

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
КРИМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ім. С.І. ГЕОРГІЄВСЬКОГО

РОГОЗІНА ОЛЬГА ВОЛОДИМИРІВНА

УДК 611:616-018:591.481.2:615.099.083:59.082

ВІКОВІ ЗМІНИ ПЕРЕДНЬОЇ ЧАСТКИ ГПОФІЗУ
ЗА ЗВИЧАЙНИХ УМОВ СЕРЕДОВИЩА,
ПРИ ХРОНІЧНІЙ СВИНЦЕВІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ
ТА ЗАСТОСУВАННІ КОРИГУЮЧИХ ЗАСОБІВ

14.03.09 – гістологія, цитологія, ембріологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Сімферополь – 2008

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Кримському державному медичному університеті ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, м. Сімферополь.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Каширіна Надія Костянтинівна,
Кримський державний медичний університет
ім. С.І. Георгієвського МОЗ України,
професор кафедри гістології, цитології та ембріології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор
Корольов Віталій Олександрович,
Кримський державний медичний університет
ім. С.І. Георгієвського МОЗ України,
професор кафедри медичної біології, паразитології та генетики;

доктор біологічних наук, професор
Волков Костянтин Степанович,
Тернопільський державний медичний університет
ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України,
завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології.

Захист відбудеться “ 24 ” грудня 2008 р. о 15 годині на засіданні ендоекологічний статус, стан специфічної і неспецифічної резистентності організму, що є спеціалізованої вченої ради Д 52.600.02 при Кримському державному медичному університеті ім. С.І. Георгієвського МОЗ України (95006, м. Сімферополь, бул. Леніна, 5/7).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського МОЗ України (95006, м. Сімферополь, бул. Леніна, 5/7).

Автореферат розісланий “ 20 ” листопада 2008 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради

Г.О. Мороз

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Забруднення навколишнього середовища, особливо в промислових регіонах України, призводить до підвищеного надходження в організм людини ксенобіотиків, значне місце серед яких займають важкі метали. При цьому змінюється чинником ризику для розвитку різної патології, збільшення частоти соматичних захворювань та їхніх ускладнень. (Е.М. Білецька, 2000; М.Р. Гжегоцький, Ю.В. Федоренко, 2004).

Встановлено, що патогенетичну основу екозалежних захворювань (включаючи окрему нозологічну одиницю – мікроелементози), становлять порушення процесу адаптації організму (А.П. Авцын и соавт., 1991; М.Г. Пшенникова, 2000; R.J. Wurtman, 2002). Виявлено, що розвитку патологічного процесу, як правило, передують функціональна перенапруга систем організму з підвищенням його гомеостатичних можливостей і пов'язано це, у більшості випадків, з порушенням функції нейроендокринної інтегруючої системи. Гіпофіз, як центральна ланка гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи, є морфологічним субстратом адаптивної і стрес-реалізуючої систем, що забезпечуює розвиток компенсаторно-приспосувальних процесів на екстремальні впливи. Структура і функція гіпофізу в нормі та при різних патологічних станах неодноразово висвітлювалися у літературі (В.В. Каваре, 2000; І.Д. Кухар, 2004; І.М. Рожков, 2006; С.Ј. Nortje, А.М. Harris, 2001; S. Coutts, M. Millar, 2002; W.E. Farrell, 2006). Проте ще недостатньо вивченими залишаються питання впливу хімічних забруднювачів, зокрема сполук свинцю, на аденогіпофіз в різні вікові періоди. Свинець є найбільш токсичним забруднювачем і належить до І класу небезпеки з показником відносної агресивності A_j 308,0 умовн. т./т., здатний до кумуляції, що в значній мірі і забезпечує його політропність (І.М. Трахтенберг, 2005; А.О. Лойта, 2006; М.А. Taboski, T.G. Rand, 2005; Y.J. An, 2006).

Більшість досліджень, присвячених даній проблемі, носить біохімічний, соціальний і гігієнічний характер. Однак, в раніше проведених роботах не враховувався один із найважливіших чинників – тривала експозиція, в той час як дії сполук свинцю піддається не одне покоління людини і тварин.

Проблема корекції змін, які виникають при хронічній свинцевій інтоксикації (ХСІ), завжди була актуальною. Базуючись на провідному патогенетичному механізмі впливу сполук свинцю на організм – посиленні процесів перекисного окислення ліпідів, для фармакологічного коригування був обраний найсильніший природний антиоксидант α -токоферол. Свинець має негативний вплив також і на ядерний апарат клітин з наступним порушенням репаративних процесів, тому використований новий вітчизняний препарат ербісол, що поряд з мембраностабілізуючими та антиоксидантними властивостями впливає на ДНК-полімеразу В – репарант генетичного коду (А.Н. Николаенко, 1998).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація виконана відповідно до плану наукових досліджень Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського та є складовою частиною науково-дослідницької теми кафедри гістології, цитології та ембріології “Вплив кумуляції солей важких металів в організмі на морфофункціональний стан органів ендокринної і репродуктивної систем”, № державної реєстрації – 0100U002154. Автор є безпосереднім виконавцем фрагмента науково-дослідницької роботи.

Мета дослідження. Встановити вікову динаміку морфологічних змін і напрямок репаративних процесів в аденогіпофізі мишей-самців другого покоління при хронічній свинцевій інтоксикації та за умов коригування препаратами з різною фармакологічною активністю (α -токоферолом та ербісолом).

Завдання дослідження.

1. Вивчити динаміку вікових змін ультраструктури різновидів аденоцитів передньої частки гіпофізу у мишей-самців лінії BALB/c за звичайних умов середовища.

2. Вивчити динаміку, характер і ступінь ультраструктурних змін в аденогіпофізі експериментальних тварин другого покоління при хронічній свинцевій інтоксикації різної тривалості.

3. Встановити характер і ступінь захисної дії фармакологічних препаратів (α -токоферолу та ербісолу), що мають різні механізми антиоксидантного захисту.

4. Вивчити характер і напрямок змін мікроциркуляторного русла передньої частки гіпофізу при хронічній свинцевій інтоксикації та застосуванні коригуючих засобів.

Об'єкт дослідження: морфогенез передньої частки гіпофізу в нормі, під впливом свинцевої інтоксикації та корекції її наслідків.

Предмет дослідження: вікові особливості аденоцитів і судинного русла гіпофізу мишей-самців за звичайних умов середовища, при хронічній свинцевій інтоксикації і фармакологічному коригуванні виникаючих змін α -токоферолом та ербісолом.

Методи дослідження: світлова мікроскопія, трансмісійна електронна мікроскопія – для ідентифікації аденоцитів і вивчення їх морфологічних особливостей та змін, гістохімія (ШИК-реакція) – для виявлення базofilних аденоцитів, які містять глікопротеїни, морфометрія з використанням оптичного аналізатора зображень – для кількісної оцінки структурних змін в аденогіпофізі, математико-статистичні методи – для визначення достовірності одержаних результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. За допомогою комплексу методів дослідження (гістологічних, електронномікроскопічних, морфометричних) отримано нові

дані щодо динаміки вікових особливостей різновидів аденоцитів передньої частки гіпофізу за звичайних умов середовища.

Вперше встановлено характер та ступінь морфологічних змін в аденоцитах, судинному руслі та стромі гіпофізу у тварин другого покоління при кумуляції сполук свинцю в організмі.

Вперше за допомогою фармакологічних препаратів (α -токоферолу та ербісолу) з'ясовано принципову можливість коригування структурних змін, які виникають в аденогіпофізі під впливом свинцевої інтоксикації.

Практичне значення одержаних результатів. Результати дослідження розширюють уявлення про характер, динаміку і ступінь ураження різних типів аденоцитів при ХСІ, пов'язаних також і з віковими змінами функціональної активності клітин аденогіпофізу. Дані щодо вікових особливостей передньої частки гіпофізу за звичайних умов середовища можна використовувати при проведенні інших експериментальних робіт.

Одержані наукові дані є морфологічною основою для обґрунтування застосування α -токоферолу та ербісолу з метою фармакологічного коригування змін, які виникають в аденогіпофізі при ХСІ. Результати проведених досліджень можуть бути використані для розробки комплексних лікувальних, профілактичних і реабілітаційних заходів при тривалому контакті зі сполуками свинцю та отруєннях ними.

Матеріали дисертації впроваджені в навчально-педагогічний і науковий процеси на кафедрах нормальної анатомії, загальної гігієни з екологією, медичної біології, паразитології та генетики Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського; на кафедрах нормальної анатомії людини Луганського державного медичного університету, Дніпропетровського державного медичного університету, Буковинського державного медичного університету, кафедрах гістології, цитології та ембріології Харківського національного медичного університету, Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова, Тернопільського державного медичного університету ім. І.Я. Горбачевського, Луганського державного медичного університету, Запорізького державного медичного університету, на кафедрі анатомії людини та гістології Ужгородського національного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведено інформаційно-патентний пошук, проаналізована вітчизняна та іноземна наукова література за темою дисертаційної роботи. Разом з науковим керівником сформульовані мета і завдання дослідження, обговорені висновки. Дисертантом самостійно проведено забір матеріалу, зроблено цифрові фотознімки зрізів, здійснено опис гістологічних і електронномікроскопічних препаратів.

Власноруч проведено комп'ютерний морфометричний аналіз з подальшою статистичною обробкою одержаних результатів та їх узагальненням, написані всі розділи дисертації.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені та обговорені на: XIII Міжнародній конференції “Нові інформаційні технології в медицині, біології, фармакології та екології” (Гурзуф, 2005); IX Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2005); II Міжнародній науково-практичній конференції “Актуальні проблеми біомінералогії” (Луганськ, 2006); IV Національному конгресі анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України (Сімферополь-Алушта, 2006); II Міжнародній науково-практичній конференції “Сучасні наукові дослідження - 2006” (Дніпропетровськ, 2006); III Міжнародних Пироговських читаннях (Вінниця, 2006); 79-й науково-практичній конференції студентів та молодих вчених “Теоретичні та практичні аспекти сучасної медицини” (Сімферополь, 2007); IV Міжнародному конгресі з інтегративної антропології (Вінниця, 2007); спільному засіданні кафедр гістології, цитології та ембріології, анатомії людини, топографічної анатомії та оперативної хірургії, медичної біології, паразитології і генетики, судової медицини Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського (Сімферополь, 2008).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 12 наукових праць, з них 7 статей у наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, 5 тез у матеріалах конференцій і конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 225 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, результатів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 103 рисунками (83 мікрофотографії, 20 діаграм) і 7 таблицями, які займають 20 сторінок. Список літературних джерел містить 239 робіт, з яких 124 викладені кирилицею, 115 – латиницею.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Дослідження проведене на 72 мишах-самцях другого покоління лінії BALB/c статевонезрілого періоду (ювенільного віку – 2-місячні тварини) і репродуктивного періоду (3-місячні і 4-місячні тварини).

Усі втручання здійснювали з дотриманням міжнародних принципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.), «Загальних етичних принципів експериментів на

тваринах», ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001 р.), що підтверджено Комітетом з біоетики Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського (протокол № 7 від 08.11.2007 р.).

Важливим фактором, що визначив використання лінійних мишей, було подібність аденогіпофізу у розвитку, будові, кровопостачанні, синтезі гормонів, механізмах регуляції цих вищих ссавців і людини. Крім того, миші мають схожий тип плаценти – гемохоріальний (И.П. Западнюк, 1985), що мало вирішальне значення, оскільки сучасні дані літератури свідчать про надходження свинцю через гематоплацентарний бар'єр і накопичення його у плаценті (Н.В. Зайцева и соавт., 2002; О.А. Лебедько, Б.Я. Рыжавский, 2005; J. Dejmek, 1999). Тому вплив хронічної свинцевої інтоксикації вивчався на другому поколінні мишей. Тварини першого покоління отримували ацетат свинцю впродовж 6 місяців з моменту припинення грудного вигодовування, включаючи періоди гестації і лактації. Миші-самці другого покоління були отримані від тварин першого покоління. Таким чином, експериментальні тварини знаходились під впливом свинцю з прогенезу, весь антенатальний період, а також різні за тривалістю терміни постнатального періоду.

З метою виключення факторів, здатних вплинути на функціональний стан аденогіпофізу, дослідження проведене в період стабільної сезонної активності ендокринної системи (липень-серпень, листопад-грудень) (Д.Х. Хамидов, К.А. Зуфаров, 1971). Забір матеріалу проводили о 12 годині, з огляду на циркадні коливання концентрації гормонів і фізіологічної активації ендокринної системи (Ю.А. Романов, 1989).

Усі тварини були розподілені на 4 групи:

- I-а група – миші-самці, які щоденно отримували водний розчин ацетату свинцю (спосіб введення – перорально, доза 0,01 мг/г) – 18 тварин;
- II-а група – тварини, які одночасно з ацетатом свинцю отримували α -токоферол («Фітофарм», Україна) в дозі – 2 мг/кг маси тіла, розведений в рослинній (соняшниковій) олії – 18 тварин;
- III-я група – тварини, яким одночасно з ацетатом свинцю вводили препарат ербісол, розведений в ізотонічному розчині натрію хлориду (шлях введення – підшкірно, через день; в дозі 0,03 мг/кг), виготовлений науково-виробничим центром «Ербіс» – 18 тварин;
- IV-а група – контрольна група – тварини, які перорально отримували дистильовану воду в такому ж обсягу, як водний розчин ацетату свинцю – 18 тварин.

Забір матеріалу проводився через 30, 60, 90 діб. Таким чином, кожна експериментальна серія складалась із 6 тварин.

Тварин виводили із експерименту під ефірним наркозом шляхом декапітації. Для світлооптичного дослідження використовували стандартні методики, серійні гістологічні зрізи товщиною 4-5 мкм фарбували гематоксиліном-еозином, пікрофуксином за Ван-Гізеном, напівтонкі зрізи (1 мкм) – толуїдиновим синім, базофільні аденоцити, які містять глікопротеїни, виявляли ШИК-реакцією (Г.А. Меркулов, 1961; Е. Пирс, 1962). Дослідження здійснювали за допомогою цитоморфологічного комплексу «Olympus» - Сх 31 та цифрової відеокамери «Olympus» - С 5050 ZOOM із об'єктивами мікроскопа Plan 10 x /0,25; Plan 40 x /0,65; Plan 90 x /1,25. Для електронної мікроскопії гіпофіз спочатку фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду на 0,1 М фосфатному буфері, дофіксували 1 % розчином OsO₄. Після дегідратації у етанолі зростаючої концентрації та ацетоні матеріал заливали в суміш епону з аралдитом за загальноприйнятими методиками (В.Я. Карупу, 1984; Б. Уикли, 1975). Напівтонкі та ультратонкі зрізи виготовляли на ультрамікротомі SEO-UMC (Суми, Україна). Ультратонкі зрізи контрастували 1 % розчином уранілацетату і цитратом свинцю за Рейнольдсом та досліджували на електронних мікроскопах ПЕМ-125 К (Україна), Phillips (Японія). Ідентифікацію аденоцитів здійснювали відповідно до розмірів, структурних особливостей і розташування гранул в цитоплазмі (В.М. Гордиенко, В.Г. Козырицкий, 1978). Соматотропоцити мали численні електроннощільні гранули найбільших розмірів (500 нм), які рівномірно розташовувалися в цитоплазмі. Гранули гонадотропоцитів значно варіювали за розмірами (200-400 нм) та електронною щільністю. У тиротропоцитів – гранули найдрібніші (150 нм), нечисленні, електроннощільні, переважно розташовані вздовж плазмолем. Для кортикотропоцитів характерні гранули типу «haloed» – з електроннощільним центром, який оточений світлим обвідком.

Морфометричні дослідження проводили з використанням програмного забезпечення «Відеотест – Морфологія» (Посвідчення про офіційну реєстрацію програми для ЕВМ № 990537 від 27 липня 1997 р.).

При проведенні морфометрії визначали: (в умовн. од.)

– на парафінових зрізах: площу поперечного перерізу клітин, ядер – в базофільних аденоцитах. На підставі одержаних даних обчислювали ядерно-клітинне (ЯКС), ядерно-цитоплазматичне (ЯЦС) співвідношення та відсоткове співвідношення базофілів до всіх аденоцитів;

– на напівтонких зрізах: площу профілю капілярів, паренхіми аденогіпофізу – для визначення паренхімо-судинного індексу (ПСІ);

– на електроннограмах: площу профілю клітин (соматотропоцитів, гонадотропоцитів, тиротропоцитів, кортикотропоцитів), їхніх ядер, ядерець, гетерохроматину, мітохондрій, враховуючи особливості їхньої будови (цілісних, із частковим руйнуванням крист),

гормоновмістних гранул (загальну площу, повних, напівпорожніх) та вакуолей. На підставі одержаних даних обчислювали відносну площу (в %), яку займають зазначені органи (стосовно загальної площі поперечного перерізу цитоплазми) та ядерні структури (стосовно загальної площі поперечного перерізу ядра).

Статистичний аналіз результатів проводили за допомогою методів варіаційної статистики (Г.Ф. Лакин, 1990), з використанням критерію Ст'юдента (t). Достовірною вважали імовірність похибки менше 5 % ($p \leq 0,05$). Обробка цифрових значень здійснювалась на комп'ютері з використанням програм "Excel-2003".

Результати дослідження та їх аналіз. Структурна організація аденогіпофізу в різні вікові періоди постнатального розвитку має певні відмінні риси. Відсотковий вміст базофілів зростає з $8,5 \pm 0,48$ % (у 2-міс.) до $10,27 \pm 0,43$ % (у 3-міс.) і $10,68 \pm 0,52$ % (у 4-міс. тварин). З віком збільшується площа поперечного перерізу базофільних клітин на 12,32 % (у 3-міс.), на 15,75 % (у 4-міс.), їх ядер на 12,43 % (у 3-міс.), на 13,7 % (у 4-міс.) з одночасним зменшенням ЯЦС, що свідчить про підвищення функціональної активності і ступеня зрілості клітин. Гемокапіляри мають тонкі чітко контуровані структури стінки, базальна мембрана середньої електронної щільності, рівномірна за товщиною. ПСІ коливається від $25,68 \pm 1,54$ (у 2-міс.) до $23,96 \pm 1,28$ (у 4-міс. мишей).

У соматотропоцитах 3-місячних мишей (у порівнянні з 2-місячними) знижується площа гетерохроматину в 1,22 раза, збільшується кількість і площа ядерців в 1,53 раза, а в деяких клітинах з'являються ядерця кільцеподібної форми, що свідчить про активацію білкового синтезу (Д.С. Саркисов, 1986). У цитоплазмі збільшується площа мітохондрій, наростає кількість ГЕПС, полірибосом і збільшується вміст секреторних гранул в 1,26 раза, відображаючи вищий ступінь диференціації. В 4-місячному віці продовжує знижуватися площа гетерохроматину, однак площа ядерців зменшується у порівнянні з попереднім віковим періодом. Площа мітохондрій і гормоновмістних гранул різко збільшується у порівнянні з 2-місячними (в 1,85 та 2,01 раза відповідно) і 3-місячними тваринами (в 1,6 та 1,59 раза відповідно), що вказує на тривале диференціювання клітин і активний синтез гормонів в них.

Тільки після 3-х місяців гонадотропоцити чітко підрозділяються на темні і світлі клітини та мають велику кількість гормоновмістних гранул. Темні гонадотропоцити відрізняються меншими розмірами клітин і ядер, більшим вмістом гетерохроматину, більшою електронною щільністю цитоплазми, мітохондрій, більшою площею секреторних гранул. З віком, до 3-го і 4-го місяців, відбувається збільшення кількості та розмірів гонадотропоцитів, зниження площі гетерохроматину в 1,25 та 1,68 раза відповідно, збільшення площі ядерців в 1,35 та 1,25 раза відповідно, міграція їх до ядерної мембрани і

тісна взаємодія з ядерними порами, помірне розширення перинуклеарного простору. Це відображує зростання активації ядерного апарату клітин. До 3-го місяця в цитоплазмі знижується площа гормоновмістних гранул в 1,27 раза та відзначена тенденція до зменшення площі мітохондрій, а в 4-місячному віці площа мітохондрій і гормонмістних гранул збільшується, значною мірою, в темних клітинах, що обумовлено завершенням диференціації статевої системи (А.И. Малашенко, 1990).

Вікові зміни ультраструктури тиротропоцитів і кортикотропоцитів односпрямовані. Вже в 2-місячному віці клітини добре диференційовані, в ядрах переважає еухроматин, а ядрця щільно прилягають до ядерної мембрани. Секреторні гранули займають значну площу і мають типове розташування для кожного типу аденоцитів. До 3-го місяця площа ядерця зростає, а до 4-го – істотно не змінюється, навіть спостерігається тенденція до її зменшення. В тиротропоцитах збільшується площа гранул в 1,2 раза, вони розташовуються не тільки безпосередньо до клітинної мембрани, а й на деякій відстані від неї, утворюють 2-3 ряди. У кортикотропоцитах не відзначено істотних змін вмісту органел у цитоплазмі, а площа мітохондрій і гормоновмістних гранул вірогідно не відрізняється від попереднього вікового періоду. Встановлені дані відображають, що вікова активація і диференціація тиротропоцитів і кортикотропоцитів закінчується раніше, ніж гонадотропоцитів і соматотропоцитів і відбувається до 3-го місяця постнатального розвитку.

Хронічна свинцева інтоксикація викликає взаємозалежні і взаємообумовлені зміни в ендокринних клітинах, структурах судинного русла і стромі аденогіпофізу. Відзначений як різний ступінь ураження аденоцитів, у тому числі і серед клітин одного типу, так і залежність змін від тривалості свинцевої інтоксикації. ХСІ протягом 30 діб призводить до різкого набряку стромально-судинного і паренхіматозного компонентів, які супроводжуються дистрофічними, локально некротичними процесами. У гемокапілярах виявлено набряк ендотеліоцитів, розволоknена і нерівномірно потовщена базальна мембрана, значно виражена вазодилатація з розвитком стазів і сладжів еритроцитів. ПСІ знижений на 35,6 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем і складає $16,54 \pm 1,88$ (рис. 1).

Найменший ступінь ураження характерний для соматотропоцитів, в яких переважно ушкоджуються мітохондрії, що на думку багатьох авторів (С.Р. Angle, D.J. Thomas, S.A. Swanson, 1993; М.Е. Legare, R. Barhomi, R.S. Burghardt, 1993), пов'язано з розподілом важких металів саме в мітохондріальній фракції клітин. Оскільки площа гранул вище, ніж у контрольних тварин цього ж віку, можна припустити, що в соматотропоцитах відбувається досить високий рівень синтезу гормону і ці зміни можна розцінювати морфологічним проявом як стадії активації у відповідь на ХСІ при розвитку стресової реакції організму, так і

результатом порушення виведення гормону внаслідок дистрофічних процесів у стромі залози і структурах судин.

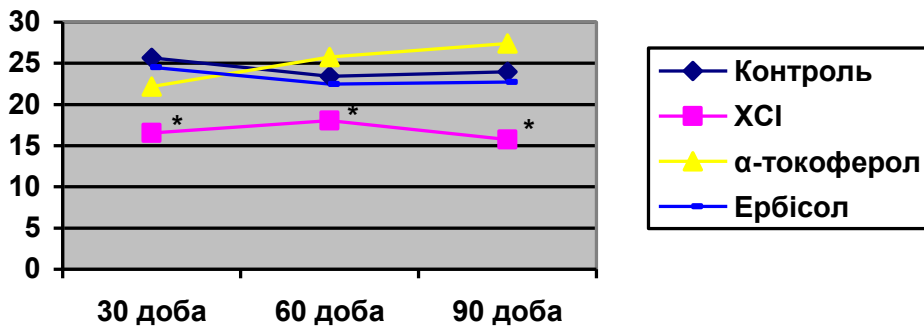


Рис. 1. Динаміка паренхімо-судинного індексу при ХСІ та її фармакорекції.

Примітка: *- відмінності достовірні порівняно з контролем ($p \leq 0,05$).

Найбільш ушкоджуються кортикотропоцити, в яких дистрофічні зміни з майже повним руйнуванням органел переходять в некроз, що обумовлено як безпосередньо мембранотоксичною дією сполук свинцю, так і значним функціональним навантаженням саме на цей тип клітин, що узгоджується з даними літератури щодо ролі АКТГ у реалізації адапційно-компенсаторних реакцій при стресі (В.А. Барабой, Д.А. Сутковой, 1997).

Серед тиротропоцитів і гонадотропоцитів виявляється велика кількість клітин тиреоїдектомії і кастрації. Різке прояснення і збільшення ядер зі зменшенням площі гетерохроматину в 4,73 і 2,41 рази відповідно з віковим контролем, відображає не високу функціональну активність ядерних структур, а свідчить про розвиток дистрофічно-деструктивних процесів в ендокриноцитах, тому що одночасно зменшується площа ядерця в 1,72 і 2,48 рази відповідно в зазначених видах клітин, площа мітохондрій і гормоновмістних гранул у цитоплазмі в 1,83 і 2,04 рази та в 3,18 і 2,74 рази відповідно в цих органелах, при 20-30 кратному збільшенні площі вакуолей в цитоплазмі. Значне ураження тиротропоцитів відображає і більш значну токсичність сполук свинцю для них у зв'язку з підвищенням їх функціонального навантаження в цей віковий період. На цьому тлі наявність клітин з ознаками тиреоїдектомії відображає надлишкову, але неспроможну функціональну активацію тиротропоцитів в аденогіпофізі.

Набряк ендокриноцитів при ХСІ супроводжується різким збільшенням розмірів базофілів на 26,98 % ($p < 0,05$) і їхніх ядер на 23,94% ($p < 0,05$), але величина ЯКС і ЯЦС

істотно не змінюється. Це вказує на порушення діяльності трансмембранних каналів у клітинних і ядерних мембранах. Кількість базофілів збільшується на 12,87 % ($p < 0,05$) порівняно з контролем.

При впливі ХСІ протягом 30 діб виявлені аденоцити з морфологічними ознаками апоптозу, тоді як у контрольних тварин таких змін не знайдено. Це може свідчити про активацію апоптозу при ХСІ, підтверджуючи дослідження (M. Nehez, R. Lorenz, I. Desi, 2000), які встановили генотоксичну дію сполук свинцю, що проявляється нестабільністю хромосом, хромосомними абераціями.

На 60-у добу ХСІ у тварин 2-го покоління в гіпофізі виявлені ознаки активації компенсаторно-приспосувальних і репаративних процесів, однак ступінь їх відрізняється в аденоцитах різного типу. Морфологічні ознаки порушення гемодинаміки значно менші, ніж у попередній термін дослідження. В ендотеліюцитах збільшується кількість цистерн ГЕПС, мітохондрій, рибосом. ПСІ знижений на 22,95 % ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем.

Серед гонадотропоцитів кількість клітин кастрації знижується до 12,6 % від популяції клітин даного типу. 50,6 % становлять клітини з дрібновакуолярною дистрофією цитоплазми, що містять досить значну кількість електроннощільних гормоновмістних гранул. 37,8 % – це клітини із середньовакуолярною гідропічною дистрофією і зниженим вмістом секреторних гранул. Відносно попереднього терміну дослідження ХСІ, спостерігається тенденція до збільшення загальної площі мітохондрій, площа мітохондрій зі збереженою структурою зростає в 5,89 рази, площа гормоновмістних гранул збільшується в 1,48 рази і спостерігається виражена тенденція до збільшення площі повних гранул, але у порівнянні з контролем, зберігається достовірне зменшення площі мітохондрій і гранул (в 1,75 та 1,47 рази відповідно). Таким чином, основна частина гонадотропоцитів має ознаки активації внутрішньоклітинної регенерації, які призводять до відновлення їх ультраструктури та збільшення вмісту органел.

Більша частина соматотропоцитів (47,1 %) має гідропічні зміни середнього ступеня з утворенням дрібних і середньої величини вакуолей. 23,49 % соматотропоцитів мають добре збережені структури і відрізняються вищою електронною щільністю ядра і цитоплазми (темні клітини). Близько 29,41 % соматотропоцитів піддаються більш значним дистрофічним змінам: цистерни ГЕПС різко розширені, частково зруйновані та продовжуються у великі вакуолі, цитоплазма набуває вигляду сот. Кількість гормоновмістних гранул знижена, серед них 25,43 % – дрібні і напівпорожні.

Серед тиротропоцитів 9,5 % мають добре збережені органели, 16,7 % зберігають ознаки клітин тиреоїдектомії, а в основній частині ендокриноцитів виявляються зміни середнього ступеня. Зустрічаються поодинокі молоді тиротропоцити з великим лопасним

ядром, незначною кількістю секреторних гранул, що мають типову будову та розташування в цитоплазмі. Наявність таких клітин можна розглядати як результат активації клітинної регенерації і диференціації. Це підтверджує і збільшення кількості базофілів у порівнянні з віковим контролем на 15,57 % ($p < 0,05$).

Основну частину кортикотропоцитів становлять клітини із середньовакуолярною гідропічною дистрофією цитоплазми і зниженим вмістом секреторних гранул. Незважаючи на покращення ультраструктури клітин, величина і кількість ядерців, загальна площа мітохондрій залишаються зменшеними у порівнянні з контролем.

Морфологічні зміни в аденогіпофізі на 90-у добу ХСІ свідчать про зрив компенсаторно-приспосувальних процесів. Ознаки порушення гемодинаміки в цей термін дослідження максимальні: значний набряк ендотеліоцитів, зростання стазів і сладжів еритроцитів. ПСІ знижений на 34,35 % ($p < 0,05$) у порівнянні з контролем. Все це призводить до виникнення вторинних альтеративних змін і поглибленню гіпоксії, яка є одним із пускових механізмів активації фібрилогенезу.

В аденоцитах збільшується ступінь вакуолізації цитоплазми, ступінь руйнування органел зі зменшенням загальної площі, насамперед, мітохондрій, гормоновмістних гранул. Зміни ядер, що проявляються просвітлінням каріоплазми, зменшенням площі ядерців і зниженням їхньої електронної щільності, вказують на пригнічення білок-синтетичної активності клітин.

У цей період дослідження найбільший ступінь ураження характерний для гонадотропоцитів, серед яких зникають клітини із помірно вираженими дистрофічними змінами. Більша частина, маючи ознаки балонної дистрофії, формує клітини кастрації. Кількість темних гонадотропоцитів знижується. Морфометричні дані підтверджують зазначені положення: площа ядерців зменшується в гонадотропоцитах в 2,75 рази, тоді як в інших аденоцитах – в 1,72 (в соматотропоцитах) – 2,46 рази (в кортикотропоцитах). Вакуолізація цитоплазми гонадотропоцитів зростає в 40,32 рази у порівнянні з відповідним віковим контролем, тоді як в інших видах клітин – в 13,06 (в тиротропоцитах) – 8,95 рази (в кортикотропоцитах); зниження площі гормоновмістних гранул також значніше (в 5,94 рази), ніж в інших клітинах: в 1,52 раза – в соматотропоцитах, майже в 5 разів – в тиротропоцитах; зниження площі мітохондрій – майже в 7 разів, тоді як в соматотропоцитах – в 2,46 рази. Але поява клітин в стадії мітозу одночасно, свідчить і про високу пластичність паренхіми передньої частки гіпофізу. У соматотропоцитах виявлена найкраща збереженість всіх органел у порівнянні з іншими типами аденоцитів.

Таким чином, у відповідь на хронічну свинцеву інтоксикацію організм реалізує цілий комплекс взаємозалежних компенсаторних і адаптаційних процесів в паренхімі, стромі і судинному руслі передньої частки гіпофізу. Явна недостатність цих процесів

супроводжується розвитком дистрофічних і деструктивних змін, які хвилеподібно протікають і прогресують наприкінці дослідження.

Введення α -токоферолу при експериментальній ХСІ сприяє істотно меншому ушкодженню як паренхіми, так і структур судинного русла. Встановлений при ХСІ різний ступінь ушкодження ультраструктури аденцитів зберігається і при застосуванні α -токоферолу.

Захисний ефект α -токоферолу проявляється кращою збереженістю структур, які забезпечують білковий синтез у клітинах. В ендокриноцитах збільшується площа ядерць: на 30-у добу в 1,5 – 1,89 рази і найбільш значно в тиротропоцитах; на 60-у добу – від 1,28 рази (у тиротропоцитах) до 2,74 рази (у гонадотропоцитах). На 90-у добу збільшення площі ядерць приблизно однакове в гонадотропоцитах (в 2,54 рази), в тиротропоцитах (в 2,63 рази) і в кортикотропоцитах (в 2,19 рази), тоді як у соматотропоцитах зберігається деяке відставання в збільшенні ядерць (в 1,29 рази) у порівнянні з дією ХСІ. Таким чином, з'являється характерна риса: соматотропоцити, ультраструктура яких найменше ушкоджується при ХСІ, відповідно і в меншій мірі змінюють розміри ядерць. Це знаходить підтвердження в класичних дослідженнях (Д. С. Саркисов із соавт., 1986), які відображають кореляцію структури і функціональної активності ядерць із інтенсивністю білкового синтезу і активністю внутрішньоклітинної регенерації.

Застосування α -токоферолу при ХСІ сприяє збереженості всіх мембранних структур. Загальна площа перерізу мітохондрій у тиротропоцитах, гонадотропоцитах і кортикотропоцитах на 30-у добу значно більша (в 1,31 – 2,2 рази), ніж при ХСІ без коректорів. У соматотропоцитах не відзначено достовірної різниці в площі мітохондрій, однак площа мітохондрій з добре збереженими кристами в 2,46 рази більша, ніж при ХСІ. На 60-у добу – збільшується площа мітохондрій в ендокриноцитах всіх видів в 1,11 – 3,07 рази, а на 90-у добу – в 1,93 – 7,14 рази. У порівнянні ж з віковим контролем площа мітохондрій у кортикотропоцитах залишається вірогідно зменшеною в усі періоди дослідження (в 1,31 – 1,61 рази). У соматотропоцитах і тиротропоцитах цей показник вірогідно знижується (в 1,2 – 1,26 рази відповідно) лише на 90-у добу дослідження.

На 60-у добу найбільш виражений захисний вплив α -токоферолу чинить на ультраструктуру гонадотропоцитів. Площа мітохондрій збільшується в 3,07 рази у порівнянні з ХСІ і в 1,75 рази у порівнянні з контролем. Ступінь вакуолізації цитоплазми знижується в 10,8 рази у порівнянні з ХСІ.

На 90-у добу наростає товщина сполучнотканних прошарків уздовж судин, що затруднює виведення із клітин вмісту секреторних гранул. ПСІ збільшується на 10,14 % ($p > 0,05$) у порівнянні з контролем за рахунок зменшення площі судинного русла. Між сусідніми

ендокриноцитами збільшується ширина міжклітинного простору, і вільні поверхні аденоцитів формують мікрворсинки, що можливо, відображає утворення альтернативного шляху виведення гормонів із секреторних клітин у результаті порушення цього процесу звичайним шляхом через стінку гемокапілярів.

Введення ербісолу при ХСІ сприяє кращому збереженню структури аденогіпофізу в усі терміни експерименту. Це підтверджується кількісними змінами ультраструктури ядер ендокриноцитів: вірогідно зростає площа ядерець в аденоцитах всіх типів і в усі досліджені строки в порівнянні із ХСІ без застосування препаратів. Навіть у порівнянні з даними контролю площа ядерець більша на 30-у добу в усіх типах аденоцитів, крім кортикотропоцитів. Цей показник поступово зменшується на 60 - 90 добу, варіюючи між достовірними значеннями і тенденцією до зниження в різних видах аденоцитів. У порівнянні з даними, отриманими при ХСІ з застосуванням α -токоферолу, введення ербісолу при ХСІ вірогідно збільшує площу ядерець тільки на 30-у добу (серед кортикотропоцитів і тиротропоцитів різниця несуттєва); а на 60-у і 90-у добу відзначена лише тенденція до зміни площі ядерець.

Характерна динаміка морфологічних змін і ультраструктури цитоплазми ендокриноцитів: відзначається краща збереженість всіх органел, площа мітохондрій і гранул вірогідно не відрізняється від контролю (крім кортикотропоцитів). Зміни найчастіше представлені дрібною вакуолізацією цитоплазми аденоцитів. Площа вакуолей хоч і знижується в порівнянні із ХСІ без застосування коректорів, однак залишається більш значною в усі терміни дослідження в порівнянні з контролем. При введенні ербісолу площа цитоплазми, яку займають гормономістні гранули, істотно менша і ця різниця найбільш виражена на 90-у добу у порівнянні із ХСІ і застосуванням α -токоферолу. Ультраструктура капілярів відрізняється кращою збереженістю протягом усього періоду дослідження. Відзначено лише незначне потовщення і розпушення базальної мембрани, в ендотеліоцитах помірно знижується вміст органел. Явища стазів і сладжів еритроцитів менш виражені, ніж при ХСІ без застосування коректорів. ПСІ достовірно не відрізняється від даних контролю в усі терміни дослідження.

Таким чином, застосування ербісолу сприяє істотно меншим дистрофічним і деструктивним змінам всіх типів аденоцитів і структур судинного русла. Найбільш виражений захисний ефект має прояву на 60-у добу ХСІ, що, можливо, обумовлено не тільки його антиоксидантними властивостями, але і здатністю регулювати процеси репарації на геномному рівні (П.Н. Боднар, Н.И. Лопушенко, 1999).

ВИСНОВКИ

У дисертації представлено нове рішення актуального наукового завдання, пов'язаного з важливою проблемою сучасної екологічної гістології - впливу токсичних сполук на органно-тканинні системи. В умовах хронічної свинцевої інтоксикації вивчені динаміка ультраструктурних змін, характер репаративних процесів в аденогіпофізі (ендокриноцити, строма, судинні складові), дано обґрунтування можливості застосування антиоксидантних препаратів з метою профілактики і терапії свинцевої інтоксикації.

1. Період статевого дозрівання (2 міс.) характеризується ультраструктурними особливостями в різних аденоцитах: тиротропоцити і кортикотропоцити достатньо диференційовані, у соматотропоцитах і гонадотропоцитах сформувалася система органел білкового синтезу з наявністю великих ядерець, ергастоплазми, близьких контактів ГЕПС із диктіосомами КГ. Однак надалі ця система буде підсилюватися в 3- і 4-місячних тварин за рахунок збільшення площі секреторних гранул і мітохондрій.

2. У тварин 2-го покоління хронічна свинцева інтоксикація веде до комплексних морфологічних змін гіпофізарних структур – паренхіми, строми, судинного русла з характерної стадійністю і різним ступенем ураження різних видів ендокриноцитів. Спостерігаються якісні перебудови і кількісні зрушення вмісту органел в ендокриноцитах. Найбільш уразливі мітохондрії, відповідальні за енергопродукцію. Ступінь ураження мембранних органел корелює з типом ендокриноцитів і терміном хронічної свинцевої інтоксикації. Найменш виражені деструктивні зміни виявлені в темних ендокриноцитах різного виду.

3. На 30-у добу ХСІ в кортикотропоцитах, тиротропоцитах і гонадотропоцитах виявлені найбільш значні дистрофічні і некротичні зміни, що супроводжуються ознаками середньовакуолярної гідропічної дистрофії з наступною деструкцією переважно мембранних органел і різким зниженням площі гормонівмістних гранул (в 2,74–4,8 рази). Багато ендокриноцитів піддаються балонній дистрофії, у них майже повністю зникають органели, формуються клітини кастрації і тиреоїдектомії. Поодинокі ендокриноцити піддаються некротичним змінам, а в окремих клітинах виявлені морфологічні ознаки апоптозу.

4. Протягом усього періоду дослідження аденогіпофізу в соматотропоцитах відзначена найкраща збереженість всіх ультраструктур. До 90-ї доби хронічної свинцевої інтоксикації площа мітохондрій і гормонівмістних гранул знижується в 2,46 і 1,52 рази відповідно, поліморфізм їхніх розмірів зростає, а вакуолізація цитоплазми збільшується у порівнянні з контролем. Темні соматотропоцити мають істотно менший ступінь ураження всіх органел.

5. Встановлена стадійність розвитку морфологічних змін ендокриноцитів у передній частці гіпофізу. Стадія напруги розвивається на 30-у добу хронічної свинцевої інтоксикації і

характеризується тотальними дистрофічними змінами ендокриноцитів, формуванням клітин з ознаками тиреоїдектомії і кастрації. До 60-ї доби провідними стають репаративні процеси, що відображають формування 2-ї стадії відносної резистентності: в ендокриноцитах збільшуються ядрця, вміст мембранних органел, зростає площа перерізу мітохондрій і секреторних гранул. До 90-ї доби розвивається 3-я стадія – виснаження компенсаторно-приспосувальних і адаптаційних процесів, із пригніченням внутрішньоклітинної регенерації, поглибленням дистрофічних і некротичних змін ендокриноцитів.

6. Застосування α -токоферолу при хронічній свинцевій інтоксикації істотно зменшує ушкодження паренхіми і судинного русла аденогіпофізу при збереженні стадійності протікання дистрофічних змін. В ендокриноцитах це проявляється кращою збереженістю всіх компонентів білок-синтезуючого апарата клітин, мітохондрій, а також більшим вмістом секреторних гранул. Ступінь виразності захисної дії α -токоферолу знижується зі збільшенням тривалості свинцевої інтоксикації.

7. Тривале введення α -токоферолу при хронічній свинцевій інтоксикації призводить до посилення сполучнотканинних стромальних елементів за рахунок стовщення прошарків уздовж судин. Формування розширених міжклітинних просторів з утворенням значної кількості мікрворсинок на вільній поверхні аденоцитів вказує на формування альтернативних шляхів виділення гормонів з них.

8. Введення ербісолу сприяє кращому збереженню ультраструктури судинного русла і всіх видів ендокриноцитів. Прогресивно і достовірно зростає площа ядерць, мітохондрій, гормономістних гранул з найбільш вираженим ефектом на 60-у добу свинцевої інтоксикації. Площа вакуолей хоч і знижується у порівнянні із свинцевою інтоксикацією без застосування коректорів, однак залишається вище в усі терміни дослідження порівняно з контролем.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Одержані експериментальні дані дозволяють прогнозувати динаміку і ступінь вираженості змін в аденогіпофізі при ХСІ у різні вікові періоди.

2. Результати фундаментального морфологічного дослідження можуть бути використані як теоретичне обґрунтування для розробки відповідних профілактичних і лікувальних заходів, спрямованих на коригування виникаючих змін в аденогіпофізі при ХСІ.

3. Дані дослідження можуть бути застосовані в токсикологічних відділеннях, наукових лабораторіях, а також використані при вивченні відповідних розділів на кафедрах гістології, анатомії, патологічної анатомії, фармакології та гігієни з екологією.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Структурно-функциональные изменения органов эндокринной и репродуктивной систем при хронической свинцовой интоксикации / [Н.К. Каширина, Н.Ю. Андыбура, Т.Е. Нарбутова, О.В. Рогозина] // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 34–38. *(Здобувачем проведено аналіз літератури, зібрано матеріал, особисто описані отримані результати щодо аденогіпофізу).*
2. Каширина Н.К. Структурно-функциональные изменения кортикотропоцитов аденогипофиза и пучковой зоны коры надпочечников при хронической свинцовой интоксикации / Н.К. Каширина, Н.Ю. Андыбура, О.В. Рогозина // Таврический медико-биологический вестник. – 2005. – Т. 8, № 3. – С. 48–51. *(Здобувачем проведено експериментальні дослідження, зроблено цифрові фотознімки зрізів, опис гістологічних і електронномікроскопічних препаратів аденогіпофізу).*
3. Каширина Н.К. Морфологический анализ ультраструктуры тиротропоцитов аденогипофиза в обычных условиях окружающей среды и при хронической свинцовой интоксикации / Н.К. Каширина, О.В. Рогозина // Український морфологічний альманах. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 78–81.
4. Каширина Н.К. Ультраструктурний та морфометричний аналіз гонадотропоцитів гіпофізу під впливом хронічної свинцевої інтоксикації / Н.К. Каширина, О.В. Рогозіна // Вісник наукових досліджень. – 2006. – № 3 (44). – С. 126–128.
5. Каширина Н.К. Ультраструктурный анализ гонадотропоцитов аденогипофиза в условиях окружающей среды, при хронической свинцовой интоксикации и корригировании ее влияния токоферолом / Н.К. Каширина, О.В. Рогозина // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – Т. 9, № 3. – С. 78–82.
6. Каширина Н.К. Возрастные аспекты ультраструктуры гонадотропоцитов аденогипофиза / Н.К. Каширина, О.В. Рогозина // Вісник морфології. – 2006. – № 12 (2). – С. 260–263.
7. Рогозина О.В. Эффективность применения токоферола и эрбисола при хронической свинцовой интоксикации / О.В. Рогозина, Н.К. Каширина // Вісник морфології. – 2007. – №13 (2). – С. 224–227.
8. Рогозіна О.В. Морфометрична характеристика органів ендокринної системи при хронічній свинцевій інтоксикації / О.В. Рогозіна, Н.Ю. Андибура // 9-й міжнародний медичний конгрес студентів і молодих учених: матер. конгр., 21-22 квітня 2005. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2005. – С. 171. *(Здобувачем здійснено опис гістологічних і електронномікроскопічних препаратів аденогіпофізу, зроблено морфометричний аналіз із статистичною обробкою отриманих результатів).*

9. Каширина Н.К. Системное влияние хронической свинцовой интоксикации на эндокринную систему / Н.К. Каширина, Н.Ю. Андыбура, О.В. Рогозина // Новые информационные технологии в медицине, биологии, фармакологии и экологии: матер. XIII междунар. конф. – Гурзуф, 2005. – С. 311–312. *(Здобувачем проведено гістологічне дослідження аденогіпофізу, аналіз одержаних даних, технічна підготовка до друку).*
10. Рогозина О.В. Морфология аденогипофиза при хронической свинцовой интоксикации / О.В. Рогозина // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения: тр. Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2005. – Т. 141, Ч. VI. – С. 123.
11. Kashirina N.K. Ultrastructural changes of adenohypophysis somatotrophs with the age / N.K. Kashirina, O.V. Rogozina // Сучасні наукові дослідження – 2006: матер. II міжнарод. наук.-практ. конф. – Дніпропетровськ, 2006. – Т. 13. – С. 102–104.
12. Рогозина О.В. Эффективность применения эрбисола при хронической свинцовой интоксикации / О.В. Рогозина, Е.А. Сыромятников // Теоретические и практические аспекты современной медицины: матер. 79-й межвуз. научно-практ. конф. студентов и молодых ученых Крым. гос. мед. ун-та им. С.И. Георгиевского. – Симферополь, 2007. – С. 10–11. *(Здобувачем проведено морфометричне дослідження, узагальнення результатів, сформульовані висновки).*

АНОТАЦІЯ

Рогозіна О.В. Вікові зміни передньої частки гіпофізу за звичайних умов середовища, при хронічній свинцевій інтоксикації та застосуванні коригуючих засобів.
– Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.09 – гістологія, цитологія, ембріологія. – Кримський державний медичний університет ім. С.І. Георгієвського МОЗ України, Сімферополь, 2008.

Дисертація присвячена вивченню вікових змін в аденогіпофізі в звичайних умовах середовища, під впливом хронічної свинцевої інтоксикації та при застосуванні фармакологічних препаратів. За допомогою комплексу морфологічних методів (світлова, електронна мікроскопія, морфометрія) проаналізовано вікові особливості будови аденоцитів, встановлено, що хронічна свинцева інтоксикація викликає як дистрофічні та деструктивні зміни аденогіпофізу, так і репаративні процеси, ступінь яких залежить від тривалості надходження ацетату свинцю. Проведені дослідження виявили кількісні показники, які характеризують ушкодження і відповідні адаптаційні реакції, забезпечують фазність реагування аденоцитів. Застосування α -токоферолу при свинцевій інтоксикації значно

зменшує деструктивні зміни, але найбільшу протекторну дію на структуру аденогіпофізу забезпечує ербісол.

Ключові слова: аденогіпофіз, морфологія, свинець, α -токоферол, ербісол.

АННОТАЦІЯ

Рогозина О.В. Возрастные изменения передней доли гипофиза в обычных средовых условиях, при хронической свинцовой интоксикации и применении корректирующих препаратов. – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.09 – гистология, цитология, эмбриология. – Крымский государственный медицинский университет им. С.И. Георгиевского, МЗ Украины, Симферополь, 2008.

Диссертация посвящена изучению возрастных особенностей, развивающихся в аденогипофизе в обычных условиях окружающей среды, при введении ацетата свинца и коррекции изменений фармакологическими препаратами. Экспериментальное исследование проведено на 72 мышах-самцах второго поколения линии BALB/c. С помощью современных методов (электронной микроскопии, морфометрии с использованием оптического анализатора изображения) установлено, что возрастная активация и дифференцировка тиротропоцитов и кортикотропоцитов заканчивается раньше, чем у гонадотропоцитов и соматотропоцитов и происходит к 3-му месяцу постнатального развития.

ХСИ в передней доле гипофиза вызывает взаимосвязанные и взаимообусловленные изменения в эндокринных клетках, структурах сосудистого русла и строме железы. Отмечена как различная степень поражения аденоцитов, так и зависимость изменений от длительности свинцовой интоксикации. ХСИ в течение 30 сут приводит к резкому отеку стромально-сосудистого и паренхиматозного компонентов. Наименьшая степень и тяжесть поражения характерна для соматотропоцитов, у которых преимущественно повреждаются митохондрии, наиболее выраженные изменения отмечены в кортикотропоцитах, которые подвергаются не только дистрофическим, но и некротическим изменениям с разрывом и деструкцией клеток этого типа. Среди тиротропоцитов и гонадотропоцитов обнаруживается большое число клеток тиреоидэктомии и кастрации. Выявлены дистрофические изменения эндотелиоцитов, морфологические признаки нарушения гемодинамики в виде стаза и сладжа эритроцитов.

На 60-е сутки ХСИ в эндокриноцитах передней доли гипофиза отмечены признаки активации компенсаторно-приспособительных и репаративных процессов. Среди гонадотропоцитов число клеток кастрации снижается, а основную часть составляют клетки с

мелковакуолярной дистрофией цитоплазмы. В большей части тиротропоцитов обнаруживаются изменения средней тяжести, встречаются одиночные молодые клетки.

Морфологические изменения паренхимы передней доли гипофиза на 90-е сутки ХСИ свидетельствуют о срыве компенсаторно-приспособительных процессов. Во всех типах эндокриноцитов увеличивается вакуолизация цитоплазмы, степень разрушения органелл со снижением общей площади митохондрий, гормонсодержащих гранул. Наибольшая степень поражения характерна для гонадотропоцитов, среди которых исчезают клетки с умеренно выраженными дистрофическими изменениями и большая часть клеток имеет признаки баллонной дистрофии. В соматотропоцитах обнаружена лучшая сохранность всех органелл по сравнению с другими типами эндокриноцитов.

Применение α -токоферола при ХСИ способствует существенно меньшему повреждению как паренхимы, так и структур сосудистого русла гипофиза, при этом сохраняется стадийность протекания дистрофических изменений. Несмотря на сохранение признаков нарушения гемодинамики (стазы, дилатация гемокапилляров, гидропия эндотелиоцитов), степень их выраженности намного меньше, чем у животных подвергавшихся воздействию ацетата свинца без применения корректоров. Ультраструктура аденоцитов сохраняется значительно лучше, хотя обнаруживаются умеренные гидропические изменения, отсутствуют некротически измененные клетки. Установлено, что степень защитного действия α -токоферола зависит от длительности свинцовой интоксикации и на поздних сроках приводит к формированию утолщенных прослоек соединительной ткани вокруг сосудов.

Наиболее выраженным протекторным эффектом при хронической свинцовой интоксикации обладает эрбисол, который способствует существенно меньшим дистрофическим и деструктивным изменениям всех типов эндокриноцитов и хорошей сохранности структур микроциркуляторного русла аденогипофиза. Максимально выражен защитный эффект на 60-е сутки эксперимента. Изменения чаще всего представлены мелкой вакуолизацией цитоплазмы аденоцитов. Площадь вакуолей хоть и снижается по сравнению с ХСИ без применения корректоров, однако остается выше во все сроки исследования по сравнению с контролем.

Ключевые слова: аденогипофиз, морфология, свинец, α -токоферол, эрбисол.

SUMMARY

Rogozina O.V. Age changes of adenohipophysys under the normal environmental condition, the cronic lead intoxication and during correction. – Manuscript.

Thesis for scientific degree of Candidate of Medical Sciences in speciality 14.03.09 – histology, cytology, embryology. – Crimean State Medical University named after S.I. Georgievsky MPH of Ukraine, Simferopol, 2008.

The dissertation is devoted to studying of the age changes of adenohipophysis under the normal condition, the cronic lead intoxication and its pharmacorrection. Using the complex methods (light and electron microscopy, morphometry) the age features were analysed, is established that the chronic lead intoxication causes as dystrophic and destructive changes of adenohipophysis and regenerative processes. The degree of the changes depends on duration of administration of lead to the organism. It has been determined quantitative indeces characterizing damage and compensation processes in adenohipophysis. α -tocopherol application considerably reduces destructive changes, but erbisol provides the most protective effect on all structures of adenohipophysis.

Key words: adenohipophysis, morphology, lead, α -tocopherol, erbisol.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АКТГ – адренкортикотропний гормон

ГЕПС – гранулярна ендоплазматична сітка

ДНК – дезоксирибонуклеїнова кислота

ПСІ – паренхімо-судинний індекс

ХСІ – хронічна свинцева інтоксикація

ЯКС – ядерно-клітинне співвідношення

ЯЦС – ядерно-цитоплазматичне співвідношення