

© 2022 by the author.

This work is licensed under Creative Commons Attribution 4.0 International License
<https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



ABSTRACT

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(3\):274-282](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(3):274-282)

Kateryna Sikora

<https://orcid.org/0000-0002-9814-6512>

*Department of Pathological Anatomy,
Sumy State University, Sumy, Ukraine*

MORPHOMETRICAL CHANGES IN THE RATS UTERUS THICKNESS AFTER 30 DAYS OF HEAVY METAL SALTS EXPOSURE

Introduction. Much attention is paid to the global ecological problem of environmental pollution with heavy metals (HM), starting from their production and use and ending with the search for means of their degassing and bioremediation. Particular attention is drawn to the study of the influence of HM on the reproductive system, in particular, the uterus. This is due to the high risk of reproductive ability deterioration and the reflection of the consequences of HM exposure in future generations.

Objective. The objective of our study was to perform morphometric measurement of the structural elements of the uterine wall in female rats under the conditions of 30-day exposure to HM salts, as well as to study the protective role of vitamin E.

Materials and Methods. For the experimental study, 24 female rats were selected and randomly divided into three series (8 rats in each): series I included control rats that received ordinary drinking water; series II included rats that daily consumed water saturated with HM salts; and series III included rats that were administered vitamin E orally every day against the background of constant consumption of water enriched with a combination of HM. After 30 days of the experiment, the uteri were removed; the sections were stained with hematoxylin and eosin for microscopic examination, followed by morphometric measurement of the structural elements and their statistical analysis.

Results. First, we measured the morphometric dimensions of the structural elements of the uterine wall in the control animals. At the same time, in the animals of the experimental series II and III, the morphometric indicators underwent significant changes. Thus, on the 30th day of the study, series II rats showed a significant thickening of the uterine wall by 31.03% ($p < 0.001$) vs. the indicators of the control series. A similar trend of morphometric changes in the thickness of the uterus was noted in series III animals, where the uterus thickened by 20.58% ($p < 0.001$). Moreover, a significant difference was also observed between experimental series II and III. The analysis of the organ structural components in the experimental series indicated the predominance of endometrium thickness over myometrium thickness.

Conclusions. The results showed that 30-day exposure to HM led to a statistically significant thickening of the uterine wall. At the same time, the most pronounced changes in morphometric indicators were observed in the endometrium (in comparison with the myometrium and perimetrium) of both experimental models, both under the conditions of HM combination exposure and during the prophylactic use of vitamin E against the background of the action of xenobiotics. It is important to note that with the use of vitamin E, the morphometric indicators of the uterine thickness were characterized by a less pronounced transformation of values, although they still significantly exceeded the values of the control series.

Keywords: morphometry, uterus, heavy metals, heavy metals salts, vitamin E.

Corresponding author: Kateryna Sikora, Department of Pathological Anatomy, Sumy State University, Sumy, Ukraine

e-mail: katerynasikora@gmail.com

РЕЗЮМЕ

Катерина Сікора

<https://orcid.org/0000-0002-9814-6512>

*Кафедра патологічної анатомії,
Сумський державний університет,
м. Суми, Україна*

МОРФОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ ТОВЩИНИ МАТКИ ЩУРІВ ПІСЛЯ 30 ДНІВ ВПЛИВУ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ

Глобальній екологічній проблемі забруднення навколишнього середовища важкими металами (ВМ) приділяється багато уваги, починаючи від виробництва та використання, і закінчуючи пошуком засобів їх дегазації та біоремедіації. Особливу ж увагу приділяють вивченню впливу ВМ на органи репродуктивної системи, зокрема матку. Це зумовлено, високими ризиками загрози погіршення здатності до продовження роду та відображенні наслідків експозиції ВМ у наступних поколіннях.

Саме тому, наше дослідження проведене з метою морфометричного вимірювання структурних елементів стінки матки самки щура за умов 30-ти денного впливу солей ВМ, а також вивчення протекторної ефективності застосування вітаміну Е.

Для експериментального дослідження було відібрано 24 самки щурів, яких рандомно розподілено на три серії (по 8 щурів у серії): I серія – контрольні щури, які отримували звичайну питну воду; II серія – тварини, які щоденно вживали воду насичену солями ВМ; III серія – тварини, яким кожного дня перорально вводили вітамін Е на тлі постійного вживання води збагаченої комбінацією ВМ. Після закінчення 30-ти денного терміну експерименту, матки видаляли, проводили оглядове забарвлення зрізів гематоксиліном та еозином для мікроскопічного дослідження з подальшим морфометричним вимірюванням структурних елементів органа та їх статистичним аналізом.

Першочергово було встановлено морфометричні розміри структурних елементів стінки матки тварин контрольної серії. У той же час, у тварин II та III експериментальних серій показники морфометрії зазнавали значних змін. Так, на 30 добу дослідження у щурів II серії спостерігалось суттєве потовщення стінки матки на 31,03 % ($p < 0,001$), в порівнянні з показниками контрольної серії. Схожа тенденція морфометричних змін товщини матки відмічена і у експериментальних тварин III серії, де матка зазнала потовщення на 20,58 % ($p < 0,001$). Більш того, достові-

рна різниця спостерігалась також між експериментальними серіями II та III. Аналіз структурних компонентів органа експериментальних серій вказав на переважання товщини ендометрію над міометрієм.

З представлених результатів випливає, що 30-ти денний вплив на організм щурів ВМ супроводжується достовірним потовщенням стінки їх матки. При цьому, найбільш виражені зміни морфометричних показників спостерігались у ендометрії (в порівнянні з міометрієм та периметрієм) обох експериментальних моделей як за умов впливу комбінації ВМ, так і при профілактичному застосуванні вітаміну Е на тлі дії ксенобіотиків. Важливо відмітити, що при використанні вітаміну Е, показники морфометрії товщини матки характеризувались менш виразною трансформацією цифрових значень, хоча вони, все ще, достовірно перевищували розміри органа контрольної серії.

Ключові слова: морфометрія, матка, важкі метали, солі важких металів, вітамін Е.

Автор, відповідальний за листування: Катерина Сікора, кафедра патологічної анатомії, Сумський державний університет, м. Суми, Україна
e-mail: katernasikora@gmail.com

How to cite / Як цитувати статтю: Sikora K. [Morphometrical changes in the rats uterus thickness after 30 days of heavy metal salts exposure]. *EUMJ*. 2022;10(3):274-282

DOI: [https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10\(3\):274-282](https://doi.org/10.21272/eumj.2022;10(3):274-282)

INTRODUCTION / ВСТУП

Загальновідомим є той факт, що такі екзогенні полютанти, як важкі метали (ВМ), є дуже поширеними хімічними елементами у довкіллі та можуть зумовлювати як позитивний, так і негативний ефект у функціонуванні організму [1–6]. На сьогодні, глобальній екологічній проблемі забруднення навколишнього середовища ВМ приділяється багато уваги, починаючи від виробництва та використання, і закінчуючи пошуком засобів їх дегазації та біоремедіації [1–5]. Що важливо, під дану характеристику потрапляють лише метали, які мають високу атомну вагу (більше 40) та густину (вище 5 г/см³). При цьому, вони мають як техногенне, так і природне походження. Занепокоєння щодо їх надходження з повітря, води, ґрунту та/або продуктів харчування до організму у зонах забруднення (або поруч розташованих) підтверджує підозри зростання ризиків зараження та захворюваності фауни. Не кажучи уже про збідніння кількості та погіршення якості флори. Так, причиною пошуків для стандартизації викидів антропогенного походження у повітря на законодавчому рівні стало зростання світової смертності до 9 мільйонів на рік, що на пряму пов'язане з забруд-

нюючими джерелами [1, 3–7]. Окрім цього, наслідки експозиції ВМ на живі та не живі об'єкти є вкрай непередбачуваними та залежать від багатьох факторів, таких як: тип металу, доза та тривалість опромінення, дія одного або одразу декількох ксенобіотиків, синергічна та антагоністична взаємодія, потенціал впливу на організм, здатність до акумуляції та елімінації, характер їх розподілу, джерел забруднення і механізмів контакту з організмом, участі у молекулярних взаємодіях, їх токсичності, генотоксичності та канцерогенності [1–6].

Незважаючи на те, що багато есенціальних ВМ приймають участь у багатьох біохімічних та фізіологічних процесах рослин та макроорганізмів (входять до складу ключових ферментів, впливають на клітинні органели (клітинні мембрани, мітохондрії, лізосоми, ендоплазматичний ретикулум, ядра), взаємодіють з ДНК і ядерними білками, гормонами, приймають участь у окислювально-відновних реакціях, утворенні гемоглобіну, метаболізмі вуглеводів, біосинтезі катехоламінів і зшиванні колагену, еластину, кератину та багато іншого), неконтрольована поліелементна адитивна контамінація, накопичення та поширення у навколишньому середовищі несе пряму загрозу для здоров'я, виклика-

ючи пошкодження клітинних структур та тканин, що призводить до різноманітних несприятливих ефектів і захворювань [1, 3, 4, 5, 7], що спровоковане ВМ пошкодження може варіювати від дистрофічних змін та запалення до пухлинної трансформації у сечовій, травній, кровоносній, дихальній, нервовій та ендокринній системах [1, 2, 5–9]. Так, одним з перших проявів токсичності ВМ на організм може бути зміна метричних параметрів органа (або його частини) на мікро- або макрорівні. Численні дослідження відмічають корелятивну гіперплазію, гіпер- або атрофію органа зумовлену дією поллютантів як у людей, так і у тварин [1, 2, 4, 6–12].

Особливу ж увагу приділяють вивченню стану органів чоловічої та жіночої репродуктивної системи. Це зумовлено, високими ризиками загрози погіршення здатності до продовження роду та відображенні наслідків експозиції ВМ у наступних поколіннях. Відомо, що в залежності від особливостей впливу, ВМ здатні порушувати гомеостаз матки, яєчок, молочної та передміхурової залоз, яєчників, маткових труб, та інше. При цьому, варто зазначити, що зміни описані в матці, найбільшого центрального органа репродуктивної системи, відрізняються один від одного у багатьох дослідженнях [2, 4, 11–16]. Скоріш за все, це обумовлено варіабельністю експериментальних моделей у тварин (експозиція одним або декількома ВМ, величезний діапазон їх комбінацій та концентрацій), а також джерелами забруднення і умовами проживання людей у екологічно забруднених місцях.

Саме тому, наше дослідження проведене з метою морфометричного вимірювання структурних елементів стінки матки самки щура за умов 30-ти денного впливу суміші солей ВМ, а також вивчення протекторної ефективності застосування вітаміну Е.

Матеріали та методи дослідження

Експериментальна модель

Для експериментального дослідження було відібрано 24 самки щурів, яких рандомно розподілено на три серії (по 8 щурів у серії): I серія – контрольні щури, які отримували звичайну питну воду; II серія – тварини, які щоденно вживали воду насичену солями ВМ; III серія – тварини, яким кожного дня перорально вводили вітамін Е на тлі постійного вживання води збагаченої комбінацією ВМ. Тривалість експерименту склала 30 днів. Відповідно до завдань дослідження, експериментальна суміш ВМ розчинялась у звичайній питній воді в наступних

концентраціях: цинк ($ZnSO_4 \times 7H_2O$) – 5 мг/л; мідь ($CuSO_4 \times 5H_2O$) – 1 мг/л; залізо ($FeSO_4$) – 10 мг/л; марганець ($MnSO_4 \times 5H_2O$) – 0,1 мг/л; свинець ($Pb(NO_3)_2$) – 0,1 мг/л; хром ($K_2Cr_2O_7$) – 0,1 мг/л. Як профілактичний засіб використовували альфа-токоферол (вітамін Е) у середньодобовій дозі (9,1 мг/кг з урахуванням видових особливостей). Вітамін Е вводили перорально щодня о 10:00. Сценарій експериментальної моделі, перелік хімічних елементів та їх концентрацій було схвалено Комісією з біоетики Медичного інституту Сумського державного університету (протокол № 2/10 від 10.10.2019). Усі поводження з тваринами та експериментальні процедури проведено відповідно до міжнародних, національних та інституційних етичних вказівок щодо догляду та використання тварин. Тварин утримували в поліпропіленових клітках з індивідуальною вентиляцією та приміщенні з контрольованими лабораторними умовами температури ($22 \pm 1^\circ C$), відносної вологості ($55 \pm 5\%$) та 24-годинного циклу контролю світла і темряви (по 12 годин кожен). Щури мали вільний доступ до їжі і води.

Морфологічне дослідження матки щура

Після закінчення терміну експерименту піддослідним тваринам виконували евтаназію, а їх матки негайно видаляли та фіксували у 10 % нейтральному забуференому формаліні упродовж 24 годин. Надалі, зразки зневоднювали (у зростаючих ступенях етанолу від 70 % до 96 %), просочували в ксилолі та в рідкому парафіні при температурі $56^\circ C$, а потім заливали в парафіновий блок (4 % воску) для подальшого використання. Фіксовані в парафіні зразки нарізали на ротатійному мікротомі Shandon Finnesse 325 (Thermo Scientific, США) і наносили на предметні скла (Thermo Scientific, США) та висушували. Через 12 годин, зразки піддавалися депарафінізації ксилолом, регідратації етанолом (у низхідних градаціях спиртів від 96 % до 70 %), очищенню в дистильованій воді з подальшим рутинним фарбуванням гематоксиліном і еозинном з використанням розробленого та запатентованого автором автостейнеру [17]. На фінальному етапі, зрізи занурювали в 96 % і 100 % етанол, очищали ксилолом і монтували на монтажний розчин Histomount (Thermo Scientific, США).

Морфометричний аналіз

Аналіз морфологічних зразків маток досліджували за допомогою мікроскопа «Carl Zeiss Primo Star» (Німеччина) обладнаного цифровою камерою «Zeiss AxioCam ERc 5s» (Німеччина).

Гістоморфометричні дослідження проводились у програмному середовищі «ZEN 2 (blue edition)» з вбудованими цифровим мікрометром та обчислювальними функціями. Усі виміри складових елементів стінки матки здійснювалися у 6 незалежних полях зору при оптичному збільшенні $\times 200$.

Статистичний аналіз

Цифрові показники виражені як середнє значення (M) \pm стандартне відхилення (SD) для кожної вибірки та/або як відсоток (%) різниці між вибірками. Статистичний аналіз проводили у програмному середовищі GraphPad Prism® (версія 6.0). Показники з нормальним розподілом аналізували за допомогою t-критерію Стьюдента та однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з поправкою за Бонферроні. Значення вважались достовірними при $p < 0,05$.

Результати

Першочергово було визначено метричні порогові значення матки контрольних тварин. Так, загальні параметри товщини органа щурів коливались на рівні $827,4 \pm 42,29$ мкм на 30 добу проведеного експерименту. Відтак, розміри матки тварин залежали від товщини її основних компонентів – слизової, м'язової та серозної оболонок. Установлено, що у інтактних щурів товщина ендометрію склала $510,23 \pm 42,26$ мкм, показники якого формувались з висоти покривного епітелію ($22,76 \pm 2,2$ мкм) та власної строми ($487,47 \pm 41,28$ мкм). У той же час, розміри міометрію були визначені на рівні $307,74 \pm 25,71$ мкм та представлені сумарними морфометричними даними товщини внутрішнього ($162,82 \pm 16,29$ мкм) та зовнішнього ($144,92 \pm 20,17$ мкм) м'язових шарів, відповідно. При цьому, найменші показники належали периметрію ($9,43 \pm 1,03$ мкм). Варто відмітити, що показники морфометричного аналізу товщини матки щурів характеризувалися відносною стабільністю в різних полях зору, а відмінності між ними були незначними ($p > 0,05$) як в цілому, так і для кожної окремо взятої оболонки органа.

У той же час, у тварин II та III серій показники морфометрії зазнавали значних модифікацій та залежали від моделі експерименту. Так, на 30 добу вживання суміші ВМ тваринами II серії спостерігалось значне потовщення стінки матки на $31,03\%$ ($1084,14 \pm 58,94$ мкм, $p < 0,0001$) у порівнянні з вищезазначеними показниками контрольної серії. Це супроводжувалось дисбалансом товщини оболонок органа та їх компонентів (рис. 1–А). Так, показники сли-

зової оболонки зросли на $37,84\%$ ($703,29 \pm 49,27$ мкм, $p < 0,0001$) за рахунок гіпертрофії епітеліоцитів (на $97,06\%$ ($44,85 \pm 6,38$ мкм), $p < 0,0001$) та строми ендометрію (на $35,07\%$ ($658,44 \pm 51,88$ мкм), $p < 0,0001$). Також, відмічалось значене потовщення м'язової оболонки на $20,54\%$ ($370,96 \pm 28,63$ мкм, $p < 0,0004$), за рахунок збільшення розмірів циркулярного (на $14,61\%$ ($186,61 \pm 21,11$ мкм), $p = 0,024$) та поздовжнього (на $27,21\%$ ($184,35 \pm 16,79$ мкм), $p = 0,0008$) шарів. При цьому, товщина серозної оболонки коливалась в межах $4,88\%$ ($9,89 \pm 0,82$ мкм, $p = 0,28$).

Схожа тенденція морфометричних змін товщини матки відмічена і у експериментальних тварин III серії, яким вплив ВМ нівелювали вітаміном Е (рис. 1–Б). Так, відносно контролю, зросли гістоморфометричні дані ендометрію та міометрію до $631,98 \pm 42,82$ мкм (на $23,86\%$, $p < 0,0001$) та $356,28 \pm 27,41$ мкм (на $15,77\%$, $p = 0,003$), у той час як периметрій характеризувався повною стабільністю показників – $0,42\%$ ($9,47 \pm 0,77$ мкм, $p = 0,93$). При цьому, висота епітеліального пласту збільшилась на $63,75\%$ ($37,27 \pm 4,07$ мкм, $p < 0,0001$), товщина субепітеліальної строми – на 22% ($594,71 \pm 44,42$ мкм, $p = 0,0002$), циркулярних ($173,06 \pm 17,92$ мкм, $p = 0,25$) та поздовжніх ($183,22 \pm 23,01$ мкм, $p = 0,003$) м'язових волокон – на $6,29\%$ та $26,43\%$, відповідно. Сумарний показник товщини маки щурів зазнав зростання на $20,58\%$ ($997,72 \pm 56,47$ мкм, $p < 0,0001$).

Більш того, за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з поправкою за Бонферроні було встановлено позитивний ефект застосування вітаміну Е для протидії впливу ВМ на матку щурів та порівняння з контролем (рис. 1–В). Так, товщина матки тварин III серії, де вплив ВМ нівелювався вітаміном Е, була меншою на $7,97\%$ ($p < 0,05$) порівняно з результатами щурів II серії, хоча різниця з контрольними метричними показниками залишалася достовірно великою ($p < 0,0001$). У щурів III серії, товщина ендометрію зменшилися на $10,14\%$ ($p < 0,05$) порівняно з таким у тварин II серії і залишалися вищим, ніж у інтактних тварин. Відповідно, висота покривного епітелію та субепітеліальної строми матки щурів III серії були на $16,9\%$ ($p < 0,01$) та $9,68\%$ ($p < 0,05$), меншими, відносно показників II серії. При цьому їх вміст був вищим, ніж у інтактних щурів ($p < 0,001$). Варто відмітити, що показники товщини міометрію та його шарів експериментальних груп до-

стовірно не відрізнялись між собою, однак перевищували відповідні контрольні значення. Так, товщина м'язової оболонки матки щурів серії III була меншою відносно щурів серії I

лише на 3,96 %, ($p > 0,05$), в той час як показники циркулярного та поздовжнього м'язових шарів майже не відрізнялися (були меншими на 7,26 % ($p > 0,05$) та 0,61 % ($p > 0,05$)), відповідно.

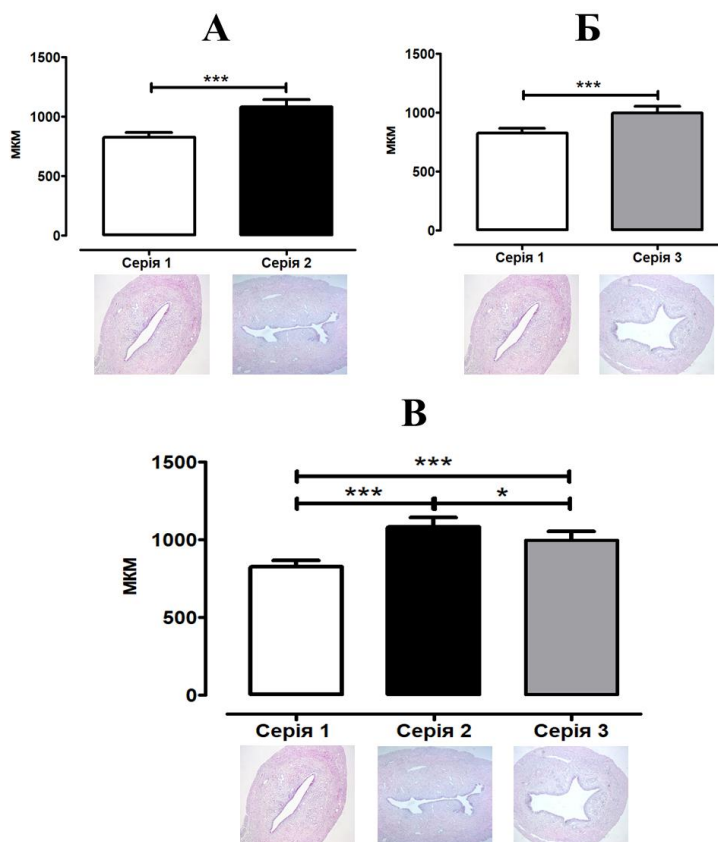


Рисунок 1. А – зміни товщини матки щурів II серії в порівнянні з контролем (I серія); Б – зміни товщини матки щурів III серії в порівнянні з контролем (I серія); В – однофакторний аналіз метричних показників маток тварин I, II та III серій. Дані представлені як $M \pm SD$ (Бари – стиль T із верхнім напрямком). Рівні значущості для *t*-критерію Стьюдента та однофакторного дисперсійного аналізу ANOVA з поправкою за Бонферроні: * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Обговорення

ВМ, як і ряд інших полютантів, вважаються потенційними токсикантами для функціонування органів репродуктивної системи [1, 2, 3, 4, 11–13, 18–21]. Однак достовірний механізм, за допомогою якого ВМ можуть втручатися в репродуктивну систему, ще до кінця не з'ясований. Це дослідження мало на меті виявити вплив підгострого перорального вживання суміші ВМ на морфометричні зміни в матці самок щурів, а також ефективність введення вітаміну Е як потенційного протекторного засобу. Зважаючи на результати дослідження стає зрозумілим, що 30-ти денна експозиція самок щурів сумішшю ВМ у підібраних концентраціях є достатньою, щоб викликати помітний негативний ефект на товщину матки тварин. Дисбаланс морфометричних показників

структурних елементів стінки відповідного органа і не тільки, описаний і в інших дослідженнях, однак характер змін мав як схожу тенденцію, так і абсолютно протилежну [1, 2, 11, 13–16, 18–21].

Нами встановлено достовірне потовщення обох основних оболонок – слизової та м'язової. При цьому, найбільш виразні трансформації спостерігались саме у стромі ендометрію. У свою ж чергу, периметрій залишався стабільним упродовж усього дослідження. Передбачити вищеописані зміни матки у відповідь на вплив підібраної комбінації ВМ не являється можливим, внаслідок значної варіабельності поведінки структурних елементів органа представлених у джерелах світової літератури. Так, окремі дослідження повідомляють лише про збільшення висоти епітеліального компоненту та збільшення залоз на тлі

інтактною строми та міометрію при низьких дозах кадмію. В той же час, збільшення його дози призвело до виражених ознак стоншення епітеліального шару і нечисленності залоз [18]. Інші ж дослідження, стверджують, що ВМ здатні спровокувати гіперплазію ендометрію з втягненням у патологічний процес епітеліального та стромального компонентів, без видимих змін міометрію [19]. Повідомлялось, що високі дози кадмію не індукують естрадіолоподібну гіперплазію ендометрія, але призводять до набряку ендометрію [16,20]. Вплив ванадію сприяє збільшенню виключно товщини строми ендометрія та міометрія, однак без втягнення в патологічний процес епітеліального компоненту. Вплив цинку супроводжувався збільшенням висоти поверхневого епітелію та залоз, а також їх кількості [22]. В той же час, зворотній ефект характеризувався вираженою атрофією та зменшенням усієї товщини стінки матки при впливі свинцю та інших металів на організм [12]. Окрім цього, 30-ти та 60- денний вплив низьких доз кадмію також призводив до значного зменшення товщини ендометрію, кількості залоз у матках у фазі тічки та еозинофілії. Загалом, такі відмінності пояснюються залежністю не тільки від конкретного металу та його концентрації, але й від тривалості впливу та фази естрального циклу. При цьому, морфологічні зміни розмірів органів та їх структур можуть бути наслідком запалення, гіперплазії, гіпертрофії або атрофії клітин ендометрію чи міометрію, розширення кровоносних судин або набряку [1, 2, 11–16, 18–22].

Разом з тим, застосування вітаміну Е мало не однозначний протекторний ефект. З одного боку, відсоткове зростання товщини матки щурів досягло високих значень і достовірно перевищувало показники контрольної серії. З іншого ж боку, представлені зміни були значно меншими та статистично достовірними у порівнянні з метричними даними матки тварин II серії. Варто звернути увагу, що параметри товщини м'язової оболонки та її окремих структурних елементів все ж таки коливались в межах норми, на відміну від слизової оболонки. Такі результати можуть свідчити про наявність позитивного ефекту (наприклад: можливе пригнічення акумулятивних властивос-

тей ВМ, блокування сигнальних шляхів та/або зниження їх токсичності) використання натуральних добавок з профілактичною та лікувальною метою, однак особливості його застосування упродовж підгострої (30-ти денної) інтоксикації ВМ потребують подальшого аналізу.

Все частіше, порушення у матці пов'язують зі здатністю ВМ пригнічувати та/або стимулювати виділення гормонів або посилювати чутливість рецепторів до них [11, 15, 16, 18–21]. Доведено, що різні метали, такі як свинець, хром, цинк, ванадій, кадмій та інші, здатні спричинити зміни тривалості та регулярності естрального циклу. Незважаючи на те, що окремі ВМ поведуться по-різному, вони мають спільні риси репротоксичності. Особливо це стосується їх впливу на статеві гормони, активуючи геномну та негеномну передачу сигналів та/або імітуючи дію таких гормонів як андроген, естроген, прогестерон та інших. Схоже, що саме такий шлях впливу відіграє значну роль. Порушення секреції індивідуальних гормонів, у тому числі жіночих статевих, і порушення гормонального балансу в організмі можуть призвести до різних негативних наслідків для здоров'я. При цьому, порушення циркуляції статевих гормонів та чутливості рецепторів до них може мати як місцевий, так і загальний характер. Так, порушення стероїдогенного шляху може бути зумовленим циркуляцією ВМ в організмі та їх накопиченням не тільки в матці, але і в мозку, яєчниках та інших ендокринних органах, порушуючи тим самим функціонування гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної осі. Саме тому, важливо враховувати здатність ВМ до акумуляції в різних органах макроорганізмів, які зазнали впливу ксенобіотиків. Доведено, що накопичення ВМ до високих рівнів може достовірно вплинути на патогістологічні та гістоморфометричні зміни [8, 10, 11, 15, 16, 18–21]. Саме тому, аналіз морфометричних показників матки та інших органів покращує уявлення щодо розвитку патологічного процесу та може слугуватиме специфічним індикатором дії ВМ на організм для прогнозування ймовірних наслідків і розробки профілактичних протоколів.

CONCLUSIONS / ВИСНОВКИ

З представлених результатів випливає, що 30-ти денна експозиція організму щурів ВМ супроводжується достовірним потовщенням стінки їх матки. При цьому, найбільш виразні

зміни морфометричних показників спостерігались у ендометрії (в порівнянні з міометрієм та периметрієм) обох експериментальних моделей як за умов впливу комбінації ВМ, так і при профілактичному застосуванні вітаміну Е на тлі дії ксенобіотиків. Важливо відмітити, що при ви-

користанні вітаміну Е, показники морфометрії товщини матки характеризувались менш вираженою трансформацією цифрових значень, хоча

вони, все ще, достовірно перевищували розміри органа контрольної серії.

PROSPECTS FOR FUTURE RESEARCH / ПЕРСПЕКТИВИ ПОДАЛЬШИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

Перспективи подальших досліджень: провести гістоморфометричний аналіз структурних елементів стінки матки самки щура за умов тривалого (90-ти денного) впливу суміші ВМ на організм.

CONFLICT OF INTEREST / КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

FUNDING / ДЖЕРЕЛА ФІНАНСУВАННЯ

Дослідження виконано за фінансової підтримки Міністерства освіти і науки України [грант № 0121U100472] в рамках наукової теми кафедри патології Сумського державного університету [грант № 0119U100887].

REFERENCES/СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Tchounwou PB, Yedjou CG, Patlolla AK, Sutton DJ. Heavy metal toxicity and the environment. *Exp. Suppl.* 2012;101:133-64. doi: [10.1007/978-3-7643-8340-4_6](https://doi.org/10.1007/978-3-7643-8340-4_6).
2. Witkowska D, Słowik J, Chilicka K. Heavy Metals and Human Health: Possible Exposure Pathways and the Competition for Protein Binding Sites. *Molecules.* 2021 Oct 7;26(19):6060. doi: [10.3390/molecules26196060](https://doi.org/10.3390/molecules26196060).
3. Romaniuk A, Sikora V, Lyndina Y, Lyndin M. [Abundance of heavy metals in the environment and their role in the vital activity of the organism]. *Bukovinian Medical Herald.* 2017;21(82)p.1:145–50. doi: [10.24061/2413-0737.XXI.2.82.1.2017.35](https://doi.org/10.24061/2413-0737.XXI.2.82.1.2017.35)
4. Briffa J, Sinagra E, Blundell R. Heavy metal pollution in the environment and their toxicological effects on humans. *Heliyon.* 2020;6(9):e04691. doi:[10.1016/j.heliyon.2020.e04691](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e04691)
5. Ali H, Khan E, Ilahi I. Environmental chemistry and ecotoxicology of hazardous heavy metals: environmental persistence, toxicity, and bioaccumulation. *Journal of Chemistry.* 2019;2019:6730305. doi: [10.1155/2019/6730305.673030510](https://doi.org/10.1155/2019/6730305.673030510).
6. Romaniuk A, Sikora V, Lyndin M, Smiyanov V, Sikora V, Lyndina Yu, Piddubnyi A, Gyryavenko N, Korobchanska A. The features of morphological changes in the urinary bladder under combined effect of heavy metal salts. *Interv. Med. Appl. Sci.* 2017;9(2):105–11. doi: [10.1556/1646.9.2017.2.09](https://doi.org/10.1556/1646.9.2017.2.09).
7. Manisalidis I, Stavropoulou E, Stavropoulos A, Bezirtzoglou E. Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review. *Front. Public. Health.* 2020;8:14. doi: [10.3389/fpubh.2020.00014](https://doi.org/10.3389/fpubh.2020.00014).
8. Romaniuk A, Sikora V, Lyndina Yu, Lyndin M, Hyriavenko N, Sikora V, Karpenko L, Piddubnyi A, Miroshnichenko M. Effect of heavy metals on the readaptive processes in the urinary bladder. *Bangladesh Journal of Medical Science.* 2019;18(1):100–6. doi: [10.3329/bjms.v18i1.39558](https://doi.org/10.3329/bjms.v18i1.39558)
9. Romaniuk A, Lyndin M, Lyndina Y, Sikora V, Hrintsova N, Timakova O, Gudymenko O, Gladchenko O. Changes in the hematopoietic system and blood under the influence of heavy metal salts can be reduced with Vitamin E. *Turk. Patoloji. Derg.* 2018;34(1):73–81. doi: [10.5146/tjpath.2017.01412](https://doi.org/10.5146/tjpath.2017.01412).
10. Sikora V. [Evaluation of morphometric status of the urinary bladder mucosa and the level of excessation of microelements with urine by using the mixture of heavy metals]. *Reports of Morphology.* 2017;23(2):256–9.
11. Wrzecińska M, Kowalczyk A, Cwynar P, Czerniawska-Piątkowska E. Disorders of the Reproductive Health of Cattle as a Response to Exposure to Toxic Metals. *Biology (Basel).* 2021;10(9):882. doi: [10.3390/biology10090882](https://doi.org/10.3390/biology10090882).
12. Diantini NSE, Soeharto S, Wiyasa WA. The effect of lead acetate administration to the uterine malondialdehyde level and endometrial thickness in albino rats (*Rattus novergicus*). *Med. J. Indones.* 2018;27:150–4. doi: [10.13181/mji.v27i3.2031](https://doi.org/10.13181/mji.v27i3.2031)
13. López-Botella A, Velasco I, Acien M, Sáez-Espinosa P, Todolí-Torró JL, Sánchez-Romero R, Gómez-Torres MJ. Impact of Heavy Metals on Human Male Fertility-An Overview. *Antioxidants (Basel).* 2021;10(9):1473. doi: [10.3390/antiox10091473](https://doi.org/10.3390/antiox10091473).
14. Doncova V, Lukacinova A, Benacka R, Nistiar F. Effect of Low-Dose Exposure to Toxic Heavy Metals on The Reproductive Health of Rats A Multigenerational Study. *Folia Veterinaria.* 2019;63(1):64–71. doi: [10.2478/fv-2019-0010](https://doi.org/10.2478/fv-2019-0010).
15. Lukacinova A, Benacka R, Sedlakova E, Lovasova E, Nistiar F. Multigenerational lifetime low-dose exposure to heavy metals on selected reproductive

- parameters in rats. *J. Environ. Sci. Health. A. Tox. Hazard. Subst. Environ. Eng.* 2012;47(9):1280-7. doi: [10.1080/10934529.2012.672132](https://doi.org/10.1080/10934529.2012.672132).
16. Höfer N, Diel P, Wittsiepe J, Wilhelm M, Degen GH. Dose- and route-dependent hormonal activity of the metalloestrogen cadmium in the rat uterus. *Toxicol. Lett.* 2009;191(2-3):123-31. doi: [10.1016/j.toxlet.2009.08.014](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2009.08.014).
17. Kuzenko YV, Romaniuk AM, Skidanenko MS, Lyndin MS, Sikora VV, Piddubniy AM, Moskalenko RA, Sikora KO, Diachenko OO, Lyndina YuM, Pokotylo VM, Hyriavenko NI, Karpenko LI, Kolomiets OO, Kuzenko OV, inventors. Prystrii dlia histolohichnoho ta histokhimichnoho zabarvlennia preparativ [The device for histological and histochemical staining of samples]. Ukrainian patent, no. 144872, 2020.
18. Nasiadek M, Danilewicz M, Klimczak M, Stragierowicz J, Kilanowicz A. Subchronic Exposure to Cadmium Causes Persistent Changes in the Reproductive System in Female Wistar Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2019;6490820. doi: [10.1155/2019/6490820](https://doi.org/10.1155/2019/6490820)
19. Nasiadek M, Danilewicz M, Sitarek K, Świątkowska E, Daragó A, Stragierowicz J, Kilanowicz A. The effect of repeated cadmium oral exposure on the level of sex hormones, estrous cyclicity, and endometrium morphometry in female rats. *Environ. Sci. Pollut. Res. Int.* 2018;25(28):28025-28038. doi: [10.1007/s11356-018-2821-5](https://doi.org/10.1007/s11356-018-2821-5).
20. Meléndez-García N, García-Ibarra F, Bizarro-Nevarés P, Rojas-Lemus M, López-Valdez N, González-Villalva A, Ayala-Escobar ME, García-Vázquez F, Fortoul TI. Changes in Ovarian and Uterine Morphology and Estrous Cycle in CD-1 Mice After Vanadium Inhalation. *International Journal of Toxicology.* 2020;39(1):20-29. doi: [10.1177/1091581819894529](https://doi.org/10.1177/1091581819894529)
21. Massányi P, Massányi M, Madeddu R, Stawarz R, Lukáč N. Effects of Cadmium, Lead, and Mercury on the Structure and Function of Reproductive Organs. *Toxics.* 2020;8(4):94. doi: [10.3390/toxics8040094](https://doi.org/10.3390/toxics8040094)
22. Mohammad Hosseini S, Hossein Moshrefi A, Amani R, Vahid Razavimehr S, Hasan Aghajanihah M, Sokouti Z, Babaei Holari B. Subchronic effects of different doses of Zinc oxide nanoparticle on reproductive organs of female rats: An experimental study. *Int. J. Reprod. Biomed.* 2019;17(2):107-118. doi: [10.18502/ijrm.v17i2.3988](https://doi.org/10.18502/ijrm.v17i2.3988)

Received 29.08.2022

Accepted 11.09.2022

Одержано 29.08.2022

Затверджено до друку 11.09.2022

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS / ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

Сікора Катерина Олексіївна

Аспірантка, кафедра патологічної анатомії, Сумський державний університет, м. Суми, Україна

ORCID: 0000-0002-9814-6512

Електронна адреса: katerynasikora@gmail.com

Sikora Kateryna Oleksiivna

Ph.D. student, Department of Pathological Anatomy, Sumy State University, Sumy, Ukraine

ORCID: 0000-0002-9814-6512

E-mail: katerynasikora@gmail.com