактора – 24,5 % (рис. 3.69).

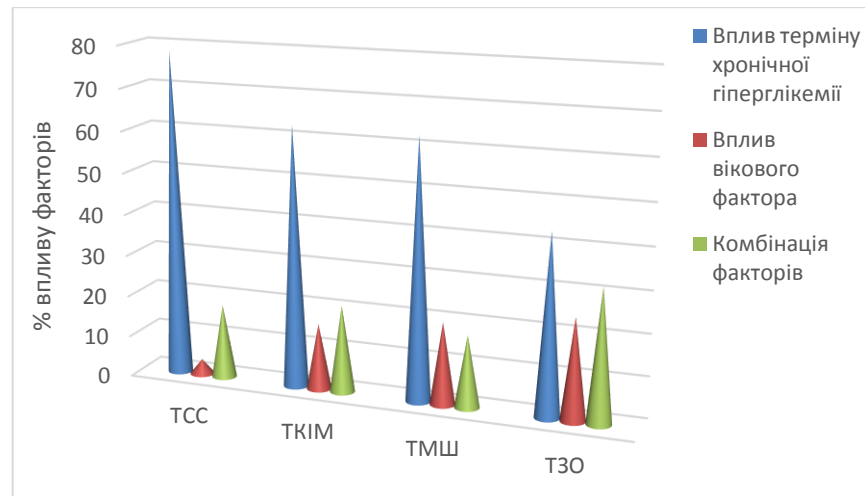


Рис. 3.69 – Дисперсійний аналіз впливу терміну експериментальної гіперглікемії, вікового фактора та їх взаємної дії на товщину судинної стінки, комплексу інтима + медіа, середньої та зовнішньої оболонок легеневих артерій

Аналіз змін ультрамікроскопічних структур легеневої тканини показав значний вплив терміну тривання експерименту на товщину гематоальвеолярного бар'єра – 39,3 %, але віковий фактор впливав на товщину вищезазваної структури більш вагомо – на 50,7 %. Взаємодія впливів обох умов становила всього 9,8 %, та 0,1 % впливу на розмір кров'яно-повітряного бар'єра було спричинено неврахованими факторами. Щодо окремих складових гематоальвеолярного бар'єра, а саме ендотеліоцитів, вагомий вплив на їх потовщення спричиняв термін хронічної гіперглікемії – 41,5 %, у меншій мірі – віковий фактор (на 34,3 %). Загалом комбінація обох факторів впливала на показник товщини ендотеліоцитів на 24,1 %. Решта факторів впливу (0,1 %) були неврахованими.

Значно більшою мірою на товщину без'ядерної частини альвеолоцитів I типу мав вплив фактор тривання експерименту на 38,9 %, лише 9,3 % впливу припадало на віковий фактор, та у взаємодії обидва фактори впливали на вищезазначену структуру на 51,7 %. Сила дії неврахованих факторів становила 0,1 %. На показник товщини інтерстиційного простору легень більший вплив чинила сила вікового

фактора на 52,2 %, хоча термін тривання хронічної гіперглікемії мав також вагомий вплив – 38,03 %. Комбінація обох факторів впливала на товщину інтерстицію на 9,6 %. Вплив неврахованих факторів становив 0,17 % (рис. 3.70).

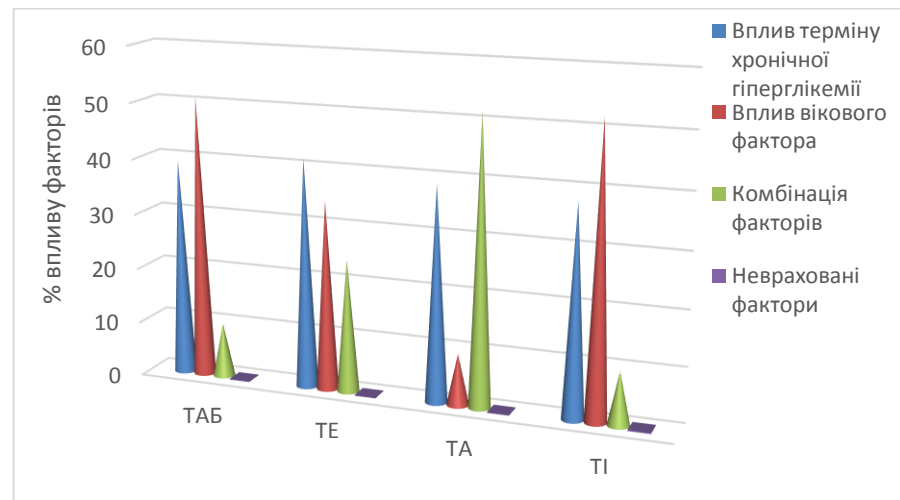


Рис. 3.70 – Дисперсійний аналіз впливу терміну експериментальної гіперглікемії, вікового фактора та їх взаємної дії на товщину гематоальвеолярного бар'єра, ендотеліоцитів, альвеолоцитів, інтерстицію

### 3.6 Морфологічна характеристика легень молодих щурів за умов експериментальної алоксанової гіперглікемії на тлі вживання кверцетину

Результатом використання кверцетину було значне зменшення інтенсивності і терміну виникнення структурної перебудови в легенях щурів за умов експериментальної алоксанової гіперглікемії внаслідок його впливу на патогенетичні ланки.

Аналіз органометричних вимірів легень щурів молодого віку продемонстрував, що у тварин, які отримували кверцетин, з 60-ї доби абсолютна маса легень на 0,8 % ( $p < 0,05$ ) була меншою, ніж у тварин з гіперглікемією. З 90-ї доби показники абсолютного та відносного об'єму, відносної маси легень на 14,3, 2,3 та 2,9 % ( $p < 0,05$ ) відрізнялися від аналогічних у щурів, що не вживали препарат. Щільність легеневої тканини на 90-ту добу була на 1,3 % ( $p < 0,05$ )

більшою у тварин, яким вводили лікувальний засіб (додаток А, табл. А 4). Це свідчило, що в легенях експериментальних тварин, які вживали кверцетин розвивались емфізематозні зміни, але з меншою інтенсивністю.

Під час проведення мікроскопічного дослідження легеневої тканини на 180-ту добу хронічної гіперглікемії з одночасним введенням тваринам кверцетину були виявлені явища стазу в поодиноких судинах. У стінках артерій м'язового типу (в *t. media* та *t. externa*), а також у складі міжальвеолярних перегородок спостерігалася незначна гіпертрофія зрілих колагенових волокон. У деяких зразках спостерігались ознаки дистелектазу вогнищевого характеру та незначна гіпертрофія легеневих лімфатичних фолікулів (рис. 3.71).

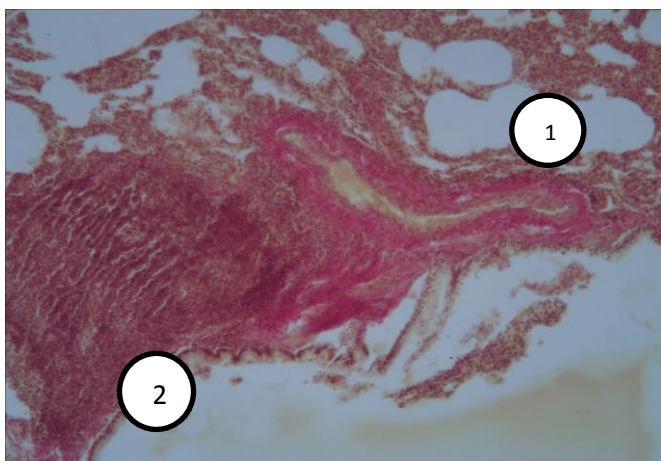


Рис. 3.71 – Легені щура молодого віку з терміном алоксанової гіперглікемії 180 діб на тлі прийому кверцетину. Забарвлення за Ван-Гізоном;  $\times 200$ : 1 – колагенові волокна в складі МП; 2 – гіпертрофія лімфатичного фолікула

Під час дослідження мікроелементного складу легень молодих щурів, які отримували кверцетин, було виявлено зменшення концентрації натрію та калію та накопичення заліза, магнію, міді, цинку та марганцю (процеси, що відбувались у тварин, які не отримували кверцетин). Коефіцієнт співвідношення  $Zn/Cu$  не відрізнявся від такого у тварин, які не отримували препарат. У тварин, які отримували кверцетин, товщина міжальвеолярної перегородки в 1,6 раза ( $p \leq 0,05$ ) була меншою порівняно із щурами з експериментальною гіперглікемією терміном 180 діб. Показники співвідношення А та Б вже з 150-ї доби гіперглікемії та

одночасного вживання кверцетину на 2,1 % ( $p < 0,05$ ) і 0,64 % ( $p < 0,05$ ) відповідно були меншими, ніж у щурів, які не приймали коректор. Значне зменшення показників співвідношень А та Б спостерігали на 180-ту добу експерименту в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) (додаток А, табл. А 4).

Глибина альвеоли на шостому місяці гіперглікемії у тварин, які отримували препарат, була на 8,3 % ( $p < 0,05$ ) більшою, ніж у групі без кверцетину, але порівняно з інтактною групою показник був більшим на 12,2 % ( $p < 0,05$ ) (рис. 3.72).

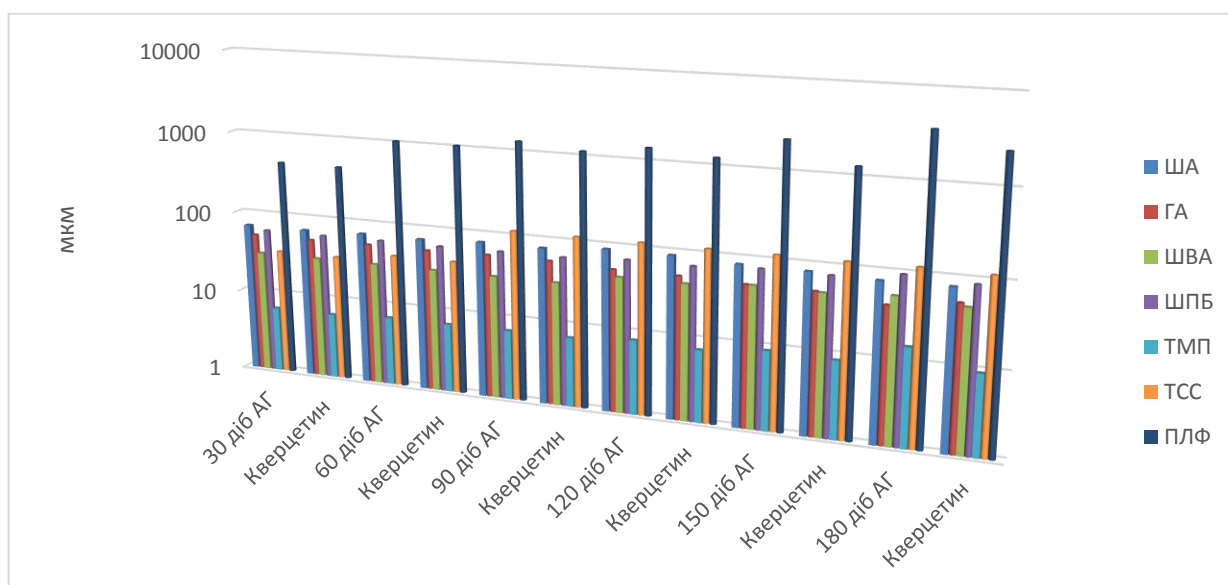


Рис. 3.72 – Співвідношення гістоморфометричних показників щурів молодого віку експериментальної та групи тварин, які отримувала кверцетин

Проліферація та деструкція альвеолоцитів II типу спостерігалася з третього місяця експерименту, але меншою мірою, ніж у щурів з алоксановою гіперглікемією, що не отримували кверцетин.

Вплив препарату на ТАБ був виявлений уже на 60-ту добу його вживання тваринами. Показник ТАБ у тварин, які приймали кверцетин був на 0,41 % меншим, ніж у тварин, які не вживали його, але більший на 0,97 % від інтактних щурів, проте показників інтактних тварин на тлі приймання кверцетину досягнуто не було. Вагомий вплив лікувального засобу був визначений на 120-ту добу його

приймання тваринами (зменшення ТА на 0,13 % порівняно з тваринами, які не вживали препарат).

Антиоксидантні властивості кверцетину виявились у його впливі на склеротичні зміни легеневого інтерстицію. Уже із 60-ї доби хронічної гіперглікемії на тлі приймання препарату показник ТІ становив  $(81,3 \pm 0,5)$  нм ( $p < 0,05$ ), що менше на 0,74 % від тварин, які не вживали кверцетин. Та упродовж експерименту товщина інтерстицію зростала порівняно з інтактними тваринами, але у 1,1 раза була меншою, ніж у щурів, яким не вводили препарат (рис. 3.73).

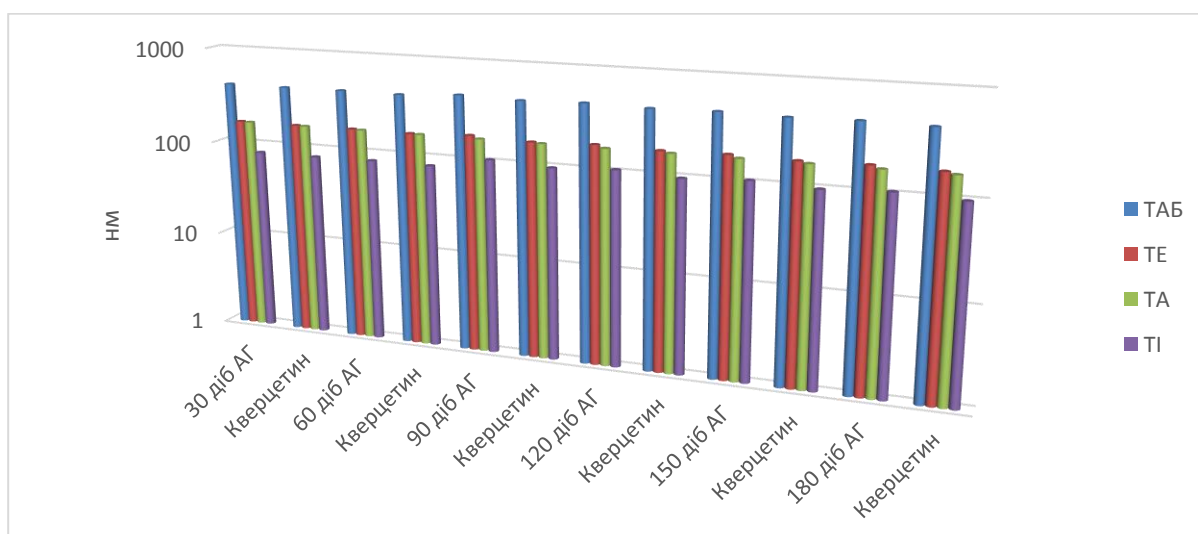


Рис. 3.73 – Співвідношення ультрамікроморфометричних показників щурів молодого віку експериментальної та групи тварин, які отримувала кверцетин

### Висновки до розділу 3

1. Дослідження вікових змін у будові легень доводить факти розвитку процесів склеротичного спрямування в легневих артеріях м'язового типу та емфізематозного спрямування в легневій стромі, морфологічними проявами яких була поява та гіпертрофія колагенових волокон у міжальвеолярних перегородках і зовнішній судинній оболонці. Спостерігалася гіпертрофія лімфоїдних фолікулів у щурів молодого та зрілого віку, а в тварин старечого віку – інволютивна гіпотрофія. Відбувалися зміни в активності антиоксидантних реакцій: від їх зростання в



молодому віці, досягнення максимуму – у зрілому, та поступове зниження у старечому віці.

2. У молодих щурів на тлі експериментальної гіперглікемії склеротичні зміни легеневої строми, деструкція в альвеолоцитах II типу розпочиналися з 30-ї доби дослідження, що призводило до потовщення міжальвеолярних перегородок. Алоксанова гіперглікемія провокувала розвиток емфізематозних змін у поєднанні з рестрикцією, що виявлялось у зменшенні глибини альвеол. У легневих артеріях м'язового типу з 60-ї доби досліду потовщувалася судинна стінка за рахунок гіпертрофії компонентів середньої та зовнішньої оболонки; через 30 діб експерименту спостерігалася гіпертрофія лімфоїдних фолікулів та лімфатичних вузлів верхнього та нижнього середостіння. Із початку та до кінця експерименту спостерігалася тенденція до зменшення натрію, калію та збільшення заліза, цинку, магнію, міді, марганцю в легневій тканині.

3. Легені щурів зрілого віку зазнавали аналогічних змін до таких, як у тварин молодого віку. Морфометричні дослідження вказували на розвиток у легнях процесів емфізематозного спрямування без рестриктивного компонента, про що свідчили зміни числових показників глибини альвеол від  $(53,9 \pm 0,05)$  мкм ( $p < 0,05$ ) до  $(63,7 \pm 0,44)$  мкм ( $p < 0,05$ ). Порушення реологічних властивостей крові вперше виявлено в кінці третього місяця експерименту.

4. У старечих щурів зміни в біоелементному складі легень упродовж експерименту не відрізнялися від інших груп, за винятком зменшення показника співвідношення Zn/Cu з 18,2 ( $p < 0,05$ ) до 16,3 ( $p < 0,05$ ). Деструктивні явища в альвеолоцитах розпочиналися з 90-ї доби дослідження. Усі вищезазначені зміни, що розвивались у тварин молодого та зрілого віку, були характерними і для старечих щурів.

5. Результати двофакторного дисперсійного аналізу свідчили про вплив в однаковою мірою фактора тривання хронічної гіперглікемії та комбінації факторів на легневі структури й рівень біоелементів. Морфологія легневих судин, а саме артерії м'язового типу та лімфоїдних фолікулів легень піддавалися більшому



впливу терміну тривання експерименту. Структури гематоальвеолярного бар'єра однаковою мірою підпадали під вплив вікового фактора і терміну тривання гіперглікемії.

6. У тварин, які вживали кверцетин, значно повільніше розвивалась емфізематозна перебудова легеневих структур. Завдяки імуномодулюючим властивостям із 60-ї доби спостереження лімфоїдні фолікули були достовірно меншими, а саме на 0,06 % ( $p < 0,05$ ), ніж у тварин, які не вживали препарат. Завдяки антиоксидантним та мембраностабілізуювальним властивостям кверцетин сприяв зменшенню розвитку склерозу в легеневій стромі та артеріях м'язового типу.

*Результати експериментальних досліджень розділу 3 наведено в таких публікаціях:*

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, підготовленні статті).

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, підготовленні статті).

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, підготовленні статті).

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, підготовленні статті).

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

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.

## РОЗДІЛ 4

### АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

На сьогодні частота всіх форм цукрового діабету в різних країнах світу становить близько 6,0–7,0 % (за даними Всесвітньої організації охорони здоров'я). Наприклад, у США – 6,04–8,3 %, Канаді та Європі – 6,5 %. За офіційною інформацією Міністерства охорони здоров'я в Україні цукровий діабет діагностований у 2,67 % населення. Причиною такої різниці статистичних даних є наявність неефективної діагностики, особливо з урахуванням існування переддіабету, порушення глікемії натще. Частота переддіабету в західних країнах приблизно дорівнює виявленим випадкам діабету (приблизно 5–10 %), а в Україні такі випадки статистично не враховуються [1, 112, 113]. За сьогоднішніми прогнозами кожні 15 років очікується дворазове збільшення кількості хворих.

Порушення всіх видів обмінних процесів за хронічної гіперглікемії призводить до генералізованого ураження систем макро- та мікроциркуляторного русла. Діабетичні ангіопатії досконально вивчені в нирках, сітківці, шкірі, селезінці, в той час як зміни в судинах малого кола кровообігу, а отже і в легенях, досліджені меншою мірою [85].

Однією з основних причин виникнення легеневої патології є дія різноманітних шкідливих факторів зовнішнього середовища [114–130], але доскональне вивчення впливу гіперглікемії на легеневу тканину доводить, що первинно легеневі структури уражаються продуктами порушення обміну глюкози, на тлі цього посилюється дія інших патогенних чинників.

Загальні закономірності взаємодії цукрового діабету та захворювань легень: гострі запальні хвороби легень викликають декомпенсацію цукрового діабету, хронічні – заважають контролю цукрового діабету, підвищуючи ризик виникнення його ускладнень. Неконтрольований цукровий діабет створює умови для розвитку захворювань легень, ускладнює проходження супутньої патології та обмежує можливості їх лікування [85].

Багато авторів досліджували проблему ураження судин малого кола кровообігу та опосередковано альвеолоцитів II типу, оскільки доведено, що вони є носіями рецепторів, специфічних до інсуліну [131, 132]. Але дані щодо вивчення проблеми впливу хронічної гіперглікемії у віковому аспекті на строму, паренхіму легень та їх лімфатичну систему на сьогодні відсутні.

Зважаючи на вищезазначені факти, виявлення морфологічних перетворень та тлі хронічної гіперглікемії на доклінічних стадіях формування змін в органах-мішенях з одночасним дослідженням вікового фактора впливу на організм є важливим завданням для наукових дослідів.

Метою дисертаційної роботи було визначення на макро-, мікро- та ультраструктурному рівнях закономірності змін легень і їх хімічного складу за умов експериментальної гіперглікемії щурів різних вікових груп, а також виявити можливості їх корекції кверцетином.

Дослідження впливу гіперглікемії на легеневі структури розширило знання про особливості їх морфології та хімічного складу в експериментальних тварин різного віку, що дало можливість виявити механізм адаптаційних процесів у легенях за умов хронічної гіперглікемії різного терміну тривання. У результаті експериментального введення тваринам кверцетину доведена можливість корекції патогенної дії гіперглікемії на легеневу тканину.

Паралельно як контроль проводилось вивчали морфологію легень інтактних щурів різних вікових груп із метою детального аналізу їх органометричних, мікроскопічних, ультрамікроскопічних особливостей та мікроелементного складу для виявлення закономірностей вікових перетворень.

Для експериментального моделювання гіперглікемії, що обумовлювалась абсолютною недостатністю інсуліну в організмі, ми використовували хімічну сполуку алоксану моногідрат – продукт розпаду сечової кислоти, який при парентеральному способі введення викликає вибірковий некроз островців підшлункової залози шляхом взаємодії з тіоловими групами глюкокінази ферменту  $\beta$ -клітин, у результаті чого знижується окиснення глюкози, генерація АТФ та

секреція інсуліну. Контроль гіперглікемії здійснювався за допомогою визначення рівня глюкози та глікозильованого гемоглобіну у венозній крові.

У результаті проведеного експерименту було виявлено, що найбільш уразливими у віковому аспекті були тварини молодого віку, тому їм одночасно з алоксаном вводили кверцетин – це флавоноїд, який є агліконом багатьох рослинних флавоноїдних глікозидів, зокрема рутину і належить до вітамінних препаратів групи Р. Препарат має капіляростабілізуючі властивості, що пов'язані з антиоксидантним, мембраностабілізуючим впливом, знижує проникність капілярів, блокує ліпооксигеназний шлях метаболізму арахідонової кислоти, має стійку імуномодулюючу активність, запобігає гіперагрегації тромбоцитів, відновлює регіональний кровообіг і мікроциркуляцію, збільшує реактивність мікросудин.

У результаті дослідження динаміки змін морфометричних показників легень усіх вікових груп за умов хронічної гіперглікемії було встановлено, що легені, одночасно з нирками або сітківкою ока, є також органом-мішенню.

Через один місяць експерименту у щурів усіх вікових категорій відзначалися класичні симптоми хронічної гіперглікемії (з першої доби – поліурія, поліфагія), різке зниження маси тіла в молодих щурів – на 19,02 %, у зрілих – на 31,7 %, у старих – на 23,5 % порівняно з інтактною групою. Летальність у молодих щурів становила 21,2 %, у зрілих – 18,4 %, у старечих – 15,2 %.

Експериментально встановлено, що підшлункова залоза здорових тварин продукує гуморальний фактор, що відрізняється від інсуліну і протидіє розвитку алоксанового діабету [58]. У результаті продукування підшлунковою залозою щура проінсулінового фактора можна пояснити поступове зниження рівня глюкози в крові у тварин усіх вікових категорій. Але враховуючи, що діабет – це складна хвороба, що характеризується чисельними симптомами та синдромами (не лише рівнем глюкози в крові) і підтверджується складними методами діагностики, ми у своїх експериментальних дослідженнях свідомо, по можливості, застерігалися

вживати термін «діабет», використовуючи термін «гіперглікемія», що більш властиво для теоретичної медицини.

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 на шостому місяці становив 9,39 %, що підтверджувало наявність у тварин хронічної гіперглікемії.

На 30-ту добу алоксанової гіперглікемії в молодих щурів показники товщини міжальвеолярної перегородки збільшилися порівняно з контролем практично вдвічі, що пов'язано з початковими деструктивними змінами в альвеолоцитах II типу та початком склеротичних процесів у стромі. На 60-ту добу експерименту цей показник незначно зростав та 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 злущування респіраторного епітелію в термінальних бронхіолах. Із 90-ї доби експерименту товщина міжальвеолярної перегородки 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 товщина міжальвеолярної перегородки збільшилася до  $(9,02 \pm 0,04)$  мкм ( $p < 0,05$ ). На 180-ту добу експерименту в результаті прогресування вищезазначених змін на тлі хронічної гіперглікемії товщина міжальвеолярної перегородки зросла у 1,7 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно із 150-ю добою.

Із 120-ї доби експерименту в легенях розвивались явища емфізематозної спрямованості, доказом цього було достовірне зростання ширини входу в альвеолу (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 26,6 % ( $p < 0,05$ ) і на 68,1 % ( $p < 0,05$ ) та 69,6 % ( $p < 0,05$ ) відповідно.

З третього місяця експерименту на 6,3 % збільшувалася глибина альвеоли ((55,8 ± 0,14) мкм (p < 0,05)), вже з 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) збільшується ширина провідної бронхіоли порівняно з контролем та вже на 120-ту добу хронічної гіперглікемії її розмір досягав показника (70,35 ± 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 достовірно зростав із 90-ї доби дослідження на 9,2 % (p < 0,05) порівняно з інтактною групою тварин. Відносний об'єм легень 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. Дещо подібні зміни одержані при вивченні особливостей змін легеневої тканини у хворих із цукровим діабетом у працях І. Е. Степаняна та Є. І. Соколова [85, 86].

Наукові дані свідчать про ураження судинної системи у хворих цукровим діабетом, починаючи від артерій великого калібру та закінчуючи капілярами [133–136]. Але за даними деяких авторів, здебільшого піддаються патологічному впливу гіперглікемії артерії м'язового типу та артеріоли [137]. Тому в нашій роботі ми приділяли увагу більше легеним артеріям м'язового типу. Морфометричні зміни судин у молодих щурів за умов алоксанової гіперглікемії починались із 30-ї доби (зростання товщини судинної стінки на 1,8 % (p < 0,05) за рахунок збільшення всіх складових), але значна перебудова відбулася на 60-ту добу експерименту – товщина судинної стінки зросла на 22,9 % (p < 0,05) порівняно з інтактними тваринами. Зміни складових судинної стінки відбувалися так: товщина комплексу інтима + медіа збільшилася на 28,9 % (p < 0,05) за рахунок потовщення м'язового шару на 22,3 % (p < 0,05). На 90-ту добу експерименту товщина судинної стінки збільшилась у 2,8 раза (p < 0,05) порівняно із 60-ю добою за рахунок збільшення розмірів комплексу інтима + медіа у 2,5 (p < 0,05) та зовнішньої оболонки у 3,1 раза



( $p < 0,05$ ) за рахунок гіпертрофії гладком'язових волокон, колагену у *t. media* та *t. externa*, плазморагії внутрішньої оболонки в результаті стазу. Починаючи із 120-ї доби досліду, в судинах м'язового типу спостерігалось розволокнення внутрішньої оболонки та прогресування явищ стазу до кінця експерименту. На 6-му місяці алоксанової гіперглікемії в результаті сладж-синдрому, плазморагії стінок судин, їх склерозування показник ТСС становив  $(118,5 \pm 0,44)$  мкм ( $p < 0,05$ ). Вищезазначені зміни в легневих артеріях м'язового типу були описані у працях С. Gimenes, Е. В. Захарової, І. М. Кодолова [66, 115, 137].

Морфометрія легневих лімфоїдних фолікулів свідчила про те, що зі зростанням терміну експерименту відбувалися їх гіпертрофічні зміни. Починаючи із 60-ї доби, відбувалося збільшення показника 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 І типу [138–140].

На 1-му місяці експерименту захисна функція легень знизилася в результаті деструктивних змін у макрофагах. Із 30-ї доби експерименту в альвеолоцитах І типу ультраструктурних змін не було знайдено. Під час мікроморфометричного дослідження 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.

Під час експерименту було визначено найбільшу реактивність на хронічну гіперглікемію з боку альвеолоцитів ІІ типу. Значні зміни відбулись у пневмоцитах ІІ типу із 60-ї доби експерименту: в цитоплазмі спостерігались ознаки вакуолізації, чітко простежувалось масове скупчення як первинних, так і вторинних лізосом, типові пластинчасті тільця групувались у вигляді конгломератів, шорстка ендоплазматична сітка була незначно розширеною. У різних полях зору в межах однієї альвеоли спостерігались альвеолоцити ІІ типу різного ступеня зрілості. Кількість мітохондрій зменшувалася. Кількість цитофосфоліпосом в осміофільних

тільцях зменшувалась. Осміофільний матеріал містився в електронно-прозорих вакуолях, був нещільно запакованим та деформованим. Часто траплялися спорожнілі аутофагічні вакуолі, а деякі містили поодинокі осміофільні пластини.

Уже на 90-ту добу експерименту альвеолоцити I типу мали незначну кількість піноцитозних везикул у навколоядерній ділянці та велику кількість у без'ядерній частині відростків, відбулося зростання макрофагів. Збільшився показник товщини інтерстиційного простору на 2,12 % ( $p < 0,05$ ) за рахунок гіпертрофії сполучнотканинних волокон. Кількість мікрворсинок на поверхні альвеолоцитів II типу значно зменшувалася порівняно із 60-ю добою експерименту. Шорстка ендоплазматична сітка з апаратом Гольджі містили часточки осміофільного апарату, що вивільнялись у просвіт альвеол через плазмолему клітини. Зросла 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. Тобто з 30-ї до 90-ї доби експерименту на тлі порушення обмінних процесів наростали деструктивні зміни в альвеолоцитах, збільшувалася кількість колагену в результаті кисневого дефіциту легеневої тканини та порушувався синтез осміофільного матеріалу, який є основним складовим сурфактантною системи, що збігається з літературними даними зарубіжних та вітчизняних авторів [141, 142].

Через чотири місяці експерименту на тлі розпаду альвеолоцитів II типу продовжувалося зростання кількості альвеолярних макрофагів, які містилися як в просвіті альвеол, так і в складі їх стінок. Цитоплазма макрофагів була «нафарширована» осміофільними пластинчастими тільцями. Ультрамiкрометричні показники ГАБ свідчать про його незначне потовщення порівняно з 90-ю добою експерименту на 0,11 % ( $p < 0,05$ ) за рахунок збільшення всіх компонентів.

На 150-ту та 180-ту доби експерименту значних структурних змін на клітинному рівні не спостерігалось, крім того, що фагоцити, які містили значну кількість осміофільних тілець, починали розпадатися з вивільненням вмісту в порожнину альвеол. До миттєвої реакції на абсолютну недостатність інсуліну

альвеолоцитів II типу долучались імунокомпетентні клітини у вигляді проліферації макрофагів. Аналогічну картину у хворих на цукровий діабет I типу та в експериментальних тварин з індукованим діабетом спостерігали й інші науковці [137, 143]. У результаті вищезазначених змін в альвеолоцитах II типу відбувалася гіпопродукція надмембранної речовини, що призводило до стоншення глікокаліксу.

Із 30-ї доби дослідження на комп'ютерній томограмі органів грудної клітки були виявлені гіпертрофовані лімфатичні вузли верхнього та нижнього середостіння, що могло обтяжувати вищеописані рестриктивні зміни в легенях.

Аналізуючи хімічний склад легень інтактних щурів усіх вікових категорій, встановлено, що концентрація мікро- та макроелементів мала такий порядок  $K > Na > Mg > Fe > Zn > Cu > Mn$ , що збігалось з даними наукових праць А. П. Гайдарової та А. Д. Бриткової [144, 145].

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 з 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 – на 4,76 % ( $p < 0,05$ ), та на 180-ту добу – на 0,78 % ( $p < 0,05$ ), що пояснювалося впливом абсолютної недостатності інсуліну, яка провокує екскрецію натрію з сечею, що зазначено в працях В. І. Мальцева та В. К. Кзимирко [146].

Рівень калію прогресивно починав знижуватися вже із 30-ї доби експерименту, що на 5,9 % ( $p < 0,05$ ) менше від інтактних щурів. Зі зростанням терміну гіперглікемії рівень калію зменшувався: на 60-ту добу експерименту – на 0,67 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з 30-ю добою, на 90-ту добу – на 0,27 % ( $p < 0,05$ ), на 120-ту добу – на 0,7 % ( $p < 0,05$ ), на 150-ту добу – на 0,76 % ( $p < 0,05$ ), та на 180-ту добу – на 0,77 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з 60-ю добою експерименту. 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 [146].

Рівень таких біолелементів, як залізо, магній, мідь, цинк та марганець збільшився в тканині легень, що узгоджується з даними інших авторів [147,148]. 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 % ( $p < 0,05$ ), та на 180-ту добу – на 12,4 % ( $p < 0,05$ ), що свідчило про наявність реакцій окисного стресу в легенях [149].

Кількість міді, цинку та марганцю аналогічно іншим біоелементом із 30-ї доби експерименту зростали порівняно з інтактною групою в 1,6; 2,9; 1,4 рази ( $p < 0,05$ ). Рівень міді з 60-ї до 180-ї доби експерименту збільшився на 3,6 % ( $p < 0,05$ ). Концентрація цинку збільшилася з 60-ї до 180-ї доби на 5,1 % ( $p < 0,05$ ). Рівень марганцю від початку експерименту збільшився в 1,7 рази ( $p < 0,05$ ). Зростання кількості вищезазначених елементів пов'язано з тим, що мідь, цинк та марганець є антиоксидантами широкого спектру дії, які попереджають окисне руйнування клітин. Показник коефіцієнта співвідношення Zn/Cu зростав зі збільшенням терміну діабету: на 30-ту добу порівняно з контролем на 95,3 % ( $p < 0,05$ ), на 60-ту добу – на 0,89 % ( $p < 0,05$ ), порівнюючи з попереднім місяцем експерименту, на 90-ту добу – на 0,88 % ( $p < 0,05$ ), на 120-ту добу – на 0,29 % ( $p < 0,05$ ), та на 180-ту добу зменшився на 0,29 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з 120-ю добою, що свідчило про збільшення інтенсивності проходження антиоксидантних реакцій зі збільшенням терміну гіперглікемії.

Згідно з літературними джерелами в пацієнтів із цукровим діабетом I типу виникає дефіцит магнію, але експериментальні дослідження на щурах показали накопичення цього елемента в усіх тканинах організму тварин [147]. У наших дослідженнях 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'язано з посиленням регенеративних процесів в організмі, які з часом виснажуються. Склеротичні зміни в легневих структурах можуть провокувати гіпермагніємію, про що свідчить робота А. М. Джукенової [148].

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 на шостому місяці становив 9,98 %, що підтверджувало наявність у тварин хронічної гіперглікемії.

На 30-ту добу експерименту в зрілих щурів показники товщини міжальвеолярної перегородки збільшилися порівняно з інтактними тваринами у 1,4 раза ( $p < 0,05$ ), 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 товщина міжальвеолярної перегородки збільшилась на 8,3 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з попереднім терміном за рахунок появи та гіпертрофії зрілих колагенових волокон, проліферації альвеолоцитів II типу. У просвіті респіраторних бронхіол відбувалася десквамація епітелію. На третьому місяці тривання гіперглікемії відзначались ознаки емфізематозної перебудови легеневої тканини, на тлі яких виникали вогнища ателектазу з наявністю повнокровних та потовщених міжальвеолярних перегородок. Із 90-ї доби в судинах мілкового калібру спостерігався стаз та, як наслідок – плазморагія внутрішньої оболонки, збільшувались у розмірах міоцити та зрілі колагенові волокна в *t. media* та *t. externa* в легневих 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. Міжальвеолярна

перегородка збільшилася на 8,6 % ( $p < 0,05$ ), порівнюючи з попереднім терміном експерименту за рахунок гіперплазії зрілих колагенових волокон. На тлі вищезазначених явищ у легневих судинах прогресували явища стазу, гіперагрегації клітин крові та десквамації ендотелію. На п'ятому місяці хронічної гіперглікемії товщина міжальвеолярної перегородки збільшилася на 23,9 % ( $p < 0,05$ ) за рахунок посилення деструктивних змін у клітинах легеневої паренхіми та вакуолізаційних процесів, які розпочалися у попередніх термінах експерименту. Вже на 180-ту добу досліду показник товщини міжальвеолярної перегородки зріс на 20,2 % ( $p < 0,05$ ).

Ультрамiкроскопія напiвтонких зрiзiв легеневої тканини з 30-ї доби експерименту свiдчила про збiльшення вдвiчі макрофагiв у вiдповiдь на початковi деструктивнi змiни в альвеолоцитах II типу, що виявлялося порушенням дiяльностi АГБ та захисної функцiї легень. Iз 60-ї доби вiдбувалася пролиферацiя альвеолоцитiв II типу. Збiльшення кiлькостi альвеолоцитiв II типу пояснюється їх пiдвищеною чутливiстю до абсолютного дефiциту iнсуліну, що спричинило пролиферацiю макрофагiв у вiдповiдь на одночасний посилений розпад альвеолоцитiв II типу, що пiдтверджувалося i в дослiдах I. М. Кодолової [137].

Ультрамiкроморфометрiя складових гематоальвеолярного бар'єра у щурiв, якi перебували за умови алоксанової гiперглікемії терміном 30 дiб, не мала достовiрних вiдмiнностей iз тваринами контрольної групи. З'являлися дистрофiчнi змiни в альвеолоцитах II типу, що проявлялося вакуолiзацiєю цитоплазми. Їх кiлькiсть незначно зросла порiвняно з контрольною групою, розмiщення було типовим, спостерiгалися на базальнiй мембранi та виступали у просвiт альвеол. Кiлькiсть осмiофiльного матерiалу всерединi альвеолоцитiв II типу зменшилася порiвняно з iнтактними щурами. Вже на 60-ту добу експерименту показники альвеолокапiлярного бар'єра зросли на 1,3 % ( $p < 0,05$ ) порiвняно з 30-ю добою за рахунок потовщення всiх його компонентiв. Кiлькiсть мiтохондрiй в альвеолоцитах II типу зменшилася порiвняно з iнтактною групою, їх локалiзацiя також була нетиповою, тобто не у навколоядернiй зонi, а по периферiї клiтини.

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 гематоальвеолярного бар'єра в основному за рахунок збільшення показників ТЕ у 1,12 раза ( $p < 0,05$ ) та ТІ у 2,03 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з початком досліджу. На тлі розпаду та паралельної проліферації альвеолоцитів II типу спостерігалася зростання макрофагів, що фагоцитували пластинчасті тільца. Кількість осміофільного матеріалу значно зменшувалася. Спостерігалася збільшення кількості аутофагічних вакуоль, що свідчило про явища клітинної дистрофії, а це призводило до порушення функції альвеол та захисної функції легень, що досліджено в працях А. Е. Козлова [42].

Аналогічно до групи щурів молодого віку зменшення кількості війок на поверхні альвеолоцитів II типу почалося з 120-ї доби експерименту. Ендоплазматична сітка була розширеною, розміщувалась у навколоядерній зоні. Кількість осміофільних пластинчастих тілець не відрізнялася від інтактної групи, але вміст осміофільного матеріалу в них відповідав гіпофункції. Деякі тільца не містили осміофільного матеріалу. Апікальна поверхня альвеолоцитів II типу мала незначну кількість інвагінацій та невелику кількість осміофільного матеріалу поблизу (в просвіті альвеол), що призводило до порушення синтезу мембранної фази сурфактанта. У зв'язку з посиленням проліферації альвеолоцитів II типу поверхня деяких альвеол була вистелена практично цим типом клітин та, як наслідок, щільність контактів між альвеолоцитами I типу була порушена. Кількість вторинних лізосом в альвеолоцитах II типу була збільшеною. Зріс вміст сполучнотканинних волокон у міжклітинному просторі. Скупчення волокон колагену в інтерстиційному просторі мало частково впорядкований характер. Товщина гематоальвеолярного бар'єра збільшилася лише на 0,2 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з 90-ю добою експерименту за рахунок збільшення товщини всіх його

компонентів – зміни конфігурації ендотеліоцитів, товщини альвеолоцитів і товщини інтерстиційного простору до  $(189,7 \pm 0,05)$ ,  $(172,1 \pm 0,04)$  та  $(167,6 \pm 0,01)$  нм ( $p < 0,05$ ) відповідно.

Із 150-ї до 180-ї доби експерименту, крім процесів, які відбувалися в клітинах легеневої паренхіми на четвертому місяці експерименту, збільшилася кількість сполучнотканинних волокон у міжклітинному та інтерстиційному просторах. Зросла кількість макрофагів зі збільшеною фагоцитарною активністю. Фагоцити в деяких випадках розпадалися з вивільненням їх вмісту в просвіт альвеоли. Товщина гематоальвеолярного бар'єра на 180-ту добу порівняно з 150-ю добою експерименту зросла на 0,45 % ( $p < 0,05$ ). У щурів зрілого віку в клітинах легеневої стромы та паренхіми відбувалися процеси, аналогічні до таких у тварин молодого віку, але зі значно меншою інтенсивністю. Наростання клітинної вакуолізації відбувалося лише з 90-ї доби експерименту та обмежувалося лише альвеолоцитами II типу.

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 на 3-му місяці досліду. Щільність легеневої тканини 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.

На відміну від щурів молодого віку у зрілих тварин емфізематозні перетворення легень починалися з 90-ї доби експерименту (зростав показник ширини входу в альвеолу в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ), порівнюючи з інтактними тваринами), що на 4-му місяці досліду візуалізувалося під час гістологічного дослідження у вигляді типових для хронічної емфіземи «булавоподібних» потовщень на кінцях розірваних стінок альвеол. Показник ширини входу в альвеоли на 4-му місяці зріс на 16,5 % ( $p < 0,05$ ), порівнюючи з попереднім місяцем



експерименту. Показники співвідношень А та Б починали зростати з 60-ї доби досліду на 19,4 % ( $p < 0,05$ ) та на 26,3 % ( $p < 0,05$ ), відповідно порівняно з інтактними щурами. Зі зростанням терміну експерименту вищезазначені показники збільшувалися, на 90-ту добу хронічної гіперглікемії становили: показник А –  $(1,06 \pm 0,01)$  ( $p < 0,05$ ), показник Б –  $(1,23 \pm 0,01)$ , до 180-ї доби відбулося зростання на 9,4 % ( $p < 0,05$ ) та на 7,3 % ( $p < 0,05$ ) відповідно.

З 60-ї доби експерименту на 1,5 % ( $p < 0,05$ ) зріс показник глибини альвеол порівняно з інтактними тваринами. На відміну від групи молодих щурів, у яких глибина альвеол зменшилася за рахунок склеротично-рестриктивних змін із 120-ї доби експерименту, у зрілих тварин відбувається перерозтягнення альвеол, за рахунок чого показник глибини альвеол із 90-ї до 180-ї доби зростав на 11,9 % ( $p < 0,05$ ). Уже з початку експерименту показник ширини провідної бронхіоли збільшувався на 3,1 % ( $p < 0,05$ ). Різкого збільшення ширини провідної бронхіоли впродовж експерименту не було, на 60-ту добу відбулося зростання показника на 2,7 % ( $p < 0,05$ ), на 3-му місяці експерименту – на 4,2 % ( $p < 0,05$ ), на 4-му місяці – на 5,7 % ( $p < 0,05$ ), на 5-му місяці – на 5,9 % ( $p < 0,05$ ), на 6-му місяці – 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 легеневих артерій м'язового типу в щурів зрілого віку відзначався з 30-ї доби експерименту, показник товщини судинної стінки зріс у 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) порівняно з інтактною групою тварин у результаті гіпертрофії міоцитів. Із 60-ї до 90-ї доби експерименту товщина судинної стінки збільшилась у 1,6 раза ( $p < 0,05$ ), що пояснювалося вираженою гіпертрофією міоцитів, колагенових волокон у *t. media* та *t. externa*. У судинах були виражені процеси проліферації ендотелію. На 120-ту добу хронічної гіперглікемії товщина судинної стінки становила  $(90,3 \pm 0,08)$  мкм ( $p < 0,05$ ), та вже до 180-ї доби збільшилась на 17,9 % ( $p < 0,05$ ), що пов'язано з посиленням явищ плазморагії в результаті стазу.

Гіпертрофія легеневих лімфоїдних фолікулів 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 рази ( $p < 0,05$ ), на 60-ту добу – в 1,6 рази ( $p < 0,05$ ) щодо попереднього терміну досліджу, на 90-ту добу – в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ), на 120-ту добу – в 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) рази, з 120-ї до 180-ї доби дослідження – у 1,6 рази ( $p < 0,05$ ). Це пов'язано з розвитком імунореактивних механізмів, які мають місце при цукровому діабеті I типу [59, 137].

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 досліджу відбувалося подальше зниження калію на 0,8 % ( $p < 0,05$ ), порівнюючи з попереднім терміном експерименту. В період з 90-ї до 180-ї добу вміст калію змінився з  $(2200,0 \pm 1,2)$  до  $(2183,5 \pm 0,5)$  мкг/г ( $p < 0,05$ ). Ці процеси є типовими для хронічної гіперглікемії, оскільки абсолютна недостатність інсуліну порушує проникнення калію в клітини [146].

Вміст заліза, магнію, міді, цинку та марганцю збільшився в тканині легень зрілих щурів, що узгоджується з даними інших авторів [147–153]. На 30-ту добу експерименту рівень заліза збільшився порівняно з інтактними щурами на 3,0 % ( $p < 0,05$ ) зі зростанням терміну гіперглікемії збільшувався незначно. Кількість міді, цинку та марганцю, аналогічно іншим біоелементам, із 30-ї доби експерименту зростала порівняно з інтактними на 1,8; 3,9; 1,6 рази ( $p < 0,05$ ). Рівень міді з 60-ї до 180-ї доби експерименту збільшувався на 0,92 % ( $p < 0,05$ ). Концентрація цинку збільшилася з 60-ї доби експерименту до 180-ї доби на 1,2 % ( $p < 0,05$ ). Рівень марганцю від початку експерименту збільшився на 20,0 % ( $p < 0,05$ ). Зростання рівня вищезазначених елементів пов'язане з їх антиоксидантними властивостями. Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu зростав із початку експерименту та до 6 місяців 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. Зростання показника коефіцієнта співвідношення Zn/Cu свідчило про посилене проходження антиоксидантних реакцій за умов хронічної гіперглікемії.

У наших дослідах 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 3,8 % ( $p < 0,05$ ). На відміну від щурів молодого віку, у яких рівень магнію з 30-ї доби експерименту підвищився та до 180-ї доби поступово знижався, в щурів зрілого віку гіпермагніємія спостерігалася під кінець експерименту, що можна пояснити більш сповільненими ферментативними реакціями організму та їх активацію з 60-ї доби експерименту (участь у метаболізмі білків, жирів, вуглеводів).

Рівень глюкози в крові старечих щурів на 30-ту добу відповідав тяжкому ступеню гіперглікемії, з 60-ї до 180-ї доби відповідав середньому ступеню тяжкості. Відсоток глікозильованого гемоглобіну починав зростати з 90-ї доби експерименту до 8,2 % та на шостому місяці становив 9,7 %, що підтверджувало наявність у тварин хронічної гіперглікемії.

Абсолютна маса легень у старечих щурів упродовж експерименту порівняно з інтактними тваринами збільшилася з 60-ї доби на 0,33 % ( $p < 0,05$ ) і до 180-ї доби її показник становив  $(3,3 \pm 0,04)$  г. Показники абсолютного об'єму легень 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-му місяці хронічної гіперглікемії – на 3,73 % ( $p < 0,05$ ), на 6-му місяці – на 0,3 % ( $p < 0,05$ ) відповідно до попередніх термінів експерименту, що свідчило про посилення розвитку в легенях процесів емфізематозної спрямованості на тлі гіперглікемії, які притаманні здоровим тваринам старечого віку [154].

Із початку експерименту під час світлооптичного дослідження легень щурів старечого віку було встановлено, що міжальвеолярні перетинки були

гіперваскуляризовані, відзначалася візуальна гіпертрофія лімфоїдних фолікулів, в артеріях м'язового типу значно збільшилися зрілі колагенові волокна в складі зовнішньої оболонки, та міоцити – в складі *t. media*. На 60-ту добу експерименту відбувався процес десквамації респіраторного епітелію у термінальних та респіраторних бронхіолах. Товщина міжальвеолярної перетинки значного збільшення досягла лише з 90-ї доби досліду на 12,8 % ( $p < 0,05$ ), порівнянюючи з інтактною групою, з 120-ї до 180-ї доби цей показник зріс на 32,6 % ( $p < 0,05$ ) в результаті прогресування вищезазначених процесів.

Доказами емфізематозної спрямованості, що інтенсивно розвивалися з 90-ї доби досліду були вищезазначені органометричні виміри, які підкріплювалися морфометричними даними. Ширина входу в альвеоли зростала на 6,6 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з 60-ю добою експерименту (аналогічно зрілим щурам). На 120-ту та 150-ту доби показник ширини входу в альвеоли зростав на 6,4 % ( $p < 0,05$ ) та 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.

На відміну від показників співвідношення А та Б експериментальних тварин молодого та зрілого віку, які зростали впродовж експерименту, в щурів старечої групи показник співвідношення А на 90-ту добу досліду на 5,3 % ( $p < 0,05$ ) менший від показника 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 % ( $p < 0,05$ ) за рахунок збільшення 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 % ( $p < 0,05$ ), проте 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 з 120-ї доби експерименту.

Значне зростання показника глибини альвеол відбувалося на 4-му місяці хронічної гіперглікемії на  $(54,7 \pm 0,1)$  мкм, на 90-ту добу експерименту – на 34,6 % ( $p < 0,05$ ) і до 180-ї доби відбувалося його незначне зменшення на 0,3 % ( $p < 0,05$ ). Отже, до 120-ї доби експерименту відбувалося компенсаторне збільшення глибини альвеол на тлі зменшення входу в альвеоли, проте вже з 150-ї доби розміри входу в альвеоли збільшилися, відповідно до цього глибина альвеол дещо зменшилася. Вже з 30-ї доби експерименту показник ширини провідної бронхіоли збільшувався на 28,6 % ( $p < 0,05$ ) (молоді щури на 30-ту добу експерименту ШПБ зросла на 14,7 % ( $p < 0,05$ ), зрілі – на 3,1 % ( $p < 0,05$ )), та впродовж експерименту цей показник збільшувався незначно, відсоток його зростання від 60-ї до 180-ї доби становив 1,1 % ( $p < 0,05$ ). З 90-ї доби експерименту відбувалося достовірне збільшення показника відносної маси та відносного об'єму легень, що пояснювалось емфізематозними змінами в легенях на тлі хронічної гіперглікемії.

Аналогічно до змін у легеневих судинах тварин експериментальних груп молодого та зрілого віку в щурів старечого віку реактивні процеси на тлі гіперглікемії в артеріях м'язового типу починалися з початку експерименту. Товщина судинної стінки зростала на 17,1 % ( $p < 0,05$ ), порівнюючи з інтактною групою тварин, за рахунок збільшення товщини всіх складових судинної стінки в результаті гіпертрофії міоцитів, зрілих колагенових волокон та розшарування *t. interna*. На 60-ту добу експерименту товщина судинної стінки збільшилася на 33,2 % ( $p < 0,05$ ), у цьому разі товщина комплексу інтима + медіа зростала на 56,6 % ( $p < 0,05$ ). На 90-ту добу хронічної гіперглікемії товщина судинної стінки становила  $(81,6 \pm 0,01)$  мкм ( $p < 0,05$ ), що пояснювалось 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 % ( $p < 0,05$ ). Ці явища свідчили про те, що у тварин старечого віку інтенсивність склерозування судин, гіпертрофія гладком'язових волокон уповільнюється, що також виявлено в працях О. В. Коркушко, С. А. Андрєвої, В. П. Золотницької, Magdalena Kozakova та ін. [155–159].

Реакція лімфоїдної тканини легень у щурів старечого віку відбувалась аналогічно як у молодих, так і у зрілих тварин із 30-ї і до 180-ї доби експерименту, але з меншою інтенсивністю, проте з 150-ї доби алоксанового діабету спостерігалися гіпотрофічні зміни, що пов'язано з віковою інволюцією та підтверджено у працях О. В. Горчакової, В. Н. Горчакова, Ф. Т. Малих та ін. [138, 159, 160].

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 спостерігалось прогресивне потовщення гематоальвеолярного бар'єра на 1,2 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з тваринами з терміном діабету 30 діб. Альвеолоцити I типу мали типову структуру, їх кількість зменшувалась одночасно з проліферацією альвеолоцитів II типу. В альвеолоцитах II типу відбувалось прогресування вищезазначених явищ, що розпочалися з початку досліду та були характерні для щурів молодого й зрілого віку. Характерною відмінністю було раннє значне збільшення сполучнотканинних волокон у легеневому інтерстиції та міжклітинних проміжках. Через три місяці експерименту товщина гематоальвеолярного бар'єра зросла порівняно з попереднім терміном діабету в 1,3 рази ( $p < 0,05$ ), за рахунок фіброзних змін в інтерстиційному та міжклітинному просторах. Дистрофічні явища спостерігались не лише у альвеолоцитах II типу, а й в альвеолоцитах I типу, що було типовим і для щурів молодого віку. Паралельно з процесами, описаними на 60-ту добу експерименту, спостерігалось повне зникнення ворсинок на поверхні альвеолоцитів II типу. Осміофільні пластинчасті тільця на 90-ту добу експерименту були деформовані та зруйновані. На 120-ту добу експерименту спостерігалось зростання кількості макрофагів, що фагоцитували часточки зруйнованих

альвеолоцитів II типу. Показник ТАБ на 150-ту добу хронічної гіперглікемії на 1,34 % ( $p < 0,05$ ) був більшим за аналогічний на 120-ту добу. Цитоплазматичні відростки альвеолоцитів I типу майже не містили органел та простягалися на значну відстань від ядра. Частіше траплялися ділянки оголення базальної мембрани за рахунок порушення міжклітинних контактів. Плазмолема місцями була просвітленою та містила вакуолі. Між собою клітини були з'єднані дещо розрихленими міжклітинними з'єднаннями. На 180-ту добу експерименту на тлі проліферації альвеолоцитів II типу відбулося зменшення альвеолоцитів III типу вдвічі ( $p < 0,05$ ) у досліджуваних зразках. Товщина гематоальвеолярного бар'єра збільшилася на 1,2 % ( $p < 0,05$ ), порівняно з попереднім терміном експерименту. Ділянки фіброзування гематоальвеолярного бар'єра спостерігалися не локально, а в усіх полях зору, що було описане в роботі В. В. Нікель та А. А. Касімцева [161].

Концентрація натрію в легенях старечих щурів на 30-ту добу експерименту зменшилася на 1,7 % ( $p < 0,05$ ), порівнюючи з інтактною групою тварин, та паралельно зі зростанням терміну експерименту його рівень знижувався і на 180 добу досліду досягнув мінімального показника. Дефіцит натрію пояснювався його підвищеним виділенням із сечею на тлі гіперглікемії.

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 місяців експерименту, що пояснювалось абсолютною недостатністю інсуліну в організмі експериментальних тварин, яка провокувала порушення проникнення калію в клітини (відсоток зменшення калію і натрію вище у тварин молодого та зрілого віку).

Вміст заліза, магнію, міді, цинку та марганцю зростав у тканині легень щурів як молодого, зрілого, так і старечого віку, що узгоджувався з даними інших авторів [145, 148]. 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 з 60-ї доби.

Показники вмісту міді, цинку на марганцю аналогічно іншим біоелементом із 30-ї доби експерименту зростали порівняно з контролем у 2,5; 4,3; 2,9 рази ( $p < 0,05$ ). Зростання рівня вищезазначених елементів пов'язано з їх антиоксидантними властивостями. Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu зростав із початку експерименту та вже 60-ї доби досліду спостерігалася тенденція до зменшення. Порівнюючи вищезазначені показники з аналогічними у молодих та зрілих тварин, можна стверджувати про найвищу експресію Zn та Cu-вмісних супероксиддисмутаза та металопротеїнів у щурів зрілого віку, а найнижчу – у тварин старечого віку, що можна пов'язати з виснаженням компенсаторних механізмів на тлі інволютивних змін в останніх, що обговорювалось у працях Д. Л. Теплового та А. Л. Ясенявської [162].

Метаболізм магнію в старечих щурів подібний на метаболізм магнію у тварин молодшої групи, але, беручи до уваги незрілість ферментних систем у другій групі та зрілість у першій, можна пояснити посилене накопичення магнію у перші 30 діб експерименту. До кінця досліду рівень виснаження репаративних процесів у тварин молодшого віку набагато більший, ніж у старечих щурів, про що свідчило зменшення концентрації магнію зі зростанням терміну експерименту, але вміст міді залишався більшим, ніж в інтактних тварин.

Під час аналізу результатів двофакторного дисперсійного аналізу впливу вікового фактора і терміну тривання хронічної гіперглікемії на морфометричні показники легеневої структури, легеневої судин та легеневої лімфоїдних фолікулів експериментальних тварин було встановлено переважання впливу терміну дослідження на зміну ширини входу в альвеоли, ширини провідної бронхіоли, товщини міжальвеолярної перетинки, показників співвідношень А та Б, товщини судинної стінки, товщини комплексу інтима + медіа, товщини м'язового шару, товщини зовнішньої оболонки, периметра лімфоїдних фолікулів, товщини гематоальвеолярного бар'єра, товщини інтерстиційного простору.



Під час дослідження впливу вікового фактора і терміну тривання хронічної гіперглікемії на відносну масу та відносний об'єм легень сила фактора взаємодії двох контролювальних ознак становила 59,8 та 2,8 % відповідно. Відсоток впливу терміну досліду та віку на ширину входу в альвеоли був практично однаковий 36,5 та 44,4 % відповідно, а комбінація факторів не дала достовірного результату. Вплив вікового фактора на глибину альвеоли в числових даних становив 42,7 %, а от комбінація вищезазначеного фактора з впливом терміну гіперглікемії мала значний вплив на розміри глибини альвеоли та становила 37,03 %.

Беручи до уваги значне зниження маси експериментальних тварин, особливо молодого віку, що є першим симптомом розвитку гіперглікемії, та провівши розрахунок сили впливу терміну експерименту й віку тварин, отримали по 14,2 та 71,6 % відповідно, комбінація факторів не дала достовірного впливу.

При визначенні впливу терміну експерименту та вікового фактора на зміни біоелементного складу легень переважання дії першого фактора було достовірним на концентрацію натрію. Вміст калію в легенях піддавався 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 товщину гематоальвеолярного бар'єра – 39,3 %, але віковий фактор впливав на товщину вищезазначеної структури більш вагомо – на 50,7 %. Взаємодія впливів обох умов становила лише 9,8 %. Неврахованими факторами було спричинено 0,1 % впливу на розмір кров'яно-повітряного бар'єра. Щодо окремих складових гематоальвеолярного бар'єра, а саме товщини ендотеліоцитів, вагомий вплив на їх потовщення спричиняв термін хронічної гіперглікемії – 41,5 %, у меншому ступені

– віковий фактор (на 34,3 %). Загалом сила дії комбінації обох факторів на показник товщини ендотеліоцитів становила 24,1 %. Решта факторів впливу – 0,1 % – відносилася до неврахованих. Значно більшою мірою на товщину без'ядерної частини альвеолоцитів мав вплив фактор тривання експериментальної гіперглікемії – 38,9 %, лише 9,3 % впливу припадало на віковий фактор, та у взаємодії обидва фактори мали вагомий вплив на вищезазначену структуру – 51,7 %. Сила дії неврахованих факторів становила 0,1 %. На показник товщини інтерстиційного простору легень більший вплив чинила сила вікового фактора – 52,2 %, хоча термін тривання хронічної гіперглікемії мав також вагомий вплив – 38,03 %. Комбінація обох результуючих факторів впливала на товщину інтерстицію незначно – 9,6 %. Вплив неврахованих факторів становив 0,17 %.

Морфологічними доказами дії продуктів порушення всіх видів обміну в результаті хронічної гіперглікемії на легеневі структури є макро- та мікроангіопатія, яка призводила до пневмосклерозу з порушенням еластичності легень. Вищезазначені явища посилювалися зі зростанням терміну експериментальної гіперглікемії та розгорталися на тлі гіперглікемії тяжкого і середнього ступенів. Такі зміни легеневої тканини описані в небагатьох працях вітчизняних та зарубіжних вчених І. Е. Степаняна, Є. І. Соколова та Rekha Jagadapillai [85, 86, 87].

Зважаючи на характер змін у структурах легеневої тканини та з метою корекції патогенетичних ланок розвитку алоксанової гіперглікемії, був обраний лікувальний засіб кверцетин у вигляді гранул. Препарат широко використовується в медичній практиці. Унаслідок капіляростабілізуючих властивостей, пов'язаних з антиоксидантним, мембраностабілізуючим впливом, препарат знижує проникність капілярів. Кверцетин має протизапальний ефект завдяки блокаді ліпооксигеназного шляху метаболізму арахідонової кислоти, зниженню синтезу лейкотрієнів, серотоніну та інших медіаторів запалення. Препарат проявляє стійку імуномодулюючу активність. Експериментально визначені

антисклеротичні властивості. Кверцетин здатний стимулювати вивільнення інсуліну, пригнічувати синтез тромбоксану [22, 163].

Аналіз органометричних вимірювань легень щурів молодого віку продемонстрував, що у тварин, які отримували кверцетин, із 60-ї доби абсолютна маса легень на 0,8 % ( $p < 0,05$ ) була меншою, ніж у тварин із гіперглікемією. З 90-ї доби показники абсолютного та відносного об'єму, відносної маси легень на 14,3; 2,3 та 2,9 % ( $p < 0,05$ ) відрізнялися від аналогічних у щурів, що не вживали препарат. Щільність легеневої тканини на 90-ту добу була на 1,3 % ( $p < 0,05$ ) більшою у тварин, яким вводили лікувальний засіб. Це свідчило, що в легенях експериментальних тварин, які вживали кверцетин розвивались емфізематозні зміни, але з меншою інтенсивністю.

Під час проведення мікроскопічного дослідження легеневої тканини на 180-ту добу хронічної гіперглікемії з одночасним введенням тваринам кверцетину було виявлено незначне внутрішньосудинне скупчення елементів крові в поодиноких судинах. У стінках артерій м'язового типу (в *t. media* та *t. externa*), а також у складі міжальвеолярних перетинок спостерігалось менш інтенсивне збільшення розмірів зрілих колагенових волокон. У деяких зразках спостерігались ознаки дистелектазу вогнищового характеру та незначна гіпертрофія лімфоїдних фолікулів.

Під час ультрамікроскопічного дослідження було виявлено незначні вогнища просвітлення цитоплазми альвеолоцитів II типу з 120-ї доби досліду, їх проліферацію та руйнування, і паралельно з цим – збільшення кількості макрофагів. Вплив препарату на товщину гематоальвеолярного бар'єра був виявлений уже на 60-ту добу його вживання тваринами. Показник товщини гематоальвеолярного бар'єра у тварин, що приймали кверцетин був на 0,41 % ( $p < 0,05$ ) менше, ніж у тварин, які не вживали його, але більший на 0,97 % ( $p < 0,05$ ) від інтактних щурів. Ці явища спостерігались на тлі менш інтенсивної деструкції в пневмоцитах II типу та гіпертрофії колагену в легеневій стромі, ніж у тварин із гіперглікемією, але показників інтактних тварин, на тлі прийому

кверцетину, досягнуто не було. Вагомий вплив лікувального засобу був визначений на 120-ту добу його приймання тваринами (зменшення товщини гематоальвеолярного бар'єра на 0,13 % ( $p < 0,05$ ) порівняно з тваринами, які не вживали кверцетин). Антиоксидантні властивості кверцетину проявились у його впливі на склеротичні зміни легеневого інтерстицію на тлі хронічної гіперглікемії. З 60-ї доби експерименту на тлі приймання препарату показник товщини інтерстиціального простору був меншим на 0,74 % ( $p < 0,05$ ), ніж у тварин, які не вживали препарат. Упродовж експерименту товщина інтерстицію зростала порівняно з інтактними тваринами, але була в 1,1 раза ( $p < 0,05$ ) меншою, ніж у щурів, яким не вводили кверцетин.

Початкові зміни у структурах легеневої тканини на мікрорівні під впливом препарату-коректора розпочалися з 150-ї доби алоксанової гіперглікемії. Показники ширини альвеоли 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 % ( $p < 0,05$ ). Глибина альвеол була більшою з 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 ширини входу в альвеолу змінювалися з 120-ї доби досліду, на п'ятому місяці експерименту ширина входу в альвеолу у тварин, які вживали препарат, була меншою на 1,4 % ( $p < 0,05$ ) порівняно із щурами з гіперглікемією, на шостому місяці – на 11,5 % ( $p < 0,05$ ). Ширина провідних бронхіол на тлі вживання кверцетину також не так стрімко зростала: на 150-ту добу досліду 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, відбулось на 21,8 % ( $p < 0,05$ )). Товщина міжальвеолярних перетинок достовірно була меншою з 150-ї доби експерименту на тлі вживання кверцетину. Цей показник був меншими вже на п'ятому місяці хронічної гіперглікемії на 4,9 % ( $p < 0,05$ ), на шостому місяці – на 61,5 % ( $p < 0,05$ ). Показники співвідношень А та Б вже з 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, що не отримували препарат. Значне зменшення показників співвідношень А та Б спостерігали на 180-ту добу експерименту в 1,7 раза ( $p < 0,05$ ). Глибина альвеоли на шостому місяці досліду у тварин, які отримували лікувальний засіб була на 8,3 % ( $p < 0,05$ ) більшою, 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 з 120-ю добою досліду 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, які не вживали препарат. Товщина зовнішньої оболонки на 120-ту добу була меншою на 1,1 % ( $p < 0,05$ ) за рахунок менш інтенсивної гіпертрофії зрілих колагенових волокон. Уже на початок 180-ї доби експерименту кверцетин достовірно вплинув на всі складові судинної стінки.

Реакція з боку органів імунної системи периферичної ланки розпочалася вже з 60-ї доби досліду на тлі приймання кверцетину. Розміри лімфоїдних фолікулів на 90-ту добу експерименту були в 1,2 раза ( $p < 0,05$ ) меншими, ніж у групі без препарату, на 120-ту, 150-ту та 180-ту доби хронічної гіперглікемії в 1,14; 1,73 та 1,5 раза ( $p < 0,05$ ) були меншими відповідно до таких груп тварин, які не вживали лікувальний засіб, що підтверджує дані про високу протективну ефективність кверцетину, про це висвітлено у працях Ю. Н. Нуралієва, І. П. Стечишина та ін. [22, 163, 164, 165].

Аналізуючи вплив препарату з діючою речовиною кверцетин на концентрацію деяких макро- та мікроелементів у легенях тварин з алоксановою гіперглікемією було встановлено, що ні на початку експерименту, ні на 180-ту добу достовірних змін показників умісту натрію, калію, заліза, магнію, марганцю, цинку та міді не було порівняно із щурами, які не отримували лікувальний засіб. Коефіцієнт співвідношення Zn/Cu був незмінний порівняно із щурами, яким не вводили препарат, що свідчило про відсутність впливу кверцетину на проходження

антиоксидантних реакцій у легенях. Рівень гіперглікемії не піддавався достовірному впливу лікувального засобу. Не мав впливу кверцетин на показники маси тіла тварин.

Аналізуючи вплив кверцетину на розвиток патогенетичних змін за умов експериментальної гіперглікемії, було встановлено, що вищезазначений препарат значно гальмував процеси емфізематозної перебудови легеневих структур завдяки блокаді медіаторів запалення, сповільнював неспецифічні імунні реакції організму, що виявлялося гіпертрофією лімфоїдних фолікулів і призводило до порушення функції зовнішнього дихання, завдяки своїм антиоксидантним та мембраностабілізуючим властивостям зменшував розвиток фіброзу в легеневій стромі та артеріях м'язового типу. Таким чином, лікувальний засіб кверцетин можна вважати коректором.

## ВИСНОВКИ

У дисертації подане 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. Вивчали вплив препарата-коректора з діючою речовиною кверцетин на вищезазначені зміни. 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  $(5,74 \pm 0,03)$  см<sup>3</sup> 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 легневих лімфоїдних фолікулів. У легневих артеріях відбувалися склеротичні зміни з 60 ї доби алоксанової гіперглікемії, товщина судинної стінки легневих 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 легневих 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 легневої 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 стромы, 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 досліджу зросла у 1,3 раза ( $p < 0,05$ ). У біоелементному складі легень відмінностей з іншими групами не було, за винятком зниження проходження отоксидантних 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 A (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 досліду, 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 легеневих структур, легеневих 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 ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ**

1. Каминский А. В. Сахарный диабет. Часть 1. Непростые вопросы диагностики. *Международный эндокринологический журнал*. 2012. № 3 (43). С. 42–45.
2. Кузишин О. В., Ковалишин Н. В. Біохімія цукрового діабету: 1. Теоретична частина (огляд). *Медична хімія*. 2010. № 1. С. 74–102.
3. Laxmi Gella, Rajiv Raman. Impairment of colour vision in diabetes with no retinopathy: sankara nethralaya diabetic retinopathy epidemiology and molecular genetics study. *Plos one*. 2015. Vol. 4. P. 1–7.
4. Takashi Tachibana, Shigeo Yoshida. Reduced vitreal concentration of periostin after vitrectomy in patients with proliferative diabetic. *Acta Ophthalmologica*. 2016. P. 81–82.
5. Sirpa Loukovaara, Erika Gucciardo. Indications of lymphatic endothelial differentiation and endothelial progenitor cell activation in the pathology of proliferative diabetic retinopathy. *Acta Ophthalmologica*. 2015. Vol. 93. P. 512–523.
6. Петрухин В. А. Беременность и сахарный диабет. *Акушерство и гинекология: новости, мнения, обучение*. 2016. № 2. С. 68–76.
7. Daoyin Dong, Albert Reece. New development of the yolk sac theory in diabetic embryopathy: molecular mechanism and link to structural birth defects. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 2016. Vol. 214. P. 192–202.
8. Титов В. Н., Ширяева Ю. К. Глюкоза, гликотоксины и продукты гликирования. Участие в патогенезе микроангиопатий, атериолосклероза и атеросклероза. *Клиническая лабораторная диагностика*. 2011. № 11. С. 3–13.
9. Kyung Sik Park, Kwang Bum Cho. Characterization of smooth muscle, enteric nerve, interstitial cells of Cajal, and fibroblast-like cells in the gastric musculature of patients with diabetes mellitus. *World journal of gastroenterology*. 2016. Vol. 22. P. 131–138.
10. Mohsen Mehrabzadeh, Parvin Pasalar. Association between ELMO1 gene polymorphisms and diabetic nephropathy in an Iranian population. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*. 2016. Vol. 15. P. 1–7.

11. Каминский А. В. Новые взгляды и старые заблуждения. Часть 4. Современные представления о патогенезе и патогенетической терапии СД 1-го типа. *Международный эндокринологический журнал*. 2012. № 6. С. 50–53.
12. Клыпа Т. В., Орехова М. С., Забросаева Л. И. Гипергликемия критических состояний. *Сахарный диабет*. 2015. № 1. С. 33–41.
13. Атаман О. В. Патолофізіологія : в 2 т. Т. 1. Загальна патологія : підручник для студ. вищ. мед. заклад. IV рівня акредитації. Вінниця : Нова книга, 2012. 596 с.
14. Атаман О. В. Патолофізіологія : в 2 т. Т. 2. Патолофізіологія органів і систем : підручник для студ. вищ. мед. заклад. IV рівня акредитації. Вінниця : Нова книга, 2016. 448 с.
15. Fariba Raygan, Fereshteh Bahmani. Comparative effects of carbohydrate versus fat restriction on metabolic profiles, biomarkers of inflammation and oxidative stress in overweight patients with type 1 diabetic and coronary heart disease: a randomized clinical trial. *Arya Atheroscler*. 2016. Vol. 12. P. 266–271.
16. Ahsan Zil-E-Ali, Saadia Shafi. Think Before Chopping a Diabetic Foot: Insight to Vascular Intervention. *Cureus*. 2017. Vol. 9. P. 1–3.
17. Nektaria Papadopoulou-Marketou, Alexandra Margeli. NGAL as an Early Predictive Marker of Diabetic Nephropathy in Children and Young Adults with Type 1 Diabetes Mellitus. *Journal of Diabetes Research*. 2017. Vol. 2. P. 11–17.
18. Yu-Hsiang Hsu, Hsing-Hui Li. Interleukin-20 targets podocytes and is upregulated in experimental murine diabetic nephropathy. *Experimental & Molecular Medicine*. 2017. Vol. 49. P. 1–11.
19. Jens F Rehfeld. CCK, gastrin and diabetes mellitus. *Biomarkers and medicine*. 2016. Vol. 10. P. 25–27.
20. Mariana Murea, Fang-Chi Hsu. Structural and functional assessment of the brain in European Americans with mild-to-moderate kidney disease: Diabetes Heart Study-MIND. *Nephrol Dial Transplant*. 2015. Vol. 30. P. 22–29.
21. Сунцова В. А., Трофимов В. И. Роль маркеров NT-PROBNP и эндотелина-1 для диагностики хронической сердечной недостаточности у пожилых больных с

- хронической обструктивной болезнью легких. *Современные проблемы науки и образования*. 2018. № 4. С. 166–174.
22. Стечишин І. П., Посохова К. А. Ефективність препаратів кверцетину за експериментального цукрового діабету. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2014. № 6. С. 66–71.
23. Тарасенко Н. А. Сахарный диабет: действительность, прогнозы, профилактика. *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 6. С. 48–53.
24. Соколов В. В., Телегина Л. В. Современные представления о сегментарном строении легких. *Эндоскопия*. 2012. № 2. С. 17–20.
25. Шидаков Ю. Х.-М., Абдумаликова И. А. Ультраструктурные изменения микроциркуляторного русла и паренхимы легких при физических нагрузках в условиях высокогорья. *Вестник КСУ*. 2016. Т. 16, № 7. С. 191–193.
26. Шишкин Г. С., Устюжанинова Н. В. Дыхание в условиях низких температур. *Бюллетень*. 2013. № 50. С. 9–13.
27. Leslie P. Gartner, James L. Hiatt. *Histology*. Michigan : Saunders / Elsevier, 2011. 360 p.
28. *Анатомія людини* : в 3 кн. Луганськ : Шико, 2007. Кн. 3. 259 с.
29. Кузнецов С. Л., Мушкамбаров Н. Н., Горячкина В. Л. Гистология, цитология, эмбриология. Москва : Медицинское информационное агентство, 2010. 376 с.
30. Боев В. М., Кряжев Д. А., Суменко В. В. Реакция иммунной системы и лимфоидной ткани на воздействие химических факторов окружающей среды. *Современные проблемы науки и образования*. 2017. № 4. С. 31–41.
31. Пішак В. П. Гістологія з основами гістологічної техніки : монографія. Київ : Кондор, 2008. 400 с.
32. Степаненко О. Ю., Мірошніченко О. В., Зайченко Л. О. Гістологія, цитологія та ембріологія. Атлас : навчальний посібник. Київ : ВСВ Медицина, 2017. 152 с.
33. Коптев М. М. Топографо-анатомічні особливості нижніх дихальних шляхів та легень білих щурів. *Вісник української стоматологічної академії*. 2014. Т. 14, вип. 1. С. 94–96.

34. Петренко В. М. Анатомия легких у белой крысы. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2013. № 10. С. 414–417.
35. Козлов В. И., Гурова О. А., Цехмистренко Т. А. Спланхнология : учебное пособие. Москва : Практическая медицина, 2015. 272 с.
36. Иванов К. П. Современные медицинские проблемы микроциркуляторного и гипоксического синдрома. *Актуальные вопросы физиологии. Вестник РАМН*. 2014. № 1. С. 57–63.
37. Гунин А. Г. Гистология в схемах и таблицах : учебное пособие. Москва : Практическая медицина, 2019. 288 с.
38. Калматов Р. К., Джумаева Л. Д., Давыдов В. Т. Роль сурфактантов легкого и слизистых оболочек в норме и патологии: итоги 35-летней деятельности кыргызской научной школы исследователей сурфактанта. *Вестник КазНМУ*. 2013. № 5. С. 359–360.
39. Кравченко С. А. Фиксирующие растворы в электронно-микроскопическом исследовании тканей легких. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2011. № 2. С. 139–143.
40. Власов А. И. Электронная микроскопия : монография. Москва : МГТУ им. Н. Э. Баумана, 2011. 168 с.
41. Голохваст К. С., Чайка В. В. Альвеолярный макрофаг (краткий обзор). *Вестник новых медицинских технологий*. 2011. № 2, т. 18. С. 23.
42. Яргин С. В. Об использовании препаратов легочного сурфактанта. *Пульмонология*. 2017. № 2. С. 69–72.
43. Розенберг О. А. Препараты лёгочного сурфактанта и сурфактант-терапия ОРДС в условиях хирургической реанимации (Обзор литературы). *Creative Surgery and Oncology*. 2019. № 1. С. 50–65.
44. Nasser Hajibagheri M. A. Electron microscopy methods and protocols. Т. : Humana Press Inc, 2015. 279 p.

45. Wiggo J. Sandberg, Marit Lag. Comparison of non-crystalline silica nanoparticles in IL-1 $\beta$  release from macrophages. *Particle and fibre toxicology*. 2012. Vol. 9 (32). P. 1–13.
46. Зиновьев С. В., Целуйко С. С., Селиверстов С. С. Стрессорное легкое крыс как экспериментальная модель легочной гипертензии и гиперемии. *Бюллетень*. 2018. Вып. 67. С. 102–110.
47. Нікберг І. І. Гомеопатичні методи в лікуванні цукрового діабету: факти та вигадки. *Международный эндокринологический журнал*. 2017. Т. 13, № 2. С. 50–58.
48. Naureen Fatima, Syed Mohd Faisal. Role of Pro-Inflammatory Cytokines and Biochemical Markers in the Pathogenesis of Type 1 Diabetes: Correlation with Age and Glycemic Condition in Diabetic Human Subjects. *PLOS One*. 2016. Vol. 6. P. 1–14.
49. M.T. Xu, S. Sun. Diabetes mellitus affects the biomechanical function of the callus and the expression of TGF-beta1 and BMP2 in an early stage of fracture healing. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*. 2016. Vol. 49. P. 1–8.
50. Tanya C. Burch, Margaret A. Morris. Proteomic Analysis of Disease Stratified Human Pancreas Tissue Indicates Unique Signature of Type 1 Diabetes. *PLOS One*. 2015. Vol. 7. P. 1–13.
51. Можейко Л. А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. Часть I. Аллоксановый диабет. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2013. № 3. С. 26–28.
52. Писарев В. Б., Снигур Г. Л., Спасов А. А. Клеточная гибель  $\beta$ -эндокриноцитов панкреатических островков, обусловленная аллоксановой цитотоксичностью. *Морфология*. 2008. № 4. С. 24–25.
53. Пальчикова Н. А., Кузнецова Н. В., Кузьминова О. И. Гормонально-биохимические особенности аллоксановой и стрептозотоциновой моделей экспериментального диабета. *Бюллетень СО РАМН*. 2013. Т. 36, № 3. С. 19–23.



54. Джафарова Р. Э. Сравнительное исследование различных моделей аллоксан-индуцированного сахарного диабета. *Казанский медицинский журнал*. 2013. № 6. С. 915–919.
55. Грицюк М. І., Бойчук Т. М. Порівняльна характеристика експериментальних моделей цукрового діабету. *Світ медицини та біології*. 2014. № 2. С. 199–202.
56. Saurabh Srivastava, Shalini Gupta. Re-evaluating antidiabetic effect of pioglitazone in alloxan induced diabetic animal model. *Research and reviews: journal of pharmacology and toxicological studies*. 2013. Vol. 1. P. 52–55.
57. Ui-Jin Bae, Soo-Hyun Park. Hypoglycemic effects of aqueous persimmon leaf extract in a murine model of diabetes. *Moleculr Medicine Reports*. 2015. Vol. 12. P. 47–54.
58. Wei Zhou, Mei-Hua Chen. Influence of phthalates on glucose homeostasis and atherosclerosis in hyperlipidemic mice. *BMC Endocrine Disorders*. 2015. Vol. 15. P. 1–7.
59. Jacob E. Kohlmeier, Shannon C. Miller. Cutting edge: antigen is not required for the activation and maintenance of virus-specific memory CD-8 T-cells in the lung airways. *The journal of immunology*. 2017. Vol. 2007. P. 21–25.
60. Mustafa Yildiz, Mustafa Sandikci. Changes in rat ovary with experimentally induced diabetes and the effects of lycopene on those changes. *Romanian Journal of Morphology & Embryology*. 2016. Vol. 57. P. 703–713.
61. Mitchel Tate, Emma Robinson. Exendin-4 attenuates adverse cardiac remodelling in streptozocin-induced diabetes via specific actions on infiltrating macrophages. *Basic Res Cardiol*. 2016. Vol. 111. P. 1–13.
62. Guangjian Jiang, Guangli Zhanga. Effect of Type I Diabetes on the Proteome of Mouse Oocytes. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 2016. Vol. 39. P. 20–30.
63. Lixue Cao, Peiyan Liu. Identification of novel cell survival regulation in diabetic embryopathy via phospholipidomic profiling. *Biochem. Biophys. Res. Commun*. 2017. Vol. 1. P. 1–17.

64. Anand Jeevarethinam, Shreenidhi Venuraju. Relationship between carotid atherosclerosis and coronary artery calcification in asymptomatic diabetic patients: A prospective multicenter study. *Wiley clinical cardiology*. 2017. Vol. 1. P. 1–7.
65. Matsuura Y., Yamashita A. Altered glucose metabolism and hypoxic response in alloxan-induced diabetic atherosclerosis in rabbits. *PLOS One*. 2013. Vol. 10. P. 3–11.
66. Gimenes C., Gimenes R. Low Intensity Physical Exercise Attenuates Cardiac Remodeling and Myocardial Oxidative Stress and Dysfunction in Diabetic Rats. *Journal of Diabetes Research*. 2015. Vol. 2. P. 1–8.
67. Mei Zhang, Wen Huang. Chymase inhibition protects diabetic rats from renal lesions. *Molecular Medicine Reports*. 2016. Vol. 14. P. 121–128.
68. Xia Zou, Xiao-xi Zhang. Renal kallikrein activation and renoprotection after dual blockade of renin-angiotensin system in diet-induced diabetic nephropathy. *Journal of Diabetes Research*. 2015. Vol. 7. P. 1–8.
69. Zhen Cao, Bi-Di Ye. 2D-H proton magnetic resonance spectroscopic imaging study on brain metabolite alterations in patients with diabetic hypertension. *Molecular medicine reports*. 2015. Vol. 11. P. 32–38.
70. Yu-Ching Lin, Chia-Hong Kao. Time-course effect of electrical stimulation on nerve regeneration of diabetic rats. *PLOS One*. 2015. Vol. 3. P. 1–13.
71. Sachi Okabayashi, Nobuhiro Shimosawa. Diabetes mellitus accelerates A $\beta$  pathology in brain accompanied by enhanced GABA $\beta$  generation in nonhuman primates. *PLOS One*. 2015. Vol. 1. P. 1–15.
72. Guangming Gong, Haipo Yuan. Investigation of the effects and mechanisms of Mai Tong formula on lower limb macroangiopathy in a spontaneous diabetic rat model. *Journal of Diabetes Research*. 2016. Vol. 3. P. 1–8.
73. Rosa C. M., Gimenes R. Apocynin influence on oxidative stress and cardiac remodeling of spontaneously hypertensive rats with diabetes mellitus. *Cardiovascular Diabetology*. 2016. Vol. 15. P. 2–12.

74. Годованюк О. В., Тарасова Н. Б., Конюхов Г. В. Влияние ионизирующего излучения на окислительно-восстановительные процессы. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана*. 2014. № 4. С. 88–90.
75. Usha Sachidananda Adigal, Malawadi B. N. Association of Diabetic Nephropathy and Liver Disorders. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2016. Vol. 10. P. 5–7.
76. Satoshi Miyamoto, Cheng-Chih Hsu. Mass spectrometry imaging reveals elevated glomerular ATP/AMP in diabetes/obesity and identifies sphingomyelin as a possible mediator. *EBioMedicine*. 2016. Vol. 7. P. 121–134.
77. Xiaoyan Xiao, Jie Wang. Mycophenolate mofetil ameliorates diabetic nephropathy through epithelial mesenchymal transition in rats. *Moleculr Medicine Reports*. 2015. Vol. 12. P. 43–50.
78. Mohammed A. Al-Bayati, Dina A. Jamil. Cardiovascular effects of copper deficiency on activity of superoxide dismutase in diabetic nephropathy. *North American Journal of Medical Sciences*. 2015. Vol. 7. P. 41–44.
79. Ayodeji Babatunde Oyenihi, Ademola Olabode Ayeleso. Antioxidant strategies in the management of diabetic neuropathy. *BioMed Research International*. 2015. Vol. 1. P. 1–9.
80. Javier Donate-Correa, Ernesto Martín-Núñez. Inflammatory cytokines in diabetic nephropathy. *Journal of diabetes research*. 2015. Vol. 6. P. 1–5.
81. Kahraman S., Aydin C. Diabetes-resistant NOR mice are more severely affected by streptozotocin compared to the diabetes-prone NOD Mice: correlations with liver and kidney GLUT2 expressions. *Journal of Diabetes Research*. 2015. Vol. 4. P. 1–7.
82. Abdulrahman L. Al-Malki, Haddad A. El Rabey. The antidiabetic effect of low doses of moringa oleifera lam. Seeds on streptozotocin induced diabetes and diabetic nephropathy in male rats. *BioMed Research International*. 2015. Vol. 65. P. 1–12.

83. Omolola R. Oyenih, Nicole L. Brooks. Effects of kolaviron on hepatic oxidative stress in streptozotocin induced diabetes. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 2015. Vol. 15. P. 1–6.
84. Toh Peng Yeow, Shueh Lin Lim. Impact of vitamin D replacement on markers of glucose metabolism and cardio-metabolic risk in women with former gestational diabetes a double-blind, randomized controlled trial. *PLOS One*. 2015. Vol. 5. P. 1–15.
85. Степанян И. Э. Особенности заболеваний легких при сахарном диабете. *Атмосфера. Пульмонология и аллергология*. 2009. № 4. С. 8–10.
86. Соколов Е. И., Демидов Ю. И. Газообменная функция легких у больных сахарным диабетом. *Терапевтический архив*. 2008. Т. 80. С. 63–66.
87. Rekha Jagadapillai, Madhavi J. Rane. Diabetic Microvascular Disease and pulmonary fibrosis: the contribution of platelets and systemic inflammation. *International Journal of Molecular Sciences*. 2016. Vol. 17. P. 1–13.
88. Julliano F. C. Guimaraes, Bruno P. Muzio. Rutin administration attenuates myocardial dysfunction in diabetic rats. *Cardio vascular Diabetology*. 2015. Vol. 14. P. 1–6.
89. Hai-tao Y. U., Juan Zhen. Ginsenoside Rg1 ameliorates oxidative stress and myocardial apoptosis in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomedicine & Biotechnology*. 2015. Vol. 16. P. 344–354.
90. Fuentes-Antrás J., Picatoste B. Updating experimental models of diabetic cardiomyopathy. *Journal of Diabetes Research*. 2015. Vol. 6. P. 1–15.
91. Sajad Arshadi, Salar Bakhtiyari. Effects of Fenugreek Seed Extract and Swimming Endurance Training on Plasma Glucose and Cardiac Antioxidant Enzymes Activity in Streptozotocin-induced Diabetic Rats. *Osong Public. Health Res. Perspect*. 2015. Vol. 6. P. 87–93.
92. Alireza Shirpoor, Leila Norouzi. Protective effect of vitamin E against diabetes-induced oxidized LDL and aorta cell wall proliferation in rat. *Iranian Biomedical Journal*. 2015. Vol. 19. P. 117–123.

93. Tamás Radovits, Sevil Korkmaz. An altered pattern of myocardial histopathological and molecular changes underlies the different characteristics of type-1 and type-2 diabetic cardiac dysfunction. *Journal of Diabetes Research*. 2015. Vol. 7. P. 1–11.
94. Folami Lamoke, Sean Shaw. Increased Oxidative and Nitrative Stress Accelerates Aging of the Retinal Vasculature in the Diabetic Retina. *PLOS One*. 2015. Vol. 8. P. 1–14.
95. Vlatka Brzović-Šarić, Irena Landeka. Levels of selected oxidative stress markers in the vitreous and serum of diabetic retinopathy patients. *Molecular Vision*. 2015. Vol. 21. P. 649–664.
96. Young-Giun Kim, Hyung-Ho Lim. Betaine inhibits vascularization via suppression of Akt in the retinas of streptozotocin-induced hyperglycemic rats. *Moleculr Medicine Reports*. 2015. Vol. 12. P. 39–44.
97. Kadir Kirboga, Ayse V. Ozec. The association between diabetic retinopathy and levels of ischemia-modified albumin, total thiol, total antioxidant capacity, and total oxidative stress in serum and aqueous humor. *Journal of Ophthalmology*. 2014. Vol. 1. P. 1–5.
98. Haider Raza, Annie John. Increased oxidative stress and mitochondrial dysfunction in zucker diabetic rat liver and brain. *Cellular Physiologyand Biochemistry*. 2015. Vol. 35. P. 41–51.
99. Kenneth Izuora, Echezona Ezeanolueb. Impact of periodontal disease on outcomes in diabetes. *Contemp Clin Trials*. 2015. Vol. 41. P. 41–49.
100. Fu Yi, Tian-You Ling. Down-regulation of small conductance calcium-activated Potassium channels in diabetic mouse atria. *Joirnal of biological chemistry*. 2015. Vol. 290. P. 16–26.
101. Савельева-Кулик Н. А. Антиоксиданты в профилактике когнитивных нарушений при сахарном диабете. *Український медичний часопис*. 2018. № 127. С. 22.
102. Бузлама А. В., Чернов Ю. Н., Сливкин А. И. Изучение гипогликемических и антидиабетических свойств гуматов различного происхождения в

- эксперименте. *Вестник ВГУ. Серия: Химия, биология, фармация*. 2010. № 1. С. 140–145.
103. Барнаулов О. Д. Сравнительная оценка влияния фитопрепаратов из растений флоры России на концентрацию инсулина и глюкозы в крови крыс с экспериментальным аллоксановым диабетом. *Психофармакология и биологическая наркология*. 2018. № 3. С. 484–489.
104. Очерентнюк А. А., Яковлева О. А., Паламарчук О. В. Коррекция морфологических изменений в легких крыс инфузионными растворами при экспериментальной ожоговой болезни. *Медицинские науки*. 2015. № 2. С. 1–10.
105. Мерещкий В. М. Вплив фітопрепарату «Глюкофіт» на динаміку показників цитокінового статусу при експериментальному цукровому діабеті. *Медичні перспективи*. 2017. № 4. С. 8–11.
106. Литвинец Е. А. Тивортин в профилактике диабетической ангиопатии. *Участковый врач*. 2015. № 6. С. 31–33.
107. Шарофова М. У., Нумонов С. Р., Шабанов П. Д. Исследование антидиабетической и антиоксидантной активности корней герани холмовой (*Geranium collinum steph.*), произрастающей в Таджикистане. *Фармакология*. 2018. № 1. С. 95–101.
108. Cristiano de Loura Santana, Daniela de Fátima Teixeira Silva. Tissue responses to postoperative laser therapy in diabetic rats submitted to excisional wounds. *PLOS One*. 2015. Vol. 9. P. 1–12.
109. Быкова П. В., Зухрабов М. Г., Фаттахов С. Г. Исследование острой токсичности нового препарата кальция. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана*. 2015. № 2. С. 29–31.
110. Муравьева К. В., Хадеев Д. П., Медетханов Ф. А. Изучение острой токсичности средства из растительных компонентов на белых крысах. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана*. 2017. № 3. С. 97–99.

111. Лабораторные животные / И. П. Западнюк и др. ; под ред. И. П. Западнюка. Киев : Вища школа, 1983. 383 с.
112. Гладких Ф. В., Степанюк Н. Г. Экспериментальне обґрунтування доцільності застосування вінборону з метою підвищення знеболювальної активності ібупрофену. *Експериментальна та клінічна фармакологія*. 2016. № 3 (22). С.41–48.
113. Норма в медицинской практике / состав. : А. В. Литвинов; под ред. проф. А. В. Литвинова. Москва : МЕДпресс-информ, 2016. 138 с.
114. Быхалов Л. С., Смирнов А. В. Морфологическая характеристика легких у лиц с ВИЧ-инфекцией и туберкулезом на фоне алкогольной зависимости. *Медицинский вестник Башкортостана*. 2014. Т. 9, № 5. С. 68–70.
115. Захарова Е. В., Яковлев В. Н., Виноградова О. В. ANCA-ассоциированные васкулиты с поражением легких и почек: клинико-морфологическая характеристика. *Клиническая медицина*. 2013. № 7. С. 38–42.
116. Тертишний С. І., Шаврін В.О. Патоморфологічні зміни легень і функціонально-біохімічні показники респіраторної функції у хворих на внутрішньомозкові крововиливи. *Запорожский медицинский журнал*. 2013. № 4. С. 25–27.
117. Teichert T., Vossoughi M. Association between traffic-related air pollution, subclinical inflammation and impaired glucose metabolism: results from the SALIA study. *PLOS One*. 2013. Vol. 8. P. 1–9.
118. Weichenthal S., Daniel L. Crouse. Oxidative burden of fine particulate air pollution and risk of cause-specific mortality in the Canadian census health and environment cohort (CanCHEC). *Environmental research*. 2016. Vol. 146. P. 92–99.
119. Schmidt A., Jung J. The association between active participation in a sports club, physical activity and social network on the development of lung cancer in smokers: case-control study. *Research notes*. 2012. Vol. 5. P. 1–9.
120. Mijacika T., Zeljko D. Sport-related lung injury during breath-hold diving. *Sport-related lung disease*. 2016. Vol. 25. P. 506–512.

121. Stefansson K. A. Variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral disease. *Nature*. 2015. Vol. 9. P. 638–642.
122. Erica A. Waters. Concern about unintended negative consequences of informing the public about multifactorial risk may be premature for young adult smokers. *Health psychology*. 2014. Vol. 19(4). P. 720–736.
123. Futoshi Misutani R., Terra-Fillu M. Hard metal lung disease. *Jornal Brasileiro de pneumologia*. 2016. Vol. 42. P. 447–452.
124. Herget Jan, Chovanec Milan. Isolated perfused murine lung A well characterized preparation for studying lung vascular function. *Drug discovery today: disease models*. 2010. Vol. 7. P. 131–135.
125. Melda Saglam, Naciye Vardar-Yagli. Functional capacity, physical activity, and quality of life in hypoxemic patients with chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of COPD*. 2016. Vol. 10. P. 423–428.
126. Фещенко Ю. І., Яшина Л. О., Назаренко К. В. Можливості діагностики гіперінфляції та емфіземи легень у хворих у поєднанні з перебігом бронхіальної астми та хронічного обструктивного захворювання легень на первинному та спеціалізованому рівнях надання медичної допомоги. *Український пульмонологічний журнал*. 2018. С. 7–13.
127. Лебедева М. В. Современная бронходилатация у больных хронической обструктивной болезнью легких. *Фарматека*. 2018. № 8. С. 90–95.
128. Шаймуратов Р. И., Визель А. А. Факторы риска летального исхода у пациентов с внебольничной пневмонией. *Фарматека*. 2019. № 5. С. 79–84.
129. Еремчук Л. В., Минеева Е. Е., Виткина Т. И. Выбор функциональных методов исследования органов дыхания в оценке риска воздействия городской среды на пациентов с хронической обструктивной болезнью легких. *Бюллетень физиологии и патологии дыхания*. 2018. № 68. С. 23–28.
130. Альдяков А. В., Назаров С. Д. Эффективность применения антибиотиков при бронхопневмонии у телят. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана*. 2017. № 4. С. 9–12.



131. Козлова А. Н. Структурно-функциональная характеристика респираторных отделов легких при воздействии стрессорных факторов и окситоцина. *Морфологические ведомости*. 2012. № 2. С. 34–40.
132. Кузубова И. А., Лебедева Е. С., Титова О. И. Регенеративные свойства легочного эпителия. *Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова*. 2017. № 5. С. 481–493.
133. Rupadevi Muthaian, Rajaa Muthu Pakirisamy. Hypertension influences the exponential progression of inflammation and oxidative stress in streptozotocin-induced diabetic kidney. *Journal of Pharmacology and Pharmacotherapeutics*. 2017. Vol. 7. P. 159–163.
134. Уильям Б. Хортон, Патрик Л. Болер, Анжела Р. Субоуст. Сахарный диабет и кожа: лечение кожных проявлений. *South. Med. J.* 2016. № 109. С. 636–646.
135. Никонова Л. В., Тишковский С. В., Гадомская В. И. Сахарный диабет и беременность. *Журнал Гродненского государственного медицинского университета*. 2017. № 15 (3). С. 255–259.
136. Seokjae Park, Krishna Chaitanya Sadanala. A metabolomic approach to understanding the metabolic link between obesity and diabetes. *Molecules and Cells*. 2015. Vol. 38. P. 587–596.
137. Кодолова И. М. Морфологические изменения сосудов легких при сахарном диабете: автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук: 14.03.02 / МГМУ. Москва, 1990. 20 с.
138. Горчакова О. В., Горчаков В. Н. Фитомодуляция гидратации лимфоузлов, претерпевших возрастные изменения. *Здоровье и образование в XXI веке*. 2016. Т. 18, № 2. С. 526–530.
139. Петренко В. М. Сравнительная анатомия краниальных брыжеечных лимфатических узлов у некоторых грызунов. *Инновационная наука*. 2016. С. 161–163.

140. Aysha Hasna, Kavitha Meiyappan. Is urolithiasis associated with Increased levels of high sensitivity C-reactive protein and interleukin-6 in diabetic patients. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2015. Vol. 9. P. 1–3.
141. Dinender K. Singla, Reetu D. Singla. Fibroblast growth factor-9 enhances M2 macrophage differentiation and attenuates adverse cardiac remodeling in the infarcted diabetic heart. *PLOS One*. 2015. Vol. 7. P. 1–11.
142. Suvi E. Heinonen, Guillem Genové. Animal models of diabetic macrovascular complications: key players in the development of new therapeutic approaches. *Journal of Diabetes Research*. 2015. Vol. 2. P. 1–9.
143. Stepniewski I., Kachamakova-Trojanowska N. Induced pluripotent stem cells as a model for diabetes investigation. *Scientific reports*. 2015. Vol. 5. P. 1–17.
144. Гайдарова А. П., Корощенко Г. А. Распределение биоэлементов в некоторых органах и тканях крыс линии Wistar в норме и при сахарном диабете. *Вестник Новосибирского государственного педагогического университета*. 2015. № 6. С. 184–198.
145. Брыткова А. Д. Возрастные изменения содержания микроэлементов в органах и тканях животных. *Вестник ОГУ*. 2006. № 2. С. 7–12.
146. Мальцев В. И., Кзимирко В. К. Гомеостаз натрия и калия в организме, его нарушения. *Здоровье Украины*. 2014. № 2. С. 15–18.
147. Селятицкая В. Г., Пальчикова Н. А. Содержание микроэлементов в тканях печени и легкого крыс с аллоксановым диабетом. *Фундаментальные исследования*. 2012. № 4. С. 201–205.
148. Джукенова А. М. Содержание микроэлементов и состояние про- и антиоксидантной системы у больных с сахарным диабетом зависимости от длительности заболевания : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : 14.00.16 / НГМУ. Новосибирск, 2007. 22 с.
149. Мартусевич А. К., Соловьева А. Г., Каримова Р. Г. Состояние окислительного метаболизма крыс с термической травмой при одновременном применении

- нескольких источников NO. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана*. 2015. № 2. С. 115–118.
150. Литвицкий П. Ф. Нарушение ионного обмена. *Вопросы современной педиатрии*. 2015. № 3. С. 349–357.
151. Физиология и нарушение водно-солевого обмена / Н. М. Батырханова и др.; под ред. В. В. Чурсина; КазНМУ, каф. анестезиологии и реаниматологии. Киев: КазНМУ, 2011. 44 с.
152. Мурсалов Аким Усман-оглы. Клинико-патологические особенности сахарного диабета второго типа с гипогликемическими состояниями в пожилом возрасте : дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : 14.01.30 / С.-П.ИБГ. Санкт-Петербург, 2018. 116 с.
153. Моррисон В. В., Чеснокова Н. П., Бизенкова М. Н. Кислотно-основное состояние. Типовые нарушения кислотно-основного состояния. *Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований*. 2015. № 3. С. 273–278.
154. Коркушко О. В., Чеботарев Д. Ф., Чеботарев Н. Д. Возрастные изменения дыхательной системы при старении и их роль в развитии бронхолегочной патологии. *Український пульмонологічний журнал*. 2015. № 3. С. 35–41.
155. Андреева С. А. Возрастные особенности и морфофункциональные преобразования артерий малого круга кровообращения при геморрагической гипотензии и в отдаленный период после кровопотери : автореф. дис. на соискание уч. степени канд. мед. наук : 14.00.02/ ОГМАР. Омск, 2008. 44 с.
156. Magdalena Kozakowska, Jerzy Kotlinowski. Myoblast-conditioned media improve regeneration and revascularization of ischemic muscles in diabetic mice. *Stem Cell Research & Therapy*. 2015. Vol. 6. P. 1–16.
157. Золотницкая В. П. Нарушение легочного кровообращения при хронической обструктивной патологии легких : дис. на соискание уч. степени д-ра биол. наук : 14.03.03 / Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И. И. Павлова. Санкт-Петербург, 2017. 303 с.

158. Патоморфологія / за ред. В. Марковського та ін. Київ : ВСВ «Медицина», 2015. 936 с.
159. Малых Ф. Т. Возрастные особенности бронхов и легких у людей пожилого и старческого возраста. *Морфология*. 2019. № 1. С. 66–72.
160. Мороз Г. А. Фармакоррекция морфофункциональных нарушений в органах эндокринной и иммунной систем, вызванных систематическим воздействием гравитационных перегрузок. *Світ медицини та біології*. 2013. № 2. С. 62–63.
161. Никель В. В., Касимцев А. А., Ефремова В. П. Возрастная изменчивость межсосудистой соединительной ткани легких на этапах постнатального онтогенеза. *Теоретическая и клиническая медицина*. 2014. № 2. С. 240–244.
162. Теплый Д. Л., Ясенева А. Л. Возрастные изменения свободнорадикальных процессов у самцов крыс при введении антиоксидантов в условиях стресса. *Астраханский медицинский журнал*. 2011. № 1. С. 128–131.
163. Нуралиев Ю. Н., Аvezов Г. А. Эффективность кверцетина при алоксановом диабете. *Экспериментальная и клиническая фармакология*. 2002. № 1. С. 42–44.
164. Невинная И. А. Пять шагов, которые защитят от диабета. *Российская газета*. 2017. № 159. С. 3.
165. Чичкова Н. В. Растительные препараты в комплексной терапии заболеваний органов дыхания. *Фарматека*. 2017. № 14. С. 46–51.
166. Багрій М. М., Діброва М. М. Методики морфологічних досліджень. Вінниця : Нова книга, 2016. 295 с.
167. Бобрик І. І., Ковешніков В. Г. Міжнародна анатомічна номенклатура. Київ : Здоров'я, 2001. 328 с.
168. Чайковський Ю. Б., Луцик О. Д. Гістологічна термінологія. Київ : Медицина, 2010. 304 с.
169. Heba Kamal Morsi, Manar Mohammad Ismail. Macrophage migration inhibitory factor and malondialdehyde as potential predictors of vascular risk complications in type 1 diabetes mellitus: cross-sectional case control study in saudi arabia. *Mediators of Inflammation*. 2016. Vol. 3. P. 1–8.

170. Субботина А. В., Гжибовский А. М. Сравнение количественных данных в двух парных выборках с использованием пакета статистических данных STATA. *Практикум*. 2014. С. 61–64.
171. Грипов Т. В., Оуендо А. М. Возможности и целесообразность применения ультракаина Д-С форте в ветеринарии. *Ученые записки Казанской государственной академии ветеринарной медицины им. Н. Э. Баумана*. 2017. № 3. С. 18–21.
172. Лапач С. Н., Чубенко А. В., Бабич Н. П. Статистические методы в медико-биологических исследованиях с использованием Excel. Киев : Морион, 2010. 320 с.

# ДОДАТКИ







## Продовження таблиці А 1

	30 діб		60 діб		90 діб		120 діб		150 діб		180 діб	
	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні
	±0,8	±0,3	±1,1	±0,04	±0,2	±0,51	±0,7	±0,04	±0,9	±0,08	±0,02	±0,63
ТЕ, нм	167,83	167,81	167,83	170,02*	167,82	179,8*	167,84	180,04*	167,8	180,1*	167,8	180,12*
	±0,71	±0,04	±0,1	±0,02	±0,04	±0,61	±0,2	±0,34	±0,93	±0,8	±0,04	±0,2
ТА, нм	166,9	166,8	167,02	168,1*	167,02	167,9*	167,0	168,02*	166,75	168,02*	166,8	168,02*
	±0,01	±0,6	±0,7	±0,04	±0,1	±0,9	±1,1	±0,53	±0,17	±0,4	±0,8	±0,62
ТІ, нм	79,7	80,2*	79,5	81,9*	79,5	105,1*	79,4	105,3*	79,6	105,3*	79,6	105,3*
	±0,08	±0,1	±0,3	±1,1	±0,2	±0,17	±0,8	±0,04	±0,2	±0,22	±0,37	±0,19
Натрій, мкг/г	446	450	446,2	437,2*	446,01	435,9*	446,01	434,02*	446,01	433,9*	446,02	433,8*
	±0,097	±0,04	±0,09	±0,011	±0,1	±0,0098	±0,01	±0,017	±0,011	±0,033	±0,012	±0,04
Калій, мкг/г	2330	2200,3*	2330,01	2185,7*	2330,03	2179,91*	2330,05	2170,5*	2330,05	2169,3*	2330,07	2169*
	±0,997	±0,3	±0,998	±0,212	±0,9	±1,335	±1,105	±0,651	±1,1	±1,14	±1,102	±1,005
Залізо, мкг/г	129,9	135,3*	129,8	139,07*	129,9	141,02*	129,0	144,1*	129,3	144,91*	129,02	145,02*
	±0,06	±0,02	±0,03	±0,14	±0,02	±0,29	±0,17	±0,17	±0,2	±0,19	±0,11	±1,08
Магній, мкг/г	350,9	360,8*	350,8	361,2*	350,9	362,4*	351,0	364,0*	324,0	361,7*	354,0	364,01*
	±5,89	±0,2	±5,87	±1,76	±5,9	±1,33	±6,07	±1,1	±6,1	±1,58	±6,03	±1,1

## Продовження таблиці А 1

	30 діб		60 діб		90 діб		120 діб		150 діб		180 діб	
	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні
Мідь, мкг/г	5,05	8,11*	5,051	8,15*	5,04	8,21*	5,05	8,3*	5,05	8,35*	5,06	8,4*
	±0,2	±0,01	±0,2	±0,01	±0,2	±0,62	±0,104	±0,03	±0,1	±0,07	±0,13	±0,09
Цинк, мкг/г	43,0	136,7*	43,02	138,2*	43,05	140,2*	43,06	143,5*	43,11	144,85*	43,3	145,2*
	±0,25	±0,02	±0,22	±0,33	±0,25	±2,05	±1,21	±0,51	±1,2	±0,8	±1,22	±0,75
Марганець, мкг/г	1,73	2,43*	1,74	2,94*	1,82	3,05*	1,80	3,11*	1,79	3,29*	1,75	4,02*
	±0,09	±0,02	±0,01	±0,02	±0,09	±0,10	±0,36	±0,093	±0,4	±0,061	±0,31	±0,011
Коефіцієнт співвідн. Zn/Cu	8,5	16,8*	8,5	16,95*	8,5	17,1*	8,53	17,3*	8,54	17,35*	8,56	17,3*
ТСС, мкм	33,63	34,2*	34,0	41,8*	34,5	115,6*	36,0	115,7*	36,0	116,2*	37,05	118,5*
	±0,58	±0,04	±0,63	±0,02	±0,49	±0,1	±0,14	±0,36	±0,14	±1,4	±0,08	±0,44
ТКІМ, мкм	16,83	17,13*	18,0	24,4*	20,1	62,0*	21,3	62,0*	21,3	62,1*	22,02	62,2*
	±0,29	±0,02	±0,63	±0,01	±0,2	±0,26	±0,14	±0,13	±0,21	±0,21	±0,21	±2,28
ТМШ, мкм	16,8	17,03*	17,3	22,3*	20,0	61,7*	21,2	47,1*	21,2	45,9*	22,0	50,2*
	±0,24	±0,02	±0,52	±0,02	±0,24	±0,38	±0,2	±0,16	±0,16	±0,21	±0,15	±0,04
ТЗО, мкм	12,9	13,1*	14,4	17,4*	14,4	53,3*	14,7	53,7*	14,7	54,0*	15,03	56,3*
	±0,31	±0,02	±0,53	±0,02	±0,2	±0,04	±0,14	±0,13	±0,06	±0,04	±0,06	±0,04

## Продовження таблиці А 1

	30 діб		60 діб		90 діб		120 діб		150 діб		180 діб	
	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні
ПЛФ, мкм	449,3	449,3	449,2	1049,6*	380,3	1330*	380,4	1430,1*	380,7	2260,1*	389,7	3690,1*
	±0,82	±0,17	±0,82	±0,16	±1,03	±0,08	±0,5	±0,12	±0,74	±0,05	±0,43	±0,05
ГК, ммоль/л	6,3	19,3*	4,9	13,8*	5,4	13,3*	3,5	13,5*	6,0	13,7*	6,3	13,1*
	±0,2	±0,2	±0,98	±0,34	±1,33	±0,31	±0,1	±0,1	±0,1	±0,09	±0,1	±0,12
НьА1С, %	4,02	7,1*	4,9	7,18*	4,7	8,1*	4,0	8,6*	4,5	9,3*	5,1	9,39*
	±0,04	±0,05	±0,69	±0,24	±0,64	±0,26	±0,04	±0,08	±0,04	±0,1	±0,08	±0,08

\* – Відхилення достовірне щодо інтактної групи  $p < 0,05$

## Таблиця А 2

**Результати дослідження легеневої тканини щурів зрілого віку за хронічної гіперглікемії ( $M \pm m$ ),  $n = 6$**

Показник	30 діб		60 діб		90 діб		120 діб		150 діб		180 діб	
	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні
Маса щура, г	193,2	146,6*	194,1	161,3*	198,5	169,54*	200,7	168,2*	204,2	160,3*	207,2	167,2*
	±0,13	±0,3	±0,34	±0,55	±0,28	±0,004	±1,22	±0,004	±1,79	±0,18	±1,6	±0,14
АМЛ, г	2,2	2,2	2,23	2,24	2,25	2,4*	2,28	2,76*	2,3	2,83*	2,42	3,0*

## Продовження таблиці А 2

Показник	30 діб		60 діб		90 діб		120 діб		150 діб		180 діб	
	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні
	±0,03	±0,09	±0,02	±0,1	±0,06	±0,06	±0,1	±0,1	±0,1	±0,12	±0,04	±0,04
ВМЛ	1,03	1,5*	1,24	1,38	1,18	1,4*	1,14	1,64*	1,13	1,76*	1,16	1,79*
	±0,008	±0,02	±0,009	±0,02	±0,006	±0,004	±0,006	±0,004	±0,008	±0,063	±0,008	±0,0206
АОЛ, см <sup>3</sup>	2,4	2,4	2,4	2,43	2,4	2,9*	2,5	3,1*	2,7	3,41**	2,8	3,6*
	±0,1	±0,04	±0,1	±0,008	±0,12	±0,12	±0,06	±0,06	±0,2	±2,252	±0,1	±0,1
ВОЛ	1,41	1,64*	1,33	1,49*	1,26	1,7*	1,25	1,84*	1,32	2,1*	1,35	2,15*
	±0,01	±0,02	±0,01	±0,02	±0,02	±0,004	±0,02	±0,004	±0,01	±0,01	±0,01	±0,01
ЩЛТ, г/см <sup>3</sup>	0,73	0,9*	0,93	0,93	0,94	0,83*	0,91	0,89*	0,85	0,83*	0,86	0,83*
	±0,004	±0,006	±0,01	±0,02	±0,01	±0,01	±0,02	±0,02	±0,03	±0,0008	±0,02	±0,0006
ША, мкм	69,3	71,2*	69,5	71,3*	69,6	100,6*	69,8	98,5*	90,0	69,51*	90,4	69,8*
	±0,14	±0,03	±0,14	±0,15	±0,2	±5,19	±0,26	±0,081	±0,2	±0,376	±0,3	±0,219
ГА, мкм	53,9	53,9	54,2	55,04*	54,4	56,9*	54,5	60,1*	54,6	63,58*	55,2	63,72*
	±0,73	±0,05	±0,17	±0,03	±0,32	±0,081	±0,27	±0,0408	±0,21	±0,376	±1,36	±0,445
ШВА, мкм	38,7	38,9	38,8	38,94	39,0	60,6*	39,2	70,6*	39,4	73,4*	40,2	74,2*
	±0,14	±0,02	±0,22	±0,07	±0,26	±0,08	±0,21	±0,082	±0,18	±0,15	±0,54	±0,38
ШПБ, мкм	63,53	65,52*	63,7	67,73*	64,6	70,15*	65,2	74,13*	66,8	78,54*	75,12	79,2*

## Продовження таблиці А 2

	30 діб		60 діб		90 діб		120 діб		150 діб		180 діб	
	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні
	±0,32	±0,05	±0,51	±0,04	±0,52	±0,32	±0,08	±0,27	±0,04	±0,21	±0,41	±1,4
ТМП, мкм	5,4	7,5*	6,08	8,12*	6,1	8,1*	6,3	8,8*	6,4	10,9*	6,5	13,1*
	±0,08	±0,03	±0,15	±0,02	±0,1	±0,06	±0,14	±0,13	±0,06	±0,3	±0,05	±0,15
Співвідн. А	0,71	0,71	0,71	0,86	0,71	1,06*	0,71	1,17*	0,72	1,15*	0,72	1,16*
	±0,02	±0,01	±0,0,2	±0,02	±0,0006	±0,01	±0,006	±0,01	±0,01	±0,01	±0,005	±0,01
Співвідн. Б	1,17	1,2*	1,17	1,49*	1,18	1,23*	1,14	1,23*	1,22	1,23*	1,36	1,32*
	±0,01	±0,02	±0,23	±0,02	±0,006	±0,01	±0,04	±0,01	±0,01	±0,006	±0,01	±0,007
ТАБ, нм	420,2	420,21*	420,23	425,5*	420,37	528,6*	420,7	529,4*	420,83	530,8*	421,22	533,2*
	±1,1	±0,9	±1,5	±0,83	±1,2	±0,9	±1,2	±0,4	±0,79	±0,9	±1,1	±0,8
ТЕ, нм	169,5	169,5	169,63	170,4*	169,65	188,1*	169,7	189,7*	170,02	190,03*	170,04	190,1*
	±0,51	±0,8	±0,64	±0,9	±0,3	±0,04	±0,8	±0,05	±1,1	±0,7	±0,61	±0,52
ТА, нм	168,7	168,7	168,7	169,1*	168,71	173,7*	168,72	172,1*	167,04	172,5*	167,1	168,02*
	±0,41	±0,91	±0,8	±0,4	±0,8	±0,63	±0,9	±0,04	±0,08	±0,9	±1,3	±0,35
ТІ, нм	82,0	82,01*	82,0	86,0*	82,1	166,8*	82,3	167,6*	83,8	168,3*	84,1	175,1*
	±0,45	±0,51	±0,81	±0,53	±0,48	±0,73	±0,41	±0,01	±0,25	±0,42	±0,8	±0,29

## Продовження таблиці А 2

	30 діб		60 діб		90 діб		120 діб		150 діб		180 діб	
	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні
Натрій, мкг/г	446,02	443,4*	446,03	440,02*	446,03	440,01*	446,04	439,6*	446,04	438,02*	446,04	436,7*
	±0,01	±0,2	±0,01	±0,06	±0,01	±0,1	±0,01	±0,08	±0,01	±0,02	±0,01	±0,02
Калій, мкг/г	2330,1	2217,03*	2330,14	2200,1*	2330,17	2200*	2330,2	2198,03*	2330,21	2196,01*	2330,21	2183,5*
	±1,12	±0,1	±1,2	±0,01	±1,1	±1,17	±1,1	±0,01	±1,104	±0,54	±1,1	±0,5
Залізо, мкг/г	126,3	130,1*	126,3	130,15*	126,42	130,7*	126,51	130,75*	126,53	130,84*	126,35	131,0*
	±0,17	±0,2	±0,12	±0,03	±0,11	±0,20	±0,12	±0,32	±0,14	±0,12	±0,15	±0,11
Магній, мкг/г	314,0	237,1*	314,0	320,5*	315,1	324,5*	315,3	327,8*	315,42	332,5*	315,8	332,4*
	±6,1	±0,01	±6,1	±1,3	±6,01	±2,5	±6,0	±0,15	±6,03	±1,1	±6,04	±1,1
Мідь, мкг/г	5,05	9,74*	5,33	9,83*	4,83	9,02*	4,7	9,07*	4,33	9,89*	4,31	9,92*
	±0,1	±0,03	±0,1	±0,04	±0,1	±0,84	±0,1	±0,55	±0,1	±0,06	±0,1	±0,06
Цинк, мкг/г	43,4	181,2*	47,0	183,4*	47,01	183,5*	47,02	185,1*	47,0	185,5*	47,1	185,63*
	±1,21	±0,4	±1,24	±0,1	±1,2	±1,17	±1,02	±0,90	±1,01	±0,20	±1,22	±0,22
Марганець, мкг/г	1,53	2,45*	1,51	2,58*	1,49	2,67*	1,5	2,85*	1,47	2,91*	1,47	2,94*



## Продовження таблиці А 2

	30 діб		60 діб		90 діб		120 діб		150 діб		180 діб	
	Г	К	Г	К	Г	К	Г	К	Г	К	Г	К
НbA1C,%	4,0	6,3*	4,5	7,1*	5,1	8,4*	5,0	9,1*	4,9	9,97*	5,2	9,98*
	±0,04	±0,14	±0,04	±0,17	±0,08	±0,08	±0,04	±0,04	±0,08	±0,8	±0,04	±0,8

\* – Відхилення достовірне щодо інтактної групи  $p < 0,05$

## Таблиця А 3

Результати дослідження легеневої тканини щурів старечого віку за хронічної гіперглікемії ( $M \pm m$ ),  $n = 6$ 

Показник	30 діб		60 діб		90 діб		120 діб		150 діб		180 діб	
	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні
Маса щура, г	220,2	178,03*	224,9	189,2*	226,2	211,5*	227,4	218,6*	228,3	220,5*	229,4	221,02*
	±0,19	±1,27	±1,11	±1,14	±0,8	±0,19	±0,36	±0,23	±0,4	±0,36	±0,36	±0,04
АМЛ, г	3,12	3,13	3,0	3,1*	2,95	2,97*	2,95	3,2*	2,96	3,32	2,95	3,3*
	±0,04	±0,02	±0,04	±0,01	±0,04	±0,2	±0,04	±0,15	±0,04	±0,04	±0,04	±0,04
ВМЛ	1,42	1,76*	1,3	1,64*	1,3	1,4*	1,3	1,5*	1,3	1,51*	1,29	1,49*
	±0,005	±0,03	±0,005	±0,03	±0,005	±0,004	±0,005	±0,004	±0,005	±0,004	±0,005	±0,004
АОЛ, см <sup>3</sup>	5,72	5,72	5,72	5,74	5,72	5,96*	5,73	6,43*	5,74	6,67*	5,74	6,69*



## Продовження таблиці А 3

	30 дБ		60 дБ		90 дБ		120 дБ		150 дБ		180 дБ	
	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні
	±0,03	±0,01	±0,03	±0,02	±0,03	±0,004	±0,03	±0,004	±0,03	±0,025	±0,03	±0,03
ВОЛ	2,59	3,21*	2,54	3,02*	2,53	2,8*	2,52	2,9*	2,51	3,02*	2,5	3,02*
	±0,03	±0,02	±0,03	±0,04	±0,03	±0,009	±0,03	±0,01	±0,03	±0,004	±0,03	±0,004
ЩЛТ, г/см <sup>3</sup>	0,54	0,55	0,52	0,53	0,51	0,49*	0,51	0,49*	0,52	0,49*	0,51	0,49*
	±0,001	±0,03	±0,001	±0,02	±0,001	±0,01	±0,001	±0,01	±0,001	±0,004	±0,001	±0,004
ША, мкм	58,0	58,0	58,0	60,7*	58,1	65,0*	58,1	70,4*	58,2	76,3*	58,2	78,95*
	±0,13	±0,07	±0,1	±0,25	±0,1	±0,004	±0,1	±0,1	±0,06	±0,52	±0,06	±0,05
ГА, мкм	55,2	55,2	54,1	55,3*	53,7	54,7*	52,4	73,6*	50,5	74,3*	50,5	74,4*
	±1,36	±0,03	±0,19	±0,14	±0,2	±0,11	±0,2	±0,12	±0,004	±0,05	±0,1	±0,17
ШВА, мкм	50,5	50,5	51,01	51,7*	51,05	55,1*	51,1	58,6*	51,1	61,2*	51,2	76,73*
	±0,23	±0,02	±0,04	±0,15	±0,19	±0,02	±0,2	±0,03	±0,004	0,12	±0,06	±1,84
ШПБ, мкм	61,6	79,1*	61,3	79,18*	61,8	79,2*	72,9	79,6*	73,98	79,8*	74,1	80,05*
	±0,61	±0,01	±0,91	±0,02	±0,52	±0,53	±0,21	±0,72	±0,071	±0,17	±0,52	±1,56
ТМП, мкм	8,0	8,6*	8,0	9,07*	7,98	9,14*	7,98	9,2*	7,97	10,0*	7,95	12,2*
	±0,2	±0,15	±0,2	±0,02	±0,01	±0,01	±0,01	±0,01	±0,11	±0,004	±0,09	±0,07

## Продовження таблиці А 3

	30 діб		60 діб		90 діб		120 діб		150 діб		180 діб	
	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні
Співвідн. А	0,91	0,91	0,94	0,93	0,95	1,001*	0,87	0,79*	1,01	0,82*	1,01	1,19*
	±0,05	±0,05	±0,03	±0,04	±0,005	±0,001	±0,008	±0,01	±0,001	±0,006	±0,001	±0,01
Співвідн. Б	1,12	1,3*	1,13	1,43*	1,15	1,45*	1,39	1,08*	1,47	1,07*	1,47	1,24*
	±0,02	±0,01	±0,02	±0,01	±0,008	±0,01	±0,01	±0,01	±0,01	±0,02	±0,01	±0,006
ТАБ, нм	459,6	467,3*	459,6	471,8*	461,3	602,1*	461,35	615,1*	462,1	623,4*	462,5	630,7*
	±1,2	±0,51	±0,48	±0,72	±1,2	±0,18	±0,4	±0,9	±0,01	±0,2	±1,3	±0,93
ТЕ, нм	171,6	175,1*	172,0	176,7*	172,03	206,1*	172,02	208,3*	172,1	210,07*	172,2	214,3*
	±0,02	±0,3	±0,14	±0,01	±0,2	±0,71	±0,15	±1,2	±0,34	±0,02	±0,11	±0,06
ТА, нм	170,53	171,3*	170,51	171,9*	171,0	168,2*	171,04	170,5*	171,05	173,8*	171,02	175,6*
	±1,5	±0,9	±0,7	±0,51	±0,04	±0,01	±0,4	±0,72	±0,9	±1,1	±0,64	±0,29
ТІ, нм	117,5	120,9*	117,1	123,2*	118,3	227,8*	118,3	236,3*	119,0	239,5*	119,3	240,8*
	±0,3	±0,9	±0,41	±0,2	±0,75	±0,01	±0,56	±0,01	±0,81	±0,93	±0,23	±1,2
Натрій, мкг/г	446,04	438,78*	446,01	436,6*	466,05	435,8*	446,03	434,1*	446,02	434,09*	466,03	434,08*
	±0,02	±0,4	±0,02	±0,01	±0,02	±0,13	±0,02	±0,02	±0,02	±0,03	±0,02	±0,02
Калій, мкг/г	2330,2	2193,7*	2330,21	2183,1*	2330,2	2179,1*	2330,2	2170,5*	2330,2	2170,46*	2330,2	2170,4*

## Продовження таблиці А 3

	30 діб		60 діб		90 діб		120 діб		150 діб		180 діб	
	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні
	±1,09	±0,32	±1,09	±0,09	±1,09	±0,8	±1,09	±1,15	±1,09	±0,02	±1,09	1,09
Залізо, мкг/г	132,1	139,23*	132,11	139,25*	132,11	139,3*	132,12	139,32*	132,13	139,37*	132,13	139,4*
	±1,37	±0,18	±1,37	±0,38	±1,34	±0,18	±1,38	±0,26	±1,36	±0,8	±1,37	±0,44
Магній, мкг/г	348,7	359,86*	348,7	360,0*	348,71	360,11*	348,71	360,15*	348,72	360,2*	348,73	360,24*
	±3,04	±1,03	±3,04	±1,15	±3,0	±4,57	±3,01	±1,07	±3,02	±1,57	±3,001	±1,14
Мідь, мкг/г	4,8	10,21*	5,1	10,25*	5,0	10,32*	5,2	10,91*	5,0	11,0*	5,2	11,42*
	±0,20	±0,2	±0,2	±0,13	±0,2	±0,77	±0,21	±0,08	±0,20	±0,07	±0,2	±0,03
Цинк, мкг/г	45,8	185,6*	45,8	185,8*	45,8	185,96*	45,8	186,01*	45,8	186,15*	45,1	186,21*
	±0,91	±0,36	±0,91	±1,17	±0,90	±0,98	±0,93	±0,91	±0,95	±0,85	±0,9	±0,22
Марганець, мкг/г	1,44	4,3*	1,43	4,55*	1,43	4,61*	1,41	4,64*	1,41	4,69*	1,4	4,72*
	±0,23	±0,15	±0,23	±0,21	±0,23	±0,15	±0,23	±0,01	±0,23	±0,04	±0,23	±0,06
Коеф. співвідн. Zn/Cu	9,5	18,2*	8,9	18,1*	9,2	18,02*	8,8	17,05*	9,02	16,9*	8,8	16,3*
ТСС, мкм	45,0	52,7*	45,0	70,2*	45,01	81,6*	45,0	85,0*	45,1	85,4*	45,1	88,0*
	±0,01	±0,13	±0,01	±0,19	±0,01	±0,015	±0,01	±0,014	±0,13	±0,0004	±0,13	±0,0004

## Продовження таблиці А 3

	30 діб		60 діб		90 діб		120 діб		150 діб		180 діб	
	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні	інтактні	експериментальні
ТКІМ, мкм	23,0	29,0*	23,0	45,4*	23,02	56,8*	23,0	57,3*	23,1	57,4*	23,1	59,9*
	±0,007	±0,2	±0,01	±0,02	±0,01	±0,0103	±0,01	±0,0081	±0,09	±0,0008	±0,09	±0,0008
ТМШ, мкм	21,9	27,5*	21,9	39,6*	21,9	50,1*	21,9	50,2*	22,0	50,2*	22,0	51,3*
	±0,01	±0,2	±0,01	±0,2	±0,01	±0,0004	±0,01	±0,013	±0,04	±0,0004	±0,04	±0,0004
ТЗО, мкм	22,0	23,7*	22,0	24,8*	21,99	24,83*	22,0	27,7*	22,0	28,04*	22,0	28,1*
	±0,0002	±0,3	±0,09	±0,4	±0,75	±0,013	±0,13	±0,02	±0,04	±0,0004	±0,04	±0,0004
ПЛФ, мкм	430,3	633,7*	426,6	628,3*	420,6	680,3*	420,1	675,1*	420,0	670,3*	419,7	668,2*
	±0,06	±0,38	±0,14	±0,34	±0,2	±0,005	±1,1	±0,008	±0,48	±0,004	±0,48	±0,004
ГК, ммоль/л	6,5	22,7*	6,5	15,8*	4,9	12,2*	6,5	11,1*	6,6	11,07*	6,6	11,3*
	±0,24	±0,3	±0,2	±0,3	±0,01	±0,008	±0,01	±0,01	±0,0004	±0,28	±0,04	±0,11
НbA1C, %	4,0	6,5*	4,02	7,03*	4,3	8,2*	4,02	9,0*	4,0	9,2*	4,0	9,7*
	±0,25	±0,19	±0,3	±0,02	±0,3	±0,01	±0,04	±0,008	±0,07	±0,004	±0,01	±0,033

\* – Відхилення достовірне щодо інтактної групи  $p < 0,05$

**Результати дослідження легеневої тканини щурів молодого віку за умови алоксанової гіперглікемії, які отримували препарат кверцетин та без нього (M ± m), n = 6**

Показник	30 діб		60 діб		90 діб		120 діб		150 діб		180 діб	
	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.
Маса щура, г	91,3	91,3	119,3	119,3	136,3	136,3	145,2	145,2	142,4	142,4	135,7	135,7
	±0,8	±0,47	±0,2	±0,2	±0,3	±0,6	±0,23	±0,1	±0,32	±0,1	±0,3	±0,2
АМЛ, г	1,04	1,04	1,29	1,3	1,86*	1,9	1,86*	1,91	1,93*	2,4	2,0*	2,43
	±0,01	±0,01	±0,006	±0,02	±0,02	±0,02	±0,03	±0,03	±0,02	±0,02	±0,06	±0,06
ВМЛ	1,12	1,12	1,08	1,08	1,36*	1,4	1,28*	3,1	1,36*	1,68	1,47*	1,79
	±0,006	±0,01	±0,007	±0,008	±0,01	±0,005	±0,008	±0,004	±0,009	±0,01	±0,006	0,006
АОЛ, см <sup>3</sup>	2,0	2,0	2,1	2,1	2,4*	2,5	2,55*	2,61	2,6*	2,65	2,64*	2,7
	±0,1	±0,04	±0,07	±0,3	±0,1	±0,2	±0,1	±0,14	±0,13	±0,1	±0,1	±0,12
ВОЛ	2,14	2,14	1,76	1,76	1,76*	1,8	1,77*	1,8	1,83*	1,86	1,95*	1,98
	±0,001	±0,05	±0,17	±0,15	±0,01	±0,01	±0,01	±0,04	±0,1	±0,13	±0,02	±0,13
ЩЛТ, г/см <sup>3</sup>	0,52	0,52	0,61	0,61	0,77	0,76	0,72	0,72	0,74*	0,9	0,76	0,9
	±0,01	±0,01	±0,1	±0,7	±0,01	±1,1	±0,4	±0,04	±0,01	±0,01	±0,01	±0,01
ША, мкм	68,31	68,3	72,1	72,1	78,3	78,3	89,4	89,4	81,9*	83,1	78,5*	77,0

## Продовження таблиці А 4

	30 дБ		60 дБ		90 дБ		120 дБ		150 дБ		180 дБ	
	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.
	±0,1	±0,5	±0,09	±0,5	±0,21	±0,19	±0,17	±0,31	±0,18	±0,43	±0,6	±0,21
ГА, мкм	52,2	52,18	53,6	53,6	55,8	55,8	52,33*	52,3	49,69*	46,9	53,2*	44,8
	±0,67	±0,37	±0,01	±0,4	±0,05	±0,12	±0,71	±0,08	±0,14	±0,03	±0,3	±0,06
ШВА, мкм	31,14	31,14	31,14	31,14	31,2	31,2	43,18*	43,2	48,65*	49,4	48, *5	54,1
	±0,91	±0,12	±0,5	±0,01	±0,03	±0,4	±0,5	±0,12	±0,2	±0,33	±0,2	±0,6
ШПБ, мкм	61,05	61,05	62,003	62,003	63,5	63,5	70,3	70,3	77,9*	78,02	87,9*	95,02
	±0,5	±0,71	±0,9	±0,1	±0,4	±0,11	±0,2	±0,9	±0,82	±0,51	±0,8	±0,61
ТМП, мкм	6,3	6,3	6,9	6,9	7,0	7,03	7,5	8,0	8,6*	9,02	9,3*	15,02
	±0,4	±0,04	±0,05	±1,3	±0,2	±0,5	±0,41	±0,17	±0,1	±0,4	±0,1	±0,04
Співвідн. А	0,59	0,59	0,58	0,58	0,56	0,56	0,83	0,83	0,97*	0,99	0,69*	1,21
	±0,01	±0,01	±0,01	±0,01	±0,01	±0,05	±0,04	±0,02	±0,006	±0,04	±0,4	±0,01
Співвідн. Б	1,16	1,16	1,59	1,58	1,14	1,14	1,35	1,35	1,56*	1,57	1,26*	2,12
	±0,02	±0,01	±0,02	±0,02	±0,01	±0,02	±0,01	±0,01	±0,01	±0,02	±0,01	±0,2
ТАБ, нм	418,4	418,4	418,4*	420,1	436,7*	452,8	440,54*	453,31	441,2*	453,4	442,6*	453,4
	±0,8	±0,13	±1,1	±0,4	±0,2	±0,53	±0,27	±0,04	±0,92	±0,08	±0,2	±0,63

## Продовження таблиці А 4

	30 дБ		60 дБ		90 дБ		120 дБ		150 дБ		180 дБ	
	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.
TE, нм	167,8	167,81	169,03*	170,02	171,2*	179,8	175,1*	180,04	175,3*	180,1	176,4*	180,12
	±0,73	±0,4	±0,12	±0,2	±0,4	±0,62	±0,12	±0,31	±0,9	±0,81	±0,4	±0,25
TA, нм	166,8	166,8	168,1	168,1	167,9	167,9	167,81*	168,02	167,8*	168,02	167,8*	168,02
	±0,1	±0,26	±0,37	±0,4	±0,11	±0,91	±1,5	±0,5	±0,12	±0,04	±0,8	±0,6
TI, нм	80,2	80,2	81,3*	81,9	97,6*	105,1	97,63*	105,3	98,1*	105,3	98,4*	105,3
	±0,8	±0,13	±0,31	±1,14	±0,42	±0,1	±0,18	±0,4	±0,12	±0,27	±0,3	±0,15
Натрій, мкг/г	450,01	450	437,23	437,2	435,91	435,9	434,01	434,02	433,89	433,9	433,8	433,8
	±0,1	±0,4	±0,09	±0,11	±0,12	±0,2	±0,01	±0,07	±0,01	±0,03	±0,02	±0,4
Калій, мкг/г	2200,31	2200,3	2185,65	2185,7	2179,9	2179,91	2170,49	2170,5	2169,3	2169,3	2169	2169
	±0,9	±1,1	±0,91	±0,1	±0,7	±1,3	±1,4	±0,7	±1,5	±1,2	±1,01	±1,6
Залізо, мкг/г	135,31	135,3	139,07	139,07	141,02	141,02	144,12	144,1	144,9	144,91	145,01	145,02
	±0,6	±0,2	±0,3	±0,4	±0,01	±0,2	±0,18	±0,13	±0,8	±0,2	±0,1	±1,04
Магній, мкг/г	360,81	360,8	361,22	361,2	362,41	362,4	364,01	364,0	361,71	361,7	364,01	364,01
	±5,1	±0,12	±5,1	±0,3	±0,2	±0,05	±1,4	±0,7	±6,1	±1,7	±6,02	±1,03

## Продовження таблиці А 4

	30 дБ		60 дБ		90 дБ		120 дБ		150 дБ		180 дБ	
	із кварц.	без кварц.	із кварц.	без кварц.	із кварц.	без кварц.	із кварц.	без кварц.	із кварц.	без кварц.	із кварц.	без кварц.
Мідь, мкг/г	8,1	8,11	8,15	8,15	8,2	8,21	8,29	8,3	8,36	8,35	8,4	8,4
	±0,2	±0,1	±0,26	±0,11	±0,2	±0,61	±0,11	±0,03	±0,3	±0,07	±0,1	±0,9
Цинк, мкг/г	136,71	136,7	138,21	138,2	140,2	140,2	143,49	143,5	14,85	144,9	145,21	145,2
	±0,2	±0,2	±0,2	±0,3	±0,5	±2,5	±1,1	±0,1	±1,1	±0,5	±1,3	±0,7
Марганець, мкг/г	2,43	2,43	2,94	2,94	3,04	3,05	3,1	3,11	3,28	3,29	4,02	4,02
	±0,9	±0,2	±0,01	±0,2	±0,9	±0,1	±0,6	±0,9	±0,14	±0,61	±0,3	±0,01
Коефіцієнт співв. Zn/Cu	16,8	16,8	16,95	16,95	17,1	17,1	17,3	17,3	17,35	17,35	17,3	17,3
ТСС, мкм	34,2	34,2	41,8	41,8	115,6	115,6	115,7	115,7	115,5*	116,2	115,5*	118,5
	±0,58	±0,04	±0,63	±0,02	±0,49	±0,1	±0,14	±0,36	±0,14	±1,4	±0,08	±0,44
ТКІМ, мкм	17,13	17,13	24,4	24,4	62,0	62,0	62,0	62,0	62,1	62,1	59,9*	62,2
	±0,29	±0,02	±0,63	±0,01	±0,2	±0,26	±0,14	±0,13	±0,21	±0,21	±0,21	±2,28
ТМШ, мкм	17,03	17,03	22,3	22,3	61,7	61,7	47,1	47,1	45,9	45,9	49,5*	50,2
	±0,24	±0,02	±0,52	±0,02	±0,24	±0,38	±0,2	±0,16	±0,16	±0,21	±0,15	±0,04



## Продовження таблиці А 4

	30 діб		60 діб		90 діб		120 діб		150 діб		180 діб	
	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.	із кверц.	без кверц.
ТЗО, мкм	13,1	13,1	17,4	17,4	53,3	53,3	53,7	53,7	53,4*	54,0	55,6*	56,3
	±0,31	±0,02	±0,53	±0,02	±0,2	±0,04	±0,14	±0,13	±0,06	±0,04	±0,06	±0,04
ПЛФ, мкм	449,3	449,3	1049,0*	1049,6	1156,2*	1330,0	1254,7*	1430,1	1305,3*	2260,1	2447,3*	3690,1
	±0,8	±0,7	±0,82	±0,6	±1,3	±0,8	±0,51	±0,2	±0,4	±0,5	±0,3	±0,5
ГК, ммоль/л	19,3	19,3	13,81	13,8	13,3	13,3	13,5	13,5	13,69	13,7	8,09	13,1
	±0,21	±0,22	±0,8	±0,4	±1,3	±0,1	±0,11	±0,17	±0,15	±0,9	±0,11	±0,2
НьА1С, %	7,11	7,1	7,16	7,18	8,2	8,2	8,6	8,59	9,31	9,3	9,4	9,39
	±0,4	±0,15	±0,9	±0,4	±0,4	±0,26	±0,4	±0,8	±0,24	±0,41	±0,58	±0,28

\* – Відхилення достовірне щодо групи, що не вживала кверцетин  $p < 0,05$

## Додаток Б

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

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи  
Тернопільського державного  
медичного університету

імені І.Я. Горбачевського  
д.біол.н., проф.

Кліш І. М.

« » 2019 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації "Морфофункціональні зміни в легенях за умов алоксанової гіперглікемії» (анатомо-експериментальне дослідження)".
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет.
3. **Автор:** аспірант кафедри морфології Теслик Тетяна Петрівна.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях та зарубіжних виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus:
  1. Теслик Т.П. Особливості змін мікроелементного складу легень щурів молодого віку за умов експериментального алоксанового діабету / Т.П.Теслик, А.О.Понирко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2018. - Том 18, вип.1 (61). - С.192-195.
  2. Теслик Т.П. Особенности морфологических изменений легочной ткани крыс молодого возраста в условиях экспериментального аллоксанового диабета / Т.П.Теслик, С.М.Дмитрук, А.О.Понирко, В.Д.Івченко // Azerbaijan Medical Journal. - 2018. - №3. - С. 104-109.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріал лекцій та практичних занять з анатомії людини.
7. **Термін впровадження:** 2019 рік

Відповідальний за впровадження:

**Завідувач кафедри анатомії людини  
Тернопільського державного  
медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського  
доктор мед. наук, професор**

І.Є.Герасимюк



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи

Вінницького національного медичного

університету ім. М.І. Пирогова

проф. Власенко О.В.

«\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2019 р.

## АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Пропозиція для впровадження: Морфофункціональні зміни в легенях за умов алоксанової гіперглікемії (анатомо-експериментальне дослідження).
2. Установа-розробник: Вищий державний навчальний заклад Сумський державний університет МОЗ України, аспірант кафедри морфології Теслик Тетяна Петрівна.
3. Джерела інформації: наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях та зарубіжних виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus:
  - 3.1. Теслик Т.П. Морфологія легеневих судин щурів молодого віку за умов експериментального алоксанового діабету / Теслик Т.П. // Український журнал медицини, біології та спорту. 2018.- Том 3, №3 (12) С. 44 - 47.
  - 3.2. Теслик Т.П. Особенности морфологических изменений легочной ткани крыс молодого возраста в условиях экспериментального аллоксанового диабета / Теслик Т.П., Дмитрук С.М., Понирко А.О., Ивченко В.Д. // Azerbaijan Medical Journal. 2018. №3. С. 104 - 109.
4. Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова. Затверджено на кафедральному засіданні від 19 лютого 2019 р., протокол №11.
5. Ефективність впровадження: матеріали кандидатської дисертації «Морфофункціональні зміни в легенях за умов алоксанової гіперглікемії» (анатомо-експериментальне дослідження) аспіранта кафедри морфології Сумського державного університету Теслик Тетяни Петрівни використані при підготовці методичних розробок для практичних занять та лекцій для викладачів та студентів.
6. Термін впровадження: 2019 року.
7. Зауважень щодо матеріалів, викладених у кандидатській дисертації аспіранта кафедри морфології Сумського державного університету Теслик Т.П. – немає.

Відповідальний за впровадження:

*Завідувач кафедри анатомії людини  
Вінницького національного медичного  
університету ім. М.І. Пирогова  
д.мед.н., професор*

Тихолаз В.О.



«ЗАТВЕРДЖУЮ»



Проректор з науково-педагогічної роботи  
Запорізького державного медичного університету  
д. мед. н. проф. Візир В.А.

» \_\_\_\_\_ 2019 р.

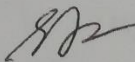
### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

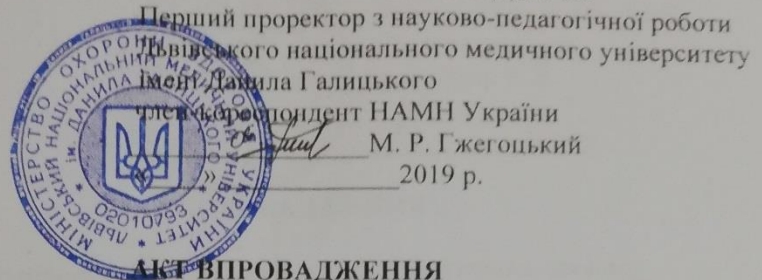
1. Найменування пропозиції для впровадження: «Морфофункціональні зміни в легенях за умов алоксанової гіперглікемії» (анатоמו-експериментальне дослідження).
2. Установа, автор: Сумський державний університет, кафедра морфології аспірант кафедри морфології аспірант кафедри морфології Теслик Тетяна Петрівна.
3. Джерело інформації: наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях та зарубіжних виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus:
  - 1) Теслик Т.П. Морфологія легеневих судин щурів молодого віку за умов експериментального алоксанового діабету / Т.П. Теслик // Український журнал медицини, біології та спорту.- 2018.- Том 3, № 3 (12).- С. 44-47.
  - 2) Теслик Т.П. Особенности морфологических изменений легочной ткани крыс молодого возраста в условиях экспериментального аллоксанового диабета /Т.П. Теслик, С.М. Дмитрук, А.О. Понирко, В.Д. Івченко // Azerbaijan Medical Journal. – 2018. - №3. – С. 104-109.
4. Впроваджено у наукову роботу кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Запорізького державного медичного університету.
5. Ефективність впровадження: матеріали кандидатської дисертації «Морфофункціональні зміни в легенях за умов алоксанової гіперглікемії» (анатоמו-експериментальне дослідження) аспіранта кафедри морфології Сумського державного університету Теслик Т.П. використані при підготовці методичних розробок до практичних занять та лекцій для викладачів та студентів.
6. Зауважень що до матеріалів викладених у кандидатській дисертації аспіранта кафедри морфології Сумського державного університету Теслик Т.П. – немає.
7. Термін впровадження: 2019 рік.

Відповідальний за впровадження:

**Завідувач кафедри анатомії людини,  
оперативної хірургії та топографічної анатомії  
Запорізького державного медичного університету,  
д. мед. н., проф.**

 О.А. Григор'єва

## ЗАТВЕРДЖУЮ



Перший проректор з науково-педагогічної роботи  
Львівського національного медичного університету  
імені Данила Галицького  
член-кореспондент НАМН України  
М. Р. Гжегоцький  
2019 р.

## АКТО ВПРОВАДЖЕННЯ

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. Найменування пропозиції для впровадження: «Морфофункціональні зміни в легенях за умов алоксанової гіперглікемії» (анатомо-експериментальне дослідження).
2. Установа, автор: Сумський державний університет, кафедра морфології, аспірант кафедри морфології Теслик Тетяна Петрівна.
3. Джерело інформації: наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях та зарубіжних виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus:
  1. Теслик Т. П. Морфологія легеневих судин шурів молодого віку за умов експериментального алоксанового діабету / Т. П. Теслик // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2018. – Том 3, №3(12). – С. 44–47.
  2. Теслик Т. П. Особенности морфологических изменений легочной ткани крыс молодого возраста в условиях экспериментального аллоксанового диабета / Т. П. Теслик, С. М. Дмитрук, А. О. Понирко, В. Д. Ивченко // Azerbaijan Medical Journal. – 2018. – №3. – С. 104–109.
4. Впроваджено у наукову роботу кафедри нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
5. Ефективність впровадження: матеріали кандидатської дисертації «Морфофункціональні зміни в легенях за умов алоксанової гіперглікемії» (анатомо-експериментальне дослідження) аспіранта кафедри морфології Сумського державного університету Теслик Т. П. використано при підготовці методичних розробок до практичних занять та лекцій для викладачів та студентів.
6. Зауважень щодо матеріалів викладених у кандидатській дисертації аспіранта кафедри морфології Сумського державного університету Теслик Т. П. немає.
7. Термін впровадження: 2019 рік.

Відповідальний за впровадження:

**Завідувач кафедри нормальної анатомії**  
доктор медичних наук, професор

Л.Р. Матешук-Ващеба



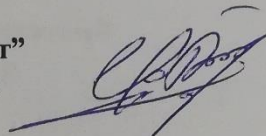
**«ЗАТВЕРДЖУЮ»**  
 Проректор з науково-педагогічної  
 роботи ВДНЗ України “Буковинський  
 державний медичний університет”  
 доцент І.В. Геруш  
 2019р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція до впровадження:** «Морфофункціональні зміни в легенях за умов алоксанової гіперглікемії (анатоно-експериментальне дослідження)».
2. **Установа розробника, автор:** Сумський державний університет, кафедра морфології, аспірант кафедри морфології – Теслик Тетяна Петрівна.
3. **Джерела інформації:**
  - 3.1. Теслик Т.П. Біологічне моделювання цукровою діабету I тину за допомогою алоксану зі зміненими хімічними властивостями / Т.П. Теслик, А.О. Понирко, М.С. Пернаков // Український журнал медицини, біології та спорту. – 2017. – № 6 (8). – С. 30-33. - DOI: 10.26693/jmbs02.06.030.
  - 3.2. Теслик Т.П. Особенности морфологических изменений легочной ткани крыс молодого возраста в условиях экспериментального аллоксанового диабета / Т.П. Теслик, С.М. Дмитрук, А.О. Понирко, В.Д. Івченко // Azerbaijan Medical Journal. – 2018. – № 3. – С. 104-109.
4. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини ім. М.Г. Туркевича ВДНЗ України “Буковинський державний медичний університет”.
5. **Форма впровадження:** впроваджено у педагогічний процес кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича, як матеріал лекцій, практичних занять для навчання студентів медичного факультету та наукову роботу кафедри.
6. **Термін впровадження:** 2019 р.

*Обговорено та затверджено на засіданні кафедри анатомії людини ім. М.Г. Туркевича. Протокол № 48 від 28 лютого 2019 року.*

**Завідувач кафедри  
 анатомії людини імені М.Г. Туркевича  
 ВДНЗ України “Буковинський  
 державний медичний університет”  
 доктор медичних наук, професор**



**В.В. Кривецький**



«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з навчальної роботи  
Тернопільського державного  
медичного університету

імені І.Я. Горбачевського

д. мед. н. с., проф.

Кліщ І. М.

2019 р.



### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації "Морфофункціональні зміни в легенях за умов алоксанової гіперглікемії" (анатомо-експериментальне дослідження)".
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет.
3. **Автор:** аспірант кафедри морфології Теслик Тетяна Петрівна.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях та зарубіжних виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus:
  1. Теслик Т.П. Особливості змін мікроелементного складу легень шурів молодого віку за умов експериментального алоксанового діабету / Т.П.Теслик, А.О.Понирко // Актуальні проблеми сучасної медицини. – 2018. – Том 18, вип.1 (61). – С.192-195.
  2. Теслик Т.П. Особенности морфологических изменений легочной ткани крысы молодого возраста в условиях экспериментального алоксанового диабета / Т.П.Теслик, С.М.Дмитрук, А.О.Понирко, В.Д.Івченко // Azerbaijan Medical Journal. - 2018. - №3. - С. 104-109.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра гістології та ембріології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріал лекцій та практичних занять з анатомії людини.
7. **Термін впровадження:** 2019 рік.

Відповідальний за впровадження:

**Завідувач кафедри гістології та ембріології  
Тернопільського державного  
медичного університету  
імені І.Я. Горбачевського  
доктор мед. наук, професор**

К.С.Волков.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор з  
науково-педагогічної роботи  
Української медичної  
стоматологічної академії  
Доктор Дворник В.М.



2019 р.

### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації "Морфофункціональні зміни в легенях за умов алоксанової гіперглікемії» (анатоμο-експериментальне дослідження)".
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет.
3. **Автор:** аспірант кафедри морфології Теслик Тетяна Петрівна.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях та зарубіжних виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus:
  1. Теслик Т.П. Особенности морфологических изменений легочной ткани крыс молодого возраста в условиях экспериментального аллоксанового диабета / Т.П.Теслик, С.М.Дмитрук, А.О.Понирко, В.Д.Лвченко // Azerbaijan Medical Journal. - 2018. - №3. - С. 104-109.
  2. Теслик Т. П. Влияние экспериментального аллоксанового диабета на морфологию легочных структур щуров в условиях прогрессивного роста / Т.П.Теслик // Буковинський медичний вісник - 2018. - № 2 (86). - С. 90-95.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Української медичної стоматологічної академії.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріал лекцій та практичних занять з анатомії людини.
7. **Термін впровадження:** 2019 рік.
8. Обговорено та затверджено на засіданні кафедри, протокол № 26 від 13.03.2019 р..

Відповідальний за впровадження:

**Завідувач кафедри  
анатомії людини  
доктор медичних  
наук,  
професор**

О. О. Шерстюк



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

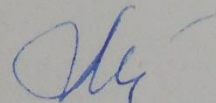
Проректор з наукової роботи  
Івано-Франківського національного  
медичного університету  
д.мед. наук, проф. Івакавок І.П.

« \_\_\_\_\_ » 2019 р.

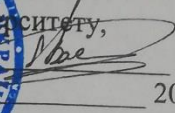
### АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації "Морфофункціональні зміни в легенях за умов алоксанової гіперглікемії» (анатомо-експериментальне дослідження)".
2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет.
3. **Автор:** аспірант кафедри морфології Теслик Тетяна Петрівна.
4. **Джерело інформації:** наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях та зарубіжних виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus:
  1. Теслик Т.П. Особенности морфологических изменений легочной ткани крыс молодого возраста в условиях экспериментального аллоксанового диабета / Т.П.Теслик, С.М.Дмитрук, А.О.Понирко, В.Д.Івченко // Azerbaijan Medical Journal. - 2018. - №3. - С. 104-109.
  2. Теслик Т.П. Влияние экспериментального аллоксанового диабета на морфологию легочных структур щурів віку прогрессивного росту / Т.П.Теслик // Буковинський медичний вісник – 2018. - № 2 (86). - С. 90-95.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Івано-Франківського медичного університету.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріал лекцій та практичних занять з анатомії людини.
7. **Термін впровадження:** 2019 рік.

Відповідальний за впровадження:  
**Завідувач кафедри анатомії людини  
Івано-Франківського національного  
медичного університету,  
д.мед. наук, проф.**



О.І. Попадинець.

«ЗАТВЕРДЖУЮ»  
 Про проректора з науково – педагогічної роботи  
 Одеського національного  
 медичного університету,  
 д.мед.н., проф.  Васьянов Р. С.  
 2019 р.

**АРТ. ВПРОВАДЖЕННЯ**

матеріалів дисертаційної роботи до навчального та наукового процесу

1. **Пропозиція для впровадження:** «Морфофункціональні зміни в легенях за умов алоксанової гіперглікемії (анатомо-експериментальне дослідження)».
  2. **Установа-розробник:** Сумський державний університет.
  3. **Автор:** аспірант кафедри морфології Теслик Тетяна Петрівна.
  4. **Джерело інформації:** наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях та зарубіжних виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus:
    1. Теслик Т.П. Біологічне моделювання цукрового діабету I типу за допомогою алоксану зі зміненими хімічними властивостями / Т.П.Теслик, А.О.Понирко, М.С.Пернаков // Український журнал медицини, біології та спорту. - 2017. - № 6 (8). - С. 30-33. - DOI: 10.26693 /jmb02.06.030.
    2. Теслик Т.П. Особенности морфологических изменений легочной ткани крыс молодого возраста в условиях экспериментального аллоксанового диабета / Т.П.Теслик, С.М.Дмитрук, А.О.Понирко, В.Д.Івченко // Azerbaijan Medical Journal. - 2018. - №3. - С. 104-109.
  5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Одеського національного медичного університету.
  6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес (у матеріали лекцій та практичних занять) та наукову роботу кафедри.
  7. **Термін впровадження:** 2019 рік.
- Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри анатомії людини ОНМедУ,  
 д.мед.н., професор



О.Л. Холодкова



ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з наукової роботи  
Харківського національного  
медичного університету  
проф. В.В. М'ясоєдов

« \_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2019 р.

## АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Найменування пропозиції: «Морфофункціональні зміни в легенях за умов алоксанової гіперглікемії».
2. Ким і коли запропонований: Сумський державний університет, кафедра морфології, аспірант кафедри – Теслик Тетяна Петрівна, 2018 р.
3. Джерела інформації: наукові роботи у вітчизняних фахових виданнях та зарубіжних виданнях, що індексуються наукометричною базою Scopus:
  - 3.1 Теслик Т.П. Особенности морфологических изменений легочной ткани крыс молодого возраста в условиях экспериментального аллоксанового диабета / Т.П. Теслик, С.М. Дмитрук, А.О. Понирко, В.Д. Івченко // Azerbaijan Medical Journal. - 2018. - №3. - С. 104-109.
  - 3.2 Теслик Т.П. Влияние экспериментального аллоксанового диабета на морфологию легеневих структур щурів віку прогресивного росту / Т.П. Теслик // Буковинський медичний вісник. - 2018. - № 2 (86). - С. 90- 95.
4. Де і коли введено: кафедра анатомії людини ХНМУ, завідувач кафедри д.мед.н., доцент Вовк О.Ю., листопад 2018 р. – лютий 2019 р.
5. Результати застосування методу за період з 1 листопада 2018 р. по 28 лютого 2019 р. Впровадження у навчальний процес на кафедрі анатомії людини ХНМУ в лекційному курсі, при проведенні практичних занять зі студентами, аспірантами, а також у наукову-дослідну роботу кафедри.
6. Ефективність впровадження за критеріями, висловленими в джерелі інформації (п.3): Поглиблення знань студентів, аспірантів про вплив специфічної гіперглікемії на морфологию легеневих структур.
7. Зауваження, пропозиції – немає.

**Відповідальний за впровадження**  
Завідувач кафедри анатомії людини  
Харківського національного  
медичного університету,  
д. мед. н., доцент Вовк О.Ю.

28.02.19

(дата)

(підпис)

## ВІДОМОСТІ ПРО АПРОБАЦІЮ РЕЗУЛЬТАТІВ ДИСЕРТАЦІЇ

Основні положення роботи викладено та обговорено на науково-практичних конференціях різного рівня:

1. Всеукраїнській науково-методичній конференції, що присвячена 25-річчю Медичного інституту Сумського державного університету МОН України (м. Суми, 17 листопада 2017 р., форма участі – усна доповідь).

2. V Міжнародній науково-практичній конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання теоретичної медицини» (м. Суми, 20 квітня 2017 р., форма участі – публікація тез).

3. XXII Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (м. Тернопіль, 25 квітня 2018 р., форма участі – публікація тез).

4. International Scientific and Practical Conference of Students. Postgraduates and Young Scientific «Topical issues of the theoretical and clinical medicine» (м. Суми, 17 жовтня 2018 р., форма участі – постерна доповідь).

5. II Міжнародній заочній науково-практичній конференції (м. Миколаїв, 30 жовтня 2017 р., форма участі – публікація тез).