УДК 615.916’1:546.47/49-06:616.36-092]-092.9

**Є. Б. Дмухальська**
*ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО*

# СТРУКТУРНІ ЗМІНИ ВНУТРІШНІХ ОРГАНІВ У МОЛОДИХ ЩУРІВ, УРАЖЕНИХ СОЛЯМИ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ ТА ФОСФОРОРГАНІЧНИМИ ПЕСТИЦИДАМИ

*Встановлено, що пошкоджувальна дія плюмбум ацетату, купрум сульфату, гліфосату викликає суттєві зміни морфології тканин, а саме дистрофію паренхіматозних клітин, некротичні процеси та застійні явища в печінці, нирках і серці.*

КЛЮЧОВІ СЛОВА: **морфофункціональні властивості, плюмбум ацетат, купрум сульфат, гліфосат, хронічна дія, щури.**

ВСТУП. На сьогодні все більшого значення набуває дія несприятливих екологічних факторів на здоров’я людини. У різних сферах життєдіяльності людина контактує зі значною кількістю хімічних речовин, які, впливаючи тривалий час на організм у малих дозах і концентраціях, можуть кумулюватись у тканинах та проявляти пошкоджувальну дію. Інтенсивний розвиток промисловості, розширення асортименту хімічних речовин, які використовують у сільському господарстві, призвели до забруднення довкілля цілим комплексом шкідливих для здоров’я населення хімічних факторів. За сучасних умов організм зазнає впливу різноманітних екоантропогенних факторів. Причому в більшості регіонів їх кількість постійно зростає і вміст перевищує гранично допустиму концентрацію, що має несприятливий вплив на здоров’я населення [4, 6]. Серед цих факторів важливе місце посідають солі важких металів. Вони потрапляють в організм багатьма шляхами, спричиняючи різні за механізмом і походженням патологічні процеси. Результати гігієнічних і клінічних спостережень свідчать про те, що сполуки важких металів можуть викликати зміни функцій метаболізму та структури ряду органів і систем, таким чином підвищуючи рівень захворюваності [1, 2, 10].

Іншим поширеним джерелом забруднення навколишнього середовища є отрутохімікати і мінеральні добрива, які застосовують у сільському господарстві, а саме гліфосат – неселективний гербіцид системної дії, який широко використовують у світі на ґрунтах для посівів великого спектра сільськогосподарських культур, в садках і парках, у водному і лісовому господарстві [3, 6]. Пестициди, як і іони важких металів, здатні накопичуватися в організмі, пригнічувати функції систем, викликати морфологічні порушення органів і тканин [6, 7].

На сьогодні особливий інтерес викликають ефекти комбінованого впливу різних за природою факторів, оскільки за реальних умов забруднення довкілля така комбінована дія є поширенішою, ніж ізольовані впливи того чи іншого чинника. Тому метою даного дослідження було вивчити структурні зміни в органах статевонезрілих щурів при комбінованій дії малих доз плюмбум ацетату, купрум сульфату та гліфосату у формі раундапу.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. З метою вивчення особливостей комбінованої дії плюмбум ацетату, купрум сульфату, гліфосату використовували білих статевонезрілих (молодих масою 70–90 г і віком 2–3 міс.) безпородних щурів-самців, яких утримували на стандартному раціоні віварію.

Субхронічне ураження викликали шляхом 30-денного внутрішньошлункового введення щурам водного розчину плюмбум ацетату в дозі 11 мг/кг маси тіла (1/20 $LD_{50}$), купрум сульфату в дозі 13 мг/кг маси тіла (1/20 $LD_{50}$), гліфосату в дозі 250 мг/кг маси тіла (1/20 $LD_{50}$) [5]. Інтактним тваринам вводили питну водопровідну дехлоровану воду. Всіх піддослідних тварин було поділено на такі групи: 1-ша – інтактні (контрольні); 2-га – уражені купрум сульфатом, плюмбум ацетатом, гліфосатом одночасно.

© Є. Б. Дмухальська, 2015.

Під час виконання досліджень тварини перебували у віварії за умов підтримки постійної температури та вологості. Утримували щурів і проводили всі експерименти відповідно до національних та міжнародних рекомендацій щодо гуманного поводження з лабораторними тваринами, зокрема Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [8].

Органи для дослідження забирали одразу після евтаназії та фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну. При виконанні морфологічних досліджень було використано загальноприйняті гістологічні методики [9]. Гістологічні препарати вивчали після забарвлення гематоксиліном і еозином за допомогою світлового мікроскопа OLYMPUS CX 21 при збільшенні в 160 та 320 разів. Найбільш демонстративні гістологічні препарати фотографували за допомогою відеокамери VISION Color CCD Camera і програми Inter Video Win DVR.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Мікроскопічне дослідження міокарда молодих тварин, уражених плюмбум ацетатом, купрум сульфатом, гліфосатом, показало перш за все суттєві порушення гемодинаміки, які стосувалися всіх ланок гемоциркуляторного русла. Так, у капілярах на поздовжніх зрізах маніфестували ознаки стазу – феномен “монетних стовпчиків”. Спостерігали системну дилатацію венозного коліна. Різко розширені просвіти венул та дрібних вен були заповнені кров’ю. Поряд із цим мали місце явні прояви порушення реологічних властивостей крові – стаз і сладж еритроцитів, їх пристінкова агрегація. Подекуди еритроцити просякали судинну стінку, формуючи невеликі перивазальні крововиливи. В артеріальній ланці виявляли подібні зміни, але вони мали переважно локальний характер. Стінки артеріол і дрібних артерій потовщувалися за рахунок плазматичного просякання, яке, у свою чергу, зумовлювалося патологією ендотеліальної вистілки. Ендотеліоцити набували округлої форми, випиналися в просвіт судин. На багатьох ділянках злущені клітини наповзали одна на одну, “оголюючи” базальну мембрану та створюючи передумови для плазморагії (рис. 1).

Паралельно описані зміни поєднувалися з поліморфноклітинною чи лімфоцитарною інфільтрацією судинних стінок.

Інтерстиціальна тканина міокарда, особливо навколо судин, потовщувалася і розпушувалася набряком. Транссудації рідини в цьому випадку сприяли застій крові та підвищення проникності судинної стінки на тлі гіпоксії. Набряк мав тенденцію до поширення на міжклітинну строму. Проте слід зауважити, що на багатьох ділянках досліджуваних зрізів виявляли колапс строми.

Найбільших структурних змін зазнавав скоротливий апарат міокарда молодих щурів – кардіоміоцити. У місцях їх компактного розміщення межі клітин розмивалися та нечітко розрізнялися. Цитоплазма забарвлювалася нерівномірно, що надавало загальній гістологічній картині мозаїчного характеру. Поперечна посмугованість слабо розрізнялася, була переривчастою або повністю відсутньою. Нерівномірно забарвлена цитоплазма мала зернистий вигляд. Часто зерна зливалися у грудочки різних розмірів, а сама цитоплазма розпадалася. На поздовжніх зрізах чітко спостерігалися хвилеподібна деформація кардіоміоцитів та осередкова фрагментація (рис. 2).

У зонах найбільшого пошкодження виявляли поліморфноклітинні інфільтрати (рис. 3). При таких структурних змінах саркоплазми ядра

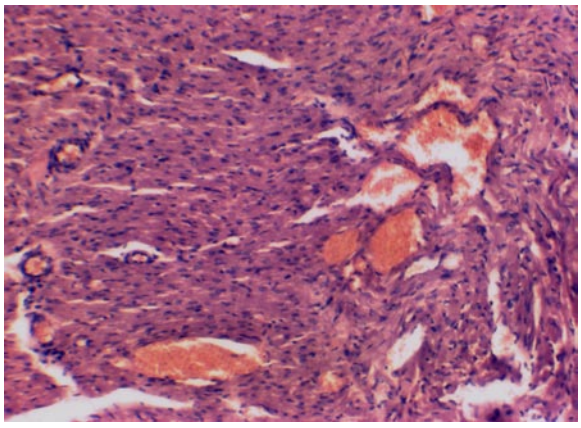

Рис. 1. Дилатація та повнокров’я судинного русла міокарда молодого щура, сладж та пристінкова агрегація еритроцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 10. Об. 20.

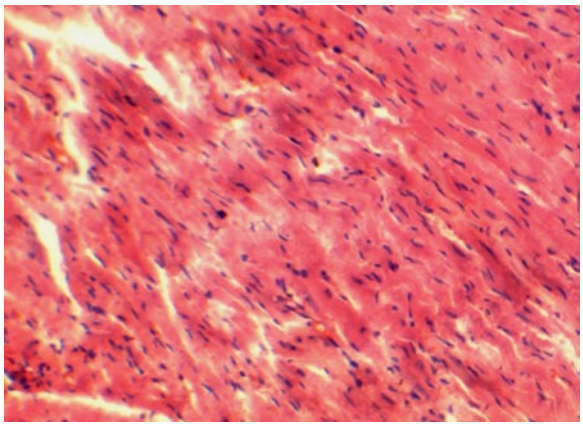

Рис. 2. Хвилеподібна деформація ходу кардіоміоцитів, осередкова фрагментація та грибковий розпад цитоплазми в міокарді молодого щура. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 10. Об. 20.

теж характеризувалися поліморфізмом: на просторих ділянках візуалізувалися пікнотичні ядра, зрідка вони були відсутні.

Дослідження структурної організації тканини нирок молодих щурів також показало наявність суттєвих патоморфологічних порушень як стромальних, так і паренхіматозних компонентів. Маніфестували розлади кровообігу. Як і в міокарді, активно реагувало мікроциркуляторне русло, судини якого дилатували та були переповнені кров'ю. Приєднувалися ознаки порушення гемореології – стаз та сладж еритроцитів. Однак такі прояви не були системними. У межах одного органа ділянки повнокров'я чергувалися з ділянками зниженого кровонаповнення. У ряді випадків розлади гемодинаміки набували характеру шокових – судини кіркового шару різко ставали малокровними, судини мозкового шару, зокрема пірамід, – різко повнокровними аж до геморагічного просякання стінок судин. Такі гемодинамічні порушення супроводжувалися виразним стромальним набряком. Клубочки мали різні розміри, що було зумовлено рівнем їх кровонаповнення і станом мезангіуму. Клубочки з повнокровними капілярами та розширеним набряком мезангіуму займали весь простір капсули Шумлянського–Боумена (рис. 4).

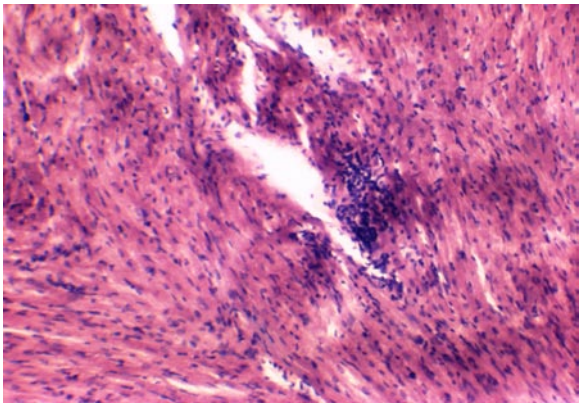

Рис. 3. Поліморфноклітинний інфільтрат у міокарді молодого щура. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 10. Об. 20.

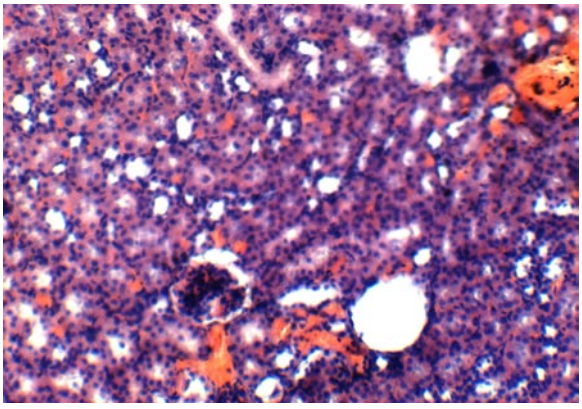

Рис. 4. Гіперемія дилатованих судин кіркового шару нирки молодого щура. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 10. Об. 20.

Найбільш глибокі структурні зміни спостерігали зі сторони паренхіматозного компонента нефронів. Імовірно, що пошкодження виникло внаслідок поєднання прямого токсичного впливу та опосередкованого гіпоксичного ураження. Але навіть у межах одного органа ці зміни різнилися за своєю інтенсивністю. Так, у багатьох полях зору епітеліоцити різко набухали, перекриваючи просвіти канальців. При цьому їх цитоплазма ставала зернистою або розпадалася на грудочки. В інших місцях апікальна десквамація призводила до розширення просвітів канальців. Часто в таких розширених просвітах містилися зернисті чи аморфні еозинофільні маси. Нерідко клітини були відділені від базальної мембрани й одна від одної. У деяких випадках клітини втрачали чіткі контури, цитоплазма вакуолізовувалася, ядра ледве контурувалися або були відсутні, зрідка – пікнотичні. Місцями такі зміни супроводжувалися тубулорексисом (рис. 5).

Загальна характеристика світлооптичних змін паренхіми печінки і судинного русла в цілому була аналогічною. Мікроскопічне дослідження печінки молодих щурів виявило суттєві патоморфологічні зміни всіх її структурних компонентів. Капілярно-судинне русло у всіх досліджуваних випадках було нерівномірно кровонаповнене з переважанням повнокров'я його венозної ланки та вираженими ознаками порушення реологічних властивостей крові, такими, як: стаз, перерозподіл формених елементів, склеювання еритроцитів (сладж-феномен). Перисинусоїдальні простори розширювалися (рис. 6). У багатьох випадках дилатація та гіперемія артеріально-венозного русла мали системний характер.

Змінювалася гістоархітектоніка печінкових часточок, що проявлялося втратою їх характерної балково-радіальної структури та дискомп-

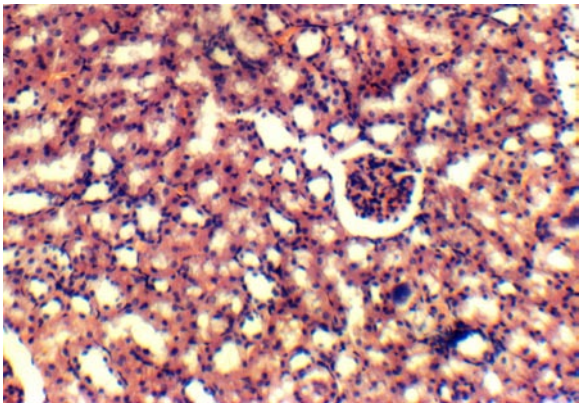

Рис. 5. Вакуольна дистрофія епітелію дистальних та проксимальних канальців нирки молодого щура. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 10. Об. 20.

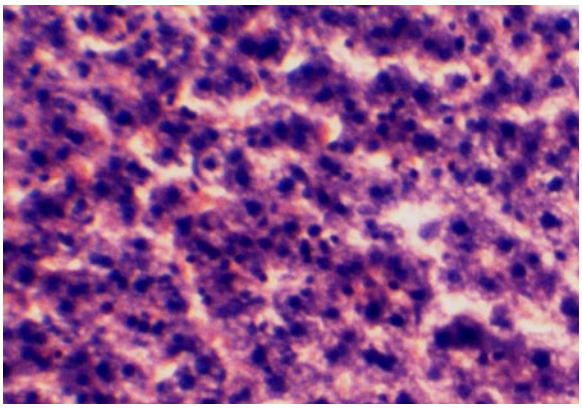

Рис. 6. Дифузне повнокров'я синусоїдних капілярів, розширення просторів Діссе, білкова дистрофія гепатоцитів. Печінка молодого щура. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 10. Об. 20.

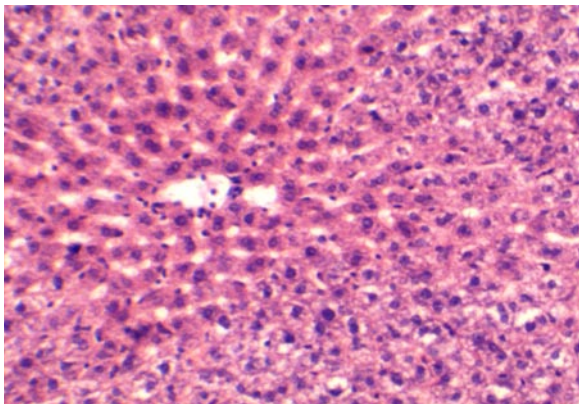

Рис. 7. Дискомплексація та вакуольна дистрофія гепатоцитів у периферичних відділах часточок. Печінка молодого щура. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Ок. 10. Об. 10.

лексацією печінкових клітин. Особливу увагу привертали зміни гепатоцитів. Дистрофічні зміни виникали в усіх печінкових клітинах, але ступінь вираження пошкодження був різним у межах як цілого органа, так і окремих часточок. Якщо в центрах часточок архітектоніка зберігалася, а клітини наближалися до інтактних, то в периферичних відділах спостерігали повну дискомплексацію печінкових балок, що створювало феномен "бруківки". Гепатоцити тут мали різний розмір, однак значна кількість була збільшена в об'ємі, їх нерівномірно забарвлена цитоплазма містила ацидофільні білкові гранули, які мали тенденцію до злиття в більші білкові включення. Мембрани гепатоцитів втрачали чіткість контурів, межі їх зливалися. Ядра печінкових клітин також були виразно поліморфними та нерівномірно забарвленими за рахунок нерівномірного роподілу хроматину. Центролобулярно візуалізувалися гіпертрофовані гепатоцити з двома ядрами, що свідчить про компенсаторний характер їх змін. Частина клітин збільшувалася в розмірах за рахунок вакуолізації цитоплазми поряд із добре вираженими контурами мембран. Залишки слабоеозинофільної зернистої цитоплазми розміщувалися навколо ядра або вздовж мембрани. Ядра мали бліде забарвлення з ознаками каріорексису та каріолізису (рис. 7). Загалом внаслідок описаних змін створювався ефект оптично порожньої цитоплазми.

Окремі клітини розпадалися на фрагменти без перифокальної клітинної реакції. Зрідка в стінках судин і стромі портальних трактів спостерігали дрібні поліморфноклітинні інфільтрати.

ВИСНОВКИ. 1. За дії плюмбум ацетату, купрум сульфату і гліфосату в тканині печінки відмічають явища некрозу та дистрофії, які асоціюються зі значною змішаноклітинною інфільтрацією.

2. Виявлені структурні зміни в нирках статевонезрілих щурів при впливі даних ксенобіотиків вказують на порушення функції цього органа.



СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Аксенова М. Е. Тяжелые металлы: механизмы нефротоксичности (обзор литературы) / М. Е. Аксенова // Нефрология и диализ. – 2000. – **2**, № 1–2. – С. 56–58.

2. Беляева Н. Н. Значимость морфологических показателей в гигиенических исследованиях / Н. Н. Беляева // Гигиена и санитария. – 2000. – № 2. – С. 56–58.

3. Гігієнічна класифікація пестицидів за ступенем небезпечності. ДСанПіН 8.87.1.002. – К., 1998. – 181 с.

4. Гончарук Є. Г. Вільнорадикальне окислення як універсальний неспецифічний механізм пошкоджуючої дії шкідливих чинників довкілля / Є. Г. Гончарук, М. М. Коршун // Журн. АМН України. – 2004. – **10**, № 1. – С. 131–150.

5. Губский Ю. И. Химические катастрофы и экология / Ю. И. Губский, В. Б. Долго-Сабуров, В. В. Храпак. – К. : Здоров'я, 1993. – 224 с.

6. Доповнення до переліку пестицидів та агрохімікатів, дозволених до використання в Україні /

Міністерство охорони навколишнього природного середовища. – К., 2009. – 304 с.

7. Кузнецова Е. М. Глифосат: поведение в окружающей среде и уровни остатков / Е. М. Кузнецова, В. Д. Чмиль // Совр. пробл. токсикол. – 2010. – № 1. – С. 87–95.

8. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними / Ю. М. Кожем'якін, О. С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова. – К. : Авіцена, 2002. – 156 с.

9. Сапожников А. Г. Гистологическая и микроскопическая техника : руководство / А. Г. Сапожников, А. Е. Доросевич. – Смоленск : САУ, 2000. – 476 с.

10. Stohs S. J. Oxidative mechanisms in the toxity of metal ions / S. J. Stohs, D. Bagchi // Free. Radic. Biol. Med. – 1995. – **18**, № 2. – P. 321–336.

**Е. Б. Дмухальская**
*ТЕРНОПОЛЬСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ ИМЕНИ И. Я. ГОРБАЧЕВСКОГО*

## СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ВНУТРЕННИХ ОРГАНОВ У МОЛОДЫХ КРЫС, ПОРАЖЕННЫХ СОЛЯМИ ТЯЖЕЛЫХ МЕТАЛЛОВ И ФОСФОРОРГАНИЧЕСКИМИ ПЕСТИЦИДАМИ

**Резюме**

*Установлено, что повреждающее действие ацетата свинца, сульфата меди, глифосата вызывает существенные изменения морфологии тканей, а именно дистрофию паренхиматозных клеток, некротические процессы и застойные явления в печени, почках и сердце.*

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: **морфофункциональные свойства, ацетат свинца, сульфат меди, глифосат, хроническое действие, крысы.**

**Ye. B. Dmukhalska**
*I. YA. HORBACHEVSKY TERNOPIL STATE MEDICAL UNIVERSITY*

## THE STRUCTURAL CHANGES OF INTERNAL ORGANS IN YOUNG RATS AFFECTED BY THE HEAVY METAL SALTS AND PHOSPHORORGANIC PESTICIDES

**Summary**

*It was established that the damaging effect of lead acetate, copper sulfate, glyphosate caused significant changes in the morphology of tissues, namely dystrophy parenchymal cells, necrotic processes and stagnation at the liver, the kidneys, the heart.*

KEY WORDS: **morpho-functional properties, lead acetate, copper sulfate, glyphosate, chronic effects, rats.**

*Отримано 12.03.15*

**Адреса для листування:** *Є. Б. Дмухальська, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, вул. Руська, 36, Тернопіль, 46001, Україна, e-mail: dmukhalska@mail.ru.*