

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
ім.І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

**ГРИЦУК Марія Іванівна**

УДК 611-018 + 611-013 + 616-053.2 + 612.65 + 577.95

**МОРФОЛОГІЯ ТОНКОЇ КИШКИ ПРИ ДІЇ ПЕСТИЦИДУ 2.4-Д АМІННОЇ СОЛІ  
(ДИХЛОРФЕНОКСИОЦТОВОЇ КИСЛОТИ) ТА КАДМІЮ  
(експериментальне дослідження)**

**14.03.01 – нормальна анатомія**

**АВТОРЕФЕРАТ  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата біологічних наук**

**Тернопіль - 2005**

Дисертацією є рукопис.

**Робота виконана в Івано-Франківській державній медичній академії МОЗ України.**

**Науковий керівник:**

доктор медичних наук, професор **Дельцова Олена Іванівна**, Івано-Франківська державна медична академія МОЗ України, завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології

**Офіційні опоненти:**

Доктор біологічних наук, професор **Піскун Раїса Петрівна**, Вінницький національний медичний університет ім.М.І.Пирогова МОЗ України, завідувач кафедри медичної біології.

доктор біологічних наук, професор **Стеченко Людмила Олександрівна**, Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України, професор кафедри гістології, цитології та ембріології.

**Провідна установа:**

Луганський державний медичний університет МОЗ України, кафедра нормальної анатомії людини, м.Луганськ.

Захист відбудеться 27 травня 2005 року о 14 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у Тернопільському державному медичному університеті ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України (46001, м.Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільського державного медичного університету ім.І.Я.Горбачевського МОЗ України (46001, м.Тернопіль, вул.Руська,12).

Автореферат розісланий 12 квітня 2005 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
доктор медичних наук, професор

Я.Я.Боднар

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Значні темпи індустріального розвитку та видобутку різних видів мінеральної сировини та енергетичних ресурсів призвели до підвищення антропогенних навантажень на довкілля. Інтенсифікація сільськогосподарського виробництва, яка супроводжувалася використанням все більшої кількості мінеральних добрив, пестицидів та важких металів, зумовила майже повсюди забруднення ними ґрунтів, поверхневих водних ресурсів, і як наслідок, продукції рослинництва і тваринництва. Вищевказані фактори значною мірою вплинули на природні умови життя людей, суттєво змінили якість навколишнього середовища з точки зору здоров'я населення.

Широке застосування засобів захисту рослин є економічною необхідністю. Майже третина врожаю зернових та інших сільськогосподарських структур на Україні забезпечується завдяки інтегрованому хімічному захисту рослин (В.В.Моргун, В.Ф.Логвиненко,1995). Об'єктивні медичні дані свідчать за дедалі зростаючий вплив екологічних чинників, серед яких чільне місце посідають пестициди, мінеральні і органічні добрива, на здоров'я населення, особливо на захворюваність органів травлення (Н.П.Вашкулат,1998; Л.О.Стеченко, Л.П.Пивоварова,2000; М.С.Гнатюк,2004). Серед пестицидів великих масштабів досягло застосування арілоксиалкілкарбонових кислот, типовим представником яких є 2,4-дихлорфеноксоцтова кислота (Т.Л.Діброва і співавт.,2003). Характер ураження органів людини пестицидами має політропний напрям і пов'язаний з їх генералізуючою дією. Одні пестициди викликають неблагодієсні віддалені ефекти (мутагенна, онкогенна, тератогенна, гонадотропна та ембріологічна дія), інші – конкретну вибіркочу дію (Р.Д.Габович, С.Б.Селюченко,1995; В.А.Гапон,2000). Щодо дії окремих пестицидів у низьких концентраціях на структуру того чи іншого органа, то проведені дослідження наводяться в літературі в обмеженій кількості. Тому необхідно дослідити вплив низьких доз пестицидів на стан органів, які в першу чергу стикаються з цими речовинами, тобто є вхідними воротами для проникнення зазначених сполук з їжею.

Не менш загрозливим і шкідливим є інтенсивне забруднення довкілля сполуками важких металів, зокрема кадмію (И.М.Трахтенберг,1997), певна кількість яких виявлена в суперфосфатах, що використовуються в Україні (О.І.Волощенко та інші,1999). Відомо, що цей метал накопичується в органах і тканинах, з найбільшою концентрацією в нирках, печінці, кістках, порушуючи їх функцію.

В умовах техногенного забруднення довкілля одним із пріоритетних напрямків екологічної морфології залишається вивчення особливостей і механізмів комбінованої дії найбільш поширених ксенобіотиків – факторів ризику багатьох екологічно залежних мультифакторних захворювань (А.М.Сердюк, 1998; С.Т.Омельчук и др., 2000 та інші). Відомостей про комбінований вплив пестициду 2,4-Д та кадмію, загалом в літературі ми не зустріли. Оскільки

ці речовини можуть мати негативний вплив на здоров'я населення, необхідні глибокі дослідження по вивченню їх впливу на орган, який є вхідними воротами для токсикантів, тобто тонкої кишки. На підставі цього вважаємо доцільним вивчити структурні зміни в тонкій кишці під дією цих токсикантів, що поглибить знання про означені порушення, дозволить прогнозувати спрямованість характеру реактивних змін.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана у відповідності з планом науково-дослідних робіт Івано-Франківської державної медичної академії і є фрагментом планової наукової теми “Морфо-функціональний стан органів травної, центральної та периферійної нервової систем за умов впливу малих доз радіації і токсичних факторів (пестициди, кадмій, хіміопрепарати)” (№ держреєстрації 0102U001009). Здобувачем виконано фрагменти стосовно морфології тонкої кишки при дії пестициду 2,4-Д і хлориду кадмію, які є основою дисертації. Тема дисертації затверджена вченою радою Івано-Франківської державної медичної академії МОЗ України (17.05.2002 р., протокол №7) та ПК МОЗ і АМН України “Морфологія людини” (05.04.2002 р., протокол №43).

**Мета дослідження.** Встановити закономірності морфологічних змін у стінці тонкої кишки щурів за умов впливу на неї пестициду 2,4-Д і кадмію та спрямованість регенераторних процесів після припинення їх дії.

**Задачі дослідження.**

1. Дослідити гістологічну, морфометричну та ультрамікроскопічну будову стінки тонкої кишки дорослих щурів у нормі.
2. Вивчити морфологічні, морфометричні та електронномікроскопічні зміни в структурах стінки тонкої кишки щурів під впливом пестициду 2,4-Д та у відновному періоді після припинення його введення.
3. Встановити спрямованість морфологічних, морфометричних та ульт-трамікроскопічних змін у структурах стінки тонкої кишки щурів під впливом хлориду кадмію при його введенні та у відновному періоді.
4. Провести морфологічний, морфометричний та електронно-мікроскопічний аналіз стану структур стінки тонкої кишки щурів при комбінованій дії пестициду 2,4-Д та хлориду кадмію та після припинення їх введення.

*Об'єкт дослідження.* Тонка кишка білих рандомбредних щурів при токсичному ураженні пестицидом 2,4-Д і хлоридом кадмію в дозі 1/10 DL<sub>50</sub>.

*Предмет дослідження.* Морфофункціональні зміни структур стінки тонкої кишки білих щурів під впливом пестициду 2,4-Д і хлориду кадмію.

*Методи дослідження.* Комплексний підхід із застосуванням гістологічних, морфометричних, електронномікроскопічних та статистичних методів, що дозволяють визначити особливості

структурних змін стінки тонкої кишки, мікрогемосудин при пошкодженні, викликаному токсичним впливом пестициду 2,4-Д та хлориду кадмію.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше подано детальну морфологічну і морфометричну характеристику структур стінки тонкої кишки в нормі та при розвитку її порушень під впливом окремої і комбінованої дії пестициду 2,4-Д та хлориду кадмію, що ґрунтуються на вивченні закономірностей перебігу альтеративних і компенсаторних процесів у структурних компонентах оболонки тонкої кишки. Новими є дані щодо пошкоджень капілярів сполучної тканини строми стінки тонкої кишки під впливом пестициду 2,4-Д і кадмію. Розроблена і встановлена можливість використання морфометричних параметрів складових слизової оболонки тонкої кишки (товщина слизової оболонки, довжина ворсинок, відстань між ворсинками, глибина крипт, кількість келихоподібних клітин і висота епітеліоцитів ворсинок і крипт, мітотичний індекс епітелію) для об'єктивної оцінки структурних змін слизової оболонки тонкої кишки в динаміці досліджу.

У роботі вперше застосовано комплексний підхід до вивчення морфологічних особливостей виникнення та перебігу змін слизової оболонки тонкої кишки при окремії та комбінованій дії пестициду 2,4-Д та хлориду кадмію, який передбачає використання морфометричного аналізу зрізів слизової оболонки тонкої кишки і електронномікроскопічних методів вивчення порушень будови кишкових епітеліальних клітин із посмугованою облямівкою (абсорбційних клітин) і компонентів строми в різні терміни досліджу.

**Практичне значення одержаних результатів.** Отримані дані розширюють існуючі уявлення про механізм окремої та комбінованої дії пестициду 2,4-Д та хлориду кадмію на тонку кишку і можуть бути використані для з'ясування розвитку патологічних змін в її слизовій оболонці і слугувати науковим обґрунтуванням розробки методів запобігання та корекції структурно-функціональних пошкоджень слизової оболонки тонкої кишки за дії пестициду 2,4-Д та сполук кадмію. Виявлені морфологічні зміни в структурах стінки тонкої кишки, викликані пестицидом 2,4-Д і хлоридом кадмію, дозволили встановити одну з причин росту патології органів травлення в населення, яке контактує з цими токсикантами. Результати досліджень впроваджені і використовуються в навчальному процесі кафедр анатомії, гістології, цитології та ембріології, патологічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова, Донецького державного медичного університету ім.М.Горького, Національного медичного університету ім.О.О.Богомольця, Кримського державного медичного університету ім.С.І.Георгієвського, Тернопільського державного медичного університету ім.І.Я.Горбачевського, Ужгородського національного університету, Івано-Франківської державної медичної академії.

**Особистий внесок здобувача.** Автором самостійно проведений літературний пошук, розроблена концепція роботи, сплановано і проведено експерименти, забір і подальша підготовка і

вивчення матеріалу при світлооптичному, морфометричному і ультрамікроскопічному дослідженні. Морфометричний аналіз із наступною статистичною обробкою проведений здобувачем особисто з використанням оригінального алгоритму на базі лабораторії морфометричного аналізу ІФДМА. Електронномікроскопічні дослідження виконані в лабораторії електронної мікроскопії ІФДМА самостійно. Автор щиро вдячна її керівнику завідувачу кафедри анатомії людини – засл. діячу науки і техніки України, проф. Б.В.Шутці та співробітникам цієї лабораторії за надану допомогу. Підготовка тексту дисертації та ілюстрації виконані автором самостійно.

У наукових працях, опублікованих із співавторами, використано фактичний матеріал, отриманий дисертантом у процесі виконання досліджень. У тій частині актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладені дані дисертації.

**Апробація результатів дисертації.** Матеріали дисертації оприлюднено на VI Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль,2002), II Міжнародній науковій конференції “Мікроциркуляція та її вікові зміни” (Київ,2002), IX конгресі СФУЛТ (Луганськ,2002), III Національному конгресі анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України (Київ,2002), 57-й та 59-й Науково-практичних конференціях студентів та молодих вчених Національного медичного університету ім.О.О.Богомольця “Актуальні проблеми сучасної медицини (Київ,2002,2003), Науково-практичній конференції “Організація токсикологічної допомоги в Україні” (Київ,2002), VII Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених (Тернопіль, 2003), X конгресі СФУЛТ (Чернівці,2004).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, у тому числі 3 роботи у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України (з них 2 – одноосібні), 12 робіт у матеріалах з’їздів та конференцій.

**Структура і об’єм дисертації.** Основний текст дисертації викладений на 143 сторінках. Вона складається зі вступу, огляду літератури, розділу “Матеріали і методи дослідження”, шести розділів, висновків, списку використаних джерел, що містить 162 роботи вітчизняних і авторів країн СНД та 65 іноземних авторів, додатків. Робота ілюстрована 75 рисунками з мікрофотографіями та 7 таблицями.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** У дослідженні використано 96 білих статевозрілих рандомбредних щурів-самців масою 180-200 г. Тривалість експерименту від 1 до 45 діб. Тварини були поділені на чотири групи, по 24 тварини в кожній групі. У I групі тварин щурам вводили внутрішньошлунково комерційний препарат пестициду 2,4-Д, який являє собою ефективний гербіцид проти багатьох видів широколистяних бур’янів на основі 2,4-Д диметиламінної солі, концентрація якої становить 82,5%. Водний розчин пестициду вводили через день протягом 14 діб.

Доза пестициду становила  $1/10 DL_{50}$ . Тваринам II групи вводили водний розчин хлориду кадмію в сумарній дозі  $1/10 DL_{50} = 12000$  мкг/кг внутрішньошлунково протягом 14 діб через день. Тварини III групи отримували суміш пестициду 2.4-Д і хлориду кадмію у дозах, що становлять  $1/10 DL_{50}$  для кожної речовини протягом 14 діб (7 введень). Контрольній групі тварин (ІУ) вводили зондом дистильовану воду 7 разів через день протягом 14 діб.

Тварини утримувались в умовах віварію. Їх годування проводилось згідно з нормами інституту годування АМН України, передбаченими для даного виду тварин. Утримання та маніпуляції з тваринами проводились у відповідності до положень “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001р.) та вимог Додатку 4 до “Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин”, затверджених наказом Міністерства охорони здоров’я №755 від 12 серпня 1977 р. “Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних форм роботи з використаннями експериментальних тварин”. Тварини дослідних і контрольної групи утримувались в ідентичних умовах і матеріал, взятий від них для дослідження, оброблявся паралельно. В усіх серіях дослідів тварини виводились з експерименту на 3, 7, 14 під час введення та на 7, 14 і 28 добу після останнього введення токсикантів. У визначений термін тварин забивали передозуванням ефірного наркозу і забирали середній відділ тонкої кишки.

Зрізи стінки тонкої кишки товщиною 5-7 мкм після фіксації в 10% розчині формаліну, зроблені з парафінових блоків, забарвлювали гематоксиліном і еозином. Для визначення рівня всмоктувальних процесів у слизовій оболонці тонкої кишки вимірювали довжину і діаметр ворсинок, глибину крипт, загальну товщину слизової оболонки, відстань між ворсинками, визначали співвідношення між довжиною ворсинок і глибиною крипт.

Ми приділили увагу найбільш кількісно вираженій і функціонально важливій популяції кишкових клітин епітелію ворсинок – кишковим епітеліальним клітинам із посмуговою облямівкою, вимірювали їх висоту на ворсинках і криптах, а також обчислювали кількість келихоподібних клітин на 100 ентероцитів. З метою оцінки мітотичної активності ентероцитів зрізи з парафінових блоків забарвлювали галоціанін-хромовими галунами за методом Ейнарсона.

Для вивчення ультраструктури ентероцитів шматочки стінки тонкої кишки у тварин забирали відразу після зупинки дихання і роботи серця під ефірним наркозом і обробляли згідно прописів електронної мікроскопії. На кінцевому етапі шматочки поміщали в суміш Epon 812 та Araldit-m. Полімеризацію проводили в термостаті при  $t^{\circ} = 57^{\circ}$  C. Отримані блоки різали на ультрамікротомі УМТП-2М, вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К при збільшенні 4600-16000 разів.

Морфометричні виміри проводились із допомогою аналізатора зображень з наступним вимірюванням структур за допомогою програми UNHSCSA Image Tool<sup>®</sup> for Windows. Кількісні

дані підлягали варіаційно-статистичній обробці за допомогою програми “Statistica” for Windows® для персонального комп’ютера.

**Результати дослідження та їх обговорення.** За умов норми стінка тонкої кишки щурів має типову для ссавців будову: слизову оболонку, підслизову основу, м’язову і серозну оболонки, що підтверджує загальні закономірності структурної будови її компонентів у ссавців. Ворсинки слизової оболонки тонкої кишки щура в її середньому відділі мають пальцеподібну форму. Їх довжина  $306,3 \pm 4,3$  мкм, а діаметр –  $86,5 \pm 8,1$  мкм. Відстань між ворсинками  $77,45 \pm 6,41$  мкм. Висота абсорбційних клітин становить  $29,24 \pm 0,44$  мкм. Глибина кишкових крипт досягає  $131,1 \pm 5,9$  мкм, а висота їх ентероцитів –  $20,95 \pm 0,11$  мкм. Співвідношення довжини ворсинок до довжини крипт відповідає  $2,35 \pm 0,1 : 1,0$ . Мітотичний індекс складає  $2,88 \pm 0,16$ .

Серед клітин кишкового епітелію ворсинок найбільша кількість належить абсорбційним клітинам. Це стовпчасті клітини з вузькою основою, які лежать на базальній мембрані, і більш широкою верхівкою, оберненою до просвіту кишки. Їх ядра мають овальну форму і локалізуються в один ряд на базальному полюсі клітин. В ядрі гранули хроматину розміщені рівномірно, біля ядерної оболонки зустрічаються ділянки гетерохроматину. Нуклеолема має впинання, куди заходять ділянки перинуклеарної цитоплазми. В ядрі містяться 1-2 ядерця у вигляді скупчень високої електронної щільності.

У цитоплазмі абсорбційних клітин містяться органели загального призначення – мітохондрії, цистерни і каналці гранулярної та агранулярної ендоплазматичної сітки, апарат Гольджі, вільні рибосоми і полісоми, мікротрубочки і мікрофіламенти. Численні мітохондрії сконцентровані в трьох ділянках клітини: в апікальній (під посмугованою облямівкою) і базальній частинах (над і під ядром). Мітохондрії мають переважно округлу і овальну форму та різні розміри. Кристи мітохондрій розміщені перпендикулярно до їх довгої осі. Матрикс мітохондрій помірно щільний із невеликою кількістю осміофільних гранул. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки овальної форми з численними прикріпленими рибосомами. Мембранні профілі агранулярної ендоплазматичної сітки зустрічаються рідше і локалізуються в апікальній частині клітини. Матрикс цитоплазми абсорбційної клітини має помірну електронну щільність і містить вільні поодинокі рибосоми і полірибосоми, лізосоми, різну кількість тонких мікрофіламентів. Найбільша концентрація фібрилярного матеріалу спостерігається під посмугованою облямівкою абсорбційної клітини. Це ділянка кінцевої сіточки, що складається з тонких переплетених мікрофіламентів, які починаються в ділянці верхівки мікрворсинки і тісно пов’язані з плазмолемним міжклітинним сполучним комплексом. Мікрворсинки мають вигляд пальцеподібних виростів цитоплазми, які вкриті трьохшаровою плазмолемою. У їх серцевині розташовані поздовжньо орієнтовані тонкі мікрофіламенти. Зовнішній шар мікрворсинок вкритий глікокаліксом.



Бічні поверхні абсорбційних клітин тісно прилягають одна до одної. Між ними залишається мінімально вузький простір. Безпосередньо під мікрворсинками визначається замикальна зона, в межах якої між сусідніми клітинами міститься щільний оперізуючий контакт. Глибше між ентероцитами на їх бічних поверхнях локалізуються десмосоми, які додатково укріплюють з'єднання між клітинами. Між їх базальними частинами розташовуються прості міжклітинні контакти у вигляді інтердигітацій із помірною глибиною і довжиною.

Келихоподібних клітин за умов контролю налічується  $17,46 \pm 0,48$  на 100 епітеліоцитів кишкової ворсинки. Вони містять секреторні гранули слизового типу.

Строма ворсинки представлена пухкою волокнистою сполучною тканиною, яка належить до власної пластинки слизової оболонки. Тут зустрічаються фібробласти, макрофаги, гладкі міоцити, плазмоцити, тучні клітини. Плазмоцити мають округлу форму, добре розвинені цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки, кількість елементів якої залежить від стану їх функціональної активності. Тучні клітини містять специфічні осміофільні гранули діаметром  $0,2-0,8$  мкм, оточені мембраною і розташовані переважно біля кровоносних капілярів. У стромі ворсинки спостерігаються також кровоносні (вісцерального типу) та лімфатичні капіляри, пучки безмієлінових нервових волокон. Підслизова основа побудована з пухкої волокнистої сполучної тканини зі сплетеннями нервових і кровоносних судин. Кровоносні судини тут мають різний діаметр. Гемомікроциркуляторне русло представлене артеріолами, прекапілярними артеріолами, капілярами, посткапілярними венулами і венулами, які достатньо повно описані у відповідних монографіях. М'язова оболонка містить два шари гладких міоцитів. Серозна оболонка тонка, має підлеглий шар сполучної тканини і вкрита мезотелієм.

**Будова стінки тонкої кишки щурів при дії пестициду 2,4-Д та після припинення його введення.** В експерименті з введенням щурам пестициду 2,4-Д на кінець **3 доби** в слизовій оболонці тонкої кишки по її периметру спостерігаються ділянки з видовженими рідкими та зі зруйнованими ворсинками. Їх довжина є більшою, порівняно з контролем ( $320,7 \pm 14,9$  мкм,  $p < 0,05$ ). В абсорбційних клітинах ядра зсунуті до центру клітини, цитоплазма набрякла, мутна, з зернистістю, що візуалізує ознаки білкової дистрофії. Їх висота досягає  $24,72 \pm 0,36$  мкм. Кількість келихоподібних клітин в епітеліальному покриві ворсинок різко зменшується до  $3,98 \pm 0,53$ . Діаметр ворсинок збільшується до  $97,93 \pm 2,77$  мкм ( $p < 0,05$ ), а відстань між ворсинками до  $126,07 \pm 3,36$  мкм (контроль  $77,45 \pm 6,41$  мкм,  $p < 0,05$ ), а їх кількість у полі зору зменшується. Співвідношення між довжиною ворсинок і глибиною крипт має  $1,74 \pm 0,1: 1,0$ . Зміни довжини ворсинок переважають над глибиною крипт.

Крипти слизової оболонки в цей час поглиблюються, їх просвіт розширюється. Епітеліоцити крипт мають виражені морфологічні прояви білкової дистрофії. Їх висота зменшується до  $14,56 \pm 0,34$  мкм ( $p < 0,05$ ). Серед клітин з'являються невеликі за розмірами келихоподібні клітини з

цитоплазмою, переповненою секретом. Їх кількість  $3,10 \pm 0,45$  (на 100 клітин). Різко зменшується число епітеліоцитів крипт із мітозами ( $1,28 \pm 0,03$ ,  $p < 0,05$ ). Строма ворсинок, крипт і сполучна тканина підслизової основи набрякла, подекуди з утворенням великих світлих порожнин між пучками колагенових волокон. Мікрогемосудини повнокрівні, виявляються локальні крововиливи. У м'язовій оболонці визначаються повнокрівні, помірно розширені кровоносні судини різних діаметрів. Серозна оболонка без змін.

Електронномікроскопічний аналіз показав, що прості міжклітинні контакти абсорбційних клітин на окремих ділянках розширені і утворюють глибокі інвагінації. Мікроворсинки мають неоднакову довжину, місцями відсутні або розріджені, зона кінцевої сіточки не прослідковується. На тлі просвітленої цитоплазми і обмеженої кількості органел виявляються осміофільні гранули секрету та великі за розмірами автофагосоми. У мітохондріях спостерігаються пошкоджені кристи і ділянки внутрішньої мембрани при збереженій зовнішній мембрані. Елементи ендоплазматичної сітки гетероморфні: більшість із цистерн плоскі, виявляються великі за розмірами вакуолі. Цистерни апарату Гольджі сплюснені. У келихоподібних клітинах гранули не визначаються. Серед епітеліоцитів крипт зустрічаються мало-диференційовані клітини з малим об'ємом цитоплазми і численними вільними рибосомами і полісомами.

Строма ворсин набрякла. Подекуди колагенові волокна збираються в товсті пучки. Спостерігається лімфо-плазмоцитарна інфільтрація власної пластинки слизової оболонки. Зустрічаються й еозинофіли, насичені специфічними гранулами. Артеріоли мають вузький просвіт, венули і капіляри розширені. У їх просвіті визначаються агрегати еритроцитів, що свідчить за порушення реологічних властивостей крові. Ендотеліоцити мають світлу потоншену цитоплазму з незначною кількістю органел і мікропіноцитозних пухирців. Їх люменальна і базальна плазмолемні гладкі з розмитими ділянками. Довкола капілярів – перикапілярний набряк. Базальна мембрана розпушена.

У динаміці розгортання впливу пестициду 2,4 –Д на слизову оболонку тонкої кишки в щурів відбуваються наступні зміни. Товщина слизової оболонки тонкої кишки збільшується, головним чином, за рахунок видовження ворсинок. Одночасно товщина криптального шару зменшується. Співвідношення ворсинка : крипта змінюється на користь компоненти ворсинок, починаючи з 14 доби впливу пестициду і до кінця експерименту (1 міс після останнього введення пестициду). Відстань між ворсинками збільшується, що говорить за зменшення їх кількості. Діаметр ворсинок у перші 3 доби досліду збільшується, а на 14 добу повертається до нормальних показників і залишається таким до кінця досліду.

Дистрофічні зміни абсорбційних клітин ворсинок спостерігаються протягом усіх термінів експерименту, що підтверджується світловим і електронномікроскопічним дослідженням і свідчить за токсичну дію цієї речовини. Висота стовпчастих епітеліоцитів ворсинок у ранній

термін досліду (3 доба) збільшується через набряк клітин. На 7, 14 добу введення і через 1 тиждень після останнього введення цей показник прогресивно зменшується. Через 1 міс після останнього введення пестициду висота епітеліоцитів зростає, що можна пояснити компенсаторно-приспосувальними процесами в ентероцитах (більш активні прояви діяльності апарату Гольджі та ендоплазматичної сітки). Важливим є порушення контактів між абсорбційними клітинами з розширенням міжклітинних просторів. Ці зміни ослаблюють клітинну організацію епітеліального покриву і гальмують передачу інформації з навколишнього середовища до клітин, відкривають широкий шлях до проникнення антигенів у глибину слизової оболонки (D.R.Garrood,2000; R.M.Hershberg,2002;M.Perez-Moreno,2003 та інші). Порушення апікальної плазмолемі абсорбційних клітин при контакті з пестицидом 2,4-Д, потоншення глікокаліксу призводить до змін в їх функціональних проявах (B.M.Chung et al.,2002). Зміни мембран мітохондрій, їх набряк, кристалізація і перетворення на мієліноподібні структури за цих умов нагадують такі при зниженні синтезу макроергів і активного клітинного дихання за рахунок модифікації біліпідного шару їх мембран (N.Loffhagen e.a.,1995; M.Sulik et al.,1998).

В епітеліальному пласті ворсинок до кінця 7 доби впливу 2,4-Д зменшується представництво келихоподібних клітин. У наступні терміни досліду їх число наростає, але через 1 міс після останнього введення препарату не досягає норми. Висота ентероцитів крипт до 14 доби досліду мало реагує на дію пестициду. Але через 1 тиждень після останнього введення їх висота різко знижується. Можливо це можна пояснити збільшенням числа мітозів саме в цей термін і тим самим зростанням кількості невеликих за розмірами малодиференційованих ентероцитів крипт. На наступних етапах їх висота знову збільшується.

Адаптивною реакцією є поява великої кількості келихоподібних клітин у криптах, починаючи з 3 доби досліду. Найбільшою є кількість цих клітин на 7 добу, а потім їх число поступово зменшується. Вірогідно, що це пов'язано зі збільшенням кількості келихоподібних клітин у ворсинках, а останнє зі стабілізацією процесів їх диференціювання при розгортанні компенсаторно-приспосувальних реакцій на вплив пестициду 2,4-Д.

Загалом, у слизовій оболонки тонкої кишки під впливом пестициду 2,4-Д ідентифікуються прояви атрофічного еоніту з компенсаторно-приспосувальними реакціями з боку абсорбційних клітин ворсинок (зростання розмірів і активності процесів в їх цитоплазмі) та ентероцитів крипт (збільшення мітотичного індексу, динамічні прояви в числі і будові келихоподібних клітин). Подібні зміни ентероцитів при запальних процесах спостерігали И.И.Дегтярева (1999) та інші.

**Стан структур тонкої кишки під впливом хлориду кадмію і після припинення його введення.** На кінець **3 доби** досліду в слизовій оболонці спостерігається вкорочення ворсинок і різке зменшення глибини крипт, її товщина не перевищує  $263,93 \pm 19,1$  мкм ( $p < 0,05$ ). Верхівки ворсинок деформовані, на окремих виявляється відшарування і деструкція епітелію. Відстань між

ворсинками збільшується. Діаметр ворсинок неоднаковий і в середньому збільшується статистично недостовірно – до  $93,76 \pm 8,64$  мкм. Абсорбційні клітини ворсинок набряклі, з дрібною базофільною зернистістю. Їх висота на бічних поверхнях збільшується до  $21,36 \pm 0,44$  мкм ( $p < 0,05$ ). Кількість заповнених секретом келихоподібних клітин на ворсинках зменшується до  $5,76 \pm 0,18$  мкм ( $p < 0,05$ ).

Крипти являють собою короткі трубки з розширеннями в ділянці дна. Ентероцити крипт сплющуються, мають ознаки білкової дистрофії, їх висота зменшується до  $13,46 \pm 0,24$  мкм ( $p < 0,05$ ). Менше спостерігається мітотичних фігур в ядрах ( $1,32 \pm 0,05$ ,  $p < 0,05$ ), порівняно з контролем. Серед ентероцитів крипт число келихоподібних клітин із секретом становить -  $0,93 \pm 0,28$ .

Власна пластинка слизової оболонки та підслизова основа набряклі. Визначається лімфо-плазмоцитарна інфільтрація. Кровоносні капіляри повнокрівні. М'язова пластинка слизової оболонки тонка. У м'язовій оболонці повнокрів'я окремих кровоносних судин. Серозна оболонка без видимих змін.

В абсорбційних клітинах при електронно-мікроскопічному дослідженні підтверджується набряк цитоплазми. Мікрворсинки вкорочені, дезорієнтовані. У над'ядерній зоні матрикс цитоплазми більш щільний з частково дегранульованими цистернами ендоплазматичної сітки. Апарат Гольджі являє собою плоскі цистерни з поодинокими розширеними везикулами. Мітохондрії мають ущільнений матрикс із осміофільними включеннями, кристи контуруються нечітко, мембрани пошкоджені. Прості міжклітинні контакти ускладнені, міжклітинні простори нерівномірно розширені. Серед кишкових епітеліальних клітин з обляміркою трапляються некробіотично змінені клітини. Їх мітохондрії перетворюються на великі вакуолеподібні утворення. Келихоподібні клітини виявляються в двох видах: спустошені з темною ущільненою цитоплазмою та великі, переповнені гранулами секрету.

У стромі ворсинки - набряк. Чітко ідентифікуються потовщені колагенові волокна. Кровоносні капіляри мають розширений просвіт, в якому часто прослідковуються еритроцити, адгезовані до люменальної плазмолемі ендотеліоцита. Ендотеліоцити сплюснені, містять невелику кількість органел і мікропіноцитозних пухирців. Люменальна плазмолема утворює випини в просвіт капіляра у вигляді складок і вуалеподібних виростів. Базальна мембрана локально розширена і розпушена.

Оцінюючи результати впливу кадмію в процесі розвитку кадмієвої інтоксикації і наступного відновного періоду, слід сказати, що в реакції слизової оболонки можна розрізнити 3 періоди. Перший – тривалістю 14 діб - під час введення кадмію і його кумуляції в тканинах тонкої кишки. Другий період – післядія впливу введеного кадмію (1 тиждень після останнього введення токсиканта) і відновний – наступні 3 тижні (до 1 міс після припинення введення кадмію).

Протягом першого періоду по мірі накопичення кадмію спостерігаються наростаючі в часі і вираженості морфологічні зміни слизової оболонки. Вони проявляються зменшенням довжини ворсинок (3 доба), їх неоднаковою довжиною, порушенням рельєфу слизової оболонки (7-14 доба), морфометричними змінами глибини крипт: їх зменшенням – до кінця 7 доби і наступним збільшенням до 14 доби. Найвиразніше зменшення товщини слизової оболонки виявляється на 3 добу з поступовим збільшенням до 14 доби. На всіх етапах експерименту з впливом кадмію переважає компонента ворсинок у співвідношенні ворсинка : крипта. Пошкодження ентероцитів слизової оболонки на ворсинках і в криптах характеризується поглибленням ураження до 14 доби введення і включаючи 1 тиждень після припинення введення кадмію. Перші прояви поліпшення морфофункціонального стану абсорбційних клітин визначаються на кінець першого тижня і є найбільш вираженими на кінець 1 міс відновного періоду.

Проникливість ендотеліоцитів капілярів порушена протягом усього експерименту з деякими позитивними зрушеннями на кінець 1 міс відновного періоду.

Загалом, кількість келихоподібних клітин у складі епітелію ворсинок до 7 доби зменшується з поступовим збільшенням у наступні терміни експерименту (до 1 міс), але не досягає контрольних показників. Збільшення кількості келихоподібних клітин у криптах змінюється на поступове її зменшення до 1-місячного терміну досліджу. За різних впливів довкілля число келихоподібних клітин зменшується (О.А.Масицкая, В.И.Рясенко, 1996; И.В.Бородавка, 1998), а їх збільшення є адаптивною реакцією на вміст неперетравлених речовин (А.С.Кемрег, R.D.Special, 1995). В якісній електронномікроскопічній характеристиці келихоподібних клітин основною ознакою порушення їх діяльності є накопичення і затримка секрету, що спостерігається до 2 тижнів відновного періоду.

Пригнічення мітотичної активності клітин крипт триває протягом введення хлориду кадмію і 1 тиждень після припинення введення кадмію, і поступовим його зростанням до 1 міс.

**Стан структур тонкої кишки при комбінованій дії пестициду 2,4-Д і кадмію.** Через 3 доби від початку введення суміші пестициду 2,4-Д і кадмію слизова оболонка набрякла і потовщена. Ворсинки слизової оболонки видовжені до  $420,53 \pm 17,04$  мкм ( $p < 0,05$ , порівняно з контролем). Серед ворсинок зустрічаються екземпляри різної довжини – від 130 до 710 мкм, тоді як у контролі від 260 до 340 мкм. Висота абсорбційних клітин становить  $22,71 \pm 0,28$  мкм ( $p < 0,05$ ). У набряклій цитоплазмі прослідковуються дрібні базофільні гранули. Кількість келихоподібних клітин між ними становить  $5,24 \pm 0,14$  ( $p < 0,05$ ). Вони округлюються, їх цитоплазма має прозорий вміст. Діаметр ворсинок збільшується до  $111,24 \pm 2,88$  мкм ( $p < 0,05$ ). З'являються ворсинки із діаметром понад 130 мкм. Ворсинки по периметру кишки розташовані нерівномірно. Між окремими з них відстань становить понад 160 і 220 мкм. У контролі найбільша група ворсинок розташовуються на відстані від 80 до 110 мкм.

У криптальному шарі відбуваються незначні зміни: деформація окремих крипт на поперечному перерізі та звуження їх просвіту. Глибина крипт зростає до  $126,28 \pm 3,88$  мкм ( $p < 0,05$ , порівняно з контролем). Крипти мають неоднакову глибину. Висота ентероцитів крипт збільшується до  $27,00 \pm 0,21$  мкм ( $p < 0,05$ ). Їх цитоплазма набрякла з ознаками білкової дистрофії. Серед ентероцитів крипт з'являється  $1,51 \pm 0,07$  келихоподібних клітин. Мітотичний індекс зменшується. Співвідношення між довжиною ворсинок і глибиною крипт у системі крипта:ворсинка досягає  $3,33 \pm 0,05$ :  $1,00$  (контроль  $2,35 \pm 0,14$  :  $1,00$ ,  $p < 0,05$  ).

Сполучна тканина власної пластинки слизової оболонки і підслизової основи набрякла, кровоносні судини повнокрівні. Вираженою є лімфо-плазмоцитарна інфільтрація. У м'язовій оболонці гладкі міоцити змінені в незначному ступені. Серозна оболонка звичайної будови.

Електронномікроскопічне дослідження підтвердило дані світлової мікроскопії. Абсорбційні клітини мають світлу набряклу цитоплазму, невпорядковане розташування мікрворсинок, які вкриті тонким шаром глікокаліксу. У просвіті кишки біля поверхні абсорбційних клітин часто виявляються еритроцити. Органели зсунуті до базального полюсу. У мітохондріях внутрішня мембрана переривиста. Кристи мітохондрій дезорієнтовані і розріджені. Матрикс містить локальні просвітлення. Інколи мітохондрії виглядають як великі двохмембранні вакуолі. У цитоплазмі визначаються численні вакуолі різних розмірів, поодинокі мультивезикулярні тільця. У ділянці апарату Гольджі везикулярний компонент відсутній. Рибосоми і полісоми численні.

Ентероцити крипт мають велике округле ядро з нечіткими мембранами. В їх цитоплазмі виявляється обмежена кількість органел. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки поодинокі, сплюснені. Мітохондрії набряклі, з нечіткими контурами мембран. Визначаються численні вільні полісоми.

Капіляри строми ворсинки повнокрівні. У просвіті часто виявляються еритроцити, які в окремих ділянках адгезовані по люменальній плазмолемі ендотеліоцитів. Цитоплазма ендотеліоцитів набрякла, має випинання. У периферійних зонах ендотеліоцитів спостерігаються мікропіноцитозні пухирці і численні фенестри. Базальна мембрана місцями розширена і розпушена. У сполучній тканині строми виявляються дрібні осміюфільні включення і посилений малюнок колагенових волокон, які розташовуються невпорядковано, характерною є лімфо-плазмоцитарна інфільтрація. Плазмоцити містять розширені, дегранульовані численні мішечки ендоплазматичної сітки.

Найважливішими моментами комбінованого впливу пестициду 2,4-Д і кадмію в динаміці експерименту є наступні. Товщина слизової оболонки тонкої кишки збільшується на 3 добу дослідження, після чого до 14 доби зменшується і знову зростає і перевершує контрольні до 1 міс після останнього введення суміші. Глибина крипт також збільшується на 3 добу дослідження, а потім зменшується. Найбільш виражене зменшення наставало на 14 добу. На кінець дослідження глибина

крипт залишалась меншою, порівняно з контролем. Довжина ворсинок мала схильність до коливання в широких межах (від коротких до видовжених) і цей показник не в повному об'ємі стабілізувався лише на кінець експерименту. Співвідношення в системі ворсинка:крипта протягом експерименту характеризувало перевагу довжини ворсинок над глибиною крипт. Якісні і кількісні показники морфофункціонального стану стовпчастих епітеліоцитів ворсинок і крипт показало динаміку поглиблення від реактивних (3 доба) до глибоких дистрофічних змін (7-14 доба), адаптаційних проявів (1 і 2 тижні) та зриву адаптації на кінець експерименту. Світлооптичні і електронномікроскопічні зміни корелювали з морфометричними.

Кількість келихоподібних клітин на ворсинках у найбільшому ступені зменшувалася на 7 добу, після чого цей показник зростав, але на кінець досліду не досяг показників контролю. У келихоподібних клітинах не тільки під впливом суміші пестициду і кадмію, але й при дії окремих чинників спостерігалось порушення процесу виведення секрету з клітини. Можливо це можна пояснити недостатністю синтезу в них F-актину мікрофіламентів, при контакті якого з плазмолемою починається екзоцитоз секреторних гранул (M.Q.Oliver, R.D.Specian,1996). Наші результати про розширення просвіту кишкових залоз із накопиченням у просвіті згущеного вмісту та утворенням кіст узгоджуються з даними Н.Н.Лопатинського (2001), який вивчав морфофункціональні зміни шлункового епітелію при підгострій і хронічній інтоксикації пестицидом ТМТД.

У криптах висота ентероцитів корелювала з висотою абсорбційних клітин ворсинок, кількість келихоподібних клітин невелика протягом експерименту. Виразні зміни спостерігалися при визначенні мітотичного індекса криптальних ентероцитів. Відзначалося прогресивне зменшення цього показника до 14 доби, його різке підвищення на кінець 1 тижня і наступний спад до кінця досліду.

В усі терміни досліду в сполучній тканині стінки тонкої кишки спостерігалася лімфо-плазмоцитарна інфільтрація з домішкою еозинофілів. У стінці капілярів виявлялися ознаки порушення її проникливості. Збіднення ендотеліоцитів на рибосоми в гранулярній ендоплазматичній сітці, набухання і кристоліз у мітохондріях, руйнування окремих органел, збільшення числа лізосом, потовщення базальної мембрани вказують на їх зміни і як наслідок цього – порушення інтенсивності обмінних процесів в оточуючих структурах (Р.П.Самусев,1998; Ю.И.Бородин и др.,2002). При цьому виникає ендотеліальна дисфункція з підвищенням вмісту ендотеліну-1 і зменшення концентрації оксиду азота (А.А.Опарин и др.,2002).

## **ВИСНОВКИ**

Дисертаційна робота є вирішенням актуальної біологічної задачі – встановлення закономірностей морфологічної реакції структур стінки тонкої кишки під впливом токсикантів –

пестициду 2,4-Д та кадмію в умовах експерименту на основі використання світлооптичних, морфометричних, ультраструктурних даних.

1. Морфологічна будова стінки тонкої кишки щурів за умов норми відповідає основним структурним компонентам, характерним для ссавців. Нами встановлено, що слизова оболонка характеризується визначеними для щурів морфометричними параметрами: її товщина становить  $439,42 \pm 6,06$  мкм, довжина ворсинок –  $306,32 \pm 4,34$  мкм, глибина крипт –  $131,10 \pm 5,93$  мкм, відстань між ворсинками –  $77,45 \pm 6,41$  мкм, індекс ворсинка: крипта –  $2,35 \pm 0,14 : 1,00$ . Висота епітеліоцитів ворсинок досягає  $19,03 \pm 0,36$  мкм, крипт –  $15,49 \pm 0,21$  мкм. Кількість келихоподібних клітин ворсинок на 100 ентероцитів нараховується  $17,46 \pm 0,48$ , а в криптах це число незначне. Мітотичний індекс має числовий вираз  $2,88 \pm 0,16$ .

2. Результати вивчення впливу пестициду 2,4-Д показали, що морфологічні зміни структур стінки тонкої кишки мають різноспрямований характер у різні терміни експерименту. У цілому компенсаторно-приспосувальні реакції в найбільшому ступені виражені в слизовій оболонці (збільшення довжини ворсинок, посилення активності абсорбційних клітин, збільшення мітотичного індексу в клітинах крипт, динамічні прояви в числі і будові келихоподібних клітин). Дистрофічні зміни абсорбційних і келихоподібних клітин є характерною ознакою в усіх термінах експерименту.

3. У сполучній тканині стромі слизової оболонки, підслизової основи виявляється лімфо-плазмоцитарна інфільтрація, починаючи з 7 доби і до кінця експерименту, що свідчить про загострення запальних реакцій, які мають тенденцію до зниження на кінець експерименту. Мікрогемосудинна ланка реагує виникненням проявів ендотеліальної дисфункції та підвищенням щільності структур перикапілярного простору. М'язова і серозна оболонки не виявляють значних відхилень.

4. При введенні щурам хлориду кадмію в структурах стінки тонкої кишки розгортаються реакції, які мають виражену періодизацію. У слизовій оболонці: I період – 1-14 доба – інтенсивно виражені зміни проявляються зменшенням довжини ворсинок і глибини крипт; зменшенням кількості і зниженням активності келихоподібних клітин, порушенням морфофункціонального стану абсорбційних клітин, пригніченням мітотичного індексу. II період – післядія протягом 1 тижня і III період відновлення протягом 2 тижнів – 1 місяця після завершення введення токсикантів характеризується підвищенням якості всіх тканинних показників, поліпшенням морфофункціонального стану абсорбційних клітин, стабілізацією рельєфу слизової оболонки, збільшенням мітотичного індексу.

5. Сполучнотканинні структури стромальної компоненти реагують лімфо-плазмоцитарною інфільтрацією, наявністю еозинофілів. У капілярах гемомікроциркуляторного русла -



колагенізація перикапілярних просторів та ознаки ендотеліальної дисфункції в I періоді та прогресивне зменшення цих проявів у II періоді.

6. Результати проведення серії експериментів з поєднаним впливом пестициду 2,4-Д і хлориду кадмію свідчать про те, що під час введення токсикантів у слизовій оболонці тонкої кишки виявляються дистрофічні зміни в усіх її структурних складових, які наростають до 14 доби. Після закінчення введення ксенобіотиків відмічаються адаптаційні зміни до кінця 1 і 2 тижня відновного періоду і зрив адаптації на кінець експерименту. В усі терміни поєданого впливу пестициду і хлориду кадмію у стромі візуалізується лімфо-плазмоцитарна інфільтрація. У стінці капілярів визначаються ознаки пригнічення її проникливості.

7. Отримана комплексна морфологічна характеристика змін морфологічних структур стінки тонкої кишки при дії поширених у довкіллі токсикантів пестициду 2,4-Д і хлориду кадмію, зокрема, та в суміші, за допомогою світлооптичного, морфометричного, електронномікроскопічного методів дослідження, дані яких взаємодоповнюють один одного, дозволяє об'єктивно оцінити зміни структур стінки тонкої кишки, особливо слизової оболонки та капілярів у динаміці експерименту, і може служити підґрунтям для врахування дії цих чинників, як факторів патогенезу хвороб шлунково-кишкового тракту.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Грищук М.І. Вплив токсикантів кадмію та пестициду 2,4-Д на стан слизової оболонки тонкої кишки // Вісник проблем біології і медицини. – 2004. - №3. – С.63-66.

2. Дельцова О.І., Грищук М.І. Гістоструктурні зміни слизової оболонки тонкої кишки під впливом пестициду 2,4-Д // Гігієна населених місць. – 2003. – Вип.41. – С.141-144. *Здобувачем самостійно опрацьована література з даної проблеми, проведений експеримент і забір досліджуваного матеріалу Співавтор проф. Дельцова О.І. консультувала оцінку морфологічних і морфометричних результатів.*

3. Грищук М.І. Стан слизової оболонки тонкої кишки під впливом токсикантів кадмію та пестициду 2,4-Д // Науковий вісник Львівської національної академії ветеринарної медицини ім.С.З.Гжицького. – 2004. – Т.6(№1), ч.2. – С.144-149.

4. Грищук М.І. Ультроструктурні зміни слизової оболонки тонкої кишки під впливом комбінованої дії 2,4-Д та кадмію // Науковий вісник Ужгородського університету. Серія Медицина. – 2004. – Вип.23. – С.12-13.

5. Дельцова О.І., Грищук М.І. Субмікроскопічний стан стінки капілярів тонкої кишки під впливом гербіциду 2,4-Д // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т.10,№2. – С.79-80. *Здобувачем проведений експеримент, забір і аналіз досліджуваного матеріалу. Співавтор проф. Дельцова О.І. консультувала результати морфологічних і морфометричних досліджень.*

6. Дельцова О.І., Ерстенюк Г.М., Назарук Р.М., Грищук М.І. Гістоструктурні зміни деяких внутрішніх органів за умов кадмієвої інтоксикації // Галицький лікарський вісник. – 2001. – Т.8, №2. – С.31-33. *Здобувачем самостійно опрацьовані дані про зміни структур тонкої кишки.*

7. Дельцова О.І., Грищук М.І., Ерстенюк Г.М., Назарук Р.М. Динаміка структурних змін органів шлунково-кишкового тракту за умов впливу токсикантів-забруднювачів довкілля // Матеріали III Національного конгресу анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України. “Актуальні питання морфології”. – Київ, 2002. – С.97-98. *Здобувачем виконано фрагмент, присвячений дослідженню тонкої кишки.*

8. Дельцова О.І., Ерстенюк Г.М., Назарук Р.М., Грищук М.І. Вплив унітіолу на процеси пероксидного окислення і ступінь антиоксидантного захисту за кадмієвої інтоксикації // Український біохімічний журнвл. – 2001. – Т.74, №46 (додаток 2). – С.219-220. *Здобувачем самостійно опрацьовані дані про зміни в структурах тонкої кишки.*

9. Грищук М.І. Стан слизової оболонки тонкої кишки під впливом гербіциду 2,4-Д-амінної солі (дихлорфеноксиоцтової кислоти) // Матеріали IX Конгресу СФУЛТ. – Луганськ, 2002. – С.493.

10. Грищук М., Назарук Р., Мазурак Н. Морфологічна характеристика стану слизової оболонки рота і тонкої кишки за умов кадмієвої інтоксикації // Тези доповідей 6-го Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих вчених. – Тернопіль, 2002. – С.264. *Здобувачем виконано фрагмент, присвячений вивченню тонкої кишки.*

11. Дельцова О.І., Грищук М.І. Вплив гербіциду 2,4-Д-амінної солі на слизову оболонку тонкої кишки // Тези доп. науково-практичної конференції “Організація токсикологічної допомоги в Україні”. – Київ, 2002. – С.75. *Здобувачем самостійно проведений експеримент та аналіз одержаного матеріалу. Співавтор проф. Дельцова О.І. консультувала результати морфологічних досліджень.*

12. Грищук М.І. Вплив кадмію та пестициду 2,4-Д на слизову оболонку тонкої кишки // Тези 58 науково-практичної конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету ім.О.О.Богомольця з міжнародною участю “Актуальні проблеми сучасної медицини”. – 2003. – С.80.

13. Грищук М.І. Ультраструктура слизової оболонки тонкої кишки за умов впливу гербіциду 2,4-Д-амінної солі (дихлорфеноксиоцтової кислоти) // Матеріали УІІ міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених. – Тернопіль, 2003. – С.226.

14. Дельцова О.І., Грищук М.І. Вплив токсикантів кадмію та пестициду 2,4-Д на слизову оболонку тонкої кишки // Матеріали Х Конгресу СФУЛТ. – Чернівці-Київ-Чикаго, 2004. – С.589.

15. Грищук М.І. Вплив пестициду 2,4-Д на слизову оболонку тонкої кишки // Тези 78-ї підсумкової наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю. – Чернівці, ХИСТ, 2004. – С.75.

## АНОТАЦІЯ

Гришук М.І. Морфологія тонкої кишки при дії пестициду 2,4-Д аміної солі (дихлорфенооксиоцтової кислоти) та кадмію (експериментальне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія. Тернопільський медичний університет ім.І.Я.Горбачевського, Тернопіль, 2005.

Дисертація присвячена встановленню закономірностей морфологічних змін у стінці тонкої кишки за умов впливу на неї пестициду 2,4-Д та кадмію та спрямованості регенераторних процесів після припинення їх дії на основі комплексного дослідження тканин стінки кишки з використанням світлооптичних, електронномікроскопічних та морфометричних методів дослідження. В експерименті з моделюванням впливу ксенобіотиків пестициду 2,4-Д та хлориду кадмію окремо та в суміші показано, що товщина слизової оболонки та її складових, морфофункціональний стан абсорбційних і келихоподібних клітин змінюються відповідно до терміну введення токсикантів і відновного періоду. Характерними є дистрофічні прояви в усіх структурах стінки кишки на тлі пригнічення мітотичної активності ентероцитів. Відновні процеси зі спрямуванням до нормалізації найліпше виражені при впливі окремо пестициду 2,4-Д і найгірше за введення суміші цих ксенобіотиків. Повної нормалізації будови структур стінки тонкої кишки не відбувається.

**Ключові слова:** пестицид 2,4-Д, хлорид кадмію, тонка кишка, ультраструктура, морфометрія.

## АННОТАЦИЯ

**Гришук М.И.** Морфология тонкой кишки под влиянием пестицида 2,4-Д аминной соли (дихлорфеноксиуксусной кислоты) и кадмия (экспериментальное исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата биологических наук по специальности 14.03.01 – нормальная анатомия. Тернопольский государственный университет им.И.Я.Горбачевского, Тернополь, 2005.

В диссертации представлены результаты морфологического исследования структурных компонентов стенки тонкой кишки крыс в эксперименте под влиянием пестицида 2,4-Д, хлорида кадмия в отдельности и сочетанно с помощью комплекса методов световой и электронной микроскопии и морфометрии.

Результаты исследования показали, что морфологическое строение тонкой кишки крыс соответствует основным структурным компонентам, характерным для млекопитающих и имеет определенные морфометрические показатели (толщина слизистой оболочки -  $439,42 \pm 6,06$  мкм,

длина ворсинок –  $306,32 \pm 4,34$  мкм, глубина крипт –  $131,10 \pm 5,93$  мкм, расстояние между ворсинками –  $77,45 \pm 6,41$  мкм, индекс ворсинка: крипта –  $2,35 \pm 0,14 : 1,0$ . Высота эпителиоцитов ворсинок достигает  $19,03 \pm 0,36$  мкм, крипт –  $15,49 \pm 0,21$  мкм. Количество бокаловидных клеток ворсинок на 100 эпителиоцитов насчитывается  $17,46 \pm 0,48$ , а в криптах это число незначительное. Митотический индекс имеет числовое выражение  $2,88 \pm 0,16$ .

Результаты изучения влияния пестицида 2,4-Д показали, что морфологические изменения структур стенки тонкой кишки имеют разнонаправленный характер в разные сроки эксперимента. В целом компенсаторно-приспособительные реакции в наибольшей степени выражены в слизистой оболочке (увеличение длины ворсинок, активности функциональных процессов в цитоплазме абсорбтивных клеток, возрастание митотического индекса в клетках крипт, динамические проявления в количестве и строении бокаловидных клеток). Дистрофические изменения абсорбтивных и бокаловидных клеток характерны для всех сроков опыта.

В соединительной ткани стромы слизистой оболочки выявляется лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, начиная с 7 суток опыта и до конца эксперимента, что свидетельствует об обострении воспалительной реакции, которая имеет склонность к снижению на конец эксперимента. Микрогемососуды реагируют возникновением проявлений эндотелиальной дисфункции и повышением плотности структур перикапиллярного пространства. Мышечная и серозная оболочки не выявляют значительных отклонений.

При введении крысам хлорида кадмия в структурах стенки тонкой кишки разворачиваются реакции, которые имеют выраженную периодизацию. В слизистой оболочке: 1 период – 1-14 сутки – интенсивно выраженные изменения проявляются уменьшением длины ворсинок и глубины крипт, уменьшением количества и снижением активности бокаловидных клеток, нарушением морфофункционального состояния столбчатых эпителиоцитов, угнетением митотической активности. 2 период – последствие на протяжении 1 недели и 3 период – восстановление на протяжении 1-4 недель после завершения введения токсиканта характеризуется повышением качества всех тканевых показателей, улучшением морфофункционального состояния столбчатых эпителиоцитов, стабилизацией рельефа слизистой оболочки, увеличением митотического индекса. Соединительнотканые структуры стромального компонента реагируют лимфо-плазмоцитарной инфильтрацией, присутствием эозинофилов. В капиллярах гемомикроциркуляторного русла – коллагенизация перикапиллярных пространств и признаки эндотелиальной дисфункции в 1 периоде и прогрессивное уменьшение этих проявлений во 2 периоде.

Результаты проведения экспериментов с сочетанным влиянием пестицида 2,4-Д и хлорида кадмия свидетельствуют о том, что во время введения токсикантов в слизистой оболочке тонкой кишки выявляются дистрофические изменения во всех ее структурных компонентах, которые

нарастают до 14 суток. После завершения введения ксенобиотиков отмечаются адаптационные изменения до конца 1 и 2 недели восстановительного периода и срыв адаптации на конец эксперимента. Во все сроки воздействия пестицида и хлорида кадмия в строме визуализируется лимфо-плазмочитарная инфильтрация. В стенке капилляров определяются признаки нарушения ее проницаемости.

Полученная комплексная морфологическая характеристика структур стенки тонкой кишки при воздействии распространенных в окружающей среде токсикантов – пестицида 2,4-Д и хлорида кадмия в отдельности и сочетанно с помощью светооптического, морфометрического, электронномикроскопического методов исследования, данные которых взаимодополняют друг друга, позволяет объективно оценить изменения структур стенки тонкой кишки, особенно слизистой оболочки и капилляров в динамике эксперимента, что может быть основанием для изучения этих факторов в возникновении заболеваний желудочно-кишечного тракта, а также рекомендаций максимализации соблюдения правил безопасности у работников сельского хозяйства при контакте с этими ксенобиотиками.

**Ключевые слова:** пестицид 2,4-Д, хлорид кадмия, тонкая кишка, ультраструктура, морфометрия.

#### ANNOTATION

Gryshuk M.I. “The morphology of the small intestine under the influence of the 2,4-dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D) and cadmium (experimental research). – Manuscript.

Thesis for a Master’s degree of biology in Speciality 14.03.01 – Normal Anatomy. – I.Y.Gorbachevsky Ternopol State Medical University. – Ternopil, 2005.

The dissertation is devoted to determination of regularity of morphological changes in the wall of the small intestine in conditions of influence by pesticide 2,4-D and Cadmium upon it and the direction of regenerative processes after the stopping of their effect on the Base of complex investigation of tissues of the intestine wall with using of light optical, electronmicroscopic and morphometrical methods of investigation. In the experiment with modelation of influence of xenobiotics pesticide 2,4-D and cadmium chloride separately and in mixture, it was shown that stoutness mucous membrane and its components, morphofunctional conditions of absorptive and goblet cells change, according to a term of injection of toxic substances and reparation period. Distrophical manifestations are typical almost in all structures of intestine wall in the case of depression mitotic activity. Reparative processes with direction towards normalization are better expressed in the case when the pesticide 2,4-D is injected and worse in the case with the injection of mixture of these xenobiotics. But complete normalization in structure of the intestine wall doesn’t take place.

**Key words:** pesticide, cadmium chloride, small intestine, ultrastructure, morphometria.