

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ОДЕСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

Ульянов Вадим Олексійович

УДК 616-092:618.14-008.6:576.323:614.876

ПАТОГЕНЕЗ ПОСТРАДІАЦІЙНИХ РОЗЛАДІВ СКОРОТЛИВОЇ
ДІЯЛЬНОСТІ МАТКИ

14.03.04 – патологічна фізіологія

Дисертація на здобуття наукового ступеня
доктора медичних наук

Науковий консультант

Напханюк Володимир Клеонтійович,

доктор біологічних наук, професор

Одеса 2009

ЗМІСТ

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ.....	6
ВСТУП.....	7
РОЗДІЛ 1. ВПЛИВ НЕСПРИЯТЛИВИХ ФАКТОРІВ ДОВКІЛЛЯ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ОРГАНІВ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ (ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ).....	15
1.1. Механізми радіаційно-індукованих порушень морфофункціональних властивостей тканин і органів.....	19
1.2. Роль хронічного стресу в фенотипічній реалізації генетичних наслідків тривалого впливу іонізуючої радіації в малих дозах.....	31
1.3. Радіаційно-індуковані зрушення в органах репродуктивної системи.....	36
1.4. Вплив радіаційно- та стрес-індукованих розладів в гіпоталамо- гіпофізарно-наднирkozалозній системі на структуру і функції репродуктивної системи	47
1.5. Епітеліо-мезенхімальні взаємовідношення в органах репродуктивної системи.....	53
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	61
2.1. Лабораторні тварини та моделювання експерименту.....	61
2.2. Методи експериментальних досліджень.....	69
2.3. Обґрунтування вибору препаратів для корекції радіаційно- індукованих розладів скоротливої функції матки.....	76
2.4. Методи статистичних досліджень.....	77

РОЗДІЛ 3. ВПЛИВ ТРИВАЛОГО γ -ОПРОМІНЕННЯ НА СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ТКАНИН МАТКИ.....78

3.1 Морфофункціональні зрушення в міометрії γ -опромінених статевозрілих самок щурів.....	79
3.2 Метаболічні радіаційно-індуковані зрушення в матці невагітних і вагітних самок щурів.....	93
3.2.1. Активність ацетилхолінестерази в матці невагітних і вагітних γ -опромінених самок щурів.....	94
3.2.2. Радіаційно-індуковані порушення обміну біополімерів сполучної тканини міометрія	98
3.2.3. Вплив γ -опромінення на стан тіол-дисульфідної системи міометрія	103
3.2.4. Радіаційно-індуковані порушення енергетичного обміну в тканинах матки.....	107
3.2.5. Вплив γ -опромінення на активність Na^+ , K^+ -АТФази та Ca^{2+} -АТФази матки	110

РОЗДІЛ 4 СТРЕС-ІНДУКОВАНІ ПОРУШЕННЯ СТРУКТУРИ ТКАНИН МАТКИ.....115

4.1 Стрес-індуковані порушення структури і метаболізму матки.....	115
4.2 Порушення структури і метаболізму тканин матки при поєднанні хронічного стресу та γ -опромінення малими дозами.....	122
4.3 Вплив хронічного стресу на структуру і метаболізм тканин матки самок, отриманих від γ -опромінених щурів.....	128

РОЗДІЛ 5 МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ МОРФОГЕНЕЗУ І СТАНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ МАТКИ САМОК, ОТРИМАНИХ ВІД γ -ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ.....140

5.1	Порушення морфогенезу тканин матки в постнатальному онтогенезі самок, отриманих від γ -опромінених щурів.....	141
5.2.	Стан тіол-дисульфідної системи міометрія самок, отриманих від γ -опромінених щурів.....	158
5.3	Метаболізм біополімерів сполучної тканини матки самок, отриманих від γ -опромінених щурів.....	165
<p>РОЗДІЛ 6 СТРУКТУРНІ ОСНОВИ ПОРУШЕНЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ ФУНКЦІЙ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ γ-ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ ТА ЇХ ПОТОМСТВА.....</p>		
6.1	Вплив γ -опромінення на морфофункціональні властивості структур гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи.....	172
6.1.1	Структурні зрушення в клітинах гіпоталамуса та гіпофіза γ -опромінених статевозрілих самок.....	173
6.1.2.	Вплив γ -опромінення на морфофункціональні властивості надниркових залоз.....	177
6.2	Морфогенез органів гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи самок, отриманих від γ - опромінених щурів.....	184
6.2.1.	Функціональна морфологія нейросекреторних клітин ядер гіпоталамуса самок, отриманих від інтактних і γ -опромінених щурів.....	185
6.2.2.	Функціональна морфологія гіпофіза самок, отриманих від інтактних і γ -опромінених щурів.....	193
6.2.3.	Морфогенез надниркових залоз самок, отриманих від інтактних і γ -опромінених щурів.....	196
6.3.	Стрес-реактивність структур гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи самок, отриманих від інтактних і γ -опромінених щурів.....	204
6.4.	Морфофункціональні зрушення в яєчниках γ -опромінених статевозрілих самок.....	213

6.5 Морфогенез та становлення функцій яєчників в постнатальному онтогенезі самок-нащадків γ -опромінених щурів.....	215
--	-----

РОЗДІЛ 7 ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНИХ ПОРУШЕНЬ СКОРОТЛИВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МАТКИ ...	233
---	-----

7.1. Радіаційно-індуковані порушення скоротливої діяльності матки.	233
7.2. Стрес-індуковані порушення скоротливої діяльності матки.....	237
7.3. Порушення скоротливої діяльності матки у самок, отриманих від γ -опромінених тварин.....	242
7.3.1. Порушення скоротливої діяльності матки статевозрілих самок, отриманих від γ -опромінених щурів.....	243
7.3.2 Вплив хронічного стресу під час статевого дозрівання на становлення скоротливої функції матки у самок, отриманих від γ -опромінених щурів.....	246
7.3.3. Стрес-індуковані розлади скоротливої діяльності матки у самок, отриманих від γ -опромінених щурів.....	248
7.4. Профілактика порушень скоротливої діяльності матки.....	250
7.5. Прогнозування розладів скоротливої діяльності матки.....	256
РОЗДІЛ 8 ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	260
ВИСНОВКИ.....	276
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	279
ДОДАТОК А.....	324

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, ОДИНИЦЬ,
СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

АДФ – аденозиндифосфат;

АМФ – аденозинмонофосфат;

АТФ – аденозинтрифосфат;

БЗО/ВО – співвідношення білковозв'язаного оксипроліну до вільного;

ГК – гексуронової кислоти;

ДНК - дезоксирибонуклеїнова кислота;

НАД – нікотинамідаденіндинуклеотид;

SH-групи – сульфгідрильні групи;

SS-групи – дисульфідні групи.

ВСТУП

Актуальність теми. Основними негативними факторами впливу на організм людини в світі, зокрема в Україні, є іонізуюча радіація та психологічний і соціальний стреси [1, 2, 3, 4]. Жіноча репродуктивна система особливо чутлива до впливу несприятливих факторів будь-якого походження [5], особливо у критичні періоди репродуктивного життя, зокрема в період становлення статевої функції [6, 7]. У свою чергу, сталий розвиток суспільства значною мірою залежить від демографічних перспектив [8, 9]. Тому згідно резолюції XII З'їзду акушерів-гінекологів України «Репродуктивне здоров'я у XXI столітті», охорона репродуктивного здоров'я населення України вважається основним пріоритетним напрямком медицини [10].

Згідно концепції, розробленої в рамках нового наукового напрямку – екологічної репродуктології, різні параметри стану жіночої репродуктивної системи, які можна кількісно виміряти, можуть бути оціночними критеріями екологічного неблагополуччя регіону і біологічної небезпеки середовища [11, 12, 13]. В свою чергу, дитячий організм є найбільш чутливим «індикатором» дії несприятливих факторів довкілля [14, 15, 16, 17]. У дітей, народжених після аварії на ЧАЕС, на всіх етапах постнатального розвитку [18] спостерігається невідповідність антропометричних показників віковій нормі, дисгармонійний тип фізичного розвитку, патологічне становлення пубертату [19]. У дівчат-підлітків і жінок репродуктивного віку, які зазнали впливу малих доз радіації, відзначається збільшення частоти розвитку гінекологічних захворювань [20].

Важливу роль у підвищенні рівня захворюваності жіночого населення в радіаційно контрольованих районах відіграють стресогенні фактори [20, 21, 22]. Несприятливі психогенні фактори негативно впливають на функції центральної нервової системи і підбугорної ділянки, спричинюючи не тільки

функціональні, а й структурні зміни. В свою чергу, це призводить до розладів нейрогуморальної регуляції функції статевої системи [23], у тому числі у підлітків [24, 25, 26].

Важливим за таких обставин є наукове обґрунтування сучасних методів оцінки та прогнозування здоров'я дітей і підлітків в умовах комплексного впливу несприятливих факторів довкілля [27, 28, 29, 30]. Одним із найактуальніших завдань є з'ясування особливостей формування і становлення репродуктивної функції під впливом дії агресивних факторів навколишнього середовища [14, 31]. Одна з найважливіших проблем репродуктології – дослідження регуляції скоротливої діяльності матки [32, 33]. Складність цієї проблеми полягає в багаторівневості регуляції її функцій [34, 35]. Механізми, які лежать в основі патології скоротливої функції матки, як за умов дії малих доз радіації, так і у нащадків опромінених батьків, вивчені недостатньо. При цьому патологія скоротливої функції матки залишається основною причиною материнської й перинатальної захворюваності і смертності [36, 37].

Сьогодні досліджено вплив іонізуючої радіації та хронічного стресу на молекулярному, клітинному, органному рівнях організації, а також на рівні цілісного організму, але недостатньо з'ясованими залишаються зміни на тканинному рівні. Не з'ясовані механізми порушень морфогенезу тканин та органів і становлення їхніх функцій у постнатальному онтогенезі нащадків γ -опромінених ссавців. Зокрема, не встановлені механізми розладів скоротливої діяльності матки, пов'язані з порушеннями формування матки в постнатальному онтогенезі у нащадків опромінених ссавців. Невирішеність цих питань ускладнює розробку методів профілактики розладів скоротливої діяльності матки і зумовлює необхідність подальших досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Матеріали дисертаційної роботи є фрагментом науково-дослідних робіт МОЗ України «Морфофункціональні особливості нейроендокринної регуляції

постнатального розвитку тварин, що зазнали негативних впливів під час доімплантаційного періоду ембріогенезу» (№ держреєстрації 0103U007949) та «Вивчення особливостей раннього етапу онтогенезу за умов дії несприятливих факторів довкілля, теоретичне обґрунтування можливостей прямої діагностики та корекції аномалій розвитку» (№ держреєстрації 0105U008876), які виконувалися на кафедрі гістології, цитології та ембріології Одеського державного медичного університету (ОДМУ). Дисертант був співвиконавцем першої теми, відповідальним виконавцем – другої.

Мета і завдання дослідження. Мета роботи – встановлення основних ланок патогенезу пострадіаційних порушень скоротливої діяльності матки.

Для досягнення зазначеної мети розв'язувалися такі *завдання*:

1. Встановити особливості скоротливої діяльності матки γ -опромінених і стресуражених самок щурів, а також самок, отриманих від γ -опромінених щурів.
2. З'ясувати механізми радіаційно-індукованих порушень скоротливої діяльності матки, пов'язані з порушеннями кінетики клітинних популяцій тканин матки та змінами стану тіол-дисульфідної системи.
3. Встановити механізми порушень морфогенезу матки в постнатальному онтогенезі самок, отриманих від γ -опромінених щурів, і з'ясувати їх роль у виникненні розладів скоротливої діяльності матки.
4. З'ясувати роль хронічного стресу в реалізації генетичних наслідків фракціонованого γ -опромінення в малих дозах.
5. Дослідити морфофункціональний стан яєчників, гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи в γ -опромінених щурів та у постнатальному онтогенезі їхніх нащадків; встановити роль зрушень цієї системи в морфогенезі та становленні функцій репродуктивної системи.
6. На підставі отриманих даних розробити методи прогнозування та профілактики радіаційно-індукованих порушень структури тканин і

скоротливої функції матки.

Об'єкт дослідження: патогенез пострадіаційних порушень структури і функцій репродуктивної системи.

Предмет дослідження: патофізіологічні механізми розладів скоротливої діяльності матки γ -опромінених самок щурів і самок, отриманих від γ -опромінених щурів.

Методи дослідження: патофізіологічні, біохімічні, біофізичні, гістологічні, гістохімічні, морфометричні, денситометричні, статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлені відмінності порушень скоротливої діяльності матки у невагітних і вагітних самок щурів в умовах дії іонізуючої радіації малими дозами, відтворення хронічного емоційно-больового стресу та їх поєднаної дії, які характеризуються різною виразністю порушень тривалості та амплітуди скорочень. Вперше доведено, що у самок, отриманих від γ -опромінених щурів, в першу чергу відбувається зменшення амплітуди скорочень.

Вперше встановлені закономірності змін кінетики клітинних популяцій тканин матки в умовах постнатального онтогенезу та при перебудові матки під час вагітності за фізіологічних умов. Доведено, що зміни співвідношення гладких міоцитів, епітеліоцитів і клітин сполучної тканини з різною функціональною активністю ядер у матці спричинюють порушення формування її шарів у постнатальному онтогенезі самок, отриманих від γ -опромінених щурів, що є причиною розладів скоротливої діяльності матки.

Встановлені нові, раніше невідомі, механізми перебудови матки під час фізіологічної вагітності, а також їхні порушення у опромінених самок та їх нащадків першого покоління. Доведено, що пострадіаційні порушення кінетики клітинних популяцій тканин матки у вагітних самок спричинюють вади перебудови шарів стінки матки і розлади скоротливої діяльності матки. Отримані дані дали змогу запропонувати нову концепцію патогенезу пострадіаційних розладів скоротливої діяльності матки, яка ґрунтується на

з'ясуванні ролі порушень кінетики популяцій соматичних клітин у розладах формування та становлення функцій матки.

Встановлено нові тіолзалежні механізми пострадіаційних порушень скоротливої діяльності матки, що дозволило розробити новий об'єктивний метод прогнозування радіаційно-індукованих порушень скоротливої діяльності матки на основі визначення тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові (Патент України № 34184 від 25.07.2008 р.). Доведено, що дисбаланс у тіол-дисульфідній системі тканин матки, виявлений на всіх етапах статевого дозрівання у самок, отриманих від γ -опромінених щурів, корелює з порушеннями кінетики клітинних популяцій і спричинює розлади формування матки і становлення її скоротливої функції.

Вперше встановлено механізми стрес-індукованої фенотипічної реалізації генетичних наслідків тривалого впливу іонізуючої радіації в малих дозах у поколіннях γ -опромінених щурів. Доведено, що відтворення хронічного емоційно-больового стресу під час статевого дозрівання спричинює порушення кінетики популяцій соматичних клітин матки, формування шарів стінки матки та становлення її скоротливої функції. Вперше з'ясовано механізми порушень адаптації самок, отриманих від γ -опромінених щурів, до дії стресогенних факторів. Затримка формування структури компонентів гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи та яєчників у постнатальному онтогенезі самок, отриманих від γ -опромінених щурів, корелює із затримкою морфогенезу тканин матки під час статевого дозрівання і, як наслідок, спричинює розлади скоротливої діяльності матки.

Отримані нові дані дозволили створити цілісну картину наслідків тривалого впливу іонізуючої радіації в малих дозах на репродуктивну систему: від порушень структури тканин матки до їх реалізації в порушення функцій. Це дозволило розробити новий спосіб експериментального моделювання морфофункціональних зрушень в міометрії (Патент України № 34183 від 25.07.2008 р.). Вперше доведена ефективність застосування

препарату «Левасил» для профілактики пострадіаційних розладів скоротливої діяльності матки (Патент України № 34185 від 25.07.2008 р.).

Практичне значення одержаних результатів. Запропонований і патогенетично обґрунтований новий напрям досліджень впливу іонізуючої радіації на організм ссавців дозволить оптимізувати фундаментальні дослідження патогенезу розладів внутрішньотканинних і міжтканинних взаємовідносин при формуванні органів і систем органів, становленні їх функцій в онтогенезі. Одержаними в роботі даними започатковано створення системи вікових морфометричних характеристик органів на тканинному рівні на різних етапах онтогенезу ссавців, отриманих від γ -опромінених попередників, що дозволить обґрунтувати нові об'єктивні критерії оцінки негативного впливу несприятливих екологічних факторів на організм ссавців і дозволить на якісно іншому рівні вести розробку методів профілактики їх негативного впливу.

Розроблений спосіб експериментального моделювання морфофункціональних зрушень в міометрії збільшує можливості оцінки впливу на організм поєднаної дії кількох патологічних факторів, дозволяє оптимізувати дослідження механізмів радіаційно-індукованих розладів структури і функції репродуктивної системи, а також розробку адекватних, патогенетично орієнтованих методів корекції цих розладів.

Розроблені прогностичний критерій і спосіб профілактики розладів скоротливої функції матки патогенетично обґрунтовані, ефективність доведена в експериментальних умовах, що створює підґрунтя для їх застосування в клінічній практиці.

Результати роботи впроваджено в навчальну роботу кафедр загальної та клінічної патологічної фізіології Івано-Франківського та Харківського національних медичних університетів, ОДМУ, кафедр гістології, цитології та ембріології Запорізького, Луганського, Кримського державних медичних університетів, у наукову роботу науково-дослідного центру Вінницького

національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, державної установи «Науково-дослідний інститут медицини транспорту» МОЗ України.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведено патентно-інформаційний пошук, здійснено планування роботи, визначено мету і завдання дослідження, методичні підходи, опрацьовано моделі, згідно з якими виконано переважну частину експериментальних досліджень. Проведено статистичну обробку одержаних результатів, їх оформлення у вигляді таблиць і рисунків, проведено аналіз та узагальнення результатів, сформульовано висновки роботи, опубліковано й апробовано основні положення, написано та оформлено дисертаційну роботу

Апробація результатів дисертації. Основні результати дослідження доповідалися на науково-практичній конференції «Гістологія на сучасному етапі розвитку науки» (Тернопіль, 2004), міжнародних науково-практичних конференціях молодих вчених «Вчені майбутнього» (Одеса, 2005, 2006, 2007), XII Міжнародній науково-практичній конференції «Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія» (Одеса, 2006), науково-практичній конференції «Досвід і проблеми застосування сучасних морфологічних методів досліджень органів і тканин у нормі та при діагностиці патологічних процесів», (Тернопіль, 2007), VI Читаннях ім. В. В. Підвисоцького, присвячених 150-річчю з дня народження (Одеса, 2007), конференції «Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині» (Одеса, 2007), IV Міжнародній науково-практичній конференції «Наука и образование – 2008» (Софія, 2008), IV Міжнародній науково-практичній конференції "Klicove aspekty vedecke cinnosti – 2008" (Прага, 2008), IV Міжнародній науково-практичній конференції "Vedecke myslene inflacniho stoleti – 2008" (Прага, 2008), IV Міжнародній науково-практичній конференції "Научни дни – 2008" (Софія, 2008), IV Міжнародній науково-практичній конференції "Evropska veda XXI stoleti – 2008" (Прага, 2008), науково-практичній конференції «Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень» (Тернопіль, 2008),

Всеукраїнській науковій конференції «Актуальні проблеми сучасної морфології» (Луганськ, 2008).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 39 наукових праць, із них 21 стаття у фахових наукових журналах, ліцензованих ВАК України, 3 патенти України, 15 тез у збірниках конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційна робота викладена на 349 сторінках комп'ютерного тексту, складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів досліджень, п'яти розділів результатів власних досліджень, додатку, обговорення результатів досліджень, висновків, списку використаної літератури, який містить 404 джерела, а у тому числі 226 вітчизняних і російськомовних і 178 – іноземних. Дисертація ілюстрована 79 таблицями та 51 рисунком.

РОЗДІЛ 1

ВПЛИВ НЕСПРИЯТЛИВИХ ФАКТОРІВ ДОВКІЛЛЯ НА СТРУКТУРНО-
ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ОРГАНІВ РЕПРОДУКТИВНОЇ
СИСТЕМИ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

"Мільйони людей є розумово, емоційно та фізично неповноцінними й навіть інвалідами та/або передчасно вмирають від розладів здоров'я чи хвороб, які пов'язані з порушеннями процесів розвитку."

Гюнтер Дорнер

Умовою забезпечення життєдіяльності організму є підтримання гомеостазу. Фактори зовнішнього і внутрішнього середовища здатні змінювати функціонування організму, в першу чергу порушуючи гомеостаз [38]. Для забезпечення його підтримки на необхідному рівні в організмі спрацьовують пристосувальні реакції. У разі виникнення хвороби показники діяльності функціональних систем та стану внутрішнього середовища, задіяні у підтримці гомеостазу і спрямовані на одужання будуть відмінні від таких у здорової людини. В даному випадку створюється певна "норма для патології" [39]. Ймовірно ця норма може вважатися нормою лише при умові одужання. В іншому випадку перебудова на інший рівень функціонування завершуватиметься декомпенсацією і поглибленням розладів в організмі.

Подібна ситуація може виникати і при впливах несприятливих факторів довкілля на організм, зокрема іонізуючої радіації та соціальних факторів, або їх сумісної дії, які спричиняють розвиток хронічного стресу. В межах пристосувальної реакції відбуваються зміни функціонування багатьох систем організму, в основі яких лежать структурні перебудови організму на

молекулярному, клітинному, тканинному, органному рівнях. Ці зміни можуть виходити за межі фізіологічних параметрів і забезпечувати підтримку гомеостазу в умовах дії несприятливих факторів довкілля. Однак на сьогодні чітко не описані структурні зміни в органах і тканинах, зокрема репродуктивної системи, викликані дією зазначених факторів.

На особливу увагу заслуговують зміни в організмі нащадків опромінених та стресуражених ссавців. На сьогодні відомо, що нащадки опромінених тварин відрізняються від інтактних за антропометричними показниками [40], відрізняються функціонально, зокрема за резистентністю організму [41]. При цьому в основі функціональних розладів лежать структурні зміни на різних рівнях організації. Але на сьогодні відомості про морфогенез органів та тканин у нащадків опромінених тварин вкрай обмежені. З'ясування функціональних розладів не супроводжуються відомостями про структурні їх еквіваленти на тканинному рівні. Останнє ускладнює розуміння механізмів реалізації в поколіннях ефектів впливу іонізуючої радіації та хронічного стресу на попередників, розробку методів профілактики цих зрушень.

Стосовно стресу, то він супроводжується пошкодженням генетичного апарату [42, 43] і може викликати розлади в організмі нащадків опромінених ссавців [44, 45], зокрема репродуктивній системі [46, 47, 48, 49]. При сумісній дії радіації і стресу, останній може потенціювати викликані радіацією пошкодження генетичного апарату і сприяти їх фенотипічній реалізації. Виходячи з цього важливим було б розглянути механізми реалізації наслідків опромінення попередників в організмі їх нащадків, оцінити існуючі відомості про морфогенез органів і тканин за умов дії несприятливих факторів довкілля, співставити структурні зрушення з функціональними розладами, визначити особливості реалізації наслідків опромінення і стресу на тканинному рівні організації.

Репродуктивне здоров'я людини, рівно як і розвиток всього організму, його систем і органів формується як результат постійної взаємодії геному людини, з факторами оточуючого середовища. При цьому порушення репродукції у тому числі народження дітей з вродженими та спадковими вадами, а також захворювання постнатального періоду можуть бути як наслідком уже існуючих помилок в геномі (мутації), так і наслідком пошкоджуючої дії на організм різних несприятливих екологічних факторів на різних стадіях онтогенезу. Поруч з мозком, ендокринною та імунною системами повноцінний розвиток і функціонування репродуктивної системи людини потребує гармонійної і ефективної роботи багатьох тисяч генів [50, 51, 52], що можлива тільки за сприятливих умов оточуючого середовища [53]. Запліднення, внутрішньоутробний розвиток плода, вагітність і пологи є тими ланками в онтогенезі людини, які природним шляхом тестують якість не тільки геномів батьків та плода, але автоматично тестують умови зовнішнього середовища [54].

Вплив несприятливих факторів довкілля може відбиватись на стані здоров'я наступних поколінь, зокрема функціональною недостатністю дозрівання організму, формуванням морфогенетичних варіантів із множинними аномаліями розвитку та /або вродженими вадами [7, 18, 55]. На сьогодні майже у 50% підлітків 14-17 років під час завершення формування їх репродуктивного здоров'я спостерігаються невідповідність тих чи інших антропометричних показників віковій нормі [19, 56].

Наявність вроджених морфогенетичних варіантів може розглядатись як результат взаємодії спадкової схильності і факторів середовища в процесі ембріонального розвитку. Вроджені морфогенетичні варіанти це, як правило, стійкі морфологічні зміни органу, його частини чи частини тіла, які виходять за межі варіацій статево-вікових меж, чи знаходяться на крайній межі варіації його нормальної будови, що не супроводжується порушеннями функцій органу. Вроджені морфогенетичні варіанти можуть бути спадковими

морфогенетичними варіантами норми або віддзеркалювати незначні випадкові відхилення в гомеостазі ембріонального розвитку (онтогенетичний шум), але можуть бути також і неспецифічною ознакою ембріонального дисморфогенезу (наприклад, тератогенні пошкодження клітин), або частиною загального патологічного фенотипу, зумовленого мутацією. Вважається, що вроджені морфогенетичні варіанти не підлягають внутрішньоутробному або ранньому постнатальному відбору [57].

На сьогодні проводяться дослідження морфогенезу органів імунної [58], ендокринної системи [59, 60], печінки [61], центральної нервової системи [62], щитоподібної залози [63], нирок [64], серцево-судинної системи [65] в різні вікові періоди в несприятливих умовах оточуючого середовища. Щодо репродуктивної системи, то існуючі дані не дозволяють створити цілісної картини механізмів порушень морфогенезу репродуктивної системи в онтогенезі нащадків опромінених щурів.

Одним із маловивчених питань біології і медицини є пошук кількісного показника, який визначає перехід системи в якісно новий стан, коли кількісні зміни в ній перевищуватимуть критичне значення. Цей перехід отримав назву в синергетиці "біфуркація", а критичні значення параметрів системи, при яких можливий перехід до нового стану "точка біфуркації" [66]. Порогові механізми притаманні всім процесам, тому наявність певної "критичної маси" клітин, необхідної для переходу клітинної популяції з одного функціонального стану в якісно інший, є вочевидь загальним принципом, який обумовлює ріст та розвиток організму як за умов норми так і за умов патології [67].

Прямих доказів існування "порогу", який визначає момент переходу біологічної системи на якісно інший рівень не знайдено. Але вважається, що винайти його можна якщо розглядати багатоклітинний організм, як сукупність, що складається з похідних однієї клітини (зиготи), які відрізняються одна від одної тільки за рівнем функціональної активності їх

генома, так як від диференційної активності генів залежить функціональний стан клітинної популяції. При цьому необхідно знати хоча б критерій функціонального стану клітин і кількість клітин, функціональний стан яких на момент переходу відхилився від популяційного до переходу [67]. В експериментальних дослідженнях на злоякісних пухлинах, зародках встановлено, що люба система переходить на новий якісний рівень, якщо відносно стандартної точки відліку (норма, попередній стан системи, тощо) кількість структурних елементів які її складають змінюються за якими небудь параметрами не менше, ніж на третину [67]. Стосовно репродуктивної системи доречно зазначити, що кожен з фолікулів на певний момент часу має унікальний морфофункціональний стан, що ускладнює розуміння перебігу процесів росту та дозрівання фолікулів [68].

Нарешті, вчення про конституцію і соматичні типи розглядає організм як морфофункціональну цілісність. Конституцію можна визначити як сукупність відносно стійких морфологічних і функціональних властивостей організму, які формуються в результаті реалізації генетичної програми під дією факторів оточуючого середовища. Вказані властивості формують індивідуальні особливості структури і функції організму і визначають його відповідь на зміни факторів оточуючого середовища. Важливо виділити не конституцію взагалі, а загальну конституцію та її окремі підсистеми, визначати кількісні та якісні особливості морфофенотипу конституції, його вікову, статеву, нормальну та патологічну мінливість [69]. Щодо репродуктивної системи, показовим є встановлення залежності між розмірами фолікулів і якістю ембріонів [70].

1.1 Механізми радіаційно-індукованих порушень морфофункціональних властивостей тканин і органів

Дія на організм людини іонізуючого випромінювання стає однією з визначальних у формуванні генофонду і здоров'я населення [71, 72]. Проте,

не дивлячись на десятиліття вивчення наслідків впливу іонізуючого випромінювання залишаються невирішеними безліч проблем стосовно впливу іонізуючої радіації в малих дозах. Актуальним в теперішній час є питання про позитивний або негативний вплив радіації в малих дозах; у яких межах дози є малими; чи існує мінімальне значення поглинутої дози, нижче за яке радіація не чинить свого згубного впливу на організм.

Останнім часом ведуться суперечки про характер біологічної дії іонізуючої радіації низького рівня. Існують три точки зору на цю проблему. Одні вчені доводять відсутність негативного впливу радіації нижче певного рівня [73, 74], інші вказують на позитивну дію, так званий ефект гормезису [75, 76]. Треті дотримуються концепції безпороговості дії опромінювання, згідно якої радіація навіть в наймінімальніших дозах робить згубний вплив. Деякі автори звертають увагу на те, що гормезис не слід ототожнювати з корисністю або нешкідливістю [78, 79], але навіть при такому пом'якшенні позиції мова йде про різні за своєю суттю процеси. Офіційна точка зору міжнародних регламентуючих організацій полягає у визнанні лінійної безпорогової гіпотези дії іонізуючої радіації, як основи для нормування радіаційного чинника [77].

При однаковій дозі та характеристиках опромінення ступень і тип порушень різний в експерименті, різний і характер захворюваності мешканців одних і тих самих населених пунктів на забруднених територіях [80]. Причиною цього може бути різний рівень функціонального стану організму на момент опромінення, не виключений і вплив ендогенних конституційних факторів, які забезпечують реактивність організму [81, 82]. Одним з таких факторів може бути поліморфізм генів головного комплексу гістосумісності. Встановлено, що радіація суттєво впливає на характер розподілу антигенів головного комплексу гістосумісності, що виявляється не тільки серед опромінених людей, але і у їх нащадків другого та третього покоління [81]. Автори припустили, що реалізація дії радіації відбувається через механізми контролю цими генами функціонування основних ланок

імунної системи, пов'язаних з такими фундаментальними процесами життєдіяльності як резистентність, старіння, репродуктивна здатність.

В експериментальних умовах встановлено, що показники неспецифічної резистентності пренатально опроміненого потомства зазнають пригнічення на всіх етапах постнатального розвитку. Проявляється це дисбалансом чисельності лімфоцитів, посиленням аутореактивних процесів, імунодефіцитними станами [83].

Щодо значення стану організму на момент опромінення, то при впливах на організм несприятливих факторів довкілля розвивається синдром екологічно обумовленого зниження резистентності організму, що є фактором ризику для виникнення різної патології, або ускладнення перебігу існуючої [84, 85]. Неоднозначність направленості і масштабу змін у тканинах, викликані дією малих доз радіації, можуть бути пов'язані не тільки зі станом організму, зокрема антиоксидантної системи, але і зі співвідношенням прооксидантно-антиоксидантного балансу в різних тканинах до та після опромінення [86]. Фізіологічні розбіжності в подальшому можуть призводити до порушень взаємозв'язків між органами.

Поглиблювати ситуацію можуть і радіаційні розлади в печінці – головному органі підтримки внутрішнього гомеостазу [87, 88]. Причому, як доведено нами в попередніх дослідженнях вплив тривалого загального γ -опромінення викликає структурно-функціональні зрушення в паренхімі печінки не тільки опромінених щурів, але і їх нащадків першого покоління. Стосовно репродуктивної системи, то радіаційно-індуковані зміни детоксикаційної функції печінки [89], хронічна патологія гепатобіліарної системи мають значення для перебігу вагітності [90].

На сьогодні основна увага дослідників прикута до з'ясування механізмів виникнення віддалених наслідків опромінення ссавців у малих дозах [34]. Досліджуються радіаційно-індуковані зрушення на молекулярному рівні, оцінюються функціональні розлади на рівні органів

систем органів і всього організму в цілому [91, 92, 93]. Але вкрай обмежені відомості про зрушення на тканинному рівні, тобто відсутня ланка з одного боку зрушення в якій є наслідком молекулярних і клітинних змін. З іншого боку, недостатньо визначено морфологічний еквівалент функціональних розладів. В клінічних умовах дослідити гістологічну будову тканин і органів можливо в обмеженій кількості випадків, майже неможливо прослідкувати формування структури тканин і органів в онтогенезі. Існуючі відомості про радіаційно-індуковані зрушення не завжди можна співставити [94, 95]. Використання різних методичних прийомів призводить до отримання суперечливих результатів [34]. При цьому апріорі морфологічному моніторингу наслідків впливу радіації відводиться суттєва роль в контролі здоров'я населення, зокрема забруднених радіонуклідами територій.

Що стосується дії радіації як фізичного фактору, то її механізми добре вивчені. Відомо які структурні компоненти клітини є мішенями, до яких наслідків призводить їх пошкодження. Встановлена дозова залежність між впливом опромінення і його наслідками в межах великих доз опромінення. Встановлені типові закономірності реагування на опромінення, такі як адаптивна відповідь, індукція генетичної нестабільності, ефект "свідка", апоптоз, відповідь на псевдоцитокіновий вплив радіації [96, 97]. Що стосується малих доз, то такої ясності, як при великих дозах, не існує. На сьогодні точаться суперечки щодо наслідків впливу на організм ссавців малих доз опромінення [94, 98], залишаються нез'ясованими численні питання, пов'язані з оцінкою медичних наслідків аварії на ЧАЕС [99], існують труднощі з екстраполяцією дозової залежності цитогенетичних пошкоджень від великих доз до малих [100], залежності "доза-ефект" прослідкувати не завжди вдається [101, 102, 103].

Стосовно малих доз радіації окремо слід розрізняти безпосередньо зрушення викликані ними в опроміненому організмі та наслідки для нащадків опромінення їх попередників. Стресовий характер реакції на дію малих доз радіації пов'язаний головним чином з тривалістю дії, відсутністю

повноцінної адаптації до опромінення, що перешкоджає процесам відновлення і супроводжується поступовим виснаженням антиоксидантних та інших захисних резервів організму. Надалі відбувається перехід функціональних змін в органічну патологію [104]. Хронічний радіаційний стрес викликає значні і неоднозначні зміни в різних системах організму. В органах які швидко відновлюються пошкоджені радіацією клітини елімінуються. Лише стабільні мутації стовбурових клітин здатні призвести до віддалених наслідків (злоякісні новоутворення). В тканинах, які повільно відновлюються елементарні пошкодження клітин слабо репаруються, не елімінуються, а поступово накопичуються, знижуючи функціональний потенціал органів. Цей механізм лежить в основі скорочення тривалості життя, прискорення старіння [104]. Але, при цьому не вирішеними залишаються наступні питання: яким чином на рівні тканин взаємодіють пошкоджені клітини, чи існує певна кількість функціонально змінених клітин для стрибка від адаптації до соматичної патології?

Щодо нащадків, це може бути вкрай важливим, адже існують дані про збереження функціональних розладів, зокрема пригнічення неспецифічної резистентності пренатально опроміненого потомства на всіх етапах постнатального розвитку [83], проявлення наслідків опромінення в другому і третьому поколіннях [40].

Останнім часом увага дослідників прикута при вивченні очікуваних віддалених наслідків іонізуючої радіації до опосередкованих її ефектів. При цьому велике значення у реалізації віддалених ефектів набуває порушення системи контролю клітинного циклу і репарації ДНК, що призводить до розвитку феномена генетичної нестабільності [101]. Причому ці порушення можуть виникати як безпосередньо під дією радіації, так і під впливом вільних радикалів. Знову ж таки наголошується на тому, що фенотипічні прояви нестабільності спадкових структур залежать від природи патогенних факторів, оточуючого середовища [53, 105].

Так доведено, що стрес посилює фрагментацію ДНК, тим самим прискорює генетичні зміни і виникнення злоякісних пухлин [106, 107]. Останнє вкрай важливе, адже активацію вільнорадикального окислення може провокувати достатньо широкий спектр факторів екзогенного і ендогенного походження. В умовах України одним з провідних факторів може бути соціальний психоемоційний стрес [1, 92], на забруднених територіях він додатково посилюється радіофобією [108, 109].

Найбільш важливим вважається встановлення механізмів фенотипічної реалізації генетичної нестабільності. На сьогодні не дослідженими залишаються прояви нестабільності геному на тканинному рівні. Не відомо чи існують специфічні морфологічні ознаки фенотипічної реалізації нестабільності. Чи, стосовно морфологічних змін, є правомірними твердження генетиків про те, що радіація не призводить до будь-яких нових біологічних феноменів, вона лише збільшує вірогідність виникнення різних мутацій і клітинних змін, які час від часу виникають спонтанно [110, 111].

З'ясування цього питання можливо вирішить проблему різних за напрямком і якістю ефектів малих доз радіації. Дослідження на тканинному рівні нам видаються вкрай важливими з декількох причин. Відомо, що причиною формування стану генетичної нестабільності в соматичних клітинах потомства опромінених попередників є закріплення порушень в послідовностях ДНК у результаті функціонування багатьох процесів з залученням ДНК статевих клітин, які несуть не летальні пошкодження [112, 113, 114]. При цьому ймовірно рівень нестабільності в різних соматичних клітинах потомства опромінених попередників буде розрізнятися в залежності від ступеня їх диференціації і спеціалізації. В культурах клітин нестабільність зберігалась протягом декількох поколінь і одним із проявів нестабільності була клонова гетерогенність клітин [115].

Після опромінення у клітин існують дві альтернативи: перша – загибель (переважно шляхом апоптозу); друга – виживання. В останньому випадку теж можливі варіанти: виникнення мутацій в потомстві клітин,

повернення клітин до вихідного стану, зміни функціонального стану, викликаного адаптаційними процесами, які роблять клітини відмінними від таких до опромінення. Останні з них здатні давати потомство, однак з підвищеною вірогідністю випадкового проявлення в ньому радіаційно-індукованої нестабільності геному [116].

Тобто частина клітин, які вижили після опромінення стали іншими, чим до опромінення, і дають функціонально змінене потомство, в яком впродовж багатьох поколінь спонтанно виникають *de novo* аберації хромосом і генні мутації, в ряді випадків вони призводять до підвищення смерті клітин шляхом апоптозу, тобто проявляється радіаційно-індукована нестабільність геному [117]. В її основі лежать не зміни первинної структури ДНК, а стійкі набуті зміни функціонування клітини як цілого. Ці зміни передаються потомству епігенетичними механізмами, а не генетичними механізмами успадкування радіаційних пошкоджень ДНК батьківських клітин [116]. При цьому такий стан може виникати навіть в неопромінених клітинах, які знаходяться поруч з опроміненими та отримують сигнали від опромінених [116, 118]. Виходячи з цього вкрай важливим є дослідження механізмів реалізації наслідків опромінення на тканинному рівні організації живого. В даному випадку виникає багато запитань, зокрема морфогенетичні механізми формування чи/або зміни властивостей тканин при змінах властивостей клітин, які їх складають. Велике значення можуть мати і міжтканинні взаємодії в органах і якісний вплив взаємодій на функцію органів, систем органів та організму в цілому.

Враховуючи те, що тканина це не проста сукупність клітин, а складна система, якій притаманні властивості не притаманні кожній клітині окремо, важливою є реакція популяції клітин в культурі, тканини в організмі на опромінення. На сьогодні відомо, що наслідками опромінення на популяційному рівні можуть бути не зміни числа пошкоджених клітин, а зміни складу популяції [119]. При мозаїцизмі спостерігається присутність

нормальних і мутантних клітин у одного і того ж індивідуума, причому це стосується як клітин зародка, так і соматичних клітин після народження [120]. При дослідженнях спонтанного процесу виявляли також кластери, коли мутація виявлялась у частини потомства. Відомо, що клони з хромосомною нестабільністю здатні відновлювати стабільність в наступній клітинній популяції, зберігати той же рівень нестабільності, або ставати ще більш нестабільними [121]. Більш того, при культивуванні стовбурових клітин крові встановлено, що потомки опромінених клітин передають неопроміненим сигнали, які індукують у них виникнення геномної нестабільності [122]. Індукцію нестабільності в неопромінених клітинах під впливом опромінених визначають як "ефект свідка" [123, 124, 125], який реалізується за допомогою декількох механізмів [126, 127]. Згідно першому ефект забезпечується за допомогою міжклітинних контактів [128, 129]. Згідно другого опромінені клітини секретують цитокіни [130], які в інтактних клітинах підвищують всередині клітини рівень активних форм кисню [131, 132, 133], які є універсальними регуляторами метаболічних процесів [134].

Останнє має значення для розуміння механізмів фенотипічної реалізації нестабільності геному під дією факторів нерадіаційної природи, зокрема при хронічному стресі, адже вони в кінцевому рахунку призводять до активації вільнорадикального окислення. У свою чергу вільнорадикальні реакції, котрі в умовах нормального функціонування організму виступають в якості факторів, які регулюють структурну кінетику тканин, в патологічних умовах здатні визначати пошкодження тканин [135]. Заслуговують на увагу відомості про роль вільнорадикальних реакцій в розвитку поліфокальних гіперплазій в органах жіночої репродуктивної системи, зокрема стромальних гіперплазій [135]. Механізм, ймовірно, полягає в наступному: вільні радикали змінюють окислювально-відновний потенціал тканин і крові [136, 137], що призводить до зворотних змін тіол-дисульфідної системи, яка є сенсором окислювально-відновних модифікацій [138, 139, 140], до активації геному

[141], що в кінцевому рахунку, призведе до багатоосередкових ефектів локальних пошкоджень, у вигляді розвитку проліферативного процесу в органах жіночої репродуктивної системи [135].

Нам видається важливою інформація про роль вільнорадикальних процесів та зрушень в тіол-дисульфідній системі на органному рівні [142, 143, 144]. По-перше відома роль ендогенних тіолів в забезпеченні радіорезистентності. По-друге за тіол-дисульфідним співвідношенням сироватки крові можна визначити стан неспецифічної резистентності організму. По-третє, як згадувалося раніше, в розвитку екологічної патології має визначне значення стан адаптаційних систем організму, індивідуальні його особливості. Ефективність адаптаційних перебудов особливо важлива при перебігу вагітності [145, 146, 147]. Виявлені відмінності у стані тіол-дисульфідної системи при фізіологічному перебігу вагітності та плацентарній недостатності [148, 149]. Кількість сульфгідрильних груп в крові вагітних може відображати функціональний стан фето-материнської та фето-плацентарної систем [149, 150].

Встановлено, що характер і важкість патології вагітності, виникнення якої спровоковано впливом несприятливих факторів довкілля, визначається тим, в якій фазі адаптації до їх впливу виникла вагітність [151]. Слід враховувати і так звані клітини еволюційного резерву у формуванні клітинних популяцій в тканинах після опромінення.

Виходячи з вищенаведеного для фенотипічної реалізації нестабільності геному мають значення міжклітинні взаємодії на тканинному рівні. Однак дослідження які стосуються морфологічних зрушень на тканинному та органному рівні вкрай обмежені, здебільшого досліджуються порушення функцій на рівні органів, систем органів та організму в цілому. Значущості необхідності таких досліджень додає те, що для переходу системи, в тому числі біологічної на якісно інший рівень життєдіяльності необхідно змінити не менш як 30 % її компонентів [67]. У той час, як при культивуванні

стовбурових клітин крові фактичному опроміненню підлягали 10%, каріотипічні аномалії виявляли у потомків в 40-60 % клітин [122].

Біологічні наслідки дії іонізуючої радіації поділяють на соматичні, які спостерігаються у опромінених організмів та генетичні, які виникають у потомства опромінених ссавців [152]. Проявами на клітинному рівні віддалених соматичних ефектів є функціональна неповноцінність та загибель паренхіматозних клітин з їх заміщенням недиференційованими сполучнотканинними елементами. Ранні генетичні наслідки (загибель потомства на ранніх етапах онтогенезу, поява вад розвитку) також пов'язані з дисморфогенезом [120], деструкцією тканин внаслідок загибелі клітин [152]. В основі віддалених ефектів радіації – збільшення ризику канцерогенезу та фізіологічна неповноцінність потомства.

На нашу думку, особливої уваги заслуговує вплив іонізуючої радіації на сполучну тканину. Адже, сполучна тканина, як функціональна система, характеризується такими властивостями як: універсальність розташування, спеціалізація своїх різновидів, багатокomпонентність, структурно-функціональна гетерогенність, висока здатність до адаптації та проліферації, наявність джерел відновлення та клітин на різних стадіях диференціювання, поліфункціональність. При наявності взаємозв'язку між усіма її компонентами вплив на будь-який з них викликає каскад реакцій, в результаті чого сполучна тканина реагує як цілісна система [153].

Що стосується впливу іонізуючої радіації, то в експериментальних умовах доведено, що вона викликає інтенсифікацію катаболічних процесів у сполучній тканині [154]. Ситуація у дітей, народжених від опромінених батьків, дещо інша [155]. Поруч з підвищеним біосинтезом колагену у них спостерігається і підвищений його розпад. При цьому, наголошується на тому, що у частини дітей народжених від опромінених попередників синтезувався "дефектний" колаген, який швидко розпадався під дією колагенолітичних ферментів. Механізм виявлених порушень може бути пов'язаний з тим, що починаючи з періоду внутрішньоутробного розвитку

розвиваються дистрофічні зміни в стінках дрібних артерій, виникають мікроангіопатії, що спричиняє реологічні розлади, і на кінець тканинну гіпоксію, порушення трофіки тканин і розвиток дистрофічних процесів в них. При цьому, може ушкоджуватись генетичний апарат клітин, зокрема фібробластів, що призводить до модифікації колагенового фенотипу і синтезу дефектних колагенових фібрил. Подібні зміни в структурі сполучної тканини базальних мембран можуть сприяти розвитку системних мікроангіопатій, таким чином патологічне коло замикається.

У даному випадку необхідно наголосити на декількох моментах. Представлені дослідження проводили у дітей, які продовжували знаходитись під дією інкорпорованих радіонуклідів, тому важко встановити які порушення викликані опроміненням дітей, а які викликані опроміненням їх батьків. З іншого боку виразність порушень у різних дітей була різною, що вказує на те, що продовження опромінення дітей народжених батьками, які зазнали тривалої дії радіації сприяють фенотипічній реалізації набутих порушень метаболізму.

Наведені положення про роль порушень сполучнотканинної стромы для реалізації функції органів підтверджуються також іншими дослідниками [156]. Встановлено, що хронічне опромінення в експериментальних умовах викликає пошкодження колагенових структур не тільки судинної стінки, але і сполучної тканини розташованої між капілярами, що викликає дистрофічні зміни судинної стінки, в тому числі ендотелію, зменшення кількості судин, збільшення маси сполучної тканини. Це призводить до тканинної гіпоксії розладів специфічної функції органа [157]. При цьому спостерігаються такі зрушення, як поліморфність та звивистість капілярів, виникнення судинних клубочків та мікроаневризм судин, наявність аваскулярних зон.

Останнє видається вкрай важливим, адже в певній частині органу створюються умови більш виразної гіпоксії ніж в інших ділянках. Наприклад, наявність аваскулярних ділянок в яєчниках. У такому випадку не виключено,

що локальна гіпоксія буде сприяти пошкодженню радіацією статевих клітин і виникненню пошкодження генетичного апарату, з подальшою фенотипічною реалізацією. На користь останнього припущення може свідчити роль формування радіаційно-індукованих дисгормональних зв'язків у формуванні розладів сполучної тканини на рівні всього організму [155].

Іонізуюча радіація порушує формування сполучної тканини і в онтогенезі. Встановлено, що у нащадків експериментальних тварин із зони аварії на ЧАЕС виявлені зміни структури популяції фібробластів, відбуваються зміни в процесах проліферації і диференціювання фібробластів. Відбувається підвищення проліферації FI та FIII фібробластів, поруч з пригніченням мітотичної активності FII фібробластів, яким за фізіологічних умов притаманний найвищий проліферативний потенціал. Виявлені зрушення можуть бути однією з причин функціональної недостатності органів і організму в цілому в постнатальному онтогенезі [158].

Важливим для реалізації ефектів опромінення може бути зміна спектру синтезованих стромальними елементами цитокінів, що поруч із псевдоцитокіновим впливом іонізуючого випромінювання може призводити до порушення структури і функції тканин [101].

Різні наслідки опромінення в малих дозах можуть бути пов'язані не тільки з дозою, потужністю та режимом опроміненням статевих клітин, але і стадією диференціювання та розвитку статевих клітин [34]. Порушення розвитку зародків пов'язують не тільки з реалізацією радіаційно-індукованих змін у статевих клітинах, але і з радіаційно-індукованими зрушеннями гормональної регуляції репродуктивної системи опромінених тварин [34], зокрема розладами в гіпоталамо-гіпофізарній системі.

Таким чином, на сьогодні остаточно не встановлені механізми реалізації наслідків дії іонізуючої радіації у малих дозах. Досліджені радіаційно-індуковані зрушення на молекулярному, клітинному, органному рівні та на рівні всього організму, однак обмежені відомості про зміни на

тканинному рівні. Існує достатня кількість даних про роль тканини як цілісної системи в фенотипічній реалізації (в онтогенезі) тварин ефектів опромінення їх попередників. Однак не встановлені гістологічні еквіваленти фізіологічної неповноцінності потомства опромінених ссавців. Не встановлено механізми за рахунок яких несприятливі фактори нерадіаційного походження можуть сприяти фенотипічній реалізації пошкоджень генетичного апарату в поколіннях опромінених ссавців. Не встановлені гістологічні зміни при цьому.

Встановлено, що нащадки опромінених ссавців можуть відрізнятися від інтактних однолітків за антропометричними показниками. Однак, за поодинокими виключеннями, відсутні відомості про морфогенез тканин та органів у постнатальному онтогенезі нащадків опромінених попередників.

1.2 Роль хронічного стресу в фенотипічній реалізації генетичних наслідків тривалого впливу іонізуючої радіації в малих дозах

У сучасній біології і медицині розділяють психічний (психоемоційний) і біологічний (зокрема екологічний) стрес. Іонізуюча радіація – екологічний стрес-агент, однак при певних умовах він "обростає" психоемоційними компонентами [104]. Наслідки аварії на ЧАЕС – складна композиція впливу іонізуючого опромінення, інших нерадіаційних факторів забруднення, інтенсивного психологічного та соціального стресу [2, 3]. Відомо, що психоемоційний стрес є індуктором і модифікатором індукції генетичних пошкоджень у ссавців. З іншого боку, на фоні психоемоційного стресу, люди більш чутливі до дії несприятливих факторів оточуючого середовища, в тому числі здатних пошкоджувати геном [159].

У частини населення, що постраждало від аварії на ЧАЕС, і було опромінене малими дозами, розвивається хронічний емоційний стрес, і як його наслідок – соматичні порушення. Стан здоров'я осіб, які підлягали психологічному стресу у зв'язку з можливістю опромінення і/або дії на

організм іонізуючої радіації у малих дозах визначається насамперед роллю стресорних ушкоджень, що заслуговує на особливу увагу [109].

Біологічні ефекти іонізуючого опромінення в малих дозах, можливо більш чітко можуть проявлятися при дії на організм емоційного перенапруження. Причому характер поєднаної дії опромінення в малих дозах буде залежати від індивідуальної чутливості організму до цих факторів. Тобто існують передумови для можливості сумачії пошкоджуючих ефектів іонізуючої радіації та емоційного стресу. Ця проблема потребує прискіпливого вивчення, хоча є підстави припустити, що при дії малих доз іонізуючої радіації ефекти будуть пов'язані в першу чергу зі стресорною патологією [109].

Доречно співставити ефекти впливу іонізуючої радіації та стресогенних чинників нерадіаційного походження, зокрема емоційного стресу. Після закінчення дії стрес-агенту клітина може повністю відновити свою структуру і функції та повернутися до нормальної життєдіяльності; може загинути; може відбутися мутація зі збереженням життєздатності; може продовжити своє існування і стати джерелом злоякісної трансформації або сприяти при накопиченні соматичних мутантних клітин прискореному старінню організму [42, 44]. Отже ефекти схожі з післярадіаційними, що в принципі відображає єдність найбільш загальних механізмів дії радіації і стресогенних чинників іншого походження. Як при дії радіації, так і при стресі в тканинах може зростати кількість життєздатних клітин з мутаціями, але не з'ясованими залишаються питання щодо взаємодії пошкоджених і непошкоджених клітин на тканинному рівні організації. Відкритим залишається питання межі переходу кількісних змін мутантних соматичних клітин в тканині до якісного перетворення властивостей клітин. Не встановлена межа компенсації функцій тканини неушкодженими клітинами.

Показовими в цьому плані є стресогенні зміни в яєчниках. Дія тривалого стресу спричиняє накопиченню пошкоджень статевих клітин,

схожих на ті, що відбуваються з віком [160, 161, 162]. Накопичення пошкоджень призводить до порушень ранніх етапів розвитку ембріону та формування аномалій розвитку [163, 164].

Необхідно враховувати популяційні та індивідуальні особливості чутливості до дії несприятливих факторів довкілля [12]. Комплекс несприятливих факторів довкілля, зокрема загострення соціальних і психологічних процесів на тлі зростаючих темпів техногенних змін біосфери випереджають адаптаційні можливості організму людини і потребують додаткового напруження адаптивних механізмів [165]. Необхідно враховувати і можливість існування індивідуальних відмінностей в формуванні адаптивної відповіді взагалі [166, 167] та на дію малих доз радіації, тобто гетерогенність популяції по реактивності на дію радіації [168, 169]. Важливими є і особливості адаптації в онтогенезі, коли існують періоди підвищеної та вибіркової чутливості до різних зовнішніх впливів (екосенситивні періоди) [170, 171]. Слід зазначити, що адаптаційні можливості організму дітей та підлітків формуються під впливом як біологічних (спадковість, стать, вік, стан здоров'я), так і факторів оточуючого середовища (екологічні, соціальні фактори) [170, 172]. Однак систематизовані відомості про будову органів і тканин в екосенситивні періоди відсутні.

Певне значення може відігравати і динаміка неспецифічної резистентності при стресі в реалізації наслідків впливу іонізуючої радіації. Адже відомо, що стан неспецифічної резистентності зазнає кардинальних змін на стадії тривоги, резистентності та виснаження хронічного стресу [44]. Якщо розглядати дію малих доз іонізуючої радіації, як окислювальний стрес, то можна виділити наведені стадії. Отже зміни неспецифічної резистентності можуть впливати на якість репарації пошкоджень генетичного апарату клітин. Таким чином можуть формуватися різні наслідки тривалого впливу малих доз радіації на організм. Якщо додатково на вплив радіації

накладаються хронічні психоемоційні або психосоціальні стреси, то вони можуть поглиблювати перебіг хронічного радіаційного стресу і зумовлювати перехід від еустресу до дистресу [44].

Важливим видається те, що причиною виникнення нестохастичних радіаційних ефектів у ссавців можуть бути нестабільність спадкових структур батьківських гамет і соматичних клітин їх нащадків, а реалізація – звуження діапазону адаптивних можливостей популяції [173]. Було досліджено ефективність адаптаційних процесів при стресорному навантаженні у нащадків опромінених попередників. Встановлено, що в періоді статевої зрілості, а особливо в старості, у фенотипічно нормальних і однорідних за гормональним статусом нащадків опромінених щурів, реалізуються віддалені приховані аномалії стресорної реактивності. Крім цього спостерігається інша, ніж в контролі, "гормональна старість", яка супроводжується непритаманними віковим змінам гіпокортицизмом, гіпотиреозом та гіпогонадізмом. Виявлена гіпореактивність на дію стресогенного чинника у нащадків опромінених тварин є результатом дії іонізуючого випромінювання на спадкові структури.

Стосовно механізмів змін реакції на стрес у нащадків опромінених тварин, то їх основу можуть складати рецесивні мутації полігенів життєздатності, порушення ДНК регуляторного характеру, які проявляються в гетерозиготному стані і виникають в статевих клітинах опромінених тварин [173].

Стосовно зрушень окремих систем, то на особливу увагу заслуговують можливі поєднання ефектів опромінення і хронічного психоемоційного стресу з порушеннями гемодинаміки, імунної системи, сполучної тканини. Раніше обговорювався вплив радіації на мікроциркуляцію, але стрес також викликає розлади гемодинаміки з чіткими морфологічними змінами з боку мікроциркуляторного русла, а саме поліморфність, звивистість і деформація капілярів, зниження кількості функціонуючих капілярів, утворення

аваскулярних зон [156, 174]. Так як і опромінення, тривала стрес-реакція призводить до пригнічення імунної відповіді [109]. На стадії дистресу, спочатку транзиторного, а надалі і стійкого, ушкоджуються механізми саморегуляції різних функціональних систем, що призводить до порушень добових коливань вмісту гормонів, проникливості різних тканинних бар'єрів, відбуваються зміни в сполучній тканині [175]. Порушення в останній може мати ключове значення для реалізації ефектів опромінення і психоемоційного стресу. Адже не виключено, що зрушення в сполучнотканинній стромі органів, пухкій сполучній тканині, яка оточує судини, можуть сприяти фенотипічній реалізації генетичних наслідків іонізуючої радіації в соматичних клітинах.

Нарешті слід зазначити, що стрес координується вищими нейровегетативними центрами (гіпоталамус, гіпофіз) [176, 177], які у свою чергу можуть бути пошкоджені внаслідок впливу іонізуючої радіації, але це питання потребує окремого розгляду.

Таким чином не викликає сумніву роль хронічного психоемоційного стресу в реалізації наслідків впливу малих доз іонізуючої радіації. Розроблені можливі механізми потенціювання стресом дії іонізуючої радіації переважно на клітинному рівні, а також на органному і системному рівні організації [178, 179]. Однак знову ж таки не з'ясовані загальні механізми змін на тканинному рівні при розвитку стресу радіаційного і нерадіаційного генезу. Вказується на наявність екосенситивних періодів, але не встановлені причини чутливості до окремих факторів, практично не розроблені можлива підвищена чутливість окремих тканин та органів до дії несприятливих факторів довкілля на різних етапах онтогенезу.

Нарешті потребує систематизації питання поєданого впливу радіації та стресу на організм. Зокрема, одномоментного початку дії обох факторів, вплив психоемоційного та психосоціального стресу, які розвиваються на тлі опромінення в малих дозах. Вкрай важливим є необхідність дослідження

механізмів формування тканин і органів в онтогенезі нащадків опромінених в малих дозах тварин за умов психосоціального і психоемоційного стресу.

1.3. Радіаційно-індуковані зрушення в органах репродуктивної системи

Раніш розглянуті можливі механізми впливу іонізуючої радіації на організм ссавців, можливі механізми розвитку структурно-функціональних зрушень на клітинному, тканинному рівні організації та на рівні організму в цілому. Надалі необхідно визначити яким чином впливає іонізуюче випромінювання на структуру органів і тканин жіночої репродуктивної системи, адже вважається що статеві залози та клітини є біологічними індикаторами впливу факторів оточуючого середовища [180].

Актуальним залишаються питання впливу іонізуючої радіації в малих дозах на репродуктивну систему та стан органів репродуктивної системи нащадків опромінених ссавців. На сьогодні спостерігаються результати поєднаної дії тривалого впливу малих доз іонізуючої радіації та інших екологічних чинників сучасності на організм людини [64, 181, 182]. Подібні тенденції мають місце тією чи іншою мірою у всьому світі. Поряд з екологічними в Україні існують й певні соціально-економічні та побутові причини, що призводять до порушень у системах адаптації та формування хронічних стресових реакцій у населення [183, 184]. Важливу роль у підвищенні рівня захворюваності жіночого населення в радіаційно-контрольованих районах відіграють різні стресогенні чинники [20]. Поєднана дія малих доз радіації та стресу, які тісно переплітаються в даній ситуації, призводять до імунодепресії, метаболічного дисбалансу, розвитку широкого спектру різних форм хронічної патології [185, 186].

Іонізуюче випромінювання викликає не тільки безпосередні біологічні ефекти, але призводить до загострення існуючих захворювань, зокрема репродуктивної системи [187]. Опромінення викликає зсуви показників

неспецифічної резистентності організму і периферичної крові (зниження рівня лізоциму, бактерицидної активності сироватки крові тощо). У свою чергу трансформації радіаційно-індукованих функціональних розладів у хронічну соматичну патологію сприяли такі чинники, як активація вільнорадикальних процесів, дисбаланс у систем про- та антиоксидантів, дестабілізація клітинних мембран, супресія енергетичного обміну, клітинного імунітету та факторів неспецифічного захисту, а також зниження резервних можливостей симпато-адреналової системи [18].

Внаслідок цих змін відбувалася хронізація запальних процесів органів малого тазу. Взагалі ж відмічалось збільшення частоти запальних процесів, перебіг яких був первинно-хронічним, торпідним, латентним, що ускладнювало верифікацію діагнозу [187], зростала кількість гіперпластичних процесів у жінок репродуктивного віку [188, 189]. Особливістю соматичної патології були виникнення захворювань в більш молодому віці, полісистемний, поліорганний характер уражень, рецидивуючий перебіг з відносною резистентністю до терапії [18].

У жінок, які мешкають на забруднених після аварії на ЧАЕС територіях, спостерігається збільшення частоти розладів перебігу вагітності та пологів. Спостерігається достовірне збільшення фетоплацентарної недостатності, хронічної внутрішньоутробної гіпоксії плода, маловоддя, багатоводдя, аномалії прикріплення плаценти, загроза передчасного переривання вагітності, аномалії пологової діяльності, кровотечі в пологах та ранньому післяпологовому періоді [186, 190, 191].

Причинами цих зрушень можуть бути вплив опромінення на імунологічний статус пацієнток [190]. Спостерігалися відхилення в клітинній і гуморальній ланках імунітету [185]. Відбуваються зміни у складі основних субпопуляцій лімфоцитів. Найбільш виразні порушення виявлені в популяції натуральних кілерів, відбувалася активація хелперної ланки імунітету на тлі пригнічення супресорної у вагітних – ліквідаторів аварії на ЧАЕС [191].

Поруч з цим спостерігались гормональні розлади, зокрема, зміщення співвідношення естрогени/прогестерон у бік естрогенів в першому триместрі вагітності, що може бути одним з чинників загрози переривання вагітності [191]. Окрім специфічних змін, радіаційний фактор в малих дозах, поруч з іншими антропогенними факторами, діє неспецифічно на організм вагітної і плода [186]. Відбувається порушення процесів адаптації у вагітних у відповідь на хронічний екологічний стрес [7]. Стрес впродовж вагітності може здійснювати довготривалий вплив на стресс-реактивність нащадків, при цьому виникає структурно-нейрохімічна дезінтеграція в системі регуляції стрес-реактивності [192, 193]. Разом з тим існують роботи в яких не виявлено виразних змін в різних показниках репродуктивної і екстрагенітальної патології у жінок, які зазнали тривалого впливу малих доз радіації в репродуктивному періоді [194]. У свою чергу в дітей, народжених після аварії на ЧАЕС, встановлено зниження рівня здоров'я на всіх етапах постнатального розвитку [18], спостерігався дисгармонійний тип фізичного розвитку, патологічне становлення пубертату.

У дівчат-підлітків та жінок репродуктивного віку, які зазнали впливу малих доз радіаційного опромінення, відзначається збільшення частоти розвитку гінекологічних захворювань [20]. У дівчат народжених у родинах ліквідаторів наслідків катастрофи на ЧАЕС виявлено більш ранній початок пубертату, прискорений розвиток андрогензалежних та уповільнений естрогензалежних вторинних статевих ознак, збільшення тривалості становлення менструальної функції.

Важливу роль у підвищенні рівня захворюваності жіночого населення в радіаційно контрольованих районах відіграють різні стресогенні чинники [20]. Неприятливі психогенні фактори ймовірно негативно впливають на функції центральної нервової системи і підбугорної області, викликаючи не тільки функціональні, але й структурні зміни [195]. В свою чергу це призводить до розладів в системі нейрогуморальної регуляції функції

статевої системи підлітків [19, 196, 197, 198]. Зокрема доведено вплив нейропсихічних факторів (психічні травми, розумове та фізичне стомлення, побутові умови) на функцію яєчників [19].

Раніш розглянуті можливості реалізації наслідків опромінення через ушкодження сполучної тканини органів. З цього приводу, поряд зі збільшенням захворюваності на диференційовані генетично детерміновані захворювання сполучної тканини, заслуговують на увагу дані про збільшення кількості неповних диференційованих форм захворювань сполучної тканини. Причини цього явища залишаються не з'ясованими [199]. Припускають, що формування недиференційованих сполучнотканинних дисплазій у дітей пов'язано з патогенними впливами на організм матері та плода в онтогенезі, внаслідок погіршення екологічної ситуації, поганого харчування, стресів [200]. Причому формування недиференційованої дисплазії сполучної тканини залежить від впливу на плід двох та більше несприятливих чинників, що викликають гіпоксію (загроза викидня, токсикоз першої половини вагітності тощо) [199]. Як наведено вище саме такі ускладнення перебігу вагітності викликає вплив стресогенних чинників.

До недиференційованих відносять такі зміни сполучної тканини, фенотипічні та клінічні прояви яких, з одного боку свідчать про наявність сполучнотканинного дефекту, а з іншого боку – не вкладаються в жоден з відомих генетично зумовлених синдромів мезенхімальної недостатності [201]. У дітей при недиференційованій сполучнотканинній дисплазії поряд із зовнішніми фенотиповими ознаками, виявляється клінічна дисфункція одного або декількох внутрішніх органів, зокрема репродуктивної системи [199]. Сполучнотканинна дисплазія – генетично обумовлене зниження міцності сполучної тканини внаслідок аномалії її будови, патогенетичною основою чого є аномалія розвитку екто-, мезо- та ендодермального походження. Прояви дисплазії поєднує загальний механізм – дефекти фібрилярних структур колагену внаслідок порушення його синтезу,

зниження рівня організації колагенових фібрил із вторинним накопиченням глікозаміногліканів [202]. Відбувається формування атипової просторової організації колагенових волокон з порушенням формування їх пучків [203].

В основі зазначених розладів лежить підвищений розпад колагенових волокон, причому виявлена зворотна кореляція між збільшенням рівня екскреції оксипроліну і показниками місцевого імунітету. Тобто підвищений розпад колагену сприяє зниженню активності фагоцитозу, зниженню показників кисень-залежного метаболізму нейтрофілів та продукції IgA, що у свою чергу може сприяти формуванню у дітей вторинних імунодефіцитних станів [199]. Таким чином вплив іонізуючої радіації та хронічного стресу з одного боку може сприяти дисплазії сполучної тканини, з іншого боку сприяти її реалізації, або поглиблювати її негативні наслідки, адже ці фактори самі здатні пошкоджувати сполучну тканину і викликати розлади імунітету. Таким чином патологічне коло замикається. Нарешті зв'язок між метаболізмом сполучної тканини і місцевим імунітетом ще раз підтверджує необхідність розгляду наслідків впливу несприятливих факторів з позицій тканинного рівня організації.

Важливе значення має і наявність недиференційованої сполучнотканинної дисплазії у жінок репродуктивного віку, у тому числі народжених після аварії на ЧАЕС. Зокрема, наявність сполучнотканинної дисплазії у вагітних жінок є одним із предикторів розладів перинатального періоду, синдрому затримки розвитку плоду, гіпоксично-ішемічного ураження центральної нервової системи новонароджених [204]. За наявності дисплазії сполучної тканини спостерігається порушення механічних характеристик та виникнення функціональної недостатності сполучнотканинних структур малого тазу [203]. Значний внесок в розвиток цих розладів вносить генералізована судинна недостатність, яка є генетично детермінованою особливістю при сполучнотканинній дисплазії [204].

Кількість досліджень присвячених з'ясуванню патогенетичних механізмів пошкодження статевих залоз, зокрема яєчника в поколіннях уражених тварин обмежена [205]. Здебільшого вони присвячені радіочутливості яйцеклітин на різних періодах онтогенезу. Однак залишається мало дослідженим стан яєчників потомства тварин, які зазнали тривалого впливу іонізуючої радіації. На сьогодні досліджена динаміка фолікулогенеза в яєчниках потомства тварин, опромінених в пренатальному та ранньому постнатальному періоді розвитку [205]. Встановлено, що у таких тварин виникають дегенеративно-деструктивні процеси, порушуються темпи дозрівання фолікулів, скорочується їх фонд, головним чином за рахунок молодих форм овоцитів. Враховуючи те, що популяція цих овоцитів складає резервний фонд органу [206], з віком можливий розвиток функціональної недостатності органу, порушення балансу в ендокринній регуляції всього організму, прискорення процесів інволюції та старіння. Заслуговує на увагу те, що значна частина примордіальних фолікулів гине в пострадіаційний період. Причиною їх загибелі можуть бути генетичні порушення в овоцитах, зміни в плазматичній мембрані, розвиток ішемії яєчника в результаті ураження термінальних кровоносних судин органу [205, 207]. За характером ушкодження судин статевозрілих тварин під впливом іонізуючої радіації, вони схожі з віковими змінами судинного русла у осіб літнього віку, зокрема облітерація та запустіння капілярів і дрібних артеріол [207, 208].

У нащадків опромінених попередників відбуваються значні зміни співвідношення фолікулів різних стадій розвитку. З позицій теорії внутрішньоорганної регуляції ініціації фолікулярного росту кількість фолікулів, які вступають, в ріст визначається розмірами популяції фолікулів які не ростуть [209]. В яєчниках потомства опромінених тварин відбуваються зміни кореляційних взаємовідносин між різними популяціями фолікулів, тобто спостерігається певне порушення тканинного гомеостазу органу [205].

Безпосередньо вплив іонізуючого випромінювання на яєчники призводить до руйнування їх структурних компонентів, порушення обмінних процесів, послаблення синтезу стероїдних гормонів, гальмування розвитку яйцеклітин. Порушення структури яєчників зберігаються тривалий час. Через два місяці після опромінення у тканинах яєчників є багато ділянок із зруйнованими клітинами, гомогенізованими структурами, збільшена кількість тучних клітин, макрофагів, різних видів лейкоцитів, лімфоцитів у міжклітинних просторах. У клітинах яєчників, які руйнуються, спостерігається утворення специфічних комплексів, які складаються з ліпідних крапель, поглинутих аутоосомами [210]. Локальність пошкодження може бути пояснена локальними порушеннями в мікроциркуляторному руслі, які можуть бути викликані дією іонізуючої радіації.

Привертає увагу те, що через дві доби в яєчниках активізується формування еластичних волокон [210]. У сукупності зі змінами клітинного складу строми це вказує на реакцію сполучної тканини яєчників на дію опромінення. Однак виявлені зрушення характеризують вплив великих доз радіації, щодо тривалого впливу малих доз на структуру яєчників, особливо їх сполучнотканинної строми відомості вкрай обмежені. Однак не викликає сумніву те, що, окрім ушкодження яйцеклітин, ключову роль в реалізації ефектів іонізуючої радіації відіграє пошкодження їх оточення.

Найбільш чутливими при опроміненні виявилися фолікулоцити та ендотеліоцити [210]. Таким чином не виключено, що радіаційно-індуковане ушкодження зазначених клітин може викликати синдром регенеративно-пластичної недостатності фолікулярних клітин яєчників і викликати оваріопатію, як загальнопатологічний феномен. У свою чергу дегенеративно-дистрофічні зміни фолікулярного компартмента, зниження біосинтетичних реакцій в фолікулярних клітинах і реактивний склероз строми ремодулюють паренхіматозно-стромальні взаємовідносини.

Типовою ситуацією, коли реалізується цей синдром є зміни яєчників при кістозній трансформації. При цьому на перший план виходить редукція фолікулярного компартменту зумовлена прогресуючою дистрофією і атрофією фолікулярних епітеліоцитів, редукцією білоксинтезуючих органел і зниженням рівня біосинтетичних реакцій. Синхронно цьому розвиваються склеротичні зміни строми кіркової та мозкової речовини, виразна склеротична деформація судин, реактивний склероз строми.

Радіаційно- та стрес-індуковані зрушення в яєчниках можуть віддзеркалюватись і на органах-мішенях, потенціуючи безпосередній вплив на них зазначених факторів. З впливом іонізуючої радіації пов'язують зростання в структурі акушерської патології розладів скоротливої діяльності матки, у тому числі слабості скоротливої функції матки і її ускладнень [99, 190, 211]. Слабкість скоротливої діяльності залишається однією з важливих проблем сучасного акушерства. При даній патології, особливо у вагітних жінок, які зазнали радіаційного впливу [20], суттєво збільшується ризик виникнення гіпоксії плоду, зростає перинатальна смертність [212].

Незважаючи на активні дослідження впливу іонізуючої радіації та стресу на репродуктивну систему, особливості розладів скоротливої функції матки та їх механізми при поєднаній дії опромінення і хронічного впливу стресогенних факторів залишаються малодослідженими. З'ясування цих механізмів вкрай важливе, адже дозволить розробити патогенетично обґрунтовані шляхи профілактики розладів скоротливої діяльності матки [213, 214].

Отже, профілактика і лікування патології скоротливої діяльності матки є важливою проблемою сучасної акушерської науки, від вирішення якої залежить зниження перинатальних втрат і материнської смертності. Актуальним є пошук, теоретичне обґрунтування і впровадження в клінічну практику високоефективних засобів регуляції пологової діяльності [32, 215].

Але до сьогодні не розроблені достатньо надійні і безпечні засоби регуляції пологової діяльності при аномаліях скоротливої діяльності матки [211].

Незважаючи на велику кількість методів прогнозування, діагностики та лікування аномалій скоротливої діяльності матки [216], дискоординована пологова діяльність залишається одним із найменш досліджених і небезпечних видів цієї патології, зустрічається в 0,47-18% усіх пологів і призводить до ускладнень з боку матері та плода [217], неонатальної смертності, потребує суттєвих економічних та соціальних витрат [27].

Непересічне значення має встановлення причин слабості пологових сил і обґрунтована патогенетична терапія [218, 219]. Але більшість праць щодо регуляції скоротливої діяльності матки присвячена вивченню одного з її порушень [220, 221, 222]. Роль і взаємозв'язок багатьох ланок регуляції і патогенезу порушень цієї функції матки вивчені недостатньо [211, 223, 224].

Скоротлива активність матки визначається функціональною морфологією міометрія [225, 226]. Значна роль відводиться сполучнотканинній стромі міометрія. Колагенові волокна приймають участь в утворенні каркасу для гладких міоцитів, створюючи своєрідну "упряжку" – тягову систему, яка дозволяє ефективно використовувати силу кожного окремо взятого міоцита [227]. Щодо міоцитів, то дискутується питання про те, що функціональною одиницею матки при вагітності слід вважати пучок гладких міоцитів [228]. Невирішеними залишаються питання пейсмейкерної активності гладких міоцитів міометрія [229]. Дискутуються питання про можливу роль інтерстиційних клітин Кахаля міометрія в якості пейсмейкеру перистальтичних скорочень, при цьому дані клітини мають рецептори до статевих гормонів, отже мають гормональну регуляцію [230].

Важливу роль у підтримці перебігу метаболічних процесів в міометрії і збереженні сполучнотканинної стромі відіграють місцеві імунологічні взаємодії [225]. При слабості скоротливої діяльності матки в міометрії виявляли зменшення співвідношення CD4/CD8, що свідчило про активацію

супресорної ланки імунітету. Слід зазначити, що як при фізіологічному перебігу вагітності, так і при слабості скоротливої діяльності матки на базальних мембранах капілярів спостерігалось відкладення IgG, в меншій мірі IgM. В інтерстиціальній сполучній тканині виявляли лімфоплазмоцитарну інфільтрацію. Серед Т-лімфоцитів переважали CD3, CD4 та CD8. В-лімфоцити були представлені плазмоцитами з IgG і IgM [225].

У генезі слабості скоротливої діяльності матки особливу роль відіграють розлади внутрішньоматкової гемодинаміки [231], які первинно чи вторинно супроводжуються порушеннями на рівні мембран міоцитів [232]. В експерименті доведено, що на тлі гіпоксичного пошкодження продуктами перекисного окислення ліпідів виникає гальмування авторитмічної скоротливої активності гладких міоцитів [227, 233]. Зміни скоротливої здатності матки під час вагітності відбуваються паралельно зі змінами сполучнотканиної строми і синхронізовані зі зменшенням кількості прогестерону і зростанням кількості естрогенів [234, 235, 236]. Причому зміни відбуваються і в основній речовині сполучної тканини, а саме змінюється кількість глікозаміногліканів [237]. Вважається, що зазначені зміни через регуляцію міжклітинних взаємодій приймають участь в забезпеченні нормальної скоротливої активності матки [238, 239].

Слабкість скоротливої діяльності матки супроводжується структурними змінами міоцитів і сполучнотканинної строми міометрія, що проявляється активацією склеротичних, дистрофічних процесів, переважанням у матриксі колагену I типу. Виявлені поля міоцитів з ознаками некрозу. Імуноморфологічно при слабості скоротливої діяльності матки виявлявся колаген I і III типів. Але колаген I типу як і при фізіологічному перебігу вагітності характеризувався лінійним неперервним свіченням помірної інтенсивності. Колаген III типу, на відміну від фізіологічної вагітності, виявляли у вигляді переривистого світіння. В міометрії зустрічалися зони склерозу, в яких переважав менш еластичний колаген I

типу. В складі базальних мембран артеріол виявлено колаген IV типу і не притаманний ендотелію колаген I типу [225].

Не виключена роль дисплазії сполучної тканини в формуванні розладів скоротливої діяльності матки у нащадків опромінених ссавців. Але таких даних ми не зустріли. Хоча при наявності дисплазії сполучної тканини у дітей народжених від опромінених батьків спостерігалися, окрім іншого, зниження скорочувальної здатності міокарду [155].

Відомий негативний вплив іонізуючої радіації на структуру та функції іонних каналів, пошкодження яких за умов γ -опромінення може бути причиною розладів скоротливої діяльності матки, адже їх функціонування має значення для регуляції скоротливої активності міоцитів [240, 241, 242, 243, 244, 245]. На сьогодні обговорюється гіпотеза про регуляцію скоротливої активності міометрія шляхом розповсюдження кальцієвої хвилі в міжклітинному просторі [228, 246, 247, 248] додатково до виникнення звичайного потенціалу дії [246, 249]. Причому для збільшення відстані розповсюдження хвилі залучаються аутокринні та паракринні впливи з залученням простагландинів [250, 251]. Динаміка змін внутрішньоклітинного та позаклітинного вмісту іонів кальцію в міометрії регулюється гормональними впливами [252, 253, 254, 255].

Для забезпечення скоротливої діяльності матки має значення функціональний стан каналів через які транспортуються іони калію та натрію [256, 257, 258]. Функціонування калієвих каналів забезпечує регуляцію тонусу міометрія, забезпечуючи меншу чутливість його до стимулів до скорочення, що забезпечує перебіг вагітності [257]. Наприкінці вагітності відбувається пригнічення активності калієвих і активація натрієвих каналів, що може забезпечувати початок пологів [253].

Вплив несприятливих факторів оточуючого середовища може компенсуватись частково або повністю за рахунок внутрішніх резервів організму вагітної. Але при наявності в організмі певних фізіологічних та

біохімічних порушень соціальний стрес може поглиблювати ситуацію, збільшуючи вірогідність патологічного перебігу пологів. До того ж певні особливості психологічного стану вагітної самі можуть бути повністю чи частково результатом патологічних особливостей функціонування гіпоталамусу та інших структур головного мозку. Встановлено зв'язок конституційних особливостей психологічного стану з частотою виникнення слабості скоротливої діяльності матки: виникнення первинної слабості скоротливої діяльності корелює з екстраверсією [259]. Коли мова іде про індивідуальні особливості адаптації організму, зокрема репродуктивної системи до дії несприятливих факторів довкілля, необхідно враховувати поліморфізм генів системи детоксикації ксенобіотиків [260, 261].

Щодо механізмів розладів скоротливої діяльності матки, то вони достатньо детально викладені в декількох монографіях [262, 263, 264, 265]. Але при цьому ці дані торкаються молекулярного [266, 267, 268], клітинного рівня організації матки [269, 270] та функціональних розладів [271, 272]. Відомостей про організацію тканин стінки матки, їх взаємодію в нормі та при патологічних змінах вкрай мало. Не з'ясовані особливості становлення структури і функції матки в онтогенезі нащадків опромінених та стресуражених ссавців. Враховуючи те, що опромінення викликає розлади нейрогуморальної та ендокринної регуляції у нащадків опромінених ссавців, вкрай важливим було б дослідження розвитку органів репродуктивної системи за таких умов.

1.4 Вплив радіаційно- та стрес-індукованих розладів у гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозній системі на структуру і функції репродуктивної системи

Нейроендокринна система відіграє ключову роль у регуляції процесів життєдіяльності організму, до яких належать індивідуальний розвиток,

репродуктивна функція та адаптаційні реакції на зрушення гомеостазу і подразники оточуючого середовища. Розлади системи "гіпоталамус-гіпофіз-гонади" та "гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози" призводять до таких тяжких наслідків, як неплідність, патологічна вагітність, дистрес-синдром, зменшення адаптаційних можливостей організму [23, 273, 274]. Враховуючи те, що головною патогенетичною ланкою зазначених форм патології у багатьох випадках є дисбаланс між пептидергічними, нейротрансмітерними, стероїдними та гормонально-рецепторними чинниками гіпоталамуса, мигдалевидного комплексу та інших ділянок мозку, вивчення стану цих біорегуляторів набуває важливого значення [275, 276].

Натомість пренатальний стрес чинить патогенний вплив на репродуктивну систему потомства стресуражених тварин. У тварин які пренатально зазнали впливу стрес-індукуючих факторів спостерігались довготривалі зміни системи репродукції, які проявлялись порушеннями статевої диференціації мозку, зокрема нейроендокринного контролю секреції гонадотропних гормонів [275, 277, 278].

Морфологічним еквівалентом патогенного впливу пренатального стресу на статево диференціацію переоптичної ділянки дослідних тварин було зменшення об'єму ядер нейроцитів у супрахізматичному ядрі самців до розмірів таких у самок. Функціонально відзначалася послаблена стрес-реактивність гіпофіза і кори надниркових залоз пренатально стресованих тварин на гострий стрес, з боку гіпоталамусу не спостерігалось типової реакції на стрес. Разом з тим адренергічна чутливість гіпоталамуса відносно стимуляції системи "гіпофіз-кора надниркових залоз" введенням норадреналіну в третій шлуночок мозку, виявилась у пренатально стресованих тварин не тільки не зменшеною, а навіть дещо посиленою й більш тривалою у порівнянні з інтактними тваринами [279]. Це свідчить про збереження функціональної повноцінності нижче розташованих ланок

системи (аденогіпофіз, кора надниркових залоз) і ушкодження вище розташованих центрів регуляції стрес-реактивності [275].

Причому зміни доволі тривалі, зокрема у пренатально стресованих самок від статевої зрілості до одного року життя виявлено порушення циркадної стрес-реактивності і зниження ефективності контуру зворотних зв'язків у гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальній системі, порівняно з одновіковими тваринами [280].

Виявлені зрушення стрес-реактивності мають велике значення, адже ефективність адаптивної реакції на стресори, особливо психоемоційні і вірогідність виникнення патології визначається не тільки інтенсивністю та тривалістю їх дії, але і стрес-реактивністю організму [281, 282, 283, 284]. На сьогодні встановлені особливості організації гіпоталамічних, стріопалідарних, лімбічних структур та кори головного мозку при різних конституціональних фенотипах, пов'язаних з високим ризиком стрес-індукованої патології [285, 286, 287]. Встановлені ультраструктурні особливості будови ядер, мітохондрій, які можуть розглядатися як субстрат більшої функціональної активності і лабільності супрахіазматичних ядер у тварин з конституціонально високою стрес-реактивністю [288]. Зокрема, у таких тварин, порівняно з тваринами з низькою стрес-реактивністю, співвідношення еухроматин/гетерохроматин було меншим, об'ємна фракція мітохондрій вища, більшим був показник виразності крист мітохондрій [288].

У свою чергу вплив іонізуючої радіації порушує біологічні ритми [104], що важливо, адже у супрахіазматичних ядра гіпоталамуса розташований центральний циркадний осцилятор. Порушення функцій супрахіазматичних ядер супроводжується розладами регуляції функціонування репродуктивної системи [289]. Важливими є відомості про регулюючий вплив гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи на глутатіонзалежну ферментну ланку антиоксидантної системи [290].

Таким чином пренатальне програмування нейроендокринної регуляції репродукції, адаптації та різних форм поведінки здійснюється гормонами, нейропептидами та іншими чинниками мікрооточення клітин ЦНС шляхом генетичного імпринту клітинної реактивності. За умов гормонального дисбалансу або стресу диференціація мозку порушується, що може призводити до різноманітних функціональних розладів із досить тяжкими наслідками впродовж усього життя [68, 275, 291, 292].

У періоді статевого дозрівання відбувається активація гіпоталамусу з підвищенням секреції тропних гормонів гіпофіза [293]. Функціональне напруження системи гіпоталамус-гіпофіз-периферичні ендокринні залози притаманне періоду статевого дозрівання, під впливом на організм несприятливих факторів може трансформуватись в стійкі порушення ендокринного статусу [24]. Останнє, в свою чергу, може сприяти виникненню гінекологічних захворювань і подальшому порушенню репродуктивної функції [15]. Зокрема в даний час серед причин репродуктивних порушень істотно місце займають гіпоталамічні синдроми, що розвиваються переважно у підлітковому віці (гіпоталамічний синдром періоду статевого дозрівання) та репродуктивного віку (нейрообмінно-ендокринний синдром) [294]. У свою чергу вагітність жінок з нейроендокринною патологією перебігає на тлі граничного напруження пристосувальних механізмів [295].

Доведено вплив нейропсихічних факторів (психічні травми, розумова та фізична втома, побутові умови) на функцію яєчників [19]. Несприятливі психогенні фактори ймовірно негативно впливають на функції центральної нервової системи і підбугорної області, викликаючи не тільки функціональні але і структурні зміни [19, 296, 297]. В свою чергу це призводить до розладів у системі нейрогуморальної регуляції функції статевої системи підлітків [19].

Поруч з даними про роль порушень в системі гіпоталамус-гіпофіз-периферичні органи ендокринної системи (при формуванні репродуктивної

системи) існують відомості про особливості репродуктивної системи самок щурів при яких народжуються потомство з випереджаючим розвитком головного мозку [298].

Оскільки ендокринна патологія є мультифакторіальною, то у її виникненні відіграють роль спадкові фактори та компоненти середовища. Ризик ендокринного захворювання певною мірою буде залежати від генетичного складу популяції та насиченості середовища існування людини чинниками, які можуть порушувати розвиток ендокринної системи чи гормональний гомеостаз [53]. У регіонах, які постраждали внаслідок аварії на ЧАЕС, збільшується частота природжених аномалій розвитку, в структурі яких домінують дефекти центральної нервової системи [299, 300]. Вторинну адаптацію можна розглядати як стан предпатології, а перехід від до патології слід розцінювати як зрив адаптації. Провідна роль у формуванні адаптаційних реакцій, щодо впливу оточуючого середовища, належить гіпоталамусу, за рахунок активації дофамінергічної системи [184]. Вплив іонізуючої радіації окремо, а також в комплексі з іншими несприятливими екологічними чинниками, зокрема хронічного стресу, викликає метаболічні порушення в гіпофізі та надниркових залозах опромінених тварин [301, 302].

При стресі відбуваються зміни на клітинному рівні в корі головного мозку і паравентрикулярних ділянках гіпоталамусу, що супроводжується змінами співвідношення найрешивних речовин у головному мозку щурят, отриманих від стресуражених щурів [183]. Враховуючи те, що розвиток стрес-реакції відбувається шляхом активації гіпоталамо-симпато-адреномедулярної і гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадреналової стрес-систем [303], не виключені розвиток типових стрес-реакцій в органах-мішенях: надниркові залози, тимус, а також опосередкований вплив на інші ендокринні залози. У сукупності це може мати негативні наслідки в процесі загального розвитку організму [183].

Сигналом для запуску стрес-реакції єдиний для всіх стрес-агентів і полягає у зміщенні прооксидантно-антиоксидантної рівноваги в напрямку активації перекисного окислення ліпідів у біологічних мембранах і рідинах [104]. Останнє тягне за собою мобілізацію гіпоталамо-гіпофізарно-кортикоадrenalової системи як важливої патогенетичної ланки стресу [104, 304]. Однак, опромінення викликає зміни функціонального стану гіпоталамусу, зміни в нейроендокринній регуляції функцій організму, які виникають на ранніх стадіях опромінення експериментальних тварин, і зберігаються протягом всього онтогенезу і проявляються у нащадків першого покоління [104, 305].

Розлади гормональної регуляції в неонатальному періоді можуть викликати аномалії морфологічної будови матки і зміни її реактивності до статевих стероїдів. У неонатально адрогенізованих щурів у статевозрілому віці змінюється гістоструктура матки, що проявляється збільшенням кількості колагенових волокон, значним зниженням кількості залоз в ендометрії, зменшенням його чутливості до прогестерону [306]. Ключове значення має активація гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи матері та плода в забезпеченні розвитку адаптаційних стрес-зумовлених реакцій в пологах [307]. Необхідно враховувати і роль функціональної недостатності гіпоталамічних структур в безпосередньому розвитку слабості скоротливої діяльності матки, що проявляється у порушенні синтезу окситоцину паравентрикулярними ядрами гіпоталамусу [308].

Несприятливі психогенні фактори ймовірно негативно впливають на функції центральної нервової системи і підбугорної області, викликаючи не тільки функціональні, але і структурні зміни. В свою чергу це призводить до розладів у системі нейрогуморальної регуляції функції статевої системи підлітків [19]. Доведено вплив нейропсихічних факторів (психічні травми, розумове та фізичне стомлення, побутові умови) на функцію яєчників [19].

Таким чином, вплив іонізуючої радіації та стрес-індукуючих факторів призводить до структурно-функціональних розладів у центральній нервовій системі, ендокринній системі уражених ссавців та їх нащадків. Ці розлади можуть призводити до порушень формування і становлення функцій органів репродуктивної системи. Отже при дослідженні впливу екологічних факторів на формування репродуктивної системи в онтогенезі необхідно враховувати паралельно і стан систем нейроендокринної регуляції процесів розвитку і функціонування організму.

1.5. Епітеліо-мезенхімні взаємовідношення в органах репродуктивної системи

Формування тканин в ембріональному та постембріональному періодах проходить в їх тісній взаємодії, взаємному індукуючому впливові [309]. При цьому можуть мати значення, як функціональна активність клітин сполучної тканини, так і стан волокон та основного (аморфного) компоненту міжклітинної речовини [310, 311]. Заслужують на увагу інформативно-регуляторна роль колагену в клітинних і тканинних взаємодіях, локальна клітинна регуляція, регуляція за допомогою продуктів розпаду клітин і міжклітинного матриксу, які спрямовані на підтримку гомеостазу сполучної тканини. Нарешті, враховуючи гістологічну будову матки та яєчників провідну роль у їх формуванні та функціонуванні відіграють епітеліо-мезенхімні взаємовідносини [312, 313].

Всі взаємовідносини елементів сполучної тканини між собою та їх роль у підтримці гомеостазу робить її цілісною фізіологічною системою, якій притаманні ієрархічність організації, цілеспрямованість функціонування, велика кількість різнорідних елементів, інформаційний зв'язок між ними. Отже, при дослідженні морфогенезу органів репродуктивної системи доцільним може бути не тільки вивчення окремих показників, що

характеризують стан елементів сполучної тканини, але і показників що характеризують сполучну тканину як систему і, що важливо, як підсистему більш складних органних систем.

Клітини сполучної тканини являють собою складну гетерогенну популяцію функціонально різноманітних та взаємодіючих між собою та з компонентами міжклітинної речовини елементів, які утворюють систему локальної клітинної регуляції, яка базується на міжклітинних взаємодіях, зокрема за допомогою цитокінів [314]. Регулюючому впливові клітин сполучної тканини підлягають паренхіматозні клітини, міжклітинна речовина, мікроциркуляторне русло [315].

Так, фібробласти, шляхом взаємних клітинних зв'язків і контактів з колагеном і секреції кейлонів, здійснюють ауторегуляцію росту власної популяції, контролюють склад міжклітинного матриксу. Фібробласти секретують фактори, які регулюють активність гранулоцитів і макрофагів, диференціацію лімфоцитів. У свою чергу, макрофаги, синтезуючи монокіни, впливають на диференціювання, міграцію і функції фібробластів, лімфоцитів, тканинних базофілів. Вони регулюють утворення та склад міжклітинної речовини, секретуючи медіатори, які посилюють ріст фібробластів та синтез колагену. З іншого боку, продукують колагеназу та інші ферменти.

Лімфоцити теж впливають на різні клітинні процеси: стимулюють синтез колагену, утворення колагенази макрофагами та фібробластами, отже зміни морфофункціональних властивостей лімфоцитів можуть мати велике значення для порушень формування і функціонування зазначених органів. Показова роль натуральних кілерів в перебудовах тканини матки. Встановлено, що натуральні кілери на ранніх етапах вагітності та у секреторній фазі менструального циклу найбільш численна популяція лімфоцитів [316]. Натуральним кілерам, які знаходяться в стінці матки в ці періоди, притаманна низька цитотоксичність, але вони активно синтезують цитокіни, хемокіни та ангіогенні фактори, сприяючи васкуляризації слизової

оболонки матки [316, 317, 318]. З іншого боку, проліферація та тканинно-специфічна диференціація цих клітин відбувається під контролем стероїдних гормонів та мікрооточення матки [316].

Тканинні базофіли окрім регуляції мікроциркуляції, впливають на проліферацію фібробластів, фагоцитоз макрофагів, міграцію еозинофілів, фібрилогенез та колагенолізис [319, 320]. Встановлено також, що медіатори, які продукуються тканинними базофілами, посилюють проліферацію фібробластів і синтез колагену [321], а також утворення міофібробластів і підвищення їх контрактильних властивостей. Останнє важливо, адже під час вагітності відбувається збільшення кількості міофібробластів, які приймають участь в перебудовах міометрія матки [322, 323, 324]. Цитокіни, які продукуються клітинами сполучної тканини сприяють інтеграції механічних та ендокринних сигналів при активації скорочень міометрія [325, 326].

Кожна з представлених клітинних популяцій контролює чисельність і функції клітин своєї популяції за рахунок зворотних зв'язків у фізіологічних умовах та в умовах адаптивних зсувів фізіологічного характеру. Окрім цього, кожна з клітинних популяцій взаємодіє з клітинами інших популяцій, міжклітинним матриксом, з клітинами паренхіми та мікроциркуляторного русла [316, 327]. Таким чином відбувається координація та інтеграція всіх систем в одне ціле за фізіологічних умов, зумовлюючи адаптацію в умовах патології. Стосовно, зокрема, яєчників, то розуміння цих процесів ускладнюється тим, що на конкретний момент часу кожний з фолікулів має унікальний морфофункціональний стан [68].

Взаємодіють ці клітини і з епітелієм [328], що має велике значення для регуляції метаболізму стінки матки або паренхіми яєчників за фізіологічних і патологічних умов [329]. Так, під час естрального циклу та на ранніх етапах вагітності має значення кількість та розташування макрофагів та нейтрофілів у сполучнотканинній стромі яєчників. При порушенні цих показників виявляються розлади тонкої регуляції функціонування жовтого тіла, зокрема

стероїдогенез [330, 331]. Тому при дослідженні морфогенезу зазначених органів вкрай важливо в комплексі оцінювати епітеліо-мезенхімні взаємовідносини [312, 313, 332].

Стосовно метаболізму сполучної тканини за фізіологічних умов важливе значення має те, що кожна клітинна популяція відіграє роль регулятора у своєму мікрорайоні і питома вага її в загальній реакції адаптації може змінюватись в залежності від характеру патологічного процесу. Ключову роль при цьому відіграє взаємодія популяцій між собою в кооперативній відповіді. Наприклад, кооперація макрофагів і лімфоцитів в імунній відповіді; тканинних базофілів, нейтрофілів і макрофагів при гострому запаленні; макрофагів, фібробластів, лімфоцитів і тромбоцитів при хронічному запаленні; макрофагів, фібробластів і тучних клітин в колагенолізі [315]. Природно, при морфогенезі в постнатальному періоді це може мати значення. І ключову роль в порушеннях формування органів можуть відігравати або всі комбінації одразу, або деякі з них, що ускладнює розробку діагностичних критеріїв, необхідних для прогнозування виникнення розладів формування тканин та органів і становлення їх функцій.

Більшість таких зв'язків є взаємними, але і у випадку однонаправленого впливу існує зворотній зв'язок через інші системи. Таким чином, активація однієї з клітинних систем зовнішніми стимулами вмикає каскад клітинних взаємодій, неспецифічних чи специфічних для агента реакцій, направлених на інактивацію агента і відновлення гомеостазу [333]. При потужних чи частих впливах, при значних пошкодженнях розгортається ланцюг послідовного включення клітинних і циркулюючих у крові гуморальних регуляторних систем, нервово-ендокринної регуляції, які призводять до формування запальних і регенеративних процесів.

З одного боку існує можливість відокремлення однієї з ланок, яка має найбільшу питому вагу у розладах морфогенезу і побудові алгоритмів, а на їх основі прогнозування, діагностики та профілактики розладів. З іншого боку,

існування "принципу дублювання", коли наприклад, нейтральні протеїнази (колагеназа, еластаза) продукуються нейтрофілами, макрофагами і фібробластами, ставить під сумнів можливість встановлення такого критерію. На користь останнього свідчить і те, що клітинні регулятори діють, в основному, локально у найближчому оточенні. Зокрема в яєчниках ключове значення в міжклітинних взаємодіях мають нексуси [334], а в регуляції фолікулогенезу приймають участь фактори росту різних груп, причому механізми їх впливу недостатньо досліджені [335]. До того ж розвиток фолікулів відбувається в тісній взаємодії і при взаємних впливах між ооцитом та фолікулярними клітинами [336, 337, 338, 339, 340], клітинами та екстрацелюлярним матриксом [341] мають значення епітеліо-мезенхімні взаємовідносини [313]. Така "тактична" короткодистантна регуляція потребує контролю з боку центральних "стратегічних" механізмів. Виходячи з цього, більш раціональним є пошук діагностичних критеріїв не у специфічних особливостях метаболізму сполучної тканини матки та яєчників, а неспецифічних чинників, які впливають або регулюють роботу локальних систем в сполучній тканині.

Таким чином, регуляція метаболізму сполучної тканини за фізіологічних умов складний багаторівневий процес, побудований на прямих та опосередкованих зв'язках між собою клітин і міжклітинної речовини. Порушення будь якої з регуляторних ланок впливатиме і на процеси регенерації у разі ушкодження сполучної тканини. Останнє має безпосереднє відношення до формування матки та яєчників, адже основні закономірності репаративного росту сполучної тканини залишаються загальними для всіх патологічних процесів, які ведуть до склерозу. Зокрема пошкодження недиференційованих клітин сполучнотканинної строми яєчників може призводити до гіперплазії строми, фіброзу паренхіми яєчників, утворення надлишкової кількості сполучної тканини в теці фолікулів [342]. У свою чергу епітелій здатний стимулювати ріст і перебудову сполучної тканини.

Зокрема фолікулярні клітини яєчника приймають участь в регуляції перебудови структури тканин як його паренхіми, так і строми [338].

Не менше значення у регенеративній репарації сполучної тканини відводиться компонентам міжклітинної речовини, у першу чергу колагеновим волокнам [343]. Місцева ауторегуляція репаративного росту сполучної тканини відбувається на основі зворотного зв'язку між розпадом та біосинтезом колагену. Реалізація відбувається у два етапи: перший – резорбція макрофагами колагенових волокон, індукція фібрилогенезу макрофагами; другий – пригнічуючий вплив, контактуючих з фібробластами новоутворених зрілих колагенових волокон, на біосинтез колагену з одночасною індукцією розпаду клітин. У кінцевому випадку встановлюється рівновага між синтезом і катаболізмом колагену в фібробластах [315, 344]. Але описаний механізм є часткою більш складного, гомеостатичного процесу, який складається з взаємопов'язаних нейротрофічних, ендокринних, імунних та інших регулюючих впливів.

Проведений аналіз публікацій дозволив відокремити основні невирішені питання впливу іонізуючої радіації на організм людини, зокрема репродуктивну систему. В сучасних екологічних умовах організм людини перебуває під впливом багатьох факторів, здатних пошкоджувати генетичний апарат клітин, змінювати перебіг захворювань [345]. Закріплені в геномі пошкодження можуть передаватись нащадкам і призводити до порушень функціонування їх організму [194]. Іонізуюча радіація є одним з таких факторів, причому однаковість щодо ефектів малих доз радіації на сьогодні відсутня [119, 346, 347, 348, 349]. Поруч з даними про гормезис [75], або відсутність негативного впливу радіації в малих дозах [350, 351], існують роботи, в яких доводиться про негативний вплив на організм ссавців опромінення в малих дозах [116, 119].

Нерозв'язаності даної проблеми сприяє відсутність досліджень мікроскопічної будови всіх тканин та органів на різних етапах онтогенезу за

стандартних умов [91, 194]. Не виключено, що мають місце дисхронії, спричинені дією радіації. Відтак, на одних етапах онтогенезу відбувається переважання морфометричних показників тканин над віковою нормою, в інших, навпаки, відбувається відставання. Якщо це так, то виявлений дисбаланс і створює передумови для збільшення частоти розвитку соматичної патології у нащадків опромінених людей та тварин.

Динаміка захворюваності вагітних жінок та їх дітей у районах забруднених радіонуклідами не дозволяє передбачити її зменшення в найближчі роки. Тому, подальші наукові розробки, щодо мінімізації впливу наслідків Чорнобильської катастрофи на стан здоров'я вагітних та їх дітей, та їх впровадження у практику до цього часу залишаються актуальними і пріоритетними. Найбільш перспективними дослідженнями в аспекті медичних наслідків Чорнобильської катастрофи вважаються: подальше вивчення репродуктивного здоров'я жінок, які під час аварії були дітьми, інтегральна оцінка стану соматичного здоров'я, фізичного, психічного та інтелектуального розвитку у нащадків, батьки яких були опроміненні внутрішньоутробно, або в ранньому дитячому віці, вивчення генетичних ефектів у нащадків опромінених осіб [20].

Розвиток репродуктивної системи в сучасних соціально-економічних умовах відбувається на тлі зниженням ефективності диспансеризації підлітків [15, 155]. Не існує єдиної методики проведення профілактичних оглядів дівчат і підлітків гінекологом, що ускладнює оцінку отриманих результатів і виключає можливість їх порівняння [19]. При цьому одним із найважливіших завдань є проведення диспансеризації і моніторингу у віддалений період після аварії [2].

Екологічно залежна патологія репродуктивної системи формується при порушенні всіх типів адаптації: молекулярного, надмолекулярного, клітинного, тканинного, системного, регуляторного, адаптації організму, адаптації популяції та соціальної адаптації [165]. У дітей народжених

опроміненими батьками формується феномен геномної нестабільності, що характеризується схильністю до мультифакторіальних захворювань, морфогенетичними варіантами із множинними малими аномаліями розвитку, підвищенням частоти виникнення хромосомних аберацій у соматичних клітинах [18]. Причому кількість відносно невеликих морфологічних і функціональних порушень у нащадків опромінених осіб значно перевищує кількість інвалідизуючих і потенційно летальних аномалій. Тому шкода спричинена ними може біти більшою, ніж від значних дефектів [352].

У літературі ми не зустріли систематизованих даних про морфометричні показники тканин та органів на всіх етапах онтогенезу опромінених людей та тварин. Тим більше не з'ясовані вони у нащадків опромінених попередників на різних етапах онтогенезу. Взагалі, приділяється недостатня увага віковій морфології репродуктивної системи [353]. З'ясування особливостей формування органів репродуктивної системи в постнатальному онтогенезі, дозволить встановити механізми порушень функцій, зокрема скоротливої функції матки. Виходячи з цього, існує потреба в експериментальному дослідженні морфометричних характеристик всіх тканин і органів у нащадків опромінених тварин за стандартних умов, що дозволить отримати співставні дані. Враховуючи ключову роль, яка притаманна репродуктивній системі, в реалізації генетичної інформації на молекулярному, клітинному та органному рівнях [1, 354, 355], необхідні дослідження, зокрема морфометричних показників матки та яєчників у нащадків опромінених тварин.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Лабораторні тварини та моделювання експерименту

Експериментальні дослідження проведені на 592 щурах лінії Вістар, у відповідності до науково-практичних рекомендацій з утримання лабораторних тварин і роботи з ними [356, 357] та положень „Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей”. Дослідження планували враховуючи основні положення моделювання експериментів по вивченню спадкових ефектів у ссавців [358].

У відповідності до мети та задач дослідження всі експериментальні тварини були поділені на наступні групи:

1. Інтактні самки різного віку (70 щурів).
2. Тварини, які підлягали впливу фракційного γ - опромінення сумарною дозою 1,0 Гр (177 тварин).
3. Самки народжені від γ -опромінених сумарною дозою 1,0 Гр самців і самок (70 самок).
4. Самки, в яких відтворювали хронічний емоційно-больовий стрес (210 тварин).
5. Самки, в яких застосовували заходи спрямовані на профілактику розладів скоротливої діяльності матки (65 тварин).

У інтактних самок (група 1) визначали морфофункціональний стан метаболічних систем матки за фізіологічних умов з метою формування групи порівняння для подальших експериментальних досліджень. Дослідження проводили у невагітних 2, 14, 30, 45, 60, 90 та 180-денних самок (49 щурів) на стадії дієструс естрального циклу та в динаміці перебігу вагітності (21 щур).

Визначали гістологічну будову стінки матки, яєчників, гіпоталамусу, гіпофізу та наднирників, метаболізм біополімерів сполучної тканини матки та яєчників, енергетичне забезпечення матки, активність ацетилхолінестерази, стан тіол-дисульфідної системи тканин матки, функціональну активність ядер клітин матки та яєчників; досліджували скоротливу діяльність ізольованих смужок міометрію.

Група 2 складалася з чотирьох підгруп:

– у першій підгрупі (21 самка) досліджували вплив фракційного γ -опромінення сумарною дозою 1,0 Гр на структурно-функціональні властивості матки та її метаболічну активність. Дослідження проводили по досягненні сумарної дози 0,5; 0,7 та 1,0 Гр. Виведення тварин з експерименту розраховано таким чином, щоб опромінені самки знаходилися на стадії дієструс естрального циклу. Всі самки цієї підгрупи були невагітними. Метою досліджень в цієї групі було з'ясування впливу фракційного γ -опромінення в малих дозах на структурно-функціональні властивості органів репродуктивної системи та структур гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи. При цьому встановили роль цих зрушень в розладах скоротливої діяльності матки;

– у другій підгрупі (21 самка) після завершення γ -опромінення самок спарювали і досліджували зазначені показники на 3, 10 та 17 добу вагітності. Метою досліджень було з'ясування радіаційно-індукованих структурних і метаболічних розладів у матці та їх значення для виникнення порушень її скоротливої діяльності;

– у третій підгрупі (45 самок) досліджували стан тіол-дисульфідної системи сироватки крові і скоротливу діяльність матки у γ -опроміненних самок з метою розробки способу прогнозування виникнення розладів її скоротливої функції;

– четверта підгрупа (90 тварин) складалась зі статевозрілих самців та самок, яких опромінювали сумарною дозою 1,0 Гр, після чого спарювали з

метою отримання потомства. Після отримання потомства тварин виводили з експерименту, а з їх нащадків формували третю групу тварин.

Таким чином третя група (70 самок) складалась з самок, отриманих від γ -опромінених самців і самок щурів. У свою чергу третя група складалась з двох підгруп:

– у першій (49 тварин) - досліджували морфогенез матки, яєчників, структур гіпоталамусу, гіпофізу та наднирників на різних етапах постнатального онтогенезу. Досліджували становлення скоротливої функції матки в постнатальному онтогенезі нащадків опромінених щурів. Тварин виводили з експерименту на 2, 14, 30, 45, 60, 90 та 180 добу життя;

– у другій підгрупі самок - нащадків опромінених щурів (21 самка), при досягненні ними 90-денного віку спарювали і досліджували структурні властивості матки, її скоротливу діяльність на третю, десятю та сімнадцяту доби вагітності.

Дослідження в третій групі проводили з метою з'ясування механізмів порушень морфогенезу органів репродуктивної системи та структур гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи у самок, отриманих від γ -опромінених щурів і з'ясування ролі виявлених зрушень (за їх наявності) у формуванні розладів скоротливої діяльності матки.

Нарешті в четвертій групі відтворювали хронічний емоційно-больовий стрес. Група складалась з декількох підгруп:

– перша підгрупа (42 самки): досліджували вплив хронічного емоційно-больового стресу на зазначені структури у 90-денних вагітних і невагітних самок-нащадків інтактних тварин з метою формування групи порівняння;

– друга підгрупа (42 самки): досліджували вплив хронічного емоційно-больового стресу на структурно-функціональні властивості матки γ -опромінених вагітних і невагітних самок (стрес починали відтворювати наступного дня після завершення опромінення). Група сформована з метою

з'ясування особливостей морфофункціональних зрушень в репродуктивній системі самок під впливом двох несприятливих факторів довкілля.

– третя підгрупа (42 самки): хронічний стрес відтворювали у 90-денних невагітних і вагітних самок, отриманих від γ -опромінених щурів. Метою було з'ясування особливостей стрес-реактивності нащадків опромінених щурів, реакції матки, яєчників та структур гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи на дію стресогенного фактору. В даній групі досліджували структурну перебудову стінки матки самок, отриманих від опромінених щурів, під час вагітності на тлі відтворення хронічного стресу;

– четверта підгрупа (84 самки): стрес відтворювали у самок-нащадків інтактних і γ -опромінених щурів. Відтворення стресу розпочинали на тридцять добу життя, тобто з початком статевого дозрівання. Тварин виводили з експерименту на 45, 60 та 90 добу життя. В свою чергу самок, отриманих від стресуражених під час статевого дозрівання тварин, утримували в умовах віварію до досягнення ними статевої зрілості. Після цього частину самок виводили з експерименту і досліджували особливості скоротливої діяльності матки. Частину спарювали і досліджували скоротливу діяльність матки під час вагітності. Метою досліджень у даній групі було наступне: з'ясувати, яким чином хронічний стрес під час статевого дозрівання може вплинути на морфогенез та становлення функцій матки; встановити особливості стрес-індукованих зрушень у самок, отриманих від інтактних та γ -опромінених тварин.

Нарешті п'ята група сформована з метою з'ясування можливостей профілактики радіаційно- та стрес-індукованих розладів морфогенезу та становлення функцій матки, шляхом застосуванням препарату який містить силімарин та вітаміни групи В ("Левасил"), і складалась з трьох підгруп:

– перша підгрупа (28 самок): тварин опромінювали в сумарною дозою 1,0 Гр, після чого відтворювали хронічний стрес. Зазначений препарат застосовували з лікувальною метою, тому призначали з першого дня

відтворення стресу. Дослідження проводили у невагітних і вагітних самок (стрес відтворювали починаючи з першої доби вагітності);

– друга підгрупа (14 самок): хронічний стрес відтворювали у самок-нащадків γ -опромінених щурів під час статевого дозрівання починаючи з тридцятої доби життя. Стрес відтворювали протягом 18 діб, за наведеною нижче методикою. Починаючи з першої доби відтворення стресу і до його завершення призначали зазначений препарат. Після завершення відтворення стресу тварини знаходились в стандартних умовах віварію до дев'яностої доби життя, після чого частина тварин спарювалась, а частина виводилась з експерименту. У вагітних і невагітних самок досліджували скоротливу діяльність матки. Метою досліджень було з'ясування можливостей профілактики порушень морфогенезу та становлення функцій матки самок, які під час статевого дозрівання зазнали хронічної дії стресогенного фактору;

– третя підгрупа (23 тварини): досліджували можливості профілактики спадкових ефектів γ -опромінення шляхом застосування зазначеного препарату. Для цього самців і самок опромінювали в сумарною дозою 1,0 Гр, з першого дня опромінення призначали зазначений препарат. Після завершення опромінювання самок спарювали і отримували потомство. При досягненні самками першого покоління опромінених тварин статевої зрілості частину виводили з експерименту, частину спарювали. Досліджували скоротливу діяльність матки у невагітних і вагітних самок. Розподіл тварин за характером проведених досліджень наведений на рис. 2.1.

Експериментальних тварин піддавали тотальному γ -опроміненню на гама-терапевтичній установці АГАТ-Р № 83 (ізоотоп ^{60}Co). Опромінення проводили при потужності дози 142 Гр/хв, відстань від джерела до поля 0,75 м; розміри поля 0,2 × 0,2 м; одноразово по 0,1 Гр кожні 72 години до досягнення сумарної дози 1,0 Гр. Дозиметричний контроль проводився дозиметричною службою Обласного онкологічного диспансеру (м. Одеса), на базі якого проводили опромінення.

Розподіл тварин за характером проведених досліджень

Група	Кількість тварин	Вагітні (В) Невагітні (Н)	Інтактні		γ-опромінення	Стрес	γ-опромінення +стрес	Стрес під час статевого дозрівання	Самки, отримані від опромінених щурів				Застосування Левасилу		
			Онтогенез	Статевозрілі					Онтогенез	Статевозрілі			γ- опромі нення +стрес	Стрес під час статевого дозрівання самок- нащадків опромінених щурів	γ-опромінення до спарювання (дослідження у потомства)
										Без додатко вих впливів	Стрес	Стрес під час статевого дозрівання			
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
1	70	Н	42	7											
		В		21											
2	177*	Н			136										
		В			21										
3	70	Н							42	7					
		В								21					
4	210	Н				21	21	21			21	21			
		В					21	21	21			21	21		
5	65*	Н											14	7	7
		В											14	7	7

Примітка. В стовпчиках 4-16 наведена кількість самок; * – до складу груп 2 і 5 входять відповідно 20 і 9 самців, яких піддавали γ-опроміненню з метою отримання потомства, у якого обидва з батьків зазнали впливу іонізуючої радіації.

Для моделювання хронічного стресу використовували класичну модель, яка характеризується помірною інтенсивністю стресогенного впливу та стандартністю, до того ж вона відповідає умовам гуманного відношення до лабораторних тварин при їх використанні в експериментальних дослідженнях. Для цієї моделі добре відома тривалість стадій загального адаптаційного синдрому [359].

Отже, з метою відтворення хронічного емоційно-больового стресу щурі підлягали щоденній тригодинній дії електричного струму силою 6 мА впродовж 17 діб у спеціальній камері з двома платформами (великою і маленькою), в дно яких вмонтовані електроди. Електричні імпульси подавали дозовано і стохастично. Коли струм подавали на велику платформу, щурі переходили на маленьку, на яку струм не подавали. Після вироблення рефлексу, при якому щурі уникають великої платформи, електричні імпульси подають на маленьку платформу. В проміжок часу між ударами електричного струму тварини постійно знаходяться і напруженому стані очікуючи наступного подразнення. Останнє створює тривогу, яка супроводжується характерними вегетативними реакціями: тахіпное, тахікардія, агресивна оборонна поза.

Стадія тривоги при цьому тривала в перші 4 доби, з п'ятої по чотирнадцяту добу тривала стадія резистентності. Нарешті після п'ятнадцятої доби стресогенного впливу електричного струму розвивалась стадія виснаження [360].

У відповідній групі досліджували вплив на репродуктивну систему іонізуючої радіації та хронічного емоційно-больового стресу. Для цього застосовували розроблений спосіб експериментального моделювання морфофункціональних зрушень в міометрії, згідно якого додатково, перед відтворенням стресу, самок щурів піддають фракційному γ - опромінюванню по 0,1 Гр за сеанс кожні 72 години до досягнення сумарної дози 1,0 Гр [361].

У відповідній групі тварин з першого дня відтворення хронічного стресу призначали препарат "Левасил" виробництва Brown & Burk Pharmaceutical (Індія) по 5,0 мг/добу ентерально один раз на добу курсом 17 діб. Для профілактики спадкових ефектів фракційного γ -опромінення сумарною дозою 1,0 Гр самкам з першого дня опромінення призначали препарат "Левасил" по 5,0 мг/добу ентерально один раз на добу курсом 30 діб. При відтворенні стресу під час статевого дозрівання препарат призначали в такій самій дозі протягом 17 діб, з першого дня відтворення стресу. Розрахунок дози препарату проводили за методичними рекомендаціями розрахунку ефективної дози. Розрахунок базується на співвідношенні між масою та поверхнею тіла людини та тварин, при цьому вважається, що мінімальна ефективна доза, співвіднесена до поверхні тіла у людини і тварин однакова. Таким чином для визначення дози для експериментальних щурів, дозу для людини, наведену в анотації до препарату ділили на 56 (розрахований і наведений в методичних рекомендаціях показник) [359].

Відбір самок для запліднення та визначення першого дня вагітності проводили за методиками отримання тварин з точно датованим строком вагітності, день появу сперматозоїдів у вагінальних мазках вважали першим днем вагітності [362]. Тварин у яких не наставала вагітність після першої спроби спарювання виводили з експерименту.

Відбір γ - опромінених самців та самок проводили таким чином, щоб в запліднені приймали участь статеві клітини, які на момент завершення опромінення знаходились на найбільш радіочутливих стадіях свого розвитку [358]. Самців брали для спарювання на дванадцять добу після завершення γ -опромінення, адже в цьому випадку в заплідненні прийматимуть участь сперматозоїди, які знаходились на момент завершення опромінення на стадії сперматогоній. Самок відбирали таким чином, щоб в заплідненні приймала участь яйцеклітина, яка була незрілою на момент завершення опромінення.

Для цього останній сеанс опромінення проводили самкам, які знаходились на стадії дієструс статевого циклу і запліднення проводили наступного естрального циклу.

2.2. Методи експериментальних досліджень

В гомогенатах міометрію дослідних самок визначали вільний, пептидо- та білковозв'язаний оксипролін [363]. Принцип методу полягає в окисненні оксипроліну хлораміном Б, після чого продукти окислення конденсують парадиметиламінобензальдегідом, з утворенням хромогену червоного кольору.

Для визначення фракцій оксипроліну, біоматеріал спочатку готували. З стінки матки готували наважку, гомогенізували за допомогою мікророзмілчувача тканин РТ-2, центрифугували. Після осадження білків трихлороцтовою кислотою та додавання хлорної кислоти отримували осад для визначення в подальшому білковозв'язаного оксипроліну. Надосадову рідину ділили на дві проби.

До супернатанту проби №1 додавали 1 краплю розчину фенолфталеїну і нейтралізували 6 М розчином NaOH до появи стійкого слабопурпурного забарвлення всього об'єму рідини. Супернатант проби №2 гідролізували в киплячій водяній бані протягом 40 хвилин, охолоджували до 20⁰С і нейтралізували як описано вище.

До отриманого осаду, який зберігали для визначення білковозв'язаного оксипроліну, додавали по 1 мл дистильованої води, 0,3 М трихлороцтової кислоти і 8,5 М хлорної кислоти. Отриману суміш гідролізували у киплячій водяній бані. Після охолодження додавали 0,3 г активованого вугілля, перемішували і центрифугували. З отриманого супернатанту формували пробу №3.

В якості контролю використовували пробірку (№4) з водою.

До всіх чотирьох пробірок додавали 0,5 мл розчину хлораміну Б, постійно перемішуючи розчин у пробірці. Через 5 хвилин додавали 0,5 мл розчину парадиметиламінобензальдегіду 8,5 М хлорної кислоти. Пробірки занурювали у киплячу водяну баню на 2 хвилини, при цьому постійно перемішували їх вміст. Після цього суміш охолоджували і додавали до неї по 0,5 мл насиченого розчину NaCl, 1 мл CCl₄ та 3 мл н-бутанола. Вміст пробірок ретельно перемішували і центрифугували при 3000 об/хв. впродовж 10 хвилин. Супернатант фотометрирували при довжині хвилі 560 мм навпроти контролю. Вміст вільного оксипроліну (пробірка №1), вільного з пептидозв'язаним (пробірка №2) і білковозв'язаним (пробірка №3) розраховували за допомогою калібрувальної кривої і виражали в мкмоль на 1 л сироватки крові. За різницею кількості оксипроліну в першій і другій пробірках вираховують вміст пептидозв'язаного оксипроліну.

Також проводили кількісне визначення глікозаміногліканів в гомогенатах тканин матки. Спочатку глікозаміноглікани осаджували етанолом, відділяли від білків трихлороцтовою кислотою. Отриманий супернатант ділили на дві проби. В першій проводили карбазольну реакцію: додавали 5 мл концентрованої сірчаної кислоти, яка містила 0,2 М тетраборнокислого натрію, після нагрівання і охолодження до проби вносили розчин карбазолу в етанолі і нагрівали при цьому виникає фіолетово-рожеве забарвлення. В другій (контрольній пробі) замість розчину карбазолу в етанолі додавали лише етанол. Через 10 хвилин проби досліджували на фотоколориметрі при довжині хвилі 530 нм, навпроти концентрованої сірчаної кислоти, яка містила 0,2 м тетраборнокислого натрію. Після чого знаходили різницю оптичної густини дослідної і контрольної проб. При цьому вміст глікозаміногліканів виражають через гексуранові кислоти в мкмоль на г/тканин матки.

Стан неспецифічної резистентності визначали за рівнем тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові [364]. В сироватці крові визначали вміст сульфгідрильних і дисульфідних груп [365] і їх

співвідношення, яке і було показником, що характеризує стан неспецифічної резистентності організму [364].

Принцип методу визначення сульфгідрильних груп полягає в тому, що в ході взаємодії 5,5'-дитіобіс (2-нітробензойної) кислоти (реактив Елмана) з сульфгідрильними групами відбувається вивільнення тіонітрофенільного аніону. Кількість останнього пропорційна кількості сульфгідрильних груп. При визначенні дисульфідних груп виходять з того, що при рН 10,5 дисульфіди, які утворилися при взаємодії між реактивом Елмана і дисульфідними групами в сироватці крові, дисоціюють з утворенням тіонітрофенільного аніону. Співставляючи вміст в реакційній суміші тіонітрофенільного аніону до та після доведення рН до 10,5 визначають кількість дисульфідних груп [365].

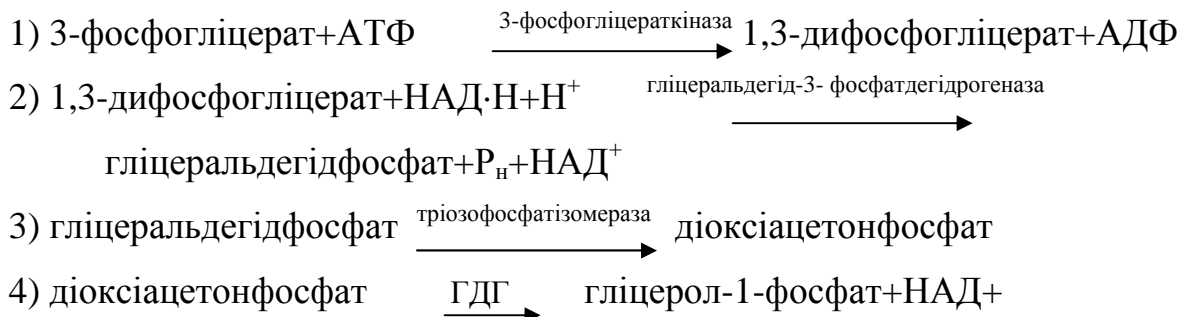
У тканинах матки вміст сульфгідрильних і дисульфідних груп визначали за методом Барнетта і Зелінгмана [366]. В основі методу лежить специфічна реакція 2,2'-диоксі-6,6'-динафтилдисульфіда з сульфгідрильними групами. Надалі, для кількісної оцінки вмісту сульфгідрильних і дисульфідних груп, за допомогою світлового мікроскопа "Axiostar plus" фірми "Zeiss" і цифрової відеокамери отримували електронне зображення полів зору досліджуваних мікропрепаратів і визначали інтегральну оптичну щільність забарвлених компонентів з використанням програмного забезпечення „ВидеоТест-Мастер” (ООО „ВидеоТест”, Росія). Оптична щільність визначалась в умовних одиницях яскравості.

Для дослідження активності ацетилхолінестерази в стінці матки шматочки матеріалу фіксували протягом чотирьох годин у 4% формаліні (рН якого доведена до 7,6 за допомогою 0,075 М фосфатного буферу), що містив 0,44 М сахарозу. Після фіксації шматочки матки занурювали у 0,44 М сахарозу на 15 годин. Надалі готували криостатні зрізи, занурювали їх в інкубаційну суміш, у результаті чого холінергічні компоненти

забарвлювалися в коричневий колір (метод Карновського), інтенсивність якого відповідала активності ацетилхолінестерази [367].

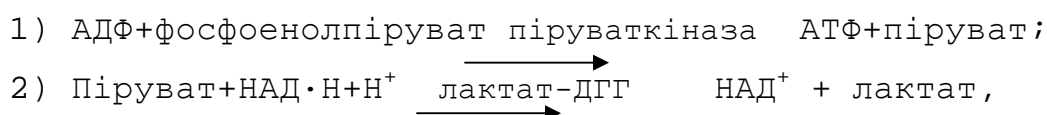
За допомогою мікроскопа „Carl Zeiss”, обладнаного цифровою відеокамерою, отримували електронне зображення полів зору досліджуваного мікропрепарату і застосовуючи програмне забезпечення „ВидеоТест-Мастер” (ООО „ВидеоТест”, Росія) вимірювали оптичну щільність забарвлених ділянок препарату. На підставі цього визначали активність ферменту, яку виражали в умовних одиницях яскравості.

Після розтину черевної порожнини вилучали матку, отримували міометрій, гомогенізували його і визначали вміст макроергічних сполук. Кількісне визначення вмісту аденилових нуклеотидів в супернатантах гомогенатів тканин міометрію проводили спектрофотометрично. Принцип методу визначення АТФ полягав у наступному. В результаті послідовних реакцій:

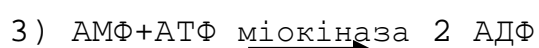


зменшується концентрація АТФ. Кількість АТФ, що прореагувала у фосфогліцераткіназній реакції, еквімолярна зменшенню вмісту НАД·Н, який реєструвався спектрофотометрично [368].

Суть методу, за яким визначався вміст АДФ і АМФ, полягає в тому, що на першому етапі:



В результаті піруваткіназної реакції реєструвалося зменшення вмісту НАД·Н, еквімолярне кількості АДФ, а на другому етапі:



У результаті міокіназної реакції - 1/2 АМФ (на 1 мкмоль АМФ утворюється 2 мкмолі НАД⁺) [369]. Вміст АМФ, АДФ та АТФ виражали в мкмоль/г тканин міометрію.

Активність Na⁺, K⁺ та Ca²⁺ - активованої, Mg²⁺залежної АТФази визначали за різницею активності при відсутності строфантину та при його додаванні [370]. В результаті гідролізу АТФ під дією АТФази накопичується неорганічний фосфат. Активність АТФаз визначали за приростом неорганічного фосфату в середовищі інкубації, яке містило 2×10⁻³ М АТФ, 4 мМ MgCl₂, 0,05 М трис-НСl рН 7,4, а також 100 мМ NaCl і 20 мМ KCl або 4 мМ CaCl₂ і 1,5×10⁻⁴ М строфантину. Загальний об'єм проби під час інкубації складав 4 мл. Інкубацію проводили в термостаті впродовж 15 хвилин при температурі 37 °С. Реакцію зупиняли введенням 1 мл 10% трихлороцтової кислоти. Неорганічний фосфат визначали за методом Скулачева В.П. [370]. І виражали в мкмоль Фн мг⁻¹ білку × хв⁻¹.

Скоротливу діяльність матки досліджували *in vitro* на ізольованих препаратах гладких м'язів міометрію [359, 371]. Скоротливу діяльність матки досліджували на стадії дієструс естрального циклу, як фазі відносного гормонального спокою в статевому циклі самок щурів. Після виведення тварин з експерименту, видаляли матку, готували з її рогу смужки довжиною близько 20 мм, завширшки 4 мм та інкубували впродовж години в розчині Кребсу за температури 20⁰С. Після цього ізольовані смужки закріплювали в проточній камері з розчином Кребсу, температура якого постійно підтримувалась на рівні 37 °С і приєднували лігатурою до механотрона. Електричний сигнал через аналогово-цифровий перетворювач передавався на комп'ютер. Визначали тривалість скорочення, тривалість інтервалів між скороченнями, максимальну амплітуду скорочення, частоту скорочень за 10 хвилин спостереження в умовах максимально наближених до ізотонічних. У відповідних групах до інкубаційного середовища додавали окситоцин (Gedeon Richter, Угорщина) (0,005 Е/мл).

Для морфологічних досліджень забирали шматочки матки, яєчників, гіпоталамуса, гіпофіза, надниркових залоз. Взяті для дослідження шматочки матки, яєчників, надниркових залоз фіксували у 10% нейтральному формаліні та заливали парафіном відповідно до загальноприйнятої гістологічної методики [367, 372], готували постійні гістологічні препарати. Зрізи товщиною 5-7 мкм забарвлювали гематоксиліном-еозином [372] для проведення оглядових досліджень; за Ван-Гізон [372] для виявлення колагенових волокон [290], резорцином-фуксином – для виявлення еластичних волокон [372].

При морфометричних дослідженнях матки вимірювали товщину міометрію (зовнішній, внутрішній шари), ендометрію (епітелій, власна пластинка слизової оболонки). Досліджували функціональну активність ядер гладких міоцитів, епітеліоцитів, клітин сполучної тканини [373].

У відповідних експериментальних групах проводили оцінку морфофункціонального стану яєчника [374]. В яєчниках визначали кількість структурно-функціональних елементів паренхіми (примордіальні фолікули, первинні фолікули, фолікули з двома і більше шарами фолікулярних клітин, жовті тіла, атретичні тіла), співвідношення об'ємів генеративних елементів, інтерстицію, судин, досліджували функціональну активність ядер клітин строми та фолікулярних клітин. Підрахунок зазначених генеративних елементів проводили по всій поверхні серійних зрізів. Примордіальні фолікули, первинні фолікули підраховували на кожному десятому зрізі і множили на 10; фолікули з двома і більше шарами фолікулярних клітин, атретичні тіла - на кожному п'ятому і множили на п'ять. Жовті тіла підраховували в серединному зрізі. Фіксували лише фолікули, овоцит яких містив ядро та ядерце [359, 375].

Функціональну активність ядер клітин матки та яєчників визначали за допомогою методу диференціального забарвлення ядер з різною активністю [292]. Принцип методу полягає у використанні барвників з різною молекулярною масою (альціановий синій – 1118,6 Д, сафранін 350,84 Д) від

чого залежить їх здатність зв'язуватись з різними за щільністю структурами. Внаслідок цього гетерохроматин забарвлюється сафраніном, еухроматин забарвлюється альціановим синім. У кожному гістологічному препараті досліджували по 100 клітин. Забарвлені сафраніном ядра вважалися неактивними, альціановим синім – активними, забарвлені сафраніном і альціановим синім – ядра з проміжною активністю.

Головний мозок фіксували в рідині Буена з подальшим заключенням в парафін. Серійні зрізи товщиною 5-7 мкм, виготовлені у фронтальній площині, фарбували за Нісслем, гематоксилін-еозином [372]. Для вивчення морфофункціонального стану гіпоталамуса були обрані великоклітинні нейросекреторні ядра – супраоптичні, паравентрикулярні та дрібноклітинні ядра. На отриманих зрізах гіпоталамічних ядер вимірювали площу ядер, підраховували кількість клітин з центрально та периферійно розташованими ядрцями [376], площу яку займає хроматофільна субстанція. Для підрахунку центрально та периферійно розташованих ядерець вимірювали діаметр ядра кожного досліджуваного нейрону і розбивали його на три зони, після чого підраховували кількість ядерець відповідно в центральній частині ядра і в периферійній. Ядерця, розташовані в проміжній зоні не враховували.

Для виявлення базофільних ендокриноцитів гіпофіз забарвлювали толуїдиновим синім за Вальраффом [372]. Підраховували відносну кількість базофільних ендокриноцитів, об'єм їх ядер, ядерно-цитоплазматичне співвідношення.

Надниркові залози забарвлювали гематоксиліном-еозином, суданом III. Досліджували об'єми ядер, ядерно-цитоплазматичне співвідношення клітин клубочкової, пучкової, сітчастої зон кіркової речовини та клітини мозкової речовини.

Постійні гістологічні препарати досліджували методом світлової мікроскопії, на мікроскопі "Axiostar plus" фірми "Zeiss", обладнаному відеокамерою. Морфометричні дослідження отриманих зображень виконували за допомогою програми "ВидеоТест – Мастер Морфология".

Отримані зображення та цифрові данні зберігали в архіві створеному за допомогою програмного забезпечення "ВидеоТест Альбом"

2.3 Обґрунтування вибору препаратів для корекції радіаційно-індукованих розладів скоротливої функції матки

Однією з головних проблем сучасного акушерства є лікування слабкості пологової діяльності. Ускладнює вирішення проблеми профілактики порушень скоротливої діяльності матки одночасний вплив декількох несприятливих факторів зовнішнього середовища на організм людини. Однак механізми і характер розладів скоротливої діяльності матки при поєднаній дії іонізуючої радіації та хронічних стресогенних впливах вивчені недостатньо, що ускладнює розробку ефективних методів профілактики. Достатньо перспективним вважається застосування антиоксидантних препаратів для профілактики і лікування розладів скоротливої діяльності матки, здебільшого як додатковий компонент комплексної терапії [377]. На нашу думку перспективним є пошук комбінації препаратів здатних впливати одразу на декілька патологічних механізмів порушень скоротливої діяльності матки.

Для профілактики розладів скоротливої діяльності матки препарат обирали, в тому числі, керуючись результатами проведених нами досліджень. Припустили, що ефективним може бути застосування препаратів, які містять силімарин ("Левасил"). Здатність зазначеного препарату попереджати порушення скоротливої діяльності матки може ґрунтуватись на ефектах його складових компонентів: силімарину та вітамінів групи В. За рахунок стабілізації мембран гепатоцитів, пригнічення перекісного окислення ліпідів, посилення синтезу білка та фосфоліпідів силімарин, в умовах дії γ -опромінення і стресу, попереджає ушкодження печінки, тим самим сприяє підтриманню неспецифічної резистентності організму [378, 379]. До того ж

силімарин активізує синтез глутатіону в печінці на потреби інших органів і забезпечення в них прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, а також сам здатен переривати ланцюг вільнорадикальних реакцій [380]. Стосовно міометрію це вкрай важливо, адже місцеве посилення вільнорадикального окислення може призводити до розладів скоротливої діяльності матки [381]. В основі цього лежать пригнічення авторитмічної скоротливої активності гладких міоцитів [382], що у свою чергу може бути пов'язане з розладами нейрогуморальної регуляції скорочень міометрію. Тут в нагоді стають властивості вітамінів групи В, нормалізувати функціонування нервової системи, зокрема обмін медіаторів [383].

Таким чином, застосування комплексу силімарину і вітамінів групи В спрямоване в першу чергу на відновлення і активацію власних адаптаційних систем організму, спрямованих на збереження гомеостазу і попередження створення умов для виникнення розладів скоротливої діяльності матки при дії несприятливих факторів довкілля.

2.4. Методи статистичних досліджень

Отримані дані оброблялися статистично з використанням пакету програм STATISTICA v 5.5. Отримані дані спочатку обробляли за допомогою методів описової статистики. Надалі динаміку змін досліджуваних показників оцінювали за допомогою дисперсійного аналізу. У випадку, якщо нульова гіпотеза відкидалася, використовували для подальшого аналізу критерій Ньюмена-Кейлса [384]. Для встановлення сили зв'язку між окремими досліджуваними показниками проводили кореляційний аналіз з використанням коефіцієнту кореляції Пірсона.

РОЗДІЛ 3

ВПЛИВ ТРИВАЛОГО γ -ОПРОМІНЕННЯ НА СТРУКТУРНО-
ФУНКЦІОНАЛЬНІ ВЛАСТИВОСТІ ТКАНИН МАТКИ

Однією з причин встановлення різних ефектів впливу іонізуючої радіації на організм ссавців вважаються різні умови при плануванні і проведенні досліджень, вивчення в межах експерименту однієї-двох ланок патогенезу дії іонізуючої радіації. Більшість досліджень присвячена ефектам дії іонізуючої радіації на молекулярному та клітинному рівні організації, а також функціональним розладам на рівні органів, систем органів та організму в цілому. При цьому тканинному рівню організації увага приділяється в поодиноких дослідженнях. Хоча тканинний рівень видається вкрай важливим в розумінні реалізації дії несприятливих факторів довкілля, зокрема радіації. З одного боку ефекти на клітинному рівні реалізуються в формування властивостей тканин через взаємодію пошкоджених і непошкоджених клітин, камбіальних елементів. З іншого боку взаємодія тканин на органному рівні забезпечує зміни їх функціонування.

Виходячи з цього ми намагалися при плануванні експериментів врахувати зрушення в досліджуваних органах на молекулярному, клітинному, тканинному та органному рівні організації живого. Основна увага була приділена взаємодії клітин в межах тканини під час дії радіаційного фактору, а також взаємодії різних тканин в межах одного органу, зокрема, стромально-паренхіматозним взаємовідносинам. Враховуючи те, що репродуктивна система вважається індикатором впливу несприятливих факторів довкілля, а також те, що у виникненні захворювань репродуктивної системи мають значення як індивідуальні особливості організму, так і патогенний вплив несприятливих чинників різної природи, ми провели дослідження впливу іонізуючої радіації на морфофункціональні

властивості матки та яєчників статевозрілих вагітних і невагітних самок щурів. З'ясування нових даних про вплив іонізуючої радіації структуру органів репродуктивної системи, дозволить уточнити механізми пострадіаційних розладів скоротливої діяльності матки.

3.1 Морфофункціональні зрушення в міометрії γ -опромінених статевозрілих самок щурів

Встановлено, що серед причин акушерської патології, яка призводить до порушення функціонального стану, розвитку і росту плода, є морфологічні зміни міометрію та його судинного русла, але щодо радіаційно-індукованих розладів у репродуктивній системі, то морфологічні зміни досліджені недостатньо. Тому, для з'ясування причин розладів функцій матки в умовах тривалої дії іонізуючої радіації в малих дозах були досліджені структурно-функціональні зміни в тканинах матки опромінених статевозрілих невагітних і вагітних самок щурів. В якості контрольних груп слугували інтактні невагітні та вагітні самки.

Дослідженню підлягали загальна будова стінки матки, будова сполучнотканинної строми. З морфометричних показників досліджували товщину різних шарів стінки матки, розміри епітеліоцитів. З гістохімічних показників досліджували функціональну активність ядер клітин міометрію та ендометрію. Додатково досліджували енергетичне забезпечення міометрію, стан нервової регуляції метаболічних процесів за показниками активності ацетилхолінестерази. Для встановлення механізмів перебудов сполучнотканинної строми досліджували обмін біополімерів сполучної тканини міометрію. Досліджували стан тіол-дисульфідної системи міометрію та сироватки крові задля з'ясування ролі тіолових сполук у структурних радіаційно-індукованих перебудовах тканин матки. Нарешті, досліджували

функціональний стан іонних каналів клітин міометрію, від яких залежить, зокрема, скоротлива активність міоцитів.

У результаті проведених досліджень охарактеризована гістологічна будова тканин стінки матки, їх метаболічна активність, що дозволило сформувати групу порівняння. Інтактна матка тримісячних самок у стадії дієструс мала зрілий, але загалом функціонально неактивний вигляд. Оболонки, що її складала, мали приблизно однакову щільність, були нечітко відмежовані одна від одної. Епітелій був циліндричним з щільними круглими ядрами, оксифільною цитоплазмою і високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням. Мітози зустрічались вкрай рідко, патологічні мітози не виявлені в досліджених препаратах.

Мікросудини були добре розвиненими з відкритими просвітами, містили формені елементи крові. Залози ендометрію були малочисленими, частіше мали зяючий просвіт з чітким контуром. В окремих випадках просвіти заповнені секретом, контур в таких випадках згладжувався. Залозистий епітелій мав більш світлу неоднорідну цитоплазму і ядра з добре структурованим хроматином. Міометрій складався з щільно розташованих міоцитів і добре розвиненими судинами у прошарку між циркулярним та поздовжнім шарами (рис. А.1).

Сполучна тканина ендометрію містила велику кількість малодиференційованих клітин, переважно округлої чи овальної форми, і відносно мало міжклітинної речовини. В поверхневій зоні клітини розміщувались так щільно, що створювали своєрідну підепітеліальну облямівку. При забарвленні за ван Гізона колагенові волокна розташовувались поміж гладких міоцитів паралельно їх поздовжній осі. Причому кількість колагенових волокон в поздовжньому та циркулярному шарах м'язової оболонки маткової труби відрізнялись (рис. А.2).

Слід зазначити, що безпосередньо в ділянках прилеглих до епітелію слизової оболонки в жодному випадку на всіх досліджуваних строках спостереження не спостерігали наявність колагенових волокон. Слід

зазначити, що розташування еластичних волокон в стінці матки інтактних тварин було дещо іншим, ніж колагенових (рис. А.3, рис. А.4).

Для формування груп порівняння також дослідили морфометричні показники тканин матки на стадії дієструс, враховуючи відносний гормональний спокій притаманний цієї стадії естрального циклу. Після формування контрольних груп дослідили особливості перебудови тканин матки, викликані дією фракціонованого γ -опромінення низькими дозами. У результаті проведених досліджень встановлено, що фракціоноване γ -опромінення з накопиченням дози викликає зміни товщини і будови різних шарів стінки матки (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Товщина шарів стінки матки інтактних і γ -опромінених самок щурів

($M \pm m$, $n=7$, мкм)

Група тварин	Доза опромінення	Ендометрій	Епітелій	Міометрій		
				Загальна товщина	Внутрішній шар	Зовнішній шар
Інтактні	–	225,2 ± 11,3	19,87 ± 0,64	174,6 ± 9,7	96,34 ± 4,56	68,3 ± 3,4
Опромінені	0,5 Гр	228 ± 12,3	21,3 ± 1,1	175 ± 8,3	96,7 ± 3,9	69 ± 5,1
	0,7 Гр	232 ± 14,1	26,5 ± 1,2 * ¹	179 ± 9,1	96,9 ± 4,3	73,5 ± 4,3
	1,0 Гр	246 ± 14,3	41,8 ± 1,4 * ^{1,2,3}	186 ± 9,7	99,2 ± 4,5	78 ± 4,3

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з сумарною дозою опромінення 0,5 Гр;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з сумарною дозою опромінення 0,7 Гр.

Статистично достовірними виявилися лише зміни товщини епітелію слизової оболонки матки. З досягненням сумарної дози опромінення 0,7 Гр товщина епітелію зростала на 33,4 % порівняно з інтактними тваринами.

З досягненням сумарної дози опромінення 1,0 Гр його товщина перевищувала показники інтактних тварин вже в 2,1 рази. Слід зазначити, що для дослідження відбирали самок, які знаходились на стадії дієструсу естрального циклу, але розміри епітеліоцитів у них наближаються до показників притаманних стадії еструсу. Привертає увагу інтенсивніше збільшення товщини епітелію в інтервалі сумарних доз опромінення від 0,7 до 1,0 Гр, в той час, як від початку γ -опромінення до накопичення сумарної дози 0,7 Гр зазначений процес відбувався значно повільніше (див. табл. 3.1). На користь останнього свідчить відсутність статистично достовірних відмінностей між інтактними тваринами та тваринами опроміненими в сумарній дозі 0,5 Гр, а також відсутність статистично достовірних відмінностей товщини епітелію між самками опроміненими в сумарні дозі 0,5 і 0,7 Гр. При цьому загальна товщина ендометрію не зазнавала істотних зрушень, спостерігалася лише тенденція до збільшення його товщини. При досягненні сумарної дози 0,7 Гр загальна структура епітелію відрізняється від інтактних тварин (рис. А.5). Ядра в деяких ділянках епітеліального шару розташовані в 2-3 ряди, спостерігаються ознаки набряку епітеліоцитів.

При досягненні сумарної дози опромінення 1,0 Гр збільшення товщини ендометрію супроводжувалося більш вираженою якісною перебудовою його структури, в першу чергу епітелію. Межа між епітеліальним шаром і підлеглою сполучною тканиною нечітко виражена. Цитоплазма епітеліоцитів не структурована, з ознаками набряку. Спостерігаються зміни мітотичної активності епітеліоцитів, кількість мітозів в сполучній тканині не змінюється (рис. А.6).

Проведені дослідження виявили збільшення кількості мітозів в епітеліальному шарі, порівняно з інтактними тваринами на відповідній стадії

естрального циклу. У інтактних самок мітотична активність епітеліоцитів становила $7,1 \pm 0,24$ мітозів на 1000 клітин. Опромінення сумарною дозою 0,5 Гр викликало збільшення мітотичної активності епітеліоцитів порівняно з інтактними самками на 15,5 % ($p < 0,05$) до $8,2 \pm 0,27$ мітозів на 1000 клітин. Подальше γ -опромінення, до накопичення сумарної дози 0,7 Гр, спричиняло зростання мітотичної активності до $8,9 \pm 0,25$ мітозів на 1000 клітин, але статистично достовірні відмінності показників між опроміненням в сумарній дозі 0,5 і 0,7 Гр були відсутні ($p > 0,05$). Нарешті при досягненні сумарної дози 1,0 Гр мітотична активність епітеліоцитів становила $17,2 \pm 0,33$ мітозів на 1000 клітин і перевищувала показники інтактних тварин в 2,4 рази ($p < 0,05$). Заслуговує на увагу те, що максимальна інтенсивність змін досліджуваних показників спостерігалась, знову ж таки, в межах сумарної дози γ -опромінення між 0,7 (рис. А.7) та 1,0 Гр (рис. А.8) ($p < 0,05$).

Тобто епітелій слизової оболонки матки реагує на тривале γ -опромінення підвищенням проліферативної активності. Привертає увагу те, що в епітелії залоз не спостерігалось подібного зростання проліферативної активності.

Власна пластинка слизової оболонки ендометрію також зазнавала змін. Її товщина мала тенденцію до збільшення, переважно за рахунок міжклітинної речовини. Кількість клітин в полі зору не зазнавала статистично достовірних змін. Привертає увагу те, що з досягненням дози γ -опромінення в 0,7 Гр, в ділянках прилеглих до епітелію з'являються колагенові волокна (рис. 3.1), які відсутні там за фізіологічних умов (див. рис. А.1). По досягненні сумарної дози опромінення 1,0 Гр їх кількість в підепітеліальних шарах ендометрію збільшувалась. Тобто відбувалася зміна структури власної пластинки слизової оболонки за рахунок змін синтетичної активності фібробластів і утворення колагенових волокон у непритаманних для цього ділянках ендометрію.

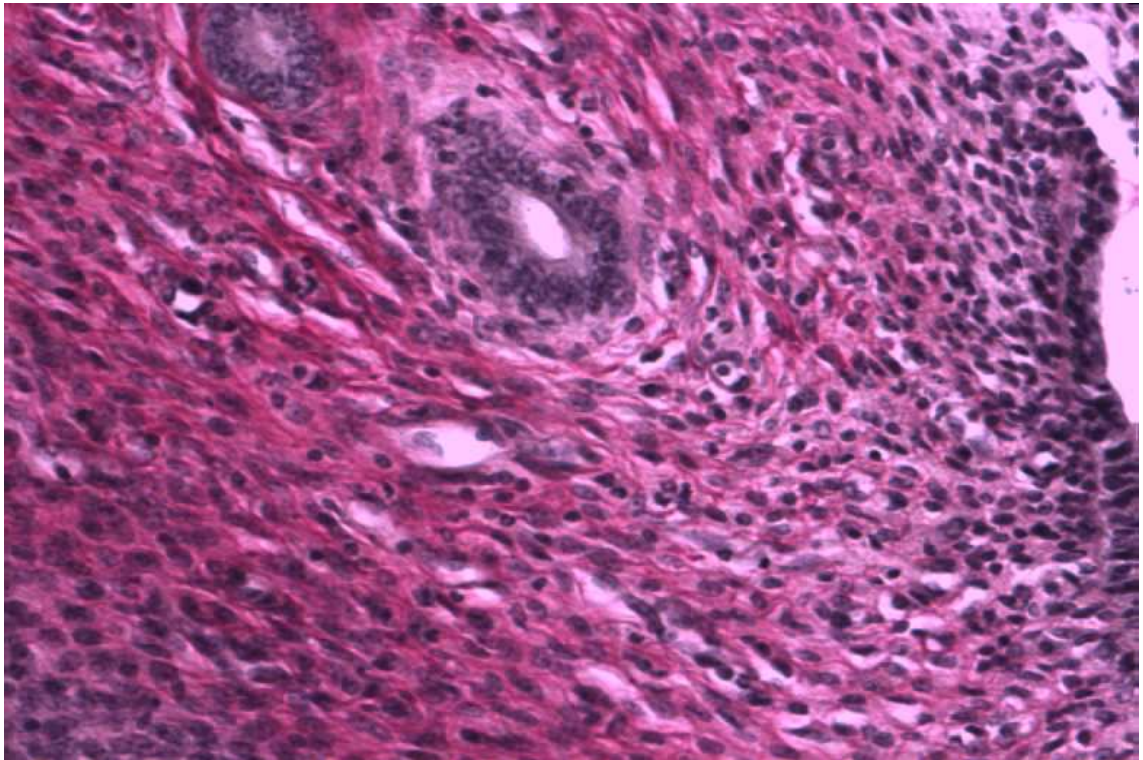


Рис. 3.1. Матка самки γ -опроміненої сумарною дозою 1,0 Гр. Поява колагенових волокон під епітеліальним шаром. Забарвлення: ван Гізон. \times 200.

Щодо інших шарів стінки матки, то вони за кількісними характеристиками зазнавали порівняно менш істотних зрушень, ніж епітелій слизової оболонки. Але якісні зрушення були суттєвими. У γ -опромінених самок спостерігали лише тенденцію до збільшення загальної товщини міометрію. Відмінностей динаміки морфометричних показників зовнішнього та внутрішнього шарів міометрію не виявлено. Спостерігали лише тенденцію до збільшення їх товщини по досягненні сумарної дози опромінення в 1,0 Гр. Однак при цьому спостерігались зміни співвідношення строми до паренхіми, змінювались мікроскопічна будова та розташування колагенових волокон. На відміну від інтактних тварин спостерігалось розташування колагенових волокон перпендикулярно повздовжньої осі розташування міоцитів. Тобто фракціоноване γ -опромінення спричиняє порушення архітектоніки м'язового шару стінки матки.

У препаратах виявлені фрагментовані колагенові волокна. Якщо при досягненні сумарної дози опромінення 0,7 Гр вони були поодинокі, то у γ -опромінених в сумарній дозі 1,0 Гр самок їх було значно більше візуально. Останнє було підтверджено при визначені співвідношення площі колагенових волокон до інших структурних елементів міометрію. При майже незмінній товщині міометрію відбувалося збільшення кількості колагенових волокон у міометрії. При досягненні сумарної дози опромінення 0,7 Гр кількість колагенових волокон збільшувалась на 11,5 %, по досягненні дози 1,0 Гр – на 23,7 %. Збільшення кількості колагенових волокон призводить до змін архітекtonіки міометрію, просторових взаємовідносин між сполучнотканинною стромою та міоцитами. Останнє може бути причиною порушень скоротливої діяльності матки у опромінених тварин.

В основі виявлених структурних зрушень на тканинному та органному рівні організації лежать радіаційно-індуковані зміни кінетики клітинних популяцій тканин матки. Зміни кінетики клітинних популяцій оцінювали за змінами функціональної активності ядер клітин тканин стінки матки. В результаті проведених досліджень встановлено, що якісно та кількісно ступінь змін функціональної активності ядер залежить від походження клітин тканин стінки матки (табл. 3.2).

Тривале γ -опромінення не викликає зменшення кількості епітеліоцитів з високою активністю ядер на всіх досліджуваних етапах γ -опромінювання. Однак, порівняно з інтактними самками відбувалося зменшення кількості епітеліоцитів з проміжною активністю ядер на 14,6 % при досягненні сумарної дози γ -опромінення 0,7 Гр та на 38,8 % по досягненні сумарної дози γ -опромінення в 1,0 Гр. Кількість епітеліоцитів з неактивними ядрами зростала порівняно з інтактними самками в 2,7 рази при досягненні сумарної дози γ -опромінення 0,5 і 0,7 Гр та в 7,3 рази при досягненні сумарної дози 1,0 Гр. Таким чином збереження кількості епітеліоцитів з високою

функціональною активністю ядер відбувається за рахунок клітин із проміжною активністю ядер.

Таблиця 3.2

**Функціональна активність ядер клітин стінки матки
інтактних та γ -опромінених самок
($M \pm m$, $n=7$, %)**

Група тварин	Доза опромінення	Ядра епітеліоцитів			Ядра міоцитів		
		Активні	Проміжні	Неактивні	Активні	Проміжні	Неактивні
Інтактні	—	89,3±	10,3±	0,4±	70,8±	23,9±	5,3±
		3,7	0,44	0,01	2,83	1,1	0,36
Опромінені	0,5 Гр	88,9±	10±0,51	1,1±	69,8±	22,7±	7,5±
		3,8		0,08 * ¹	2,71	1,12	0,49* ¹
	0,7 Гр	90,1±	8,8±	1,1±	69,5±	22,1±	8,4±
		3,65	0,38* ^{1,2}	0,07* ¹	2,56	1,21	0,51 * ¹
	1,0 Гр	90,8±	6,3±	2,9±	68,7±	21,9±	9,4±
		3,59	0,23* ¹⁻³	0,11* ¹⁻³	2,68	1,17	0,49* ^{1,2}

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними самками;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з сумарною дозою опромінення 0,5 Гр;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з сумарною дозою опромінення 0,7 Гр.

Як видно з рис. 3.2 епітелій слизової оболонки стінки матки містить переважно клітини з високою функціональною активністю ядер і значно менше епітеліоцитів з проміжною і низькою функціональною активністю ядер. В міометрії також переважають клітини з високою функціональною активністю ядер. Таким чином були встановлені параметри співвідношення клітин з різною функціональною активністю ядер притаманні тканинам матки за фізіологічних умов.

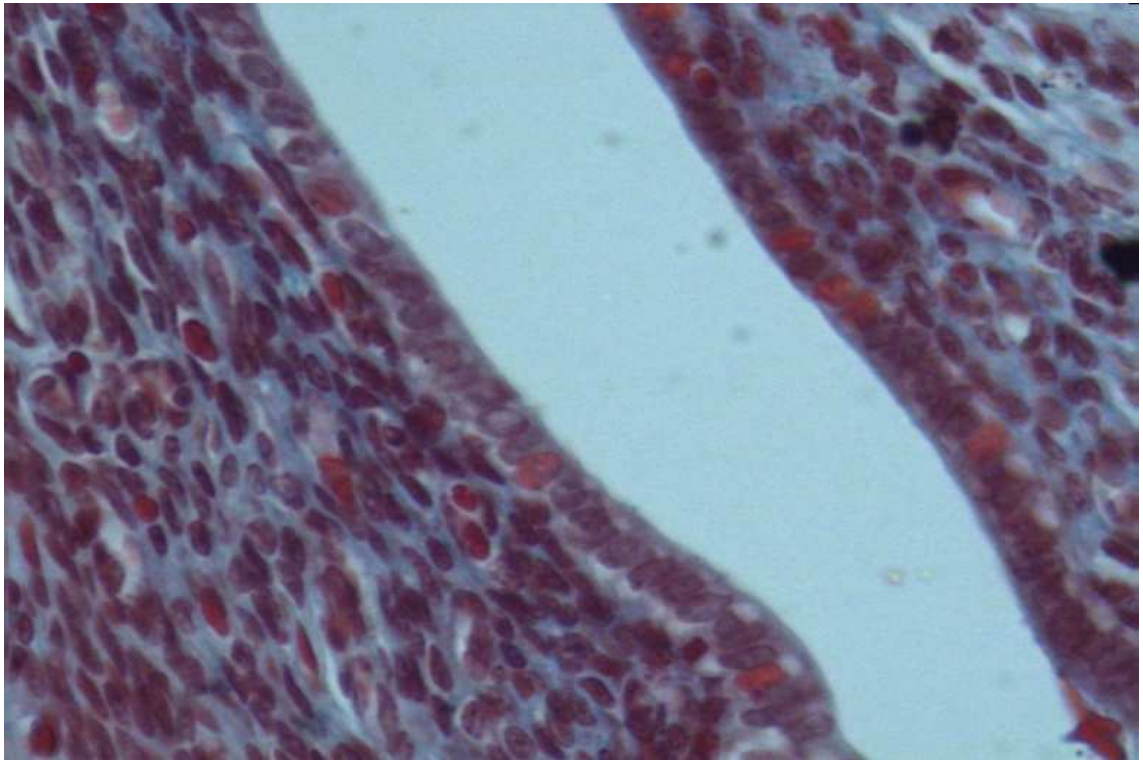


Рис. 3.2. Матка інтактної статевозрілої невагітної самки. Співвідношення епітеліоцитів з різною функціональною активністю ядер. Забарвлення: сафранін, альціановий синій за Яцковським. $\times 200$.

Як видно з рис. 3.3 γ -опромінення сумарною дозою 1,0 Гр спричиняє порушення співвідношення ядер клітин тканин матки з різною функціональною активністю. Збільшується кількість епітеліоцитів з низькою функціональною активністю ядер, зменшується – з високою. На рисунку 3.3 також представлено набряк епітелію слизової оболонки матки.

У свою чергу γ -опромінення не викликало статистично достовірних зрушень кількості міоцитів з активними ядрами та з ядрами із проміжною активністю. Але за рахунок тенденції до їх зменшення спостерігалось збільшення кількості клітин з неактивними ядрами. При досягненні дози сумарної дози γ -опромінення 0,5 Гр кількість гладких міоцитів з низькою функціональною активністю зростала на 41, %, при досягненні сумарної дози 0,7 Гр – на 58,4 %. В свою чергу γ -опромінення сумарною дозою 1,0 Гр призводило до зменшення кількості неактивних ядер міоцитів на 77,4 % порівняно з інтактними самками.

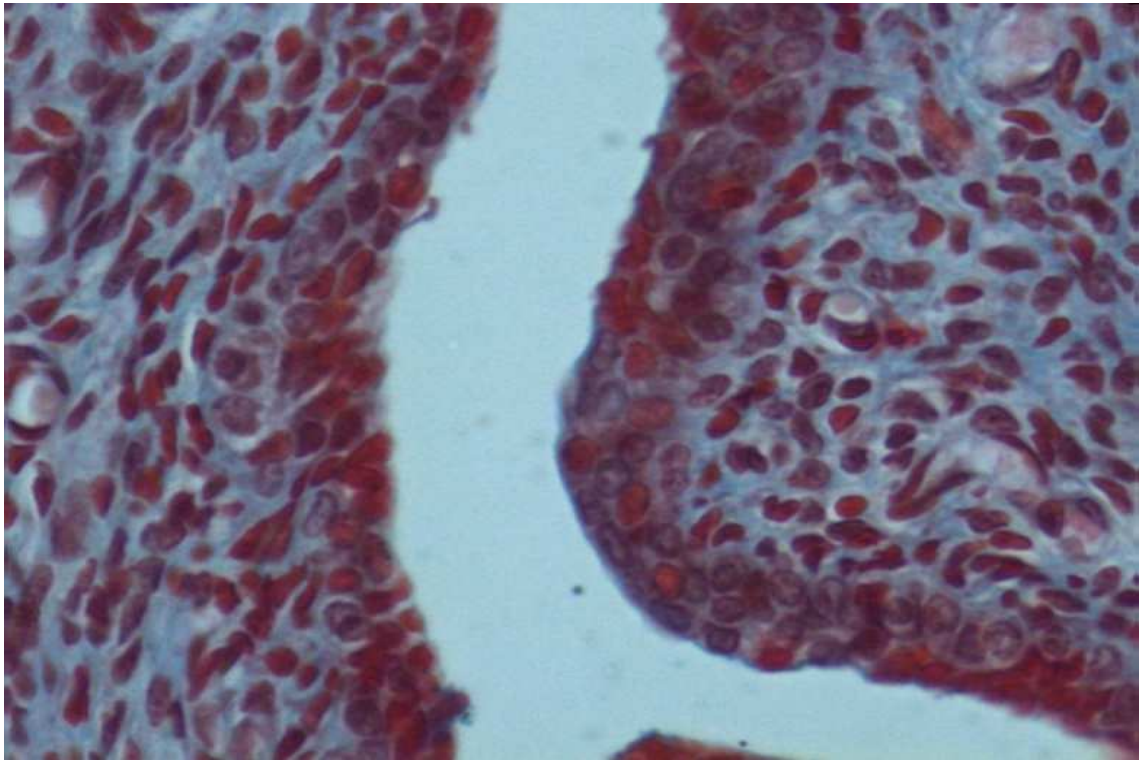


Рис. 3.3. Матка статевозрілої невагітної самки γ -опроміненої сумарною дозою 1,0 Гр. Зміни співвідношення епітеліоцитів з різною функціональною активністю ядер. Забарвлення: сафранін, альціановий синій за Яцковським. $\times 200$.

Нарешті γ -опромінення в сумарній дозі 1,0 Гр спричиняло зміни структури популяцій клітин сполучної тканини. Наприкінці γ -опромінення майже вдвічі зменшувалася кількість клітин з ядрами із проміжною активністю, більш як вдвічі збільшувалась кількість клітин з неактивними ядрами порівняно з інтактними самками (табл. 3.3).

Таким чином, фракціоноване загальне γ -опромінення в сумарній дозі 1,0 Гр спричиняє зміни структури популяцій клітин епітелію, сполучної тканини та гладких міоцитів. Виявлені зміни функціональної активності ядер цих клітин безумовно відбиваються на їх функціях та взаємодіях і узгоджуються з тими радіаційно-індукованими зрушеннями, які виявлені на органному рівні.

**Функціональна активність ядер клітин сполучної тканини матки
інтактних та γ -опромінених самок**

(M \pm m, n=7, %)

Група тварин	Доза опромінення, Гр	Ядра		
		Активні	Проміжні	Неактивні
Інтактні	-	80,2 \pm 3,68	11,4 \pm 0,53	8,4 \pm 0,39
Опромінені	0,5	79,6 \pm 2,95	11,7 \pm 0,51	8,7 \pm 0,29
	0,7	79,2 \pm 3,06	11,9 \pm 0,58	8,9 \pm 0,31
	1,0	74,5 \pm 3,17	6,2 \pm 0,35* ¹⁻³	19,3 \pm 0,78* ¹⁻³

Примітки:

1. *¹ – p<0,05 порівняно з інтактними самками;
2. *² – p<0,05 порівняно з сумарною дозою опромінення 0,5 Гр;
3. *³ – p<0,05 порівняно з сумарною дозою опромінення 0,7 Гр.

Нарешті ми з'ясували, яким чином дія γ -опромінення в малих дозах відбивається на структурі клітинних популяцій тканин матки при її перебудові під час вагітності. Встановлено, що у інтактних самок на третю добу вагітності значно зростає кількість міоцитів з проміжною активністю ядер, за рахунок зменшення кількості клітин з активними і неактивними ядрами (табл. 3.4).

На десяту добу вагітності кількість міоцитів з активними ядрами відновлюється до показників невагітних самок, а на сімнадцяту переважає їх показники на 11,8 %. При цьому до мінімуму зменшується кількість міоцитів з неактивними ядрами (рис. 3.4). Щодо клітин сполучної тканини то відбувається поступове збільшення частки клітин з активними ядрами і зменшення з неактивними. Зазначені зрушення лежать в основі перебудов

стілки матки з метою забезпечення фізіологічного перебігу вагітності і при підготовці до пологів.

Таблиця 3.4

**Динаміка змін функціональної активності ядер
клітин матки вагітних самок**
($M \pm m$, $n=7$, %)

Група самок	Доба вагітності	Ядра міоцитів			Ядра клітин сполучної тканини		
		Активні	Проміжні	Неактивні	Активні	Проміжні	Неактивні
Інтактні	3	54,1±2,1 * ¹	40,3±0,45 * ¹	5,6±0,25	80,7±3,28	11,2±0,61	8,1±0,48
	10	83,6±2,88 * ²	15,1±0,68 * ^{1,2}	1,3±0,1 * ^{1,2}	91,3±4,5 * ^{1,2}	4,8±0,19 * ^{1,2}	3,9±0,09 * ^{1,2}
	17	89,7±2,95 * ^{1,2}	9,8±0,72 * ^{2,3}	0,5±0,01 * ¹⁻³	90,4±4,56 * ^{1,2}	7,5±0,25 * ¹⁻³	2,1±0,08 * ¹⁻³
Опромінені	3	46,5±1,8 * ⁴	43,7±1,73	9,8±0,78 * ⁴	79,3±3,82	3,4±0,16 * ⁴	17,3±0,83 * ⁴
	10	51,3±1,99 * ⁴	41,4±1,69 * ⁴	7,3±0,56 * ^{2,4}	88,2±3,95	2,2±0,11 * ^{2,4}	9,6±0,35 * ^{2,4}
	17	68,7±2,23 * ^{2,3,4}	24,2±1,24 * ^{2,3,4}	7,1±0,51 * ^{2,4}	87,4±3,9 6	3,4±0,15 * ^{3,4}	9,2±0,4 * ^{2,4}

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними невагітними самками;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з третьою добою вагітності;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з десятою добою вагітності;
- *⁴ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними вагітними самками.

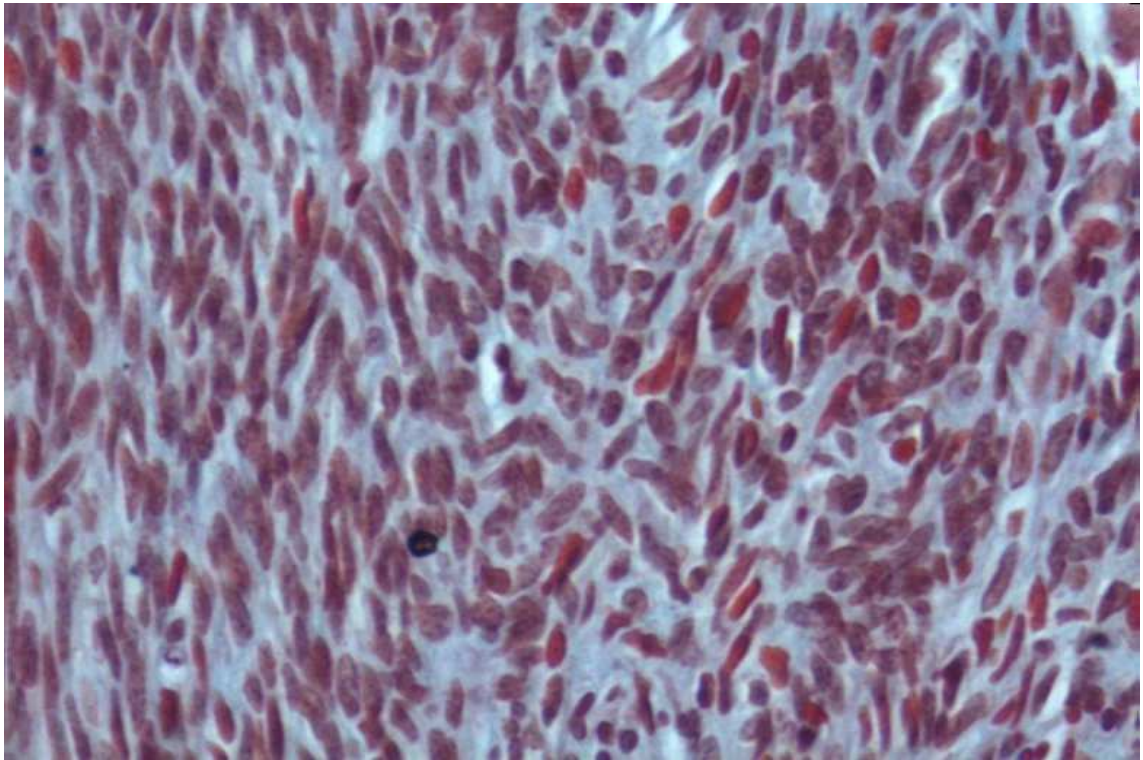


Рис. 3.4. Матка інтактної вагітної самки. Співвідношення гладких міоцитів з різною функціональною активністю ядер. Забарвлення: сафранін, альціановий синій за Яцковським. $\times 200$.

У γ -опромінених самок динаміка змін структури клітинних популяцій матки під час вагітності зазнає істотних зрушень. Частка міоцитів з активними ядрами не досягає рівня вагітних інтактних самок на жодному етапі спостереження. Впродовж усієї вагітності зберігається значна кількість міоцитів з неактивними ядрами (див. табл. 3.4). У свою чергу частка клітин сполучної тканини з високою активністю ядер вже на третю добу відновлюється до рівня інтактних тварин і на наступних строках спостереження відмінності від інтактних тварин статистично недостовірні. Хоча при цьому кількість клітин з неактивними ядрами більша, ніж у інтактних вагітних самок (рис. 3.5).

Таким чином, γ -опромінення в малих дозах, порушуючи структуру клітинних популяцій може спричинити порушення перебудови стінки матки під час вагітності.

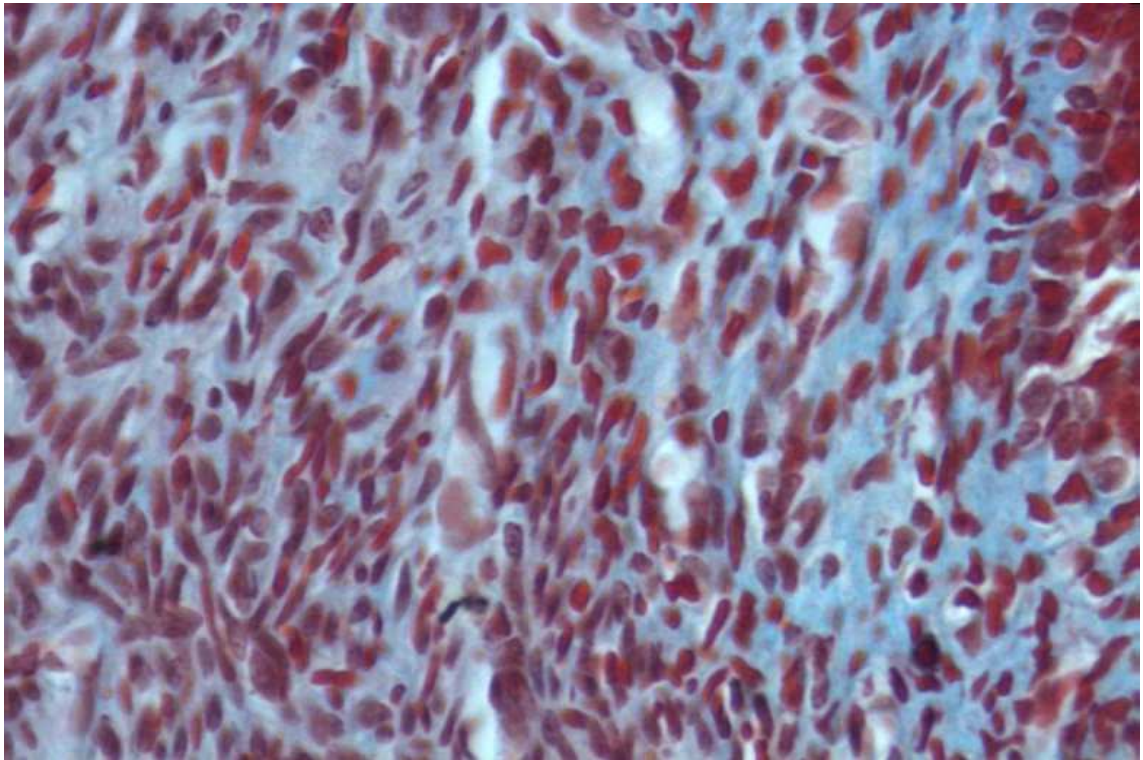


Рис. 3.5. Матка інтактної вагітної γ -опроміненої самки. Зміни співвідношення гладких міоцитів з різною функціональною активністю ядер та порушення архітекtonіки міометрію. Зabarвлення: сафранін, альціановий синій за Яцковським. $\times 200$.

Отже, у результаті проведених досліджень встановлено, що різні тканини, що утворюють матку, якісно і кількісно по різному реагують на вплив фракціонованого γ -опромінення. Реакція епітелію слизової оболонки матки полягає в зростанні проліферативної активності. Як наслідок цього порушується архітекtonіка епітеліального шару. Сполучна тканина реагує змінами синтетичної активності фібробластів. Відбувається порушення балансу між основною речовиною та волокнами сполучної тканини. В міометрії порушується просторова організація за рахунок змін розташування в першу чергу колагенових волокон. Міоцити міометрію реагують на γ -опромінення пригніченням функціональної активності ядер.

Слід зазначити, що динаміка формування морфологічних зрушень в стінці матки відрізняється в залежності від сумарної дози опромінення. В

періоді від початку опромінення до досягнення сумарної дози 0,7 Гр зміни структури досліджуваних тканин виявилися мінімальними. Основні структурні порушення формувалися в період від сумарної дози опромінення 0,7 Гр до сумарної дози опромінення 1,0 Гр.

Структурні зрушення на тканинному рівні призводять до розладів функціонування на органному рівні. В свою чергу до змін структури і властивостей тканин призводять зміни структури та функції клітин, що їх утворюють. Ймовірно якісний перехід від одних структурно-функціональних властивостей тканин до інших залежатиме не тільки від характеру пошкодження клітин, але і кількості пошкоджених клітин у популяції. Тому при подальших дослідженнях функціональної активності матки, а саме скоротливої діяльності матки, необхідно враховувати кінетику клітинних популяцій тканин, яку можна диференціювати за функціональною активністю ядер клітин.

3.2. Метаболічні радіаційно-індуковані зрушення в матці невагітних і вагітних самок щурів

Виявлені структурно-функціональні зрушення потребують водночас і з'ясування перебігу метаболічних процесів у матці під час фракціонованого γ -опромінення, стану її іннервації, що дозволить більш детально встановити механізми радіаційно-індукованої перебудови матки та змін її функцій. Тому, паралельно з гістологічними та морфометричними дослідженнями проводили визначення активності ацетилхолінестерази, оцінювали стан обміну біополімерів сполучної тканини, енергетичний обмін, стан тіол-дисульфідної системи, стан іонних каналів клітин стінки матки. Таким чином оцінювали різні показники метаболічної активності міометрію.

3.2.1 Активність ацетилхолінестерази в матці невагітних і вагітних γ -опромінених самок щурів. Для встановлення можливих механізмів структурних розладів тканин стінки матки, дослідили їх метаболічну активність. Відомо, що функціональна спроможність гладких міоцитів міометрію залежить від стану нейрогуморальної регуляції, стану системи ацетилхоліну. Ферментативні дисфункції можуть відігравати ключове значення в розвитку порушень скоротливої діяльності матки. З іншого боку денервація матки призводить і до виразних структурних зрушень. Однак роботи присвячені впливу іонізуючої радіації на морфофункціональні властивості міометрію, зокрема активність ацетилхолінестерази, відсутні. Тому було досліджено наслідки впливу тривалого γ -опромінення низькими дозами на активність ацетилхолінестерази міометрію статевозрілих невагітних і вагітних самок щурів.

У результаті проведених досліджень встановлено, що вплив γ -опромінення викликав поступове зростання активності ацетилхолінестерази, яка статистично вірогідно відрізнялась від рівня інтактних тварин при досягненні сумарної дози опромінення 0,7 Гр і перевищувала їх показники на 19,8 %. На момент завершення опромінення активність ацетилхолінестерази в міометрії дослідних тварин була вищою, ніж у інтактних на 27,3 % (табл. 3.5).

Поступове зростання активності ферменту під час γ -опромінення свідчить про порушення синапатичної передачі нервового імпульсу. У свою чергу зміни іннервації міометрію можуть призводити до порушення скоротливої здатності гладких міоцитів, що може мати значення, як при заплідненні, так і перебігу вагітності та пологів.

У подальших дослідженнях встановили динаміку змін активності ацетилхолінестерази в матці під час вагітності у інтактних та γ -опромінених щурів (табл. 3.6).

Таблиця 3.5

Динаміка радіаційно-індукованих змін активності ацетилхолінестерази в міометрії невагітних самок

(M±m, n=7, ум.од.)

Група тварин	Доза опромінення	Активність ацетилхолінестерази
Інтактні	–	1,87±0,09
Опромінені	0,5 Гр	1,93±0,09
	0,7 Гр	2,24±0,11* ^{1,2}
	1,0 Гр	2,38±0,12* ^{1,2}

Примітки:

1. *¹ – p < 0,05 порівняно з інтактними тваринами;
2. *² – p < 0,05 порівняно з сумарною дозою опромінення 0,5 Гр.

Таблиця 3.6

Динаміка змін активності ацетилхолінестерази в міометрії вагітних самок

(M±m, n=7, ум.од.)

Група тварин	Доба вагітності		
	3	10	17
Інтактні	2,56±0,12* ¹	2,43±0,09* ¹	1,54±0,06* ¹⁻³
Опромінені	2,35±0,1	2,34±0,11	2,05±0,09* ^{2,4}

Примітки:

1. *¹ – p < 0,05 порівняно з інтактними невагітними самками;
2. *² – p < 0,05 порівняно з третьою добою вагітності;
3. *³ – p < 0,05 порівняно з десятою добою вагітності;
4. *⁴ – p < 0,05 порівняно з інтактними вагітними самками.

У результаті проведених досліджень встановлено, що на третю добу вагітності у інтактних самок активність ацетилхолінестерази збільшувалась на 36,4 % порівняно з невагітними самками. Активність була вищою і на десяту добу вагітності. На сімнадцяту добу вагітності навпаки активність ацетилхолінестерази знижувалась і складала 88,2 % від показників невагітних самок. Виявлені зміни активності ацетилхолінестерази під час вагітності відповідають існуючим даним і спрямовані на забезпечення перебігу вагітності. А саме, на ранніх строках збільшення активності ацетилхолінестерази в міометрії пригнічує скоротливу діяльність матки, що забезпечує збереження вагітності. Наприкінці вагітності зменшення активності ацетилхолінестерази полегшує передачу нервового імпульсу і підвищує скоротливу активність матки в рамках підготовки до пологів (рис. 3.6).

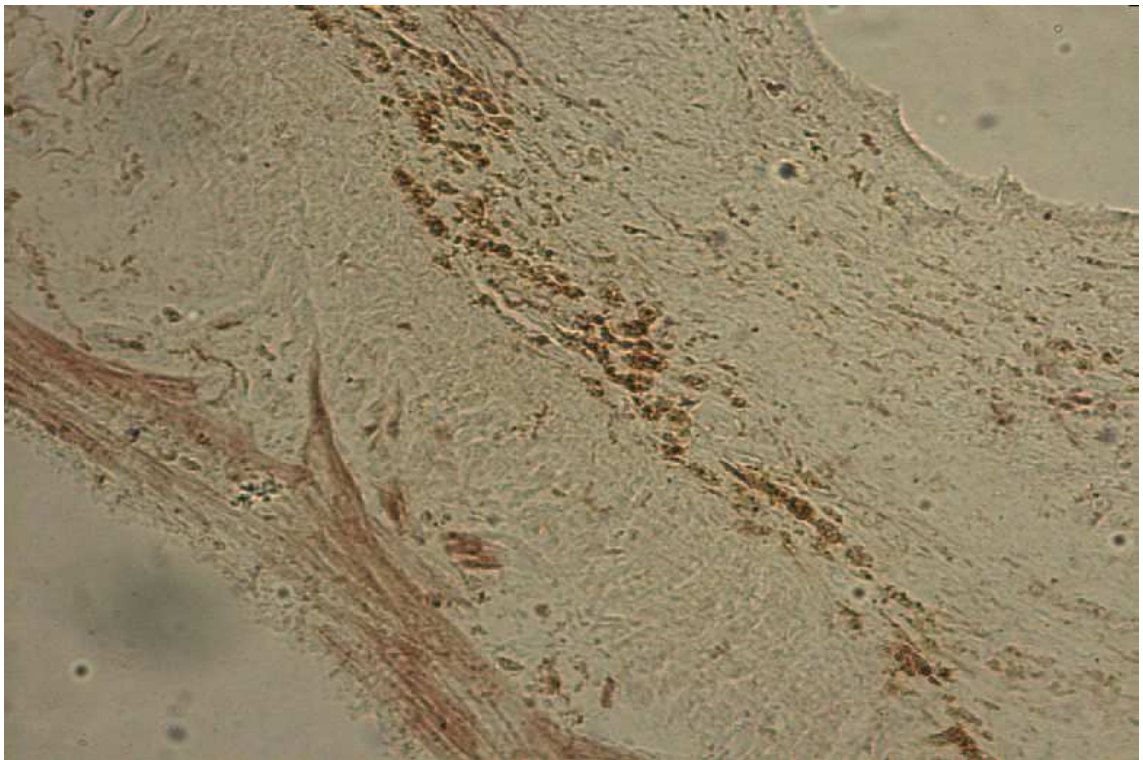


Рис. 3.6. Матка інтактної вагітної самки, 17 доба вагітності. Активність ацетилхолінестерази. Забарвлення: метод Карновського. $\times 200$.

У свою чергу, не відбувається зменшення активності ацетилхолінестерази на третю і десятю добу вагітності у опромінених самок порівняно з γ -опроміненими невагітними самками. На сімнадцяту добу вагітності активність ацетилхолінестерази падає, але залишається більшою на 24,2 % порівняно з інтактними вагітними самками (рис. 3.7).

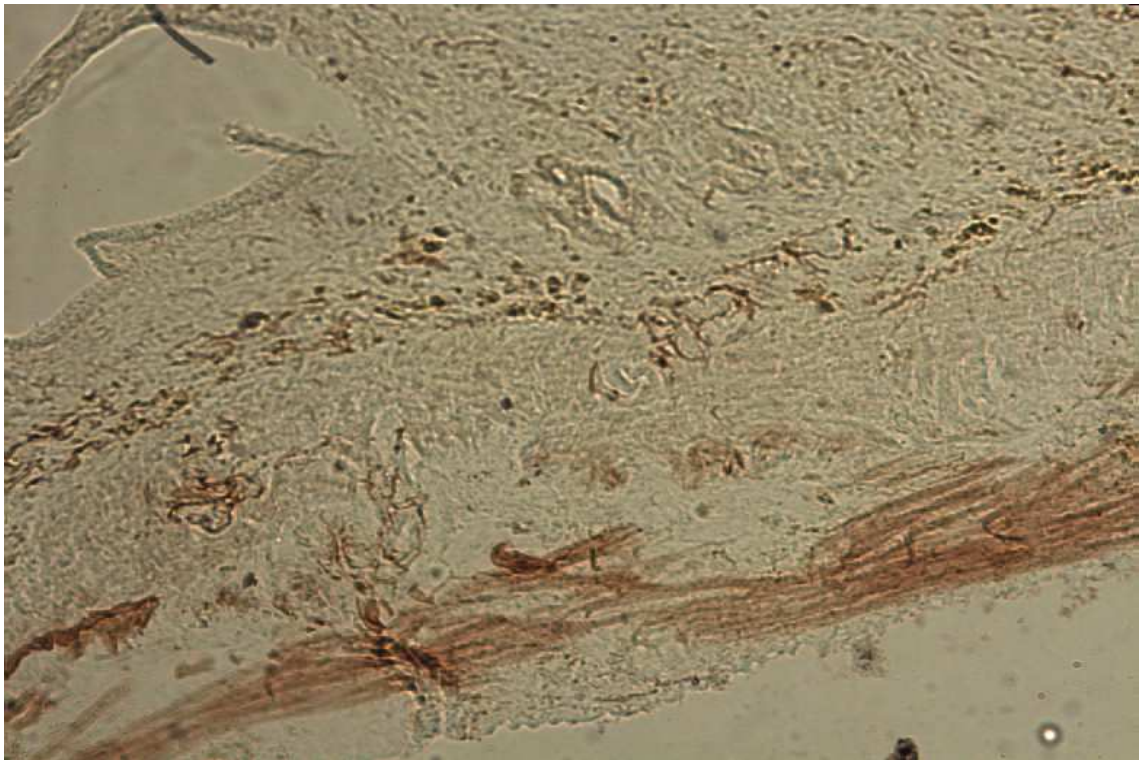


Рис. 3.7. Матка інтактної вагітної γ -опроміненої самки, 17 доба вагітності. Порушення активності ацетилхолінестерази. Забарвлення: метод Карновського. $\times 200$.

Таким чином, фракціоноване γ -опромінення призводить до порушення активності ацетилхолінестерази в стінці матки невагітних і вагітних самок. Порушення передачі нервового імпульсу в тканинах матки під час вагітності може спричиняти порушення їх трофіки. Останнє спричиняє розлади перебудови матки під час вагітності. Отже порушення активності ацетилхолінестерази може бути як безпосередньою так і скісною причиною розладів скоротливої діяльності матки.

3.2.2. Радіаційно-індуковані порушення обміну біополімерів сполучної тканини міометрія. Доведено, що під час вагітності відбувається перебудова сполучнотканинної строми міометрію, змінюється співвідношення стромальних та скоротливих білків. При перебудові за фізіологічних умов створюються оптимальні просторові співвідношення сполучнотканинних елементів та гладких міоцитів і таким чином забезпечується оптимальна скоротлива діяльність матки. При переважанні сполучнотканинних елементів, наприклад в ділянках післяопераційного рубця на матці, скорочення прилеглих ділянок міометрію менш ефективно.

Останніми дослідженнями встановлено, що сполучнотканинна строма міометрію, зокрема у тварин, це лабільна система, яка зазнає змін в залежності від естрального циклу. Виходячи з цього, вона може реагувати на вплив несприятливих факторів і бути чутливим показником стану міометрію. Нарешті, досліджуючи сполучнотканинну строми міометрію, одночасно можна охопити молекулярний, клітинний тканинний та органний рівень організації міометрію та механізмів, що впливають на регуляцію його скоротливої активності. Однак, дослідження метаболізму біополімерів сполучної тканини міометрію за умов впливу іонізуючої радіації вкрай обмежені. Виходячи з вищенаведеного були сплановані і проведені експериментальні дослідження впливу загального γ -опромінення на метаболізм біополімерів сполучної тканини міометрію.

Для встановлення механізмів виявлених радіаційно-індукованих структурних зрушень сполучнотканинної строми міометрію дослідили особливості обміну біополімерів сполучної тканини міометрію у невагітних самок під час фракціонованого γ -опромінення. Також досліджували обмін біополімерів сполучної тканини міометрію під час вагітності у інтактних та опроміненних самок щурів. Останнє було необхідним для з'ясування механізмів порушення перебудови сполучнотканинної строми міометрію при

вагітності. У результаті проведених досліджень встановлено, що загальне фракціоноване γ -опромінення викликає зрушення в обміні біополімерів волокон та основної речовини сполучної тканини стінки матки (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Вплив фракціонованого γ -опромінення на обмін біополімерів сполучної тканини міометрію невагітних самок

($M \pm m$, $n=7$, мкмоль/г тканин)

Група тварин	Доза опромінення	Оксипролін			БЗО/ВО	ГК
		вільний	пептидо зв'язаний	білково зв'язаний		
Інтактні	-	17,2 \pm 0,76	9,7 \pm 0,73	54,3 \pm 1,41	3,21 \pm 0,16	44,5 \pm 1,9
Опромінені	0,5 Гр	17,3 \pm 0,71	9,8 \pm 0,68	52,3 \pm 1,28	3,05 \pm 0,12	45 \pm 1,7
	0,7 Гр	18,4 \pm 0,73	10,3 \pm 0,61	50,2 \pm 1,15 * ¹	2,72 \pm 0,11 * ^{1,2}	45,6 \pm 1,54
	1,0 Гр	21,1 \pm 0,94 * ¹⁻³	12,4 \pm 0,7 * ¹⁻³	62,4 \pm 1,35 * ¹⁻³	2,96 \pm 0,14	49,8 \pm 1,61 * ¹

Примітки:

1. *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними самками;
2. *² – $p < 0,05$ порівняно з сумарною дозою опромінення 0,5 Гр;
3. *³ – $p < 0,05$ порівняно з сумарною дозою опромінення 0,7 Гр.

При досягненні сумарної дози опромінення 0,5 Гр не спостерігали статистично достовірних відмінностей обміну біополімерів сполучної тканини між інтактними і γ -опроміненими самками. При досягненні сумарної дози 0,7 Гр відбувалося зміщення балансу обміну колагену в бік його руйнування, на користь чого свідчило зменшення співвідношення БЗО/ВО на 15,3 % порівняно з інтактними самками.

При досягненні сумарної дози опромінення 1,0 Гр у стінці матки збільшувався вміст вільного і пептидозв'язаного оксипроліну відповідно на 22,7 і 27,8 %, що є ознакою подальшої інтенсифікації розпаду колагенових волокон сполучної тканини строми міометрію. Паралельно з цим збільшувався вміст білковозв'язаного оксипроліну на 14,9 %. Останнє є ознакою пригнічення синтезу колагену, адже білковозв'язаний оксипролін, це один з найбільш тонких біохімічних маркерів активності проліферативних процесів в сполучній тканині. При цьому статистично достовірних змін співвідношення БЗО/ВО порівняно з інтактними самками не відбувалося. По досягненні дози опромінення 1,0 Гр в гомогенатах матки збільшувався вміст гексуранових кислот на 11,9 %, що свідчить про пошкодження основної речовини сполучної тканини.

У результаті проведених досліджень встановлено, що під час вагітності в міометрії інтактних самок збільшується кількість вільного оксипроліну на 20,3 %. Паралельно з цим зростає вміст білковозв'язаного оксипроліну на 13,8 %, що свідчить про фізіологічну перебудову сполучнотканинної строми міометрію. При цьому зберігається баланс між розпадом і біосинтезом колагену, адже співвідношення БЗО/ВО залишаються майже незмінним порівняно з інтактними невагітними самками (табл. 3.8).

У вагітних опромінених самок спостерігалось порушення перебудови сполучної тканини міометрію. На третю та сьому добу вагітності у γ -опромінених самок зростав катаболізм волокон та основної речовини сполучної тканини. Відбувався підвищений розпад як "зрілого" так і "молодого" колагену, про що свідчило зростання вмісту в гомогенатах матки вільного та пептидозв'язаного оксипроліну відповідно. На сімнадцяту добу вагітності статистично достовірні зміни вмісту вільного оксипроліну в міометрії порівняно з інтактними вагітними самками були відсутні. Однак, кількість пептидозв'язаного оксипроліну значно зростала, перевищуючи показники контрольної групи на 38,9 %. Останнє свідчить про активізацію

процесів катаболізму "молодого", тільки синтезованого колагену. Паралельно з цим зростає вміст білковозв'язаного колагену, тобто спостерігалася активація синтезу колагену. Однак, наведені зрушення не спричиняли статистично достовірних змін співвідношення БЗО/ВО.

Таблиця 3.8

Обмін біополімерів сполучної тканини міометрію під час вагітності у інтактних і опромінених самок

(M±m, n=10, мкмоль/г тканин)

Група тварин	Доба вагітності	Оксипролін			БЗО/ВО	ГК
		вільний	пептидо зв'язаний	білково зв'язаний		
Інтактні	3	19,3±0,75	10,1±0,43	62,9±1,76* ¹	3,26±0,15	48,1±1,54
	10	20,4±0,83 * ¹	12,3±0,66 * ²	68,9±1,88 * ^{1,2}	3,38±0,17	47,9±1,6
	17	20,7±0,9 * ¹	11,3±0,68	61,8±1,75 * ^{1,3}	3,04±0,17	44,8±1,3
Опромінені	3	24,3±1,12 * ⁴	12,8±0,71 * ⁴	47,1±1,39 * ⁴	1,93±0,07 * ⁴	53,4±1,74 * ⁴
	10	23,9±0,95 * ⁴	13,4±0,65	54,3±1,56 * ^{2,4}	2,27±0,11 * ^{2,4}	52,8±1,8 * ⁴
	17	21,2±1,03 * ²	15,7±0,9 * ²⁻⁴	68,2±1,9 * ^{2,3,4}	3,31±0,23 * ³	53,1±1,7 * ⁴

Примітки:

- *¹ – p < 0,05 порівняно з інтактними невагітними тваринами;
- *² – p < 0,05 порівняно з третьою добою вагітності;
- *³ – p < 0,05 порівняно з десятою добою вагітності;
- *⁴ - p < 0,05 порівняно з інтактними вагітними самками.

Отже, у γ -опромінених вагітних самок не порушується баланс між розпадом і біосинтезом колагену. Характер змін показників обміну колагену якісно і кількісно відрізняється від показників інтактних вагітних самок. У сукупності це свідчить про порушення регуляції метаболізму біополімерів сполучної тканини міометрію під час вагітності у γ -опромінених самок.

Регуляція метаболізму сполучної тканини за фізіологічних умов - складний багаторівневий процес, побудований на прямих та опосередкованих зв'язках між собою клітин та міжклітинної речовини. Порушення будь якої з регуляторних ланок впливатиме і на процеси фізіологічної регенерації сполучної тканини.

Місцева авторегуляція репаративного росту сполучної тканини відбувається на основі зворотного зв'язку між розпадом та біосинтезом колагену. Реалізація відбувається у два етапи: резорбція макрофагами колагенових волокон, детриту, індукція фібриногенезу макрофагами. Пригнічуючий вплив контактуючих з фібробластами новоутворених зрілих колагенових волокон та біосинтез колагену з одночасною індукцією розпаду клітин. У кінцевому випадку встановлюється рівновага між синтезом і катаболізмом колагену в фібробластах.

Описаний механізм є часткою більш складного, гомеостатичного процесу, який складається з нейротрофічних, ендокринних, імунних, гуморальних та інших регулюючих впливів, які пов'язані між собою по вертикалі і горизонталі. Таким чином, пошкодження однієї з ланок може привести до порушення фізіологічної регенерації сполучної тканини, порушення регуляції росту. В даному випадку перебудова сполучнотканинної стромы міометрію у опромінених вагітних самок, на фоні радіаційно-індукованих змін метаболізму біополімерів сполучної тканини, може призводити до порушення просторової орієнтації міоцитів міометрію і значно зменшувати ефективність їх скорочення.

Таким чином загальне γ -опромінення спричиняє порушення обміну біополімерів сполучної тканини міометрію, що проявляється збільшенням розпаду колагенових волокон і пригніченням їх синтезу. Перебудова сполучнотканинної строми міометрію у самок, γ -опромінених перед спарюванням, характеризується підвищеним біосинтезом і розпадом знов утвореного колагену.

3.2.3. Вплив γ -опромінення на стан тіол-дисульфідної системи міометрія. Показники стану тіол-дисульфідної системи можуть виступати в якості зв'язуючої ланки між загальним станом організму та станом міометрію зокрема, адже, сульфгідрильні групи входять до складу холіно- і адренорецепторів і приймають участь в регуляції скорочення гладких міоцитів міометрію. З іншого боку, тіол-дисульфідне співвідношення характеризує стан неспецифічної резистентності організму.

Виходячи з цього дослідили стан тіол-дисульфідної системи у вагітних і невагітних інтактних та γ -опромінених самок. У результаті проведених досліджень встановлено, що тривале фракціоноване γ -опромінення призводить до коливань вмісту в міометрії сульфгідрильних і дисульфідних груп (табл. 3.9).

Виявилося, що тіол-дисульфідна система міометрію дуже чутливо реагує на вплив тривалого γ -опромінення. При накопиченні сумарної дози опромінення 0,5 Гр в міометрії збільшується вміст сульфгідрильних груп, при цьому вміст дисульфідних залишається практично без змін. Дані зрушення можуть бути ознакою залучення резервів тіол-дисульфідної системи для протидії вільнорадикальному ушкодженню матки. При досягненні сумарної дози γ -опромінення 0,7 Гр, поруч зі збільшенням вмісту сульфгідрильних груп, зростав вміст дисульфідних груп, що може бути

ознакою накопичення ушкоджень білкових молекул з утворенням дисульфідних зв'язків.

Таблиця 3.9

Вміст сульфгідрильних і дисульфідних груп в міометрії невагітних γ -опромінених самок
($M \pm m$, $n=10$, ум.од.)

Група самок	Доза опромінення, Гр	SH-групи	SS-групи	SH/SS співвідношення
Інтактні	–	36,0 \pm 0,68	10,3 \pm 0,54	3,58 \pm 0,2
Опромінені	0,5	42,8 \pm 0,9* ¹	10,2 \pm 0,44	4,2 \pm 0,19* ¹
	0,7	42,3 \pm 0,87* ^{1,2}	12,8 \pm 0,56* ^{1,2}	3,3 \pm 0,15* ²
	1,0	31,6 \pm 0,62* ¹⁻³	12,7 \pm 0,37* ^{1,2}	2,5 \pm 0,06* ¹⁻³

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними самками;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з сумарною дозою опромінення 0,5 Гр;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з сумарною дозою опромінення 0,7 Гр.

Нарешті, при досягненні сумарної дози γ -опромінення 1,0 Гр спостерігали зменшення вмісту сульфгідрильних груп на 12,2 %, при збільшенні кількості дисульфідних на 23,3 % порівняно з інтактними самками. Зазначені зрушення призводили до зменшення тіол-дисульфідного співвідношення на 30,2 %. У сукупності це може свідчити про дисбаланс в тіол-дисульфідній системі міометрію.

Виявлені зрушення в тіол-дисульфідній системі наприкінці опромінення можуть негативним чином відзначитись на перебігу вагітності. Тому надалі ми дослідили динаміку зрушень в тіол-дисульфідній системі міометрію інтактних і γ -опромінених щурів під час вагітності (табл. 3.10). У результаті проведених досліджень встановлено, що в міометрії інтактних

самок під час вагітності спостерігається поступове накопичення сульфгідрильних груп з досягненням максимальних значень на сімнадцяту добу вагітності. Паралельно з цим збільшувався вміст дисульфідних груп, що може свідчити про перебудову білків міометрію пов'язану з підготовкою до пологів. Отже, на сімнадцяту добу вагітності вміст сульфгідрильних та дисульфідних груп у міометрії інтактних самок перевищує показники невагітних тварин відповідно на 80,8 та 44,7 %. При цьому їх співвідношення зростає на 24,3 %, що вказує на збільшення функціональних резервів тіол-дисульфідної системи міометрію. Виявлене зростання вмісту SH-груп співпадає з даними про зростання концентрації тіолів, зокрема глутатіону, в міометрії при фізіологічному перебігу вагітності.

Таблиця 3.10

Вміст сульфгідрильних і дисульфідних груп у міометрії вагітних самок

($M \pm m$, $n=10$, ум.од.)

Група самок	Доба вагітності	SH-групи	SS-групи	SH/SS співвідношення
Інтактні	3	37,2±0,72	10,8±0,49	3,46±0,18
	10	49,3±0,69* ²	12,3±0,54* ²	4,01±0,15* ²
	17	65,1±0,72 * ^{2,3}	14,9±0,54* ^{2,3}	4,45±0,15* ²
Опромінені	3	26,3±0,55* ¹	12,9±0,49* ¹	2,05±0,13* ¹
	10	47,3±0,58* ²	22,1±0,52* ^{1,2}	2,14±0,14* ¹
	17	72,1±0,6* ^{1,2}	36±0,57* ^{1,2,3}	2,01±0,03* ^{1,2}

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з третьою добою вагітності;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з десятою добою вагітності.

Надалі дослідили стан тіол-дисульфідної системи у γ -опромінених самок під час вагітності. У результаті проведених досліджень встановлено,

що на третю добу вагітності в міометрії опромінених самок зменшувався вмісту сульфгідрильних груп при збереженні кількості дисульфідних. У сукупності це може свідчити про використання сульфгідрильних груп при перебудові тканин матки. На десяту добу вагітності поступово відбувається відновлення вмісту сульфгідрильних груп, але і зростає кількість дисульфідних груп. Нарешті на сімнадцяту добу вагітності міометрій таких самок містив на 10,7 % більше сульфгідрильних груп, та майже в 3,5 рази більше дисульфідних, ніж у інтактних вагітних самок. Тіол-дисульфідне співвідношення при цьому було в 2,2 рази меншим, ніж у інтактних вагітних самок. Таким чином напрямок змін вмісту сульфгідрильних і дисульфідних груп в міометрії під час вагітності в опромінених і інтактних самок збігалися, але кількісно виявлено суттєві відмінності, що свідчить про наявність дисбалансу у тіол-дисульфідній системі γ -опромінених самок.

Паралельно проводили дослідження стану тіол-дисульфідної системи сироватки крові інтактних і γ -опромінених самок (рис. 3.8).

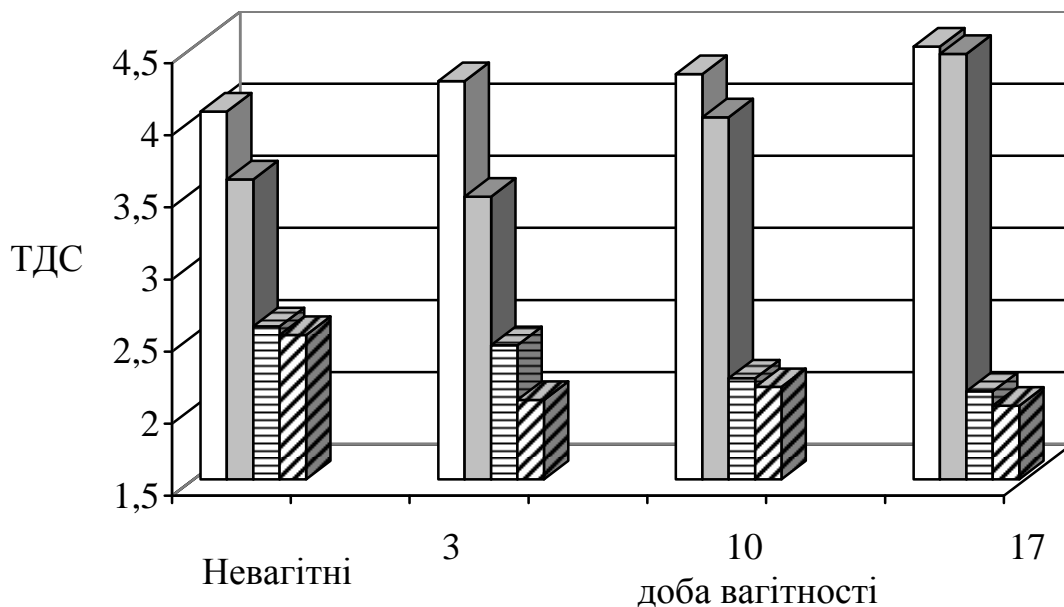


Рис. 3.8 Динаміка змін тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові і тканин міометрію під час вагітності у інтактних та γ -опромінених самок. □ - сироватка крові і ■ - міометрій інтактних самок; ▨ - сироватка крові і ▩ - міометрій γ -опромінених самок.

В результаті проведених досліджень встановлено, що напрямок зрушень тіол-дисульфідної системи сироватки крові та міометрію за умов фізіологічної вагітності та у γ -опромінених вагітних самок збігається.

Тобто тіол-дисульфідна система всього організму і тканин матки взаємозв'язані, отож рівнем тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові можна судити про стан тіол-дисульфідної системи тканин міометрію.

Таким чином у інтактних самок щурів під час вагітності в міометрії зростає вміст сульфгідрильних груп і підвищується тіол-дисульфідне співвідношення. Перебіг вагітності у γ -опромінених самок відбувається на фоні дисбалансу в тіол-дисульфідній системі міометрію, що проявляється значним зростанням вмісту дисульфідних груп. За показниками тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові можна судити про стан тіол-дисульфідної системи тканин міометрію.

3.2.4 Радіаційно-індуковані порушення енергетичного обміну в тканинах матки. Враховуючи те, що перебіг всіх адаптаційних процесів потребує витрат енергетичних ресурсів, а також ключову роль енергетичного забезпечення для ефективного скорочення міометрію необхідним є дослідження впливу іонізуючого опромінення на вміст аденілових нуклеотидів у тканинах матки. Тому дослідили вплив фракціонованого γ -опромінення на вміст аденілових нуклеотидів у міометрії вагітних і невагітних самок щурів.

У результаті проведених досліджень встановлено, що енергетичний обмін у міометрії доволі резистентний до дії іонізуючої радіації. При накопиченні сумарної дози опромінення 1,0 Гр не виявлено статистично достовірних відмінностей між інтактними і γ -опроміненими самками (табл. 3.11).

Надалі дослідили забезпечення тканин матки інтактних та γ -опромінених самок макроергічними сполуками під час вагітності. У

результаті проведених досліджень встановлено, що за умов фізіологічної вагітності відбувається збільшення вмісту макроергічних сполук в міометрії порівняно з невагітними інтактними самками.

Таблиця 3.11

Вміст аденілових нуклеотидів у міометрії невагітних опромінених щурів
($M \pm m$, $n=7$, мкмоль/г тканин)

Група тварин	Доза опромінення, Гр	АТФ	АДФ	АМФ
Інтактні	–	2,1±0,18	0,29±0,02	0,17±0,01
Опромінені	0,5	2±0,17	0,28±0,01	0,18±0,01
	0,7	2,1±0,15	0,27±0,02	0,2±0,01
	1,0	2,0±0,16	0,31±0,01	0,19±0,01

Примітка. Статистично достовірні відмінності між групами порівняння відсутні.

На третю добу вагітності міометрій містив на 28,6 % більше АТФ, на 27,6 % АДФ, вміст АМФ залишався незмінним. На десяту добу вагітності виявлено подальше накопичення макроергічних сполук у міометрії зі стабілізацією їх вмісту на досягнутому рівні. На сімнадцяту добу вагітності вміст макроергічних сполук не відрізнявся від попереднього строку спостереження (табл. 3.12). Впродовж всієї вагітності вміст АМФ в міометрії не зазнавав істотних зрушень. Отримані дані відповідають динаміці коливань вмісту макроергічних сполук у міометрії під час вагітності у ссавців. Вони є ознакою росту матки, її перебудови, накопичення енергетичних резервів і підготовки до пологів.

У свою чергу у γ -опромінених невагітних самок не виявлено статистично достовірних зрушень вмісту макроергічних сполук у міометрію,

що свідчить про ефективність функціонування адаптаційних систем. Але, якщо після завершення опромінення настає вагітність, спостерігаються суттєві порушення енергетичного обміну в міометрії опромінених самок.

Таблиця 3.12

Вміст аденілових нуклеотидів у міометрії вагітних самок

($M \pm m$, $n=7$, мкмоль/г тканин)

Група тварин	Доба вагітності	АТФ	АДФ	АМФ
Інтактні	3	$2,7 \pm 0,17^{*1}$	$0,37 \pm 0,02^{*1}$	$0,19 \pm 0,02$
	10	$3,8 \pm 0,21^{*1,2}$	$0,54 \pm 0,03^{*1,2}$	$0,2 \pm 0,01$
	17	$3,9 \pm 0,19^{*1}$	$0,56 \pm 0,04^{*1}$	$0,2 \pm 0,02$
Опромінені	3	$2,4 \pm 0,14$	$0,34 \pm 0,03$	$0,2 \pm 0,01$
	10	$3,2 \pm 0,17^{*1}$	$0,39 \pm 0,02^{*1}$	$0,23 \pm 0,01$
	17	$2,9 \pm 0,12^{*1}$	$0,37 \pm 0,02^{*1}$	$0,3 \pm 0,02^{*1,2}$

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними невагітними самками;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з третьою добою вагітності.

У вагітних γ -опромінених самок спостерігалось менш інтенсивне зростання вмісту макроергічних сполук в міометрії, порівняно з невагітними опроміненими в сумарній дозі 1,0 Гр, ніж у інтактних вагітних, порівняно з інтактними невагітними. В результаті цього на десяту добу спостереження вміст макроергічних сполук в матці був меншим, ніж у інтактних вагітних тварин. На сімнадцяту добу спостереження виявлено зменшення кількості АТФ та АДФ у міометрії вагітних опромінених самок поруч зі збільшенням кількості АМФ. У сукупності виявлені зрушення свідчать про радіаційно-

індуковане виснаження функціональних резервів організму і нездатність його забезпечити в повному обсязі енергетичними ресурсами процеси перебудови міометрію при вагітності.

Таким чином вплив тривалого γ -опромінення у сумарній дозі 1,0 Гр не викликає істотних порушень енергетичного обміну тканин міометрію невагітних самок. Але якщо після завершення опромінення настає вагітність, то вже на третю добу з'являються ознаки нестачі енергетичних ресурсів. У сукупності це свідчить на користь того, що забезпечення макроергічними сполуками тканин міометрію досягається використанням резервів. При цьому порушення енергетичного обміну під час вагітності може ускладнювати перебудову матки і підготовку до пологів, зокрема сприяти розладам скоротливої діяльності матки.

3.2.5. Вплив γ -опромінення на активність Na^+ , K^+ -АТФази та Ca^{2+} -АТФази матки. Скоротлива функція матки залежить від належного функціонування транспортних систем, які забезпечують підтримку іонного гомеостазу. Тому дослідили вплив тривалого γ -опромінення у сумарній дозі 1,0 Гр на активність трансмембранного транспорту іонів у міометрії статевозрілих самок щурів лінії Вістар.

У результаті проведених досліджень виявлено пригнічення активності Na^+ , K^+ -АТФази і Ca^{2+} -АТФази на сьому добу опромінення (табл. 3.13). На подальших строках спостереження відбувалося поступове падіння активності зазначених ферментів з мінімальними значеннями при досягненні сумарної дози опромінення 1,0 Гр.

Зміни активності Na^+ , K^+ -АТФази можуть свідчити про пошкодження ферменту. Враховуючи те, що даний фермент тіолзалежний, це може бути пов'язане із зсувом тіол-дисульфідного співвідношення в тканинах матки в бік окислених продуктів. Порушення активності ферментів може призводити,

як до порушень функціонування внутрішньоклітинних сигнальних систем, так і впливати безпосередньо на скоротливу здатність гладких міоцитів м'язової оболонки матки. У сукупності ці зміни можуть створювати передумови для виникнення розладів скоротливої діяльності матки під час вагітності та в перинатальному періоді.

Таблиця 3.13

Активність Na^+ , K^+ -АТФази та Ca^{2+} -АТФази в міометрії опроміненних невагітних самок

($M \pm m$, $n=7$, нмоль Фн за 1 хв. на 1 мг білка)

Група тварин	Доза опромінення	K^+ , Na^+ -АТФаза	Ca^{2+} -АТФаза
Інтактні	-	4,21±0,18	5,18±0,31
Опромінені	0,5 Гр	4,17±0,19	5,09±0,28
	0,7 Гр	4,05±0,18	5,01±0,28
	1,0 Гр	3,81±0,17* ^{1,2}	4,73±0,23* ^{1,2}

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними самками;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з сумарною дозою опромінення 0,7 Гр.

Під час вагітності у інтактних самок не спостерігали зрушень активності іонних насосів на всіх строках спостереження. В свою чергу у γ -опроміненних самок на третю добу вагітності активність Na^+ , K^+ -АТФази та Ca^{2+} -АТФази була пригніченою і складала 83 та 82,1 % відповідно від показників інтактних вагітних самок. Надалі їх активність зростала і відновлювалась до значень, притаманних інтактним вагітним самкам. Враховуючи те, що зазначені транспортні канали є тіолзалежними, їх порушення можуть бути пов'язані зі змінами в тіол-дисульфідній системі

міометрію. До того ж встановлена пряма кореляційна залежність між коливаннями вмісту сульфгідрильних груп і активністю зазначених ферментів ($r = 0,98$, $p < 0,05$). Слід зазначити, що серед досліджуваних показників зрушення транспортних систем виявились порівняно мінімальними (табл. 3.14).

Таблиця 3.14

Активність іонних насосів у міометрії опроміненних вагітних самок

($M \pm m$, $n=7$, нмоль Φ_n за 1 хв. на 1 мг білка)

Група тварин	Доба вагітності	K^+, Na^+ -АТФаза	Ca^{2+} -АТФаза
Інтактні	3	4,18±0,19	5,2±0,32
	10	4,26±0,18	5,19±0,3
	17	4,28±0,2	5,23±0,29
Опромінені	3	3,47±0,15* ¹	4,27±0,28* ¹
	10	4,19±0,16* ²	5,05±0,25* ²
	17	4,15±0,17* ²	5,11±0,28* ²

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними вагітними самками;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з третьою добою вагітності.

У результаті проведених досліджень встановлені структурні і функціональні зрушення в матці при дії γ -опромінення в малих дозах, хронічного стресу та їх поєднаного впливу. З'ясовані механізми формування цих розладів, які реалізуються через зміни структури популяцій клітин матки, метаболічні розлади. У сукупності отримані дані створюють передумови для створення ефективних патогенетично орієнтованих засобів

профілактики радіаційно- та стрес-індукованих пошкоджень органів репродуктивної системи.

Результати розділу опубліковані в наступних статтях, надрукованих в фахових виданнях.

1. Ульянов В.О. Зміни активності ацетилхолінестерази у міометрії опромінених щурів / В.О. Ульянов // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2007. – № 2. – С. 162-163.

2. Ульянов В.О. Обмін біополімерів сполучної тканини міометрію опромінених щурів / В.О. Ульянов // Вісник проблем біології і медицини. – 2008. – № 1. – С. 147-150.

3. Ульянов В.О. Зміни тіол-дисульфідної системи міометрію у вагітних самок щурів / В.О. Ульянов // Патологія. – 2007. – № 3. – С. 73-76.

4. Ульянов В.О. Вміст макроергічних сполук в міометрії опромінених щурів / В.О. Ульянов // Вісник проблем біології і медицини. – 2008. – № 2. – С. 123-125.

5. Ульянов В.О. Морфометрична характеристика стінки матки опромінених тварин [Електронний ресурс] / В.О. Ульянов // Морфологія. – 2008. – № 3. – С. 72-76. – Режим доступу до журн.: <http://www.nbuu.gov.ua/articles/e-journals/Morphology/2008-02-03/>.

Результати, які містяться в розділі доповідались на наукових форумах.

1. Ульянов В.О. Активність ацетилхолінестерази у міометрії опромінених щурів / В.О. Ульянов // Вчені майбутнього: Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених: матеріали. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т., 2005. – С. 12.

2. Ульянов В.О. Радіаційно-індуковані зміни вмісту сульфгідрильних і дисульфідних груп в міометрії / В.О. Ульянов // Досвід і проблеми застосування сучасних морфологічних методів досліджень органів і тканин у нормі та при діагностиці патологічних процесів: Науково-практична конференція: матеріали. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 84-86.

3. Ульянов В.О. Порушення трансмембранного транспорту іонів в міометрії опромінених щурів / В.О. Ульянов // VI читання ім. В.В. Підвисоцького, присвячені до 150-річчя з дня народження: наукова конференція: бюлетень матеріалів. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2007. – С. 120.

4. Ульянов В.О. Перебудова сполучної тканини міометрію у опромінених щурів під час вагітності / В.О. Ульянов // Вчені майбутнього: науково-практична конференція молодих вчених з міжнародною участю: збірник тез. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2007. – С. 18.

5. Ульянов В.О., Напханюк В.К., Горянова Н.О. Радіаційно-індуковані морфофункціональні зрушення в стінці матки / В.О. Ульянов, В.К. Напханюк, Н.О. Горянова // Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень: науково-практична конференція: матеріали. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2008. – С. 136-138.

РОЗДІЛ 4

СТРЕС-ІНДУКОВАНІ ПОРУШЕННЯ СТРУКТУРИ ТКАНИН МАТКИ

Хронічний соціальний стрес, як зазначалось, є одним з провідних негативних факторів впливу на людину, зокрема на репродуктивне здоров'я. На сьогодні найчастіше на організм людини діє одночасно декілька агресивних чинників. Часто, особливо в умовах України, спостерігається поєднана дія іонізуючої радіації в малих дозах та стрес-індукуючих факторів. Найчастіше відбувається потенціювання патогенного впливу цих факторів.

У попередніх дослідженнях ми з'ясували структурно-функціональні зрушення в тканинах матки радіаційно уражених самок. Але відомості про дослідження механізмів стрес-індукованих розладів скоротливої діяльності матки вкрай обмежені. Провести дослідження впливу стресу окремо та в поєднанні з впливом іонізуючої радіації в малих дозах на структурно-функціональний стан міометрію в клінічних умовах складно. Тому на наступному етапі роботи дослідили стрес-індуковані зрушення в тканинах матки вагітних і невагітних інтактних опромінених самок та їх нащадків у першому поколінні.

4.1. Стрес-індуковані порушення структури і метаболізму матки

Спочатку дослідили особливості структурних і метаболічних зрушень в тканинах матки вагітних самок в умовах, коли перебіг вагітності відбувається в умовах дії стрес-індукуючого фактору.

У результаті проведених досліджень встановлено, що хронічний стрес змінює функціональну активність ядер клітин матки під час вагітності. Так, у стресуражених вагітних самок спостерігали зменшення кількості гладких міоцитів з активними ядрами на 20,7 % порівняно з інтактними самками на сімнадцяту добу вагітності. При цьому в декілька разів зростає кількість

міоцитів з неактивними ядрами. Виявлені зрушення можуть бути причиною порушень скоротливої здатності гладких міоцитів.

Важливими є розлади функціональної активності клітин сполучної тканини. На сімнадцяту добу вагітності кількість клітин з активними ядрами у стресуражених самок була меншою на 21,1 %, кількість клітин з неактивними ядрами була більшою майже вдвічі (табл. 4.1). Виявлені зрушення можуть створити передумови для розладів скоротливої діяльності матки, пов'язані з порушенням перебудови сполучнотканинної строми.

Таблиця 4.1

Функціональна активність ядер клітин матки стресуражених вагітних самок щурів

(M±m, n=7, %)

Група	Доба вагітності	Ядра міоцитів			Ядра клітин сполучної тканини		
		Активні	Проміжні	Неактивні	Активні	Проміжні	Неактивні
Інтактні вагітні	3	54,1± 2,1	40,3± 0,45	5,6± 0,25	80,7± 3,28	11,2± 0,61	8,1± 0,48
	10	83,6± 2,88	15,1± 0,68	1,3±0,1	91,3± 4,5	4,8± 0,19	3,9± 0,09
	17	89,7± 2,95	9,8± 0,72	0,5± 0,01	90,4± 4,56	7,5± 0,25	2,1± 0,08
Стресуражені	3	53,4± 2,7	41,4± 1,1	5,2± 0,36	79,2± 3,75	10,6± 0,53	10,2± 0,46* ¹
	10	82,1± 3,6* ²	14,2± 0,61* ²	3,7± 0,12* ^{1,2}	85,6± 3,98	7,6± 0,21* ^{1,2}	6,8± 0,25* ^{1,2}
	17	71,1± 3,1* ¹	13,9± 0,72* ¹	15± 0,51* ¹	71,3± 3,8* ¹	24,8± 0,96* ¹⁻³	3,9± 0,11* ¹⁻³

Примітки:

1. *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними вагітними тваринами;
2. *² – $p < 0,05$ порівняно з третьою добою вагітності;
3. *³ – $p < 0,05$ порівняно з десятою добою вагітності.

Враховуючи залежність функціональної спроможності гладких м'язів від стану нейрогуморальної регуляції міометрію, ферментативні дисфункції, зокрема зміни активності ацетилхолінестерази, можуть відігравати ключове значення в розвитку порушень скоротливої діяльності матки. Тому дослідили вплив хронічного емоційно-больового стресу на активність ацетилхолінестерази міометрію вагітних самок щурів.

У результаті проведених досліджень встановлено, що активність ацетилхолінестерази на третю та десятю добу вагітності у стресуражених самок щурів не відрізняється від показників інтактних вагітних самок. Але на сімнадцяту добу вагітності, що відповідає по термінам стадії виснаження хронічного емоційно-больового стресу, активність ферменту була вищою на 15,2 %, порівняно з інтактними вагітними самками (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Активність ацетилхолінестерази в міометрії стресуражених самок щурів

($M \pm m$; $n=7$; у.од.)

Група	Доба вагітності		
	3	10	17
Інтактні	2,56±0,12	2,43±0,09	1,54±0,06
Стрес уражені	2,48±0,1	2,41±0,12* ^{1,2}	1,81±0,07* ¹⁻³

Примітки:

1. *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
2. *² – $p < 0,05$ порівняно з третьою добою вагітності;
3. *³ – $p < 0,05$ порівняно з десятою добою вагітності.

Відсутність статистично значущих відмінностей активності ферменту на третю і десятю добу вагітності, що відповідає стадіям тривоги і резистентності хронічного стресу може відповідати стану холінергічної компенсації. Збереження високої активності на сімнадцяту добу ймовірно пов'язано з труднощами передачі нервового імпульсу та збільшенням кількості ацетилхоліну.

Таким чином, хронічний емоційно-больовий стрес, відтворений під час вагітності, спричиняє порушення активності ацетилхолінестерази міометрію, що може негативним чином впливати на перебіг метаболічних процесів у матці і розладам її скоротливої діяльності.

Важливу інформацію про перебудову стінки матки під час перебігу вагітності в фізіологічних та патологічних умовах може надати дослідження стану сполучно-тканинної строми. Тому ми дослідили обмін біополімерів сполучної тканини стресуражених самок щурів впродовж вагітності.

При відтворенні хронічного стресу у вагітних самок щурів не спостерігали суттєвих зрушень обміну біополімерів сполучної тканини на стадії тривоги і резистентності. Останнє свідчить про достатньо ефективне функціонування адаптаційних механізмів, як загальних, так і місцевих. Отже на цих стадіях можна припустити відсутність порушень перебудови сполучнотканинної строми міометрію. На стадії виснаження спостерігалось зростання вмісту вільного та пептидозв'язаного оксипроліну в міометрії на 14,5 та 17,7 % відповідно при збереженні вмісту білковозв'язаного. У сукупності ці зрушення викликали падіння співвідношення БЗО/ВО на 13,5 %, порівняно з інтактними вагітними самками на сімнадцяту добу вагітності (табл. 4.3). Отже, спостерігалось переважання катаболізму колагену над його біосинтезом. До того ж зростання вмісту в міометрії пептидозв'язаного оксипроліну свідчило про підвищений розпад тільки-но синтезованого колагену.

**Стрес-індуковані порушення обміну біополімерів сполучної тканини
міометрію у вагітних самок щурів**

(M±m, n=7, мкмоль/г тканин)

Група тварин	Доба вагітності	Оксипролін			БЗО/ВО	ГК
		вільний	пептидо зв'язаний	білково зв'язаний		
Інтактні	3	19,3±0,75	10,1±0,43	62,9±1,76	3,26±0,15	48,1±1,54
	10	20,4±0,83	12,3±0,66	68,9±1,88	3,38±0,17	47,9±1,6
	17	20,7±0,9	11,3±0,68	61,8±1,75	3,04±0,17	44,8±1,3
Стрес уражені	3	21,0±0,83	11,5±0,59	62,5±1,67	3,13±0,16	51,6±2,17
	10	20,7±0,94	11,5±0,58	64,7±1,73	3,16±0,15	52,7±2,13
	17	23,7±0,9 * ^{1,3}	13,3±0,68 * ¹⁻³	62,8±1,75	2,63±0,11 * ¹⁻³	56,6±2,24 * ¹

Примітки:

- *¹ – p<0,05 порівняно з інтактними вагітними самками;
- *² – p<0,05 порівняно з третьою добою вагітності;
- *³ – p<0,05 порівняно з десятою добою вагітності.

Надалі дослідили забезпечення макроергічними сполуками тканин матки вагітних самок щурів під час відтворення хронічного стресу.

Для створення групи порівняння спочатку дослідили енергетичне забезпечення вагітних інтактних тварин. Після чого тваринам з першого дня вагітності відтворювали хронічний емоційно-больовий стрес. У результаті проведених досліджень встановлено, що на стадії тривоги та резистентності хронічного стресу вміст аденілових нуклеотидів не відрізнявся від

показників інтактних вагітних тварин. На стадії виснаження відбувалося зменшення вмісту АМФ та АДФ при збереженні вмісту АТФ (табл. 4.4). Таким чином, адаптаційні системи організму вагітних самок, народжених від інтактних попередників достатньо ефективно протидіють стрес-індукуючим факторам і забезпечують належне постачання макроергічних сполук міометрію при вагітності. Зрушення на стадії виснаження пояснюються тривалістю дії стрес-індукуючого фактора.

Таблиця 4.4

**Вміст макроергічних сполук в тканинах міометрію вагітних самок
щурів**

(M±m; n=7; мкмоль/г тканин міометрію)

Група	Доба вагітності	АТФ	АДФ	АМФ
Інтактні	3	2,7±0,17	0,37±0,02	0,19±0,02
	10	3,8±0,21	0,54±0,03	0,2±0,01
	17	3,9±0,19	0,56±0,04	0,2±0,02
Стрес уражені	3	2,7±0,17	0,37±0,02	0,19±0,02
	10	3,6±0,21* ²	0,51±0,03* ²	0,2±0,01
	17	2,9±0,22* ^{1,3}	0,43±0,03* ^{1,2}	0,23±0,01

Примітки:

- *¹ – p<0,05 порівняно з інтактними вагітними самками;
- *² – p<0,05 порівняно з третьою добою вагітності;
- *³ – p<0,05 порівняно з десятою добою вагітності.

Нарешті дослідили стан тіол-дисульфідної системи тканин матки при вагітності, перебіг якої відбувався за умов моделювання хронічного стресу. В результаті проведених досліджень встановлено, що тканини матки на третю добу вагітності містили на 27,3 % більш SH-груп, що може свідчити про мобілізацію резервів тіолових сполук для підтримки гомеостазу (табл. 4.5).

Стан тіол-дисульфідної системи тканин міометрію вагітних самок щурів

(M±m; n=7; мкмоль/г тканин міометрію)

Група	Доба вагітності	SH-групи	SS-групи	SH/SS співвідношення
Інтактні вагітні	3	37,2±0,72	10,8±0,49	3,46±0,18
	10	49,3±0,69	12,3±0,54	4,01±0,15
	17	65,1±0,72	14,9±0,54	4,45±0,15
Стрес у нащадків інткатних тварин	3	47,4±1,85* ¹	11,6±0,53	4,09±0,18* ¹
	10	58,5±1,93* ^{1,2}	14,1±0,55* ^{1,2}	4,15±0,22
	17	59,3±1,68* ^{1,2}	17,8±0,63* ¹⁻³	3,33±0,14* ¹⁻³

Примітки:

- *¹ – p<0,05 порівняно з інтактними вагітними самками щурів;
- *² – p<0,05 порівняно з третьою добою вагітності;
- *³ – p<0,05 порівняно з десятою добою вагітності.

Паралельно з цим спостерігалась тенденція до збільшення вмісту SS-груп. На десяту добу вагітності у стресуражених самок зростала кількість SH-груп і перевищувала показники інтактних вагітних тварин на 18,7 %. Але при цьому тканини матки містили на 14,6 % більше SS-груп. Зміни вмісту SS-груп свідчать про пошкодження білкових молекул, внаслідок активації під час стресу вільнорадикального окислення. Але рівновага в системі все ж таки зберігається, про що свідчить порівняно високе тіол-дисульфідне співвідношення.

На сімнадцяту добу вагітності (стадія виснаження хронічного стресу) в тканинах матки спостерігалось виснаження функціональних резервів тіол-дисульфідної системи, про що свідчить зменшення вмісту SH-груп,

збільшення SS-груп і падіння рівня тіол-дисульфідного співвідношення. Таким чином, тіол-дисульфідна система вже на третю добу вагітності, і відповідно третю добу відтворення хронічного стресу, реагує на вплив агресивного чинника зовнішнього середовища і забезпечує підтримку гомеостазу в міометрії. Хоча на сімнадцяту добу вагітності (стадія виснаження) рівновага в тіол-дисульфідній системі порушується і відбувається зсув у бік її окислених компонентів.

Отже, встановлено особливості метаболічних зрушень в матці вагітних самок на фоні дії стрес-індукуючих факторів. Виявлені зрушення можуть спричиняти порушення перебудови матки і підготовку її до пологів.

4.2. Порушення структури і метаболізму тканин матки при поєднанні хронічного стресу та γ -опромінення малими дозами

Як зазначалось раніше, хронічний соціальний стрес та тривала дія іонізуючої радіації в малих дозах є одними з визначних факторів, які впливають на організм людини. Особливо актуальною є проблема їх поєднаної дії, зокрема на органи репродуктивної системи. Виходячи з цього, провели дослідження тканин матки у самок, які зазнали дії спочатку γ -опромінення в малих дозах, згодом хронічного емоційно-больового стресу.

У результаті проведених досліджень встановлено, що поєднаний вплив радіації і стрес-індукуючих факторів призводить до максимальних, з поміж інших експериментальних груп, порушень кінетики клітинних популяцій тканин матки під час вагітності. Зокрема, кількість гладких міоцитів з активними ядрами на третю добу вагітності була меншою, ніж у опромінених вагітних самок на 23,9 %, та на 33,5 % – у стресуражених вагітних. На сімнадцяту добу гладких міоцитів з активними ядрами було менше на 25,5 % та 28% відповідно, порівняно з γ -опроміненими та стресураженими самками. При цьому у γ -опромінених та стресуражених самок кількість міоцитів з неактивними ядрами була більшою (табл. 4.6).

Функціональна активність ядер клітин матки γ -опромінених та стресуражених вагітних самок щурів

(M \pm m, n=7, %)

Доба вагітності	Міоцити			Клітин сполучної тканини		
	активні	проміжні	неактивні	активні	проміжні	неактивні
3	35,4 \pm 1,65 * ^{1,2}	41,2 \pm 2,1	23,4 \pm 1,27 * ^{1,2}	62,3 \pm 3,2 * ^{1,2}	31,8 \pm 1,27 * ^{1,2}	5,9 \pm 0,27 * ^{1,2}
10	47,5 \pm 1,68 * ²	36,4 \pm 1,42 * ^{1,2}	16,1 \pm 0,77 * ^{1,2}	64,5 \pm 3,34 * ^{1,2}	25,2 \pm 1,24 * ^{1,2}	10,3 \pm 0,68 * ²
17	51,2 \pm 2,1 * ^{1,2}	29,8 \pm 1,1 * ^{1,2}	19 \pm 0,88 * ^{1,2}	59,7 \pm 3,1 * ^{1,2}	25,5 \pm 1,21 * ^{1,3}	14,8 \pm 0,72 * ^{1,2}

Примітки:

- *¹ – p<0,05 порівняно з γ -опроміненими вагітними самками (див. табл. 3.5);
- *² – p<0,05 порівняно з стресураженими вагітними самками (див. табл. 4.1);

Істотним було і пригнічення функціональної активності ядер клітин сполучної тканини γ -опромінених та стресуражених самок. Максимальні зрушення спостерігали на сімнадцяту добу вагітності, коли кількість клітин з активними ядрами була меншою на 31,7 % та 16,3 %, з неактивними – більшою на 60,9 %, та в 3,8 рази порівняно з опроміненими вагітними та стресураженими вагітними відповідно.

Слід зазначити, що зростання кількості гладких міоцитів з активними ядрами у самок даної групи впродовж вагітності було мінімальним. Отже, виявлені зрушення функціональної активності ядер клітин тканин матки можуть призводити до розладів її будови на органному рівні. Останнє, у свою чергу, призводитиме до функціональних розладів.

Зміни функціональної активності ядер клітин супроводжувались глибокими метаболічними зрушеннями. На третю добу вагітності активність ацетилхолінестерази становила $2,09 \pm 0,14$ ум. од., тобто була мінімальною з поміж інших експериментальних груп. На десяту добу її кількість зростала на 19,6 % ($p < 0,05$) порівняно з третьою добою і становила $2,5 \pm 0,12$ ум. од. Нарешті на сімнадцяту добу вагітності її активність зберігалась майже незмінною і становила $2,53 \pm 0,06$ ум. од. Виявлені коливання можуть свідчити про виснаження функціональних резервів в системі ацетилхолін-ацетилхолінестераза, що може мати негативне значення для регуляції метаболізму та скоротливої діяльності матки.

Надалі дослідили особливості обміну біополімерів сполучної тканини, забезпеченість тканин матки макроергічними сполуками та стан тіол-дисульфідної системи міометрію γ -опромінених та стресуражених вагітних самок. Встановлено, що у самок даної групи на третю добу вагітності збільшується розпад колагену, про що свідчить зростання вмісту вільного оксипроліну в гомогенатах матки на 17,6 % порівняно зі стресураженими вагітними самками. При цьому біосинтез колагену був пригнічений, про що свідчив менший на 22,7 % вміст білковозв'язаного оксипроліну, відповідно співвідношення БЗО/ВО було меншим на 37,3 %. На десяту добу вагітності (відповідає стадії резистентності хронічного стресу) розпад колагену зменшувався. На користь цього свідчило зменшення вільного оксипроліну на 10,5 %, порівняно зі стадією тривоги. При цьому зростав розпад тільки-но синтезованого колагену, на що вказує збільшення вмісту пептидозв'язаного оксипроліну на 16,8 %. При цьому вміст БЗО був нижчим на 18,7 %, що свідчить про пригнічення біосинтезу колагену.

Внаслідок цих зрушень на десяту добу вагітності в матці тварин даної групи, порівняно з стресураженими неопроміненими самками, переважав розпад колагену над його біосинтезом. Та ж сама тенденція зберігалась і на сімнадцяту добу вагітності, за винятком зростання вмісту вільного оксипроліну порівняно зі стресураженими вагітними самками (табл. 4.7).

Нарешті в гомогенатах тканин матки інтактних самок на третю добу вагітності зростав вміст гексуранових кислот. Надалі він зменшувався, що може бути ознакою перебудови основної речовини сполучної тканини під час вагітності. У γ -опромінених та стресуражених самок на третю та десятю добу вагітності в тканинах матки зберігався майже однаковий вміст гексуранових кислот і лише на сімнадцяту добу він зростав на 24,3 %, порівняно з десятою добою. Тобто, поєднана дія γ -опромінення та стресу спричиняє розлади метаболізму як волокон, так і основної речовини сполучної тканини матки вагітних самок.

Таблиця 4.7

Стрес-індуковані порушення обміну біополімерів сполучної тканини міометрію γ -опромінених та стресуражених вагітних самок щурів

($M \pm m$, $n=7$, мкмоль/г тканин)

Доба вагітності	Оксипролін			БЗО/ВО	ГК
	вільний	пептидо зв'язаний	білково зв'язаний		
3	24,7±0,76* ²	11,9±0,47	48,3±1,34* ²	1,96±0,08* ²	56,1±2,07
10	22,1±0,53	13,9±0,58* ²	52,6±1,25* ²	2,38±0,11* ²	57,3±2,07
17	24,8±0,51* ¹	18,1±0,73 * ^{1,2}	56,3±2,18* ^{1,2}	2,44±0,13 * ^{1,2}	71,2±2,34 * ^{1,2}

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з γ -опроміненими вагітними самками (див. табл. 3.9);
- *² – $p < 0,05$ порівняно з стресураженими вагітними самками (див. табл. 4.3).

Відрізнялися також показники обміну біополімерів сполучної тканини γ -опромінених та стресуражених самок і від показників тварин, які зазнали

лише γ -опромінення. Зокрема, у опромінених і стресуражених самок на сімнадцяту добу вагітності збільшувався розпад як „молодого”, так і „зрілого” колагену. На користь останнього вказувало зростання вмісту ВО на 17% і ПЗО на 15,3 % в матці. Паралельно з цим пригнічувався біосинтез колагену на 17,4 %. В сукупності у тварин зазначеної групи БЗО/ВО було нижчим на 31,7 % порівняно з вагітними самками, які зазнали лише дії іонізуючої радіації.

Отже основними особливостями порушень обміну біополімерів сполучної тканини γ -опромінених, а потім і стресуражених вагітних самок є наступні: у самок даної експериментальної групи, на відміну від стресуражених неопромінених самок, вже на третю добу вагітності спостерігаються порушення обміну біополімерів сполучної тканини; прогресивно зростає розпад „молодого” колагену, переважає розпад колагену над його біосинтезом.

Зазначеним порушенням може сприяти недостатнє забезпечення тканин матки макроергічними сполуками. Тривалий вплив γ -опромінення призводить до виснаження ресурсів макроергів у тканинах матки, про що свідчили зміни вмісту АТФ і АДФ вагітних опромінених самок. Відтворення хронічного стресу після γ -опромінення за умов вагітності потребує додаткових витрат макроергів. Тому, у γ -опромінених та стресуражених самок вже на третю добу спостерігається зменшення вмісту АТФ і АДФ у тканинах матки відповідно на 37 % та 32,4 %, порівняно зі стресураженими неопроміненими самками. Надалі не відбувається необхідного, як у інтактних вагітних самок, накопичення макроергів у тканинах матки (табл. 4.8).

Слід зазначити, що на всіх термінах спостереження у вагітних опромінених та стресуражених самок тканини матки містили менше АТФ і АДФ і більше АМФ, ніж у вагітних самок, які зазнали дії лише γ -опромінення.

Таким чином, поєднана дія γ -опромінення та хронічного стресу призводить до виразного дефіциту макроергічних сполук у тканинах матки під час вагітності.

Таблиця 4.8

Вміст макроергічних сполук у тканинах міометрію γ -опромінених та стресуражених вагітних самок щурів

($M \pm m$; $n=7$; мкмоль/г тканин міометрію)

Доба вагітності	Показник		
	АТФ	АДФ	АМФ
3	$1,7 \pm 0,08^{*1,2}$	$0,25 \pm 0,01^{*1,2}$	$0,38 \pm 0,02^{*1,2}$
10	$2,1 \pm 0,19^{*1,2}$	$0,28 \pm 0,02^{*1,2}$	$0,45 \pm 0,03^{*1,2}$
17	$2,2 \pm 0,12^{*1,2}$	$0,33 \pm 0,03^{*2}$	$0,68 \pm 0,09^{*2}$

Примітки:

1. $*^1$ – $p < 0,05$ порівняно з γ -опроміненими вагітними самками (див. табл. 3.13);

2. $*^2$ – $p < 0,05$ порівняно з стресураженими вагітними самками (див. табл. 4.4).

Нарешті ми дослідили зрушення в тіол-дисульфідній системі міометрія при перебігу вагітності на тлі хронічного стресу у завчасно опромінених самок. Як зазначено раніше, тривале γ -опромінення спричиняло зміщення рівноваги в тіол-дисульфідній системі в бік накопичення окислених сполук та призводило до нестачі відновлених тіолів у вагітних самок (див. табл. 3.11). Відтворення хронічного стресу після γ -опромінення ще більше поглиблювало зрушення в тіол-дисульфідній системі вагітних самок (табл. 4.9).

На всіх етапах вагітності в тканинах матки цих самок містилося менше сульфгідрильних груп і більше дисульфідних, порівняно з самками, які зазнали лише дії стресу чи дії γ -опромінення, що могло порушувати перебіг

всіх тіолзалежних метаболічних процесів і негативним чином відбиватися на стані плода.

Таблиця 4.9

Стан тіол-дисульфідної системи тканин міометрію γ -опромінених та стресуражених вагітних самок щурів

(M \pm m; n=7; мкмоль/г тканин міометрію)

Доба вагітності	SH-групи	SS-групи	SH/SS-співвідношення
3	19,3 \pm 0,95* ^{1,2}	14,5 \pm 0,55* ^{1,2}	1,33 \pm 0,01* ^{1,2}
10	39,6 \pm 0,99* ^{1,2}	19,7 \pm 0,48* ^{1,2}	2,01 \pm 0,01* ²
17	43,8 \pm 1,1* ^{1,2}	26,9 \pm 1,15* ^{1,2}	1,63 \pm 0,05* ^{1,2}

Примітки:

- *¹ – p<0,05 порівняно з γ -опроміненими вагітними тваринами (див. табл. 3.11);
- *² – p<0,05 порівняно з стресураженими вагітними самками щурів (див. табл. 4.5).

Таким чином, тривале γ -опромінення в малих дозах та хронічний емоційно-больовий стрес потенціюють негативний вплив один одного на структуру клітинних популяцій та метаболізм тканин матки вагітних самок.

4.3. Вплив хронічного стресу на структуру і метаболізм тканин матки самок, отриманих від γ -опромінених щурів

У чисельних роботах, присвячених вивченню механізмів біологічної дії хронічного γ -опромінення малими дозами підтверджена можливість закріплення в геномі ушкоджень радіаційного генезу і передачі зміненої генетичної інформації нащадкам. Нащадки γ -опромінених попередників можуть інакше реагувати на несприятливі фактори довкілля, але механізми іншої відповіді досліджені недостатньо. Не встановлено також, які саме

фактори провокують фенотипічну реалізацію успадкованих ушкоджень генетичного апарату. Враховуючи те, що стрес може бути як головним, так і додатковим етіологічним чинником багатьох захворювань, актуальним є дослідження впливу стресу на організм нащадків опромінених попередників.

На забруднених радіонуклідами територіях зростає кількість випадків розладів скоротливої діяльності матки, однак механізми їх досліджені недостатньо. Відомо, що у народжених від опромінених тварин нащадків порушується біоенергетичні процеси в скелетному та серцевому м'язі, але відсутня інформація про міометрій.

Виходячи з цього ми дослідили структурні і метаболічні зрушення в матці статевозрілих вагітних самок, отриманих від γ -опромінених щурів. У цих самок під час вагітності відтворювали хронічний стрес. У результаті проведених досліджень встановлено, що структура популяцій гладких міоцитів та клітин сполучної тканини зазнає істотних зрушень у вагітних стресуражених самок-нащадків γ -опромінених щурів. На третю добу вагітності виявлено зростання майже вдвічі кількості клітин з неактивними ядрами, порівняно з стресураженими вагітними самками-нащадками інтактних щурів. На всіх етапах спостереження у самок-нащадків γ -опромінених щурів було менше гладких міоцитів з високою активністю ядер, але більше з проміжною (табл. 4.10). В свою чергу, у вагітних самок, отриманих від γ -опромінених щурів, порівняно з стресураженими самками-нащадками інтактних щурів, на третю, десяту та сімнадцяту добу було менше клітин сполучної тканини з високою активністю і більше з низькою.

Щодо клітин з проміжною активністю, то на третю добу їх було стільки ж, на сьому – на 17,4 % менше, а на сімнадцяту менше на 56 %. Слід зазначити, що у самок, отриманих від γ -опромінених щурів, впродовж вагітності кількість клітин сполучної тканини з проміжною активністю не зазнавала істотних зрушень. Це видається важливим, адже, у вагітних самок-нащадків інтактних щурів при відтворенні хронічного стресу за рахунок змін кількості клітин з проміжною активністю ядер підтримується, на порівняно,

високому рівні кількість клітин з високою активністю ядер і не відбувається зростання популяції клітин з неактивними ядрами.

Таблиця 4.10

Функціональна активність ядер клітин матки стресуражених вагітних самок, отриманих від γ -опромінених щурів
($M \pm m$, $n=7$, %)

Доба вагітності	Міоцити			Клітин сполучної тканини		
	активні	проміжні	неактивні	активні	проміжні	неактивні
3	48,2 \pm 2,14	37,2 \pm 1,31 *	14,6 \pm 0,8*	68,3 \pm 2,9*	10,3 \pm 0,58	21,4 \pm 1,21 *
10	50,2 \pm 2,43 *	39,6 \pm 1,86 *	10,2 \pm 0,4*	75,6 \pm 2,9*	9,02 \pm 0,43 *	15,2 \pm 0,85 *
17	48,6 \pm 2,15 *	22,1 \pm 1,23 *	29,3 \pm 1,11 *	70,2 \pm 3,21	10,9 \pm 0,41 *	18,9 \pm 0,86 *

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно зі стресураженими вагітними самками-нащадками інтактних щурів (див. табл. 4.1).

Таким чином, клітини тканин матки самок-нащадків γ -опромінених щурів кількісно і за напрямком інакше реагують на відтворення хронічного стресу під час вагітності.

Щодо активності ацетилхолінестерази, то її зрушення під час вагітності на тлі стресу статистично достовірно не відрізнялись у самок-нащадків γ -опромінених та інтактних щурів.

Скоротливу діяльність матки за фізіологічних умов забезпечують численні молекулярні, клітинні, тканинні і органні взаємодії та механізми. Порушення кожного з них може спричинити розлади скорочення міоцитів міометрію. На нашу думку, перспективним може бути дослідження перебудови сполучнотканинної строми міометрію у нащадків опромінених щурів з метою встановлення причини зростання кількості випадків розладів скоротливої діяльності матки.

Відомо, що сполучнотканинна строма міометрію забезпечує просторову організацію гладких міоцитів, що створює умови для розвитку максимальної потужності при їх скороченні. Надмірна активація вільнорадикального окислення може призводити до затримки розвитку матки при вагітності. Слід відзначити, що у дітей, народжених після аварії на ЧАЕС, спостерігаються модифікації метаболізму сполучної тканини, що призводить до порушень структурно-функціональних властивостей як волокон, так і основної речовини сполучної тканини. У сукупності це дає змогу розглядати зрушення метаболізму сполучної тканини міометрію як системи чутливої до дії несприятливих факторів і здатної формувати умови для ефективного скорочення. Виходячи з цього, а також з того, що стан сполучної тканини міометрію у нащадків опромінених попередників не з'ясовано, було сплановане і проведене наступне дослідження.

Дослідили вплив хронічного емоційно-больового стресу на перебудову сполучнотканинної строми міометрію вагітних самок, отриманих від опромінених щурів. У самок, отриманих від опромінених попередників, порушення обміну біополімерів спостерігалися вже на стадії тривоги хронічного стресу (табл. 4.11). Вони проявлялися підвищеним вмістом в міометрії вільного оксипроліну. На стадії резистентності хронічного стресу підвищувався розпад і тільки-но синтезованого колагену, про що свідчило збільшення вмісту пептидозв'язаного колагену. Нарешті, на стадії резистентності виявлена тенденція до зростання кількості білковозв'язаного оксипроліну. Співвідношення БЗО/ВО було нижчим, ніж в інших групах тварин.

Таким чином, відтворення хронічного стресу під час вагітності у самок, отриманих від опромінених попередників, провокує зміни обміну біополімерів сполучної тканини. На стадії виснаження спостерігали подальше збільшення вмісту білковозв'язаного оксипроліну і вільного оксипроліну. Останнє може свідчити про розвиток фіброзу в сполучнотканинній стромі міометрію.

За умов фізіологічної вагітності збільшується інтенсивність обміну біополімерів сполучної тканини міометрію, при збереження балансу між утворенням і розпадом колагену. Відтворення хронічного стресу під час вагітності порушує баланс між утворенням і розпадом колагену з переважанням розпаду наприкінці вагітності. Відтворення хронічного стресу у нащадків опромінених тварин під час вагітності призводить до розпаду колагену на початку вагітності і його підвищеного біосинтезу наприкінці вагітності.

Таблиця 4.11

Стрес-індуковані порушення обміну біополімерів сполучної тканини міометрію стресуражених вагітних самок, отриманих від γ -опромінених щурів

($M \pm m$, $n=7$, мкмоль/г тканин)

Доба вагітності	Оксипролін			БЗО/ВО	ГК
	вільний	пептидо зв'язаний	білково зв'язаний		
3	27,3 \pm 1,1*	12,1 \pm 0,61	61,8 \pm 1,59	2,26 \pm 0,11*	52,3 \pm 1,96
10	27,8 \pm 1,2*	13,3 \pm 0,57*	63,2 \pm 1,61	2,27 \pm 0,12*	53,9 \pm 2,2
17	31,3 \pm 1,31*	14,1 \pm 0,65*	65,2 \pm 1,73	2,08 \pm 0,1*	69,5 \pm 1,96*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно зі стресураженими вагітними самками-нащадками інтактних самок (див. табл. 4.3).

Надалі дослідили вплив хронічного стресу на енергетичне забезпечення міометрію під час вагітності у самок, отриманих від опромінених попередників (табл. 4.12).

У нащадків опромінених тварин спостерігалися більш істотні зрушення енергетичного забезпечення міометрію під час вагітності на тлі хронічного стресу і розвивалися вони раніше, ніж в попередній групі порівняння.

Зокрема, на стадії резистентності стресу (десята доба вагітності) в міометрії не спостерігалися збільшення резервів АТФ і АДФ, натомість зростала кількість АМФ. На стадії виснаження (сімнадцята доба вагітності) виявлено зменшення кількості АТФ та АДФ в міометрії і подальше зростання вмісту АМФ.

Таблиця 4.12

Вміст макроергічних сполук у тканинах міометрію стресуражених вагітних самок-нащадків опромінених тварин

(M±m; n=7; мкмоль/г тканин міометрію)

Доба вагітності	Показник		
	АМФ	АДФ	АТФ
3	2,7±0,17	0,37±0,02	0,19±0,02
7	2,9±0,23*	0,38±0,03*	0,29±0,02*
10	1,98±0,15*	0,23±0,01*	0,36±0,03*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з групою в якій відтворювали стрес у вагітних самок, отриманих від інтактних щурів.

Таким чином, при відтворенні хронічного стресу під час вагітності у нащадків опромінених попередників спостерігаються кількісні порушення вмісту аденілових нуклеотидів у міометрії поруч з порушенням динаміки їх накопичення під час вагітності. Виявлені зрушення можуть бути пояснені тим, що дія стрес-індукуючого фактору провокує фенотипічну реалізацію пошкоджень генетичного апарату успадкованих дослідними тваринами від опромінених попередників. Адже відомо, що стрес, дестабілізуючи генетичні системи, може призводити до суттєвого розширення діапазону мінливості та збільшувати вірогідність мутацій та рекомбінацій.

Відтворення хронічного стресу під час вагітності у самок, народжених від опромінених щурів, супроводжується виснаженням енергетичних

ресурсів міометрію, що проявляється недостатнім накопичення макроергічних сполук на десяту добу вагітності і зменшенням їх кількості перед пологами.

Надалі дослідили зрушення в тіол-дисульфідній системі при відтворенні хронічного стресу у самок-нащадків γ -опромінених щурів і порівняли отримані дані з показниками стресуражених вагітних самок-нащадків інтактних щурів (табл. 4.13).

Таблиця 4.13

Стан тіол-дисульфідної системи тканин міометрію стресуражених вагітних самок, отриманих від γ -опромінених щурів

($M \pm m$; $n=7$; мкмоль/г тканин міометрію)

Доба вагітності	SH-групи	SS-групи	SH/SS-співвідношення
3	27,5 \pm 1,31*	12,5 \pm 0,22	2,2 \pm 0,12*
10	54,3 \pm 2,39	12,2 \pm 0,3*	4,45 \pm 0,23
17	45,1 \pm 1,89*	15,6 \pm 0,28*	2,89 \pm 0,16*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з стресураженими вагітними самками, отриманими від інтактних щурів (див. табл. 4.5).

Встановлено, що на стадії тривоги відбувалося різке зменшення вмісту сульфгідрильних груп. При цьому вміст дисульфідних груп залишався стабільним. Виявлені зрушення можуть свідчити про те, що збереження відносної рівноваги досягається залученням значної кількості резервів і на межі функціональної спроможності.

На стадії резистентності спостерігалось порівняне відновлення балансу системи. Але на стадії виснаження знову відзначався зсув у бік окислених продуктів.

Таким чином, в основі іншої відповіді на дію агресивних факторів оточуючого середовища у нащадків опромінених ссавців може лежати

дисбаланс у тіол-дисульфідній системі. В свою чергу це може позначатися на структурно-функціональних властивостях окремо взятих органів.

Надалі дослідили вплив хронічного стресу (під час статевого дозрівання) на морфогенез тканин матки самок-нащадків γ -опромінених щурів. Встановлено, що епітелій, міоцити та клітини сполучної тканини реагують на стрес по-різному. На 45-ту добу життя і відповідно на 15-ту добу відтворення хронічного стресу (стадія виснаження) відбувається максимальне, з поміж інших клітин, пригнічення функціональної активності епітеліальних клітин (табл. 4.14). Але вона швидко відновлюється, майже досягаючи показників самок, які не зазнавали дії стрес-індукуючих факторів.

Таблиця 4.14

Вплив хронічного стресу під час статевого дозрівання на функціональну активність ядер клітин матки самок, отриманих від γ -опромінених щурів

(M \pm m, n=7, %)

Вік тварин (доба)	Ядра епітеліоцитів			Ядра міоцитів		
	Активні	Проміжні	Неактивні	Активні	Проміжні	Неактивні
30	23,1 \pm 1,1	19,8 \pm 0,87	57,1 \pm 1,75	42,6 \pm 1,53	36,7 \pm 1,27	20,7 \pm 0,98
45	12,1 \pm 0,51 *	11,5 \pm 0,55 *	76,4 \pm 3,25 *	37,5 \pm 1,83 *	35,2 \pm 1,56	27,3 \pm 1,08 *
60	36,5 \pm 1,67 *	14,8 \pm 0,73 *	48,7 \pm 1,8	43,8 \pm 1,62 *	37,2 \pm 1,45 *	19 \pm 0,96
90	61,2 \pm 3,3	4,9 \pm 0,11	33,9 \pm 1,5* *	45,6 \pm 1,7* *	36,9 \pm 1,4* *	17,5 \pm 0,86 *

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно зі самками-нащадками γ -опромінених щурів (див. табл. 5.5).

Гладкі міоцити навпаки реагують незначними, статистично недостовірними коливаннями кількості клітин з активними і проміжними ядрами. Хоча за рахунок цих коливань зростає кількість міоцитів з неактивними ядрами. Слід зазначити, що кількість міоцитів з активними ядрами зростає надалі дуже повільно. При цьому, більшою, порівняно з самками, які не зазнали дії стрес-індукуючого фактору, залишається частка міоцитів з неактивними ядрами.

Нарешті клітини сполучної тканини матки відповідали на дію хронічного стресу зменшенням функціональної активності ядер, але не відбувалося значного зростання кількості клітин з неактивними ядрами, а збільшувалась частка клітин з ядрами з проміжною активністю (табл. 4.15).

Таблиця 4.15

Вплив хронічного стресу під час статевого дозрівання на функціональну активність ядер клітин сполучної тканини матки самок, отриманих від γ -опромінених щурів

(M \pm m, n=7, %)

Вік тварин (доба)	Активні	Проміжні	Неактивні
30	65,8 \pm 2,78	15,7 \pm 0,75	18,5 \pm 0,61
45	62,8 \pm 2,91*	22 \pm 1,88*	15,2 \pm 0,64*
60	71,1 \pm 3,27*	22,7 \pm 1,18*	6,2 \pm 0,38
90	72,3 \pm 3,15*	21,8 \pm 10,9*	5,9 \pm 0,29

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з самками-нащадками γ -опромінених щурів (див. табл. 5.6).

Виявлені зрушення функціональної активності ядер клітин матки спричиняли відхилення у формуванні матки як органу. На 90-ту добу життя

таких самок товщина епітелію не відрізнялась від показників самок-нащадків γ -опромінених щурів, які не зазнавали впливу хронічного стресу під час статевого дозрівання. Товщина слизової оболонки збільшувалась. Збільшувалася і товщина міометрію (табл. 4.16). Слід наголосити, що значну частку товщини стінки займають компоненти сполучної тканини у порівнянні з інтактними тваринами і навіть самками-нащадками γ -опромінених щурів.

Таблиця 4.16

Вплив хронічного стресу під час статевого дозрівання на товщину шарів стінки матки самок, отриманих від γ -опромінених щурів

($M \pm m$, $n=7$, мкм)

Вік тварин (доба)	Загальна товщина стінки	Ендо метрій	Епітелій	Міометрій		
				Загальна товщина	Внутрішній шар	Зовнішній шар
30	251,8 \pm 12,4	145,4 \pm 9,5	12,9 \pm 0,8	105,2 \pm 8,3	56,5 \pm 5,1	48,9 \pm 2,7
45	279 \pm 13,4	153 \pm 7,9	12,5 \pm 0,73	115 \pm 5,3	62,4 \pm 2,28*	52 \pm 1,93
60	333,2 \pm 18,5	180 \pm 11,3*	13,9 \pm 0,8	140,1 \pm 7,5*	81 \pm 3,56*	61 \pm 2,79*
90	485 \pm 23,1*	260 \pm 12,7*	16,8 \pm 1,01	210 \pm 10,2*	115 \pm 8,9*	95 \pm 3,82*

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з самками-нащадками γ -опромінених щурів (див. табл. 5.4).

Таким чином, відтворення хронічного стресу під час статевого дозрівання призводить до затримки формування матки, що проявляється більш повільним зростанням її товщини.

Отже, в результаті проведених досліджень встановлені механізми стрес-індукованих структурних та метаболічних зрушень у тканинах матки. Встановлені відмінності стрес-індукованих і радіаційно-індукованих порушень у тканинах матки. Встановлено, що відтворення хронічного емоційно-больового стресу під час статевого дозрівання у самок-нащадків інтактних тварин не викликає формування порушень структури тканин матки на момент завершення статевого дозрівання. У самок-нащадків γ -опромінених щурів хронічний стрес поглиблює порушення морфогенезу тканин матки. Таким чином, хронічний стрес сприяє фенотипічній реалізації спадкових ефектів дії іонізуючої радіації в першому поколінні нащадків γ -опромінених щурів.

Результати розділу опубліковані в наступних статтях, надрукованих в фахових виданнях.

6. Ульянов В.О. Стрес-індуковані порушення обміну біополімерів сполучної тканини міометрію / В.О. Ульянов, В.К. Напханюк // Запорожский медицинский журнал. – 2008. – № 2. – С. 52-54.

7. Ульянов В.О. Активність ацетилхолінестерази в міометрії стресуражених щурів / В.О. Ульянов // Одеський медичний журнал. – 2008. – № 2. – С. 18-20.

8. Ульянов В.О. Стрес-індуковані порушення енергетичного обміну в міометрії нащадків опромінених щурів / В.О. Ульянов // Світ медицини та біології. – 2008. – № 2. – С. 86-88.

Отримано патенти України на корисну модель.

1. Деклараційний патент на корисну модель № 34183 Україна, МПК(2006) G09B23/00. Спосіб експериментального моделювання морфофункціональних зрушень в міометрії / Ульянов В.О., Напханюк В.К.; заявник та патентовласник Одеський державний медичний університет. - № u200804546; заявл. 10.04.08; опубл. 25.07.08, Бюл. № 14.

Результати, які містяться в розділі доповідались на наукових форумах.

1. Ульянов В.О. Стрес-індуковані зміни активності ацетилхолінестерази в міометрії самок щурів / В.О. Ульянов // Спортивна медицина, лікувальна фізкультура та валеологія-2006: XII Міжнародна науково-практична конференція: матеріали. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т, 2006. - С. 269.

2. Ульянов В.О. Стрес-індуковані порушення обміну біополімерів сполучної тканини / В.О. Ульянов // Вчені майбутнього: Міжнародна науково-практична конференція молодих вчених: матеріали. – Одеса: Одес. держ. мед. ун-т., 2006. – С. 17-18.

РОЗДІЛ 5

МЕХАНІЗМИ ПОРУШЕНЬ МОРФОГЕНЕЗУ І СТАНОВЛЕННЯ ФУНКЦІЙ
МАТКИ САМОК, ОТРИМАНИХ ВІД γ -ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ

Вплив малих доз іонізуючої радіації на людей і тварин призводить до змін реактивності, фізичного розвитку, зокрема антропометричних показників та фізичної витривалості організму їх нащадків. У підсумку нащадки опроміненних попередників більш схильні до захворювань, зокрема спостерігаються розлади функціонування репродуктивної системи. Однак не дослідженим залишається становлення репродуктивної системи нащадків опроміненних ссавців. Не встановлені структурні основи функціональних зрушень, не з'ясовані етапи онтогенезу, на яких відбуваються максимальні порушення морфофункціональних властивостей органів репродуктивної системи. Дослідження формування репродуктивної системи у нащадків опроміненних попередників дозволить зрозуміти механізми функціональних зрушень, розробити методи профілактики.

Труднощі з розв'язанням даної проблеми можуть бути пов'язані з відсутністю досліджень мікроскопічної будови всіх тканин та органів на різних етапах онтогенезу за стандартних умов. Не виключено, що мають місце дисхронії, спричинені дією радіації. І на одних етапах онтогенезу відбувається переважання морфометричних показників тканин над віковою нормою, а в інших, навпаки, відбувається відставання. Якщо це так, то виявлений дисбаланс і створює передумови для збільшення частоти розвитку соматичної патології у нащадків опроміненних людей та тварин.

У літературі ми не зустріли систематизованих даних про морфометричні показники тканин та органів на всіх етапах онтогенезу опроміненних людей та тварин. Тим більше не з'ясовані вони у нащадків опроміненних попередників на різних етапах онтогенезу. Приділяється недостатня увага віковій морфології репродуктивної системи. З'ясування особливостей

морфометричних характеристик тканин і органів може створити умови для прогнозування найбільш загрозливих періодів онтогенезу у виникненні соматичної патології, а також найбільш вірогідну локалізацію патології в певній системі органів, на певному етапі онтогенезу. Таким чином, існує потреба в експериментальному дослідженні морфометричних характеристик всіх тканин і органів у нащадків опромінених тварин за стандартних умов, що дозволить отримати співставні дані.

Виходячи з цього, провели дослідження морфогенезу та становлення функцій органів репродуктивної системи нащадків опромінених щурів. Увага приділялась розвитку клітин та тканин в постнатальному онтогенезі, міжтканинним взаємовідносинам в органах нащадків опромінених щурів.

5.1 Порушення морфогенезу тканин матки в постнатальному онтогенезі самок, отриманих від γ -опромінених щурів

Спочатку дослідили вікові особливості формування матки у нащадків інтактних тварин. У результаті проведених досліджень встановлено, що у інтактних двотижневих самок стінка матки нерівномірної товщини. Тканини щільні, сформовані переважно клітинами з високим ядерно/цитоплазматичним співвідношенням. Оболонки та шари нечітко відмежовані внаслідок однакової щільності тканин та практично повної відсутності прошарку колагенових волокон. Поверхневий епітелій ендометрію кубічний, або низький призматичний з високим ядерно/цитоплазматичним співвідношенням. Ядра щільні, розташовані в базальному полюсі клітини, займають всю ширину клітини. Цитоплазма залозистого епітелію більш світла, ніж поверхневого, ядра різної щільності і різної форми – від округлої і овальної до видовженої, хроматин структурований. Просвіт маткових залоз частіше зяючий з чітким контуром,

проте в деяких клітинах виявляються ознаки залозистої секреції: прозорі зони в апікальній частині або навколо ядра (рис. А.9).

Сполучна тканина ендометрію представлена в більшій мірі щільно розташованими малодиференційованими клітинами з дуже високим ядерно/цитоплазматичним співвідношенням. У підепітеліальному шарі переважають клітини округлої, або овальної форми, в глибокому – видовжені. Найбільш щільно клітини розташовані під епітелієм. Забарвлення за ван Гізон виявляє ніжну сітку колагенових волокон в базальному шарі. Мікросудини розвинені помірно. Міометрій сформований двома шарами міоцитів, з яких внутрішній більш щільний, а зовнішній – відносно розріджений. У проміжку між шарами добре розвинені кровоносні судини, оточені тонкими колагеновими волокнами.

В одномісячному віці тканини шарів стінки матки більш диференційовані, функціонально активні. Епітелій ендометрію виглядав більш гетероморфним. Зокрема, визначались клітини різної щільності – темні і світлі, які містили ядра також різної щільності з різним рисунком хроматину, а також келихоподібні клітини. Ендометрій мав більш пухку, "розріджену" структуру за рахунок більшої кількості аморфного компоненту. Колагенові волокна визначались у базальному шарі ендометрію та навколо крупних судин. Судини були добре розвиненими, повнокровними у всіх шарах: ендометрії, міометрії, в тому числі субсерозно (рис. А.10).

Інтактна матка тримісячних самок у стадії дієструс мала зрілий, але загалом функціонально неактивний вигляд. Оболонки, що її складала, мали приблизно однакову щільність, були нечітко відмежовані одна від одної. Поверхневий епітелій був низьким кубічним з щільними круглими ядрами, оксифільною цитоплазмою і високим ядерно/цитоплазматичним співвідношенням. Мітози зустрічались вкрай рідко. Сполучна тканина ендометрію містила велику кількість малодиференційованих клітин, переважно округлої чи овальної форми, і відносно мало міжклітинної речовини. В поверхневій зоні клітини розміщувались так щільно, що

створювали своєрідну підепітеліальну облямівку (рис. А.11). При забарвленні за ван Гізон колагенові волокна практично не виявлялись. Мікросудини були добре розвиненими з відкритими просвітами, що містили формені елементи крові.

Залози ендометрію були малочисленими, розміщувались зрідка, частіше мали зяючий просвіт з чітким контуром. Подекуди в просвітах спостерігали накопичення секрету. Контур у таких випадках згладжувався. Залозистий епітелій мав більш світлу неоднорідну цитоплазму і ядра з добре структурованим хроматином. Міометрій складався з щільно розташованих гладких міоцитів з добре розвиненими судинами у прошарку між циркулярним та поздовжнім шарами.

При досягненні шестимісячного віку візуально відмінностей в будові стінки матки від інтактних самок тримісячного віку не виявлено. Також були проведені морфометричні дослідження товщини шарів стінки матки на різних етапах постнатального онтогенезу, досліджена кінетика клітинних популяцій епітеліоцитів, сполучнотканинних клітин, міоцитів в постнатальному онтогенезі (табл. 5.1).

У групі інтактних тварин зростання товщини стінки матки було досить нерівномірним за часом. При цьому співвідношення товщини ендометрія до міометрія прогресивно зменшувалось від 2,14 у двотижневих шурят до 1,92 і 1,29 у одномісячних та тримісячних відповідно. Відбувалось це за рахунок збільшення відносної товщини міометрія. Однак, висота ендометрія у всіх випадках переважала товщину міометрія. Слід зауважити, що практично завжди внутрішній циркулярний шар був більшим від зовнішнього поздовжнього і наростання його маси (судимо по товщині) відбувалось більш інтенсивно. Зокрема, товщина внутрішнього шару у тримісячних самок зростала у 2,9 рази порівняно з двотижневими, а зовнішнього – лише у 2,3 рази.

Таблиця 5.1

Товщина шарів стінки матки інтактних самок

(M±m, n=7, мкм)

Вік тварин (доба)	Загальна товщина стінки	Ендометрій	Епітелій	Міометрій		
				Загальна товщина	Внутрішній шар	Зовнішній шар
14	192,1±10,3	130,5±7,3	15,18±0,97	60,88±2,8	33,35±1,76	29,13±1,32
30	313,2±16,5* ¹	172,1±13,3* ¹	17,06±1,11	141,4±9,5* ¹	87,69±4,88* ¹	50,59±2,11* ¹
45	414±12,1* ¹	257±11,8* ¹	14±0,88* ¹	145,1±10,1	89,3±5,6	54,8±2,56
60	410±13,6	243±10,4	11±0,83* ¹	155,1±10,5	93,7±5,8	61,4±2,73
90	406,9±12,1* ²	225,2±11,3* ²	9,87±0,64* ^{2, 3}	174,6±9,7* ^{2, 3}	96,34±4,56	68,31±3,44* ^{2, 3}
180	410,3±18	219,8±9,2	10,1±0,79	176±9,9	94,5±5,1	69,7±2,96

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з попередньою віковою групою;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з тридцятьою добою життя;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з сорок п'ятою добою життя.

Вікові зміни висоти епітелію також мали особливості. Висота епітелію була найбільшою на 14-ту та 30-ту добу життя, що можливо пов'язане з гормональним впливом материнського організму. Надалі на 45-ту і 60-ту добу життя висота епітелію зменшувалась і до 90-ї доби набувала характеристик, притаманних статевозрілим самкам. Слід зазначити, що

дослідження у 60-ти та 90-то денних самок проводили на стадії дієструсу статевого циклу, під час відносного гормонального спокою.

Нерівномірному потовщенню стінки матки відповідала і морфологічна картина. Зокрема, найменша висота епітелію відповідала мономорфності його клітин, високому ядерно-цитоплазматичному співвідношенню, гомогенності, однорідності цитоплазми. Максимальне збільшення його висоти супроводжувалось зниженням ядерно-цитоплазматичного співвідношення. Епітелій ставав більш гетерогенним, проявлялись структурні ознаки його функціональної активності. Збільшення висоти ендометрію відбувалось вочевидь не лише за рахунок проліферативних процесів, а й за рахунок збільшення кількості міжклітинної речовини, розвитку залоз, судинного русла та ін. (див. рис. А.1).

Паралельно з дослідженнями динаміки змін товщини шарів матки визначали вікові зміни функціональної активності ядер клітин епітелію, сполучної тканини та міоцитів матки (табл. 5.2).

У результаті проведених досліджень встановлено, що в епітелії самок віком 14 та 30 діб переважають клітини з неактивними ядрами, менша кількість з активними і мінімальна – з проміжною активністю. На 45-ту добу життя, на піку статевого дозрівання, кількість епітеліоцитів з активними ядрами зростала майже вдвічі, порівняно з 30-ти денними самками. Перерозподіл клітин відбувається за рахунок зменшення кількості епітеліоцитів з неактивними ядрами і ядрами з проміжною активністю. В 60-ти денному віці популяція епітеліоцитів, за ознакою активності ядер, не зазнає істотних змін. По досягненні статевої зрілості, у 90-то денному віці, відбувався перерозподіл між популяціями епітеліоцитів, який зберігався і у віці шести місяців. А саме, кількість епітеліоцитів з проміжною активністю ядер залишалась практично незмінною, з активними зростала на 10,2 % порівняно з 60-ти денними самками, з неактивними – зменшувалася і складала менше 1 %.

Функціональна активність ядер клітин матки інтактних самок

(M±m, n=7, %)

Вік тварин (доба)	Ядра епітеліоцитів			Ядра міоцитів		
	Активні	Проміжні	Неактивні	Активні	Проміжні	Неактивні
14	32,3±1,17	17,6±0,83	50,1±2,1	56,9±2,3	24,1±1,18	19±0,96
30	35,1±1,10	24,6±1,12 * ¹	40,3±1,86 * ¹	58,2±2,2	22,9±1,03	18,9±1,1
45	79±2,4* ¹	12,6±0,7 * ¹	8,4±0,63 * ¹	63,4±2,96	23,7±1,1	12,9±0,83 * ¹
60	81±2,51	10,7±0,56 * ¹	8,3±0,48	69,3±2,54	24,1±1,21	6,6±0,45 * ¹
90	89,3±2,38 * ^{1, 2}	10,3±0,55 * ^{2, 3}	0,4±0,05* 1, 2, 3	70,8±3,1* 2	23,9±1,15	5,3±0,31* 1, 2, 3
180	87,2±2,43	11,7±0,51	1,1±0,04 * ¹	68,9±2,83	23,8±1,16	7,3±0,38 * ¹

Примітки:

1. *¹ – p < 0,05 порівняно з попередньою віковою групою;
2. *² – p < 0,05 порівняно з тридцятьою добою життя;
3. *³ – p < 0,05 порівняно з сорок п'ятою добою життя.

Щодо гладких міоцитів, то зміни функціональної активності ядер у них були менше вираженими. Так, зростання кількості гладких міоцитів з активними ядрами відбувалося поступово і повільно. Статистично достовірних змін між наступними і попереднім терміном спостереження не виявлено. Але якщо порівнювати показники самок на початку (вік 30 діб) та наприкінці (вік 90 діб) статевого дозрівання, то кількість міоцитів з

активними ядрами зросла на 21,6 % ($p < 0,05$). Слід зазначити, що кількість міоцитів з ядрами проміжної активності не зазнавала істотних зрушень, натомість зменшувалась кількість гладких міоцитів з неактивними ядрами (див. табл. 5.2).

Враховуючи роль перебудов сполучнотканинної строми в забезпеченні функцій матки, зокрема ефективної скоротливої діяльності, дослідили склад популяції клітин сполучної тканини стінки матки негематогенного походження (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Функціональна активність ядер клітин сполучної тканини матки

інтактних самок

($M \pm m$, $n=7$, %)

Вік тварин (доба)	Активні	Проміжні	Неактивні
14	68,1±2,5	14,2±0,33	17,7±0,97
30	69,3±2,31	15,1±0,29	15,6±0,85
45	85,7±3,78* ¹	12,1±0,3* ¹	2,2±0,1* ¹
60	84,1±3,26	11,9±0,31	4±0,23* ¹
90	80,2±3,32	11,4±0,31* ²	8,4±0,38* ¹⁻³
180	79,3±3,14	11,7±0,24	9±0,35

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з попередньою віковою групою;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з тридцятьою добою життя;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з сорок п'ятою добою життя.

Проведеними дослідженнями встановлено, що у інтактних самок віком 14 та 30 діб серед сполучнотканинних клітин порівняно більше активних ядер. При цьому кількість неактивних і з проміжною активністю майже однакова. З 30-ої по 45-ту добу життя кількість сполучнотканинних клітин

збільшується на 23,7 % переважно за рахунок зменшення кількості клітин з неактивними ядрами. Слід зазначити, що на наступних досліджуваних етапах онтогенезу не спостерігали істотних зрушень в структурі популяцій сполучнотканинних клітин за активністю ядер.

Таким чином, морфогенез матки у інтактних самок в постнатальному онтогенезі супроводжується змінами структури популяцій епітеліоцитів, міоцитів і клітин сполучної тканини. Структура популяцій змінюється в залежності від віку і стадії статевого дозрівання.

У свою чергу у самок, отриманих від опромінених тварин, спостерігали відмінності формування тканин стінки матки. У двотижневих самок, народжених від опромінених попередників, матка мала вигляд більш розвинений, ніж у контрольних тварин цього ж віку (рис. А.12). Просвіт матки був помірно розгалужений. Товщина ендометрію в 2 - 2,5 рази переважає товщину міометрію. Поверхневий епітелій високий циліндричний, проте без ознак секреторної активності. Цитоплазма гомогенна оксифільна. Ядра в базальному полюсі, овальні, видовжені, з добре структурованим хроматином. Келихоподібні клітини не визначались. В товщі епітеліального пласту зустрічались поодинокі лімфоцити. Трубочасті нерозгалужені залози помірно розвинені, кінцеві відділи без ознак залозистої активності, просвіти залоз вузькі, зімкнені. Залозистий епітелій менш високий, ядра крупніші, овальні або сферичні з добре структурованим хроматином, чітко візуалізованими ядерцями. В сполучній тканині, серед загалом малодиференційованих клітин, зустрічались поодинокі лімфоцити, плазмоцити. Колагенові волокна визначались лише в базальному шарі, на межі з міометрієм у вигляді тонкої ніжної сітки. Мікросудини помірно виражені, погано візуалізовувались. В міометрії внутрішній шар ширший від зовнішнього.

У самок дослідної групи віком один місяць загальний вигляд матки був близьким до контролю, проте функціонально неактивним. Міометрій та ендометрій приблизно однакової щільності, сполучнотканинна строма не

виражена, тому чіткої межі між шарами немає. Залози не розвинені, поодинокі (рис. А.13). Епітелій ендометрію нерівномірний: від низького до високого призматичного. Цитоплазма гомогенна оксифільна. Ядра об'ємні, світлі овальні, обіймають більшу частину клітин. Хроматин ніжно рівномірно диспергований, ядерця не візуалізуються. Сполучна тканина багата клітинними елементами, в основному малодиференційованими. Глибокі шари містять переважно клітини фібробластичного ряду, поверхневі – круглі малодиференційовані з високим ядерно/цитоплазматичним співвідношенням, розташовані щільніше, ніж в глибоких шарах. Залози неактивні, поодинокі. Епітелій, що їх вистилає, ідентичний поверхневому. Судини погано візуалізуються. В деяких матках (дві з семи) спостерігалась неоднорідна щільність тканин – ділянки пухкої, «розрідженої» структури чергувались з досить щільним розташуванням клітин.

У тримісячних самок, народжених від опромінених попередників, спостерігалась загалом гіпертрофічні зміни у всіх структурних компонентах стінки матки (рис. А. 14). Поверхневий епітелій був високим циліндричним з чіткою полярною диференціацією. Цитоплазма гомогенна, слабо оксифільна. Ядра розміщені в базальній частині, крупні, видовжені, з добре структурованим хроматином.

Мітози трапляються частіше, ніж в контролі. Залозистий епітелій маткових крипт більш гетероморфний, зустрічаються клітини в стані поділу. Ендометрій товщій, ніж у контролі. Також містить багато клітинних елементів, особливо в підепітеліальній зоні. Мікроциркуляторне русло розвинене помірно. Сполучна тканина містить ніжну сітку колагенових волокон у базальному шарі ендометрію, в прошарку міометрію та субсерозно (рис. А. 15, рис. А.16). Таким чином опромінення самців і самок перед спарюванням призводить до порушень вікової динаміки формування морфофункціональних властивостей всіх шарів стінки матки.

Спостерігалися відмінності не тільки в розташуванні і кількості колагенових волокон, але і в розташуванні еластичних волокон (рис. 5.1).

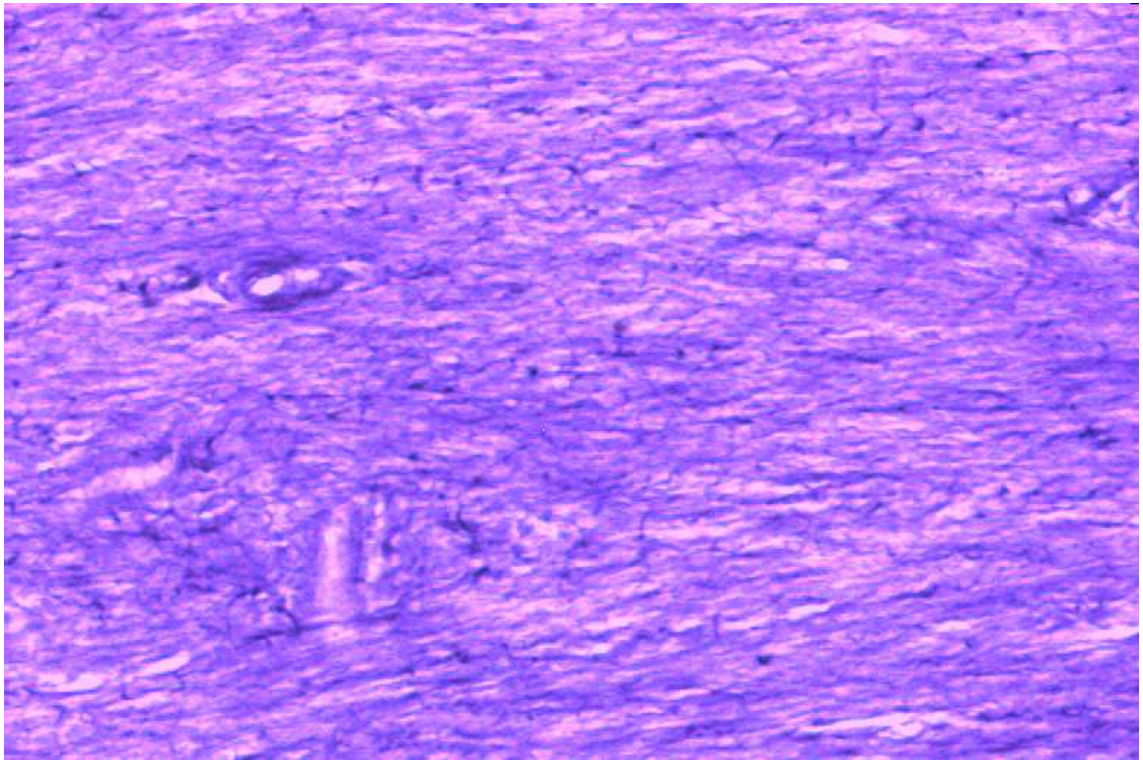


Рис. 5.1. Матка самки віком 90 діб, отриманої від γ -опромінених щурів. Порушення архітекτονіки еластичних волокон в міометрії. Забарвлення резорцин-фуксин. $\times 200$.

Особливо слід наголосити на порушенні формування строми міометрію у самок-нащадків γ -опромінених щурів (рис. 5.2). При цьому порушуються просторові взаємовідносини між шарами стінки матки, що може спричиняти розлади її функцій (рис. 5.3).

Таким чином, у самок, отриманих від опромінених щурів, виявлені порушення формування всіх шарів стінки матки на різних етапах онтогенезу. Виявлені зрушення можна вважати дисхроніями. Невідповідність структури міометрія віковій нормі у нащадків опромінених тварин може сприяти розвитку патології у періоди фізіологічних навантажень, як-то статеве дозрівання, вагітність тощо. Причинами виявлених морфофункціональних відмінностей міометрію нащадків інтактних і опромінених тварин можуть бути, як системні гормональні розлади, так і місцеві порушення в генетичному апараті клітин тканин матки.

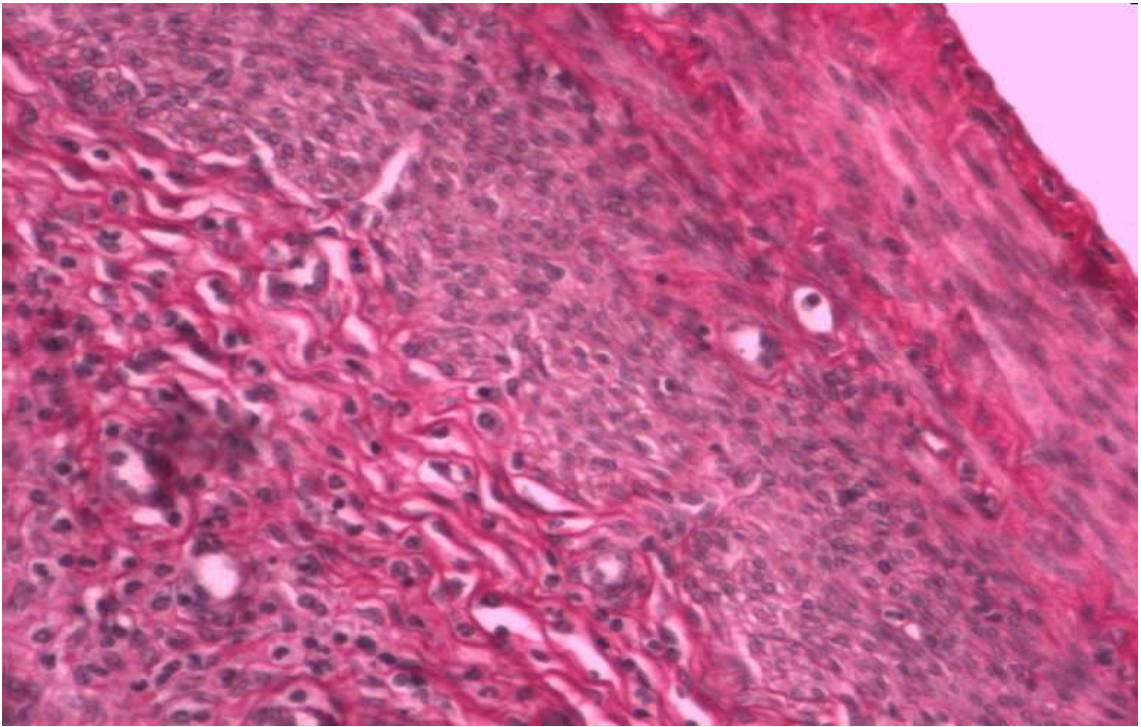


Рисунок 5.2. Матка самки віком 90 діб, отриманої від γ -опромінених щурів. Порушення архітекtonіки колагенових волокон в міометрії. Зabarвлення: за ван Гизон. $\times 200$.

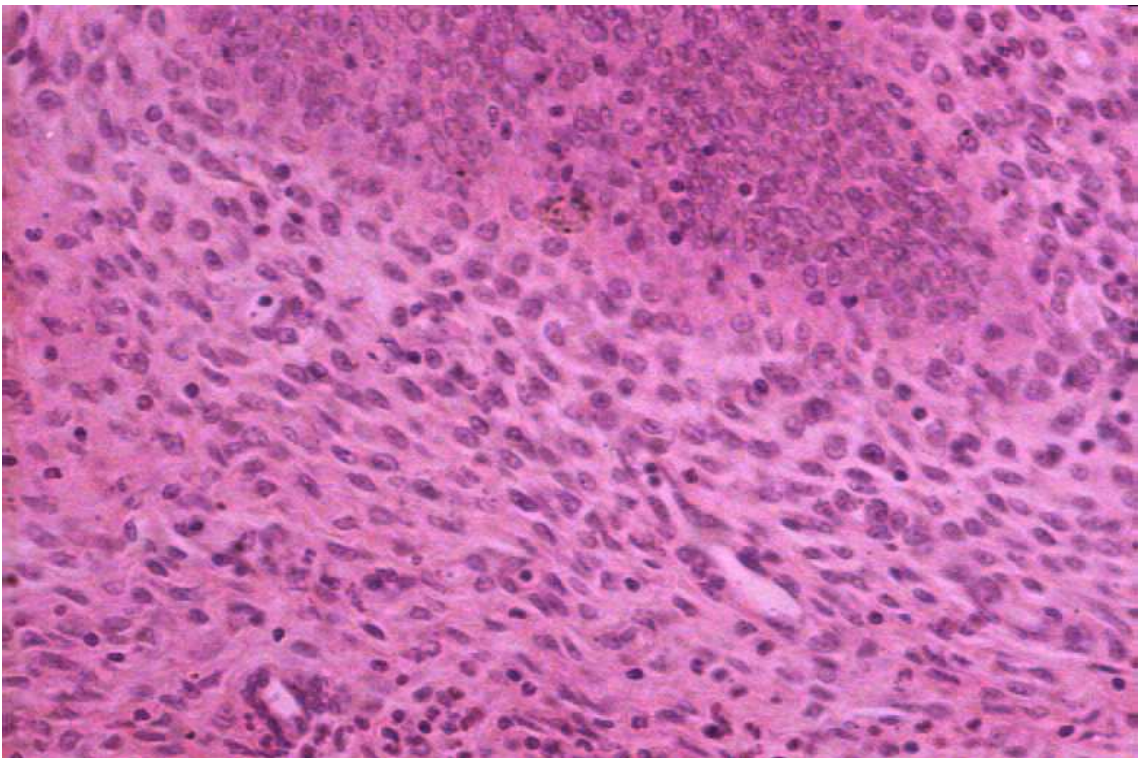


Рисунок 5.3. Матка самки віком 90 діб, отриманої від γ -опромінених щурів. Порушення формування зовнішнього і внутрішнього шарів міометрію. Зabarвлення: гематоксилін-еозин. $\times 200$.

Морфометрична характеристика стінки матки підтвердила виявлені візуально відмінності в будові стінки матки самок-нащадків γ -опромінених щурів на різних етапах постнатального онтогенезу (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Товщина шарів стінки матки самок, отриманих від γ -опромінених щурів

($M \pm m$, $n=7$, мкм)

Вік тварин (доба)	Загальна товщина стінки	Ендо мет рій	Епітелій	Міометрій		
				Загальна товщина	Внутрішній шар	Зовнішній шар
14	277,9 \pm 13,2* ¹	192,4 \pm 8,9* ¹	19,18 \pm 1,2* ¹	88,4 \pm 5,1* ¹	48,1 \pm 3,12* ¹	34,9 \pm 1,71* ¹
30	253,5 \pm 12,2* ¹	146,3 \pm 8,7* ^{1,2}	13,67 \pm 0,98* ^{1,2}	107,6 \pm 6,9* ^{1,2}	57,52 \pm 3,45* ²	47,71 \pm 2,33* ²
45	273 \pm 14,3* ¹	158 \pm 10,8 * ¹	12,4 \pm 0,75	130 \pm 8,5* ²	72 \pm 3,8* ^{1,2}	59 \pm 4,0* ²
60	341 \pm 17,8* ¹⁻²	212 \pm 11,5 * ^{1,2}	14,3 \pm 0,83* ¹	169 \pm 9,6* ²	93 \pm 4,8* ²	76 \pm 5,1* ^{1,2}
90	574,6 \pm 19,7* ¹⁻⁴	322,6 \pm 12,4* ¹⁻⁴	17,16 \pm 0,85* ¹⁻⁴	254,6 \pm 12,3* ¹⁻⁴	139,5 \pm 6,54* ¹⁻⁴	114,07 \pm 5,98* ¹⁻⁴
180	568,3 \pm 21,5* ¹	318 \pm 19,6* ¹	16,7 \pm 0,71* ¹	225 \pm 9,3* ¹	140 \pm 7,2* ¹	117 \pm 5,76* ¹

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними одновіковими самками;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з тридцятьою добою життя;
- *⁴ – $p < 0,05$ порівняно з сорок п'ятою добою життя.

Матка двотижневих щурят-самок мала більш крупні розміри, її стінка була майже в півтора рази товща, ніж у інтактних тварин цього ж віку, причому співвідношення товщини ендометрія до міометрія зсувалось на користь ендометрію і складало 2,2. В подальшому онтогенезі піддослідних тварин було виявлено значне відставання деяких морфометричних показників у віці 1 місяць. Якщо у інтактних тварин цього віку стінка матки потовщувалась більш ніж у 2 рази порівняно з 2-тижневими, то в піддослідній групі цей показник становив лише 0,9. Цей факт співвідноситься з попереднім припущенням щодо гормонального впливу материнського організму, оскільки в цій експериментальній групі організм матері підлягав попередньому опроміненню.

Ця ж закономірність торкалась висоти епітелію та ендометрію взагалі, проте майже не відбивалась на розвитку міометрію. Його товщина у двотижневих самок була майже в 1,5 рази більшою, ніж у інтактних тварин цього ж віку і далі прогресивно зростала, так що у статевозрілих самок була майже в 3 рази більша, ніж у двотижневих щурят. Таке ж потовщення м'язової оболонки спостерігалось і у інтактних тварин (див. табл. 5.1). Проте цей процес протікав нерівномірно у шарах міометрію: якщо зовнішній шар збільшився у 3,2 рази, то внутрішній – лише у 2,9.

Загалом матка тримісячних самок у стадії дієструс виглядала більш розвиненою, ніж у одновікових тварин контрольної групи. Загальна товщина її стінки у 1,4 рази переважала інтактну, ендометрію – у 1,4 рази. Слід зауважити, що у межах одного віку однієї досліджуваної групи морфометричні показники були досить неоднозначними і коливались у певних межах. Проте розмах цих коливань був значно більшим у нащадків опромінених тварин. Виявлена морфологічна картина може бути ознакою як місцевих порушень морфогенезу тканин стінки матки, так і порушень гормональної регуляції їх функціонування. На користь останнього свідчать наші роботи, в яких встановлені порушення функціональної активності нейросекреторних клітин гіпоталамусу, базофільних аденоцитів гіпофізу

(див. розділ б). Таким чином, опромінення самців і самок щурів перед спарювання викликає порушення формування матки в ранньому постнатальному онтогенезі їх нащадків першого покоління.

Надалі, у самок, отриманих від γ -опромінених щурів дослідили кінетику клітинних популяцій в постнатальному онтогенезі (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Функціональна активність ядер клітин тканин матки самок-нащадків γ -опромінених щурів

(M \pm m, n=7, %)

Вік тварин (доба)	Ядра епітеліоцитів			Ядра міоцитів		
	Активні	Проміжні	Неактивні	Активні	Проміжні	Неактивні
14	24,1 \pm 1,2* ¹	20,1 \pm 0,9* ¹	55,8 \pm 1,9* ¹	41,2 \pm 1,6* ¹	37,4 \pm 1,29* ¹	21,4 \pm 1,11
30	23,1 \pm 1,1* ¹	19,8 \pm 0,87* ¹	57,1 \pm 1,75* ¹	42,6 \pm 1,53* ¹	36,7 \pm 1,27* ¹	20,7 \pm 0,98
45	25,3 \pm 1,1* ¹	21,4 \pm 1,1* ¹	53,3 \pm 1,38* ¹	43,1 \pm 1,38* ¹	35,6 \pm 1,17* ¹	21,3 \pm 0,86* ¹
60	41,7 \pm 1,8* ^{1,2}	11,2 \pm 0,83* ²	47,1 \pm 1,24* ^{1,2}	54,8 \pm 1,4* ^{1,2}	24,8 \pm 1,1* ²	20,4 \pm 0,95* ¹
90	68,6 \pm 2,3 * ¹⁻⁴	4,1 \pm 0,17* ¹⁻⁴	27,3 \pm 1,1* ¹⁻⁴	59,3 \pm 1,53* ¹⁻⁴	26,5 \pm 1,11* ^{3,4}	14,2 \pm 0,63* ¹⁻⁴
180	41,3 \pm 1,9* ^{1,2}	27,3 \pm 1,1* ^{1,2}	31,4 \pm 1,27* ^{1,2}	42,8 \pm 1,51* ^{1,2}	33,6 \pm 1,35* ^{1,2}	23,6 \pm 0,89* ^{1,2}

Примітки:

- *¹ – p<0,05 порівняно з інтактними одновіковими самками;
- *² – p < 0,05 порівняно з попереднім терміном спостереження;
- *³ – p < 0,05 порівняно з тридцятьою добою життя;
- *⁴ – p < 0,05 порівняно з сорок п'ятою добою життя.

Встановлено, що у самок, отриманих від γ -опромінених щурів, вікові коливання активності ядер епітеліоцитів, міоцитів і клітин сполучної тканини зазнають істотних якісних та кількісних зрушень. Зокрема, на відміну від інтактних, у нащадків γ -опромінених щурів на 14-ту та на 30-ту добу життя кількість епітеліоцитів з активними і з проміжною активністю ядрами була майже однаковою, кількість клітин з неактивними ядрами мала тенденцію до зростання. На відміну від інтактних, зростання кількості епітеліоцитів з активними ядрами розпочиналося не з 30-ої по 45-ту, а з 45-ої по 60-ту добу життя. По-перше, перерозподіл клітин відбувався в більшій мірі за рахунок епітеліоцитів з проміжною активністю, в меншій мірі – з низькою активністю ядер.

У віці 90 діб зберігалася популяція епітеліоцитів з неактивними ядрами, при цьому кількість клітин з проміжною активністю ядер була мінімальною. Нарешті, на відміну від інтактних шестимісячних самок, у самок, отриманих від γ -опромінених щурів при досягненні 180-ти денного віку зменшувалась кількість епітеліоцитів з активними ядрами, збільшувалась популяція клітин з проміжною активністю ядер і мала тенденцію до зростання кількість клітин з неактивними ядрами.

У свою чергу істотними були зрушення і в структурі популяції міоцитів. У самок-нащадків γ -опромінених щурів було менше міоцитів з високою активністю, у віці 14, 30 та 45 діб; більше з низькою активністю. Зростання кількості міоцитів з активними ядрами спостерігали на 60-ту добу життя. Слід зазначити, що кількість міоцитів з активними ядрами не досягала показників інтактних самок на жодному етапі спостереження. Як і у випадку з епітеліоцитами на шостому місяці життя спостерігали пригнічення функціональної активності ядер гладких міоцитів, що виявилось зменшенням кількості міоцитів з активними ядрами і збільшенням кількості з неактивними (табл. 5.6).

Нарешті, щодо клітин сполучної тканини, то зрушення функціональної активності їх ядер були мінімальними, порівняно з епітеліоцитами та

міоцитами. Так, кількість клітин з неактивними ядрами була вищою на 45-ту добу життя під час максимальної активності процесів статевого дозрівання. Останнє може свідчити про наявність в частині клітин нестабільності генетичного апарату, яка проявляється під час фізіологічних перевантажень. Кількість клітин з проміжною та високою активністю ядер не відрізнялася від показників інтактних самок на всіх досліджуваних етапах онтогенезу.

Таблиця 5.6

**Функціональна активність ядер клітин сполучної тканини матки
самок-нащадків γ -опромінених щурів**

(M \pm m, n=7, %)

Вік тварин (доба)	Активні	Проміжні	Неактивні
14	64,1 \pm 2,93	16,3 \pm 0,7* ¹	19,6 \pm 0,39
30	65,8 \pm 2,78	15,7 \pm 0,75	18,5 \pm 0,61* ¹
45	71,4 \pm 2,65* ¹	15,3 \pm 0,59* ¹	13,3 \pm 0,51* ^{1, 2}
60	80,1 \pm 2,81* ²	14,5 \pm 0,45* ¹	5,4 \pm 0,17* ^{1, 2}
90	80,4 \pm 2,73* ³⁻⁴	12,9 \pm 0,41* ¹⁻⁴	6,7 \pm 0,18* ¹⁻⁴
180	79,6 \pm 2,68	10,2 \pm 0,25* ^{1, 2}	10,2 \pm 0,31* ²

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними одновіковими самками;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з тридцятьою добою життя;
- *⁴ – $p < 0,05$ порівняно з сорок п'ятою добою життя.

Виявлені порушення морфогенезу матки в постнатальному онтогенезі самок-нащадків γ -опромінених щурів можуть спричиняти порушення перебудови матки під час вагітності. Тому дослідили структуру популяції міоцитів та клітин сполучної тканини в стінці матки вагітних самок-нащадків інтактних та γ -опромінених щурів (табл. 5.7).

Динаміка змін функціональної активності ядер клітин тканин

матки вагітних самок

(M±m, n=7, %)

Група самок	До ба вагітності	Ядра міоцитів			Ядра клітин сполучної тканини		
		Активні	Проміжні	Неактивні	Активні	Проміжні	Неактивні
Інтактні	3	54,1±2,1	40,3±0,45	5,6±0,25	80,7±3,28	11,2±0,61	8,1±0,48
	10	83,6±2,88	15,1±0,68	1,3±0,1	91,3±4,5	4,8±0,19	3,9±0,09
	17	89,7±2,95	9,8±0,72	0,5±0,01	90,4±4,56	7,5±0,25	2,1±0,08
Нащадки опроміненних	3	55,1±2,88	41,2±2,7	3,7±0,15* ¹	80,5±3,5	5,3±0,21* ¹	14,2±0,5* ¹
	10	65±3,1* ^{1,2}	16,4±0,81* ²	18,6±0,93* ^{1,2}	82,1±3,28	5,1±0,23	12,8±0,51* ¹
	17	71,1±3,2* ¹	15,3±0,53* ¹	13,6±0,52* ^{1,2}	83,4±3,46	3,2±0,25* ^{1,2}	13,4±0,62* ¹

Примітки:

- *¹ – p<0,05 порівняно з інтактними вагітними самками;
- *² – p<0,05 порівняно з попереднім терміном вагітності.

У вагітних самок, отриманих від γ -опроміненних щурів, на третю добу вагітності частка міоцитів з різною активністю ядер відповідає показникам інтактних вагітних самок. Але на десяту добу вагітності кількість міоцитів з активними ядрами була меншою на 22,2 %, на 17-ту добу – на 20,7 %.

Паралельно з цим зростала кількість міоцитів з неактивними ядрами. На десяту добу вагітності їх було більше в 14 разів, на сімнадцяту добу різниця між самками-нащадками інтактних і γ -опромінених щурів ще більше зростала.

У свою чергу кількість клітин сполучної тканини з активними ядрами на десяту добу вагітності була меншою на 10,1%, а на третю і сімнадцяту доби не відрізнялась від показників інтактних вагітних самок. Слід зазначити, що клітин з неактивними ядрами також було більше, ніж у інтактних вагітних самок.

Таким чином, у самок, отриманих від γ -опромінених щурів, структура популяції міоцитів та клітин сполучної тканини під час вагітності зазнає істотних зрушень, що може спричинити розлади перебудови матки та її функцій під час вагітності та при пологах.

Таким чином, фракціоноване γ -опромінення самців і самок перед спарюванням спричиняє порушення формування матки їх нащадків першого покоління. В основі цього можуть лежати дисбаланс в структурі клітинних популяцій епітелію, міоцитів. Зменшення кількості клітин епітелію та міоцитів з високою функціональною активністю ядер, при майже незмінній активності ядер клітин сполучної тканини, призводить до порушення міжклітинних та міжтканинних взаємовідносин, що і спричиняє порушення морфогенезу матки в постнатальному онтогенезі. Слід зазначити, що епітелій та міоцити більш чутливо реагують змінами функціональної активності ядер на зміну етапу статевого дозрівання.

5.2 Стан тіол-дисульфідної системи міометрія самок, отриманих від γ -опромінених щурів

Виявлені порушення морфогенезу матки в постнатальному онтогенезі самок-нащадків γ -опромінених щурів можуть спричиняти розлади її функцій, зокрема скоротливої діяльності. Але для більш повного розуміння механізмів

порушень становлення структури та функції матки самок-нащадків γ -опромінених щурів необхідно дослідити динаміку змін тіол-дисульфідної системи у матці в постнатальному онтогенезі. Така необхідність може бути обґрунтована з декількох позицій. По-перше, існують поодинокі роботи присвячені змінам тіол-дисульфідної системи міометрію при дії малих доз радіації. Роботи, присвячені змінам тіол-дисульфідної системи в онтогенезі нащадків γ -опромінених тварин, нами не виявлені, хоча компоненти цієї системи беруть участь в забезпеченні скоротливій діяльності матки. По-друге, стан тіол-дисульфідної системи характеризує стан неспецифічної резистентності організму в цілому, а зрушення рівноваги в тіол-дисульфідній системі крові відбиваються на стані тіол-дисульфідної системи в окремих органах. По-третє, в попередніх дослідженнях була встановлена роль тіол-дисульфідної системи в структурних зрушеннях інших органах, зокрема в печінці (в поколіннях опромінених щурів). Виходячи з цього з'ясували стан тіол-дисульфідної системи міометрію на різних етапах постнатального онтогенезу самок, отриманих від γ -опромінених попередників.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у інтактних самок на різних етапах статевого дозрівання тіол-дисульфідне співвідношення не зазнає істотних зрушень, хоча в деякі терміни спостереження відбувалися коливання вмісту сульфгідрильних і дисульфідних груп у міометрії (табл. 5.8).

У чотирнадцятиденних щурів, тобто на момент завершення раннього постнатального періоду міометрій характеризується високим вмістом, як сульфгідрильних так і дисульфідних груп. На 30 добу життя відбувалося зменшення вмісту сульфгідрильних груп порівняно з попереднім терміном спостереження на 10,5 %, що може бути ознакою їх інтенсивного використання на початку статевого дозрівання. Але стабільність в тіол-дисульфідній системі не порушувалась, про що свідчила відсутність статистично достовірних змін співвідношення сульфгідрильних груп до дисульфідних. На піку статевого дозрівання у 45-денних самок відбувалося

зростання вмісту сульфгідрильних груп порівняно з попереднім терміном спостереження на 10,2 %, при стабільних значеннях вмісту дисульфідних груп та їх співвідношення до сульфгідрильних.

Таблиця 5.8

Вміст сульфгідрильних і дисульфідних груп в міометрії інтактних невагітних самок

($M \pm m$, $n=7$, ум.од.)

Вік тварин (доба)	SH-групи	SS-групи	SH/SS співвідношення
14	50,4 ± 0,9	15,1±0,38	3,36±0,12
30	45,1 ± 0,6* ¹	14,2±0,29	3,19±0,1
45	49,7 ± 0,69* ¹	14±0,41	3,57±0,09
60	42,3±0,56	12,1±0,38	3,5±0,08
90	36 ± 0,68* ^{1, 2, 3}	10,3±0,1* ^{1, 2, 3}	3,58±0,2
180	35,8±0,55	10,4±0,97	3,44±0,18

Примітки:

1. *¹ – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження;
2. *² – $p < 0,05$ порівняно з тридцятьою добою життя;
3. *³ – $p < 0,05$ порівняно з сорок п'ятою добою життя.

Нарешті, з досягненням статевої зрілості спостерігалось зменшення вмісту як сульфгідрильних, так і дисульфідних груп, відповідно на 27,6 % та 26,4 %. При цьому їх співвідношення зберігалось на рівні 45-денних щурів. Коливання вмісту сульфгідрильних груп на різних стадіях статевого дозрівання відображають їх активну участь у статевому дозріванні, перебудові міометрію і забезпечуються їх високою функціональною активністю і різноманітністю процесів, в яких вони приймають участь. Привертає увагу стабільність вмісту дисульфідних груп у міометрії та

стабільність тіол-дисульфідного співвідношення при досягненні тваринами шестимісячного віку.

У свою чергу, у самок, отриманих від γ -опромінених щурів, ми спостерігали, як кількісні відмінності вмісту сіркомістких груп у міометрії, так і дещо іншу їх вікову динаміку (табл. 5.9).

Таблиця 5.9

**Вміст сульфгідрильних і дисульфідних груп у міометрії самок,
отриманих від γ -опромінених тварин**

($M \pm m$, $n=7$, ум.од.)

Вік тварин (доба)	SH-групи	SS-групи	SH/SS співвідношення
14	48,3±0,49	21,9±0,62	2,22±0,05* ²
30	33,3±0,95* ^{1,2}	17,7±0,56* ^{1,2}	1,9±0,08* ²
45	40,1±0,83* ^{1,2}	19,1±0,69* ²	2,12±0,09* ²
60	34,6±0,95	12,5±0,86	2,78±0,08
90	25,9±0,83* ¹⁻⁴	9,1±0,6* ^{1,3,4}	2,99±0,05* ¹⁻⁴
180	24,8±0,98	9,7±0,45	2,56±0,08

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними одновіковими самками;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з тридцятьою добою життя;
- *⁴ – $p < 0,05$ порівняно з сорок п'ятою добою життя.

У період з 14-ої по 30-ту добу життя виявлено зменшення вмісту сульфгідрильних груп на 31,1 %. З 30-ої по 45-ту їх вміст зростав на 20,4 % і до 90-ої доби знижувався на 35,4 %. Нарешті, у шестимісячних самок спостерігали зменшення тіол-дисульфідного співвідношення на 14,4% переважно за рахунок зростання вмісту дисульфідних груп. Такі зрушення ілюструють, на нашу думку, нестабільність в тіол-дисульфідній системі міометрію нащадків опромінених щурів. На користь останнього вказує

зменшення вмісту дисульфідних груп на 30-ту добу життя на 19,2 %, порівняно з 14-ою. Зменшення вмісту дисульфідних груп на фоні зменшення вмісту сульфгідрильних може бути ознакою денатураційних змін білкових молекул. У підсумку відбувалися і вікові коливання тіол-дисульфідного співвідношення в міометрії самок отриманих від опромінених щурів.

Слід звернути увагу і на те, що тіол-дисульфідне співвідношення в міометрії у нащадків опромінених щурів, порівняно з інтактними, було нижчим на всіх досліджуваних етапах онтогенезу.

У нащадків опромінених тварин при досягненні репродуктивного віку стан тіол-дисульфідної системи відрізнявся від інтактних тварин. Відомо, що радіаційно-індуковані пошкодження статевих клітин можуть реалізовуватись у потомства в процесі індивідуального розвитку. Фенотипічно останнє проявляється фізіологічною неповноцінністю потомства першого покоління опромінених ссавців, зокрема зниженням стійкості до впливу несприятливих факторів екзогенної та ендогенної природи, функціональними зрушеннями. Отже виявлені зміни в тіол-дисульфідній системі можуть бути проявами радіаційно-індукованих ушкоджень генетичного апарату. Зменшення вмісту сульфгідрильних груп може відбуватися за рахунок зменшення надходження глутатіону в міометрій, з його інтенсивним використанням, враховуючи короткий за часом естральний цикл у щурів.

Можливо це пов'язане зі зменшенням реакційної здатності сульфгідрильних груп білкових молекул. Останнє можливе або при зміні їх мікрооточення, або за рахунок конформаційних перебудов білкових молекул і маскуванню SH-груп. При цьому навряд чи SH-групи утворюють додаткові внутрішньомолекулярні зв'язки між собою, адже вміст в міометрії дисульфідних груп не підвищувався. Останнє може вказувати на відсутність активації вільнорадикального окислення в міометрії, адже в такому випадку зменшення вмісту SH-груп супроводжувалося б зростанням кількості SS-груп. Таким чином, тіол-дисульфідне співвідношення у невагітних самок,

отриманих від опромінених тварин, було нижчим за показники інтактних тварин на 16,4 % за рахунок SH-груп.

Виявлені зрушення в тіол-дисульфідній системі міометрію можуть бути місцевими проявами загального, на рівні всього організму, дисбалансу цієї системи, що спостерігається практично на всіх етапах онтогенезу частини нащадків опромінених тварин. Не виключено в даному випадку і існування гормонального дисбалансу, пов'язаного з опроміненням попередників досліджуваних самок, який у свою чергу викликає функціональні розлади в репродуктивній системі та розлади адаптації. Саме розладом адаптації, на нашу думку, можна вважати зміни в тіол-дисульфідній системі вагітних самок, отриманих від опромінених попередників (табл. 5.10).

Таблиця 5.10

Стан тіол-дисульфідної системи матки у вагітних самок

($M \pm m$, $n=7$, ум.од.)

Група	Доба вагітності	SH-групи	SS-групи	SH/SS співвідношення
Інтактні	3	44,8±0,65	14,1±0,38	3,17±0,11
	10	59,8±0,68	14,5±0,31	4,12±0,12
	17	65,1±0,72	14,9±0,54	4,42±0,15
Нащадки опромінені щурів	3	25,6±0,34* ¹	9,3±0,48* ¹	2,77±0,09* ¹
	10	24,9±0,29* ¹	10,1±0,52* ¹	2,48±0,09* ^{1, 2}
	17	24,2±0,54* ¹	12,1±0,43* ^{1, 2}	2,02±0,07* ^{1, 2}

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними вагітними самками;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном вагітності.

На відміну від інтактних вагітних самок, у них не відбувалося зростання кількості SH-груп міометрію. Поруч зі збільшенням вмісту SS-груп тіол-дисульфідне співвідношення знижувалося і було майже вдвічі нижчим, ніж у інтактних вагітних самок. Тобто у самок, отриманих від опромінених щурів, не відбувається належного забезпечення перебігу вагітності тіоловими сполуками. Останнє може негативно відобразитись на стані міометрію і призвести до порушень скоротливої діяльності матки.

Таким чином, у інтактних самок щурів під час вагітності в міометрії зростає вміст сульфгідрильних груп і підвищується тіол-дисульфідне співвідношення. Перебіг вагітності у опромінених самок відбувається на тлі дисбалансу в тіол-дисульфідній системі міометрію, що проявляється значним зростанням вмісту дисульфідних груп. У самок, отриманих від опромінених щурів, не відбувається належного забезпечення перебігу вагітності тіоловими сполуками, що проявляється відсутністю зростання вмісту в міометрії сульфгідрильних груп і зменшенням рівня тіол-дисульфідного співвідношення.

Таким чином, всі етапи статевого дозрівання у нащадків опромінених щурів відбувалися на тлі дисбалансу в тіол-дисульфідній системі, що може негативним чином вплинути на структуру міометрію та його функціональні властивості. Враховуючи роль тіолових сполук в механізмах скорочення гладких м'язових клітин міометрію, в нейрогуморальній регуляції скоротливої діяльності матки, радіаційно-індуковані зрушення в тіол-дисульфідній системі міометрію можуть створювати передумови для виникнення розладів скоротливої діяльності матки.

Отже, γ -опромінення самців і самок щурів перед спарюванням призводить до змін в тіол-дисульфідній системі їх нащадків першого покоління на всіх етапах статевого дозрівання, що проявляється зменшенням кількості сульфгідрильних і збільшенням кількості дисульфідних груп в міометрії. Враховуючи те, що значна кількість ферментів є тіолзалежними, а також роль тіолових сполук в забезпеченні поділу клітин, виявлені розлади

можуть сприяти порушенням морфогенезу тканин та органів в постнатальному онтогенезі нащадків γ -опромінених щурів.

5.3. Метаболізм біополімерів сполучної тканини матки самок, отриманих від γ -опромінених щурів

Враховуючи важливість перебудови сполучнотканинної стромі міометрію для забезпечення скоротливої діяльності матки, а також зрушення складу клітинних популяцій в постнатальному онтогенезі самок-нащадків γ -опромінених щурів, дослідили особливості обміну біополімерів сполучної тканини.

У результаті проведених досліджень встановлено, що на досліджуваних нами етапах постнатального онтогенезу інтактних самок кількість гексуронових кислот в гомогенатах матки не зазнає істотних зрушень, що вказує на стабільність складу і метаболізму основної речовини сполучної тканини. Також стабільна кількість пептидозв'язаного оксипроліну в гомогенатах тканин матки, що свідчить про однакову інтенсивність розпаду новоствореного колагену (табл. 5.11).

Перебудова сполучної тканини відбувається переважно за рахунок розпаду зрілого колагену. На користь останнього свідчить зростання вмісту вільного оксипроліну в гомогенатах матки на 30-ту та 45-ту добу життя. При цьому збільшується і кількість білковозв'язаного оксипроліну, який є найчутливішим маркером біосинтезу колагену. Внаслідок того, що зростає і вміст вільного оксипроліну і вміст білковозв'язаного оксипроліну, їх співвідношення, яке характеризує баланс між утворенням і розпадом колагену, залишається незмінним.

Таким чином, поряд зі змінами структури популяцій клітин сполучної тканини відбувається посилення інтенсивності метаболізму біополімерів сполучної тканини стінки матки. У сукупності це забезпечує перебудову

стілки матки в постнатальному онтогенезі, зокрема, під час статевого дозрівання.

Таблиця 5.11

**Обмін біополімерів сполучної тканини міометрію на різних етапах
постнатального онтогенезу інтактних самок
($M \pm m$, $n=7$, мкмоль/г тканин)**

Вік тварин (доба)	Оксипролін			БЗО/ВО	Гексууроно ві кислоти
	вільний	пептидо зв'язаний	білково зв'язаний		
14	15,4±0,48	8,9±0,65	48,8±1,25	3,17±0,12	43±1,5
30	18,9±0,53* ¹	9,4±0,6	62,4±1,55* ¹	3,3±0,11	44,8±1,53
45	20,8±1,1	10,1±0,83	67,9±1,53	3,25±0,14	45,3±1,68
60	15,3±0,6* ^{1,3}	9,9±0,8	51,7±1,5* ¹⁻³	3,31±0,16	44,1±1,45
90	17,2±0,76	9,7±0,73	54,3±1,48	3,21±0,16	44,5±1,8
180	17,6±0,71	9,9±0,75	53,8±1,3	3,12±0,11	43,9±1,83

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з тридцятьою добою життя;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з сорок п'ятою добою життя.

У свою чергу, у самок, отриманих від γ -опромінених щурів, поруч зі змінами структури клітинних популяцій сполучної тканини матки спостерігали і розлади метаболізму біополімерів сполучної тканини в постнатальному онтогенезі. В гомогенатах міометрію 45-ти денних самок зростає кількість пептидозв'язаного оксипроліну на 16,3 %, з досягненням максимуму на 60-ту добу. В ці ж терміни зростає кількість гексуронових

кислот, що свідчить у першому випадку – про більш інтенсивне руйнування новоствореного «молодого» колагену, в другому випадку про порушення обміну біополімерів основної речовини сполучної тканини (табл. 5.12).

Таблиця 5.12

Обмін біополімерів сполучної тканини міометрію на різних етапах постнатального онтогенезу самок-нащадків γ -опромінених щурів

($M \pm m$, $n=7$, мкмоль/г тканин)

Вік тварин (доба)	Оксипролін			БЗО/ВО	Гексуронові кислоти
	вільний	пептидо зв'язаний	білково зв'язаний		
14	15,7±0,69	9,1±0,53	49,2±1,34	3,13±0,13	42,1±1,43
30	16,5±0,78* ¹	9,4±0,54	49,7±1,21* ¹	3,01±0,11	44,5±1,59
45	17,4±0,77* ¹	15,6±0,9* ^{1, 2}	63,8±1,63* ²	3,68±0,14* ^{1, 2}	53,8±1,6* ¹
60	18,1±0,88* ¹	17,3±0,98* ¹	69,7±1,68* ^{1, 2}	3,85±0,12* ¹	56,1±1,39* ¹
90	17,8±0,76	12,7±0,73* ¹⁻⁴	66,2±1,41* ^{1, 3}	3,72±0,16* ^{1, 3}	51,2±1,53* ^{1, 3}
180	18,8±0,91	11,5±0,55	51,2±1,59* ²	2,72±0,11* ^{1, 2}	46,3±1,28

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними одновіковими самками;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з тридцятью добою життя;
- *⁴ – $p < 0,05$ порівняно з сорок п'ятью добою життя.

Зростання активності обміну біополімерів сполучної тканини матки у самок-нащадків γ -опромінених щурів розпочинається теж на 45-ту добу

життя. Але кількість білковозв'язаного оксипроліну зростає більш значно, ніж у інтактних самок. У результаті цього співвідношення БЗО/ВО зсувається в бік новоутворення колагену. Як виявлено при гістологічних дослідженнях (див. рис. А.15, А.16) у самок, отриманих від γ -опромінених щурів, виявлені порушення формування сполучнотканинної стромы, накопичення більшої кількості колагенових волокон, порушення їх архітекtonіки. Останнє узгоджується з виявленими зрушеннями обміну біополімерів сполучної тканини. Адже продукти розпаду новоствореного колагену активують фібробласти до синтезу колагену. З іншого боку, зростання вмісту в гомогенатах білковозв'язаного оксипроліну може свідчити, що новостворений колаген має зрушення у будові, тому і підлягає розпаду. В такому випадку є передумови для замкнення патологічного кола.

У свою чергу, порушення обміну біополімерів основної речовини сполучної тканини можуть спричиняти розлади її проникності для поживних речовин, що сприяє порушенням функціонуванням клітин сполучної тканини.

Нарешті ми дослідили обмін біополімерів сполучної тканини в стінці матки вагітних самок, отриманих від γ -опромінених щурів. Встановлено, що при перебудові матки під час вагітності у самок-нащадків γ -опромінених щурів активація біосинтезу колагену зростає не на третю, а на десятю добу вагітності. На сімнадцяту добу вагітності не відбувається зменшення вмісту білковозв'язаного оксипроліну в міометрії. У сукупності це свідчить про затримку перебудови сполучнотканинної стромы, незавершеність перебудови наприкінці вагітності.

На відміну від інтактних самок в гомогенатах матки самок-нащадків γ -опромінених щурів містилося значно більше пептидозв'язаного оксипроліну, що також свідчить на користь порушень перебудови сполучнотканинної стромы під час вагітності. Нарешті, на відміну від інтактних тварин, не зазнає змін, порівняно з невагітними самками, вміст гексуранових кислот, що може

бути ознакою неналежної перебудови основної речовини сполучної тканини під час вагітності (табл. 5.13).

Таблиця 5.13

Обмін біополімерів сполучної тканини міометрію під час вагітності у самок-нащадків інтактних і γ -опромінених щурів
($M \pm m$, $n=7$, мкмоль/г тканин)

Група тварин	Доба вагітності	Оксипролін			БЗО/ВО	Гексуро нові кислоти
		вільний	пептидо зв'язаний	білково зв'язаний		
Інтактні	3	19,3±0,89	10,1±0,65	62,9±1,68	3,26±0,15	47,1±1,43
	10	20,4±0,93	12,3±0,64	68,9±1,69	3,38±0,14	53,9±1,6
	17	20,7±0,9	11,3±0,68	61,8±1,75	3,04±0,17	45,1±1,58
Нашадки γ -опромінених	3	19,8±0,81	13,1±0,48 ^{*1}	67,3±1,79	3,41±0,15	51,8±1,51
	10	22,1±1,01	15,5±0,51 ^{*1,2}	71,6±1,72	3,25±0,15	54,5±1,42
	17	19,7 ±0,97	15,6 ±0,44 ^{*1}	69,8 ±1,64 ^{*1}	3,54±0,12 ^{*1}	52,3±1,52 ^{*1}

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними вагітними самками;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном вагітності.

Таким чином, у самок-нащадків γ -опромінених щурів в постнатальному онтогенезі спостерігаються порушення обміну біополімерів волокон і основної речовини сполучної тканини. Виявлені зрушення можуть бути однією з причин розладів морфогенезу матки після народження та під час статевого дозрівання. Порушення обміну біополімерів сполучної тканини є

причиною порушень перебудови сполучнотканинної строми стінки матки під час вагітності, що може спричинити порушення функцій матки, зокрема її скоротливої діяльності.

Таким чином встановлено, що фракціоноване γ -опромінення самців та самок в малих дозах перед спарюванням призводить до порушень морфогенезу тканин матки. У їх нащадків спостерігається відставання в статевому дозріванні від інтактних самок, порушуються міжтканинні взаємовідношення в межах органів. Змінюється склад та кінетика клітинних популяцій різних тканин, що оцінено за показниками функціональної активності ядер. Встановлено відмінності морфометричних характеристик матки самок, отриманих від γ -опромінених щурів. Встановлені особливості метаболізму тканин матки самок, отриманих від опромінених щурів. Виявлені структурні і метаболічні зрушення спричиняють розлади скоротливої діяльності матки.

Результати розділу опубліковані в наступних статтях, надрукованих в фахових виданнях.

9. Ульянов В.О. Стан тіол-дисульфідної системи міометрію в онтогенезі нащадків γ -опромінених щурів / В.О. Ульянов // Український медичний альманах. – 2008. – № 1. – С. 155-157.

10. Ульянов В.О. Морфологічні зміни стінки матки у нащадків опромінених попередників / В.О. Ульянов, В.К. Напханюк, Н.О. Горянова // Патологія. – 2008. – № 1. – С. 46-49.

Результати, які містяться в розділі доповідались на наукових форумах.

1. Ульянов В.О. Особливості структури сполучної тканини стінки матки нащадків опромінених щурів / В.О. Ульянов, В.К. Напханюк // Гістологія на сучасному етапі розвитку науки: Науково-практична конференція: матеріали. – Тернопіль: Укрмедкнига.- 2004.- С. 69 - 70.

2. Ульянов В.О. Особенности активности ацетилхолинэстеразы в миометрии потомков опроминенных щурів / В.О. Ульянов // Біофізичні стандарти та інформаційні технології в медицині: конференція: матеріали. – Одеса: Астропринт, 2007. – С. 84.

3. Ulyanov V.O. Age features of the thiol-disulfide system of the myometrium in posterity of the irradiated rats / V.O. Ulyanov // Vedecke myslene inflacniho stoleti-2008: IV mezinarnodni vedecko-prakticka konference: materialy. – Dil 11. Biologicke vedy. Lekarstvi. Telovychova a sport. – Praha: Education and Science, 2008. – S. 51-53.

РОЗДІЛ 6

СТРУКТУРНІ ОСНОВИ ПОРУШЕНЬ НЕЙРОГУМОРАЛЬНОЇ РЕГУЛЯЦІЇ
ФУНКЦІЙ РЕПРОДУКТИВНОЇ СИСТЕМИ γ -ОПРОМІНЕНИХ ЩУРІВ ТА
ЇХ ПОТОМСТВА

Іонізуюче випромінювання та соціальний стрес сьогодні є одними з провідних негативних факторів впливу на людину. Нейроендокринна система, з одного боку, відіграє провідну роль у координації компенсаторно-приспосувальних реакцій організму на дію несприятливих факторів оточуючого середовища, з іншого боку її компоненти самі зазнають пошкоджуючої дії, зокрема іонізуючого випромінювання. Виявлені в попередніх дослідженнях зрушення структури та функцій органів репродуктивної системи можуть бути наслідком як дії несприятливих факторів довкілля, так і наслідками розладів нейрогуморальної регуляції їх функціонування та/або розвитку. Тому важливими є комплексні дослідження радіаційно-індукованих зрушень в органах репродуктивної системи та порушень її регуляції. Виходячи з цього, ми дослідили вплив фракціонованого γ -опромінення на гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозну систему, її морфогенез у постнатальному онтогенезі нащадків γ -опромінених щурів, а також відповідь даної системи на тривалу дію стресогенного чинника у нащадків γ -опромінених щурів.

6.1. Вплив γ -опромінення на морфофункціональні властивості структур
гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи

У попередніх дослідженнях встановлено особливості структурно-функціональних зрушень в матці, викликаних впливом іонізуючої радіації. Важливим для розуміння механізмів виявлених розладів є встановлення ролі

порушень нейрогуморальної регуляції органів зазначеної системи. При цьому принциповими можуть бути такі питання щодо радіаційно-індукованих змін чутливості органів репродуктивної системи до впливу регуляторних систем, пов'язаних з пошкодженням мембран та їх рецепторів. З іншого боку, розлади регуляції можуть бути викликані структурними радіаційно-індукованими зрушеннями в гіпоталамусі та гіпофізі. Виходячи з цього ми дослідили радіаційно-індуковані зрушення в гіпоталамусі, гіпофізі та надниркових залозах статевозрілих самок щурів.

6.1.1 Структурні зрушення в клітинах гіпоталамуса та гіпофіза γ -опромінених статевозрілих самок. Досліджено морфометричні та функціональні показники нейросекреторних клітин супраоптичного, паравентрикулярного та дрібноклітинних ядер гіпоталамуса а також базофільних ендокриноцитів гіпофіза. Спочатку встановлені характеристики зазначених структур у інтактних статевозрілих самок з метою формування груп контролю (табл. 6.1).

Надалі оцінили морфофункціональні зрушення в нейросекреторних клітинах великоклітинних та дрібноклітинних ядер гіпоталамуса та базофільних ендокриноцитах гіпофіза, що викликані дією фракціонованого γ -опромінення в малих дозах. Дослідження проводили при досягненні сумарної дози γ -опромінення 0,5; 0,7 та 1,0 Гр. Для дослідження відбирали самок, які знаходились на стадії дієструс естрального циклу. Слід зазначити, одночасно із забором гіпоталамуса та гіпофіза забирали матку та яєчники опромінених самок. Результати дослідження органів репродуктивної системи цих самок наведені в розділі 3.

У результаті проведених досліджень встановлено, що тривале фракціоноване γ -опромінення викликає пригнічення функціональної активності ядер нейросекреторних клітин ядер гіпоталамуса, а також їх

синтетичної активності (рис. А.17) у порівнянні з інтактними тваринами (рис. А.18).

Таблиця 6.1

**Морфофункціональна характеристика нейросекреторних клітин ядер
гіпоталамуса інтактних самок
($M \pm m$; $n=7$).**

Ядро гіпоталамуса	Площа зрізу ядра, μm^2	Периферійні ядерця, %	Центральні ядерця, %	Хроматофільна субстанція, %
Супраоптичне	$57,9 \pm 2,36$	$47,5 \pm 2,24$	$41,4 \pm 1,12$	$37,1 \pm 1,32$
Паравентрикулярне	$54,1 \pm 2,23$	$47,8 \pm 2,2$	$40,3 \pm 1,58$	$38,2 \pm 1,41$
Дрібноклітинні	$31,2 \pm 1,42$	$44,3 \pm 1,89$	$39,3 \pm 1,28$	$36,4 \pm 1,29$

Слід зазначити, що статистично достовірних змін морфометричних характеристик нейросекреторних клітин при досягненні сумарної дози опромінення 0,5 та 0,7 Гр не відбувалося ні в супраоптичному, ні в паравентрикулярному, ні в дрібноклітинних ядрах. Лише при досягненні сумарної дози опромінення 1,0 Гр спостерігали зрушення морфометричних характеристик нейросекреторних клітин досліджуваних ядер. Зокрема, відбувалося зменшення площі зрізу ядер нейросекреторних клітин супраоптичного ядра на 11,3 %; кількості ядерця розташованих на периферії ядра, на 15,4 %; площі, яку займає хроматофільна субстанція – на 18,3 % (порівняно з інтактними тваринами). Виразність змін у нейросекреторних клітинах паравентрикулярного ядра та дрібноклітинних ядрах опромінених самок, порівняно з інтактними, була майже такою, як і в супраоптичному ядрі (табл. 6.2). Кількість центрально розташованих ядерця не зазнавала

істотних зрушень ні в нейросекреторних клітинах супраоптичного, ні паравентрикулярного ядер, ні дрібноклітинних ядер.

Таблиця 6.2

Радіаційно-індуковані зрушення в нейросекреторних клітинах ядер гіпоталамуса
($M \pm m$; $n=7$).

Ядро гіпоталамуса	Доза опромінення, Гр	Площа зрізу ядра, мкм^2	Периферійні ядерця, %	Центральні ядерця, %	Хроматофільна субстанція (% від площі цитоплазми)
Супраоптичне	0,5	57,1±1,93	47,2±2,11	41,2±1,01	36,8±1,31
	0,7	57±1,89	47,1±2,06	41±1,1	36,4±1,27
	1,0	51,4±1,74* ¹	40,2±1,9* ¹	39,8±1,21	30,3±1,12* ¹
Паравентрикулярне	0,5	53,8±2,05	47,1±2,1	40,4±1,51	37,9±1,32
	0,7	53,2±1,93	46,9±1,87	39,8±1,43	37,2±1,33
	1,0	45,9±1,74* ¹	39,6±1,83* ¹	39,3±1,38	29,7±1,45* ¹
Дрібноклітинні	0,5	31,1±1,31	44,1±1,88	39,1±1,17	36,1±1,21
	0,7	30,9±1,29	43,8±1,73	38,8±1,18	35,4±1,11
	1,0	27,1±1,22* ¹	37,1±1,31* ¹	38,5±1,13	29,1±1,19* ¹

Примітка. *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними самками.

Таким чином, нейросекреторні клітини велико- та дрібноклітинних ядер гіпоталамуса виявилися порівняно резистентними до дії тривалого фракціонованого γ -опромінення. Водночас, пригнічення їх функціональної активності по досягненні сумарної дози опромінення 1,0 Гр, все ж таки може відбиватись на діяльності підпорядкованих органів ендокринної системи, зокрема гіпофіза та яєчників. Виявлені порушення можуть супроводжуватись змінами синтезу та виділення окситоцину, що призводитиме до зрушень скоротливої діяльності матки. З іншого боку радіаційно-індуковані розлади

синтезу окситоцину та вазопресину можуть спричиняти порушення перебігу загального адаптаційного синдрому, якщо розглядати тривалу дію іонізуючої радіації у якості стресогенного чинника.

З огляду на попередні дослідження, проведені в рамках даної роботи, важливою є інформація про стан базофільних ендокриноцитів гіпофіза під впливом іонізуючої радіації. Виходячи з цього, дослідили об'єм ядер та відносну кількість базофільних ендокриноцитів гіпофіза при дії фракціонованого γ -опромінення. Зазначені показники характеризують функціональний стан даних клітин і за ними можна судити про синтез гонадотропних та кортикотропних гормонів.

У результаті проведених досліджень встановлено, що фракціоноване γ -опромінення призводить до структурно-функціональних зрушень в базофільних ендокриноцитах гіпофіза, а також зміни їх кількості (табл. 6.3).

Таблиця 6.3

Радіаційно-індуковані зрушення в базофільних ендокриноцитах гіпофіза
($M \pm m$; $n=7$).

Група тварин	Доза опромінення, Гр	Об'єм ядра, $\mu\text{м}^3$	Відносна кількість клітин, %
Інтактні	–	$38,4 \pm 1,17$	$21,3 \pm 0,75$
Опроміненні	0,5	$38,5 \pm 1,33$	$20,6 \pm 0,66$
	0,7	$37,9 \pm 1,12$	$20,1 \pm 0,68$
	1,0	$34,7 \pm 1,14$ * ^{1,2}	$17,3 \pm 0,42$ * ^{1,2}

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними самками;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з попередньою дозою опромінення.

При досягненні сумарної дози опромінення 1,0 Гр ми спостерігали зменшення об'єму ядер базофільних ендокриноцитів на 10% порівняно з інтактними тваринами. При цьому кількість базофільних ендокриноцитів в

полі зору зменшувалась на 18,8 %, що супроводжувалось зростанням відсотка хромофобних клітин. Слід зазначити, що статистично достовірні відмінності між інтактними тваринами та тваринами опроміненими в сумарній дозі 0,5 та 0,7 Гр не виявлені.

Таким чином структури гіпоталамуса та гіпофіза відповідають на вплив фракціонованого γ -опромінення структурними перебудовами, які можуть свідчити про пригнічення їх функціональної активності. Структурно-функціональні зрушення проявляються як в клітинах гіпоталамуса так і гіпофіза лише при досягненні сумарної дози опромінення 1,0 Гр. Для створення більш повної уяви про відповідь органів ендокринної системи на вплив фракціонованого γ -опромінення необхідно було дослідити структурно-функціональні зрушення в надниркових залозах опромінених самок.

6.1.2. Вплив γ -опромінення на морфофункціональні властивості надниркових залоз. На сьогодні добре досліджені зміни функціональної активності надниркових залоз під впливом на організм ссавців несприятливих факторів довкілля, однак морфологічні зміни в них при опроміненні малими дозами вивчені недостатньо. Дослідження морфологічних зрушень в надниркових залозах за умов тривалої дії іонізуючої радіації в малих дозах дозволить пов'язати між собою структурні та функціональні реактивні зміни, встановити межу функціональних резервів надниркових залоз. У свою чергу, це надасть можливість обґрунтувати шляхи патогенетично спрямованої профілактики радіаційно-індукованих зрушень в організмі у цілому, і в надниркових залозах, зокрема.

Виходячи з цього дослідили вплив фракціонованого γ -опромінення малими дозами на структуру надниркових залоз статевозрілих самок щурів. Після завершення опромінення досліджували морфофункціональні властивості клітин кіркової і мозкової речовини надниркових залоз.

Оцінювали цитоархітекtonіку кіркової та мозкової речовини надниркових залоз, об'єм ядер адренкортикоцитів клубочкової, пучкової та сітчастої зони кори та мозкової речовини.

У результаті проведених досліджень встановлено, що надниркові залози статевозрілої інтактної 3-місячної самки вирізняє чітка архітекtonіка органа: зони кори чітко диференційовані, співвідношення клубочкової, пучкової та сітчастої зон дорівнює приблизно 1:4:6. Клітини кіркової та мозкової речовини розташовані у характерному порядку відповідно до зон. Мікроциркуляторне русло залози розвинене добре, особливо у мозковій речовині та прилеглий до неї сітчастій зоні.

Адренкортикоцити клубочкової зони відносно невеликих розмірів, з відносно низьким цитоплазматично-ядерним співвідношенням, формують нечітко виражені клубочки. Форма клітин переважно полігональна. Цитоплазма світла, помірно оксифільна, неоднорідна, містить прозорі вакуолярні структури різних розмірів, розсіяні по всій цитоплазмі. Ядра клубочкових адренкортикоцитів нормохромні, форма переважно сферична, проте зустрічаються подовжені, овальні, сплюснені (рис. А.19).

Ядерця в переважній більшості ядер не виявляються, проте там, де вони є – чітко візуалізуються і займають як периферійне, так центральне положення. Стромальні елементи представлені поодинокими клітинами фібробластичного ряду. Просвіти синусоїдів дуже вузькі, майже не виявляються. Суданофобна зона чітко відокремлена.

Пучкова зона представлена крупними світлими оксифільними клітинами прямокутної чи полігональної форми, що утворюють тяжі. Цитоплазматично-ядерне співвідношення високе за рахунок об'єму цитоплазми. Цитоплазма неоднорідна, вакуолізована. Ядра часто займають ексцентричне положення в клітині. Ядра сферичної форми, містять переважно диспергований хроматин. Ядерця в більшості ядер чітко візуалізуються. Досить часто зустрічаються 2-ядерні клітини (рис. А.20).

Об'єми ядер коливаються від 90 мкм³ до 161,6 мкм³. Синусоїди з чітко вираженими просвітами тягнуться вздовж пучків адренкортикоцитів.

У сітчастій зоні клітини та ядра стають дрібнішими, тяжі клітин розташовані радіально-сітчасто. Розміри клітин стають більш варіабельними, так само, як і їх структура. Вирізняються крупні клітини з максимально вакуолізованою цитоплазмою та дрібні – з однорідною щільною цитоплазмою (майже без вакуолей). Цитоплазматично-ядерне співвідношення нижче ніж в пучковій, але вище, ніж в клубочковій зоні. Ядра також дуже варіабельні за об'ємами: від 84,4 мкм³ до 119,8 мкм³. Деякі деформовані. Зустрічаються 2-ядерні клітини. Структура хроматину близька до такої в пучковій зоні, тобто диспергована, проте в деяких ядрах визначається доволі різкий рисунок. Синусоїдні гемокапіляри широкі, заповнені еритроцитами і поодинокими лімфоцитами. Кількість стромальних клітин більша, ніж у пучковій зоні.

Мозкова речовина має характерний для цього органу вид: крупні округлі клітини з базофільною цитоплазмою формують клубочково-тяжисті структури, що розташовані поміж судин мікроциркуляторного русла таким чином, що більшість клітин мають безпосередній контакт зі стінкою гемокапіляра. Епінефроцити та норепінефроцити в цих тяжках розташовані групками, мозаїчно (рис. А.21). Перші відрізняються більшими розмірами, світлою неоднорідною цитоплазмою та прозорими ядрами з різко структурованим маргінальним шаром і ядерцями. Норепінефроцити дрібніші, з дещо щільнішою цитоплазмою та ядрами. Досить добре в мозковій речовині розвинена строма у вигляді тонких прошарків сполучної тканини.

Опромінення тварин викликало помітні зміни у структурі залози. Цитоархітектоніка надниркової залози мала загалом невиразний характер. Зони кори не мали чіткого відмежування, в межах зони клітинні тяжі втрачали характерне розташування. Суданофобна зона практично не вирізнялась. Звертало на себе увагу значне погіршення васкуляризації органу. Мікросудини були звуженими, просвіти у клубочковій та пучковій

зонах майже не візуалізувались, а в таких зазвичай повнокровних зонах, як сітчаста та мозкова, були набагато вужчими.

Клубочкова зона невиразно відокремлена від пучкової, дещо ширша від інтактної, можливо за рахунок набряку клітин. Суданофобна зона не виражена (рис. 6.1). Клітини з ознаками гідропічної дегенерації: цитоплазма прозора, містить крупні вакуолі. Ядра більш темні, хромати новий рисунок згладжений, деякі ядра з ознаками пікнозу. Поряд з цим багато клітин містять функціонально активні ядра – прозорі з диспергованим хроматином, вираженим маргінальним шаром та ядерцями. Значну розбіжність ядер за об'ємом демонструють і каріометричні показники: $55,0 - 117,4 \text{ мкм}^3$; при середньому значенні близькому до інтактних тварин.

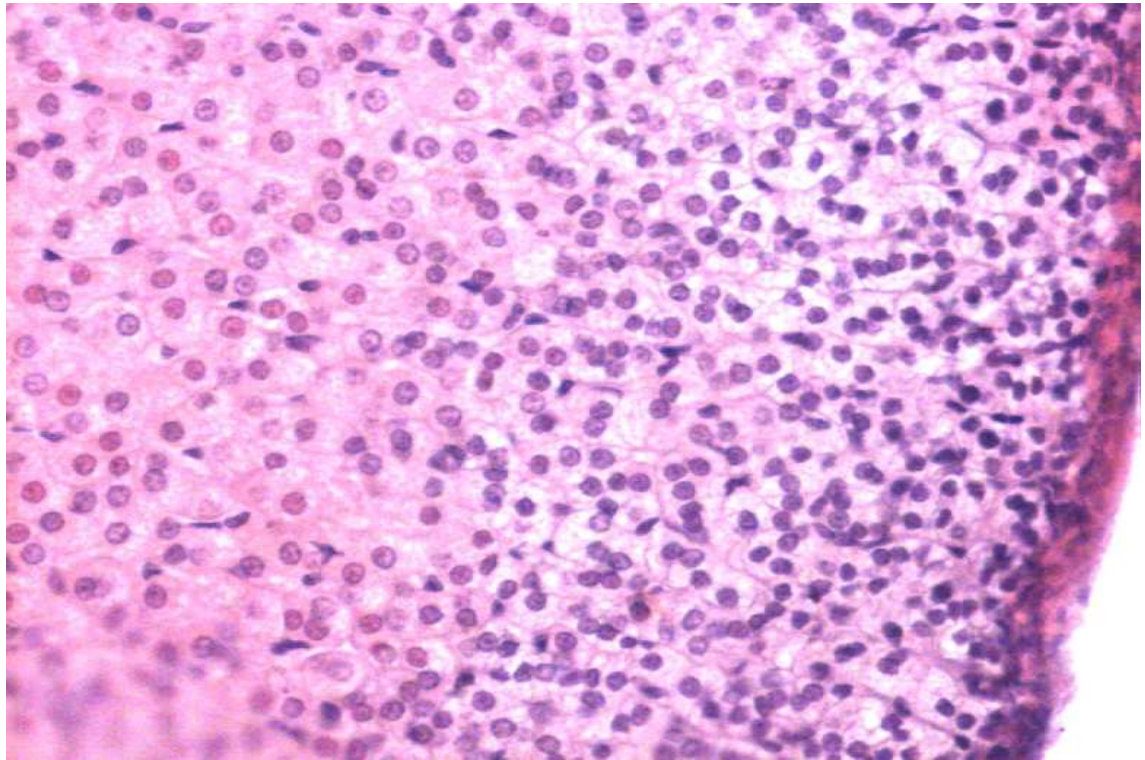


Рис. 6.1. Надниркова залоза статевозрілої опроміненої самки. Порушення будови клубочкової та пучкової зон кори. Забарвлення: гематоксилін-еозин. х 200.

Архітектоніка пучкової зони змінена, адренокортикоцити розміщені загальною масою, без організації в пучки. Синусоїдні капіляри невиразні,

просвіти майже не виявляються. Клітини у більшій масі полігональні, в порівнянні з інтактними мають більш щільну оксифільну цитоплазму, вповнену дрібними прозорими вакуолями (включення ліпідів). Розміри клітин варіюють, як і їх ядер. За даними каріометрії середні значення об'єму ядер у залозах інтактних та опромінених тварин достовірно не відрізняються, проте діапазон коливання у даному випадку набагато більший: 97,0 – 198,6 мкм³. Структура ядер відрізняється більш згладженим хроматиновим рисунком, проте ядерця виявляються. Деякі ядра виявляють ознаки каріорексису. Цитоархітектоніка сітчастої зони також порушена, судини мікроциркуляторного русла розвинені дуже бідно, в порівнянні з інтактними. Звертає на себе увагу помітна інфільтрація вибірково сітчастої зони клітинами лімфоцитарної, гістіоцитарної, природи (рис. 6.2).

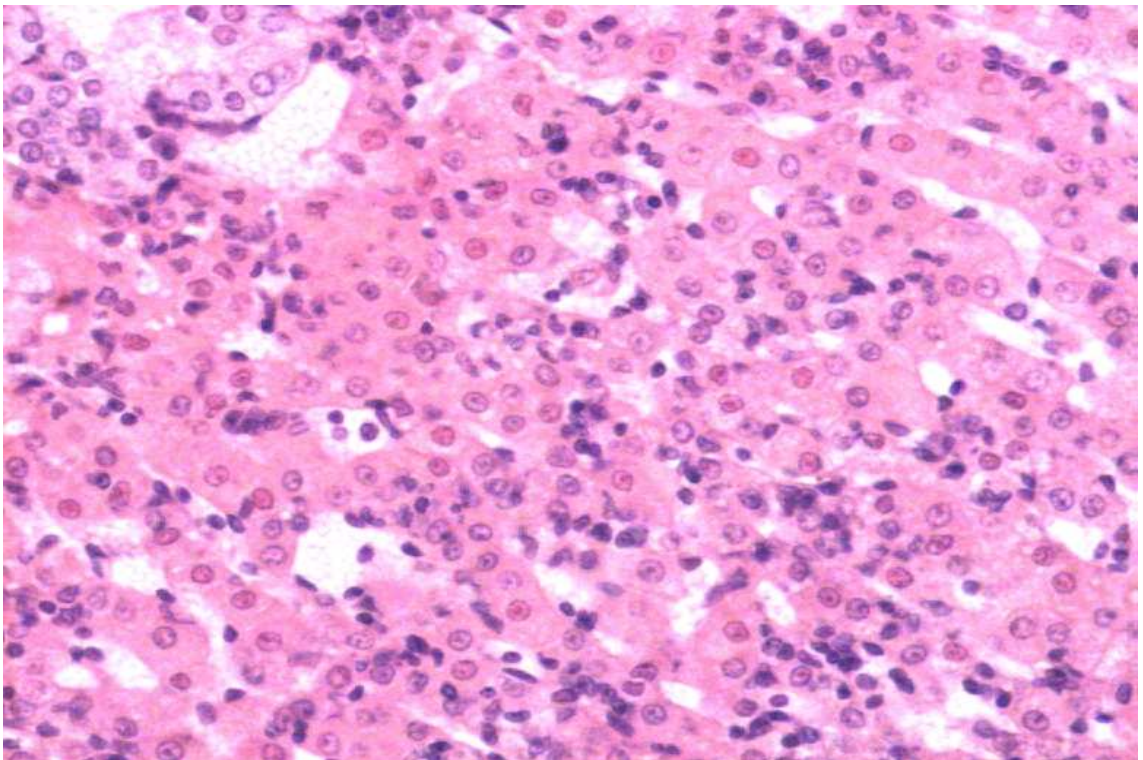


Рис. 6.2 Надниркова залоза статевозрілої опроміненої самки. Порушення будови сітчастої зони кори. Забарвлення: гематоксилін-еозин. х 200.

На фоні посиленого стромального малюнка аденокортикоцити виявляються більш крупними, з оксифільною і вакуолізованою цитоплазмою. Ядра набагато крупніші від інтактних, середнє значення їх об'єму: $140,4 \text{ мкм}^3$ – майже на 40% перевищує цей показник в інтактній групі. Діапазон коливань їх розмірів також значно ширший: від 96,1 до $232,6 \text{ мкм}^3$. Вміст ядер добре структурований: еухроматин, ядерця, маргінальний гетерохроматин. Морфологічна картина мозкової речовини надниркової залози опромінених самок також відрізняється від інтактної нечіткими, згладженими контурами клітин, невизначними відмінностями епінефроцитів та норепінефроцитів, втратою характерного розташування клітин. Натомість клітини формують нечіткі зони з щільним або рідким розташуванням ядер (рис. 6.3).

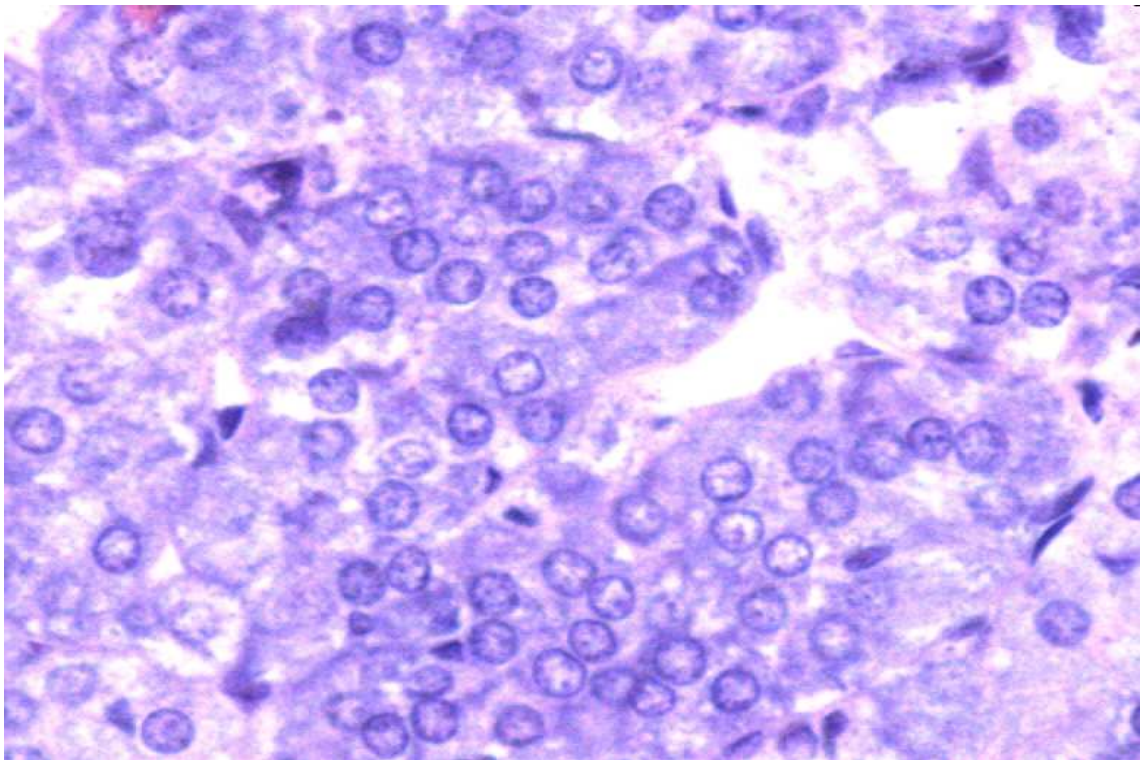


Рис. 6.3. Надниркова залоза статевозрілої γ -опроміненої самки. Зміни будови клітин мозкової речовини. Забарвлення: гематоксилін-еозин. $\times 400$.

Через бідність васкуляризації багато клітин не мають безпосереднього контакту з капілярами, що вказує на зниження функціональної активності. На

межі з сітчастою зоною кори відзначається помірна інфільтрація клітинами гістіо-лімфоцитарного диферону. Разом з тим, сполучнотканинна строма розвинена гірше, ніж в інтактних надниркових залозах самок аналогічного віку.

Проведеними морфометричними дослідженнями встановлено, що фракціоноване γ -опромінення не призводить до статистично достовірних зрушень об'єму ядер клубочкової зони надниркових залоз. Поруч з цим відбувається збільшення об'єму ядер пучкової і сітчастої зони. Слід зазначити, що опромінення в сумарній дозі 0,5 та 0,7 Гр не викликало жодних статистично достовірних змін морфометричних характеристик ядер клітин надниркових залоз. При подальшому збільшенні дози опромінення і досягненні її сумарних значень в 1,0 Гр, об'єм ядер пучкової зони був більшим на 15,6 %, сітчастої зони – на 38,8 %, порівняно з інтактними тваринами (табл. 6.4).

Таблиця 6.4

Об'єм ядер клітин надниркових залоз інтактних і опромінених самок

(M \pm m; n=7; мкм³)

Група тварин		Кіркова речовина (зони)			Мозкова речовина
		клубочкова	пучкова	сітчаста	
Інтактні		79,8 \pm 3,14	120,7 \pm 6,45	101,1 \pm 3,28	129,3 \pm 2,68
Опромінені в сумарній дозі (Гр):	0,5	79,1 \pm 2,83	121,3 \pm 7,1	102,6 \pm 2,7	128,3 \pm 2,55
	0,7	78,7 \pm 2,27	127 \pm 6,9	105,8 \pm 2,84	127,9 \pm 2,14
	1,0	75,9 \pm 5,73	139,5 \pm 6,8 *	140,4 \pm 10,1*	125,7 \pm 8,35

Примітка. * – p <0,05 порівняно з інтактними тваринами.

Привертає увагу те, що об'єм ядер клітин мозкової речовини надниркових залоз не зазнає істотних зрушень. Отримані дані свідчать на користь того, що опромінення малими дозами, викликаючи пошкодження клітин, є недостатнім подразником для своєчасної активації захисних систем на рівні організму і на тканинному рівні.

Таким чином γ -опромінення викликає: порушення цитоархітектоніки кори надниркової залози, різке зменшення кровопостачання органу; збільшення об'єму ядер клітин сітчастої і пучкової зони надниркових залоз, об'єм ядер клубочкової зони і мозкової речовини не змінювався. Зазначені зрушення можуть сприяти системній дисрегуляції функціонування репродуктивної системи і може впливати зокрема на скоротливу здатність матки.

6.2. Морфогенез органів гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи самок, отриманих від γ -опромінених щурів

У нащадків опромінених щурів (у попередніх дослідженнях) виявлені розлади морфогенезу та становлення функцій органів репродуктивної системи. Важливим видається встановлення особливостей морфогенезу органів нейроендокринної системи в онтогенезі нащадків опромінених щурів і співставлення їх з порушеннями в репродуктивній системі. Останнє дозволить встановити значення розладів морфогенезу і становлення функцій органів нейроендокринної системи для розвитку органів репродуктивної системи. Виходячи з цього дослідили вікову динаміку розвитку гіпоталамуса, гіпофіза та надниркових залоз у нащадків опромінених тварин. Враховуючи роль хронічного стресу в фенотипічній реалізації радіаційно-індукованих пошкоджень генетичного апарату, дослідили стрес-реактивність нащадків опромінених тварин.

6.2.1 Функціональна морфологія нейросекреторних клітин ядер гіпоталамуса самок, отриманих від інтактних і γ -опромінених щурів. У численних роботах, присвячених вивченню механізмів біологічної дії хронічного γ -опромінення малими дозами підтверджена можливість закріплення в геномі ушкоджень радіаційного генезу і передачі зміненої генетичної інформації нащадкам. Нащадки опромінених попередників можуть інакше реагувати на несприятливі фактори довкілля. Серед органів, що в першу чергу включаються в компенсаторні процеси – залози внутрішньої секреції, а саме центральний нейроендокринний орган – гіпоталамус. Виходячи з цього ми дослідили особливості становлення морфофункціональних властивостей нейросекреторних клітин ядер гіпоталамуса в онтогенезі нащадків γ -опромінених щурів.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у періоді новонародженості (2-денні та 2-тижневі щурята) ядра гіпоталамуса містили досить крупні нейросекреторні клітини з добре розвиненою базофільною речовиною, крупними прозорими ядрами з чітко означеними ядерцями. Проте відносна кількість таких клітин з ознаками функціональної активності була невеликою. На чотирнадцяту добу постнатального онтогенезу площа зрізу ядер клітин супраоптичного ядра збільшувалась на 46,2 %. На наступних термінах спостереження площа збільшувалась більш повільно і досягала максимальних значень на шестидесяту добу життя (табл. 6.5).

Вважають, що найбільш точним критерієм оцінки функціональної активності нейросекреторних клітин є стан відповідального за синтез білка ядерцевого апарату. Відомо, що переважання центрально розташованих ядерць свідчить про помірний функціональний стан клітини. Натомість, ексцентричне положення ядерця у ядрі свідчить про активацію процесів синтезу білка в клітині. Тому для виявлення функціональної активності

нейросекреторних клітин підраховували кількість клітин з центрально та ексцентрично розташованими ядерцями.

Таблиця 6.5

Морфофункціональна характеристика нейросекреторних клітин супраоптичного ядра гіпоталамуса інтактних самок

($M \pm m$; $n=7$).

Вік тварин (дні)	Площа зрізу ядра, мкм ²	Периферійні ядерця, %	Центральні ядерця, %
2	37,2±1,36	45,2±2,17	30,6±1,23
14	54,4±2,36*	47,5±2,16	33,5±1,28
30	57,8±2,37*	45,5±1,98	38,9±1,65 *
45	58,4 ± 2,17	46,1±1,84	39,3±1,58
60	58,3±2,2	46,9±1,91	40,4±1,63
90	57,9±2,36	47,5±2,24	41,4±1,12
180	56,3±2,17	46,7±1,95	42,9±1,98

Примітка. * – $p < 0,05$ по відношенню до попереднього терміну спостереження.

У результаті проведених досліджень встановлено, що кількість ядерць розташованих на периферії ядра нейросекреторних клітин у самок, отриманих від інтактних щурів, залишалась майже незмінною на всіх досліджуваних етапах постнатального онтогенезу. Кількість центрально розташованих ядерць зростала на 16,1 % з чотирнадцятої по тридцять добу життя. На наступних етапах постнатального онтогенезу кількість центрально розташованих ядерць не зазнавала істотних зрушень на всіх досліджуваних етапах постнатального онтогенезу.

У свою чергу у самок, отриманих від γ -опромінених щурів, були виявлені помітні структурні зміни великоклітинних ядер гіпоталамуса в постнатальному онтогенезі. Зокрема, у ранньому постнатальному періоді

спостерігалось збільшення кількості нейросекреторних клітин з високою функціональною активністю. Вони відзначались крупними розмірами, щільно упакованими брилками базofilної речовини, великим центрально розташованим ядром з еухроматином, добре означеним ядерцем та примембранним гетерохроматином. Ці клітини мали центральну локалізацію у ядрах. По периферії розміщувались невеликі нейросекреторні клітини, проте також щільно вивчені речовиною Ніссля. У дводенних щурят виявлені незначна кількість клітин з ознаками хроматолізу. У подальшому онтогенезі (1 та 3 місяці) кількість функціонально активних нейросекреторних клітин прогресивно зменшувалась. Натомість зростало число дегенеративно змінених нейросекреторні клітини. Поряд з клітинами, що несли структурні ознаки хроматолізу, виявлялись нейросекреторні клітини з деструкцією іншого типу: зменшені за розмірами, часто неправильної форми, з ущільненою цитоплазмою та пікнотично зміненим ядром.

Відомо, що розміри ядер клітин є структурним еквівалентом їх функціонального стану. Дані каріометрії дозволили простежити динаміку морфогенезу нейросекреторних клітин ядер гіпоталамуса самок, отриманих від γ -опромінених щурів. У результаті проведених досліджень встановлено, що у самок отриманих від γ -опромінених попередників змінюється вікова динаміка морфогенезу нейросекреторних клітин супраоптичного ядра гіпоталамуса (табл. 6.6).

На чотирнадцяту і тридцяту добу постнатального онтогенезу площа зрізу ядер нейросекреторних клітин була меншою ніж у інтактних тварин. У 45-ти та 60-ти денних самок площа зрізу ядра дорівнювала показникам інтактних тварин. У тримісячному віці площа зрізу ядер клітин супраоптичного ядра нащадків опромінених тварин перевищувала показники інтактних одновікових тварин на 10,9 %. На наш погляд, це можна пояснити компенсаторним посиленням внутрішньоклітинної репаративної активності нейросекреторних клітин. Ідентичну вікову динаміку виявили і при

досліджені кількості розташованих центрально та на периферії ядерця в ядрах нейросекреторних клітин самок, отриманих від γ -опромінених щурів. У подальших термінах спостереження каріометричні показники експериментальних тварин наближаються до контрольних значень.

Таблиця 6.6

Морфофункціональна характеристика нейросекреторних клітин супраоптичного ядра самок, отриманих від γ -опромінених щурів

($M \pm m$; $n=7$).

Вік тварин (дні)	Площа зрізу ядра, мкм^2	Периферійні ядерця, %	Центральні ядерця, %
2	39,1 \pm 1,74	47,2 \pm 2,26	40,3 \pm 2,00* ¹
14	50,5 \pm 2,23* ^{1,2}	40,3 \pm 2,05* ^{1,2}	44,3 \pm 1,74* ^{1,2}
30	54,4 \pm 2,83* ^{1,2}	43,5 \pm 1,74* ²	44,2 \pm 1,57* ^{1,2}
45	54,8 \pm 2,75	43,7 \pm 1,68	44,4 \pm 1,61
60	55,9 \pm 2,8	44,5 \pm 1,73	45,1 \pm 1,72
90	64,2 \pm 2,83* ^{1,2}	48,50 \pm 2,17* ²	38,3 \pm 1,08* ^{1,2}
180	54,6 \pm 1,68* ²	40,2 \pm 1,73* ^{1,2}	46,4 \pm 1,17* ²

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ по відношенню до інтактних одновікових тварин;
- *² – $p < 0,05$ по відношенню до попереднього строку спостереження.

Диференціювання нейросекреторних клітин паравентрикулярного ядра гіпоталамуса у інтактних тварин відбувається майже так само, як і супраоптичного. Площа зрізу ядер збільшується, проте, повільніше, ніж у нейросекреторних клітин супраоптичного ядра (табл. 6.7).

У інтактних самок каріометричні показники нейросекреторних клітин паравентрикулярного ядра сягають максимальних значень у тримісячному віці і зберігаються у 6-місячному. Кількість ядерця, розташованих по

периферії та у центрі ядра зберігається практично на одному рівні на всіх досліджуваних етапах онтогенезу.

Таблиця 6.7

Морфофункціональна характеристика нейросекреторних клітин паравентрикулярного ядра гіпоталамуса інтактних самок
($M \pm m$; $n=7$).

Вік самок (дні)	Площа зрізу ядра, мкм ²	Периферійні ядерця, %	Центральні ядерця, %
2	35,4±1,33	46,5±2,30	31,3±1,57
14	47,5±2,12*	48,9±2,12	32,4±1,15
30	49,3±2,32	49,5±2,03	36,8±1,63*
45	50,1±2,11	50,4±2,21	37,2±1,44
60	52,3±2,34	48,1±1,88	38,4±1,34
90	54,1±2,23	47,8±2,20	40,3±1,58
180	53,3±2,22	46,5±1,89	41,9±2,03

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження.

Становлення структурно-функціональних властивостей нейросекреторних клітин паравентрикулярного ядра самок, отриманих від опромінених щурів відбувалося інакше, ніж у нащадків інтактних щурів (табл. 6.8).

Порівняно з інтактними, у самок, отриманих від γ -опромінених щурів, на чотирнадцяту добу життя площа зрізу ядра була меншою на 13,3 %, а з тридцятої по шестидесяту добу – дорівнювала показникам інтактних одновікових тварин. На третій місяць життя вона перевищувала показники інтактних тварин на 10 % і на шостий знову дорівнювала показникам інтактних тварин.

Морфофункціональна характеристика нейросекреторних клітин паравентрикулярного ядра гіпоталамуса самок, отриманих від γ -опромінених щурів

(M \pm m; n=7).

Вік самок (дні)	Площа зрізу ядра, мкм ²	Периферійні ядерця, %	Центральні ядерця, %
2	36,9 \pm 1,56	45,3 \pm 1,86	48,3 \pm 2,04 * ¹
14	44,2 \pm 2,24* ^{1,2}	42,7 \pm 1,53 * ^{1,2}	42,7 \pm 1,54 * ^{1,2}
30	51,7 \pm 2,43* ²	44,3 \pm 1,57 * ¹	41,4 \pm 1,89 * ¹
45	51,8 \pm 2,33	42,2 \pm 1,45 * ¹	42,3 \pm 1,69
60	52,3 \pm 2,43	43,9 \pm 1,38 * ¹	41,6 \pm 1,62
90	59,3 \pm 2,46* ^{1,2}	46,7 \pm 1,68 * ²	38,3 \pm 1,19 * ²
180	52,6 \pm 2,17* ²	40,4 \pm 1,25 * ²	48,2 \pm 2,22 * ²

Примітки:

- *¹ – p<0,05 по відношенню до інтактних одновікових тварин;
- *² – p<0,05 по відношенню до попереднього строку спостереження.

У нащадків опромінених щурів відбувалося пригнічення функціональної активності нейросекреторних клітин паравентрикулярного ядра гіпоталамуса. Кількість розташованих на периферії ядра ядерць на 14-, 30-, 45- та 60-ту добу постнатального онтогенезу самок-нащадків γ -опромінених щурів була меншою на 12,7; 10,5; 16,3 та 10,8 %, ніж у інтактних одновікових тварин. При цьому кількість центрально розташованих ядерць перевищувала показники інтактних самок на 54,3 % у дводенному віці, на 31,7 % – у віці чотирнадцять діб, на 12,5 % – у віці 30 діб, на 13,7 % – у віці 45 діб. Таким чином, формування структури та функціональної активності нейросекреторних клітин паравентрикулярних

ядер гіпоталамуса у самок, отриманих від γ -опромінених тварин відбувається із затримкою.

Слід зазначити, що морфогенез нейросекреторних клітин дрібноклітинних ядер гіпоталамуса дещо відрізняється від такого в великоклітинних (табл. 6.9).

В результаті проведених досліджень встановлено, що в термін між другою і чотирнадцятою та тридцятою та сорок п'ятою добою життя відбувається підвищення функціональної активності нейросекреторних клітин дрібноклітинних ядер гіпоталамуса. На користь останнього свідчить зростання кількості розташованих на периферії ядерця на 21,5 % в першому випадку та 31,9 % в другому. Можливо в першому випадку це пов'язане із завершенням періоду новонародженості, в другому – з піком статевого дозрівання тварин. Щодо площі зрізу ядра та кількості центрально розташованих ядерця то динаміка їх вікових зрушень принципово не відрізняється від такої в великоклітинних ядрах.

Таблиця 6.9

Морфофункціональна характеристика нейросекреторних клітин дрібноклітинних ядер гіпоталамуса інтактних самок

($M \pm m$; $n=7$).

Вік самок (дні)	Площа зрізу ядра, мкм^2	Периферійні ядерця, %	Центральні ядерця, %
2	24,5 \pm 1,23	28,4 \pm 1,27	31,2 \pm 1,25
14	26,7 \pm 1,32	34,5 \pm 1,64*	34,7 \pm 1,21*
30	27,3 \pm 1,29	35,2 \pm 1,55	32,1 \pm 1,28
45	29,2 \pm 1,18	46,8 \pm 1,73*	33,8 \pm 1,32
60	31,1 \pm 1,43	44,1 \pm 1,75	36,5 \pm 1,37
90	31,2 \pm 1,42	44,3 \pm 1,89	36,3 \pm 1,28
180	31,2 \pm 1,34	44,1 \pm 1,79	37,1 \pm 1,34

Примітка.* – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

У свою чергу, у самок, отриманих від γ -опромінених щурів, спостерігались порушення морфогенезу і становлення функцій нейросекреторних клітин дрібноклітинних ядер гіпоталамуса в постнатальному онтогенезі (табл. 6.10).

Таблиця 6.10

Морфофункціональна характеристика клітин дрібноклітинних ядер гіпоталамуса самок, отриманих від γ -опромінених щурів

($M \pm m$; $n=7$).

Вік самок (дні)	Площа зрізу ядра, мкм^2	Периферійні ядерця, %	Центральні ядерця, %
2	$22,8 \pm 1,11$	$21,3 \pm 1,05^{*1}$	$43,4 \pm 1,43^{*1}$
14	$24,1 \pm 1,15$	$22,9 \pm 1,12^{*1}$	$42,1 \pm 1,39^{*1}$
30	$24,9 \pm 1,15$	$22,3 \pm 1,2^{*1}$	$40,3 \pm 1,29^{*1}$
45	$25,6 \pm 1,17^{*1}$	$27,4 \pm 1,26^{*1,2}$	$38,6 \pm 1,5^{*1}$
60	$30,2 \pm 1,21^{*2}$	$34,1 \pm 1,22^{*1,2}$	$37,1 \pm 1,33$
90	$30,7 \pm 1,18$	$30,7 \pm 1,17^{*1,2}$	$36,8 \pm 1,54$
180	$31 \pm 1,17$	$30,2 \pm 1,17^{*1}$	$37 \pm 1,32$

Примітки:

1. $*^1$ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними самками відповідного віку;
2. $*^2$ – $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження.

Встановлено, що площа зрізу ядра була меншою на 12,3 % за показники інтактних самок лише на 45-ту добу життя. На решті етапів спостереження цей показник не відрізнявся у самок, отриманих від інтактних та γ -опромінених щурів. Щодо кількості ядерць розташованих на периферії ядра, то вона була меншою у самок, отриманих від γ -опромінених щурів на всіх досліджуваних етапах постнатального онтогенезу. Максимальні відмінності спостерігались на 45-ту добу життя, коли кількість ядерць розташованих на периферії ядра складала лише 58,6 % від рівня інтактних

самок. Мінімальні – на 60-ту добу життя, коли різниця складала 22,7 %. Слід наголосити, що пік функціональної активності нейросекреторних клітин дрібноклітинних ядер гіпоталамуса самок, отриманих від γ -опромінених щурів, припадав на 60-ту добу постнатального онтогенезу, в той час, як у самок-нащадків інтактних тварин – на 45-ту. До того ж, з другої по 45-ту добу постнатального онтогенезу у самок, отриманих від γ -опромінених щурів виявлена більша кількість центрально розташованих ядерць.

Виявлені зрушення функціональної активності нейросекреторних клітин ядер гіпоталамуса в ранньому постнатальному періоді свідчать про напруження адаптаційних механізмів при пристосуванні до нових умов існування після народження. Відмінності на подальших етапах онтогенезу можуть свідчити на користь збереження в соматичних клітинах нащадків опромінених щурів радіаційно-індукованих ушкоджень генетичного апарату з подальшою їх фенотипічною реалізацію прискореним старінням.

Таким чином фракціоноване γ -опромінення самців і самок щурів в сумарній дозі 1,0 Гр перед спарюванням викликає порушення вікової динаміки активності нейросекреторних клітин супраоптичного, паравентрикулярного та дрібноклітинних ядер гіпоталамуса у постнатальному періоді їх нащадків першого покоління. Наближення морфологічних показників функціональної активності до фізіологічних в супраоптичному ядрі відбувається раніше, ніж в паравентрикулярному та дрібноклітинних.

6.2.2 Функціональна морфологія гіпофіза самок, отриманих від інтактних і γ -опромінених щурів. Паралельно з вивченням ядер гіпоталамуса проводили дослідження клітин гіпофіза в онтогенезі у самок, отриманих від інтактних та γ -опромінених тварин. Для морфометричних досліджень обрали базофільні ендокриноцити, адже гормони, які вони виробляють мають значення для морфогенезу і

становлення функцій репродуктивної системи, регулюють діяльність органів, які забезпечують адаптацію організму до дії несприятливих факторів довкілля.

У результаті проведених досліджень встановлено, що морфогенез базофільних ендокриноцитів гіпофіза в постнатальному онтогенезі (у інтактних самок) відбувається поступово, про що свідчить зменшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення (табл. 6.11).

Таблиця 6.11

Морфофункціональна характеристика гіпофіза самок, отриманих від інтактних і γ -опромінених щурів

($M \pm m$; $n=7$).

Вік самок (доба)	Ядерно-цитоплазматичне співвідношення		Відносна кількість клітин, %	
	Інтактні самки	Нашадки опромінених	Інтактні самки	Нашадки опромінених
2	0,51 \pm 0,02	0,56 \pm 0,03	14,2 \pm 0,47	13,7 \pm 0,41
14	0,5 \pm 0,03	0,53 \pm 0,04	15,1 \pm 0,44	14,8 \pm 0,48
30	0,4 \pm 0,01* ²	0,52 \pm 0,03* ¹	18,3 \pm 0,81* ²	15,2 \pm 0,42* ¹
45	0,31 \pm 0,01* ²	0,44 \pm 0,02* ^{1,2}	27,5 \pm 0,95* ²	17,3 \pm 0,61* ^{1,2}
60	0,25 \pm 0,02* ²	0,34 \pm 0,02* ^{1,2}	24,8 \pm 0,93* ²	21,3 \pm 0,79* ^{1,2}
90	0,24 \pm 0,02	0,32 \pm 0,01* ¹	21,3 \pm 0,75* ²	20,9 \pm 0,68
180	0,24 \pm 0,01	0,25 \pm 0,03* ²	21,4 \pm 0,68	20,5 \pm 0,59

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними самками відповідного віку;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з попереднім строком спостереження.

Найбільш інтенсивно цей процес відбувається з чотирнадцятої до шестидесятої доби життя. В період з 14-ої по 30-ту добу ядерно-цитоплазматичне співвідношення зменшується на 20 %; з 30-ої по 45-ту – на 22,5 % і з 45-ої по 60-ту – на 19,4 %. На наступних досліджуваних етапах постнатального онтогенезу ядерно-цитоплазматичне співвідношення не зазнає істотних зрушень.

Паралельно з цим в аденогіпофізі зростає кількість базофільних ендокриноцитів. З 14-ої по 30-ту добу – на 21,2 %; з 30-ої по 45-ту – на 50,3 %. Надалі їх кількість починає зменшуватись і на 90-ту добу життя дорівнює показникам статевозрілих самок. Максимальна виразність досліджуваних показників з 30-ої по 60-ту добу постнатального онтогенезу може бути пов'язана з процесами статевого дозрівання.

Водночас у самок, отриманих від γ -опромінених щурів, морфогенез базофільних ендокриноцитів гіпофіза відрізняється від інтактних тварин. У самок цієї групи, на відміну від інтактних, зменшення ядерно-цитоплазматичного співвідношення розпочинається не на 30-ту, а на 45-ту добу постнатального онтогенезу. Завершувався цей процес не на 60-ту, а на 180-ту добу. При цьому кількість базофільних ендокриноцитів була меншою на 16,9; 37,1 та 14,1 %, ніж у інтактних самок відповідно на 30-ту, 45-ту та 90-ту доби життя.

Отже, у самок, отриманих від γ -опромінених щурів, спостерігалися порушення морфогенезу і функціональної активності базофільних ендокриноцитів гіпофіза. Причиною виявлених зрушень, з одного боку, можуть бути порушення морфогенезу структур гіпоталамуса, виявлені нами в попередніх дослідженнях. З іншого боку, вони можуть бути фенотипічною реалізацією в поколіннях ушкоджень генетичного апарату, пов'язаних з опроміненням щурів перед спарюванням. Не можна виключити і вплив радіаційно-індукованих зрушень в організмі самок на перебіг вагітності і стан плодів.

6.2.3 Морфогенез надниркових залоз самок, отриманих від інтактних і γ -опромінених щурів. Серед органів, що в першу чергу включаються в компенсаторні процеси при дії несприятливих факторів довкілля є залози внутрішньої секреції, зокрема надниркові залози. Тому важливим є з'ясування особливостей формування надниркових залоз в онтогенезі нащадків γ -опромінених ссавців, що надасть змогу передбачити їх адаптивну відповідь на дію несприятливих факторів оточуючого середовища. Тому метою подальших досліджень було визначення особливостей формування надниркових залоз у постнатальному онтогенезі самок, отриманих від інтактних і γ -опромінених щурів.

У результаті проведених досліджень встановлено, що в надниркових залозах дводенних щурят дефінітивна кора не мала сталої цитоархітекtonіки, клітини розташовувались загальною щільною масою, в якій лише намічалась тенденція до формування тяжів; включення ліпідів в цитоплазмі не виявлялось. Разом з тим, окремі клітини мали ознаки функціональної активності: відносно великі розміри, прозору слабкобазофільну цитоплазму, велике прозоре ядро з 1-2 ядерцями. Клітини плодової кори розташовувались тяжами, розділеними просвітами синусоїдів. Вони мали сферичні ядра помірної щільності, містили добре структурований хроматин та ядерце. Цитоплазма була неоднорідною, дрібновакуолярною і при спеціальному забарвленні виявляла помірний вміст ліпідів. Мозкова речовина мала досить гетероморфний вигляд. Диференціювання клітин набирало більш чітких обрисів. Збільшувалась кількість світлих прозорих клітин з неоднорідною цитоплазмою, великим прозорим ядром і добре розвиненими ядерцями, які зосереджувались переважно у центральних ділянках мозкової речовини (ймовірно епінефроцити). Інший тип клітин (ймовірно норепінефроцити) відзначався меншими розмірами і, розміщуючись тяжами, формували розеткоподібні чи клубочкоподібні структури. Їх кількість в порівнянні з

попередніми була меншою. У мозковій речовині (на межі з кірковою речовиною) зберігались відносно великі групки камбіальних клітин.

У двотижневих щурят розмежовування паренхіми залози на кіркову та мозкову речовину було чітким (рис. А.22). Диференціювання кори на зони ще не набувало завершеного виду. Адренокортикоцити субкапсулярної зони розміщувались щільними тяжами, які подекуди формували клубочки. Помітно збільшувались у числі великі, прозорі клітини з включенням ліпідів в цитоплазмі, вони розміщувались невеликими групками серед загалом темних дрібних клітин. Цитоплазма адренокортикоцитів пучкової зони виявляла помірну ацидофілію, ядра були відносно щільними. Ліпіди виявлялись у невеликій кількості в окремих групах клітин пучкової зони і незначна їх кількість визначалась у сітчастій зоні.

Мозкова речовина надниркових залоз двотижневих щурят була відносно добре розвиненою. Чітко вирізнялись декілька типів клітин. По-перше, це клітини з помірно щільною базофільною цитоплазмою і щільними, проте добре структурованими ядрами, що розташовувались тяжами і утворювали розеткоподібні скупчення. Їх кількість порівняно з попереднім етапом зростала. Друга популяція клітин мала великі розміри, світлу, прозору, неоднорідну цитоплазму і велике (щонайменше в 2 рази більше за попередні) прозоре ядро з добре помітним ядерцем. Цих клітин було менше, розташовувались вони у центрі мозкової речовини поодинокі або невеликими тяжами вздовж капілярів. Окрім зазначених клітин, у мозковій речовині містились малодиференційовані хромафінні елементи. Вони утворювали декілька групок на межі з корою, або в глибоких шарах останнього. У щурів тридцятиденного віку диференціювання кори на зони та співвідношення кіркової та мозкової речовин досягали зрілого стану. Судини були розвиненими, розширеними, повнокровними (рис. А.23).

Зазначені клітини мали округлу форму, цитоплазма містила у центрі доволі велику прозору вакуоль, яка відтісняла ядро на периферію.

Забарвлення суданом-III виявило значний вміст ліпідів у цій зоні. Мозкова речовина одномісячних щурів досягала свого максимального розвитку: клітини ставали крупними, чітко диференційованими, формували тяжі навколо повнокровних мікросудин. Відносна кількість стромальних елементів зменшувалась, так само як і камбіальних.

Надниркова залоза тримісячних тварин порівняно з попередніми стадіями онтогенезу збільшувалась у розмірах, цитоплазма адренкортикоцитів набувала неоднорідного характеру, містила значну кількість ліпідних включень. Відповідно збільшувались у розмірах і ядра, деякі клітини мали 2 ядра. Пучкова зона кори була найбільш обширною, представлена тяжами великих полігональних чи прямокутних клітин з ацидофільною цитоплазмою. Сітчаста зона мала характерне розташування клітинних тяжів, які рясно переплітались з розширеними повнокровними мікросудинами. Співвідношення клітини: просвіти судин в цій зоні вочевидь зсувалось на користь останніх. У порівнянні з пучковою зоною, адренкортикоцити сітчастої зони мали помітно менші розміри і значно менші відносно однорідні ядра. Вміст ліпідів тут був найменшим. Характерні клітини з ліпідною краплею в цитоплазмі і ексцентричним ядром тут не визначались. Мозкова речовина загалом мало відрізнялась від попереднього періоду онтогенезу. Клітини залишались великими, чітко диференційованими, з ознаками функціональної активності. Судини були добре розвиненими, повнокровними.

Починаючи з шестимісячного віку у надниркових залозах щурів виявлялись перші ознаки інволюції. У кірковій речовині зменшувалась кількість клітин з ознаками функціональної активності, що супроводжувалось зменшенням вмісту ліпідів, особливо у пучковій та клубочковій зонах. У більшій мірі, адренкортикоцити виявляли гетероморфність за розмірами, щільністю та тинкторіальними властивостями. Натомість проявлялись ознаки розростання строми, потовщувались стінки мікросудин, їх просвіти часто мали нерівномірну ширину. Сітчаста зона в

меншій мірі підлягала інволюційним змінам. Мозкова речовина шестимісячних щурів зберігала ознаки функціональної активності. Як в паренхімі, так і в судинному компоненті не виявлялось деструктивних чи інволютивних змін.

У самок-нащадків γ -опромінених тварин в онтогенезі спостерігались певні відмінності надниркових залоз від норми. В надниркових залозах дводенних самок дослідної групи клітини кіркової речовини, зокрема у плодовій зоні, мали вигляд менш диференційованих: розташовувались більш щільно, мали вище ядерно-цитоплазматичне співвідношення, цитоплазма містила меншу кількість ліпідних включень. У мозковій речовині не виявлялось чіткого диференціювання клітин на типи (епі- та норепінефроцити), так само, як і їх взаємне розташування не було визначеним. Більше того, частина клітин мозкової речовини мала виражені ознаки деструкції, переважно по типу каріорексису. Звертала на себе увагу значна лімфоцитарна інфільтрація мозкової речовини, а також прилеглої частини кори. Збільшена кількість лімфоцитів відзначалась і у просвітах судин.

У двотижневих нащадків опромінених тварин надниркові залози мали чітку архітектоніку, що відповідала інтактним тваринам. У порівнянні з останніми, клітини як кіркової, так і мозкової речовини мали гіпохромний вигляд: світлі, прозорі ядра, бліду, однорідну цитоплазму. Ознак деструкції чи функціонального напруження не визначалось (рис. 6.4).

Надниркові залози 30-ти денних самок, народжених від опромінених щурів, мали зрілий вигляд з чітко вираженою зональністю кори, розвиненою мозковою речовиною, розвиненою, відповідно до зон, системою гемомікроциркуляції. Разом з тим, спостерігались деякі відмінності у структурі адренкортикоцитів. Зокрема, ядра клітин клубочкової зони були значно прозорішими від інтактних. Цитоплазма клітин пучкової зони мала дрібновакуолярну структуру і містила включення ліпідів. Сітчаста зона кори містила значно менше, ніж у нормі, характерних для цього віку клітин з

великою ліпідною краплею і ексцентрично розташованим сплющеним ядром (рис. А. 24). Означені клітини розташовувались невеликими групами в примозковій проміжній зоні. Мозкова речовина мала характерну клубочково-тяжисту архітектоніку з добре розвиненими дилатованими судинами мікроциркуляторного русла. Диференціювання клітин на типи не виражене. Клітини мноморфні: крупні, слабо базофільні з зернистою цитоплазмою і великим прозорим ядром. Темних камбіальних елементів не спостерігалось. Натомість зростала кількість стромальних елементів: фібробластів, фіброцитів.

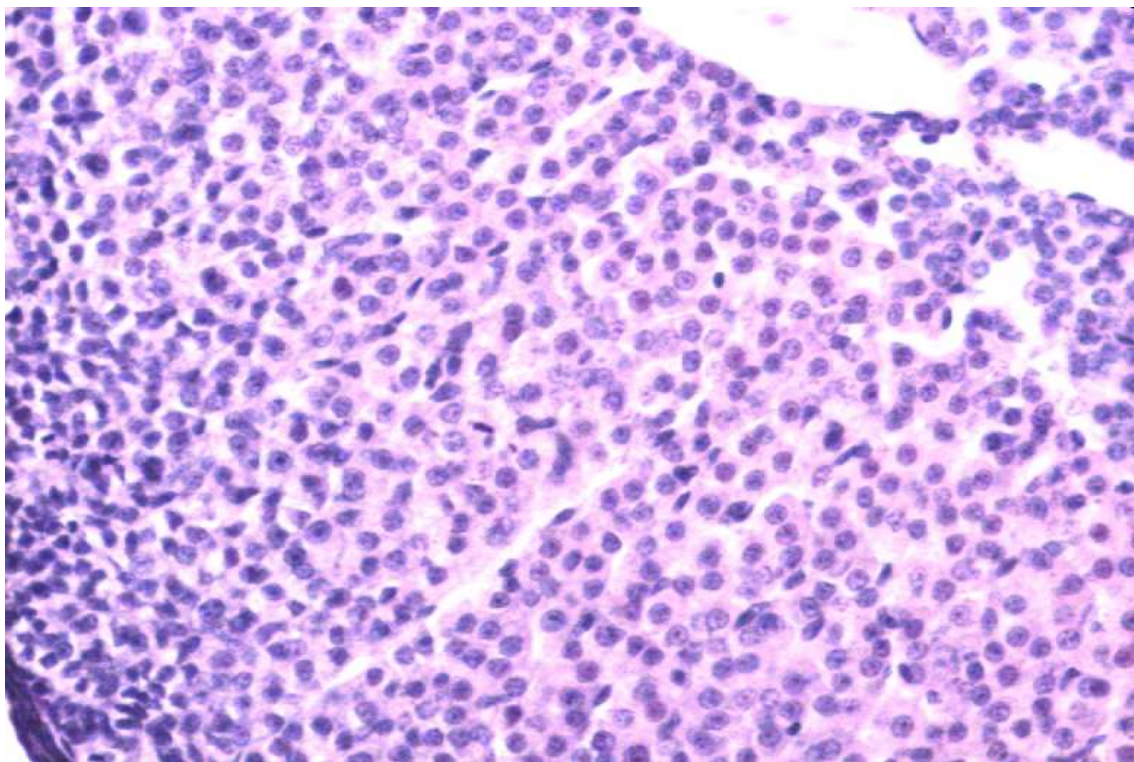


Рис. 6.4. Надниркова залоза самки віком 14 днів, отриманої від γ -опромінених тварин. Порушення формування кори. Збарвлення: гематоксилін-еозин. $\times 200$.

Гістологічна структура надниркових залоз дорослих тварин дослідної групи (3 місяці) в цілому була близькою до інтактної. Проте визначалось посилення стромального рисунку. В пучковій зоні кіркової речовини посилювалась неоднорідність морфологічної картини: клітини кори в цілому

виявляли ознаки помірної функціональної активності: щільну цитоплазму зі зменшеною кількістю ліпідних включень, більш темні з щільним хроматином ядра. Поруч з цим, виявлялись групи крупних клітин з ознаками функціонального напруження (прозора, неоднорідна дрібновакуолярна цитоплазма, прозоре крупне ядро з добре структурованими ядерцями, відносно низьке ядерно-цитоплазматичне співвідношення). Спостерігались і деякі деструктивні явища: незначна кількість клітин кіркової та мозкової речовин були в стані каріопікнозу та каріорексису, клітини мали менші розміри, щільну цитоплазму, деформовані контури.

У подальшому (вік 6 місяців) посилювались інволютивні процеси, що супроводжувались деструкцією залозистих клітин та помірним розростанням сполучнотканинних елементів.

Також провели морфометричні дослідження надниркових залоз на різних етапах постнатального онтогенезу самок, отриманих від інтактних і γ -опромінених щурів. У результаті проведених досліджень було встановлено, що в періоді з 14-ої по 30-ту добу після народження об'єм ядер адренкортикоцитів пучкової зони інтактних тварин збільшувався на 79,8 %, а цитоплазматично-ядерне співвідношення зменшувалося на 33,1 % (табл. 6.12).

Виявлені зміни можуть свідчити про підвищення функціональної активності адренкортикоцитів пучкової зони, посилення процесів синтезу та секреції гормонів, пов'язане з ростом організму і початком статевого дозрівання щурів у віці 30 діб. Зазначені показники залишались майже незмінними і на 45-ту добу постнатального онтогенезу, на піку статевого дозрівання.

У подальшому на 60-ту добу життя відзначалось зменшення об'єму ядер адренкортикоцитів пучкової зони і збільшення співвідношення цитоплазми до ядра. Даний процес завершувався до 90-ої доби життя. У інтактних тримісячних самок адренкортикоцити пучкової зони виявляли гетероморфність за розмірами, щільністю та тинкторіальними властивостями,

проте кількісно переважали світлі, багаті ліпідами клітини. Морфометричні характеристики адренкортикоцитів інтактних самок щурів можуть свідчити про досягнення фізіологічного рівня активності клітин притаманного статевозрілим щурам. Зростання цитоплазматично-ядерного співвідношення свідчить про завершення вікового диференціювання адренкортикоцитів з утворенням клітин "цитоплазматичного" типу.

Таблиця 6.12

Морфометричні характеристики адренкортикоцитів пучкової зони надниркових залоз самок, отриманих від інтактних і опромінених щурів

($M \pm m$, $n=7$)

Вік тварин (дні)	Самки отримані від тварин			
	інтактних		опромінених	
	Об'єм ядра (мкм ³)	Співвідношення цитоплазма/ядро	Об'єм ядра (мкм ³)	Співвідношення цитоплазма/ядро
2	83,3±5,3	2,81±0,11	98,3±4,12* ¹	2,43±0,06* ¹
14	85,1±7,21	2,87±0,1	124,1±6,03* ¹	2,12±0,09* ¹
30	152,9±9,1* ²	1,92±0,07* ²	145,3±5,64* ^{1,2}	1,93±0,06
45	154,2±8,4	2,1±0,08	145,8±6,3	1,92±0,07
60	131,5±8,6* ²	3,2±0,07* ²	144,2±6,9	2,1±0,08* ¹
90	120,7±7,7* ²	5,12±0,12* ²	125,6±4,6* ²	4,51±0,11* ^{1,2}
180	119,6±7,3	5,11±0,19	123,2±5,1	4,78±0,12

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.

У свою чергу, середній об'єм ядер у дводенних та 14-ти денних самок-нащадків γ -опромінених щурів на 14,7 та 45,9 % перевищував показники інтактних одновікових тварин, а цитоплазматично-ядерне співвідношення

навпаки було меншим на 13,5 і 26,1 % відповідно. Виявлені зміни, на наш погляд, можуть бути пов'язані з тим, що в ембріональному періоді вплив зміненого гормонального фону опроміненого материнського організму на розвиток плода не сприяв становленню самостійної роботи ендокринних залоз. Внаслідок цього, пристосування до нових умов існування після народження, відбувається з перенапруженням адаптаційних систем, про що свідчать виявлені морфометричні зміни клітин пучкової зони надниркових залоз нащадків опромінених щурів.

Надалі відбувалося збільшення об'єму ядер адренкортикоцитів пучкової зони, але менш інтенсивно ніж у інтактних тварин. У результаті об'єм ядер адренкортикоцитів самок, отриманих від опромінених щурів у віці 30 діб, навпаки був меншим, ніж у інтактних тварин. Привертає увагу відсутність статистично достовірних змін цитоплазматично-ядерного співвідношення у нащадків опромінених щурів у періоді з 14-ої по 30-ту добу життя. На 90-ту добу життя об'єм ядер адренкортикоцитів інтактних самок і нащадків опромінених щурів не відрізнялися, але цитоплазматично-ядерне співвідношення у останніх було меншим на 11,9 %. Таким чином, відсутність динаміки цитоплазматично-ядерного співвідношення з 14-ої по 30-ту добу життя, а також його менше значення при досягненні статевої зрілості свідчить про затримку формування пучкової зони кори надниркових залоз самок отриманих від опромінених тварин.

Таким чином, фракціоноване γ -опромінення самців і самок щурів перед спарюванням призводить до порушень формування пучкової зони кори надниркових залоз у їх нащадків першого покоління. Спостерігається затримка становлення морфофункціональних властивостей надниркових залоз, що проявляється запізним зональним диференціюванням кори та невиразним диференціюванням епінефроцитів мозкової речовини. У самок, отриманих від опромінених тварин, виявлені морфометричні ознаки підвищення функціональної активності адренкортикоцитів на 14-ту добу

після народження, пригнічення на 30-ту та нормалізацію на 90-ту. Виявлені зміни можуть зумовлювати порушення адаптації до впливу несприятливих факторів довкілля.

6.3. Стрес-реактивність структур гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи самок, отриманих від інтактних і γ -опромінених щурів

Стрес може бути як головним, так і додатковим етіологічним чинником багатьох захворювань. Встановлено, що пренатальний стрес призводить до дезінтеграції механізмів стрес-реактивності. При цьому провідна роль у формуванні адаптаційних реакцій щодо впливу несприятливих факторів оточуючого середовища належить гіпоталамуса.

Вплив іонізуючої радіації та стресу призводить до змін функціональної активності нейросекреторних ядер гіпоталамуса і в системі гіпоталамус-гіпофіз-надниркові залози. Однак відомості про відповідь організму, зокрема нейросекреторних ядер гіпоталамуса, на поєднану дію іонізуючої радіації та хронічного стресу, а також про вплив хронічного стресу на нащадків опромінених ссавців обмежені. В реальних екологічних умовах іонізуюче опромінення діє не ізольовано, а в поєднанні зі стресорними чинниками нерадіаційного походження. Тому актуальним є дослідження в експерименті стрес-індукованих змін у гіпоталамусі нащадків опромінених попередників, що дасть змогу з'ясувати механізми порушень адаптації до дії несприятливих факторів, пов'язаних із пренатальним опроміненням. Нарешті необхідно враховувати роль хронічного стресу в фенотипічній реалізації радіаційно-індукованих пошкоджень генетичного апарату. Виходячи з цього дослідили стрес-реактивність структур гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи самок, отриманих від γ -опромінених щурів.

У статевозрілих самок, отриманих від інтактних та γ -опромінених щурів досліджували структурно-функціональні властивості

нейросекреторних клітин супраоптичного, паравентрикулярного та дрібноклітинних ядер, а також базофільних ендокриноцитів гіпофіза, клітин мозкової речовини та пучкової зони кори надниркових залоз на різних стадіях хронічного емоційно-больового стресу.

У результаті проведених досліджень виявлені якісно інші структурні зміни нейросекреторних клітин ядер гіпоталамуса нащадків γ -опромінених щурів, у відповідь на хронічний емоційно-больовий стрес, аніж у нащадків інтактних тварин. При відтворенні хронічного стресу у інтактних щурів площа зрізу ядер нейросекреторних клітин паравентрикулярного ядра гіпоталамуса не зазнавала істотних зрушень на стадії тривоги і резистентності. На стадії виснаження вона зменшувалась на 11,1 % порівняно з тваринами у яких не відтворювали стрес.

Вважають, що найбільш точним критерієм оцінки функціональної активності нейросекреторних клітин є стан відповідального за синтез білка ядерцевого апарату клітин. Відомо, що центрально розташоване ядерце свідчить про помірну функціональну активність клітини. Натомість, ексцентричне положення ядерця свідчить про активізацію процесів синтезу білка в клітині. При відтворенні стресу у нащадків інтактних тварин на стадії тривоги спостерігалось збільшення кількості периферійно розташованих ядерців на 16,9 %, що свідчить про активізацію нейросекреторних клітин, пов'язану з необхідністю адаптації до впливу стрес-індукуючого фактору.

На стадії резистентності спостерігалось незначне зменшення кількості периферійно розташованих ядерців, але ці зміни були недостовірні. Нарешті на стадії виснаження відбувалося зменшення кількості периферійно розташованих ядерців на 11,9 %. Що стосується центрально розташованих ядерців, то їх кількість на різних стадіях хронічного стресу не зазнавала істотних зрушень (табл. 6.13).

У нащадків опромінених щурів також спостерігалось зменшення площі зрізу ядер нейросекреторних клітин паравентрикулярного ядра на стадії

виснаження хронічного стресу. Однак воно було відносно більш глибоким, ніж при відтворенні хронічного стресу у інтактних тварин. В даному випадку слід враховувати, що площа ядер нейросекреторних клітин паравентрикулярного ядра у нащадків опромінених тварин була більшою, ніж у нащадків інтактних щурів (див. табл. 6.7 та 6.8).

Таблиця 6.13

**Стрес-індуковані зрушення в нейросекреторних клітинах
паравентрикулярного ядра гіпоталамуса**

(M±m; n=7).

Група тварин	Стадія стресу	Площа зрізу ядра, мкм ²	Периферійні ядерця, %	Центральні ядерця, %
Самки-нащадки інтактних тварин	Тривоги	53,9±2,11	55,9±2,19* ¹	41,4±1,34
	Резистентності	53,7±1,98	52,1±2,1	41±1,26
	Виснаження	48,1±1,94* ^{1,4,5}	42,1±1,87* ^{1,4,5}	40,4±1,24
Самки-нащадки γ-опромінених тварин	Тривоги	58,7±2,21* ³	47,9±1,45* ³	37,1±1,21
	Резистентності	58,1±2,15* ³	43,2±1,38* ³	37±1,11
	Виснаження	47,7±1,95* ^{2,4,5}	39,7±1,21* ^{2,4}	39,1±1,12

Примітки:

1. *¹ – p<0,05 порівняно з показниками інтактних тримісячних самок (див. табл. 6.1);

2. *² – p<0,05 порівняно зі стресураженими самками-нащадками інтактних щурів;

3. *³ – p<0,05 порівняно з тримісячними самками, отриманими від γ-опромінених щурів (див. табл. 6.8);

4. *⁴ – p<0,05 по відношенню до стадії тривоги хронічного стресу;

5. *⁵ – p<0,05 по відношенню до стадії резистентності хронічного стресу.

Відрізнялася у нащадків опромінених тварин і динаміка кількості периферійно розташованих ядерців на різних стадіях хронічного стресу. Зокрема, в цій групі тварин не відбувалося зростання кількості периферійно розташованих ядерців на стадії тривоги хронічного стресу. Зменшення кількості таких ядерців на стадіях резистентності та виснаження було більш виразним. Щодо центрально розташованих ядерців їх кількість не зазнавала істотних зрушень на різних стадіях хронічного стресу.

У свою чергу в нейросекреторних клітинах супраоптичних та дрібноклітинних ядер гіпоталамуса розвиток хронічного емоційно-больового стресу спричиняв виникнення майже ідентичних кількісних та якісних зрушень.

Зміни морфометричних характеристик ядер нейросекреторних клітин супроводжувалися зрушеннями і в їх цитоплазмі. Зокрема, відтворення хронічного емоційно-больового стресу спричиняло істотні зрушення кількості хроматофільної субстанції в нейросекреторних клітинах. У результаті проведених досліджень встановлено, що на стадії тривоги хронічного стресу кількість хроматофільної субстанції мала тенденцію до зменшення, але різниця між дослідними і інтактними тваринами була статистично недостовірною. На стадії резистентності вміст хроматофільної субстанції відновлювався і навіть переважав показники інтактних тварин. Нарешті, на стадії виснаження хронічного стресу вміст хроматофільної субстанції зменшувався на 15,4; 13,7 та 11,8 % відповідно в нейросекреторних клітинах паравентрикулярних, супраоптичних та дрібноклітинних ядер порівняно з інтактними тваринами (табл. 6.14).

У самок, отриманих від γ -опромінених щурів, відтворення хронічного емоційно-больового стресу спричиняло більш значні зрушення вмісту хроматофільної субстанції нейросекреторних клітин гіпоталамуса. На стадії тривоги хронічного стресу кількість хроматофільної субстанції зменшувалась

на 11,4; 12,2 та 12,6 % відповідно в цитоплазмі нейросекреторних клітин паравентрикулярних, супраоптичних та дрібноклітинних ядер.

Таблиця 6.14

Стрес-індуковані зрушення вмісту хроматофільної субстанції в нейросекреторних клітинах ядер гіпоталамуса

($M \pm m$; $n=7$; % від площі цитоплазми).

Група тварин	Стадія стресу	Ядро гіпоталамуса		
		Супраоптичне	Паравентрикулярне	Дрібноклітинні
Самки-нащадки інтактних тварин	Інтактні	37,1±1,32	38,2±1,41	36,4±1,29
	Тривоги	36,2±1,12	37,4±1,38	35,8±1,18
	Резистентності	42,3±1,27* ^{1,4}	41,6±1,4* ^{1,4}	39,5±1,2* ^{1,4}
	Виснаження	31,4±1,45* ^{1,5}	32,3±1,28* ^{1,5}	32,1±1,12* ^{1,5}
Самки-нащадки γ -опромінених тварин	Без стресу	36,9±1,64	37,7±1,52	35,7±1,31
	Тривоги	32,4±1,57* ^{2,3}	33,4±1,32* ^{2,3}	31,2±1,15* ^{2,3}
	Резистентності	36,1±1,55* ²	37,2±1,47* ²	34,5±1,34* ²
	Виснаження	26,6±1,2* ^{2,3,5}	29,6±1,25* ^{3,5}	24,5±1,1* ^{2,3,5}

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з показниками інтактних тримісячних самок;
- *² – $p < 0,05$ порівняно зі стресураженими самками-нащадками інтактних щурів;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з тримісячними самками, отриманими від γ -опромінених щурів;
- *⁴ – $p < 0,05$ по відношенню до стадії тривоги хронічного стресу;
- *⁵ – $p < 0,05$ по відношенню до стадії резистентності хронічного стресу.

На стадії резистентності хронічного стресу кількість хроматофільної субстанції відновлювалась до значень самок-нащадків γ -опромінених щурів, які не зазнавали дії стресу. Нарешті, на стадії виснаження хронічного стресу спостерігали зменшення вмісту хроматофільної субстанції на 21,5; 27,9 та 31,3 % відповідно в цитоплазмі нейросекреторних клітин паравентрикулярних, супраоптичних та дрібноклітинних ядер порівняно з самками, у яких не відтворювали хронічний стрес. Отже для адаптації до дії стересогенного чинника нейросекреторні клітини ядер гіпоталамуса самок-нащадків γ -опромінених щурів потребують залучення більшої кількості ресурсів, ніж клітини самок, отриманих від інтактних щурів.

Виявлені зрушення функціональної активності нейросекреторних клітин ядер гіпоталамуса свідчать про напруження адаптаційних механізмів при пристосуванні до впливу стрес-індукуючого фактору за умов відтворення хронічного стресу у нащадків інтактних тварин. Інша динаміка морфофункціональних показників нейросекреторних клітин ядер гіпоталамуса при відтворенні хронічного стресу у нащадків опромінених тварин свідчить про можливі порушення регуляції адаптаційних механізмів. Останнє, в свою чергу, може призводити до меншої тривалості стадії резистентності, розвитку соматичної патології при досягненні стадії виснаження хронічного стресу. Виявлені відмінності можуть свідчити також на користь збереження в соматичних клітинах нащадків опромінених щурів радіаційноіндукованих ушкоджень генетичного апарату з подальшою їх фенотипічною реалізацією.

Надалі дослідили відмінності зрушень в аденогіпофізі самок, отриманих від інтактних і γ -опромінених щурів. Встановлено, що у самок, отриманих від інтактних щурів, на стадії тривоги та резистентності хронічного стресу об'єм ядер базофільних ендокриноцитів та їх кількість не зазнавали статистично достовірних зрушень. На стадії виснаження хронічного стресу об'єм ядер зменшувався на 17,4 %, кількість базофільних

ендокриноцитів зменшувалась на 11,3 % порівняно з інтактними самками (табл. 6.15).

Таблиця 6.15

Стрес-індуковані зрушення в базофільних ендокриноцитах гіпофіза

($M \pm m$; $n=7$).

Група тварин	Стадія стресу	Об'єм ядра, $\mu\text{м}^3$	Відносна кількість клітин, %
Нащадки інтактних	Інтактні	38,4 \pm 1,17	21,3 \pm 0,75
	Тривоги	37,9 \pm 1,18	21,1 \pm 0,71
	Резистентності	37,6 \pm 1,14	20,7 \pm 0,73
	Виснаження	31,7 \pm 1,12* ^{1,5}	18,9 \pm 0,65* ¹
Нащадки опромінених	Без стресу	38,6 \pm 1,15	20,9 \pm 0,68
	Тривоги	33,2 \pm 1,14* ²	20,5 \pm 0,67
	Резистентності	32,7 \pm 1,1* ²	18,4 \pm 0,45* ^{2,3,4}
	Виснаження	29 \pm 0,69* ^{2,5}	17,8 \pm 0,44* ³

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з показниками інтактних тримісячних самок;
- *² – $p < 0,05$ порівняно зі стрес-ураженими самками-нащадками інтактних щурів;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з тримісячними самками, отриманими від γ -опромінених щурів;
- *⁴ – $p < 0,05$ по відношенню до стадії тривоги хронічного стресу;
- *⁵ – $p < 0,05$ по відношенню до стадії резистентності хронічного стресу.

У самок, отриманих від опромінених щурів, відтворення хронічного стресу супроводжувалося зменшенням розміру ядер на 14; 15,3 та 24,8 % на стадії тривоги, резистентності та виснаження хронічного стресу відповідно. При цьому кількість базофільних ендокриноцитів не зазнавала істотних

зрушень на стадії тривоги хронічного стресу, зменшувалась на стадії резистентності та виснаження хронічного стресу відповідно на 12 та 14,8 %. Таким чином, характер відповіді базофільних ендокриноцитів гіпофіза самок, отриманих від опромінених щурів, якісно і кількісно відрізняється від такого у самок, отриманих від інтактних щурів.

Нарешті дослідили стрес-індуковані зрушення в надниркових залозах самок, отриманих від інтактних і γ -опромінених щурів (табл. 6.16).

Таблиця 6.16

Стрес-індуковані зрушення об'єму ядер клітин надниркових залоз самок, отриманих від інтактних і опромінених щурів

($M \pm m$; $n=7$).

Група тварин	Стадія стресу	Пучкова зона кори	Мозкова речовина
Самки-нащадки інтактних тварин	Інтактні	120,7 \pm 6,45	129,3 \pm 2,68
	Тривоги	121,2 \pm 6,12	134,5 \pm 3,46
	Резистентності	134,5 \pm 4,25* ¹	140,1 \pm 3,4
	Виснаження	149,3 \pm 5,17* ^{1,4}	153,3 \pm 6,7
Самки-нащадки γ -опромінених тварин	Без стресу	125,6 \pm 5,7	127,8 \pm 3,21
	Тривоги	126,1 \pm 4,8	128,3 \pm 3,67
	Резистентності	128,4 \pm 5,1	132,7 \pm 4,1
	Виснаження	158,8 \pm 6,9* ^{2,3,4}	161 \pm 5,5* ^{2,3,4}

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з показниками інтактних тримісячних самок;
- *² – $p < 0,05$ порівняно зі стрес-ураженими самками-нащадками інтактних щурів;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з тримісячними самками, отриманими від γ -опромінених щурів;
- *⁴ – $p < 0,05$ порівняно зі стадією резистентності хронічного стресу.

Встановлено, що зрушення властивостей клітин мозкової речовини та пучкової зони кори надниркових залоз у відповідь на дію стресогеного чинника за напрямком та кількісно відповідають існуючим даним літератури.

У самок, отриманих від γ -опромінених щурів, тривалий вплив стресогеного чинника не призводив до змін морфометричних характеристик ядер клітин мозкової речовини та пучкової зони надниркових залоз. Але на стадії виснаження об'єми ядер зростали в мозковій речовині на 30 % в адренкортикоцитах пучкової зони на 26,4 %, порівняно з самками-нащадками опромінених щурів, у яких не відтворювали хронічний стрес. Виявлені зрушення відповіді надниркових залоз на тривалий вплив стресогенного чинника можуть спричиняти адаптацію таких самок до дії несприятливих факторів довкілля, зокрема стресу. В той же час цей вплив може негативним чином відбиватись і на інших системах організму, зокрема на функціонуванні репродуктивної системи.

Таким чином, у самок, отриманих від γ -опромінених перед спарюванням щурів, виникають порушення морфогенезу і становлення функцій нейросекреторних клітин супраоптичного, паравентрикулярного та дрібноклітинних ядер гіпоталамуса, базофільних ендокриноцитів гіпофіза та клітин мозкової речовини та пучкової зони надниркових залоз в постнатальному онтогенезі. Виразність зрушень зростає в послідовності гіпоталамус – гіпофіз – надниркові залози. Порушення морфогенезу та становлення функцій зазначених структур призводить до порушень їх відповіді на дію стресогенних чинників при відтворенні хронічного емоційно-больового стресу. Вплив загального фракціонованого γ -опромінення на статевозрілих самок спричиняє порушення структурно-функціональних властивостей зазначених структур гіпоталамуса, гіпофіза та надниркових залоз, які виникають переважно після досягнення сумарної дози γ -опромінення в 0,7 Гр і досягають максимуму при накопиченні сумарної дози 1,0 Гр.

6.4. Морфофункціональні зрушення в яєчниках γ -опромінених статевозрілих самок

Структурно-функціональний стан яєчників має ключове значення для регуляції функцій матки. Тому поруч зі змінами в тканинах матки за доцільне вважали дослідити радіаційно-індуковані зрушення в тканинах яєчників статевозрілих невагітних самок щурів. У результаті проведених досліджень встановлено, що фракціоноване γ -опромінення у сумарній дозі 1,0 Гр не спричиняє зменшення кількості примордіальних фолікулів. Натомість, зменшується кількість первинних та фолікулів з двома та більше шарами фолікулярних клітин на 33 та 17,9 % відповідно (табл. 6.17).

Таблиця 6.17

Вплив фракціонованого γ -опромінення на структурно-функціональні властивості яєчників

(M \pm m, n=7)

Показник	Група тварин	
	Інтактні	Опромінені
Премордіальні фолікули	831 \pm 61,3	802,4 \pm 51,8
Первинні фолікули	89,3 \pm 6,1	59,8 \pm 3,6*
Фолікули з ≥ 2 шарами гранульозних клітин	156,3 \pm 7,58	128,3 \pm 6,2*
Атретичні фолікули	118,3 \pm 8,2	204,7 \pm 9,3*
Жовті тіла	8,9 \pm 0,93	5,1 \pm 0,42*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами.

У сукупності це свідчить про пригнічення фолікулогенезу. Наростання кількості атретичних фолікулів на 73 % свідчить на користь виникнення

ушкоджень не сумісних з життям яйцеклітини. Нарешті зменшується кількість жовтих тіл на 42,7 %.

Привертає увагу те, що γ -опромінення викликає зміни структури популяції фолікулярних клітин. Кількість клітин з активними ядрами залишається майже незмінною, при цьому зменшується кількість клітин з ядрами з проміжною активністю до рівня 35,8 % від показників інтактних самок, збільшується кількість клітин з неактивними ядрами майже втричі (табл. 6.18).

Таблиця 6.18

Вплив γ -опромінення на функціональну активність ядер клітин

яєчників

($M \pm m$, $n=7$, %)

Група тварин	Клітини строми			Фолікулярні клітини		
	Активні	Проміжні	Неактивні	Активні	Проміжні	Неактивні
Інтактні	63,7 \pm 2,9	16 \pm 0,83	20,4 \pm 0,8	79,8 \pm 3,51	14,8 \pm 0,53	5,4 \pm 0,21
Опромінені	73,1 \pm 3,8*	4,1 \pm 1,1*	22,8 \pm 0,91	78,1 \pm 3,8	5,3 \pm 0,18*	16,6 \pm 0,73*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами.

Деяко інакше реагують на γ -опромінення клітини строми. Поруч з тенденцією до збільшення клітин з неактивними ядрами, зростає популяція клітин з активними ядрами на 14,8 %. Перерозподіл відбувається за рахунок клітин з проміжною активністю ядер. Виявлені зрушення можуть бути ознакою захисно-приспосувальних процесів у фолікулярних клітинах і клітинах строми.

На органному рівні також відбуваються радіаційно-індуковані зрушення (табл. 6.19).

Вплив тривалого γ -опромінення на відносний об'єм структурних елементів яєчників

(M \pm m, n=7, %)

Група тварин	Генеративні структури	Інтерстицій	Судини
Інтактні	47,3 \pm 2,8	40,4 \pm 1,7	12,3 \pm 0,38
Опромінені	42,2 \pm 2,6*	42,2 \pm 1,9	15,6 \pm 0,45*

Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами.

По-перше, зменшується відносний об'єм генеративних елементів яєчника, майже незмінною залишається площа стромы і збільшується частка судин на 26,8 %. Щодо судин, то їх відносний об'єм збільшується за рахунок розширення, що супроводжується появою осередків інфільтрації паренхіми яєчників навколо судин. Таким чином, фракціоноване γ -опромінення спричиняє порушення структури та функції яєчників, що може спричинити розлади регуляції функції матки.

6.5 Морфогенез та становлення функцій яєчників в постнатальному онтогенезі самок, отриманих від γ -опромінених щурів

На даний час спостерігається постійне збільшення кількості жінок з нейроендокринною патологією і викликаними нею розлади адаптаційних механізмів на різних етапах життя. Частина цих розладів пов'язана з дією несприятливих факторів довкілля, зокрема іонізуючої радіації. Встановлено, що радіаційно-індуковані пошкодження генетичного апарату статевих клітин можуть фенотипічно реалізовуватись в наступних поколіннях опромінених людей і тварин. Але майже не приділяється увага паренхімі і стромы яєчників, які створюють умови для життєдіяльності статевих клітин. Не оцінюється їх

можлива роль в захисті статевих клітин від ушкодження, їх репарації або елімінації. Не встановлена залежність між ступенем пошкодження тканин яєчників і кількістю патологічних змін статевих клітин, перебігом вагітності.

Не можна не враховувати і гормональну функцію яєчників в забезпеченні функціонування системи гіпоталамус-гіпофіз-яєчники. Зустрічаються роботи, в яких досліджено зміни структури яєчників при дії радіації, але не досліджені ці зрушення у нащадків опромінених тварин. На той час, від стану гонад, можливо, залежатиме реалізація чи відсутність пошкоджень генетичного апарату в наступних поколіннях опромінених тварин.

Виходячи з цього, дослідили морфологічні зміни у яєчниках в постнатальному онтогенезі інтактних самок, та самок отриманих від γ -опромінених щурів.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у 14-денних самок, народжених від інтактних попередників, яєчник має досить розвинену кіркову речовину, що містить фолікули на різних стадіях розвитку: примордіальні, первинні. Разом з тим, мозкова речовина займає майже половину площі зрізу і представлена в основному щільно розташованими недиференційованими клітинами інтерстицію. Судинне русло добре розвинене, повнокровне. Фолікули в кірковій речовині розміщені відносно рідко. Фолікулярний епітелій щільний, досить мономорфний з високим ядерно-цитоплазматичним співвідношенням. Зустрічаються фігури мітозу. Явища атрезії незначні.

У інтактних самок 30-денного віку співвідношення кіркової та мозкової речовини яєчників значно зміщується на користь першої. Інтерстицій більш пухкий, розріджений, в кірковій речовині представлений помірно тонкими прошарками між фолікулами. Ворота яєчника і мозкова речовина щільно васкуляризовані, повнокровні. Фолікули переважно вторинні з добре сформованими порожнинами, заповненими ніжним оксифільним матеріалом.

Текоцити значно крупніші і світліші, ніж фоллікулоцити, їх ядра мають ніжно диспергований хроматин з добре окресленим маргінальним шаром, ядерця. Цитоплазма світла, ніжно зерниста. В деяких фолікулах епітеліоцити гетероморфні: серед загалом щільної клітинної маси різко виділяються більш крупні, світлі.

Овоцити крупні, з ніжно зернистою блідооксифільною цитоплазмою, прозорими ядрами з щільними, чітко окресленими оксифільними ядерцями. Прозора оболонка тонка, добре візуалізується. Клітини зернистої зони неоднорідні: світлі, темні, проміжні; ядра щільні, однорідні, або світлі з різкими темними брилками хроматину, або просто дуже щільні, пікнотично змінені. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення загалом високе, але окремі клітини мають обширну прозору цитоплазму, мітози визначаються набагато рідше, ніж у віці 14 діб. Між фолікулами в тісному сусідстві з ними визначаються невеликі поодинокі атретичні тіла з ознаками функціональної активності. Цитоплазма їх клітин прозора. Ядра помірно щільні, однорідні.

Яєчник 90-денних інтактних самок майже повністю заповнений фолікулами різного ступеня зрілості (рис. 6.5).

Мозкова речовина представлена вузькою зоною сполучної тканини, що оточує повнокровні тонкостінні судини. Сполучна тканина має зрілий вигляд з добре розвиненою міжклітинною речовиною і клітинами фібробластичного ряду з видовженими тілами і ядрами.

Фолікулярний епітелій гетероморфний – щільно розташовані клітини з цитоплазмою і ядрами різної щільності і структури. Зустрічаються два типи: щільні дрібні ексцентрично розташовані ядра на фоні абсолютно прозорої цитоплазми та світлі пухкі ядра у вакуолізованій помірно щільній цитоплазмі. У більшості клітин ядра мають характерний плямистий вигляд – дрібні брилки дуже щільного хроматину на фоні прозорої каріоплазми (еухроматину). Часті фігури мітозу (рис. А.25). Структура яєчників інтактних шестимісячних самок не відрізняється від структури яєчників тримісячних інтактних самок.

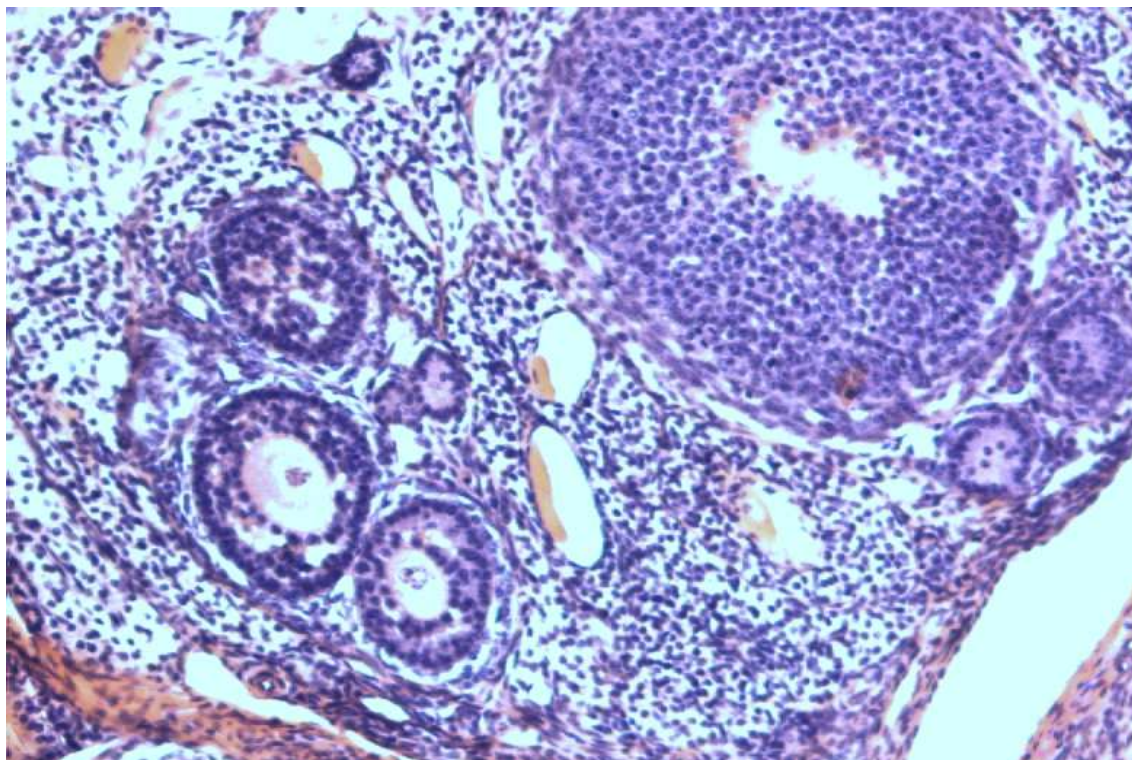


Рис. 6.5 Яечник тримісячної інтактної самки. Співвідношення фолікулів і строми за фізіологічних умов. Забарвлення: гематоксилін-еозин. $\times 200$.

Хронічне γ -опромінення щурів у низьких дозах викликало певні структурно-функціональні зміни репродуктивної системи у їх нащадків. У 14-денних самок, народжених від опромінених попередників, структура яєчника має досить виразні відмінності порівняно з контролем. Кількість фолікулів на площині зрізу більша, ніж у контролі, вони щільно розташовані в кірковій речовині, яка набагато переважає мозкову, але ступінь їх зрілості менша. Інтерстицій розвинений набагато слабкіше. Фолікули неоднорідні: частина має нормальний вигляд, інша – з ознаками деструкції. Ядра багатьох фолікулоцитів у стані пікнозу та каріорексису. Спостерігаються як апоптотичні тільця так і мітози. Тека – добре розвинена, представлена щільно розташованими світлими клітинами, значно крупнішими ніж фолікулярні. Овоцити без особливостей, не відрізняються від норми. Явищ атрезії не виявлено. Судини мозкової речовини щільно розташовані, тонкостінні з зяючими просвітами, заповненими клітинами крові.

У одномісячних потомків γ -опромінених щурів загальний вигляд яєчників дуже схожий на попередній термін дослідження (два тижні). Кора яєчника вщент заповнена фолікулами, переважають вторинні фолікули та атретичні тіла. Прошарки інтерстицію товстіші, ніж в контролі. Складається враження, що проліферативні процеси випереджають дозрівання фолікулів: це проявляється тим, що мало добре сформованих фолікулів з нормальними овоцитами та добре розвиненими прозорою та зернистою оболонками. Порожнини фолікулів нерозвинені, часто відсутні, незважаючи на товсту гранулярну зону. Можна припустити, що секреція рідини, багатой на естрогени, порушена або зовсім відсутня.

Фолікулярний епітелій з ознаками каріорексису, деструкції, апоптозу. Разом з тим, не зустрічаються нормально сформовані атретичні тіла. Зустрічаються великі за розмірами фолікули, у яких добре сформована тека з диференційованими шарами. В межах гранулярного шару подекуди визначаються зони розрідження, проте на скупчення рідини не схожі.

Інтерстицій розпушений порівняно з двома тижнями досліду, дещо набряклий. В інтерстиції парафолікулярно визначаються клітини, що різко виділяються поміж типових, несуть ознаки функціональної активності. Розташовані поодинокі, світліші, крупніші за оточуючі, цитоплазма неоднорідна, ніжно везикулярна. Ядра досить крупні, інколи ексцентричні, з добре вираженим хроматиновим рисунком. За структурними ознаками ці клітини нагадують гландулоцити. Можна зробити припущення, що поява описаних клітин поряд із гіпертрофованими текоцитами відображають компенсаторну реакцію на можливу нестачу ендокринної функції фолікулярних клітин.

Яєчники тримісячних щурів, народжених від γ -опромінених попередників, мають вигляд менш функціонально активних органів, порівняно з контролем (рис. 6.6). Кількість дозріваючих фолікулів на площі

зрізу менша, а явища атрезії більш виразні. Разом з тим, повністю сформованих функціонально активних атретичних тіл небагато.

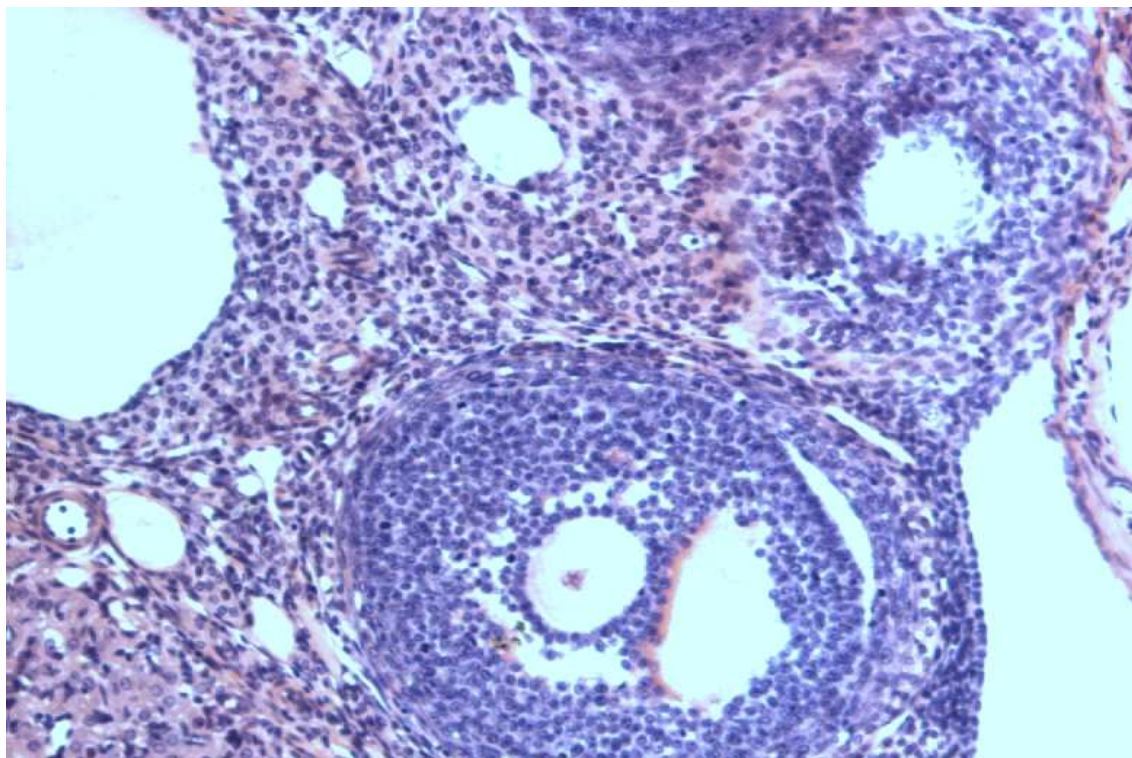


Рис. 6.6. Яєчник тримісячної самки, отриманої від γ -опромінених щурів. Зменшення кількості фолікулів. Забарвлення: гематоксилін-єозин. $\times 200$.

Клітини фолікулярного епітелію розташовані менш щільно, порівняно з інтактними самками. Переважають клітини з дрібними ядрами, менш структурованим гетерохроматином. Багато ядер з ознаками каріопікнозу (рис. А.26). Спостерігалися відмінності і в будові сполучнотканинної строми яєчників. Кількість колагенових волокон була більшою у самок-нащадків γ -опромінених щурів (рис. 6.7), порівняно з інтактними тваринами (рис. 6.8). Надмірно утворені колагенові волокна скупчувалися переважно навколо фолікулів.

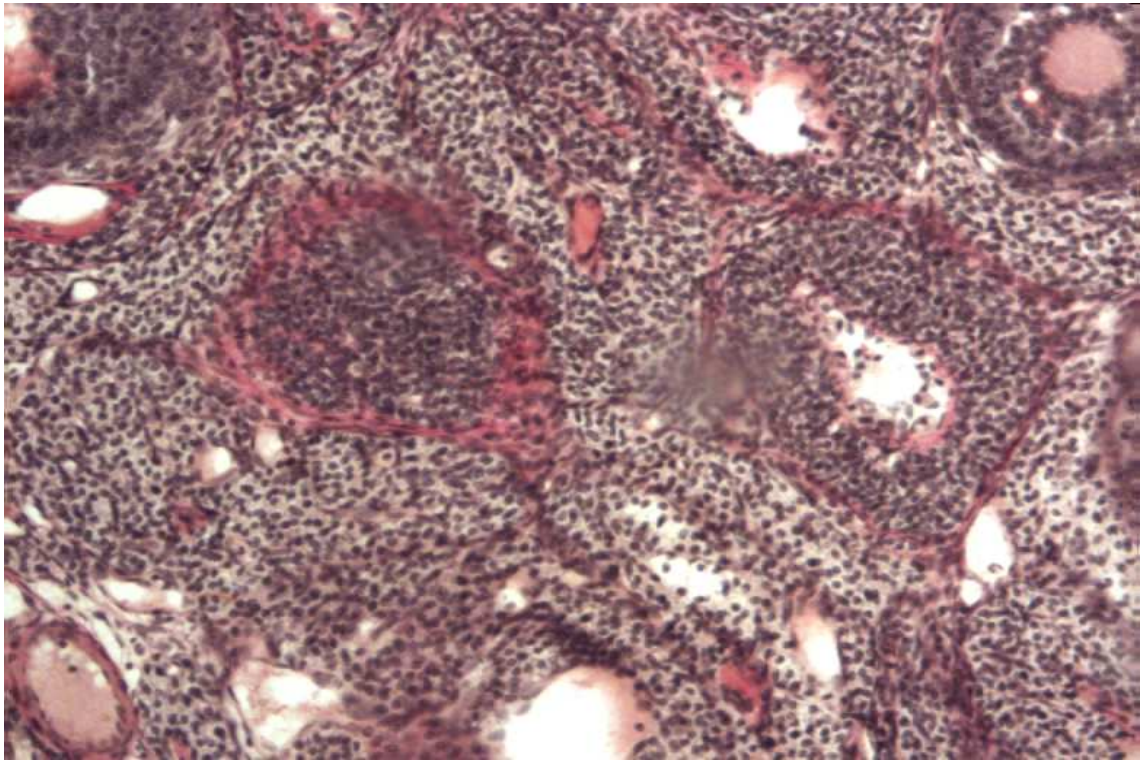


Рис. 6.7 Яечник тримісячної самки, народженої від γ -опромінених щурів. Збільшення кількості колагенових волокон. Забарвлення: за ван Гізон. $\times 200$.

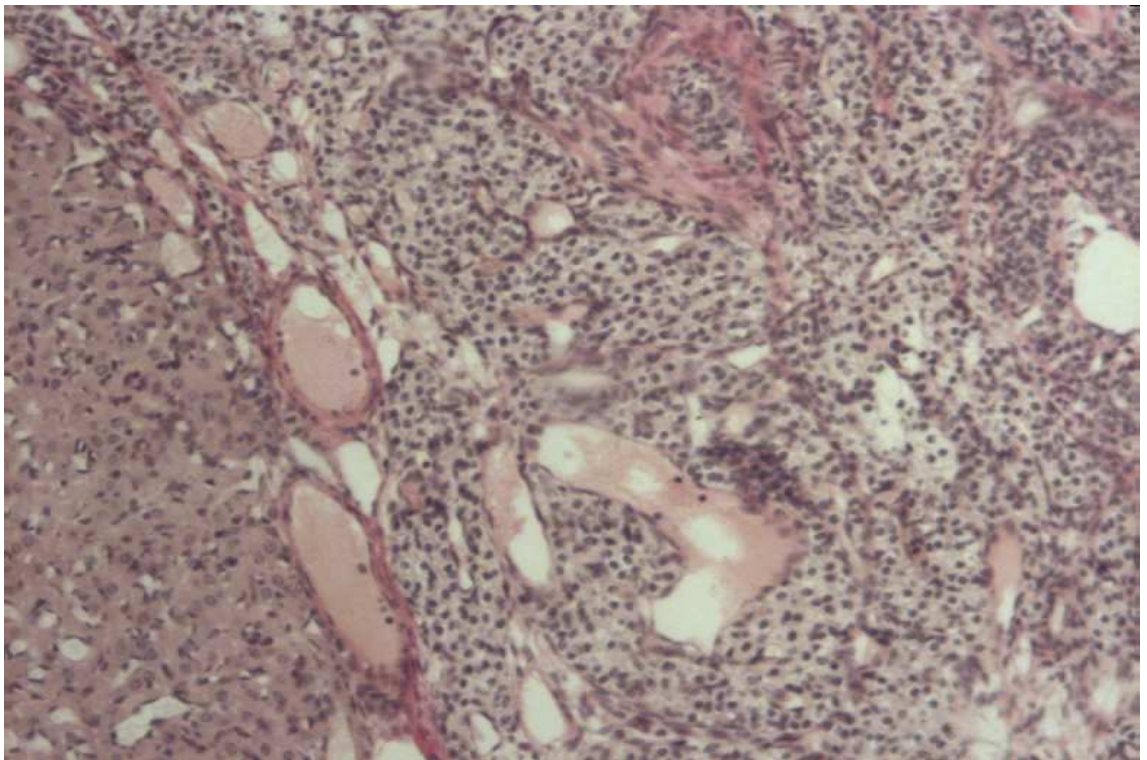


Рис. 6.8 Яечник тримісячної інтактної самки. Сполучнотканинна строма. Забарвлення: за ван Гізон. $\times 200$

Отже основними відмінностями формування яєчників в постнатальному онтогенезі у нащадків опромінених щурів є порушення будови сполучнотканинної стромы яєчників, зміни кількості фолікулів, та наявність значної кількості клітин фолікулярного епітелію з ознаками каріорексису. Останнє, в сукупності з ознаками фіброзу в навколосудинних ділянках, може спричиняти погіршення трофіки овоцитів, їх пошкодження. Виявлена морфологічна картина може бути ознакою як місцевих порушень морфогенезу, так і порушень гормональної регуляції функцій яєчника. На користь останнього свідчать отримані нами дані про порушення функціональної активності структур гіпоталамусу та гіпофізу у самок, отриманих від γ -опромінених щурів.

Морфометричні дослідження тканин яєчників самок, отриманих від інтактних та γ -опромінених в малих дозах щурів, підтверджували виявлені факти. В результаті проведених досліджень встановлено, що в постнатальному онтогенезі інтактних самок кількість примордіальних фолікулів зберігається майже незмінною з 14-ої по 90-ту добу життя. Лише в проміжок часу з 90-ої по 180-ту добу їх кількість знижується на 12,3 %. Кількість первинних фолікулів поступово зростає досягаючи максимальних значень на 90-ту добу життя. Фолікули з двома та більшою кількістю шарів фолікулярних клітин з'являються на 60-ту добу життя, їх кількість досягає рівня, притаманного статевозрілим тваринам по завершенні третього місяця життя. Жовті тіла з'являлися на 60-ту добу життя. Збільшення їх кількості відбувалось в 2,4 рази по досягненні 90-денного віку: зберігалась на такому рівні і на шостому місяці постнатального онтогенезу. З 14-ої по 45-ту добу спостерігали незначну кількість атретичних тіл (табл. 6.20).

При досягненні віку статевого дозрівання на 45-ту добу життя кількість атретичних тіл зростала на 64,7 % порівняно з 30-ою добою життя. З 45-ої по 60-ту зростала майже втричі. З 60-ої по 180-ту добу життя кількість атретичних тіл не зазнавала істотних зрушень.

**Динаміка кількості структурно-функціональних елементів
яєчників в постнатальному онтогенезі інтактних самок**

(M±m, n=7)

Вік тварин (доба)	Показник				
	Премор діальні фолікули	Первинні фолікули	Фолікули з ≥2 шарами гранульозних клітин	Жовті тіла	Атретичні тіла
14	821±55,2	17,3±0,55	—	—	15±0,67
30	812±58,3	59,2±1,7* ¹	—	—	17±0,98
45	829±58,1	67,3±1,83* ¹	—	—	28±1,1* ¹
60	824±59,7	84,2±1,83* ¹	111,4±6,21	3,7±0,11	84,2±3,6* ¹
90	831,4±61,3	89,3±1,98* ^{2,3}	156,3±7,58* ¹	8,9±0,93* ¹	118,3±8,2* ¹⁻³
180	729,6±63,8	81,2±1,93* ¹	158,4±6,39	9,3±0,91	117,4±11,3

Примітки:

- *¹ – p<0,05 порівняно з попереднім терміном спостереження;
- *² – p < 0,05 порівняно з тридцятьою добою життя;
- *³ – p < 0,05 порівняно з дев'яностою добою життя.

Надалі ми досліджували динаміку змін співвідношення генеративних елементів строми яєчника, зокрема його судин (табл. 6.21). У результаті проведених досліджень встановлено, що відносний об'єм генеративних елементів зростає починаючи з 45-ої доби життя інтактних самок. У проміжку з 30-ої по 45-ту доби життя він зростає на 54,6 %; з 45-ої по 60-ту на 17,1 %; з 60-ої по 90-ту на 50,2 %. Відповідно відносний об'єм

інтерстицію прогресивно зменшується у ті ж самі терміни. Слід зазначити, що статистично достовірних відмінностей між тримісячними та шестимісячними самками не виявлено. На усіх досліджуваних етапах онтогенезу площа судин не зазнавала істотних зрушень.

Таблиця 6.21

**Динаміка відносного об'єму основних структурних елементів
яєчників в постнатальному онтогенезі інтактних самок**

(M±m, n=7,%)

Вік тварин (доба)	Показник		
	Генеративні елементи	Інтерстицій	Судини
14	16,3±0,87	73,1±2,08	10,6±0,51
30	17,4±1,1	71,8±2,13	10,8±0,58
45	26,9±1,11* ¹	71,8±2,3	11,3±0,63
60	31,5±1,75* ¹	56,4±1,91* ¹	12,1±0,61
90	47,3±2,8* ¹⁻³	40,4±1,7* ¹⁻³	12,3±0,38
180	46,1±2,12	41,4±1,18	12,5±0,42

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з тридцятью добою життя;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з сорок п'ятью добою життя.

В основі процесів морфогенезу яєчника лежать зрушення функціональної активності генетичного апарату клітин різних тканин яєчника, зокрема у зв'язку зі статевим дозріванням. Нами було встановлено, що з початком статевого дозрівання на 30-ту добу життя (порівняно з 14-ою) кількість клітин строми яєчників з високою функціональною активністю ядер зросла на 16,2 %. Це відбулося за рахунок зменшення кількості клітин з ядрами з проміжною функціональною активністю на 12,3 % та клітин з

неактивними ядрами на 21,9 %. На інших етапах онтогенезу структура клітинних популяцій за функціональною активністю ядер не зазнавала істотних зрушень (табл. 6.22). Якісно іншою була кінетика популяцій фолікулярних клітин, розподілених за функціональною активністю ядер на три групи: активні, проміжні та неактивні (у функціональному відношенні) ядра.

Таблиця 6.22

Функціональна активність ядер клітин яєчників в постнатальному онтогенезі інтактних самок

(M±m, n=7, %)

Вік тварин (доба)	Клітини стромы			Фолікулярні клітини		
	Активні	Проміжні	Неактивні	Активні	Проміжні	Неактивні
14	53,2±2,11	17,1±0,69	29,7±1,43	17,4±0,65	29,6±1,43	53±2,28
30	61,8±2,3* ¹	15±0,68	23,2±1,12* ¹	18,3±0,67	29,8±1,29	51,9±2,21
45	63,9±2,4	14±0,70	22,1±1,28	29,4±1,13* ¹	31,5±1,31	39,1±2,45* ¹
60	64,2±2,51	14±0,71	21,8±1,19	69,3±2,7* ¹	25,4±1,28* ¹	5,3±2,21* ¹
90	63,7±2,9	16±0,83	20,3±0,89	79,8±3,51* ¹⁻³	14,8±0,53* ¹⁻³	5,4±2,21* ^{2,3}
180	62,8±2,58	15±0,63	22,2±1,1	80,6±3,6	13,9±0,63	5,5±2,18

Примітки:

1. *¹ – $p < 0,05$ порівняно з попередньою віковою групою;
2. *² – $p < 0,05$ порівняно з тридцятьою добою життя;
3. *³ – $p < 0,05$ порівняно з сорок п'ятою добою життя.

У результаті проведених досліджень встановлено, що на 14-у та 30-ту добу життя серед фолікулярних клітин переважають клітини з функціонально неактивними ядрами. На 45-ту добу життя, порівняно з 30-ою, кількість

неактивних ядер зменшується на 24,7 %, кількість активних зростає на 60,7 %, при цьому кількість ядер з проміжною активністю має тенденцію до зростання. На 60-ту добу життя, порівняно з 45-ою, кількість фолікулярних клітин з функціонально активними ядрами зростає в 2,4 рази. Останнє відбувається переважно за рахунок клітин з неактивними ядрами, кількість яких становила 13,6 % від показників 45-ти денних інтактних самок. Паралельно з цим 19,4 % клітин з проміжною активністю ядер стало функціонально активними.

Надалі кількість фолікулярних клітин з неактивними ядрами зберігалась на рівні 60-ти денних самок. Кількість клітин з проміжною активністю зменшувалась на 41,7 %, а з високою збільшувалась на 15,1 % в проміжок часу з 60-ої по 90-ту добу життя. Структура популяцій фолікулярних клітин з третього по шостий місяць життя не зазнавала істотних зрушень.

Таким чином, проведеними дослідженнями з'ясовані особливості кінетики популяцій тканин яєчників в постнатальному онтогенезі інтактних самок. З'ясовані особливості формування яєчника, як органу та становлення його функцій на певних етапах постнатального онтогенезу інтактних самок. Отримані результати співставленні з основними етапами статевого дозрівання.

У подальших дослідженнях з'ясували особливості морфогенезу яєчників самок-нащадків γ -опромінених щурів. У результаті проведених досліджень встановлено, що морфогенез та становлення функцій яєчників самок-нащадків γ -опромінених щурів якісно відрізняється від інтактних самок. Так, кількість примордіальних фолікулів була меншою на усіх досліджуваних етапах постнатального онтогенезу (Табл. 6.23).

Максимальні розбіжності спостерігали на 45-ту та 180-ту добу постнатального онтогенезу. Привертає увагу вікова динаміка змін кількості первинних фолікулів в яєчниках самок-нащадків γ -опромінених щурів. Якщо у інтактних самок інтенсивне зростання кількості первинних фолікулів

спостерігали з 30-ої по 45-ту добу життя, то у самок-нащадків γ -опромінених щурів з 45-ої по 60-ту добу.

Таблиця 6.23

**Динаміка кількості структурно-функціональних елементів
яєчників в постнатальному онтогенезі самок-нащадків γ -опромінених
щурів
($M \pm m$, $n=7$)**

Вік тварин (доба)	Показник				
	Премордіальні фолікули	Первинні фолікули	Фолікули з ≥ 2 шарами гранульозних клітин	Жовті тіла	Атретичні тіла
14	588,1 \pm 40,9* ¹	16,2 \pm 0,48* ¹	—	—	16,3 \pm 0,51
30	586,7 \pm 41,5* ¹	21,4 \pm 0,46* ^{1,2}	—	—	44,9 \pm 1,63* ^{1,2}
45	611,2 \pm 38,6* ¹	24,8 \pm 0,95* ^{1,2}	—	—	51,8 \pm 2,1* ^{1,2}
60	603 \pm 42,9* ¹	43,2 \pm 1,12	57,3 \pm 1,8* ¹	1,3 \pm 0,08* ¹	129 \pm 6,9* ^{1,2}
90	628 \pm 31,7* ¹	52,6 \pm 1,64	117,1 \pm 5,4* ^{1,2}	7,4 \pm 0,31* ²	178,4 \pm 9,3* ¹⁻⁴
180	587,2 \pm 38,2* ¹	51,8 \pm 1,55	123,9 \pm 6,3* ¹	5,8 \pm 0,21* ^{1,2}	189,6 \pm 9,1* ¹

Примітки:

1. *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними одновіковими самками (див. табл. 6.20);
2. *² – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.
3. *³ – $p < 0,05$ порівняно з тридцятьою добою життя;
4. *⁴ – $p < 0,05$ порівняно з сорок п'ятою добою життя.

До того ж у самок цієї групи на 60, 90 та 180-ту добу життя яєчники містили на 48,6 %, 25,1 % та 21,8 % відповідно менше фолікулів з двома та

більше шарами фолікулярних клітин. При цьому редукції підлягала більша кількість фолікулів на всіх досліджуваних етапах постнатального онтогенезу. Привертає увагу зростання кількості атретичних фолікулів на 180-ту добу життя. Нарешті, у самок-нащадків γ -опромінених щурів на 60-ту добу життя яєчники містили майже втричі меншу кількість жовтих тіл. На 90-ту добу життя їх було менше на 16,9%, на 180-у на 37,6%, ніж у інтактних самок відповідного віку. При формуванні структури яєчників у постнатальному онтогенезі відбуваються порушення просторових взаємовідносин між структурними компонентами (табл. 6.24).

Таблиця 6.24

**Динаміка відносного об'єму основних структурних елементів
яєчника в постнатальному онтогенезі самок-нащадків γ -опромінених
щурів
($M \pm m$, $n=7$,%)**

Вік тварин (доба)	Показник		
	Генеративні елементи	Інтерстицій	Судини
14	15,2±0,65	73,7±2,8	11,1±0,41
30	16,3±0,73	73,1±3,1	10,6±0,48
45	16,5±0,89* ¹	72,7±2,93	10,8±0,41
60	21,8±0,91* ^{1,2}	67,3±2,48* ¹	10,9±0,42
90	37,2±1,12* ¹⁻⁴	51,5±2,15* ¹⁻⁴	11,3±0,51
180	29,6±1,08* ^{1,2}	59±2,05* ^{1,2}	11,4±0,48

Примітки:

1. *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними одновіковими самками;
2. *² – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.
3. *³ – $p < 0,05$ порівняно з тридцятьою добою життя;
4. *⁴ – $p < 0,05$ порівняно з сорок п'ятою добою життя.

На 45-ту добу життя відносний об'єм генеративних елементів був меншим, ніж у інтактних самок на 30,7 %, на 90-ту добу на 21,4 %, на 180-ту – на 35,8 %. Відповідно більшу частину об'єму яєчників займає інтерстицій. Слід зазначити, що площа судин у мікропрепаратах яєчників самок-нащадків інтактних і γ -опромінених щурів була практично однаковою на всіх досліджуваних етапах постнатального онтогенезу. Збільшення об'єму, який займають генеративні елементи, у самок-нащадків γ -опромінених щурів спостерігався на 60-ту добу життя, в той час, як у інтактних – на 45-ту. Співвідношення генеративні елементи – строма – судини, притаманне статевозрілим щурам, у інтактних самок встановлювалося на 90-ту добу життя і зберігалось до 180-тої. У самок-нащадків γ -опромінених щурів спостерігали зменшення об'єму генеративних елементів з 90-ої по 180-ту добу життя. В основі виявлених зрушень можуть бути зміни структури клітинних популяцій, що формують яєчник на різних етапах постнатального онтогенезу. У самок-нащадків γ -опромінених щурів серед фолікулярних клітин було менше клітин з функціонально активними ядрами на всіх досліджуваних етапах онтогенезу.

Зростання кількості клітин з активними ядрами спостерігали на 45-ту та 60-ту добу. Частково це компенсувалося більшою кількістю клітин з ядрами з проміжною активністю. Але все ж таки кількість клітин з неактивними ядрами була вищою, ніж у інтактних на всіх досліджуваних етапах онтогенезу (табл. 6.25).

Як і у інтактних тварин у самок-нащадків γ -опромінених щурів не спостерігалось зрушень структури популяцій клітин строми, які можна було б пов'язати зі статевим дозріванням. Але на відміну від інтактних самок на всіх досліджуваних етапах виявлено менше клітин з ядрами з високою функціональною активністю і більше з проміжною активністю.

Таким чином, у самок-нащадків γ -опромінених щурів порушується морфогенез яєчників, що проявляється зрушенням співвідношення генеративних елементів і строми. Порушується становлення фолікулогенезу,

гальмується малий ріст фолікулів, про що свідчить менша кількість первинних фолікулів на етапах онтогенезу, які передують статевому дозріванню. При досягненні статевої зрілості меншим виявляється резерв генеративних елементів, порушується овуляторний процес, на користь останнього свідчить менша кількість жовтих тіл. Порушення будови сполучнотканинної строми може змінювати мікрооточення і призводити до інтенсифікації атрезії фолікулів.

Таблиця 6.25

Функціональна активність ядер клітин яєчників самок-нащадків γ -опромінених шурів

($M \pm m$, $n=7$, %)

Вік тварин (доба)	Клітини строми			Фолікулярні клітини		
	Активні	Проміжні	Неактивні	Активні	Проміжні	Неактивні
14	42,1 \pm 2,1 * ¹	27,6 \pm 1,3 * ¹	30,3 \pm 1,25	9,6 \pm 0,32 * ¹	24,3 \pm 1,1 * ¹	66,1 \pm 2,6 * ¹
30	48,6 \pm 1,95 * ^{1,2}	21,8 \pm 1,45 * ^{1,2}	29,6 \pm 1,16 * ¹	10,3 \pm 0,5 * ¹	22,8 \pm 0,95 * ¹	66,9 \pm 2,6 * ¹
45	49,3 \pm 1,68 * ¹	25,6 \pm 1,52 * ¹	25,1 \pm 1,15 * ²	14,8 \pm 0,55 * ^{1,2}	21,6 \pm 1,11 * ¹	63,6 \pm 2,72 * ¹
60	51,2 \pm 2,1 * ¹	26 \pm 1,48 * ¹	22,8 \pm 1,28	43,4 \pm 2,03 * ^{1,2}	37,4 \pm 1,28 * ^{1,2}	19,2 \pm 0,95 * ^{1,2}
90	50,1 \pm 1,95 * ¹	28 \pm 1,56 * ^{1,2}	21,9 \pm 1,3 * ^{2,3}	54,3 \pm 2,13 * ¹⁻⁴	22,7 \pm 1,18 * ^{1,2}	24 \pm 1,1 * ¹⁻⁴
180	52,4 \pm 1,86 * ¹	25,9 \pm 1,57 * ¹	21,7 \pm 1,25	59 \pm 2,08 * ¹	19,6 \pm 0,98 * ^{1,2}	21,4 \pm 1,01 * ¹

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними одновіковими самками (див. табл. 6.22);
- *² – $p < 0,05$ порівняно з попереднім терміном спостереження.
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з тридцятьою добою життя;
- *⁴ – $p < 0,05$ порівняно з сорок п'ятою добою життя.

В основі виявлених зрушень лежать зміни клітинних популяцій тканин яєчника. Отже, фракціоноване γ -опромінення щурів перед спарюванням спричиняє розлади морфогенезу і становлення у яєчниках тварин першого покоління. Порушення формування яєчників і становлення їх функцій може спричинити порушення регуляції функцій матки, зокрема її скоротливої діяльності.

Результати розділу опубліковані в наступних статтях, надрукованих в фахових виданнях.

1. Ульянов В.О. Функціональна морфологія нейронів ядер гіпоталамуса нащадків опромінених щурів / В.О. Ульянов, Н.О. Горянова, О.А. Ульянцева // Світ медицини та біології. – 2007. – № 4. – С. 35-39.

2. Ульянов В.О. Морфофункціональний стан кортикоцитів пучкової зони надниркових залоз нащадків опромінених щурів / В.О. Ульянов, О.А. Ульянцева // Таврический медико-биологический вестник. – 2007. – № 4. – С. 206-208.

3. Ульянов В.О. Морфологічні аспекти онтогенезу надниркових залоз нащадків опромінених щурів / В.О. Ульянов, Н.О. Горянова // Вісник проблем біології і медицини. – 2007. – № 4. – С. 231-237.

4. Ульянов В.О. Вплив хронічного стресу на морфофункціональний стан нейронів паравентрикулярного ядра гіпоталамуса / В.О. Ульянов // Вісник морфології. – 2008. – № 1. – С. 151-154.

5. Ульянов В.О. Вплив фракціонованого гамма опромінення на морфофункціональний стан надниркових залоз / В.О. Ульянов, Н.О. Горянова // Український морфологічний альманах. – 2008. – № 1. – С. 28-30.

6. Ульянов В.О. Морфологічні зміни в яєчниках самок, отриманих від опромінених щурів / В.О. Ульянов // Світ медицини та біології. – 2008. – № 3. – С. 92-94.

Результати, які містяться в розділі доповідались на наукових форумах.

1. Ульянов В.А. Влияние ионизирующего излучения на структурно-функциональные свойства надпочечников / В.А. Ульянов //

Наука и образование-2008: 4-а международна научна практична конференция: материали. – Т. 12. Лекарство. Биологии. Физическа култура и спорт. – София: "Бял ГРАД-БГ" ООД, 2008. – С. 51-53.

2. Улянов В.О. Вікові особливості нейронів ядер гіпоталамуса нащадків опромінених щурів / В.О. Улянов / Актуальні проблеми сучасної морфології: всеукраїнська наукова конференція: матеріали. – Український морфологічний альманах. – 2008. – № 2. – С. 199.

3. Ulyanov V.O. The structure of ovaries in posterity of the irradiated rats / V.O. Ulyanov // Evropska veda XXI století-2008: IV mezinárodní vědecko-praktická konference: materialy. – Díl 14. Lékařství. Zvěrolékařství. – Praha: Education and Science, 2008. – S. 66-67.

РОЗДІЛ 7

ПРОГНОЗУВАННЯ ТА ПРОФІЛАКТИКА РАДІАЦІЙНО-ІНДУКОВАНИХ ПОРУШЕНЬ СКОРОТЛИВОЇ ДІЯЛЬНОСТІ МАТКИ

Розлади скоротливої функції матки залишаються основною причиною материнської і перинатальної захворюваності та смертності. Неприятливі екологічні фактори, зокрема вплив іонізуючої радіації у малих дозах, спричиняють порушення формування і функціонування репродуктивної системи. На забруднених радіонуклідами територіях частіше зустрічаються, затримка внутрішньоутробного розвитку плоду, загроза передчасних пологів, порушення скоротливої діяльності матки, в першу чергу слабкість скоротливої діяльності матки. Проте, механізми, які лежать в основі патології скоротливої функції матки в умовах дії малих доз радіації вивчені недостатньо. Труднощі при дослідженні радіаційно-індукованих порушень скоротливої діяльності матки в клінічних умовах у першу чергу пов'язані з неможливістю точного встановлення поглинутої дози опромінення, тривалості впливу радіаційного фактору.

Недостатньо з'ясованими залишаються особливості розладів скоротливої діяльності матки, та їх механізми, у ссавців, народжених опроміненими попередниками. Отже, актуальним і необхідним є дослідження в експериментальних умовах наслідків впливу на організм іонізуючого випромінювання в малих дозах.

7.1. Радіаційно-індуковані порушення скоротливої діяльності матки

Дослідили вплив загального фракціонованого γ - опромінення сумарною дозою 1,0 Гр на скоротливу діяльність матки вагітних і невагітних самок щурів. Визначали тривалість скорочення, тривалість інтервалів між скороченнями, максимальну амплітуду скорочення, частоту скорочень за 10

хвилин спостереження. Для створення групи порівняння дослідили скоротливу діяльність ізольованих смужок міометрія інтактних невагітних самок. Після цього дослідили радіаційно-індуковані зрушення скоротливої діяльності матки невагітних самок (табл. 7.1).

Таблиця 7.1

**Характеристика скоротливої діяльності матки інтактних та
опромінених щурів**

(M±m, n=7)

Група тварин		Тривалість скорочення, с	Тривалість інтервалу, с	Амплітуда, мм	Частота скорочень за 10'
Інтактні	Невагітні	16,8±0,63* ¹	21,8±1,01* ¹	14,5±0,87* ¹	15,5±0,62* ¹
	Вагітні	25,1±0,82	44,1±1,29	19,6±0,73	8,7±0,45
Опромінені	Невагітні	12,2±0,7* ^{2,3}	25,7±0,84* ^{2,3}	10,5±0,54* ^{2,3}	15,8±0,63* ³
	Вагітні	27,4±0,96* ¹	58,8±1,31* ¹	12,1±0,67* ¹	7,0±0,52* ¹

Примітки:

- *¹ - p<0,05 порівняно з інтактними вагітними самками;
- *² - p<0,05 порівняно з інтактними невагітними самками;
- *³ - p<0,05 порівняно з опроміненими вагітними самками.

У результаті проведених досліджень, встановлено, що тривале γ-опромінення спричиняє порушення скоротливої діяльності матки, як у невагітних, так і вагітних самок. У невагітних самок після завершення γ-опромінення спостерігалось зменшення тривалості скорочень на 27,4 %, збільшення інтервалів між скороченнями на 17,9 %. За рахунок збільшення інтервалів частота скорочень не зазнавала істотних зрушень порівняно з

інтактними самками. Разом з тим, опромінення викликало зменшення сили скорочень, про що свідчило зниження амплітуди на 27,6 % (рис. 7.1).

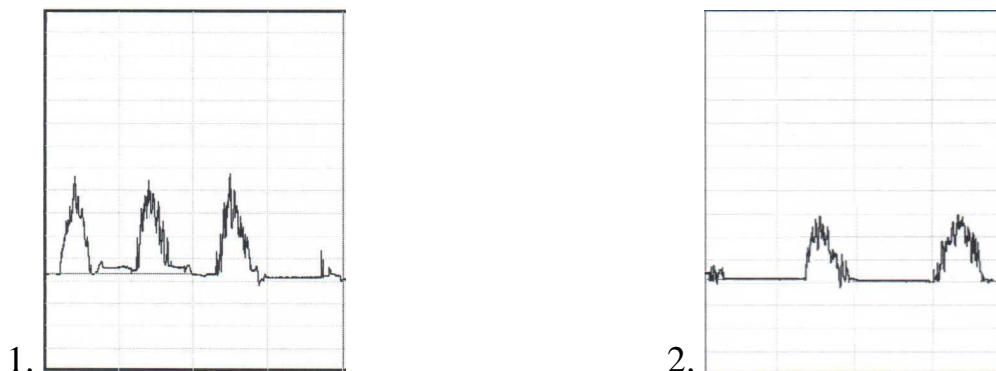


Рис. 7.1. Скорочення ізольованої смужки міометрія невагітних самок:

1 – амплітуда, тривалість скорочення, тривалість інтервалу між скороченнями у інтактних самок;

2 – порушення амплітуди скорочень та інтервалу між ними у γ -опромінених самок.

Виявлене у невагітних опромінених самок зменшення амплітуди скорочень може бути пояснене пошкодженням скоротливого апарату гладких міоцитів, порушенням будови сполучнотканинної стромы міометрія. Зміни тривалості скорочення, інтервалів між скороченнями можуть бути пов'язані з розладами нейрогуморальної регуляції скоротливої діяльності матки. На користь останнього свідчать виявлені зміни активності ацетилхолінестерази в міометрії опромінених самок.

У результаті проведених досліджень були визначені параметри скоротливої діяльності ізольованих смужок ендометрію інтактних вагітних самок. Встановлено, що наприкінці вагітності тривалість скорочень збільшувалася на 49,4%, інтервал між скороченнями зростав майже у 2 рази порівняно з невагітними тваринами. У сукупності це призводило до зменшення частоти скорочень на 43,9 %. У вагітних самок відбувалося і збільшення сили скорочень, про що свідчило зростання амплітуди скорочень на гістерограмі на 35,2 %

Таким чином наприкінці вагітності відбувається збільшення тривалості скорочень та їх сили. Збільшення інтервалів між скороченнями свідчить про необхідність більш тривалого часу на відновлення міометрія після скорочення та попередження гіпоксії плода.

У свою чергу наприкінці вагітності у опромінених самок тривалість скорочень зростала на 9,1 % порівняно з вагітними інтактними самками, але тривалість інтервалу між скороченнями зростала на 33,3 %. У підсумку частота скорочень зменшувалася на 19,5 %. Спостерігалось і зменшення сили скорочень, порівняно з інтактними вагітними самками, про що свідчило зростання амплітуди скорочень на гістерограмі на 38,3 % (рис. 7.2).

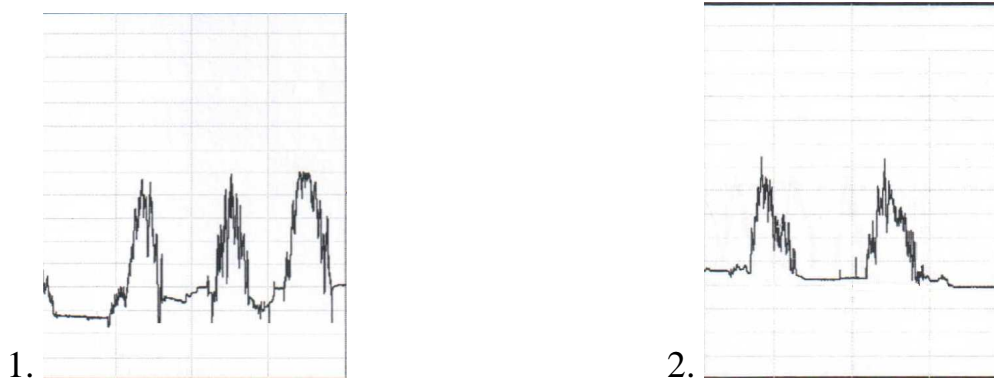


Рис. 7.2. Скорочення ізольованої смужки міометрія вагітних самок:

- 1 – амплітуда, тривалість скорочення, тривалість інтервалу між скороченнями у інтактних самок;
- 2 – порушення амплітуди і тривалості скорочень та інтервалу між ними у γ -опромінених самок.

Збільшення інтервалів між скороченнями свідчить про необхідність більш тривалого часу на відновлення міометрія після скорочення, а також необхідне для попередження гіпоксії плода. У сукупності зі зменшенням сили скорочень це може вказувати на недостатню забезпеченість скоротливої діяльності матки енергетичними ресурсами.

Таким чином, у вагітних опромінених самок спостерігалися зміни скоротливої діяльності матки подібні до таких у опромінених невагітних

самок. Зміни тривалості і амплітуди скорочень вказують на розлади, як безпосередньо в гладких міоцитах, так і на порушення нейрогуморальної регуляції їх скоротливої активності. Таким чином, фракціоноване γ -опромінення сумарною дозою 1,0 Гр викликає порушення скоротливої діяльності матки у вагітних і невагітних самок щурів, що проявляється зменшенням сили скорочень, їх частоти та тривалості.

7.2. Стрес-індуковані порушення скоротливої діяльності матки

Окрім впливу іонізуючої радіації в малих дозах, несприятливі соціально-економічні умови спричиняють розвиток хронічного стресу. Останній сприяє розвитку соматичних захворювань, зокрема органів репродуктивної системи. З впливом наведених факторів пов'язують зростання в структурі акушерської патології розладів скоротливої діяльності матки та їх ускладнень. Незважаючи на активні дослідження впливу іонізуючої радіації та стресу на репродуктивну систему, особливості розладів скоротливої функції матки та їх механізми при поєднаній дії опромінення і хронічного впливу стресогених факторів залишаються малодослідженими. З'ясування цих механізмів вкрай важливе, адже дозволить розробити патогенетично обґрунтовані шляхи профілактики розладів скоротливої діяльності матки. Тому, надалі, дослідили вплив хронічного емоційно-больового стресу та поєднаної дії стресу і γ -опромінення на скоротливу діяльність матки невагітних і вагітних самок в експерименті.

У відповідності до мети та задач дослідження тварини були розподілені на дві групи. В першій групі відтворювали хронічний емоційно-больовий стрес. У другій групі хронічний емоційно-больовий стрес відтворювали після фракціонованого γ -опромінення сумарною дозою 1,0 Гр. Тварин виводили з експерименту на третю, десятю та сімнадцяту добу відтворення хронічного стресу, що відповідає стадіям тривоги, резистентності та виснаження.

У результаті проведених досліджень встановлено, що при відтворенні хронічного стресу, на стадії тривоги і резистентності не спостерігалось статистично достовірних змін скоротливої діяльності матки порівняно з інтактними тваринами (табл. 7.2).

Таблиця 7.2

Скоротлива діяльність міометрія стресуражених невагітних самок

($M \pm m$, $n=7$)

Група тварин		Тривалість скорочення с	Тривалість інтервалу, с	Амплітуда, мм	Частота скорочень
Інтактні		16,8±0,63	21,8±1,01	14,5±0,87	15,5±0,62
Стадія стресу	тривоги	16,1±0,59	21,9±0,97	14,1±0,92	15,8±0,63
	резистентності	15,7±0,56	22,3±0,98	13,8±0,78	15,8±0,65
	Виснаження	13,2±0,64* ¹	26,2±0,98* ¹	11,1±0,65* ¹	15,2±0,57* ¹
Стадія стресу (після опромінення)	тривоги	12,2±0,81* ¹ ₃	29,4±1,1* ¹⁻³	8,3±0,43* ¹⁻³	14,4±0,71
	резистентності	14,9±0,65* ¹	29,1±1,3* ^{1,3}	12,1±0,69* ¹	13,6±0,8* ³
	Виснаження	16,3±0,67* ² ₃	32,1±1,54* ¹ ₋₃	7,5±0,33* ¹⁻³	12,3±0,58* ¹ ₋₃

Примітки:

- *¹ - $p < 0,05$ порівняно з інтактними самками;
- *² - $p < 0,05$ порівняно з опроміненими самками;
- *³ - $p < 0,05$ порівняно з стресураженими самками на відповідній стадії хронічного стресу.

На стадії виснаження хронічного стресу виявлено зменшення тривалості скорочення ізольованих смужок міометрія на 21,4 %, збільшення

інтервалів між скороченнями на 20,2 %, зниження амплітуди скорочень на 27,6 %. При цьому частота скорочень не зазнавала істотних зрушень. Виявлені при опроміненні і при відтворенні хронічного стресу зрушення свідчать про схожі механізми їх впливу на скоротливу діяльність матки, найвірогідніше, через активацію вільнорадикального окислення.

При відтворенні хронічного стресу після γ -опромінення тривалість скорочення, інтервал між ними та амплітуда скорочень на стадії тривоги відрізняються від показників інтактних тварин (рис. 7.3). На противагу, при відтворенні стресу у неопромінених тварин на стадії тривоги хронічного стресу показники скоротливої діяльності матки не відрізнялись від таких у інтактних тварин.



Рис. 7.3. Скорочення ізольованої смужки міометрія γ -опромінених (1) та γ -опромінених і стресуражених самок (2). Порушення амплітуди і тривалості скорочень та інтервалу між ними.

На стадії резистентності хронічного стресу, відтвореного у опромінених тварин, тривалість та амплітуда скорочення наближаються до таких у стресуражених неопромінених тварин. Проте тривалість інтервалу між скороченнями залишається більшою на 30,5 %, а частота скорочень меншою на 13,9 %.

На стадії виснаження хронічного стресу, при його відтворенні після опромінення, тривалість скорочення збільшувалась, порівняно зі стадією резистентності. Але при цьому зменшувалась його амплітуда і характер

скорочення за даними гістерограми. Скорочення розвивалось з повільним досягнення піку, після чого швидко завершувалось. У сукупності це свідчить про недостатнє енергетичне забезпечення скорочення, розлади його нейрогуморальної регуляції. На користь останнього свідчило і зростання інтервалу між скороченнями.

Надалі дослідили вплив хронічного емоційно-больового стресу на скоротливу діяльність вагітних самок (табл. 7.3).

Таблиця 7.3

Скоротлива діяльність матки стресуражених вагітних самок

($M \pm m$; $n = 7$)

Група тварин	Тривалість скорочення с	Тривалість інтервалу, с	Амплітуда, мм	Частота скорочень
Інтактні	25,1±0,82	44,1±1,29	19,6±0,73	8,7±0,45
Інтактні + стрес	24,8 ± 0,63	49 ± 1,2 * ¹	18,9 ± 0,68 * ¹	8,4 ± 0,43
Опромінені	27,4±0,96	58,8±1,31	12,1±0,67	7,0±0,52
Опромінені + стрес	22,3 ± 1,1 * ¹⁻³	65,1 ± 1,48 * ¹⁻³	9,4 ± 0,32 * ¹⁻³	6,1 ± 0,22 * ¹⁻³

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними вагітними самками;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з групою, в якій хронічний стрес відтворювали у інтактних вагітних самок;
- *³ – $p < 0,05$ порівняно з опроміненими вагітними самками.

Хронічний стрес розпочинали моделювати на першу добу вагітності, тварин виводили з експерименту на стадії виснаження. У результаті проведених досліджень встановлено, що хронічний стрес порушує

перебудову матки під час вагітності. Наслідком цього є порушення скоротливої здатності ізольованих смужок міометрія. Тривалість скорочення міометрія мала тенденцію до зменшення, але різниця між інтактними та стресураженими вагітними самками була статистично недостовірною. Паралельно з цим зростала тривалість інтервалів між скороченнями на 11,1 %. Амплітуда скорочень не зазнавала статистично достовірних зрушень. Виявлені зміни скоротливої діяльності ізольованих смужок міометрія у стресуражених вагітних самок можуть свідчити на користь порушень нейрогуморальної регуляції скорочення, неадекватного забезпечення скорочення енергетичними ресурсами.

У наступній експериментальній групі γ -опромінених самок спарювали після завершення опромінення і з першої доби вагітності відтворювали хронічний емоційно-больовий стрес. В даній групі розлади скоротливої діяльності матки виявилися найбільшими з поміж попередніх експериментальних груп. Зокрема, у самок даної групи порівняно з опроміненими вагітними тваринами, які не зазнавали дії стресогенних факторів, амплітуда скорочень була меншою на 22,3 %; тривалість скорочення була меншою на 18,6 %, тривалість скорочення зростала на 10,7 %. У сукупності наведені зрушення призводили до зменшення частоти скорочень смужок міометрія на 12,9 %.

У свою чергу, у γ -опромінених самок, які під час вагітності зазнали хронічного емоційно-больового стресу, амплітуда скорочення була меншою вдвічі, тривалість скорочень меншою на 10,1 %, тривалість інтервалів між скороченнями зростала на 32,9 %, нарешті, частота скорочень була меншою на 24,7 % порівняно з самками групи, в якій хронічний стрес відтворювали у інтактних самок.

Таким чином, хронічний емоційно-больовий стрес призводить до виникнення розладів скоротливої діяльності матки, що проявляється зменшенням тривалості скорочення ізольованих смужок міометрія,

збільшенням інтервалів між скороченнями, зниженням амплітуди скорочень. Попереднє загальне фракціоноване γ -опромінення поглиблює розлади скоротливої діяльності матки при відтворенні хронічного емоційно-больового стресу у невагітних самок. Хронічний емоційно-больовий стрес посилює викликані впливом іонізуючої радіації порушення скоротливої діяльності у вагітних самок, що проявляється зрушеннями як амплітуди скорочень, так і їх тривалості.

7.3. Порушення скоротливої діяльності матки у самок, отриманих від γ -опромінених тварин

На сьогодні встановлено, що у дітей народжених від батьків, які зазнали тривалої дії іонізуючої радіації в малих дозах, спостерігається патологічне становлення пубертату, наявність множинних аномалій розвитку, схильність до мультифакторіальних захворювань. Несприятливі екологічні фактори спричиняють порушення формування і репродуктивної системи. У дівчат-підлітків, які зазнали впливу малих доз радіаційного опромінення, збільшується частота розвитку гінекологічних захворювань, у жінок репродуктивного віку зростає кількість ускладнень під час вагітності. На забруднених радіонуклідами територіях частіше зустрічаються гестози, затримка внутрішньоутробного розвитку плоду, загроза передчасних пологів, порушення скоротливої діяльності матки. Зокрема, патологія скоротливої функції матки залишається основною причиною материнської та перинатальної захворюваності і смертності. Проте, механізми, які лежать в основі патології скоротливої функції матки, як в умовах дії малих доз іонізуючої радіації, так і у нащадків опромінених попередників вивчені недостатньо. Виходячи з цього, ми дослідили особливості скоротливої діяльності матки невагітних і вагітних самок, отриманих від γ -опромінених у малих дозах попередників.

7.3.1. **Порушення скоротливої діяльності матки статевозрілих самок, отриманих від γ -опромінених щурів.** У даній частині роботи дослідили особливості скоротливої діяльності ізольованих смужок міометрія статевозрілих самок, отриманих від γ -опромінених щурів. В результаті проведених досліджень встановлено, що у невагітних самок щурів, отриманих від опромінених попередників тривалість скорочень, інтервали між скороченнями та частота скорочень не відрізнялись від показників інтактних тварин. Однак амплітуда скорочень була меншою на 13,8 %, ніж у інтактних невагітних самок (рис. 7.4).

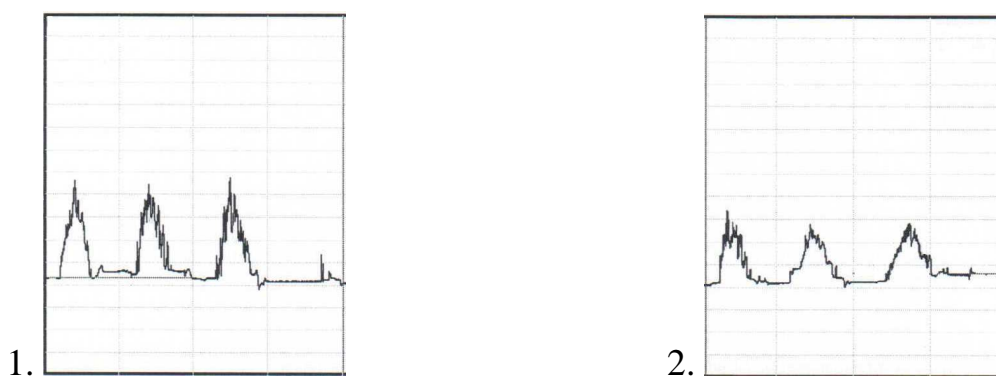


Рис. 7.4. Скорочення ізольованої смужки міометрія невагітних самок:

- 1 – амплітуда, тривалість скорочення, тривалість інтервалу між скороченнями у інтактних самок;
- 2 – порушення амплітуди скорочень у самок, отриманих від γ -опромінених щурів.

У вагітних самок, отриманих від опромінених щурів, виявлено не тільки зменшення амплітуди скорочень на гістерограмі на 28,1 % порівняно з інтактними вагітними самками, але і зменшення тривалості скорочення на 15,1 %. Хоча при цьому тривалість інтервалів між скороченнями статистично вірогідно не відрізнялась від показників інтактних вагітних самок. Отже розлади скоротливої діяльності матки у нащадків опромінених щурів проявляються в більшій мірі при фізіологічних навантаженнях (табл. 7.4).

Виявлене у невагітних самок, отриманих від опромінених щурів, зменшення амплітуди скорочень може вказувати на пошкодження скоротливого апарату гладких міоцитів, порушення у будові сполучнотканинної строми міометрія. Разом з тим, відсутність змін у тривалості скорочення, інтервалів між скороченнями свідчить на користь відсутності порушень нейрогуморальної та гормональної регуляції скоротливої діяльності матки.

Таблиця 7.4

Характеристика скоротливої діяльності матки нащадків інтактних та γ -опромінених щурів

(M \pm m, n=7)

Група тварин		Тривалість скорочення, с	Тривалість інтервалу, с	Амплітуда, мм	Частота скорочень
Інтактні	Невагітні	16,8 \pm 0,63	21,8 \pm 1,01	14,5 \pm 0,87	15,5 \pm 0,62
	Вагітні	25,1 \pm 0,82	44,1 \pm 1,29	19,6 \pm 0,73	8,7 \pm 0,45
Нащадки опромінені щурів	Невагітні	17,2 \pm 0,7* ³	20,8 \pm 0,84* ³	12,5 \pm 0,54* ²	15,8 \pm 0,63* ³
	Вагітні	21,3 \pm 0,96* ¹	42,8 \pm 1,31	14,1 \pm 0,67* ¹	9,4 \pm 0,52

Примітки:

- * - $p < 0,05$ порівняно з інтактними вагітними самками;
- * - $p < 0,05$ порівняно з інтактними невагітними самками;
- * - $p < 0,05$ порівняно з вагітними самками, отриманими від опромінених щурів.

У вагітних самок, отриманих від опромінених щурів, спостерігалися зміни як тривалості скорочень, так і їх амплітуди, що вказує на розлади, як безпосередньо в гладких міоцитах, так і порушення нейрогуморальної

регуляції їх скоротливої активності (рис. 7.5). Не виключено, що в даному випадку має місце фенотипічна реалізація віддалених наслідків впливу іонізуючої радіації на генетичний апарат статевих клітин.

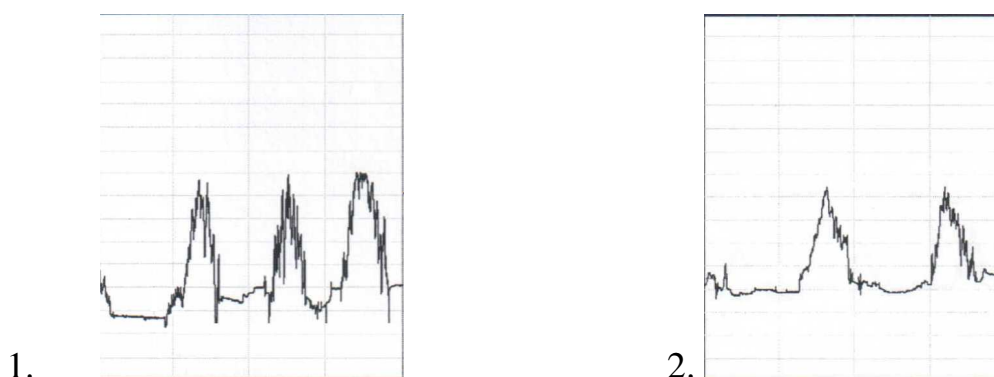


Рис. 7.5. Скорочення ізольованої смужки міометрія вагітних самок:

- 1 – амплітуда, тривалість скорочення, тривалість інтервалу між скороченнями у інтактних самок;
2 – порушення тривалості і амплітуди скорочень у самок, отриманих від γ -опромінених щурів.

Для уточнення механізмів розладів скоротливої діяльності матки у самок-нащадків γ -опромінених самців і самок проводили дослідження чутливості ізольованих смужок міометрія вагітних і невагітних самок до окситоцину (табл. 7.5).

Таблиця 7.5.

Чутливість до окситоцину міометрія самок, отриманих від інтактних і γ -опромінених щурів

($M \pm m$; $n = 7$)

Група тварин		Амплітуда, мм	Частота скорочень
Інтактні	невагітні	$17,3 \pm 0,82^*$	$25,7 \pm 0,83^*$
	вагітні	$24,5 \pm 0,85^*$	$16,3 \pm 0,54^*$
Нащадки опромінених	невагітні	$13,4 \pm 0,32$	$25,6 \pm 1,1^*$
	вагітні	$15,4 \pm 0,38$	$15,4 \pm 0,68^*$

Примітка. * - $p < 0,05$ порівняно з показниками до введення окситоцину.

У результаті проведених досліджень встановлено, що у інтактних невагітних самок міометрій відповідає на додавання окситоцину до перфузійного розчину збільшенням частоти скорочень та їх амплітуди. В свою чергу, у нащадків опромінених щурів у відповідь на окситоцин збільшується частота скорочень на такий самий відсоток, як і у інтактних тварин, але амплітуда скорочень зростає менш значно як у невагітних, так і у вагітних щурів.

Отримані дані свідчать на користь того, що основною причиною розладів скоротливої діяльності матки у самок, отриманих від γ -опромінених щурів є пошкодження скоротливого апарату.

Отже, фракціоноване γ -опромінення самців та самок щурів до спарювання викликає порушення скоротливої діяльності матки їх нащадків першого покоління. Розлади скоротливої діяльності матки більш виражені у вагітних самок, отриманих від опромінених щурів, ніж у невагітних і проявляються зменшенням сили скорочень та їх тривалості.

7.3.2 Вплив хронічного стресу під час статевого дозрівання на становлення скоротливої функції матки у самок, отриманих від γ -опромінених щурів. Стрес, дестабілізуючи генетичний апарат, може сприяти фенотипічній реалізації викликаної дією іонізуючої радіації нестабільності геному. Тому дослідили скоротливу діяльність матки у статевозрілих нащадків інтактних і опромінених щурів, які зазнали хронічного емоційно-больового стресу під час статевого дозрівання. В результаті проведених досліджень встановлено, що відтворення хронічного емоційно-больового стресу під час статевого дозрівання у інтактних самок не спричиняє порушень скоротливої діяльності в майбутньому при досягненні ними статевої зрілості. При цьому, скоротлива діяльність матки не відрізняється ні у вагітних, ні у невагітних самок від показників тварин, які не зазнали дії стресогеного фактору під час статевого

дозрівання (табл. 7.6). Отримані данні свідчать про те, що захисні системи організму інтактних самок спрацьовують належним чином, що забезпечує морфогенез репродуктивної системи і становлення її функцій.

Відтворення хронічного емоційно-больового стресу під час статевого дозрівання у нащадків опромінених щурів поглиблює ці порушення, а саме, призводить до подальшого зменшення амплітуди скорочень ізольованої смужки міометрія у невагітних самок. Амплітуда скорочень зменшувалась на 43,4 % порівняно з інтактними невагітними самками, на 22,9 % порівняно з нащадками тварин, отриманих від опромінених попередників.

Таблиця 7.6.

Особливості скоротливої діяльності матки самок, які зазнали хронічного стресу під час статевого дозрівання

($M \pm m$; $n = 7$)

Група		Тривалість скорочення с	Тривалість інтервалу, с	Амплітуда, мм	Частота скорочень
Нащадки інтактних тварин	невагітні	16,3±0,59	22,1±1,01	14,3±0,81	15,4±0,58
	вагітні	25,4±0,79	43,8±1,1	19,2±0,74	8,8±0,41
Нащадки опромінених тварин	невагітні	17,1±0,64	21,1±0,83	8,1±0,39* ^{1, 2}	15,7±0,61
	вагітні	18,3±0,9* ^{1, 2}	47,2±1,41*	12,1±0,53* ^{1, 2}	9,1±0,39

Примітки:

1. *¹ – $p < 0,05$ порівняно з самками-нащадками γ -опромінених щурів (стрес під час статевого дозрівання не відтворювали), див. табл. 7.4;

2. *² – $p < 0,05$ порівняно з самками, які були отримані від інтактних щурів і зазнали хронічного стресу під час статевого дозрівання.

Слід зазначити, що відтворення хронічного стресу під час статевого дозрівання не спричиняло істотних зрушень частоти скорочень, їх тривалості та інтервалу між ними у невагітних статевозрілих самок.

У свою чергу у вагітних самок даної експериментальної групи спостерігались порушення як амплітуди, так і частоти скорочень. На відміну від інтактних тварин амплітуда скорочень зменшувалась на 38,3 %. Тривалість скорочення була меншою на 27,1 %; тривалість інтервалу між скороченнями зростала у 2,2 рази. Порівняно з нащадками опромінених щурів, у яких не відтворювали хронічний стрес під час статевого дозрівання, у вагітних самок зазначеної експериментальної групи амплітуда скорочень була меншою на 14,2 %; тривалість скорочень зменшувалась на 14 %; тривалість інтервалу між скороченнями зростала на 10,3 %. Слід наголосити на тому, що на відміну від інших груп, тривалість скорочень наприкінці вагітності у самок даної групи не зростає.

Таким чином, відтворення хронічного стресу під час статевого дозрівання у самок – нащадків γ -опромінених щурів поглиблює порушення морфогенезу і становлення функції матки. Не виключно, що стрес сприяє фенотипічній реалізації генетичних наслідків впливу іонізуючою радіації в поколіннях опромінених щурів. Характер виявлених розладів свідчить про порушення регуляції скорочень та порушення будови скоротливого апарату міометрія.

7.3.3. Стрес-індуковані розлади скоротливої діяльності матки у самок, отриманих від γ -опромінених щурів. Відомо, що нащадки тварин та людей, народжених від батьків, які зазнали тривалої дії іонізуючої радіації в малих дозах, можуть інакше реагувати на вплив несприятливих факторів довкілля. Але на сьогодні майже не досліджено яким саме чином дія стресогенних факторів може впливати на скоротливу діяльність матки у нащадків

опромінених ссавців. Тому, в подальших дослідженнях у статевозрілих самок, отриманих від опромінених щурів відтворювали хронічний емоційно-больовий стрес і визначали скоротливу діяльність ізольованої смужки міометрія.

У результаті проведених досліджень встановлено, що реакція на хронічний стрес у самок, отриманих від опромінених щурів відрізняється від реакції на хронічний стрес самок-нащадків інтактних щурів (табл. 7.7).

Таблиця 7.7

**Вплив хронічного стресу на скоротливу діяльність матки самок,
отриманих від γ -опромінених щурів**

(M \pm m; n=7)

Група тварин	Стадія стресу	Тривалість скорочення с	Тривалість інтервалу, с	Амплітуда, мм	Частота скорочень
Невагітні	Тривоги	17,1 \pm 0,61	21,2 \pm 0,71	12,1 \pm 0,42	15,3 \pm 0,58
	Резистентності	12,3 \pm 0,58* ¹	28 \pm 1,14* ¹	10,8 \pm 0,46* ¹	14,2 \pm 0,57* ₁
	Виснаження	10,1 \pm 0,29* ¹	39,4 \pm 1,23* ¹	8,2 \pm 0,39* ¹	12,1 \pm 0,5* ¹
Вагітні	Виснаження	17,1 \pm 0,65* ²	59 \pm 1,12	11,3 \pm 0,5* ²	7,81 \pm 0,31

Примітки:

1. *¹ – $p < 0,05$ порівняно з групою невагітних самок-нащадків інтактних попередників, у яких відтворювали хронічний стрес (див. табл. 7.2);

2. *² – $p < 0,05$ порівняно з групою вагітних самок-нащадків інтактних попередників, у яких відтворювали хронічний стрес (див. табл. 7.3).

На стадії резистентності хронічного стресу у самок, отриманих від γ -опромінених щурів амплітуда скорочень була меншою на 21,7 %; тривалість

скорочення зменшувалась на 21,7 %, а інтервал між скороченнями збільшувався на 25,6 % порівняно з відповідною стадією стресу у нащадків інтактних щурів. На стадії виснаження відмінності зростали наступним чином: хронічний стрес викликав у нащадків опромінених щурів зменшення амплітуди і тривалості скорочень на 26,1 % та 23,5 % відповідно. Що поруч зі зростанням тривалості інтервалів між скороченнями на 50,4 % спричиняло зменшення частоти скорочень на 20,4 %.

У свою чергу хронічний стрес у вагітних самок – нащадків γ -опромінених щурів спричиняв зменшення амплітуди та тривалості скорочення відповідно на 31,2 та 40,2 %. При цьому тривалість інтервалу між скороченнями зростала на 20,4 % порівняно з самками – нащадками інтактних щурів при відтворенні хронічного стресу. Таким чином, у самок, отриманих від γ -опромінених щурів, відтворення хронічного емоційно-больового стресу поглиблює порушення скоротливої діяльності матки.

Отже, в результаті проведених досліджень нами подано характеристику розладів скоротливої діяльності матки, спричинених впливом малих доз іонізуючої радіації, відтворенням хронічного емоційно-больового стресу та їх поєднаною дією. Встановлено характер розладів скоротливої діяльності у самок-нащадків γ -опромінених щурів. Встановлено, що відтворення хронічного емоційно-больового стресу під час статевого дозрівання сприяє фенотипічній реалізації радіаційно-індукованих пошкоджень генетичного апарату клітин у самок-нащадків γ -опромінених щурів.

7.4. Профілактика порушень скоротливої діяльності матки

Однією з головних проблем сучасного акушерства є прогнозування та лікування слабості пологової діяльності. При цьому найбільш ефективною виявляється патогентично обґрунтована терапія. Особливо актуальна ця

проблема на забруднених радіонуклідами територіях. Додає складності вирішенню проблеми профілактики порушень скоротливої діяльності матки одночасний вплив декількох факторів зовнішнього середовища на організм людини. Тому, на підставі встановлених в роботі механізмів пострадіаційних розладів скоротливої діяльності матки запропонували патогенетично орієнтовані способи прогнозування та профілактики зазначених порушень.

Достатньо перспективним вважається застосування антиоксидантних препаратів для профілактики і лікування розладів скоротливої діяльності матки, здебільшого як додатковий компонент у комплексній терапії. На нашу думку перспективним є пошук комбінації препаратів здатних впливати відразу на декілька патологічних механізмів порушень скоротливої діяльності матки. Враховуючи роль активації вільнорадикального окислення у виникненні розладів скоротливої діяльності матки ми дослідили ефективність використання препарату "Левасил" для профілактики радіаційно- та стрес-індукованих порушень скоротливої діяльності матки в експерименті (табл. 7.8).

У результаті проведених досліджень встановлено, що при відтворенні хронічного стресу після опромінення тривалість скорочення, інтервал між ними та амплітуда скорочень на стадії тривоги та резистентності відрізняються від показників інтактних тварин. На стадії виснаження хронічного стресу, при його відтворенні після опромінення, спостерігалися максимальні порушення скоротливої діяльності ізольованих смужок міометрія.

Застосування Левасилу у самок щурів, у яких відтворювали хронічний емоційно-больовий стрес після γ -опромінення, ефективно запобігає розладам скоротливої діяльності матки, що проявляється нормалізацією частоти скорочень і зменшенням падіння амплітуди скорочень ізольованих смужок міометрія. При застосуванні Левасилу на стадії тривоги хронічного стресу порушення скоротливої діяльності

матки були майже такими, як і у групі тварин, що не отримували корекцію. Порівняно з інтактними невагітними самками тривалість і амплітуда скорочення зменшувалися відповідно на 23,8 і 37,2 %, а тривалість інтервалу між скороченнями зростала на 30,7 %.

Таблиця 7.8

Профілактика радіаційно- та стрес-індукованих порушень скоротливої діяльності матки невагітних самок

(M±m, n=7)

Група тварин		Тривалість скорочення, с	Тривалість інтервалу, с	Амплітуда, мм	Частота скорочень
Інтактні		16,8±0,63	21,8±1,01	14,5±0,87	15,5±0,62
Опроминення + стрес	стадія тривоги	12,2±0,81* ¹	29,4±1,1* ¹	8,3±0,43 * ¹	14,4±0,71
	стадія резистентності	14,9±0,65* ¹	29,1±1,3* ¹	12,1±0,69* ¹	13,6±0,8
	стадія виснаження	16,3±0,67	32,1±1,54* ¹	7,5±0,33* ¹	12,3±0,58* ¹
Опроминення + стрес + корекція	стадія тривоги	12,8±0,58* ¹	28,5±1,0* ¹	9,1±0,56* ¹	14,5±0,51
	стадія резистентності	16,1±0,6	22,7±0,95* ²	13,8±0,68	15,7±0,58* ²
	стадія виснаження	16,5±0,59	23,7±0,76* ²	12,1±0,45* ¹ .2	14,9±0,49* ²

Примітки:

- *¹ - p<0,05 порівняно з інтактними самками;
- *² - p<0,05 порівняно з радіаційно- та стресураженими самками;

На стадії резистентності хронічного стресу на фоні застосування Левасилу показники скоротливої діяльності матки не відрізнялися від показників інтактних тварин. Отримані дані свідчать, по-перше, про здатність запропонованого препарату ефективно усувати радіаційно- та стрес-індуковані порушення скоротливої діяльності матки. По-друге, для розвитку ефекту "Левасилу" необхідний певний проміжок часу.

На стадії виснаження хронічного стресу, відтвореного після γ -опромінення, застосування запропонованої експериментальної терапії дозволяло зберегти тривалість скорочення та інтервал між ними, а також частоту скорочень на рівні інтактних тварин, але амплітуда була меншою на 16,6 %. Порівняно з самками, які не отримували зазначеного препарату, на стадії виснаження хронічного стресу порушення амплітуди і частоти скорочень були менш виразними. Слід зазначити, що застосування "Левасилу" попереджає зменшення амплітуди скорочення на стадії резистентності хронічного стресу відтвореного після опромінення, але не попереджає на стадії виснаження, що може бути пояснене достатньо потужним негативним впливом опромінення і стресогенного фактору.

Зазначений препарат зменшує й розлади скоротливої діяльності матки у вагітних γ -опромінених і стресуражених самок (табл. 7.9). Самкам даної групи зазначений препарат вводили з першого дня відтворення хронічного стресу. Застосування "Левасилу" дозволило нормалізувати тривалість скорочення. Однак тривалість інтервалу між скороченнями залишалась на 27,4 % більшою, ніж у інтактних самок, але меншою ніж у γ -опромінених і стресуражених вагітних самок на 13,7 %. Амплітуда скорочення на фоні корекції зростала на 30,6 % порівняно з групою, в якій не проводили фармакологічну корекцію, але була меншою на 37,3 %, ніж у інтактних вагітних самок.

Таким чином, застосування "Левасилу" у самок щурів, у яких відтворювали хронічний емоційно-больовий стрес після γ -опромінення,

ефективно попереджає розлади скоротливої діяльності матки, що проявляється нормалізацією частоти скорочень і зменшенням падіння амплітуди скорочень ізольованих смужок міометрія.

Таблиця 7.9

Профілактика порушень скоротливої діяльності матки вагітних самок
($M \pm m$, $n=7$)

Група тварин	Тривалість скорочення, с	Тривалість інтервалу, с	Амплітуда, мм	Частота скорочень
Інтактні	25,1±0,82	44,1±1,29	19,6±0,73	8,7±0,45
Опромінення+ стрес	22,3±1,1* ¹	65,1±1,48* ¹	9,4±0,32* ¹	6,1±0,22* ¹
Опромінення+ стрес + корекція	25,3±0,93	56,2±2,1* ^{1,2}	12,3±0,6* ^{1,2}	7,4±0,32* ^{1,2}

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними вагітними самками;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з опроміненими та стресураженими самками, які не отримували "Левасил".

Досліджено ефективність застосування Левасилу при відтворенні хронічного стресу під час статевого дозрівання у самок, отриманих від γ -опромінених щурів. Встановлено, що застосування даного препарату запобігає порушенням у формуванні структури та становленні функції матки, але не виключає їх. Після досягнення статевої зрілості у невагітних самок зазначеної групи були відсутні порушення частоти скорочень ізольованих смужок міометрія, але меншою на 29,6 % була амплітуда скорочень, ніж у інтактних самок, хоча більшою на 20,6 %, ніж у щурів без корекції. У свою чергу, у вагітних самок зазначеної групи застосування Левасилу нормалізує тривалість інтервалу між скороченнями, але тривалість самого скорочення та

його амплітуди залишається меншою, ніж у інтактних вагітних самок відповідно на 15,1 і 21,9 %. У самок даної групи порівняно з вагітними самками, у яких не застосовували Левасил при відтворенні стресу під час статевого дозрівання, тривалість скорочення та його амплітуда були більшими відповідно на 14,1 та 20,9 % (табл. 7.10).

Для з'ясування можливостей попередження реалізації генетичних ефектів іонізуючої радіації у поколіннях опромінених щурів, під час опромінення тваринам призначали "Левасил". Після завершення опромінення спарювали, отримували потомство. У потомства по досягненні статевої зрілості досліджували скоротливу діяльність матки.

Таблиця 7.10

**Профілактика порушень скоротливої діяльності матки самок-нащадків
γ-опромінених щурів, у яких відтворювали стрес під час статевого
дозрівання
(M±m, n=7)**

Група тварин	Тривалість скорочення, с	Тривалість інтервалу, с	Амплітуда, мм	Частота скорочень
Невагітні	16,5±0,52	21,7±0,91	10,2±0,81* ^{1,2}	15,2±0,54
Вагітні	21,3±0,87* ^{1,2}	45,4±1,63	15,3±0,41* ^{1,2}	9±0,38* ¹

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними самками;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з опроміненими та стресураженими самками, які не отримували "Левасил".

Встановлено, що застосування "Левасилу" усуває порушення скоротливої діяльності матки у невагітних самок, отриманих від опромінених щурів (табл. 7.11). У вагітних самок-нащадків γ-опромінених щурів (у яких

проводилась корекція) тривалість скорочення, інтервалів між ними, частота скорочень не відрізнялись від показників інтактних вагітних самок. Проте амплітуда скорочень все ж таки залишалась на 12,2 % меншою, хоча і переважала таку у самок з групи без корекції на 42,1 %.

Таким чином препарати, які містять силімарин та вітаміни групи В виявилися ефективним засобом профілактики розладів скоротливої діяльності матки у γ -опромінених і стресуражених щурів, а також в поколіннях γ -опромінених щурів. Застосування препарату зменшувало порушення тривалості та амплітуди скорочень, хоча не дозволяло повністю їх усунути.

Таблиця 7.11

Скоротлива діяльність матки самок, отриманих від щурів, яким під час γ -опромінення вводили "Левасил"

($M \pm m$, $n=7$)

Група тварин	Тривалість скорочення, с	Тривалість інтервалу, с	Амплітуда, мм	Частота скорочень
Невагітні	16,3 \pm 0,57	21,4 \pm 0,95	14,2 \pm 0,79* ²	15,2 \pm 0,61
Вагітні	24,8 \pm 0,78* ²	43,2 \pm 1,17	17,2 \pm 0,52* ^{1,2}	8,5 \pm 0,41

Примітки:

- *¹ – $p < 0,05$ порівняно з інтактними вагітними самками;
- *² – $p < 0,05$ порівняно з опроміненими та стресураженими самками, які не отримували "Левасил".

7.5. Прогнозування розладів скоротливої діяльності матки

В результаті проведених досліджень (див. розділ 4) встановлено кореляційний зв'язок ($p < 0,05$) між змінами тіол-дисульфідного

співвідношення в сироватці крові і матці під час вагітності у інтактних та γ -опромінених самок. Встановлено, що поступово тривале γ -опромінення спричиняє зменшення тіол-дисульфідного співвідношення і викликає порушення скоротливої діяльності матки у самок щурів. З'ясовані тіолзалежні механізми порушень структури матки та розладів її скоротливої діяльності. Отримані дані дозволили зробити припущення про те, що за показниками рівня тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові можна судити про виникнення в організмі умов, при яких збільшується вірогідність розладів скоротливої діяльності. Щоб підтвердити або спростувати дане припущення провели необхідні дослідження. Статевозрілих самок піддавали загальному тривалому γ -опроміненню, що спричиняло зменшення тіол-дисульфідного співвідношення. У тварин після кожного сеансу опромінення визначали рівень тіол-дисульфідного співвідношення в сироватці крові. Тварин починали виводити з експерименту, коли тіол-дисульфідне співвідношення зменшувалося нижче 3,5. Тварин розподіляли по групах за його рівнем: від 3,49 до 3,4; від 3,39 до 3,3 і так далі з кроком 0,1. У кожній групі досліджували скоротливу діяльність матки. Встановлено, що порушення скоротливої діяльності матки ставали статистично достовірними, порівняно з інтактними тваринами, при тіол-дисульфідному співвідношенні сироватки крові γ -опромінених самок, меншому за 2,6 і характеризувалися зменшенням амплітуди скорочень, збільшенням тривалості інтервалу між ними. Таким чином, на підставі отриманих даних був розроблений спосіб прогнозування слабкості скоротливої діяльності матки в експерименті.

Отримані дані про порушення скоротливої діяльності матки поруч зі структурними та метаболічними розладами, викладеними в попередніх розділах, дозволили створити цілісну картину наслідків тривалого впливу малих доз іонізуючої радіації на репродуктивну систему γ -опромінених самок та їх нащадків: від порушень структури тканин матки до їх реалізації в

порушеннях функцій. Отримані дані дозволили розробити методи прогнозування та профілактики радіаційно-індукованих розладів скоротливої діяльності матки.

Результати розділу опубліковані в наступних статтях, надрукованих в фахових виданнях.

11. Ульянов В.О. Порушення скоротливої діяльності матки у нащадків опромінених щурів / В.О. Ульянов // Вісник морської медицини. – 2008. – № 1. – С. 87-90.

12. Ульянов В.О. Радіаційно-індуковані порушення скоротливої діяльності матки / В.О. Ульянов // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2008. – № 1. – С. 39-41.

13. Ульянов В.О. Стрес індуковані порушення скоротливої діяльності матки / В.О. Ульянов // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2008. – № 2. – С. 15-19.

14. Ульянов В.О. Профілактика радіаційно- та стрес-індукованих порушень скоротливої діяльності матки / В.О. Ульянов // Вісник морської медицини. – 2008. – № 2. – С. 89-92.

Отримано патенти України на корисну модель.

1. Деклараційний патент на корисну модель № 34184 Україна, МПК(2006) А61В10/02. Спосіб прогнозування слабості скоротливої діяльності матки в експерименті / Ульянов В.О., Напханюк В.К.; заявник та патентовласник Одеський державний медичний університет. - № u200804547; заявл. 10.04.08; опубл. 25.07.08, Бюл. № 14.

2. Деклараційний патент на корисну модель № 34185 Україна, МПК(2006) А61К 31/045, А61К 31/44, А61К 31/506. Спосіб профілактики радіаційно- та стрес-індукованих порушень скоротливої діяльності матки в експерименті / Ульянов В.О., Напханюк В.К.; заявник та патентовласник Одеський державний медичний університет. - № u200804548; заявл. 10.04.08; опубл. 25.07.08, Бюл. № 14.

Результати, які містяться в розділі доповідались на наукових форумах.

1. Ульянов В.А. Особенности сократительной деятельности матки у потомства облученных крыс / В.А. Ульянов // Klicove aspekty vedecke cinnosti-2008: IV mezinarodni vedecko-prakticka konference: materialy. – Dil 8. Lekarstvi. Biologicke vedy. Chemie a chemicka technologie. Ekologie. Zverolekarstvi. – Praha: Education and Science, 2008. – S. 26-28.

2. Ulyanov V.O. The influence of chronic stress on the uterine contractile activity/ V.O. Ulyanov // Научни дни-2008: 4-а международна научна практична конференция: материали. – Т. 13. Лекарство. Физическа култура и спорт. – София: "Бял ГРАД-БГ" ООД, 2008. – С. 48-50.

РОЗДІЛ 8

ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

Останнім часом невирішеність проблем медицини і репродуктології пов'язують з недостатньою вивченістю механізмів розвитку патологічних процесів на тканинному рівні організації живого [36]. Щодо впливу іонізуючої радіації, то велика увага приділена молекулярним та клітинним ефектам її впливу. Моніторинг стану здоров'я ліквідаторів аварії на ЧАЕС та постраждалих від її наслідків надав достатньо інформації про структурні і функціональні розлади на рівні органів, систем органів та організму в цілому [385, 386]. Але при цьому ефекти на органному рівні залишаються малодослідженими.

У першу чергу постає питання міри в розвитку патологічного процесу. Зокрема, яка частина клітин тканини повинна бути ушкодженою, щоб компенсаторні можливості були перевищені і виникли розлади на тканинному рівні [387, 388]. Як відзначається на тканинному рівні ушкодження різних диферонів. Останнє набуває особливого значення при дії на організм малих доз радіації, коли гама-кванти або α - чи β -частки взаємодіють лише з частиною клітин [117, 118].

Невирішеним залишається питання реакції оточуючих клітин на пошкоджену. Потребують вирішення питання взаємодії різних тканин в межах одного органу при виникненні і розвитку патологічного процесу [387]. В рамках цієї роботи ми спробували дати відповідь на деякі з цих питань.

Робота спланована була таким чином, щоб дослідити в комплексі радіаційно-індуковані зрушення на молекулярному, клітинному, тканинному та органному рівні з виходом на порушення функцій органу. При цьому дослідили не тільки структурно-функціональні зрушення в організмі

статевозрілих самок, а й з'ясували особливості морфогенезу тканин і органів самок нащадків інтактних і γ -опромінених шурів.

Отже в результаті проведених досліджень було встановлено, що тривале фракціоноване γ -опромінення в малих дозах спричиняє розлади скоротливої діяльності матки, що виявляється в зменшенні амплітуди скорочень, збільшенні тривалості між ними. Причинами зменшення амплітуди скорочень, яка відображає силу скорочень, може бути пошкодження скоротливого апарату гладких міоцитів. Але для забезпечення належної скоротливої діяльності матки також важливою є сполучнотканинна строма міометрію, яка об'єднує окремі м'язові клітини в єдину злагоджену систему [225, 237].

На нашу думку, у виникненні розладів скоротливої діяльності матки мають значення як пошкодження міоцитів, так і сполучнотканинної строми. Щодо міоцитів, то в матці опромінених самок збільшувалась їх кількість з неактивними ядрами. При цьому спостерігалась тенденція до зменшення кількості клітин з високою та низькою активністю. Зменшення функціональної активності ядер міоцитів повинно супроводжуватись уповільненням перебігу синтетичних процесів в них, в тому числі біосинтезу скоротливих білків.

Але, на нашу думку, в зменшенні сили скорочень більше значення мають пошкодження сполучнотканинної строми міометрію. В мікропрепаратах матки γ -опромінених сумарною дозою 1,0 Гр невагітних самок виявлено зростання кількості колагенових волокон, порушення їх архітектоніки, поява колагенових волокон під епітелієм у власній пластинці слизової оболонки. Саме порушення архітектоніки можуть зменшувати силу скорочень матки в цілому при збереженні скоротливої здатності окремих гладких міоцитів.

В основі порушень будови сполучнотканинної строми лежать розлади обміну біополімерів сполучної тканини та зміни структури клітинних

популяцій розподілених за функціональною активністю ядер. Виявлені зрушення функціональної активності ядер клітин сполучної тканини, а саме збільшення кількості клітин з неактивними ядрами свідчить про можливе ушкодження їх генетичного апарату. Але слід зазначити, що популяція клітин з активними ядрами зберігається майже незмінною за рахунок зменшення клітин з проміжною активністю ядер.

В матці γ -опромінених самок зміни структури популяцій клітин сполучної тканини супроводжувалися і змінами метаболізму її біополімерів. Зростав вміст в тканинах матки вільного та пептидозв'язаного оксипроліну, що свідчило про підвищений розпад відповідно як раніш синтезованих колагенових волокон, так і новоствореного колагену. Це може бути пов'язане вільнорадикальним пошкодженням тканин матки, спричиненим іонізуючою радіацією. Причиною збільшення вмісту пептидозв'язаного оксипроліну може бути і біосинтез колагенових волокон з вадами структури, тому вони підлягають руйнуванню. В свою чергу продукти розпаду колагену є факторами, які стимулюють біосинтез колагену фібробластами [315, 344]. Це, вочевидь, відбувається в даному випадку та підтверджується зростанням вмісту в тканинах матки білковозв'язаного оксипроліну, який є маркером біосинтезу колагену [344]. Таким чином створюються передумови для замкнення патологічного кола.

Важливим видається при цьому стан основної речовини сполучної тканини, від чого залежить активність обміну речовин [343]. У даному випадку спостерігалось зростання кількості гексуронових кислот, що свідчить про пошкодження компонентів основної речовини сполучної тканини.

Отже, в основі виявлених порушень будови сполучнотканинної строми міометрію лежать порушення обміну біополімерів сполучної тканини, зміни структури популяції клітин сполучної тканини.

Порушенням структури матки та її скоротливої діяльності сприяють і радіаційноіндуковані метаболічні зрушення. Ключовими, на нашу думку, можуть бути порушення рівноваги в тіол-дисульфідній системі, адже відома роль тіолових сполук в забезпеченні скорочення, дії ацетилхоліну [389], регуляції метаболічних процесів, підтримання структури білкових молекул тощо [364]. В даному випадку іонізуюча радіація спричиняла зменшення в тканинах міометрію кількості сульфгідрильних груп, збільшення кількості дисульфідних і як наслідок - падіння рівня тіол-дисульфідного співвідношення. Виявлені зрушення можуть призводити безпосередньо до пошкоджень скоротливого апарату гладких міоцитів.

Виснаження резервів тіол-дисульфідної системи може спричиняти розлади в інших системах, зокрема в системі ацетилхолін-ацетилхолінестераза. Дійсно спостерігалось зростання активності ацетилхолінестерази в міометрії опромінених самок. Виявлені зміни можуть свідчити про порушення передачі нервового імпульсу [390, 391, 392], збільшення надходження ацетилхоліну в синаптичну щілину і у відповідь зростання активності ацетилхолінестерази. Зростання ж вмісту ацетилхоліну може бути пов'язане з окисненням сульфгідрильних груп рецептору до нього. Внаслідок чого рецептори не здатні взаємодіяти з ацетилхоліном. Порушення ж передачі нервового імпульсу може бути безпосередньою причиною розладів її скоротливої діяльності [393]. Зі змінами активності ацетилхолінестерази може бути пов'язане збільшення інтервалів між скороченнями у γ -опромінених щурів.

Нарешті досліджено вміст макроергічних сполук та активність Na^+ , K^+ та Ca^{2+} -АТФаз у тканинах матки. Відсутність статистично достовірних зрушень вмісту макроергічних сполук у тканинах матки свідчить про резистентність енергетичного обміну до дії низьких доз γ -опромінення та належну забезпеченість тканин матки макроергічними сполуками. При цьому не можна виключити зменшення резервів макроергівів у тканинах матки.

Щодо активності Na^+ , K^+ та Ca^{2+} -АТФаз, то зміни їх активності спостерігали лише при досягненні сумарної дози γ -опромінення 1,0Гр. Враховуючи те, що зазначені ферменти є тіолзалежними [394], збереження їх активності при сумарній дозі γ -опромінення 0,5 та 0,7 Гр пов'язане з порівняно високим вмістом відновлених тіолів у тканинах матки. З виснаженням вмісту тіолів падала активність ферментів, що безпосередньо може відбиватись на скоротливій здатності міоцитів.

Виявлені розлади створюють передумови для порушень перебудови матки під час вагітності, зокрема підготовці до пологів, що знову ж таки відображується на її скоротливій функції. У самок, спарених після γ -опромінення спостерігали іншу динаміку структурно-функціональних зрушень під час вагітності, ніж у інтактних тварин. Наприкінці вагітності кількість міоцитів була значно меншою у опроміненних самок, ніж у інтактних вагітних самок. При цьому кількість клітин сполучної тканини з активними ядрами не зазнавала істотних зрушень. Ймовірно дисбаланс функціональної активності ядер клітин матки порушує перебудову стінки матки під час вагітності, тим самим створюючи передумови для виникнення розладів скоротливої діяльності.

У свою чергу динаміка змін метаболічних процесів у тканинах матки під час вагітності у інтактних і опроміненних самок відрізнялась. У опроміненних самок зменшення вмісту сульфгідрильних груп може свідчити про використання їх на початку вагітності і про виснаження резервів у тіол-дисульфідній системі завчасним впливом γ -опромінення. Важливими є і зрушення в тіол-дисульфідній системі на сімнадцяту добу вагітності у γ -опроміненних самок. Вміст сульфгідрильних груп зростає, але значно зростає і кількість дисульфідних груп (див. табл. 3.10). На нашу думку, це свідчить про утворення більшої кількості внутрішньомолекулярних в білках та міжмолекулярних зв'язків. Відомо, що збільшення кількості дисульфідних зв'язків спричиняє зростання жорсткості білкових молекул [395]. Слід

зазначити, що у інтактних вагітних самок теж збільшується вміст дисульфідів на сімнадцяту добу вагітності, що найвірогідніше пов'язано з підготовкою до пологів, необхідністю збільшення міцності структур міометрію, що пов'язане з потужними скороченнями під час пологів. Але у вагітних опромінених самок таке зростання набагато більше, тому можна очікувати протилежного ефекту. Надмірна жорсткість сполучнотканинного каркасу, білків скоротливого апарату може теоретично спричиняти зменшення потужності скорочень та еластичності міометрію. В експерименті ми і спостерігали розлади скоротливої діяльності матки у вагітних опромінених самок (див. розділ 7).

Враховуючи те, що хронічний стрес є одним з визначних факторів негативного впливу на організм, в тому числі на репродуктивну систему, дослідили стрес-індуковані зрушення структури та скоротливої діяльності матки. Основна увага приділена перебудові матки під час вагітності, перебіг якої відбувався на тлі хронічної дії стресогенного чинника. Як було встановлено, хронічний стрес на стадії виснаження спричиняв зменшення тривалості скорочень, збільшення інтервалу між ними та зменшення амплітуди скорочень у вагітних самок (див. табл. 7.2). Тобто характер стрес-індукованих зрушень відрізнявся від радіаційно-індукованих тривалістю скорочень. Ще однією відмінністю між радіаційно- та стрес-індукованими зрушеннями було те, що у тварин останньої групи розлади виявилися на сімнадцяту добу вагітності, що відповідає стадії виснаження стресу. Найвірогідніше це пов'язане з механізмами реалізації ефектів зазначених факторів.

Щодо стресогенних факторів, то їх дія викликає розвиток загального адаптаційного синдрому [396]. Активація адаптаційних систем на стадії тривоги та досягнення адаптації на стадії резистентності забезпечують збереження структури та функції матки і зрушення виникають лише на стадії виснаження, коли системи адаптації не здатні ефективно протидіяти

триваючому впливу стрес-індукуючого фактора. Фактично відбувається вільнорадикальне ушкодження тканин матки. Щодо γ -опромінення в малих дозах, то не всі клітини зазнають вплив несприятливого фактора одночасно. Ушкодження виникає лише в тих клітинах, в які потрапили γ -кванти [117]. Ймовірно цим можна пояснити зміни структури популяції клітин матки, а саме зростання кількості клітин з неактивними ядрами.

Слід зазначити, що існує думка [74], що радіація в малих дозах не є достатнім подразником для систем репарації. Тому ушкодження, зокрема генетичного апарату накопичуються і механізми репарації запускаються з запізненням. На нашу думку саме такий хід подій має місце в даному випадку. На користь цього свідчить порівняно максимальний розвиток структурних і функціональних зрушень в діапазоні доз γ -опромінення від 0,7 до 1,0 Гр, а саме зростання кількості клітин з функціонально неактивними ядрами. Режим γ -опромінення по 0,1 Гр кожні 72 години доволі м'який і при такому режимі повинна бути репарована більшість ушкоджень, але цього не відбувається, що теж підтверджує висловлену думку про накопичення радіаційно-індукованих пошкоджень тканин матки при відсутності своєчасної репарації.

Нарешті, не можна виключити і „ефект свідка”, коли неушкоджені клітини, які знаходяться навколо радіаційноуражених, набувають властивостей, притаманних опроміненню [96, 97]. Цим також можуть бути пояснені суттєві структурні та функціональні зрушення в матці γ -опроміненних вагітних та невагітних самок.

Щодо стресу, то найбільш швидко відповідає на дію стресогенного чинника тіол-дисульфідна система міометрію. Її зрушення спрямовані на збереження окислювально-відновного гомеостазу в тканинах матки. Слід зазначити, що зрушення в тіол-дисульфідній системі стресуражених самок менші, ніж у γ -опроміненних самок.

Таким чином, відтворення хронічного стресу спричиняє розлади будови та функції матки. Механізми та характер виявлених розладів відрізняються від таких у γ -опромінених самок.

Враховуючи те, що актуальним на сьогодні є вплив на організм людини комбінацій несприятливих факторів довкілля за доцільне вважали дослідити в експерименті розлади структури та функції матки у самок, які зазнали дії γ -опромінення та хронічного впливу стрес-індукуючих факторів.

Було встановлено, що поєднана дія зазначених факторів спричиняла максимальні з-поміж інших груп зрушення скоротливої діяльності матки (див. табл. 7.3), структурні та метаболічні зрушення (див. розділ 3). На нашу думку завчасне γ -опромінення створює передумови для виникнення більш виразних стрес-індукованих структурних і функціональних розладів в першу чергу через порушення балансу в тіол-дисульфідній системі. Адже її компоненти є складовою частиною систем організму, які забезпечують пристосування до дії несприятливих факторів як на місцевому рівні, так і на рівні всього організму [364].

Відтворення за таких умов хронічного стресу після завершення γ -опромінення спричиняє зрив адаптації, про що свідчать зрушення на третю добу вагітності (що відповідало стадії тривоги хронічного стресу). Надалі відбувалося відновлення досліджуваних показників, але вони не досягали рівня показників у стресуражених неопромінених самок. І на стадії виснаження спостерігали максимальні з-поміж інших порушення як структури матки, так і розлади її функції. Тобто у γ -опромінених самок порушується перебіг загального адаптаційного синдрому при відтворенні хронічного стресу. Наслідком цього є порушення перебудови матки під час вагітності і розлади її скоротливої діяльності. Необхідно, на нашу думку, звернути увагу на механізми, які лежать в основі зазначених зрушень. У таких самок максимально, з-поміж інших груп, знижується кількість гладких

міоцитів з активними ядрами і зростає з неактивними, що може спричинити зменшення сили скорочень та їх ритму.

Паралельно з цим пригнічувалась функціональна активність ядер клітин сполучної тканини, що супроводжувалось порушенням обміну біополімерів сполучної тканини з переважанням розпаду колагену над його біосинтезом. Наслідком цього є порушення перебудов сполучнотканинної стромы під час вагітності. В таких умовах, на нашу думку, порушується архітектоніка волокон, що не створює оптимального розташування стромальних елементів та гладких міоцитів міометрію для забезпечення максимальної потужності скорочення.

Таким чином, в результаті проведених досліджень, встановлені структурні і функціональні зрушення в матці при дії γ -опромінення в малих дозах, хронічного стресу та їх поєданого впливу. З'ясовані механізми формування цих розладів, які реалізуються через зміни структури популяцій клітин матки, метаболічні розлади. У сукупності отримані дані створюють передумови для створення ефективних патогенетично орієнтованих засобів профілактики радіаційно- та стрес-індукованих пошкоджень органів репродуктивної системи.

Наступна частина роботи була присвячена дослідженню морфогенезу та становленню функцій органів репродуктивної системи самок, отриманих від γ -опромінених в малих дозах щурів. У проведених дослідженнях були з'ясовані особливості морфогенезу матки, яєчників у постнатальному онтогенезі інтактних та γ -опромінених щурів.

У результаті проведених досліджень встановлено, що за умов фізіологічного постнатального онтогенезу відбуваються вікові коливання активності ядер клітин різних тканин матки. Ці зрушення лежать в основі морфогенезу матки як органу. У інтактних самок морфогенез матки в постнатальному онтогенезі супроводжувався змінами структури популяції епітеліоцитів, міоцитів, клітин сполучної тканини в залежності від віку і

стадії статевого дозрівання. Максимально інтенсивне зростання активності генетичного апарату відбувалося з 30-ої по 45-ту добу життя, тобто в період найбільшої активності статевого дозрівання.

У самок, отриманих від γ -опромінених щурів кінетика клітинних популяцій зазнає суттєвих зрушень, що спричиняє невідповідність морфометричних характеристик матки та яєчників віковим показникам інтактних тварин. У самок-нащадків γ -опромінених щурів зростання функціональної активності ядер клітин матки відбувалося з запізненням, як наслідок цього відбувалась затримка розвитку матки. Порушувалися також просторові взаємовідносини між шарами матки. Привертає увагу те, що максимальні зміни структури клітинних популяцій відбуваються в періоди фізіологічних навантажень. На нашу думку це може бути ознакою існування в клітинах нестабільності геному.

Таким чином, у самок, отриманих від опромінених щурів, виявлені порушення формування всіх шарів стінки матки на різних етапах онтогенезу. Виявлені зрушення можна вважати дисхроніями. Невідповідність структури міометрія віковій нормі у нащадків опромінених тварин може сприяти розвитку патології у періоди фізіологічних навантажень, як-то статеve дозрівання, вагітність тощо. Причинами виявлених морфофункціональних відмінностей міометрію нащадків інтактних і опромінених тварин можуть бути як системні гормональні розлади, так і місцеві порушення в генетичному апараті клітин тканин матки.

Проведеними нами раніше дослідженнями [397] встановлена роль тіолдисульфідної системи в структурних зрушеннях тканин печінки нащадків γ -опромінених щурів. Виходячи з цього дослідили динаміку зрушень в тіолдисульфідній системі матки самок-нащадків γ -опромінених щурів на різних етапах постнатального онтогенезу. Встановлено, що перебіг процесів статевого дозрівання відбувається на тлі дефіциту відновлених тіолів, що може спричиняти, як структурні, так і функціональні зрушення. Менший

вміст тіолів може бути однією з причин зменшення функціональної активності ядер клітин тканин матки і порушення морфогенезу тканин матки.

Можливо це пов'язане зі зменшенням реакційної здатності сульфгідрильних груп білкових молекул. Останнє можливе або при зміні їх мікрооточення, або за рахунок конформаційних перебудов білкових молекул і маскування SH-груп [398, 399, 400]. При цьому навряд чи SH-групи утворюють додаткові внутрішньомолекулярні зв'язки між собою, адже вміст в міометрії дисульфідних груп не підвищувався. Останнє може вказувати на відсутність активації вільнорадикального окислення в міометрії, адже в такому випадку зменшення вмісту SH-груп супроводжувалося б зростанням кількості SS-груп.

Відома роль тіолових сполук у забезпеченні клітинного поділу, диференціації клітин [401]. Тому, зміни в тіол-дисульфідній системі можуть бути додатковим фактором змін структури клітинних популяцій в постнатальному онтогенезі самок, отриманих від γ -опромінених щурів. Привертає увагу те, що при досягненні статевої зрілості у самок-нащадків γ -опромінених щурів статистично достовірно менше епітеліоцитів і міоцитів з функціонально активними ядрами, в той час, як кількість клітин сполучної тканини з функціонально активними ядрами не відрізняється від показників інтактних тварин. Паралельно з цим порушується обмін біополімерів сполучної тканини.

Зростання активності обміну біополімерів у сполучній тканині матки у самок-нащадків γ -опромінених щурів розпочиналося теж на 45-ту добу життя. Але кількість білковозв'язаного оксипроліну зростає більш значно, ніж у інтактних самок. У результаті цього співвідношення БЗО/ВО зсувається в бік новоутворення колагену. Як виявлено при гістологічних дослідженнях (див. рис. 5.1 – 5.3, А.2, А.3) у самок, отриманих від γ -опромінених щурів, виявлені порушення формування сполучнотканинної строми, накопичення більшої кількості колагенових волокон, порушення їх

архітектоніки. Останнє узгоджується з виявленими зрушеннями обміну біополімерів сполучної тканини, адже продукти розпаду знову утвореного колагену активують фібробласти до синтезу колагену. З іншого боку, зростання вмісту в гомогенатах білковозв'язаного оксипроліну може свідчити про те, що новостворений колаген має порушення в будові, тому підлягає розпаду. В такому випадку є передумови для замикання патологічного кола.

Таким чином збереження кількості клітин сполучної тканини з активними ядрами супроводжується активацією біосинтезу колагену. Поруч з цим менша кількість епітеліоцитів з активними ядрами, затримка збільшення їх кількості можуть порушувати епітеліо-мезенхімальні взаємовідношення. Не виключно, що і пригнічення активності ядер міоцитів сприяє порушенню регуляції функціональної активності клітин сполучної тканини. Отже в основі порушень морфогенезу матки лежать зміни кінетики клітинних популяцій тканин матки.

Виявлені зрушення спричиняли розлади скоротливої діяльності матки вагітних і невагітних самок-нащадків γ -опромінених щурів. Причому основним порушенням було зменшення амплітуди скорочень у вагітних і невагітних самок при збереженні часових характеристик скоротливої діяльності матки. Тобто розлади скоротливої діяльності матки пов'язані, в першу чергу, з порушенням формування скоротливого апарату гладких міоцитів та формування сполучнотканинної стромы. При цьому нейрогуморальна регуляція не зазнавала істотних зрушень. На користь останнього свідчили і результати досліджень реакції ізольованих смужок міометрію самок-нащадків інтактних і γ -опромінених щурів на додавання до інкубаційного середовища окситоцину. В обох випадках збільшувалась частота скорочень, але амплітуда скорочень зростала незначно у самок, отриманих від γ -опромінених щурів.

Слід зазначити, що розлади скоротливої діяльності матки у вагітних самок-нащадків γ -опромінених щурів пов'язані зі змінами активності ядер клітин матки (див. табл. 5.7), що спричиняє порушення перебудови тканин і підготовку до пологів.

Відомо, що γ -опромінення у малих дозах призводить до виникнення нестабільності генетичного апарату [402, 403, 404]. Характеристиками даного стану є можливість передачі нестабільності в поколіннях радіаційно-уражених людей та тварин. Даний стан може фенотипічно не проявлятися, а може спричиняти порушення структури і функціонування клітин аж до злоякісної трансформації. Достеменно не відомо, які фактори можуть сприяти реалізації нестабільності. Не виключно, що радіаційно-індукована нестабільність генетичного апарату соматичних клітин лежить в основі іншої реактивності і резистентності організму нащадків γ -опромінених попередників. Вище ми припустили, що в основі спостерігаємих нами розладів структури і функції матки може лежати нестабільність геному.

Тому, як фактор, провокуючий реалізацію нестабільності геному застосували хронічний емоційно-больовий стрес, який відтворювали під час статевого дозрівання у самок, отриманих від інтактних та γ -опромінених щурів. Отримані дані підтвердили висловлені нами припущення, адже відтворення стресу у інтактних самок не спричиняло розладів будови і скоротливої діяльності матки при досягненні статевої зрілості. У свою чергу, у самок-нащадків γ -опромінених щурів спричиняло значне порушення структури клітинних популяцій, яку оцінювали за активністю ядер. Групою порівняння у даному випадку були самки-нащадки γ -опромінених щурів без відтворення хронічного стресу під час статевого дозрівання (див. табл. 5.14 та 5.15). Структурні розлади спричиняли і більш глибокі розлади скоротливої діяльності матки (див. розділ 7).

Основні з'ясовані в роботі ланки патогенезу порушень скоротливої діяльності матки представлені на рис. 8.1.

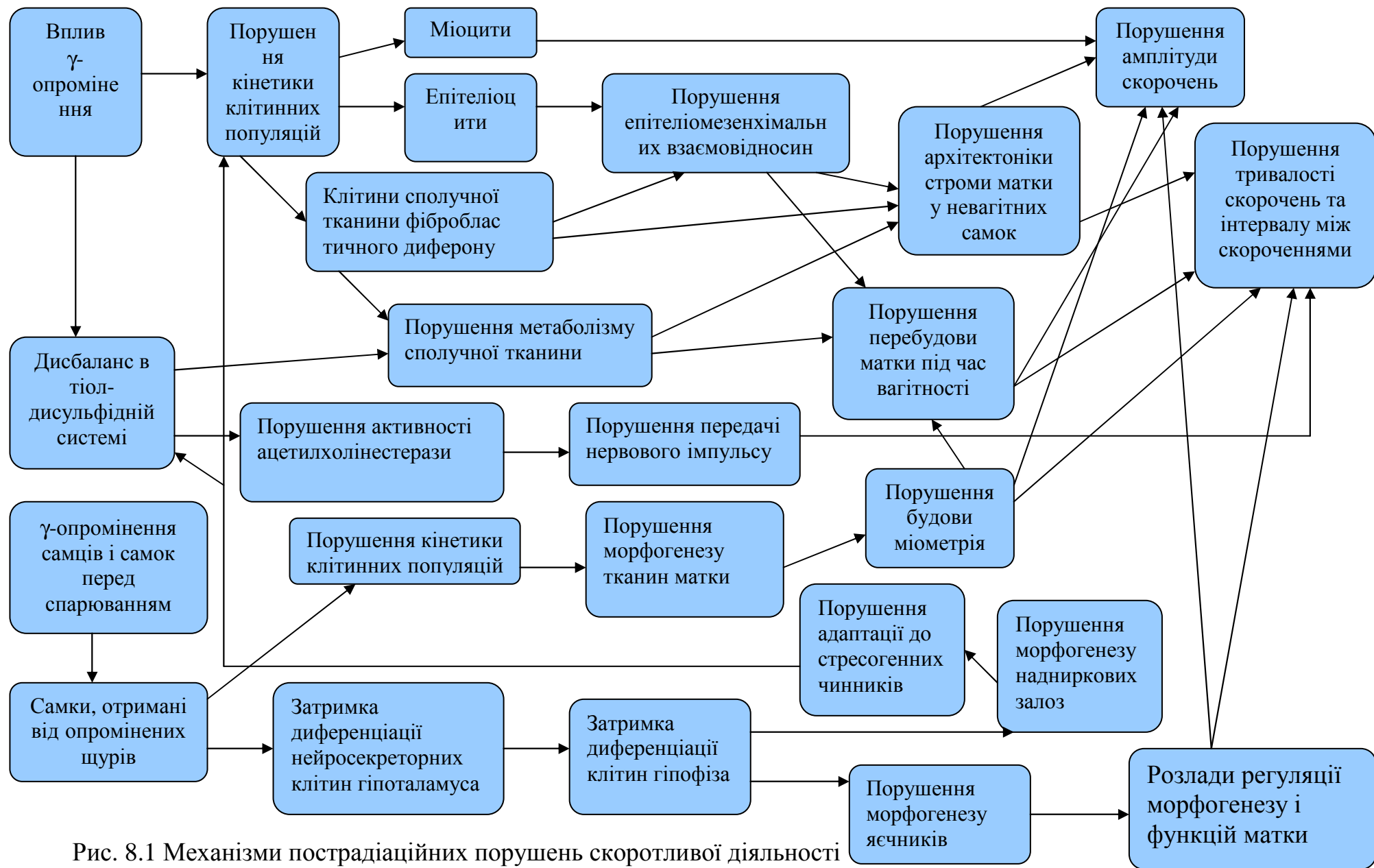


Рис. 8.1 Механізми пострадіаційних порушень скоротливої діяльності

Нарешті, враховуючи встановлені механізми розладів структури та функції матки запропонували методи профілактики радіаційно-індукованих зрушень скоротливої діяльності матки, які виявилися ефективними з одного боку, з іншого підтвердили роль порушень кінетики клітинних популяцій і рівноваги в тіол-дисульфідній системі у виникненні порушень скоротливої діяльності матки. Важливим видається те, що застосування силімарину в комплексі з вітамінами групи В під час γ -опромінення зменшує розлади скоротливої діяльності матки у потомства першого покоління опромінених щурів. На нашу думку, це підтверджує роль нестабільності геному у виникненні розладів будови і функції матки у самок-нащадків γ -опромінених щурів.

На окрему увагу заслуговують зрушення в гіпоталамусі, гіпофізі, наднирниках та яєчниках опромінених щурів та їх нащадків. Встановлено, що у самок, отриманих від γ -опромінених щурів спостерігалася затримка формування нейросекреторних клітин крупно- і дрібноклітинних ядер гіпоталамусу. Порушення в гіпоталамусі призводили до затримки формування в постнатальному онтогенезі базофільних ендокриноцитів гіпофізу та структур надниркових залоз. Таким чином, отримані дані співвідносяться із затримкою активації ядер клітин міометрію і формуванням матки. Таким чином, у порушеннях формування матки відіграють значення і центральні механізми. Затримка диференціювання структур гіпоталамуса, гіпофіза відповідає по строкам затримці розвитку матки.

Основними відмінностями формування яєчників у постнатальному онтогенезі нащадків γ -опромінених щурів є порушення будови сполучнотканинної стромы яєчників, зміни кількості фолікулів та наявність значної кількості клітин фолікулярного епітелію з ознаками каріорексису. Останнє у сукупності з ознаками фіброзу в навколосудинних ділянках може спричиняти погіршення трофіки овоцитів, їх пошкодження. Виявлена

морфологічна картина може бути ознакою як місцевих порушень морфогенезу, так і порушень гормональної регуляції функції яєчника.

Нарешті, відомо, що нащадкам опромінених попередників притаманні зміни стрес-реактивності, що може спричиняти розвиток соматичних захворювань, причини зазначених розладів досліджені недостатньо. Тому ми дослідили стрес-індуковані зрушення в матці самок-нащадків γ -опромінених щурів, а також стрес-реактивність структур гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковозалозної системи. Отже, порушення морфогенезу компонентів гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковозалозної системи в постнатальному онтогенезі самок-нащадків γ -опромінених щурів призводить до порушень їх стрес-реактивності, що негативним чином відбивається і на репродуктивній системі.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової проблеми, яка полягає у з'ясуванні патогенезу пострадіаційних розладів скоротливої діяльності матки, що виявляється у встановленні механізмів порушень структурно-функціональних властивостей клітинних популяцій та міжканинних взаємодій у матці γ -опромінених тварин; порушень морфогенезу та становлення функцій матки, яєчників, структур гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи на різних етапах постнатального онтогенезу самок, отриманих від γ -опромінених щурів. Отримані результати дослідження дозволили в експериментальних умовах розробити нові методи прогнозування та профілактики радіаційно-індукованих розладів у репродуктивній системі γ -опромінених самок та їх потомства першого покоління.

1. Фракційне γ -опромінення сумарною дозою 1,0 Гр викликає порушення скоротливої діяльності матки у вагітних і невагітних самок щурів, що проявляється зменшенням сили скорочень, їх частоти та тривалості. Завчасне загальне фракціоноване γ -опромінення сумарною дозою 1,0 Гр поглиблює розлади скоротливої діяльності матки при відтворенні хронічного емоційно-больового стресу у невагітних самок. Хронічний емоційно-больовий стрес посилює викликані впливом іонізуючої радіації порушення скоротливої діяльності у вагітних самок, що проявляється зрушеннями як амплітуди скорочень, так і їх тривалості.

2. Фракційне γ -опромінення самців і самок щурів до спарювання викликає порушення скоротливої діяльності матки у їх нащадків першого покоління. У невагітних самок-нащадків γ -опромінених щурів тривалість скорочень міометрія не відрізнялася від показників інтактних тварин, але амплітуда скорочень була зменшена на 17,3 % ($p < 0,05$). Під час вагітності

виявлено зменшення як тривалості (на 15,1 %), так і амплітуди (на 28,1 %) скорочень міометрія ($p < 0,05$).

3. Механізмами порушень скоротливої діяльності міометрія у невагітних γ -опромінених самок є порушення співвідношення клітин з ядрами з високою, проміжною та низькою активністю у стінці матки. Кількість міоцитів із неактивними ядрами збільшується на 77,4 %, епітеліоцитів – у 7,25 разу, клітин сполучної тканини – у 2,3 разу порівняно з інтактними тваринами ($p < 0,05$). У γ -опромінених самок рівновага у тіол-дисульфідній системі зсувалася у бік окислених груп, що спричиняло порушення передачі нервового імпульсу, активності іонних каналів, обміну біополімерів сполучної тканини.

4. В основі порушень скоротливої діяльності матки у вагітних γ -опромінених самок лежить дисбаланс функціональної активності ядер клітин сполучної та гладкої м'язової тканин, що призводить до порушення формування сполучнотканинної стромы при перебудові матки. У сукупності з розладами у тіол-дисульфідній системі та змінами активності ацетилхолінестерази це спричинює порушення скоротливої діяльності матки.

5. У самок, народжених γ -опроміненими щурами, у постнатальному онтогенезі порушується динаміка змін функціональної активності ядер клітин епітеліальної, гладкої м'язової та сполучної тканин матки, що призводить до порушення міжтканинних взаємодій при формуванні стінки матки, у тому числі її сполучнотканинної стромы. На всіх етапах статевого дозрівання у самок, отриманих від γ -опромінених щурів, виявлено порушення рівноваги у тіол-дисульфідній системі тканин матки, що сприяє порушенням кінетики клітинних популяцій. Виявлені зрушення спричинюють порушення скоротливої діяльності матки у самок, народжених від γ -опромінених щурів.

6. Відтворення хронічного емоційно-больового стресу під час статевого дозрівання в інтактних самок не викликає формування порушень структури

та функції матки на момент завершення статевого дозрівання. У самок, народжених γ -опроміненими тваринами, хронічний стрес під час статевого дозрівання поглиблює порушення морфогенезу тканин матки, що призводить до розладів частоти й амплітуди скорочень у невагітних і вагітних самок порівняно з самками-нащадками опромінених тварин, в яких під час статевого дозрівання не відтворювали хронічний стрес. Таким чином, хронічний стрес сприяє фенотипічній реалізації спадкових ефектів іонізуючої радіації у першому поколінні опромінених тварин.

7. У самок, отриманих від γ -опромінених тварин, пригнічується функціональна активність нейросекреторних клітин велико- та дрібноклітинних ядер гіпоталамуса, що спричинює зменшення темпів диференціювання базофільних ендокриноцитів гіпофіза, клітин кіркової речовини надниркових залоз та яєчників. Затримка формування структури компонентів гіпоталамо-гіпофізарно-наднирниковозалозної системи та яєчника корелює із затримкою морфогенезу тканин матки під час статевого дозрівання і, як наслідок, спричинює розлади скоротливої діяльності матки.

8. Розроблено спосіб прогнозування радіаційно-індукованих порушень скоротливої діяльності матки в експерименті, згідно якого при значеннях тіол-дисульфідного співвідношення сироватки крові нижче 2,6 амплітуда, тривалість скорочень, інтервалів між скороченнями відрізняються від показників інтактних самок ($p < 0,05$).

9. Експериментально доведена ефективність застосування комбінації силімарину і вітамінів групи В (Левасил) для профілактики радіаційно- та стрес-індукованих порушень скоротливої діяльності матки. Застосування препарату зменшує порушення амплітуди та частоти скорочень ізольованих смужок міометрія у вагітних і невагітних самок.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Абрамова Л.П. Стан про- та антиоксидантної ланок гомеостазу в ліквідаторів катастрофи на ЧАЕС у віддалений період / Л.П.Абрамова, О.О. Бобильова, Л.І. Симонова // Український радіологічний журнал. – 2005. – № 13. – С. 73–78.
2. Возіанов О.Ф. Чорнобиль та медична наука / О.Ф. Возіанов // Журнал АМН України. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 5–15.
3. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи в Україні / В.Г. Бебешко, О.М. Коваленко, В.О. Бузунов [та ін.] // Журнал АМН України. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 21–31.
4. Нейрофизиологические исследования стрессовых состояний в медицине труда в свете научных идей И.М. Сеченова / Н.Ф. Измеров, Т.Д. Липенецкая, В.В. Матюхин // Вестник Российской АМН. – 2005. – № 11. – С. 19–23.
5. Медик В.А. Экологические аспекты репродуктивного здоровья женщин на региональном уровне / В.А. Медик, Н.Б. Тимофеева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. LIV, № 1. – С. 87–92.
6. Андреева М.В. Экологические факторы формирования репродуктивного здоровья женщин Волгоградского региона / М.В. Андреева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. LIV, № 1. – С. 78–86.
7. Сивочалова О.В. Риск нарушений репродуктивного здоровья женщин при воздействии вредных факторов / О.В. Сивочалова // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. LIV, № 1. – С. 42–51.
8. Барияк І.Р. Генофонд народонаселення України: сучасний стан та нові підходи до проблеми захисту і збереження / І.Р. Барияк, Г.Д. Бердишев, О.В. Бонь // Цитология и генетика. – 2001. – Т. 35, № 3. – С. 66–71.
9. Генофонд і здоров'я населення: методологія оцінки ризику від мутагенів довкілля, напрямки профілактики генетично обумовленої патології

/ [Сердюк А.М., Тимченко О.І., Гойда Н.Г. та ін.]. – Київ: ІГМЕ АМН України. – 2003. – 191 с.

10. Резолюція XII з'їзду акушерів-гінекологів України "Репродуктивне здоров'я у XXI столітті" // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 6. – С. 105–107.

11. Айламазян Э.К. Окружающая среда и репродуктивное здоровье женщин / Э.К. Айламазян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. LIV, № 1. – С. 5–6.

12. Баранов В.С. Экологические и генетические причины нарушения репродуктивного здоровья и их профилактика / В.С. Баранов, Э.К. Айламазян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2007. – Т. LVI, № 1. – С. 3–10.

13. Баранов А.Н. Медико-экологические аспекты физического и полового развития девочек и девушек / А.Н. Баранов, Т.Б. Лебедева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. LIV, № 1. – С. 52–56.

14. Надворна О.М. Характеристика каріотипу підлітків, що знаходяться під впливом несприятливих екологічних факторів півдня України / О.М. Надворна, Н.М. Рожковська // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 200-річчю з дня заснування Харківського державного медичного університету "Від фундаментальних досліджень – до прогресу в медицині". – Харків: ХДМУ, 2004. – С. 187.

15. Коколина В.Ф. Состояние здоровья девочек и девушек-подростков в современных условиях / В.Ф. Коколина, М.Ю. Митин // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 3. – С. 19–23.

16. Мащенко М.Є. Вплив антропогенних факторів довкілля на формування зубу в дітей / М.Є. Мащенко, С.В. Капрвнов, Ю.О. Михайлов // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 2. – С. 15–19.

17. Грузева Т.С. Сучасні тенденції стану здоров'я дитячого населення у світовому, європейському та національному вимірі / Т.С. Грузева // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 4. – С. 8–9.

18. Романенко А.Ю. Стан здоров'я дітей, які постраждали внаслідок Чорнобильської катастрофи (за даними 20-річних спостережень) / А.Ю. Романенко, Є.І. Степанова // Журнал АМН України. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 296–306.
19. Яковлева Э.Б. Значение социальных условий образа жизни в формировании гинекологической заболеваемости девочек-подростков / Э.Б. Яковлева, Ж.А. Осейран, Я.Г. Петров // Український медичний альманах. – 2000. – Т. 3, № 2. – С. 190–192.
20. Лук'янова О.М. Чорнобильська катастрофа та стан здоров'я вагітних жінок та народжених дітей / О.М. Лук'янова, Ю.Г. Антипкін, В.Є. Дашкевич // Журнал АМН України. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 50–57.
21. Вплив нервово-психічного напруження на перебіг вагітності та пологів у молодих жінок / П.М. Веропотвелян, М.П. Веропотвелян, О.М. Панасенко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 3. – С. 74–77.
22. Влияние нервно-психического напряжения на репродуктивную функцию женщин молодого возраста / Н.В. Шевчик, В.М. Зуев, А.Б. Леонова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 202. – №4. – С. 27–30.
23. Kalantaridou S.N. Stress and the female reproductive system / S.N. Kalantaridou, A. Makrigiannakis, E. Zoumakis [et al.] // J Reprod. Immunol. – 2004. –Vol. 62, № 1–2. – P. 61–68.
24. Pediatric stress: hormonal mediators and human development / E. Charmandari, T. Kino, E. Souvatzoglou [et al.] // Horm. Res. – 2003 – Vol. 59, № 4. – P. 161–179.
25. Белих Н.А. Прогнозування розвитку дизадаптації у дітей з соціально дизадаптованих сімей / Н.А. Белих // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 4. – С. 22.
26. Коренєв М.М. Діти із сімей ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС на порозі передачі до терапевтичної лікувальної мережі / М.М. Коренєв // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 4. – С. 9–10.

27. Вороненко Ю.В. Реалізація міжгалузевої комплексної програми "Здоров'я нації" в дослідженнях Київської медичної академії післядипломної освіти ім. П.Л. Шупика / Ю.В. Вороненко // Журнал АМН України. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 312–325.

28. Моніторинг здоров'я дітей як визначальна складова в забезпеченні здоров'я людини / О.М. Лук'янова, Ю.Г. Антипкін, В.Г. Майданник [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 4. – С. 6.

29. Подольський В.В. Алгоритми обстеження жінок з порушеннями репродуктивного здоров'я, які перенесли фізіологічні та патологічні пологи / В.В. Подольський, В.Л. Дронова, В.В. Тетерін // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 2. – С. 59–61.

30. Рання діагностика та прогнозування екологічно детермінованих захворювань дітей / О.З. Гнатейко, Н.С. Лук'яненко, С.О. Печеник [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 4. – С. 10–11.

31. Перебіг вагітності, пологів, стану плода та новонародженого у жінок, евакуйованих з зони аварії на Чорнобильській АЕС / Ю.В. Давидова, В.О. Бітаєва, Н.Ю. Бондаренко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 1. – С. 74–76.

32. Hertelendy F. Regulation of myometrial smooth muscle functions / F. Hertelendy, T. Zakar // – 2004. – Vol. 10, № 20. – P. 2499–2517.

33. Pathological interactions with the timing of birth and uterine activation / R. Smith, D. Van Helden, J. Hirst [et al.] // Aust. N. Z. J. Obstet. Gynaecol. – 2007. – Vol. 47, № 6. – P. 430–437.

34. Банецкая Н.В. Развитие зародышей крысы после пролонгированного облучения овоцитов на стадии примордиальных фолликулов / Н.В. Банецкая, В.С. Павленко, А.П. Амвросьев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2003. – Т. 43, № 6. – С. 613–617.

35. Myometrial mechanoadaptation during pregnancy: implications for smooth muscle plasticity and remodelling / X. Wu, K.G. Morgan, C.J. Jones [et al.] // J. Cell. Mol. Med. – 2008. – Vol. 12, № 4. – P. 1360–1373.

36. Taggart M.J. Regulation of the uterine contractile apparatus and cytoskeleton / M.J. Taggart, K.G. Morgan // *Semin. Cell. Dev. Biol.* – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 296–304.

37. Towards understanding the myometrial physiome: approaches for the construction of a virtual physiological uterus / M.J. Taggart, A. Blanks, S. Kharche [et al.] // *BMC Pregnancy Childbirth.* – 2007. – № 4. – P. 69–75.

38. Bavis R.W. Long-term effects of the perinatal environment on respiratory control / R.W. Bavis, G.S. Mitchell // *J. Appl. Physiol.* – 2008. – Vol. 104, № 4. – P. 1220–1229.

39. Мільков Б.О. Норма для патології / Мільков Б.О., Білоокий В.В., Гресько М.М. // *Шпитальна хірургія.* – 1998. – № 2. – С. 124–125.

40. Палыга Г.Ф. Состояние потомства первого поколения, зачатого в различные сроки после облучения самок в малых дозах / Г.Ф. Палыга, А.В. Домбровский, Н.П. Лепехин // *Радиационная биология. Радиоэкология.* – 1999. – Т. 39, № 4. – С. 384–387.

41. Radiation effects on development / M. De Santis, E. Cesari, E. Nobili [et al.] // *Birth. Defects. Res. C. Embryo. Today.* – 2007. – Vol. 81, № 3. – P. 177 – 182.

42. The oxidative hypothesis of senescence / M. Gilca, I. Stoian, V. Atanasiu [et al.] // *J. Postgrad. Med.* – 2007. – Vol. 53, № 3. – P. 207–213.

43. Bonnefoy M. Antioxidants to slow aging, facts and perspectives // M. Bonnefoy, J. Drai, T. Kostka // *Presse. Med.* – 2002. – Vol. 31, № 25. – P. 1174–1184.

44. Барабой В.А. Биоантиоксиданты / Барабой В.А. – К.: Книга плюс, 2006. – 462 с.

45. Phillips D.I. Fetal programming of autonomic and HPA function: do people who were small babies have enhanced stress responses? / D.I. Phillips, A. Jones // *J. Physiol.* – 2006. – Vol. 572, Pt. 1. – P. 45–50.

46. Agarwal A. Role of oxidative stress in female reproduction / A. Agarwal, S. Gupta, R.K. Sharma // *Reprod. Biol. Endocrinol.* – 2005. № 3. – P. 28–32.
47. Agarwal A. Role of reactive oxygen species in the pathophysiology of human reproduction / A. Agarwal, R.A. Saleh, M.A. Bedaiwy // *Fertil Steril.* – 2003. –Vol. 79, № 4. – P. 829–843.
48. Agarwal A. Oxidative stress and its implications in female infertility – a clinician's perspective / A. Agarwal, S. Gupta, R. Sharma // *Reprod. Biomed. Online.* – 2005. –Vol. 11, № 5. – P. 641–650.
49. Agarwal A. Utility of oxidative stress test in the male infertility clinic / A. Agarwal, R.A. Saleh // *Zhonghua Nan Ke Xue.* – 2002. –Vol. 8, № 1. – P. 1–9.
50. Genetic programs that regulate testicular and ovarian development / C.R. Cederroth, J.L. Pitetti, M.D. Papaioannou [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2007. – № 3. – P. 265–266.
51. Human myometrial gene expression before and during parturition / J.C. Havelock, P. Keller, N. Muleba [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2005. –Vol. 72, № 3. – P. 707–719.
52. Breuiller-Fouche M. Gene and protein expression in the myometrium in pregnancy and labor / M. Breuiller-Fouche, G. Germain // *Reproduction.* – 2006. – Vol. 131, № 5. – P. 837–850.
53. Мультифакторіальні хвороби: спадкова схильність та вплив чинників оточуючого середовища як основа підвищення рівня ендокринних захворювань та сфера профілактичних заходів / О.І. Тимченко, О.В. Горіна, М.М. Гвоздяк [та ін.] // *Хірургія України.* – 2004. – № 3. – С. 119–122.
54. Баранов В.С. Экологическая генетика, репродуктивное здоровье и предиктивная медицина / В.С. Баранов // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2005. – Т. LIV, № 1. – С. 14–19.
55. Запорожан В.М. Деякі показники морфофункціонального стану репродуктивної системи нащадків, отриманих від щурів, опромінених у

малих дозах / В.М. Запорожан, В.К. Напханюк, О.Л. Холодкова // Український медичний альманах. – 2000. – Т. 3, № 5. – С. 76–77.

56. Майданник В.Г. Нові нормативи фізичного розвитку дітей, розроблені експертами ВООЗ / В.Г. Майданник // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 2. – С. 5–12.

57. Врожденные морфогенетические варианты и генетический полиморфизм системы детоксикации ксенобиотиков у детей из загрязненных диоксинами районов южного Вьетнама / Н.А. Жученко, Н.В. Умнова, В.С. Румак [и др.] // Вестник Российской АМН. – 2006. – № 7. – С. 3–10.

58. Бирик О.Ю. Особенности морфогенеза вилочковой железы в сравнительном аспекте у крыс различных возрастных периодов / О.Ю. Бирик // Український морфологічний альманах. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 14–16.

59. Фомина К.А. Морфометрические показатели щитовидной железы крыс различного возраста при воздействии на их организм дексаметазона / К.А. Фомина // Український морфологічний альманах. – 2006. – Т. 4, № 3. – С. 96–99.

60. Колесник Ю.М. Вплив пренатального стресу на морфогенез вазопресин-синтезуючих нейронів паравентрикулярних ядер гіпоталамуса в постнатальному періоді / Ю.М. Колесник, Ю.В. Лебідь, А.В. Абрамов // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006. – Т. 5, № 1. – С. 48–51.

61. Смирнов С.Н. Онтогенетические особенности действия десимпатизации на синхронизацию процессов вступления гепатоцитов, эпителиоцитов языка и тонкой кишки крыс в S-период митотического цикла и в митоз / С.Н. Смирнов, М.П. Смирнова // Український морфологічний альманах. – 2005. – Т. 3, № 2. – С. 77–80.

62. Формирование структурной и ультраструктурной организации стриатума в раннем постнатальном онтогенезе крыс при изменении условий их эмбрионального развития / И.А. Журавин, Н.Л. Туманова, Е.В. Озирская [и др.] // Морфология. – 2005. – Т. 127, № 2. – С. 31–36.

63. Фомина К.А. Ультраструктура щитовидной железы интактных крыс в различные возрастные периоды / К.А. Фомина // Український морфологічний альманах. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 103–110.

64. Сікора В.В. Морфогенез нирок щурів в умовах впливу іонізуючої радіації і солей важких металів / В.В. Сікора, К.О. Фоміна // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т. 5, № 2. – С. 75–78.

65. Коренев М.М. Морфофункціональний стан серця у підлітків 16-18-ти років, народжених від батьків-ліквідаторів аварії на ЧАЕС / М.М. Коренев, Г.О. Бориско, Т.О. Костенко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 4. – С. 86–87.

66. Гусев М.В. / М.В. Гусев, Ю.Н. Королев // Вестник МГУ. Сер. Биол. – 2004. – № 3. – С. 3–12.

67. Экспериментальные подходы к оценке точки бифуркации биологической системы / И.П. Шабалкин, А.С. Ягубов, И.Г. Богуш [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 1. – С. 97–100.

68. Juengel J.L. The role of proteins of the transforming growth factor-beta superfamily in the intraovarian regulation of follicular development / J.L. Juengel, K.P. McNatty // Hum. Reprod. Update. – 2005. – Vol. 11, № 2. – P. 143–160.

69. Корнев М.А. Влияние различных соматотипов на интенсивность изменений ростовых показателей и массы тела в период детства / М.А. Корнев, Е.Н. Комиссарова // Морфология. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 72 – 75.

70. Haines C.J. The relationship between follicle diameter, fertilization rate, and microscopic embryo quality / C.J. Haines, A.L. Emes // Fertil. Steril. – 1991. – Vol. 55, № 1. – P. 205–207.

71. Барияк І.Р. Генофонд народонаселення України: сучасний стан та нові підходи до проблеми захисту і збереження / І.Р. Барияк, Г.Д. Бердишев, О.В. Бонь // Цитология и генетика. – 2001. – № 3. – С. 66–71.

72. Генофонд і здоров'я населення: методологія оцінки ризику від мутагенів довкілля, напрямки профілактики генетично обумовленої патології

/ А.М. Сердюк, О.І. Тимченко, Н.Г. Гойда [та ін.] – К.: ІГМЕ АМН України, 2003. – 191 с.

73. Рождественский Л.М. Концепция биологического действия ионизирующей радиации низкого уровня (анализ проблемы в аспектах пороговости эффектов и радиочувствительности/радиореактивности биоструктур различного уровня организации) / Л.М. Рождественский // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1999. – Т. 39, № 1. – С. 127–144.

74. Спитковский Д.М. О некоторых новых биофизических и биологических аспектах механизмов при воздействии малых и близких к ним доз ионизирующих излучений (низких ЛПЭ) на клетки эукариотов / Д.М. Спитковский // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1999. – Т. 39, № 1. – С. 145–155.

75. Кузин А.М. Возможные механизмы участия природного радиационного фона (ПРФ) в стимуляции деления клеток / А.М. Кузин // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1994. – Т. 34, № 3. – С. 398–401.

76. Кузин А.М. Проблема малых доз и идеи гормезиса в радиобиологии / А.М. Кузин // Радиобиология. – 1991. – Т.31, № 1. – С. 16–21.

77. Ярмоненко С.П. Проблемы радиобиологии в конце XX столетия / С.П. Ярмоненко // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1997. – Т.37, № 4. – С. 488–493.

78. Спитковский Д.М. Концепция действия малых доз ионизирующих излучений на клетки и ее возможные приложения к трактовке медико–биологических последствий / Д.М. Спитковский // Радиобиология. – 1992. – Т. 32, № 3. – С. 382–400.

79. Котеров А.Н. Молекулярно-клеточные закономерности, обуславливающие эффекты малых доз ионизирующего излучения / А.Н. Котеров // Медицинская радиология и радиационная безопасность. – 2000. – Т. 45, № 5. – С. 5–20.

80. Иммуная система населения, подвергшегося радиационному воздействию на следе ядерного взрыва / Я.Н. Шойхет, В.А. Козлов, В.И. Коненков [и др.]. – Барнаул, 2000. – 130 с.

81. Коненков В.И. Генетические различия в реакции иммунной системы человека и экспериментальных животных на радиационные воздействия / В.И. Коненков, В.А. Труфакин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т. 133, № 3. – С. 312–316.

82. Кургалюк Н.М. L- аргінін як засіб корекції процесів мітохондріального енергозабезпечення при радіаційних ураженнях у щурів / Н.М. Кургалюк // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 3. – С. 38–41.

83. Романова О.А. Вторинний імунодефіцит у щурів, підданих ікс-опроміненню в малих дозах у доімплантаційному періоді ембріогенезу / О.А. Романова, Т.А. Сидоренко, Н.І. Ігумнова // Український радіологічний журнал. – 2007. – Т. 15, № 1. – С. 66–70.

84. 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, № 2. – С. 78–81.

85. Огір Л.Б. Важкі метали в об'єктах навколишнього середовища та їх вплив на здоров'я населення / Л.Б. Огір // Медичні перспективи. – 1998. – Т. 111, № 3. – С. 70–72.

86. Роль антиоксидантного статусу в формуванні последствий биологического действия низкоинтенсивного излучения в малой дозе / Л.Н. Шишкина, Е.В. Кушнирева, О.Ф. Беспалько [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2000. – Т. 40, № 2. – С. 162–167.

87. Динамика структурных изменений в печени крыс после однократного воздействия γ -излучения / Л.Б. Заводник, Р.И. Кравчук, А.Н. Арцукевич [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2003. – Т. 43, № 6. – С. 618–624.

88. Лимар Л.Є. Особливості патогенезу гормональних розладів репродуктивної системи при хронічних захворюваннях гепато-біліарної системи (ХЗГБС) / Л.Є. Лимар // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2008. – № 1. – С. 116–118.

89. Особливості детоксикаційної функції печінки у вагітних, які проживають на контамінованих радіонуклідами територіях / О.М. Бондаренко, Л.В. Діденко, І.А. Жабченко [та ін.] // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 4. – С. 17–19.

90. Чибісова І.В. Перебіг вагітності у жінок з хронічною патологією гепатобіліарної системи в залежності від характеру лікування / І.В. Чибісова // Проблеми екологічної та медичної генетики і клінічної імунології: Зб. наук. праць. – Київ, Луганськ, Харків, 2002. – Вип. 5 (44). – 356 с.

91. Наукометричний аналіз кваліфікаційних робіт з радіобіології. Частина перша: аналіз докторських дисертацій / Н.О. Артамонова, Т.І. Обвінцева, Ю.В. Павліченко [та ін.] // Український радіологічний журнал. – 2007. – Т. 15, № 1. – С. 85–90.

92. Радіобіологічні закономірності дії низьких та наднизьких рівнів опромінення на організм людини: досвід Чорнобиля / Д.А. Базика, Н.В. Беляєва, Н.А. Голярник [та ін.] // Журнал АМН України. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 110–124.

93. Мазурик В.К. О некоторых молекулярных механизмах основных радиобиологических последствий действия ионизирующих излучений на организм млекопитающих / В.К. Мазурик, В.Ф. Михайлов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1999. – Т. 39, № 1. – С. 89–96.

94. 20 років катастрофи на ЧАЕС: медико-соціальні наслідки, статистика, сприйняття / С.А. Амїразян, Г.В. Кулініч, С.М. Філіппова [та ін.] // Український радіологічний журнал. – 2006. – Т. 14, № 2. – С. 131–37.

95. Грицина І.В. Морфологічне підґрунтя методу міні-гама-квантового опромінення тканин / І.В. Грицина, В.П. Сулима // Морфологія. – 2008. – Т. II, № 3. – С. 25–28.

96. Trosko J.E. Hallmarks of radiation carcinogenesis: ignored concepts / J.E. Trosko, C.C. Chang // Radiation and Humankind: Proceedings of the 1st Nagasaki Symposium of International Consortium for Medical Care of Hibacusha and Radiation Life Science (Nagasaki, Japan, 21 – 22 February 2003). – Amsterdam: Elsevier, 2003. – P. 31–36.

97. Динаміка показників здоров'я дітей з позиції впливу Чорнобильської аварії на систему вагітна-плід-дитина / О.М. Лук'янова, Ю.Г. Антипкін, В.Є. Дашкевич [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 1. – С. 5–9.

98. Эйдуc Л.Х. Лаборатория теоретических основ восстановления и защиты от излучений / Л.Х. Эйдуc // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2003. – Т. 43, № 1. – С. 97–105.

99. Медичні наслідки Чорнобильської катастрофи: наукометричний аналіз / Н.О. Артамонова, О.В. Масіч, Ю.В. Павліченко [та ін.] // Український радіологічний журнал. – 2006. – Т. 14, № 4. – С. 471–474.

100. Эйдуc Л.Х. О проблеме экстраполяции дозовой зависимости цитогенетических повреждений: от больших доз к малым / Л.Х. Эйдуc // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1999. – Т. 39, № 1. – С. 177–180.

101. Молекулярно-генетичні механізми в реалізації віддалених наслідків іонізуючого випромінення / А.А. Чумак, Д.А. Базіка, І.В. Абраменко [та ін.] // Журнал АМН України. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 161–167.

102. Maznyk N.A. Calibration dose-response relationships for cytogenetic biodosimetry of recent and past exposure to low dose gamma-radiation / N.A. Maznyk, V.A. Vinnikov // Український Радіологічний журнал. – 2004. – Т. 12, № 1. – С. 415–425.

103. Коломийцева И.К. Немонотонность зависимости доза-эффект в области малых доз ионизирующей радиации / И.К. Коломийцева // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2003. – Т. 43, № 2. – С. 179–181.

104. Барабой В.А. Стресс в развитии радиационного поражения. Роль регуляторных механизмов / В.А. Барабой, С.А. Олейник // Радиационная биология. Радиоэкология. – 1999. – Т. 39, № 4. – С. 438–443.

105. Нефедов И.Ю. Актуальные аспекты проблемы генетических последствий облучения млекопитающих (Обзор литературы) / И.Ю. Нефедов, И.Ю. Нефедова, Г.Ф. Палыга // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2000. – Т. 40, № 4. – С. 358–372.

106. Биологическая роль геномной нестабильности в процессе развития опухоли / Т.Ю. Колотова, Т.И. Коляда, О.И. Сидорчук [и др.] // Буковинський медичний вісник. – 2002. – Т. 6, № 3. – С. 219–224.

107. Molecular biomarkers of oxidative stress in aquatic organisms in relation to toxic environmental pollutants / A. Valavanidis, T. Vlahogianni, M. Dassenakis [et al.] // *Ecotoxicol. Environ. Saf.* – 2006. – Vol. 64, № 2. – P. 178–189.

108. Сердюк А.М. Уроки Чернобиля: концептуальна основа гігієнічного захисту здоров'я населення / А.М. Сердюк // Журнал АМН України. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 58–70.

109. Мороз Б.Б. Эмоциональный стресс и проблемы радиационной медицины / Б.Б. Мороз, Ю.Б. Дешевой // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т. 42, № 1. – С. 5–11.

110. Фогель Ф. Генетика человека: в 3-х т. / Ф. Фогель, А. Мотульски; [пер. с англ.]. – М.: Мир, 1990. – 225 с.

111. Сирота Н.П. Уровень спонтанных повреждений ДНК в лейкоцитах периферической крови людей разного возраста / Н.П. Сирота, Е.А. Кузнецова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – Т. 145, № 2. – С. 154–157.

112. Нефедов И.Ю. Генетические последствия облучения одного и обоих родителей (результаты экспериментов на крысах линии Вистар). Exitus letalis у потомства крыс Вистар после облучения одного и обоих родителей /

И.Ю. Нефедов, И.Ю. Нефедова, Г.Ф. Палыга // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – Т. 41, № 2. – С. 133–136.

113. Streffer C. Bystander effects, adaptive response and genomic instability induced by prenatal irradiation / C. Streffer // *Mutat. Res.* – 2004. – Vol. 568, № 1. – P. 79–87.

114. Мазурик В.К. Радиационно-индуцируемая нестабильность генома: феномен, молекулярные механизмы, патогенетическое значение/ В.К. Мазурик, В.Ф. Михайлов // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2001. – Т. 41, № 3. – С. 272–289.

115. Исследование нестабильности генома методом анализа фингерпринтов ДНК потомства самцов мышей, подвергнутых хроническому γ -облучению в малых дозах / В.Г. Безлепкин, Г.В. Васильева, М.Г. Ломаева [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2000. – Т. 40, № 5. – С. 506–512.

116. Михайлов В.Ф. Сигнальная функция активных форм кислорода в регуляторных сетях ответа клеток на повреждающие воздействия: участие в реализации радиочувствительности и нестабильности генома / В.Ф. Михайлов, В.К. Мазурик, Е.Б. Бурлакова // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2003. – Т. 43, № 1. – С. 5–18.

117. Targeted and nontargeted effects of low-dose ionizing radiation on delayed genomic instability in human cells / L. Huang, P.M. Kim, J.A. Nickoloff [et al.] // *Cancer. Res.* – 2007. – Vol. 67, № 3. – P. 1099–1104.

118. Natarajan A.T. DNA repair and chromosomal alterations / A.T. Natarajan, F. Palitti // *Mutat. Res.* – 2008. – Vol. 657, № 1. – P. 3–7.

119. О реакции клеточной популяции на облучение в малых дозах / А.М. Серебряный, А.В. Алещенко, В.Я. Готлиб [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2007. – Т. 47, № 1. – С. 93–99.

120. Шевченко В.А. Современные проблемы оценки генетического риска облучения человека / В.А. Шевченко // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2000. – Т. 40, № 5. – С. 630–639.

121. The evolution of chromosomal instability in Chinese hamster cells: a changing picture? / B. Ponnaija., C.L. Limoli, J. Corcoran [et al.] // *Int. J. Radiat. Biol.* – 1998. – V. 74, № 6. – P. 765–770.

122. Transmission of chromosomal instability after plutonium α -particle radiation / M.A. Kadhim, D.A. MacDonald, D.T. Goodhead [et al.] // *Nature.* – 1992. – V. 355, № 6362. – P. 738–740.

123. Grosovsky A.J. Radiation-induced mutations in unirradiated DNA / A.J. Grosovsky // *Proc. Natl. Acad. Sci.* – 1999. – V. 96, № 10. – P. 5346–5347.

124. Шеметун О.В. Модель для дослідження радіаційно-індукованого "ефекту свідка" з використанням лімфоцитів периферичної крові людини / О.В. Шеметун, О.О. Талан., М.А. Пілінська // *Журнал АМН України.* – 2006. – Т. 12, № 3. – С. 556–565.

125. Wright E.G. Commentary on radiation-induced bystander effects / E.G. Wright // *Human Experim. Toxicol.* – 2004. – V. 23. – P. 91–94.

126. Mechanism of radiation-induced bystander effects: a unifying model / T.K. Hei, H. Zhou, V.N. Ivanov [et al.] // *J. Pharm. Pharmacol.* – 2008. – Vol. 60, № 8. – P. 943–950.

127. Prise K.M. A review of the bystander effect and its implications for low-dose exposure / K.M. Prise, M. Folkard, B.D. Michael // *Radiat. Prot. Dosimetry.* – 2003. – Vol. 104, № 4. – P. 347–355.

128. Alpha-particle-induced p53 protein expression in a rat lung epithelial cell strain / A.W. Hickman, R.J. Jaramillo, J.F. Lechner [et al.] // *Cancer Res.* – 1994. – V. 54, № 22. – P. 5797–5800.

129. Intercellular communication is involved in the bystander regulation of gene expression in human cells exposed to very low fluences of alpha particles / E.I. Azzam, S.M. de Toledo, T. Gooding [et al.] // *Radiat. Res.* – 1998. – V. 150, № 5. – P. 497–504.

130. Hei T.K. Cyclooxygenase-2 as a signaling molecule in radiation-induced bystander effect / T.K. Hei // *Mol. Carcinog.* – 2006. – Vol. 45, № 6. – P. 455–460.

131. Genomic instability, bystander effects and radiation risk: implications for development of protection strategies for man at the environment / C. Mothersill, C.B. Seymour // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2000. – Т. 40, № 5. – С. 617–622.

132. Lehnert В.Е. Extracellular factor(s) following exposure to alpha particles can cause sister chromatid exchanges in normal human cells / В.Е. Lehnert, E.H. Goodwin // Cancer Res. – 1997. – V. 57, № 11. – P. 2164–2171.

133. Azzam E.I. Oxidative metabolism, gap junctions and the ionizing radiation-induced bystander effects / E.I. Azzam, S.M. de Toledo, J.B. Little // Oncogene. – 2003. – V. 22. – P. 7050–7057.

134. Воейков В.Л. Активные формы кислорода – патогены или целители? / В.Л. Воейков // Клиническая геронтология. – 2003. – № 3. – С. 27–40.

135. Участие свободнорадикальных процессов в возможных механизмах развития сочетанных гиперпластических процессов органов репродуктивной системы женщин / Д.А. Ниаури, С.В. Чепур, Э.Н. Попов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. LIV, № 2. – С. 31–35.

136. Плужников Н.Н. Редокс-регуляция: фундаментальные и прикладные проблемы / Н.Н. Плужников, Б.В. Гайдар, С.В. Чепур // Актуальные проблемы и перспективы развития военной медицины: научн.тр. / НИИЦ (МБЗ) ГНИИИВМ МО РФ. – СПб., 2000. – Т. 2. – С. 193–223.

137. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease / M. Valko, D. Leibfritz, J. Moncol [et al.] // Int. J. Biochem. Cell. Biol. – 2007. – Vol. 39, № 1. – P. 44–84.

138. Bindoli A. Thiol chemistry in peroxidase catalysis and redox signaling / A. Bindoli, J.M. Fukuto, H.J. Forman // Antioxid. Redox. Signal. – 2008. – Vol. 10, № 9. – P. 1549–1564.

139. Glutathione metabolism and its implications for health / G. Wu, Y.Z. Fang, S. Yang [et al.] // J. Nutr. – 2004. – Vol. 134, № 3. – P. 489–492.

140. Bukowska B. Glutathione: its biosynthesis, induction agents and concentrations in selected diseases / B. Bukowska // *Med Pr.* – 2004. – Vol. 55, № 6. – P. 501–509.

141. Dalton T.P. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress / T.P. Dalton, H.G. Shertzer, A. Puga // *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* – 1999. – Vol. 39. – P. 67–101.

142. The central role of glutathione in the pathophysiology of human diseases / R. Franco, O.J. Schoneveld, A. [et al.] // *Arch. Physiol. Biochem.* – 2007. – Vol. 113, № 4–5. – P. 234–258.

143. Winterbourn C.C. Thiol chemistry and specificity in redox signaling / C.C. Winterbourn, M.B. Hampton // *Free Radic. Biol. Med.* – 2008. – Vol. 45, № 5. – P. 549–561.

144. Hou B.S. Glutathione and male reproduction / B.S. Hou, Z.D. Wang, X.J. Shang // *Zhonghua Nan. Ke Xue.* – 2008. – Vol. 14, № 11. – P. 1023–1026.

145. Сравнительная оценка адаптационных изменений системы гемостаза и морфофункциональных характеристик тромбоцитов во время беременности / Р.Г. Шмаков, А.В. Савушкин, В.М. Сидельникова [и др.] // *Акушерство и гинекология.* – 2003. – № 3. – С. 17–21.

146. Лісовська Т.В. Прогностичне значення визначення стану реактивності організму роділь після операції кесарського розтину / Т.В. Лісовська // *Український медичний альманах.* – 2000. – Т. 3, № 5. – С. 109–111.

147. The effect of labor on maternal and fetal vitamins C and E / J.R. Woods, J.L. Cavanaugh, E.P. Norkus [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2002. – Vol. 187, № 5. – P. 1179–1183.

148. Флоренсов В.В. Состояние перекисного окисления липидов и антиокислительной системы у беременных с неосложненным течением беременности и плацентарной недостаточностью / В.В. Флоренсов, Н.В. Протопопова, Л.И. Колесникова // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2005. – Т. LIV, № 2. – С. 44–49.

149. Григорян Д.З. Содержание сульфгидрильных групп в системе мать-плод при беременности и в родах / Д.З. Григорян, Г.Г. Окоев, Ж.С. Арутюнян // *Акушерство и гинекология*. – 1980. – № 8. – С. 19–20.

150. The effect of thiola, piroxicam and diltiazem on the uterine contractility of gamma-irradiated rats / E.M. Elsayed, L.A. Ramadan, A.A. Abdel Aziz [et al.] // *Pharmacol. Res.* – 1996. – Vol. 34, № 5–6. – P. 231–236.

151. Цаллагова Л.В. Течение беременности и состояние новорожденных у женщин, работающих и проживающих в зонах экологического риска / Л.В. Цаллагова // *Акушерство и гинекология*. – 1999. – № 3. – С. 56–57.

152. Воробцова И.Е. Генетические и соматические эффекты ионизирующей радиации у человека и животных (сравнительный аспект) / И.Е. Воробцова // *Радиационная биология. Радиозэкология*. – 2002. – Т. 42, № 6. – С. 639–643.

153. Шехтер А.Б. Функциональное взаимодействие клеточных и внеклеточных компонентов соединительных тканей (элементы системного анализа) / А.Б. Шехтер // *Тезисы докладов V Всесоюзной конференции "Физиология и патология соединительной ткани"*, 14 – 18 октября 1980 г., Новосибирск. – Новосибирск, 1980. – Т. 1. – С. 20–22.

154. Басалаева Л.Н. Постхелатная скорость экскреции оксипролина с мочой крыс, содержащих в скелете плутоний-239 / Л.Н. Басалаева // *Актуальные вопросы радиационной гигиены*. Обнинск, 15 – 16 октября 1987 г.: Всесоюзная конф. – Москва, 1989. – С. 100–101.

155. Особливості стану колагену і його взаємозв'язків у дітей, народжених після аварії на ЧАЕС / Л.П. Арабська, Ю.Г. Антипкін, Л.П. Михайлець [та ін.] // *Український медичний альманах*. – 2000. – Т. 3, № 5. – С. 10–16.

156. Состояние микрогемодинамики у больных с синдромом психозэмоционального выгорания / В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас, Н.А.

Пересадин [и др.] // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 73–77.

157. Жабоедов Г.Д. Морфологические нарушения микрососудистого русла у лиц, пострадавших в результате аварии на ЧАЭС (обзор литературы и собственные наблюдения) / Г.Д. Жабоедов, В.М. Фролов, А.М. Петруня // Український морфологічний альманах. – 2006. – Т. 4, № 1. – С. 28–37.

158. Николаевич Л.Н. Некоторые итоги исследования реакции соматических клеток на воздействие ионизирующих излучений низкой интенсивности в ранние периоды онтогенеза / Л.Н. Николаевич, А.П. Амвросьев // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2006. Т.36, вып.6. – С. 912–920.

159. Значение оценки стресса при генетико-токсикологических исследованиях на людях / Ф.И. Ингель, А.М. Прихожан, Т.Е. Цуцман [и др.] // Український медичний альманах. – 2002. – Т. 2, № 4. – С. 67–71.

160. Study origin of germ cells and formation of new primary follicles in adult human and rat ovaries / A. Bukovsky, S.K. Gupta, I. Virant-Klun [et al.] // Methods Mol. Biol. – 2008. –Vol. 450. – P. 233–265.

161. Jones K.T. Meiosis in oocytes: predisposition to aneuploidy and its increased incidence with age / K.T. Jones // Hum. Reprod. Update. – 2008. –Vol. 14, № 2. – P. 143–158.

162. Van Soom A. Gamete origin in relation to early embryo development / A. Van Soom, L. Vandaele, K. Goossens [et al.] // Theriogenology. – 2007. –Vol. 2, № 1. – P. 997–1002.

163. Krisher R.L. The effect of oocyte quality on development / R.L. Krisher // J. Anim. Sci. – 2004. –Vol. 1, № 1. – P. 37–43.

164. Wang Q. Evaluation of oocyte quality: morphological, cellular and molecular predictors / Q. Wang, Q.Y. Sun // Reprod. Fertil. Dev. – 2007. –Vol. 19, № 1. – P. 1–12.

165. Айламазян Э.К. Основные проблемы и прикладное значение экологической репродуктологии / Э.К. Айламазян // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. LIV, № 1. – С. 7–13.

166. Вьюшина А.В. Перекисное окисление белков сыворотки крови у крыс, селектированных по скорости выработки условного рефлекса активного избегания, в норме и при стрессе / А.В. Вьюшина, И.Г. Герасимова, М.А. Флеров // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т. 133, № 3. – С. 286–288.

167. Кульчимбаева С.М. Показатели оксидантного и психоземонального статуса в динамике индуцированной беременности / С.М. Кульчимбаева // Журнал акушерства и женских болезней. – 2006. – Т. LV, № 4. – С. 46–50.

168. Математический анализ генетических эффектов малых доз ионизирующих излучений / Н.Б. Ахматуллина, К.А. Искандарова, О.Г. Чередниченко [и др.] // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т. 42, № 6. – С. 612–614.

169. Иваненко Г.Ф. Действие малых доз радиации на статус глутатиона детского и взрослого населения после аварии на ЧАЭС / Г.Ф. Иваненко, Е.Б. Бурлакова // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2003. – Т. 43, № 2. – С. 189–192.

170. Сухарев А.Г. Формирование Адаптационных возможностей организма детей и подростков / А.Г. Сухарев // Вестник Российской АМН. – 2006. – № 8. – С. 15–18.

171. Пагава К.И. Различия в изменении стрессорных механизмов при непрерывной и прерывистой материнской депривации у детенышей крыс / К.И. Пагава, К. Гогберишвили // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2004. – Т. 138, № 8. – С. 230–232.

172. Тяжка О.В. Дослідження ролі психологічних факторів у виникненні та перебігу соматичної патології у дітей / О.В. Тяжка, Т.В. Мелліна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2008. – № 4. – С. 128–129.

173. Мизина Т.Ю. Исследование стрессорной реактивности у потомков первого поколения крыс после облучения одного или обоих родителей / Т.Ю. Мизина // Радиационная биология. Радиоэкология. – 2002. – Т. 42, № 1. – С. 12–15.
174. Морфологические и функциональные характеристики микрогемоциркуляции у больных депрессивными расстройствами / И.И. Кутько, В.М. Фролов, Г.С. Рачкаускас [и др.] // Український морфологічний альманах. – 2007. – Т. 5, № 4. – С. 30–33.
175. Судаков К.В. Психиэмоциональный стресс: профилактика и реабилитация / К.В. Судаков // Терапевтический архив. – 1997. – № 1. – С. 70–74.
176. Jankord R. Limbic regulation of hypothalamo-pituitary-adrenocortical function during acute and chronic stress / R. Jankord, J.P. Herman // Ann. NY Acad. Sci. – 2008. – Vol. 1148. – P. 64–73.
177. Lightman S.L. The neuroendocrinology of stress: a never ending story / S.L. Lightman // J. Neuroendocrinol. – 2008. – Vol. 20, № 6. – P. 880–884.
178. Zhao W. Oxidative damage pathways in relation to normal tissue injury / W. Zhao, D.I. Diz, M.E. Robbins // Br. J. Radiol. – 2007. – № 1. – P. 23–31.
179. Molecular and biochemical mechanisms in teratogenesis involving reactive oxygen species / P.G. Wells, Y. Bhuller, C.S. Chen [et al.] // Toxicol. Appl. Pharmacol. – 2005. – Vol. 207, № 2. – P. 354–366.
180. Каримов Х.Я. Репродуктивные клетки крыс как биологические индикаторы влияния факторов окружающей среды / Х.Я. Каримов, Ш.Н. Дадажанов, М.С. Гильдиева // Морфология. – 2003. – Т. 123, № 1. – С. 69–71.
181. Влияние экологически неблагоприятных факторов на репродуктивную систему женщины / А.В. Арутюнян, М.Г. Степанов, А.В. Корневский [и др.] // Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов. – 1997. – № 4. – С. 28–31.

182. Запорожан В.М. Антропогенно залежні стани в акушерстві та перинаталогії / В.М. Запорожан, В.П. Міщенко. – Одеса: Одеський державний медичний університет, 2001. – 156 с.

183. Денисенко С.А. Некоторые особенности функциональных изменений у потомков при воздействии стрессорных факторов в онтогенезе / С.А. Денисенко // Медицина третьего тысячелетия: Межвузівська конференція молодих вчених. – Харків, 2003. С. 11–12.

184. Жабченко І.А. Вплив деяких пріоритетних забруднювачів довкілля на стан здоров'я жінок (огляд літератури) / І.А. Жабченко, О.М. Колесник // Український медичний альманах. – 2001. – Т. 4, № 1. – С. 200–204.

185. Комплексна оцінка стану здоров'я жінок з неплідністю у динаміці спостереження після аварії на ЧАЕС / Л.І. Іванюта, А.Є. Дубчак, В.П. Чернишов [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 6. – С. 87–92.

186. Жиленко М.И. Состояние здоровья беременных, родильниц и новорожденных в условиях воздействия малых доз радиации / М.И. Жиленко, М.В. Федорова // Акушерство и гинекология. – 1999. – № 1. – С. 20–22.

187. Оценка гематологического статуса и некоторых показателей неспецифической резистентности организма женщин с хроническими воспалительными заболеваниями половых органов в условиях действия малых доз радиации / М.В. Кажина, В.С. Ракуть, Е.И. Матеша [и др.] // Акушерство и гинекология. – 2001. – № 5. – С. 42–45.

188. Бугрова Т.И. Обоснование мероприятий по профилактике гиперпластических процессов у женщин репродуктивного возраста, работающих с особыми факторами производства на АЭС / Т.И. Бугрова, А.М. Лягинская // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 4. – С. 59–62.

189. Сравнительная эффективность комплексной терапии гиперпластических процессов эндометрия у больных с различной техногенной нагрузкой среды проживания / Р.А. Родкина, Л.Ю. Давидян,

А.Ю. Богдасаров [и др.] // *Акушерство и гинекология*. – 2002. – № 1. – С. 52–54.

190. Кравченко О.В. Особливості перебігу вагітності та пологів у мешканок III та IV зон радіаційного забруднення / О.В. Кравченко, С.Є. Узінський // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 2000. – № 1. – С. 70–71.

191. Шамаєва О.В. Перебіг вагітності та стан плода у жінок із родин ліквідаторів наслідків аварії на ЧАЕС / О.В. Шамаєва, Л.В. Діденко // *Педіатрія, акушерство та гінекологія*. – 1999. – № 5. – С. 90–92.

192. Структурно-нейрохімічна дезінтеграція механізмів стрес-реактивності у самців з синдромом пренатального стресу / С.С. Ткачук, В.П. Пышак, В.Ф. Мислицький [та ін.] // *Запорожский медицинский журнал*. – 2002. – № 3 (13). – С. 39–41.

193. Hillhouse E.W. Role of stress peptides during human pregnancy and labour / E.W. Hillhouse, D.K. Grammatopoulos // *Reproduction*. – 2002. – Vol. 124, № 3. – P. 323–329.

194. Бугрова Т.И. Состояние репродуктивной системы женщины при длительном воздействии малых доз радиации / Т.И. Бугрова // *Вестник Российской ассоциации акушеров-гинекологов*. – 2001. – № 3 – 4. – С. 21–22.

195. Grumbach M.M. The neuroendocrinology of human puberty revisited / M.M. Grumbach // *Horm Res*. – 2002. – Vol. 57, № 2. – P. 2–14.

196. Neumann I.D. Brain oxytocin: a key regulator of emotional and social behaviours in both females and males / I.D. Neumann // *J. Neuroendocrinol*. – 2008. – Vol. 20, № 6. – P. 858–865.

197. Veenema A.H. Central vasopressin and oxytocin release: regulation of complex social behaviours / A.H. Veenema, I.D. Neumann // *Prog. Brain. Res*. – 2008. – Vol. 170. – P. 261–276.

198. Heinrichs M. Neuropeptides and social behaviour: effects of oxytocin and vasopressin in humans / M. Heinrichs, G. Domes // *Prog. Brain Res*. – 2008. – Vol. 170. – P. 337–350.

199. Метод прогнозування формування недиференційованої дисплазії сполучної тканини та порушень імунітету у дітей / Т.В. Починок, О.В. Тяжка, А.М. Антошкіна [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2006. – № 3. – С. 27–32.

200. Диагностическое значение анализа показателей обмена коллагена / П.Н. Шараев, Н.С. Страдков, Ж.В. Авсари [и др.] // Клинико-лабораторная диагностика. – 1997. – № 6. – С. 48.

201. До питання про етіологічні та патогенетичні фактори розвитку і перебігу повторних респіраторних захворювань у дітей / А.О. Андрущук, О.В. Тяжка, Л.Р. Помиткіна [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 1999. – № 4. – С. 69.

202. Синдром дисплазии соединительной ткани / А.И. Мартынов, О.Б. Степура, О.Д. Остроумова [и др.] // Акушерство и гинекология. – 1997. – № 9. – С. 74–76.

203. Роль дисплазии соединительной ткани в патогенезе пролапса гениталий и недержания мочи / С.Н. Буянова, С.В. Савельев, В.Д. Петрова [и др.] // Российский вестник акушера-гинеколога. – 2005. – № 5. – С. 19–23.

204. Назаренко Л.Г. Спадкові аспекти перинатальної патології / Л.Г. Назаренко, О.В. Неєлова // Вісник наукових досліджень. – 2005. – № 4. – С. 6–7.

205. Адейшвілі-Сиромятникова М.К. Морфологічний стан яєчників у щурів після рентгенівського опромінювання / М.К. Адейшвілі-Сиромятникова // Український радіологічний журнал. – 1993. – № 3. – С. 189–192.

206. Coccia M.E. Ovarian reserve / M.E. Coccia, F. Ann // N Y Acad Sci. – 2008. – Vol. 1127. – P. 27–30.

207. Cellular and molecular aspects of ovarian follicle ageing / Tatone C., Amicarelli F., Carbone M.C. [et al.] // Hum. Reprod. Update. – 2008. – Vol. 14, № 2. – P. 131–142.

208. Кушнарѡва К.А. Морфологiчнi особливостi яєчникiв жiнок лiтнього вiку / К.А. Кушнарѡва // Український морфологiчний альманах. – 2005. – Т. 3, № 3. – С. 39–41.

209. Peters H. / H. Peters, A. Byskov, M. Faber // Int. Congr. Ser. № 267. Amsterdam: Exc. Med. – 1973. – P. 20–23.

210. Адейшвлi-Сиромятникова М.К. Морфологiчний стан яєчникiв у щурiв пiсля рентгенiвського опромiнювання / М.К. Адейшвлi-Сиромятникова // Український радiологiчний журнал. – 1993. – № 3. – С. 189–192.

211. Кузьмина О.А. Проблема регуляцiи родовой деятельности в современном акушерстве / О.А. Кузьмина // Международный медицинский журнал. – 2005. – № 4. – С. 61–64.

212. Стрижова Н.В. Применение сопряженной электронейромиостимуляции при слабости родовой деятельности / Н.В. Стрижова, О.Ю, Ткаченко // Акушерство и гинекология. – 2003. – № 3. – С. 26–29.

213. The role of oxidative stress in spontaneous abortion and recurrent pregnancy loss: a systematic review / S. Gupta, A. Agarwal, J. Banerjee [et al.] // Obstet. Gynecol. Surv. – 2007. –Vol. 62, № 5. – P. 335–347.

214. Uterine contractility and reproduction: new perspectives / R. Fanchin, O. Picone, J.M. Ayoubi [et al.] // J. Gynecol. Obstet. Biol. Reprod. – 2002. –Vol. 31, № 4. – P. 325–332.

215. Garfield R. E. Physiology and electrical activity of uterine contractions / R.E. Garfield, W.L. Maner // Semin. Cell. Dev. Biol. – 2007. –Vol. 18, № 3. – P. 289–295.

216. Togashi K. Uterine contractility evaluated on cine magnetic resonance imaging / K. Togashi // Ann. NY Acad. Sci. – 2007. –Vol. 1101. – P. 62–71.

217. Венцкiвський Б.М. Комплексна дiагностика i терапiя дискоординацiї пологової дiяльностi / Б.М. Венцкiвський, В.Г. Жегулович,

Р.Б. Гладкий // Педиатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 4. – С. 69–73.

218. Забокрицький А.В. Лікування слабості пологової діяльності у сучасному акушерстві / А.В. Забокрицький // Педиатрія, акушерство та гінекологія. – 2000. – № 2. – С. 73–75.

219. Eude-Le Parco I. Protein kinase C and human uterine contractility / I. Eude-Le Parco, E. Dallot, M. Breuiller-Fouche // BMC Pregnancy Childbirth. – 2007. – Vol. 1, № 2. – P. 1254–1259.

220. Breuiller-Fouche M. Functional genomics of the pregnant uterus: from expectations to reality, a compilation of studies in the myometrium / M. Breuiller-Fouche, G. Charpigny, G. Germain // BMC Pregnancy Childbirth. – 2007. – Vol. 3, № 2. – P. 1233–1237.

221. Uterine contractile activity stimulates supraoptic neurons in term pregnant rats via a noradrenergic pathway / A. Douglas, S. Scullion, I. Antonijevic [et al.] // Endocrinology. – 2001. – Vol. 142, № 2. – P. 633–644.

222. Brunton P.J. Keeping oxytocin neurons under control during stress in pregnancy / P.J. Brunton, J.A. Russell // Prog. Brain Res. – 2008. – Vol. 170. – P. 365–377.

223. Young R.C. Myocytes, myometrium, and uterine contractions / R.C. Young // Ann. NY Acad. Sci. – 2007. – № 1101. – P. 72–84.

224. Poor uterine contractility in obese women / J. Zhang, L. Bricker, S. Wray [et al.] // BJOG. – 2007. – Vol. 114, № 3. – P. 343–348.

225. Патоморфологическое обоснование липосомальной терапии слабости родовой деятельности / Насрин Кхаледа, О.В. Грищенко, А.Ф. Яковцова [и др.] // Медицина сегодня и завтра. – 2000. – № 1. – С. 105–107.

226. Young R.C. Coordination of myometrial contractility / R.C. Young // Front. Horm. Res. – 2001. – № 27. – P. 201–215.

227. Сумовская А.Е. Механизмы нарушений сократительной функции миометрия на ультраструктурном уровне // Медицинская наука –

практическому здравоохранению / А.Е. Сумовская, Г.Ю. Обьедкова, В.В. Герман. – Саратов, 1989. – С. 84–86.

228. Young R.C. Tissue-level signaling and control of uterine contractility: the action potential-calcium wave hypothesis / R.C. Young // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2000. – Vol. 7, № 3. – P. 146–152.

229. The physiological basis of uterine contractility: a short review / S. Wray, S. Kupittayanant, A. Shmygol [et al.] // *Exp. Physiol.* – 2001. – Vol. 86, № 2. – P. 239–246.

230. Popescu L.M. Interstitial Cajal-like cells in human uterus and fallopian tube / L.M. Popescu, S.M. Ciontea, D. Cretoiu // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1101. – P. 139–165.

231. Angiogenesis and vasculogenesis in pregnancy / Zygmunt M., Herr .F, Münstedt K. [et al.] // *Eur. J Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2003. – Vol. 3, № 1. – P. 322–327.

232. Воскресенский С.Л. Особенности маточной гемодинамики при схватках / С.Л. Воскресенский // *Акушерство и гинекология.* – 1995. – № 2. – С. 44–48.

233. Wray S. Insights into the uterus / S. Wray // *Exp. Physiol.* – 2007. – Vol. 92, № 4. – P. 621–631.

234. Lopez Bernal A. Mechanisms of labour – biochemical aspects / A. Lopez Bernal // *BJOG.* – 2003. – Vol. 110, № 20. – P. 39–45.

235. Perusquia M. Nongenomic action of steroids in myometrial contractility / M. Perusquia // *Endocrine.* – 2001. – Vol. 15, № 1. – P. 63–72.

236. A decline in the levels of progesterone receptor coactivators in the pregnant uterus at term may antagonize progesterone receptor function and contribute to the initiation of parturition / J.C. Condon, P. Jeyasuria, J.M. Faust [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 2003. – Vol. 100, № 16. – P. 9518–9523.

237. Значение гликозаминогликанов при физиологическом течении беременности / О.В. Грищенко, И.В. Лахно, А.Т. Овчаренко [и др.] // *Вісник Харківського університету. Медицина.* – 2005. – № 10. – С. 11–16.

238. Normal labor associated with changes in uterine heparan sulfate proteoglycan expression and localization / A. Hjelm Cluff, A. Malmstrom, B. Tingaker [et al.] // *Act. Obstet. Gynecol. Scand.* – 2005. –Vol. 84, № 3. – P. 217–224.

239. Changes of the uterine proteoglycan distribution at term pregnancy and during labour / A.M. Hjelm, K. Barchan, A. Malmstrom [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2002. –Vol. 100, № 2. – P. 146–151.

240. Contractile activity, membrane potential, and cytoplasmic calcium in human uterine smooth muscle in the third trimester of pregnancy and during labor / H.C. Parkington, M.A. Tonta, S.P. Brennecke [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. –Vol. 181, № 6. – P. 1445–1451.

241. Wray S. Role of the sarcoplasmic reticulum in uterine smooth muscle / S. Wray, S. Kupittayanant, T. Shmygol // *Novartis Found. Symp.* – 2002. –Vol. 246. – P. 6–18.

242. Wray S. Role of the calcium store in uterine contractility / S. Wray, A. Shmygol // *Semin. Cell Dev. Biol.* – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 315–320.

243. Burdyga T. In situ calcium signaling: no calcium sparks detected in rat myometrium / T. Burdyga, S. Wray, K. Noble // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2007. –Vol. 1101. – P.85–96.

244. Dietrich A. Smooth muscle differentiation at endometrio-myometrial junction / A. Dietrich, T. Gudermann // *Handb. Exp. Pharmacol.* – 2007. –Vol. 179. – P. 125–141.

245. The effects of pH change on Ca(++) signaling and force in pregnant human myometrium / S.J. Pierce, S. Kupittayanant, T. Shmygol [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 2003. –Vol. 188, № 4. – P. 1031–1038.

246. Young R.C. Paracrine and intracellular signaling mechanisms of calcium waves in cultured human uterine myocytes / R.C. Young, R.O. Hession // *Obstet. Gynecol.* – 1997. –Vol. 90, № 6. – P. 928–932.

247. Tribe R.M. Regulation of human myometrial contractility during pregnancy and labour: are calcium homeostatic pathways important? / R.M. Tribe // *Exp. Physiol.* – 2001. – Vol. 86, № 2. – P. 247–254.

248. Trp isoforms implicated in capacitative calcium entry are expressed in human pregnant myometrium and myometrial cells / M. Yang, A. Gupta, S.G. Shlykov [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2002. – Vol. 67, № 3. – P. 988–994.

249. Young R.C. Tissue-level bioelectrical signals as the trigger for uterine contractions in human pregnancy / R.C. Young, P. Zhang // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2004. – Vol. 11, № 7. – P. 478–482.

250. Young R.C. The signaling mechanisms of long distance intercellular calcium waves (far waves) in cultured human uterine myocytes / R.C. Young, R. Schumann, P. Zhang // *J. Muscle. Res. Cell. Motil.* – 2002. – Vol. 23, № 4. – P. 279–284.

251. Young R.C. Inhibition of in vitro contractions of human myometrium by mibefradil, a T-type calcium channel blocker: support for a model using excitation-contraction coupling, and autocrine and paracrine signaling mechanisms / Young R.C., Zhang P. // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2005. – Vol. 12, № 4. – P. 7–12.

252. Sanborn B.M. Hormonal signaling and signal pathway crosstalk in the control of myometrial calcium dynamics / B.M. Sanborn // *Semin. Cell. Dev. Biol.* – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 305–314.

253. Ludmir J. Hormonal influence on ionic channels in myometrium / J. Ludmir, S.D. Erulkar // *Microsc. Res. Tech.* – 1993. – Vol. 25, № 2. – P. 134–147.

254. Sex hormone effects in non-pregnant rat and human myometrium / Y.P. Vedernikov, J.R. Hartke, M.A. de Long [et al.] // *Eur. J. Obstet. Gynecol. Reprod. Biol.* – 2003. – Vol. 108, № 1. – P. 59–66.

255. Arthur P. Oxytocin and parturition: a role for increased myometrial calcium and calcium sensitization? / P. Arthur, M.J. Taggart, B.F. Mitchell // *Front. Biosci.* – 2007. – Vol. 1, № 12. – P. 619–633.

256. Roles of potassium channels and nitric oxide in modulation of uterine contractions in rat pregnancy / T. Okawa, Y.P. Vedernikov, G.R. Saade [et al.] // *Am. J. Obstet. Gynecol.* – 1999. – Vol. 181, № 3. – P. 649–655.

257. Brainard A.M. Potassium channels and uterine function / A.M. Brainard, V.P. Korovkina, S.K. England // *Semin. Cell. Dev. Biol.* – 2007. – Vol. 18, № 3. – P. 332–339.

258. Wray S. Sex hormones and excitation-contraction coupling in the uterus: the effects of oestrous and hormones / S. Wray, K. Noble // *J. Neuroendocrinol.* – 2008. – Vol. 20, № 4. – P. 451–461.

259. Карасева А.Э. Психологические особенности женщин с диагнозом слабости родовых сил / А.Э. Карасева, В.Д. Киселев, Н.И. Фадеева // *Акушерство и гинекология.* – 2001. – № 1. – С. 44–45.

260. Плацентарная недостаточность и полиморфизм генов глутатион-S-трансфераз M1, T1 и P1 / О.Н. Беспалова, Т.Э. Иващенко, О.А. Тарасенко [и др.] // *Журнал акушерства и женских болезней.* – 2006. – Т. LV, № 2. – С. 25–31.

261. Значение полиморфизма генов системы детоксикации при привычной потере беременности в ранние сроки / И.Н. Фетисова, Т.С. Бескорвайная, Л.В. Посисеева [и др.] // *Российский вестник акушера-гинеколога.* – 2006. – № 5. – С. 23–28.

262. Дуда И.В. Нарушения сократительной деятельности матки / И.В. Дуда. – Минск: Беларусь, 1989. – 222 с.

263. Бакшеев Н.С. Сократительная функция матки / Н.С. Бакшеев, Р.С. Орлов. – Киев: Здоров'я, 1976. – 183 с.

264. Михайленко Е.Т. Биохимия родового акта и его регуляция / Е.Т. Михайленко, М.Д. Курский, В.В. Чуб. – Киев: Здоров'я, 1980. – 184 с.

265. Персианинов Л.С. Физиология и патология сократительной деятельности матки / Л.С. Персианинов, Б.И. Железнов, Н.В. Богоявленская. – М.: Медицина, 1975. – 360 с.

266. Vidaeff A.C. Potential biochemical events associated with initiation of labor / A.C. Vidaeff, S.M. Ramin // *Curr. Med. Chem.* – 2008. – Vol. 15, № 6. – P. 614–619.

267. Marston S. Role of tropomyosin in the regulation of contraction in smooth muscle / S. Marston, M. El-Mezgueldi // *Adv. Exp. Med. Biol.* – 2008. – Vol. 644. – P. 110–123.

268. Smooth muscle signalling pathways in health and disease / H.R. Kim, S. Apple, S. Vetterkind [et al.] // *J. Cell. Mol. Med.* – 2008. – Vol. 12, № 6A. – P. 2165–2180.

269. Gunst S.J. Actin cytoskeletal dynamics in smooth muscle: a new paradigm for the regulation of smooth muscle contraction / S.J. Gunst, W. Zhang // *Am. J. Physiol. Cell. Physiol.* – 2008. – Vol. 295, № 3. – P. 576–587.

270. Salinthon S. Small heat shock proteins in smooth muscle / S. Salinthon, M. Tyagi, W.T. Gerthoffer // *Pharmacol. Ther.* – 2008. – Vol. 119, № 1. – P. 44–54.

271. Olson D.M. Role of the prostaglandins in labour and prostaglandin receptor inhibitors in the prevention of preterm labour / D.M. Olson, C. Ammann // *Front. Biosci.* – 2007. – № 12. – P. 1329–1343.

272. The structures that underlie normal reproductive function / T.F. Lerch, M. Xu, T.S. Jardetzky [et al.] // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2007. – Vol. 267, № 1–2. – P. 1–5.

273. Chrousos G.P. Interactions between the hypothalamic-pituitary-adrenal axis and the female reproductive system: clinical implications / G.P. Chrousos, D.J. Torpy, P.W. Gold // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 129, № 3. – P. 229–240.

274. Mastorakos G. The hypothalamic-pituitary-adrenal and the hypothalamic-pituitary-gonadal axes interplay / G. Mastorakos, M.G. Pavlatou, M. Mizamtsidi // *Pediatr. Endocrinol. Rev.* – 2006. – № 3, Suppl 1. – P. 172–181.

275. Резніков О.Г. Механізми розвитку функціональної патології репродукції та адаптації в ранньому онтогенезі / О.Г. Резніков // *Журнал АМН України.* – 1998. – Т. 4, № 2. – С. 216–233.

276. Russel J.A. Neuroactive steroids attenuate oxytocin stress responses in late pregnancy / J.A. Russel, P.J. Brunton // *Neuroscience*. – 2006. – Vol. 138, № 3. – P. 879–889.

277. Резников А.Г. Патогенетический базис профилактики синдрома пренатального стресса / А.Г. Резников // *Актуальные проблемы транспортной медицины*. – 2008. – № 1. – С. 16–21.

278. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология / [Резников А.Г., В.П. Пишак, Н.Д. Носенко и др.]. – Черновцы: Медакадемия, 2004. – 351 с.

279. Патолофізіологічні механізми порушень регуляції репродукції та адаптації внаслідок пренатального стресу / О.Г. Резніков, Н.Д. Носенко, Л.В. Тарасенко [та ін.] // *Ендокринологія*. – 1996. – № 1. – С. 14–24.

280. Пивина С.Г. Изменение активности гипоталамо-гипофизарно-адренкортикальной системы у пренатально стрессированных самок крыс в процессе старения / С.Г. Пивина, В.А. Акулова, Н.Э. Ордян // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины*. – 2007. – Т. 143, № 6. – С. 686–689.

281. Mc Cormick /Mc Cormick, A. Merrick, J. Secen [et al.] // *J. Neuroendocrinology*. – 2007. Vol. 19, № 2. – P. 116–122.

282. Ostrander M.M./M.M. Ostrander, Y.M. Ulrich-Lai, D.C. Choi [et al.] // *Endocrinology*. – 2006. Vol. 147, № 4. – P. 2008–2017.

283. Pecoraro N. / N. Pecoraro, F. Reyes, F. Comez [et al.] // *Endocrinology*. – 2004. Vol. 145, № 8. – P. 3754–3762.

284. Brunton P.J. Adaptive responses of the maternal hypothalamic-pituitary-adrenal axis during pregnancy and lactation / P.J. Brunton, J.A. Russell, A.J. Douglas // *J. Neuroendocrinol.* – 2008 – Vol. 20, № 6. – P. 764 –776.

285. Радиальная морфометрия нейронов в оценке конституционально обусловленных особенностей структур промежуточного мозга / Д.Ю. Гуров, В.Б. Писарев, В.В. Новочадов [и др.] // *Вестник Волгоградского государственного университета*. – 2005. – № 1. – С. 6–8.

286. Роль различных иерархических структур головного мозга при психоэмоциональном перенапряжении / В.Б. Писарев, В.П. Туманов, А.Ю. Ерофеев [и др.] // Бюлл. эксп. биол. и медицины. – 1995. – №5. – С. 29–33

287. Ультраструктурные изменения нейронов медуллярного гигантоклеточного ядра растущих крыс под влиянием острого стрессового воздействия / А.В. Смирнов, В.Б. Писарев, П.А. Хлопонин [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии. – 2005. – Т. 140, № 8. – С. 215–217.

288. Потанин Н.Б. Ультраструктура нейронов супрахиазматического ядра гипоталамуса у крыс с разной стресс-активностью / Н.Б. Потанин, В.П. Туманов, В.Б. Писарев // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 11. – С. 578–581.

289. Экспериментальное изучение механизмов нарушений гипоталамической регуляции репродуктивной функции / А.В. Арутюнян, Г.О. Керкешко, М.Г. Степанов [и др.] // Журнал акушерства и женских болезней. – 2005. – Т. LIV, № 1. – С. 57–63.

290. Гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая система и ферменты глутатионзависимой антиоксидантной системы при стрессе и старении / Н.Д. Гончарова, А.В. Шмалый, В.Ю. Маренин [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 144, № 11. – С. 574–577.

291. Talge N.M. Antenatal maternal stress and long-term effects on child neurodevelopment: how and why? / N.M. Talge, C. Neal, V. Glover // J. Child. Psychol. Psychiatry. – 2007. – Vol. 48, № 3-4. – P. 245-261.

292. Weinstock M. The long-term behavioural consequences of prenatal stress / M. Weinstock // Neurosci. Biobehav. Rev. – 2008. – Vol. 32, № 6. – P. 1073–1086.

293. Коколина В.Ф. Гинекологическая эндокринология детей и подростков / В.Ф. Коколина. – М:МИА, 2001. – 251 с.

294. Фортуна І.О. Кореляційні зв'язки гормональних, метаболічних та імунологічних показників у жінок з гіпоталамічним синдромом / І.О. Фортуна // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 4. – С. 98–100.

295. Вдовиченко Ю.П. Особливості клінічного перебігу вагітності у жінок з нейроендокринною патологією / Ю.П. Вдовиченко, С.Н. Сергієнко // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2005. – № 3. – С. 83–85.

296. Логановський К.М. Дискусійні питання щодо ролі іонізуючого випромінювання і стресу в генезі нейропсихіатричних наслідків Чорнобильської катастрофи / К.М. Логановський // Журнал АМН України. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 185–195.

297. Тарасенко Л.В. Ведення тестостерону стресованим вагітним самкам запобігає порушенням метаболізму андрогенів у гіпоталамусі їх нащадків / Л.В. Тарасенко, О.Г. Резніков // Журнал АМН України. – 2005. – Т. 11, № 2. – С. 252–259.

298. Рыжавский Б.Я. Особенности гистофизиологии яичников и надпочечников самок крысы, дающих потомство с опережающим развитием головного мозга / Б.Я. Рыжавский, Ю.Ю. Рудман, Р.В. Учакина // Морфология. – 2005. – Т. 128, № 4. – С. 101–104.

299. Корнеев А.М. Клеточный состав коры большого мозга плодов крысы в условиях фракционированного воздействия радиации в малых дозах / А.М. Корнеев, Е.А. Куликова, О.С. Кульбах // Морфология. – 2004. – Т. 125, № 3. – С. 78–81.

300. Бузунов В.А. Авария на ЧАЭС: Радиоэкология, доза, здоровье населения / В.А. Бузунов, В.Н. Бугаев – К.: Знание, 1990. – 23 с.

301. Метаболічна характеристика ендокринних залоз та кісткової тканини тварин в умовах комбінованої дії несприятливих екологічних чинників / В.З. Сікора, В.І. Кавре, Л.І. Кіптенко [та ін.] // Буковинський медичний вісник. – 2001. – Т. 5, № 3 – 4. – С. 201–202.

302. Горбань Є.М. Вікові особливості вільнорадикальних реакцій в мозку та наднирникових залозах за умов дії іонізуючого опромінення та

хронічного ситуаційного стресу / Є.М. Горбань, Д.А. Сутковский, Н.В. Топольникова // Запорожский медицинский журнал. – 2002. – № 3 (13). – С. 61.

303. Bao A.M. The stress system in depression and neurodegeneration: focus on the human hypothalamus / A.M. Bao, G. Meynen, D.F. Swaab // *Brain Res. Rev.* – 2008. – Vol. 57, № 2. – P. 531–553.

304. Elenkov I.J. Stress system--organization, physiology and immunoregulation / I.J. Elenkov, G.P. Chrousos. – *Neuroimmunomodulation.* – 2006. – Vol. 13, № 5–6. – P. 257–267.

305. Дерев'янку Л.П. Морфофункціональні зміни в супраоптичному і паравентрикулярному ядрах гіпоталамусу щурів при тривалій дії малих доз ¹³⁷CS / Л.П. Дерев'янку // Вісник проблем біології та медицини. – 2005. – № 2. – С. 21–25.

306. Морфологические характеристики реакции матки неонатально андрогенизированных крыс на введение половых стероидов / Н.А. Арутюнян, Ф.И. Пройма, О.Н. Савченко [и др.] // *Проблемы эндокринологии.* – 1987. – № 6. – С. 59–61.

307. Савченко С.Є. Стрес-індуковані зміни тироїдного гомеостазу у роділей / С.Є. Савченко // *Педіатрія, акушерство та гінекологія.* – 2006. – № 6. – С. 59–61.

308. Бочарова Р.И. Концентрация окситоцина в крови рожениц при слабости родовой деятельности / Р.И. Бочарова // *Запорожский медицинский журнал.* – 2002. – № 3 (13). – С. 73.

309. Oktem O. The ovary: anatomy and function throughout human life / O. Oktem, K. Oktay // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2008. – Vol. 1127. – P. 1–9.

310. Uterine stretch regulates temporal and spatial expression of fibronectin protein and its alpha 5 integrin receptor in myometrium of unilaterally pregnant rats / O. Shynlova, S.J. Williams, H. Draper [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2007. – Vol. 142, № 2. – P. 633–644.

311. Hyaluronan: structure, metabolism, functions, and role in wound healing / P. Olczyk, K. Komosinska-Vassev, K. Winsz-Szczotka [et al.] // *Postepy. Hig. Med. Dosw.* – 2008. – Vol. 62. – P. 651–659.

312. Apoptotic cell death during the estrous cycle in the rat uterus and vagina / T. Sato, Y. Fukazawa, H. Kojima [et al.] // *Anat. Rec.* – 1997. – Vol. 248, № 1. – P. 76–83.

313. Oogenesis in adult mammals, including humans: a review / A. Bukovsky, M.R. Caudle, M. Svetlikova [et al.] // *Endocrine.* – 2005. – Vol. 26, № 3. – P. 301–316.

314. Сукманський О.І. Цитокіни – нова система біорегуляторів / О.І. Сукманський // *Вісник стоматології.* – 2005. – № 3. – С. 69–74.

315. Серов В.В. Соединительная ткань / В.В. Серов, А.Б. Шехтер.- М.: Медицина, 1981. – 312 с.

316. Santoni A. Uterine NK cell development, migration and function / A. Santoni, C. Carlino, A. Gismondi // *Reprod. Biomed. Online.* – 2008. – Vol. 16, № 2. – P. 202–210.

317. Uterine natural killer cells: a specialized differentiation regulated by ovarian hormones / B. Anne Croy, M.J. van den Heuvel, A.M. Borzychowski // *Immunol. Rev.* – 2006. – Vol. 214. – P. 161–185.

318. A review of trafficking and activation of uterine natural killer cells / M.J. van den Heuvel, X. Xie, C. Tayade [et al.] // *Am. J. Reprod. Immunol.* – 2005. – Vol. 54, № 6. – P. 322–321.

319. Szelag A. Histamine receptors in the female reproductive system. Part I. Role of the mast cells and histamine in female reproductive system / A. Szelag, A. Merwid-Lad, M. Trocha // *Ginekol. Pol.* – 2002. – Vol. 73, № 7. – P. 627–635.

320. Szelag A. Histamine receptors in the female reproductive system. Part II. The role of histamine in the placenta, histamine receptors and the uterus contractility / A. Szelag, A. Merwid-Lad, M. Trocha // *Ginekol. Pol.* – 2002. – Vol. 73, № 7. – P. 636–644.

321. Human mast cells stimulate fibroblast proliferation, collagen synthesis and lattice contraction: a direct role for mast cells in skin fibrosis / E. Garbuzenko, A. Nagler, D. Pickholtz [et al.] // *Clin. Exp. Allergy*. – 2002. – V. 32(2). – P. 237–246.

322. Hinz B. Masters and servants of the force: the role of matrix adhesions in myofibroblast force perception and transmission / B. Hinz // *Eur. J. Cell. Biol.* – 2005. – Vol. 85, № 3–4. – P. 175–181.

323. Desmouliere A. Tissue repair, contraction and the myofibroblast / A. Desmouliere, C. Chaponnier, G. Gabbiani // *Wound. Repair. Regen.* – 2005. – Vol. 13, № 1. – P. 7–12.

324. Hinz B. Formation and Function of the myofibroblast during tissue repair / B. Hinz // *J. Invest. Dermatol.* – 2007. – Vol. 127, № 3. – P. 526–537.

325. Monocyte chemoattractant protein-1 (CCL-2) integrates mechanical and endocrine signals that mediate term and preterm labor / O. Shynlova, P. Tsui, A. Dorogin [et al.] // *J. Immunol.* – 2008. – Vol. 181, № 2. – P. 1470–1479.

326. The expression of transforming growth factor beta in pregnant rat myometrium in hormone and stretch dependent / O. Shynlova, P. Tsui, A. Dorogin [et al.] // *Reproduction*. – 2007. – Vol. 134, № 3. – P. 503–511.

327. Rennard S.I. Gamma radiation inhibits fibroblast-mediated collagen gel retraction / S.I. Rennard // *Tissue Cell*. – 2003. – Vol. 35, № 6. – P. 459–469.

328. Yellon S.M. The role of leukocyte traffic and activation in parturition / S.M. Yellon, A.M. Mackler, M.A. Kirby // *J. Soc. Gynecol. Investig.* – 2003. – Vol. 10, № 6. – P. 323–338.

329. Krzymowski T. The role of the endometrium in endocrine regulation of the animal oestrous cycle / T. Krzymowski, S. Stefanczyk-Krzybowska // *Reprod. Domest. Anim.* – 2008. – Vol. 43, № 1. – P. 80–91.

330. Jasper M.J. Characterization of ovarian function in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor-deficient mice / M.J. Jasper, S.A. Robertson, K.H. Van der Hoek [et al.] // *Biol. Reprod.* – 2000. – Vol. 62, № 3. – P. 704–713.

331. Weiss G. Mechanism of relaxin-mediated premature birth / G. Weiss, L.T. Goldsmith // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2005. – № 1041. – P. 345–350.
332. Bedi S. Epithelial-to-mesenchymal transition and chronic allograft tubulointerstitial fibrosis / S. Bedi, A. Vidyasagar, A. Djamali // *Transplant. Rev.* – 2008. – Vol. 22, № 1. – P. 1–5.
333. Сукманский О.И. Неспецифическая резистентность организма / О.И. Сукманский // *Вісник стоматології.* – 2008. – № 4. – С. 35–37.
334. Gershon E. Gap junctions in the ovary: expression, localization and function / E. Gershon, V. Plaks, N. Dekel // *Mol. Cell. Endocrinol.* – 2008. – Vol. 282, № 1–2. – P. 18–25.
335. Pangas S.A. Growth factors in ovarian development / S.A. Pangas // *Semin. Reprod. Med.* – 2007. – Vol. 25, № 4. – P. 225–234.
336. Hutt K.J. An oocentric view of folliculogenesis and embryogenesis / K.J. Hutt, D.F. Albertini // *Reprod. Biomed. Online.* – 2007. – Vol. 14, № 6. – P. 785–764.
337. The regulation of ovarian granulosa cell death by pro- and anti-apoptotic molecules / F. Matsuda-Minehata, N. Inoue, Y. Goto [et al.] // *J. Reprod. Dev.* – 2006. – Vol. 52, № 6. – P. 695–705.
338. Russell D.L. Molecular mechanisms of ovulation: co-ordination through the cumulus complex / D.L. Russell, R.L. Robker // *Hum. Reprod. Update.* – 2007. – Vol. 13, № 3. – P. 289–312.
339. Oogenesis: Prospects and challenges for the future / P. Rodrigues, D. Limback, L.K. McGinnis [et al.] // *J. Cell. Physiol.* – 2008. – Vol. 2161, № 2. – P. 355–365.
340. Bukovsky A. Oogenesis from human somatic stem cells and a role of immune adaptation in premature ovarian failure / A. Bukovsky // *Curr. Stem. Cell. Res. Ther.* – 2006. – № 3. – P. 289–303.
341. Adissu H.A. Three-dimensional cell culture to model epithelia in the female reproductive system / H.A. Adissu, E.K. Asem, S.A. Lelievre // *Reprod. Sci.* – 2007. – Vol. 14, № 8. – P. 11–19.

342. Irving J.A. Ovarian spindle cell lesions: a review with emphasis on recent developments and differential diagnosis / J.A. Irving, W.G. McCluggage // *Adv. Anat. Pathol.* – 2007. – Vol. 14, № 5. – P. 305–319.

343. Krane S.M. The importance of proline residues in the structure, stability and susceptibility to proteolytic degradation of collagens / S.M. Krane // *Amino. Acids.* – 2008. – Vol. 35, № 4. – P. 703–710.

344. Никитин В.Н. Возрастная и эволюционная биохимия коллагеновых структур / Никитин В.Н. Перский Е.Э., Утевская Л.А. – К.: Наукова думка, 1977. – 279 с.

345. Бесединська О.В. Патоморфоз захворювань: визначення поняття / О.В. Бесединська // *Світ медицини та біології.* – 2008. – № 2. – С. 7–8.

346. Vanguarders of paradigm shift in radiation biology: radiation-induced adaptive and bystander responses / H. Matsumoto, N. Hamada, A. Takahashi [et al.] // *J. Radiat. Res.* – 2007. – Vol. 48, № 2. – P. 97–106.

347. Matsumoto H. Radiation-induced adaptive responses and bystander effects / H. Matsumoto, A. Takahashi, T. Ohnishi // *Biol. Sci. Space.* – 2004. – Vol. 18, № 4. – P. 247–254.

348. Royal H.D. Effects of low level radiation-what's new? / H.D. Royal // *Semin. Nucl. Med.* – 2008. – Vol. 38, № 5. – P. 392–402.

349. Recent reports on the effect of low doses of ionizing radiation and its dose-effect relationship / M. Tubiana, A. Aurengo, D. Averbeck [et al.] // *Radiat. Environ. Biophys.* – 2006. – Vol. 44, № 4. – P. 245–251.

350. Гриневич Ю.А. Иммуные и цитогенетические эффекты плотно- и редкоионизирующих излучений / Ю.А. Гриневич, Є.А. Демина. – К.: Здоров'я, 2006. – 200 с.

351. Adaptive response in embryogenesis: IV. Protective and detrimental bystander effects induced by X radiation in cultured limb bud cells of fetal mice / B. Wang, H. Ohyama, Y. Shang [et al.] // *Radiat. Res.* – 2004. – Vol. 161, № 1. – P. 9–16.

352. Петрушкина Н.П. Состояние здоровья внуков лиц, подвергавшихся профессиональному хроническому радиационному воздействию. Сообщение 1. Методика выявления и оценки отклонений в состоянии здоровья / Н.П. Петрушкина, О.Б. Мусаткова // Медицинская радиология. – № 5. – С. 76–78.

353. Морфологічне обґрунтування застосування тестів функціональної діагностики розвитку склеротичних процесів в яєчниках / Т.М. Сіліна, В.К. Сирцов, Н.К. Сіліна [та ін.] // Таврический медико-биологический вестник. – 2006. – № 3. – С. 172–174.

354. Agarwal A. Role of free radicals in female reproductive diseases and assisted reproduction / A. Agarwal, S.S. Allamaneni // *Reprod. Biomed. Online.* – 2004. – Vol. 9, № 3. – P. 338–347.

355. Agarwal A. The role of free radicals and antioxidants in reproduction / A. Agarwal, S. Gupta, S. Sikka // *Curr. Opin. Obstet. Gynecol.* – 2006. – Vol. 18, № 3. – P. 325–332.

356. 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.

357. Лабораторные животные: разведение, содержание, использование в эксперименте / И.П. Западнюк, В.И. Западнюк, Е.А. Захария, Б.В. Западнюк – К.: Вища школа, 1983. – 383 с.

358. Нефёдов И.Ю. Некоторые методологические аспекты экспериментального моделирования и оценки наследственных последствий облучения одного и обоих родителей / И.Ю. Нефёдов, Г.Ф. Палыга, И.Ю. Нефёдова // *Радиц. биология. Радиоэкология.* – 1996. Т.36, вып.6. – С. 912–920.

359. Доклинические исследования лекарственных средств (методические рекомендации)/ Под ред. чл.-кор. АМН Украины О.В. Стефанова. – К.: Авицена, 2001. – 528 с.

360. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц / Р. Блаттнер, Х. Классен, Х. Денерт, Х. Деринг. – М.: Мир, 1983. – 206 с.

361. Деклараційний патент на корисну модель № 34183 Україна, МПК(2006) G09B23/00. Спосіб експериментального моделювання морфофункціональних зрушень в міометрії / Ульянов В.О., Напханюк В.К.; заявник та патентовласник Одеський державний медичний університет. – № u200804546; заявл. 10.04.08; опубл. 25.07.08, Бюл. № 14.

362. Практикум по эмбриологии / Под ред. Ивановой – Казас О.М.-Л.: Изд-во Ленинградского университета, 1986. – 232 с.

363. Биохимические методы анализа показателей обмена биополимеров соединительной ткани / Шараев П.Н., Пишков В.Н., Зубарев О.Н. [и др.] – Ижевск: Ижевский государственный медицинский институт, 1990. – 14 с.

364. Соколовский В.В. Тиолдисульфидное соотношение крови как показатель состояния неспецифической резистентности организма / В.В. Соколовский. – С.-Пб.: Медицинская академия последипломного образования, 1996. – 33 с.

365. Веревкина И.В. Колориметрический метод определения SH-групп и S-S-связей в белках при помощи 5,5'-дитиобис (2-нитробензойной) кислоты / И.В. Веревкина, А.И. Точилкин, Н.А. Попова // Современные методы в биохимии / Под. ред. В.Н. Ореховича. – М.: Медицина, 1977. – С. 223–231.

366. Barnett R.J. Histochemical demonstration of sulphhydryl and disulfide groups of protein / R.J. Barnett, A.M. Seligman // J. Nat. Cancer Inst. – 1954. – V. 14, № 4. – P. 769–803.

367. Артишевский А.А. Гистология с техникой гистологических исследований / Артишевский А.А., Леонтьук А.С., Слука Б.А.. – Минск.: Вышэйшая школа, 1999. – 236 с.

368. Yaworek D. Adenosin-5'-triphosphat. Bestimmung mit 3-phosphoglycerat-kinase / Yaworek D., Gruber W., Bergmeyer H.U. // Methoden

der enzymatischen Analyse / Bergmeyer H.U.– Verlag Chemic Weinheim, 1974. – P. 2147–2151.

369. Yaworek D. Adenosin-5'-diphosphat und. Adenosin-5'-monophosphat Bestimmung mit 3-phosphoglycerat-kinase / Yaworek D., Gruber W., Bergmeyer H.U. // Methoden der enzymatischen Analyse / Bergmeyer H.U. – Verlag Chemic Weinheim, 1974. – P. 2178–2181.

370. Васильева А.Г. Активность транспортных АТФаз и содержание адениловых нуклеотидов при сочетанном действии облучения и физической нагрузки и их коррекция: дис. ... кандидата биологических наук: 14.03.05 / Васильева Антонина Гергиевна. – Одеса, 1992. – 163 с.

371. Эксперименты на изолированных препаратах гладких мышц / Р. Блаттнер, Х. Классен, Х. Денерт, Х. Деринг. – М.: Мир, 1983. – 206 с.

372. Микроскопическая техника / под ред. Д.С. Саркисова, Ю.Л. Перова. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.

373. Яцковский А.Н. Метод оценки функциональной активности клеточных ядер / А.Н. Яцковский // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1987. – № 1. – С. 76–79.

374. Волкова О.В. Методы количественного анализа в оценке морфофункционального состояния яичника / О.В. Волкова, Т.Г. Боровая // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1990. – № 11. – С. 81–84.

375. Боровская Т.Г. Фармакологическая коррекция овариотоксичности этопозида / Т.Г. Боровская, Е.А. Тимина, А.В. Перова [та ін.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 5. – С. 551–554.

376. Герасимов А.В. Функциональная морфология нейронов супрахиазматических ядер гипоталамуса крыс после комбинированного воздействия рентгеновского излучения и света / А.В. Герасимов // Радиационная биология. Радиозэкол. – 2003. – Т.43, №4. – С. 389–395.

377. Абрамченко В.В. Антиоксиданты и антигипоксанты в акушерстве / Абрамченко В.В. – С.-Пб.: ДЕАН, 2001. – 400 с.

378. Харченко Н.В. Сучасні гепатопротектори в лікуванні хворих із хронічними ураженнями печінки / Н.В. Харченко // Ліки України.– 2004.– № 3.– С. 14–18.

379. Зуєва Н.О. Обґрунтування застосування Берлітіону для зменшення вираженості проявів метаболічного синдрому-варіанта мультипротекторної патології у потерпілих внаслідок аварії на Чорнобильський АЕС / Н.О. Зуєва, А.С. Єфімов // Український медичний часопис. – 2002. – №1. – С.135–138.

380. Логинов А.С. Внутриклеточная активация кислорода и молекулярные механизмы автоокислительного повреждения печени / А.С. Логинов, Б.Н. Матюхин // Вестник РАМН. – 1994. – № 5. – С. 3–7.

381. Патоморфологическое обоснование липосомальной терапии слабости родовой деятельности / Кхаледа Насрин, О.В. Грищенко, А.Ф. Яковцова [та ін.] // Медицина сегодня и завтра. – 2000. – № 1. – С. 105–107.

382. Сумовская А.Е. Механизмы нарушений сократительной функции миомерия на ультраструктурном уровне / А.Е. Сумовская, Г.Ю. Обьедкова, В.В. Герман // Медицинская наука-практическому здравоохранению. – Саратов, 1989. – С. 84–86.

383. Андрушко І.І. Зв'язок рівнів гомоцистеїну, цистеїну та аргініну зі статусом вітамінів В9, В6, В2 та В12 у здорових осіб різного віку / І.І. Андрушко // Вісник Вінницького націон. мед. у-ту. – 2008. – № 1. – С. 23-27.

384. Гланц С. Медико-биологическая статистика / Гланц С. – М.: Практика, 1998. – 459 с.

385. Особливості гормональної регуляції процесів статевого дозрівання у дочок ліквідаторів наслідків катастрофи на ЧАЕС / М.М. Коренев, С.О. Левенець, Г.О. Бориско [та ін.] // Український радіологічний журнал. – 2006. – Т. 14, № 1. – С. 29–33.

386. Бебешко В.Г. Гострий радіаційний синдром і його наслідки / В.Г. Бебешко, О.М. Коваленко, Д.О. Білий. – Тернопіль: ТДМУ, 2006. – 424 с.

387. Клишов А.А. Гистогенез и регенерация тканей / А.А. Клишов. – Л.: Медицина, 1984. – 232 с.

388. Ульянов В.О. Проблемы радиобиологии з позицій матеріалістичної діалектики і синергетики / В.О. Ульянов // Інтегративна антропологія. – 2008. - № 1. – С. 71–75.

389. Тараховский М.Л. Значение сульфгидрильных групп в механизме сократительной реакции матки при стимуляции холино- и серотонинорецепторов / М.Л. Тараховский // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1974. – № 4. – С. 19–21.

390. Альперн Д.Е. Холинергические процессы в патологии / Д.Е. Альперн. – М.: Медгиз, 1963. – 280 с.

391. Wessler I. Acetylcholine beyond neurons: the non-neuronal cholinergic system in humans / I. Wessler, C.J. Kirkpatrick // Br. J. Pharmacol. – 2008. – Vol. 154, № 8. – P. 1558–1571.

392. Kawashima K. Basic and clinical aspects of non-neuronal acetylcholine: overview of non-neuronal cholinergic systems and their biological significance / K. Kawashima, T. Fujii // J. Pharmacol. Sci. – 2008. – Vol. 106, № 2. – P. 167–173.

393. Попова Л.А. Зависимость постденервационного нарушения структуры матки от ее функционального состояния у крыс / Л.А. Попова // Физиологический журнал. – 1988. – Т. 34, № 1. – С. 86–92.

394. Трансмембранный перенос ионов при действии ионизирующей радиации на организм / [Дворецкий А.И., Айрапетян С.Н., Шаинская А.М., Чеботарев Е.Е.] – К.: Наукова думка, 1990. – 136 с.

395. Торчинский Ю.М. Сера в белках / Торчинский Ю.М. – М.:Наука, 1977. – 303 с.

396. Oxidative stress in human diseases / S. Vucovich // Srp. Arh. Celok. Lek. – 2008. – Vol. 136, № 2. – P. 158–165.

397. Ульянов В.О. Стан тіол-дисульфідної системи та її значення у структурних зрушеннях печінки виводку, отриманого від опромінених щурів: дис. ... кандидата медичних наук: 14.03.04 / Ульянов Вадим Олексійович. – Одеса, 2002. – 182 с.

398. Mechanisms through which sulfur amino acids control protein metabolism and oxidative status / S. Metayer, I. Seiliez, A. Collin [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* – 2008. – Vol. 19, № 4. – P. 207–215.

399. Brosnan J.T. The sulfur-containing amino acids: an overview / J.T. Brosnan, M.E. Brosnan // *J. Nutr.* – 2006. – Vol. 136, № 6. – P. 1636–1640.

400. Deplancke B. Redox control of the transsulfuration and glutathione biosynthesis pathways / B. Deplancke, H.R. Gaskins // *Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care.* – 2002. – Vol. 5, № 1. – P. 85–92.

401. Koharyova M. Oxidative stress and thioredoxin system / M. Koharyova, M. Kolarova // *Gen. Physiol. Biophys.* – 2008. – Vol. 27, № 2. – P. 71–84.

402. Lorimore S.A. Radiation-induced genomic instability and bystander effects: inter-related nontargeted effects of exposure to ionizing radiation / S.A. Lorimore, P.J. Coates, E.G. Wright // *Oncogene.* – 2003. – Vol. 22, № 45. – P. 7058–7069.

403. Wright E.G. Untargeted effects of ionizing radiation: implications for radiation pathology / E.G. Wright, P.J. Coates // *Mutat. Res.* – 2006. – Vol. 597, № 1–2. – P. 119–132.

404. Sankaranarayanan K. Ionizing radiation and genetic risks XIV. Potential research directions in the post-genome era based on knowledge of repair of radiation-induced DNA double-strand breaks in mammalian somatic cells and the origin of deletions associated with human genomic disorders / K. Sankaranarayanan, J.S. Wassom // *Mutat. Res.* – 2005. – Vol. 578, № 1–2. – P. 333–370.

ДОДАТОК А

Мікрофотографії постійних гістологічних препаратів

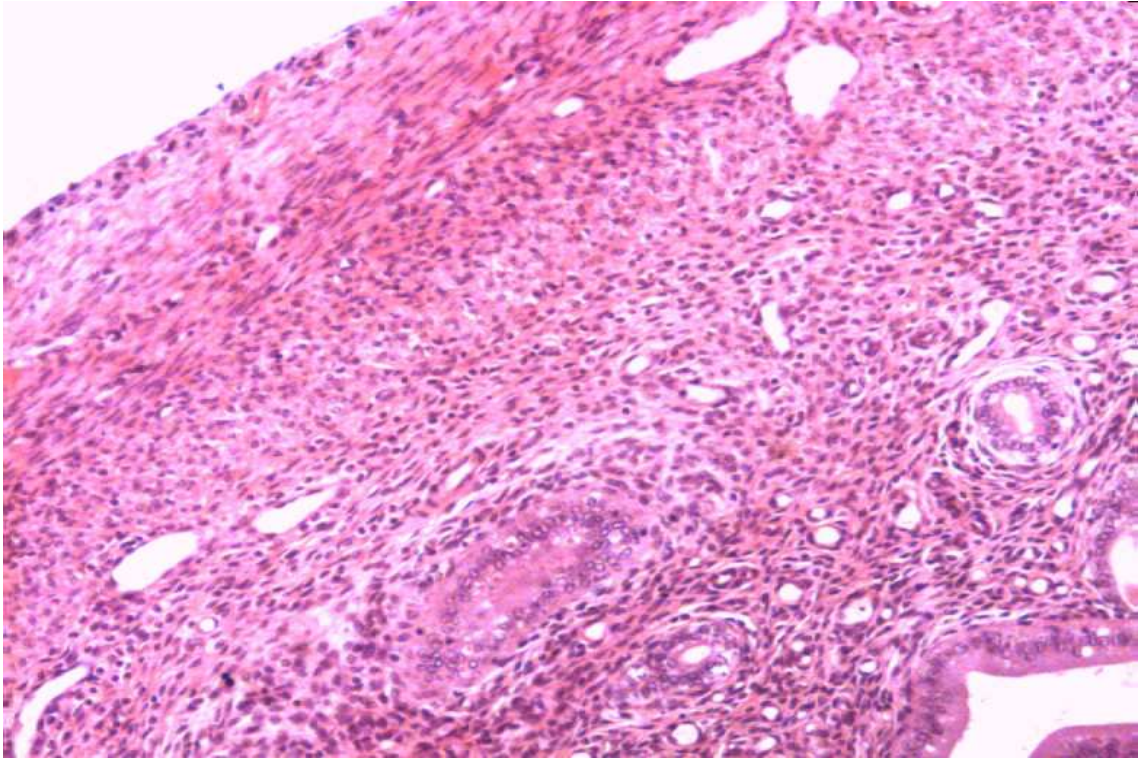


Рис. А.1 Стінка матки інтактної тримісячної самки. Будова шарів стінки матки. Зabarвлення: гематоксилін-еозин. $\times 100$.

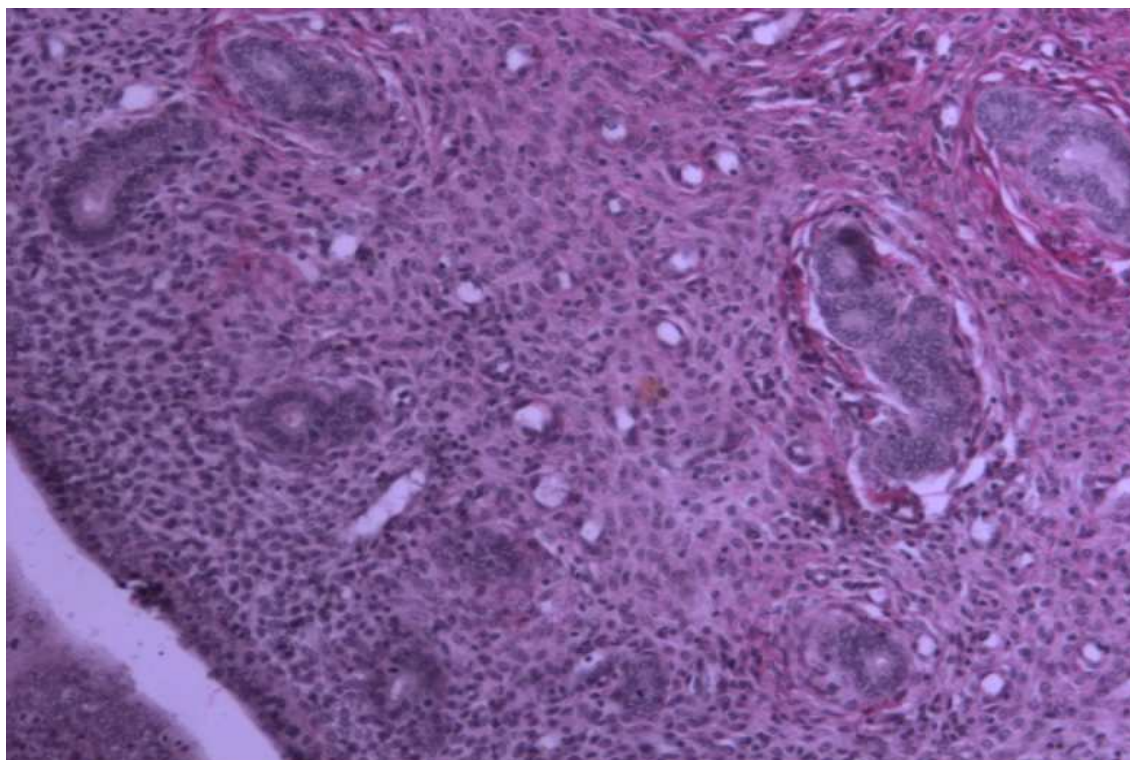


Рис. А.2 Матка інтактної невагітної тримісячної самки. Архітектоніка колагенових волокон сполучнотканинної строми за фізіологічних умов. Зabarвлення: ван Гизон. $\times 200$.

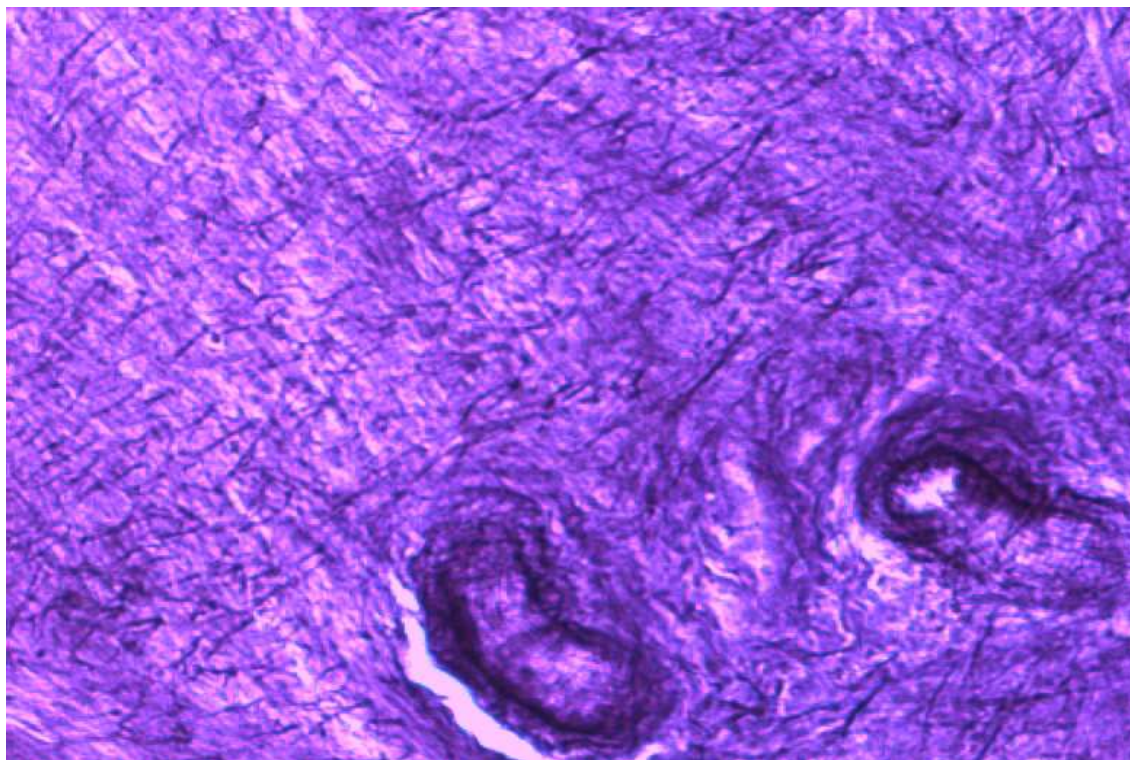


Рис. А.3 Матка інтактної невагітної тримісячної самки. Архітектоніка еластичних волокон сполучнотканинної строми тіла матки за фізіологічних умов. Зabarвлення: резорцин-фуксин. $\times 200$.

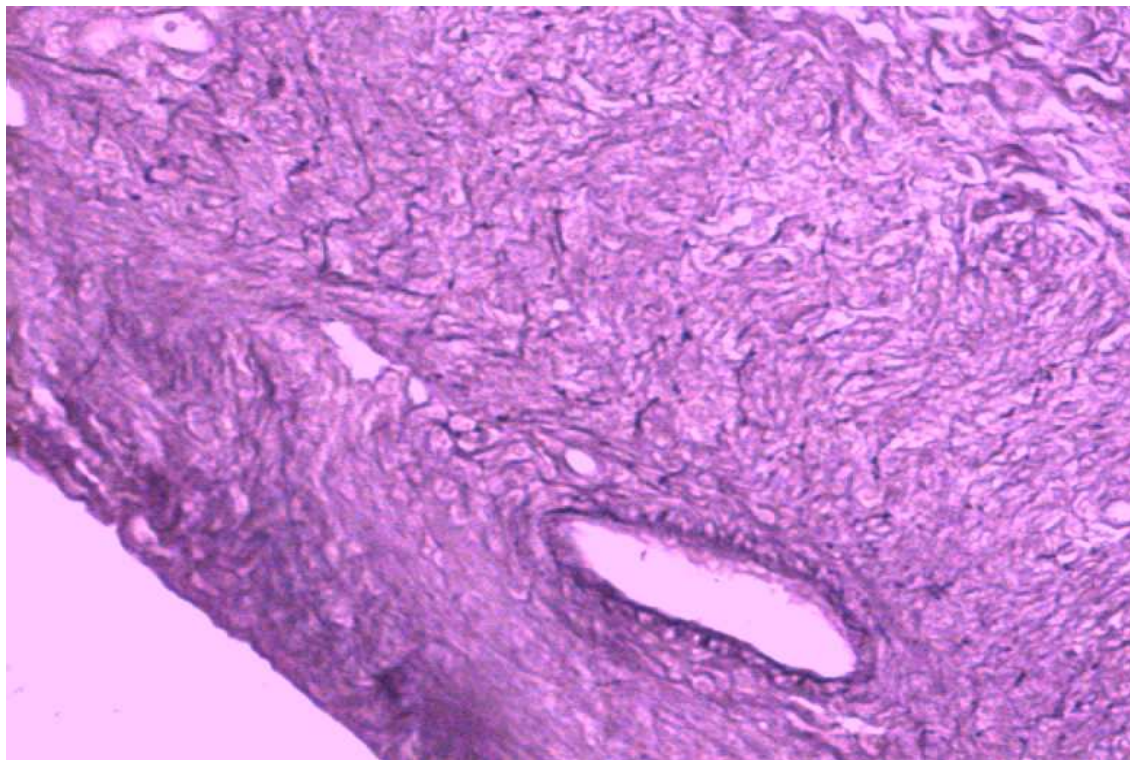


Рис. А.4. Матка інтактної невагітної тримісячної самки. Архітектоніка еластичних волокон сполучнотканинної строми рогу матки за фізіологічних умов. Зabarвлення: резорцин-фуксин. $\times 200$.

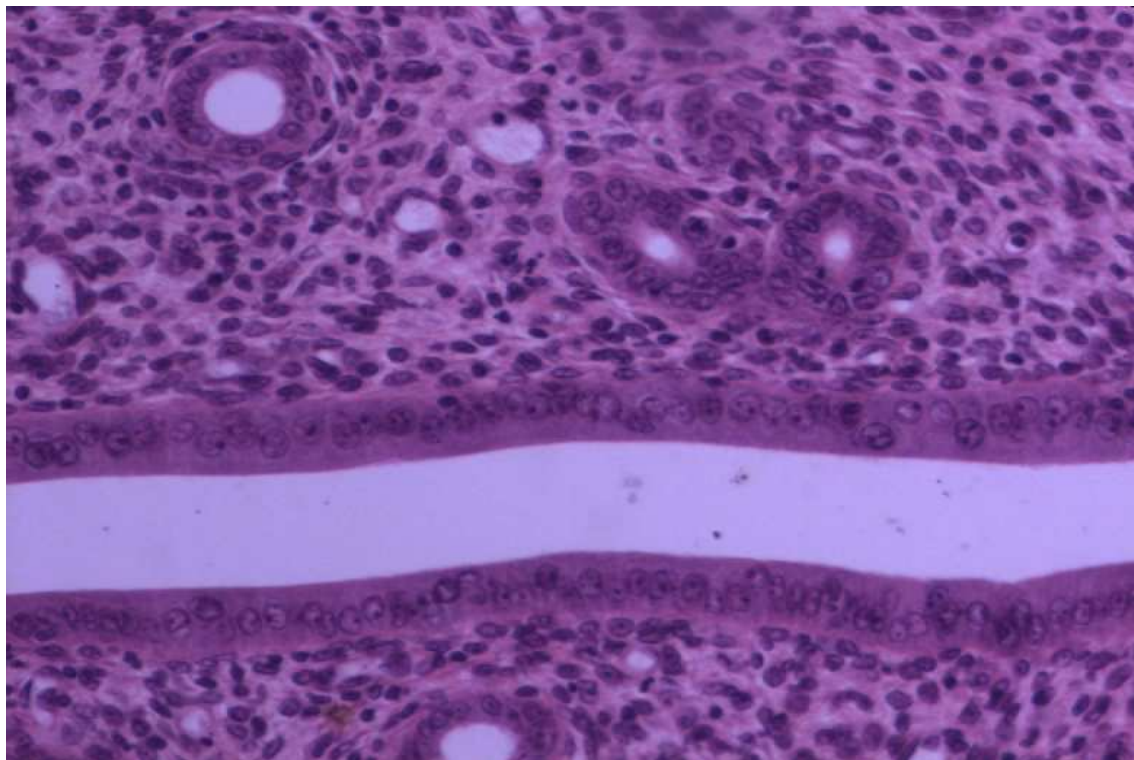


Рис. А.5 Слизова оболонка стінки матки невагітної самки γ -опроміненої сумарною дозою 0,7 Гр. набряк епітелію. Збарвлення: гематоксилін-еозин. \times 200

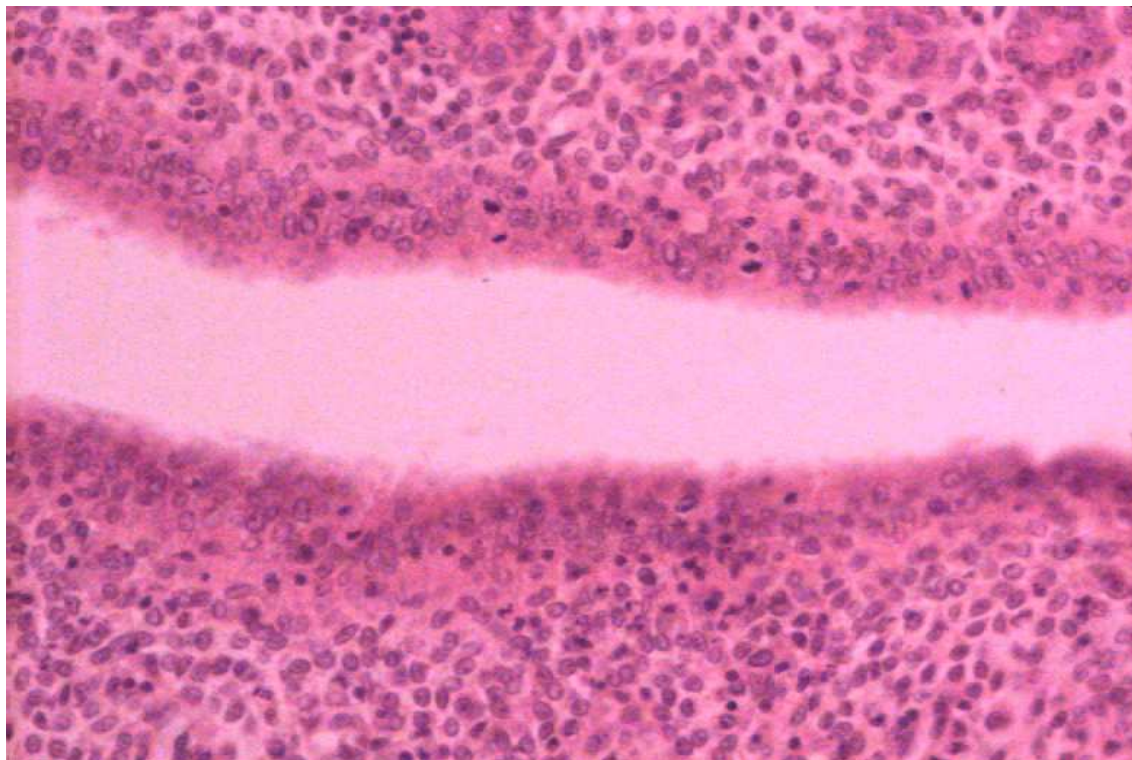


Рис. А.6 Слизова оболонка стінки матки невагітної самки γ -опроміненої сумарною дозою 1,0 Гр. Дискомплексація епітелію. Збарвлення: гематоксилін-еозин. $\times 200$.

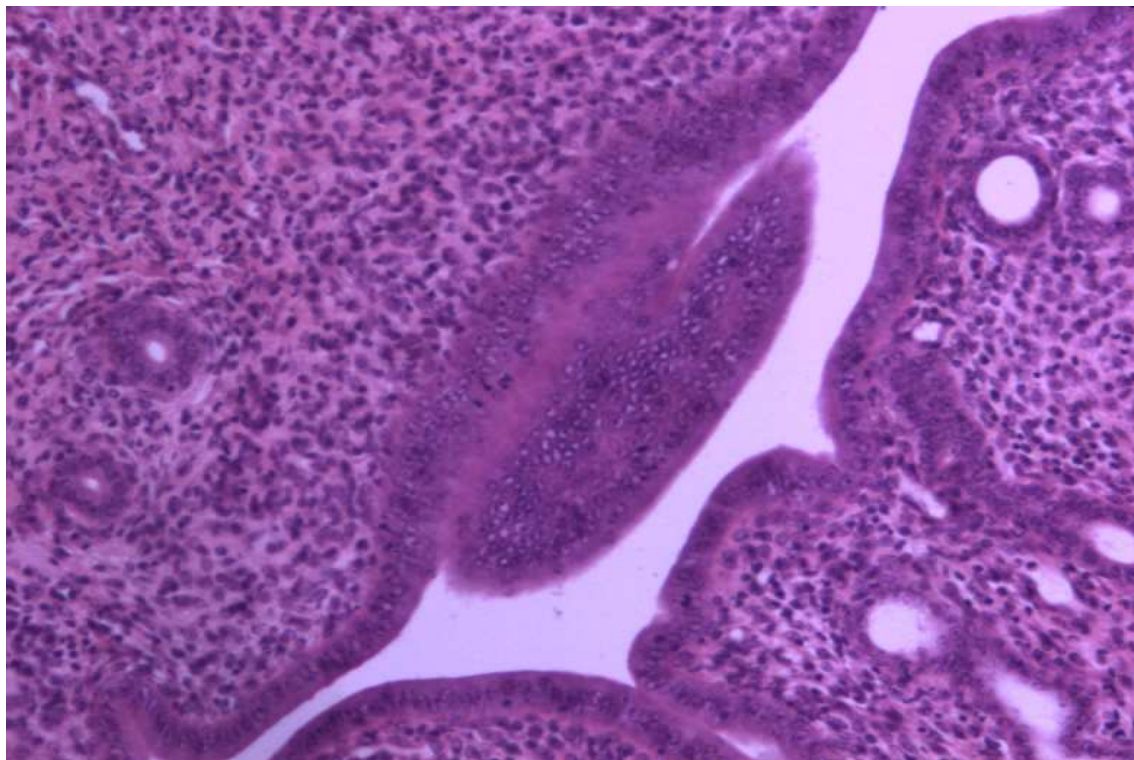


Рис. А.7 Слизова оболонка стінки матки невагітної самки γ -опроміненої сумарною дозою 0,7 Гр. Зростання мітотичної активності епітеліоцитів. Збарвлення: гематоксилін-еозин. $\times 200$.

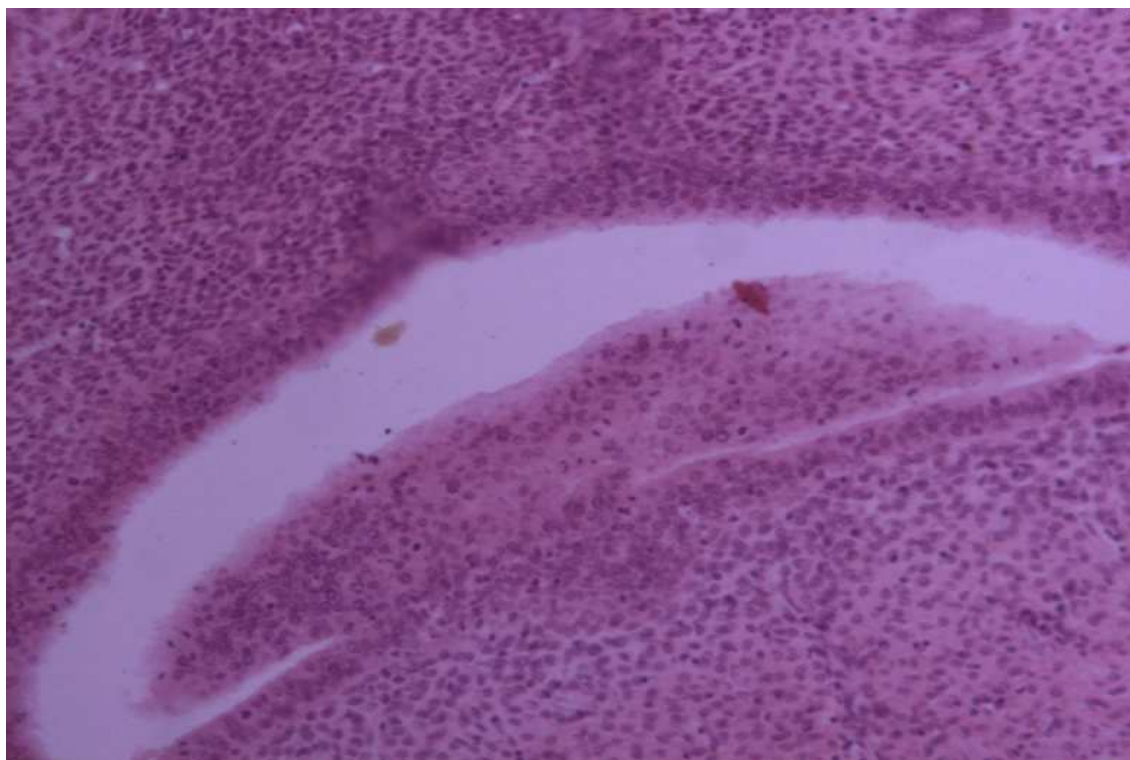


Рис. А.8 Слизова оболонка стінки матки невагітної самки γ -опроміненої сумарною дозою 1,0 Гр. Зростання мітотичної активності епітеліоцитів. Збарвлення: гематоксилін-еозин. $\times 200$.

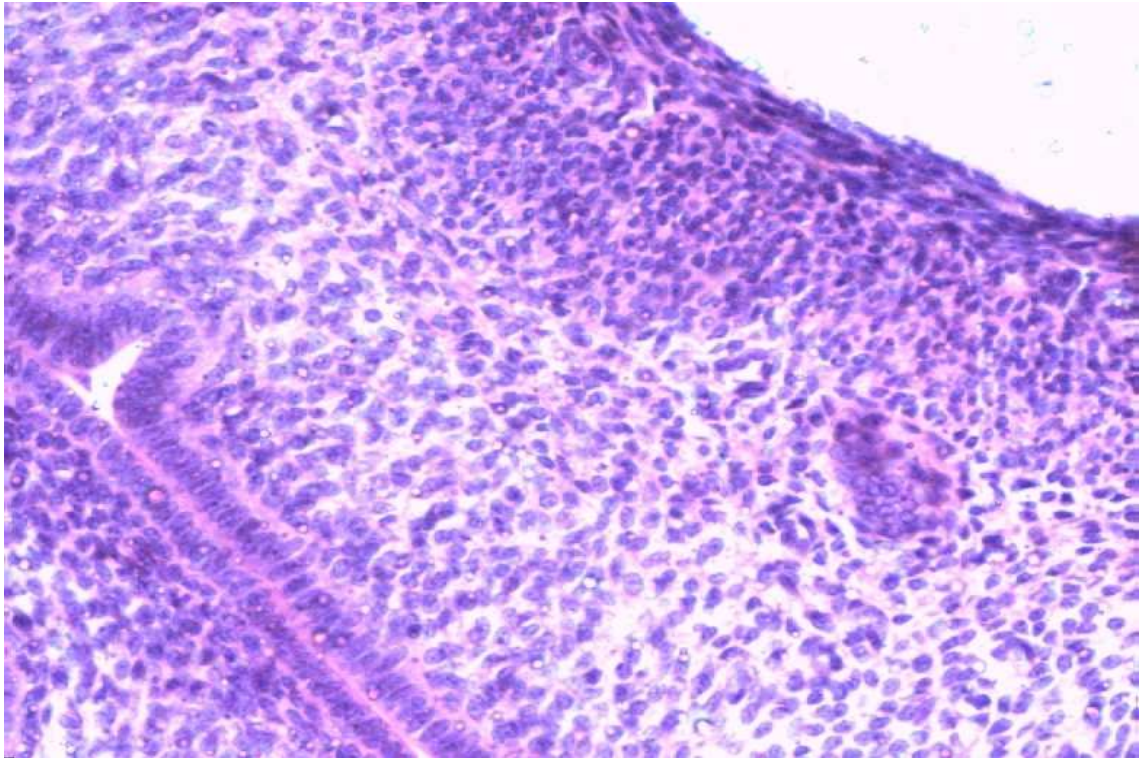


Рис. А.9 Матка інтактної самки віком 14 діб. Вікові особливості будови шарів стінки матки. Зabarвлення: гематоксилін-еозин. $\times 200$.

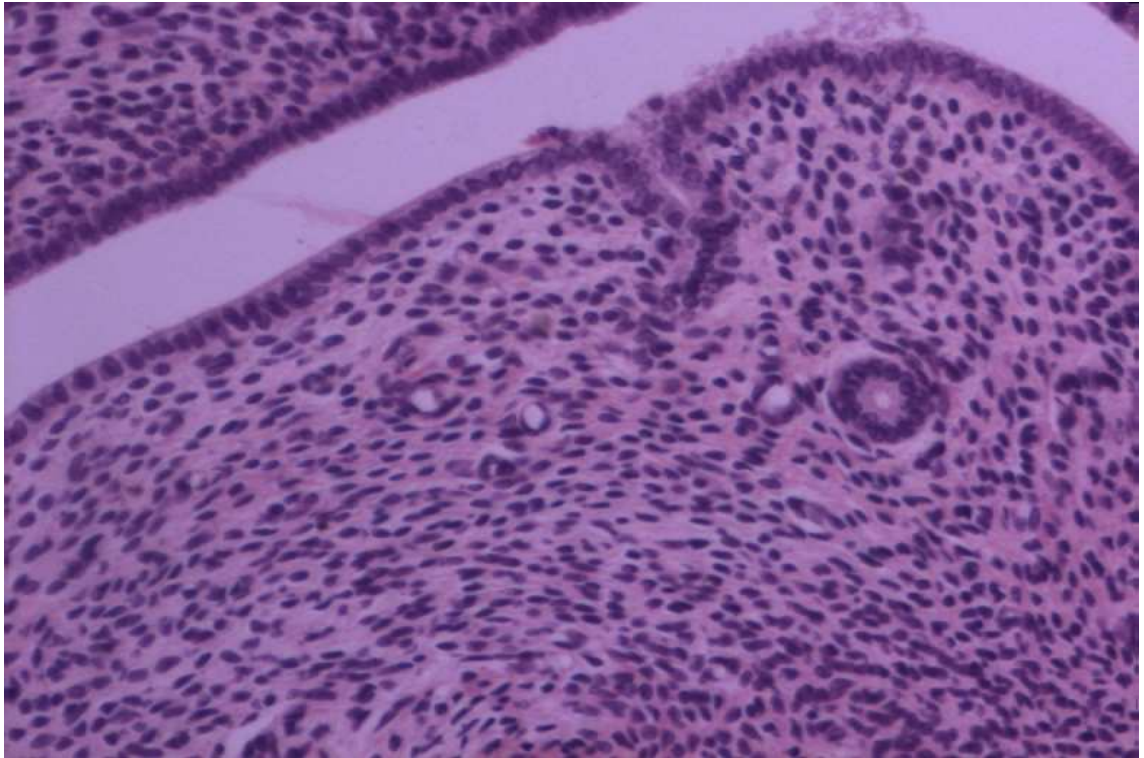


Рис. А.10 Матка інтактної самки віком 30 діб. Вікові особливості будови шарів стінки матки. Зabarвлення: гематоксилін-еозин. $\times 200$.

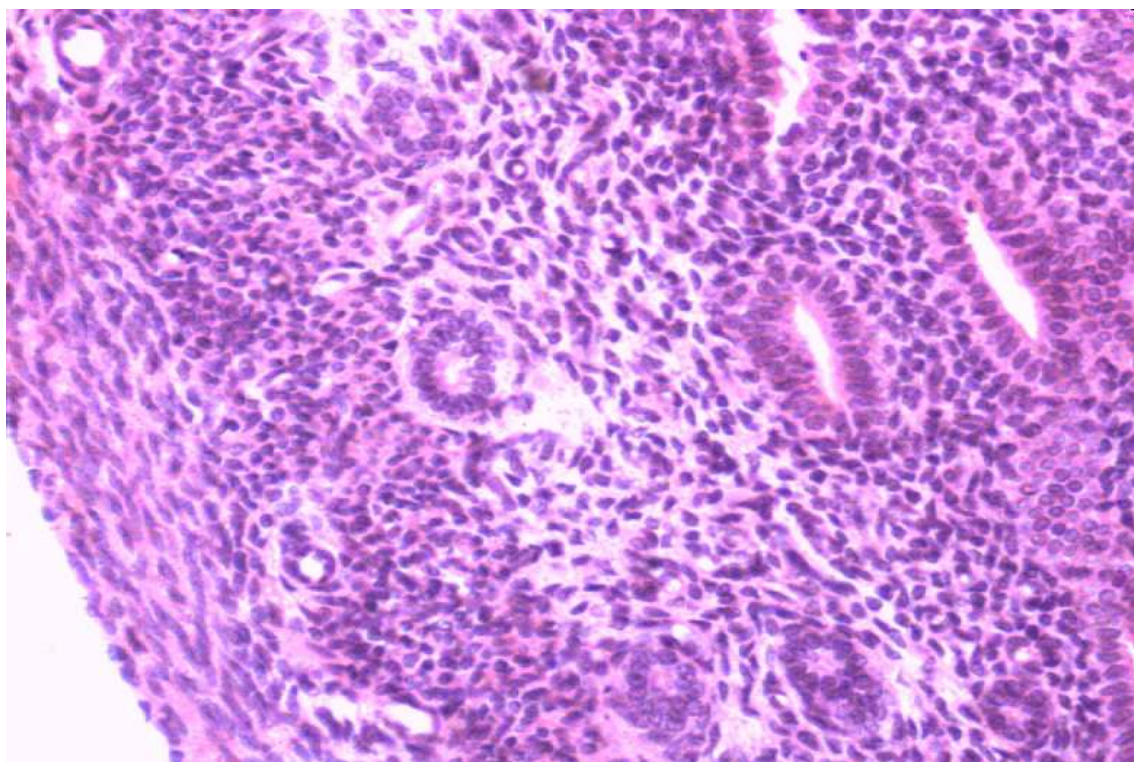


Рис. А.11 Матка інтактної самки віком 90 діб. Вікові особливості будови шарів стінки матки. Зabarвлення: гематоксилін-еозин. $\times 200$.

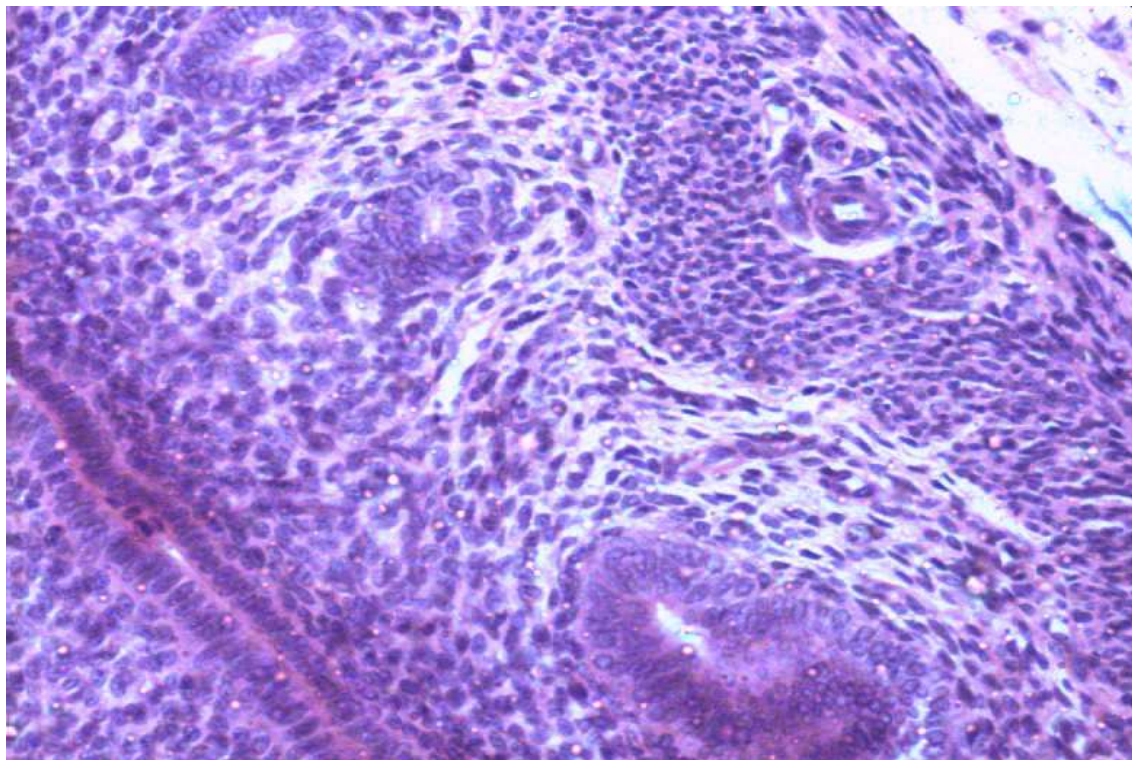


Рис. А.12 Матка двотижневої самки, народженої від γ -опромінених щурів. Порушення формування шарів стінки матки. Зabarвлення: гематоксилін-еозин. $\times 200$.

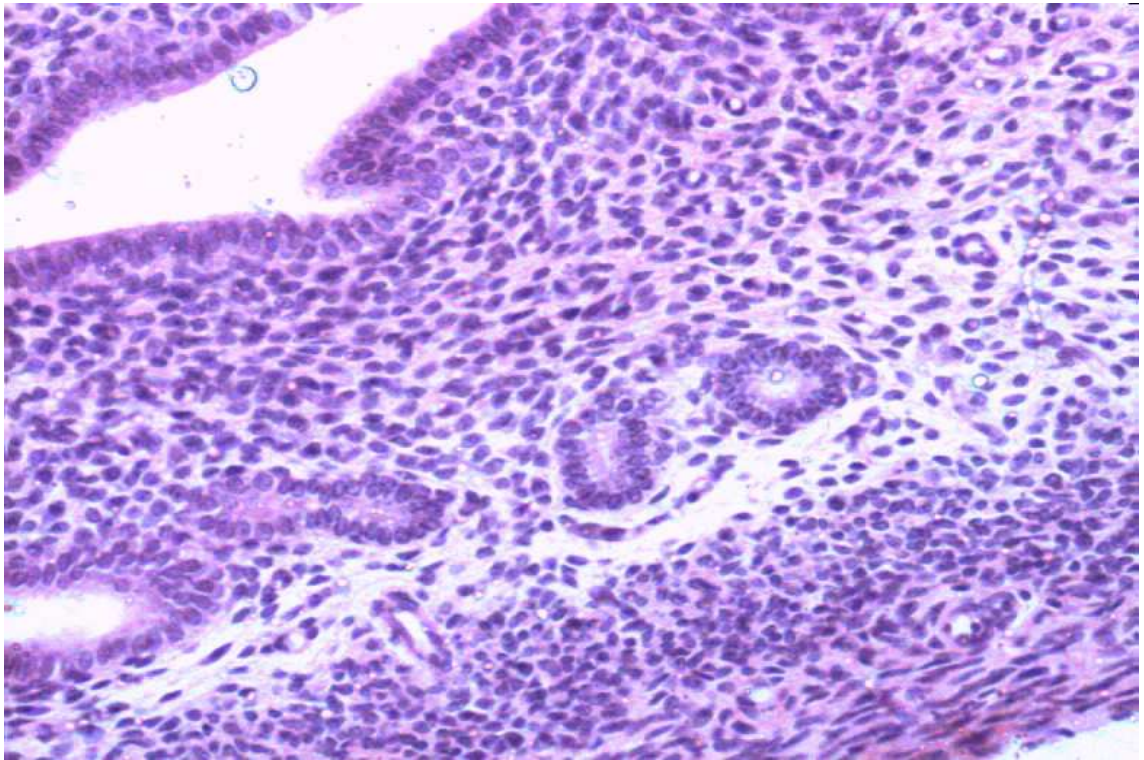


Рис. А.13 Матка самки віком 30 діб, народженої від γ -опромінених щурів. Порушення формування шарів стінки матки. Зabarвлення: гематоксилін-еозин. $\times 200$.

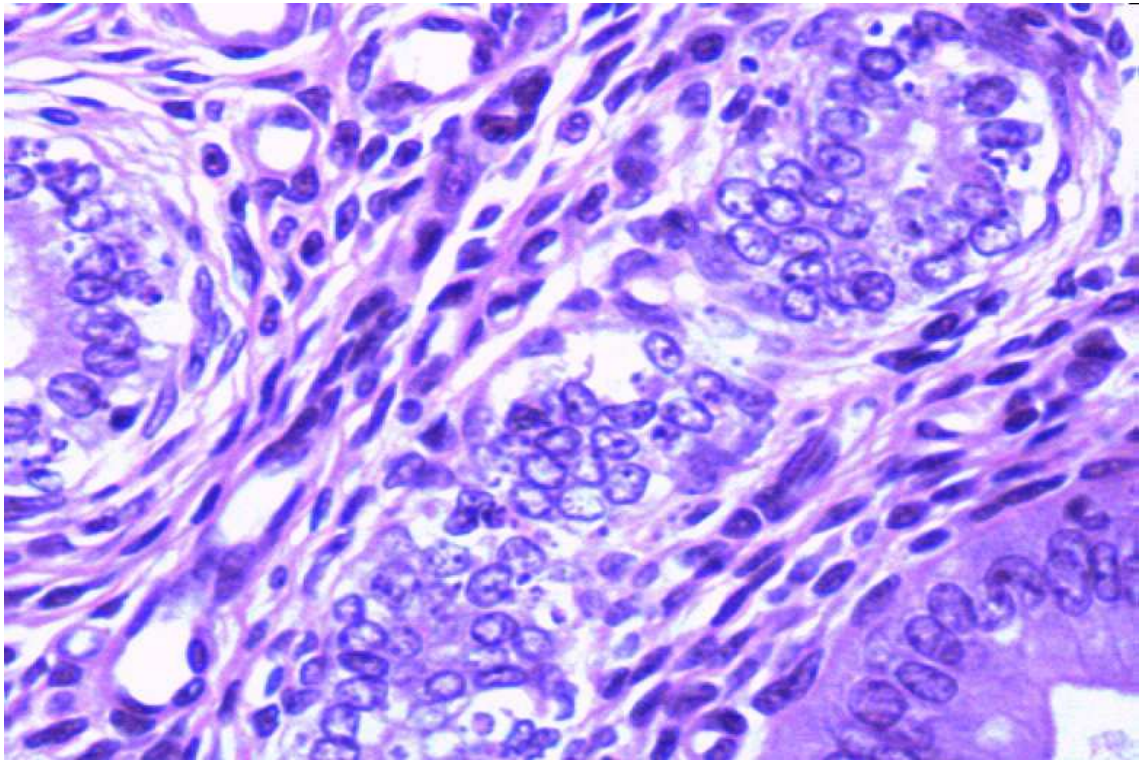


Рис. А.14 Ендометрій матки тримісячної самки, народженої від γ -опромінених щурів. Порушення просторових взаємовідносин клітинних і стромальних елементів. Зabarвлення: гематоксилін-еозин. $\times 400$.

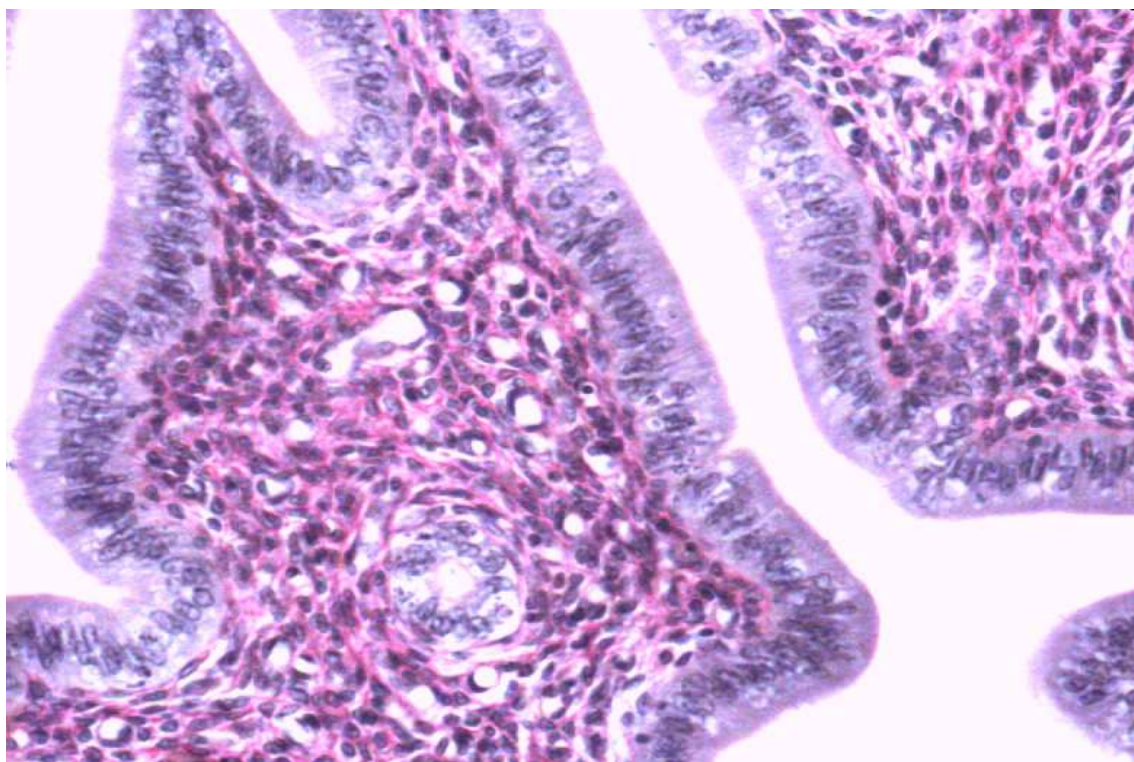


Рис. А.15 Ендометрій матки тримісячної самки, народженої від опромінених щурів. Поява колагенових волокон під епітелієм. Збарвлення: за ван Гізон. $\times 400$.

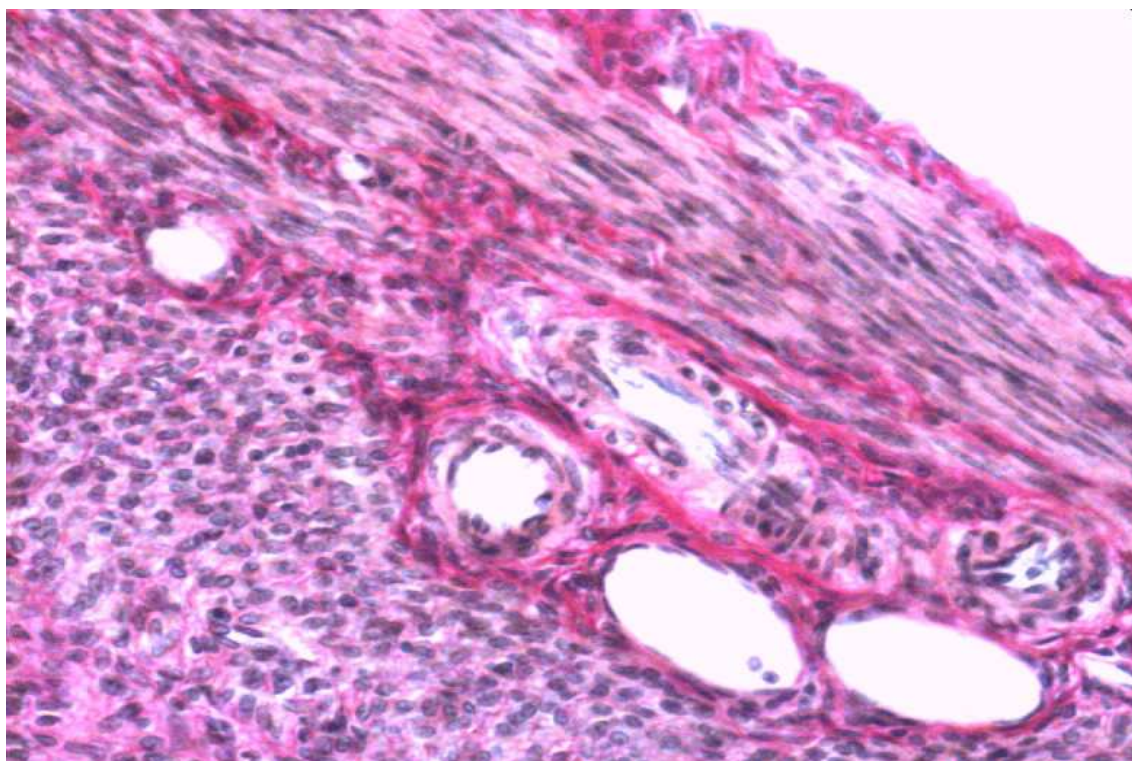


Рис. А.16 Міометрій матки тримісячної самки, народженої від γ -опромінених щурів. Порушення архітектоніки колагенових волокон міометрію. Зabarвлення: за ван Гізон. $\times 200$.

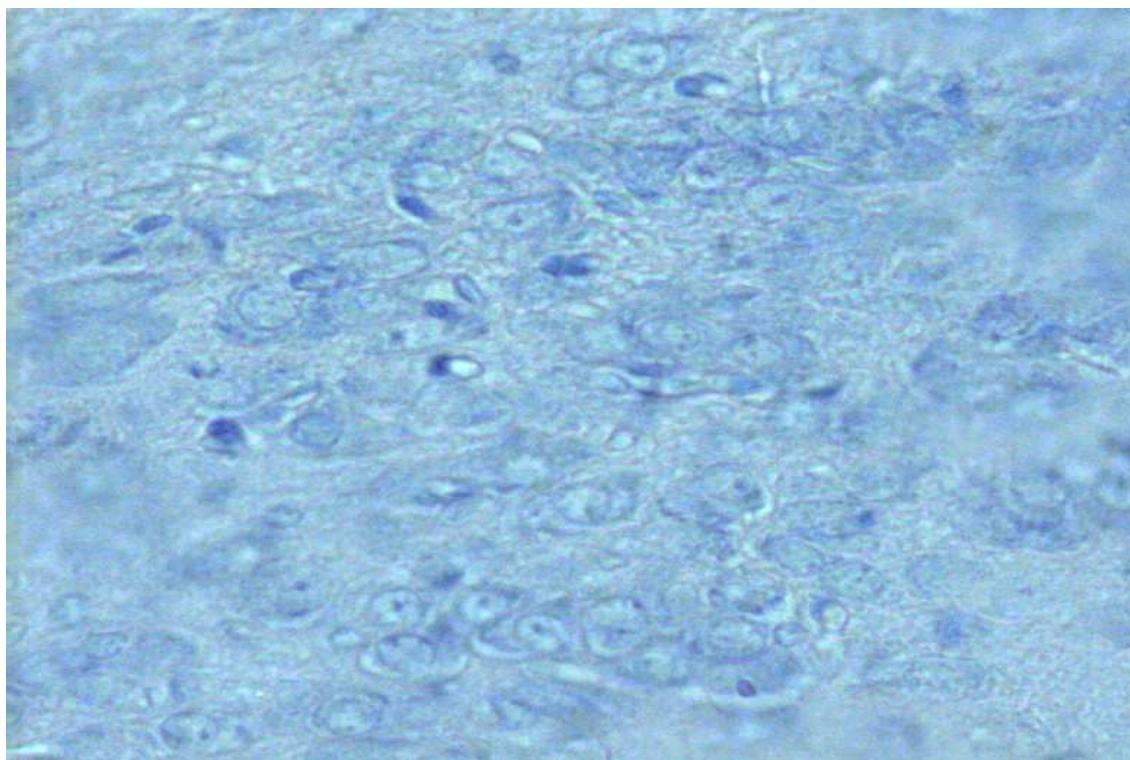


Рис. А.17. Нейрони супраоптичного ядра гіпоталамуса γ -опроміненої у сумарній дозі 1,0 Гр самки. Порушення структурно-функціональних властивостей нейросекреторних клітин. Збарвлення за Ніслем. $\times 200$.

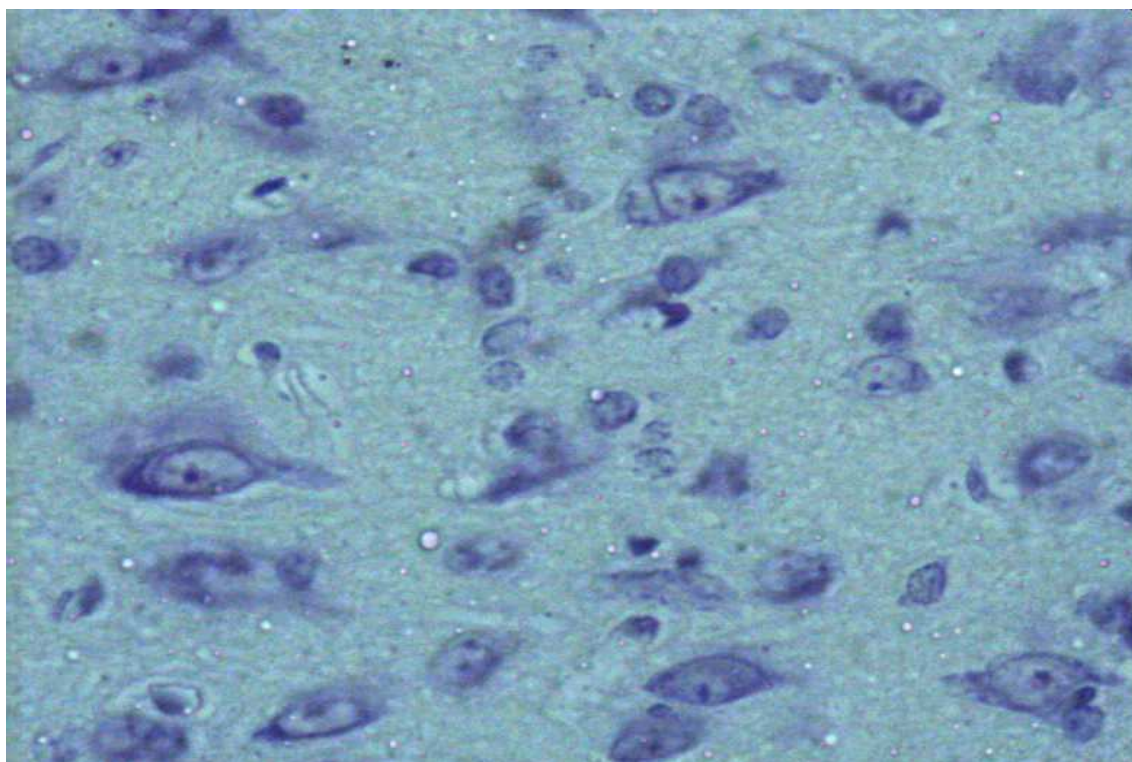


Рис. А.18 Нейрони супраоптичного ядра гіпоталамуса інтактної самки.
Забарвлення за Ніслем. $\times 200$.

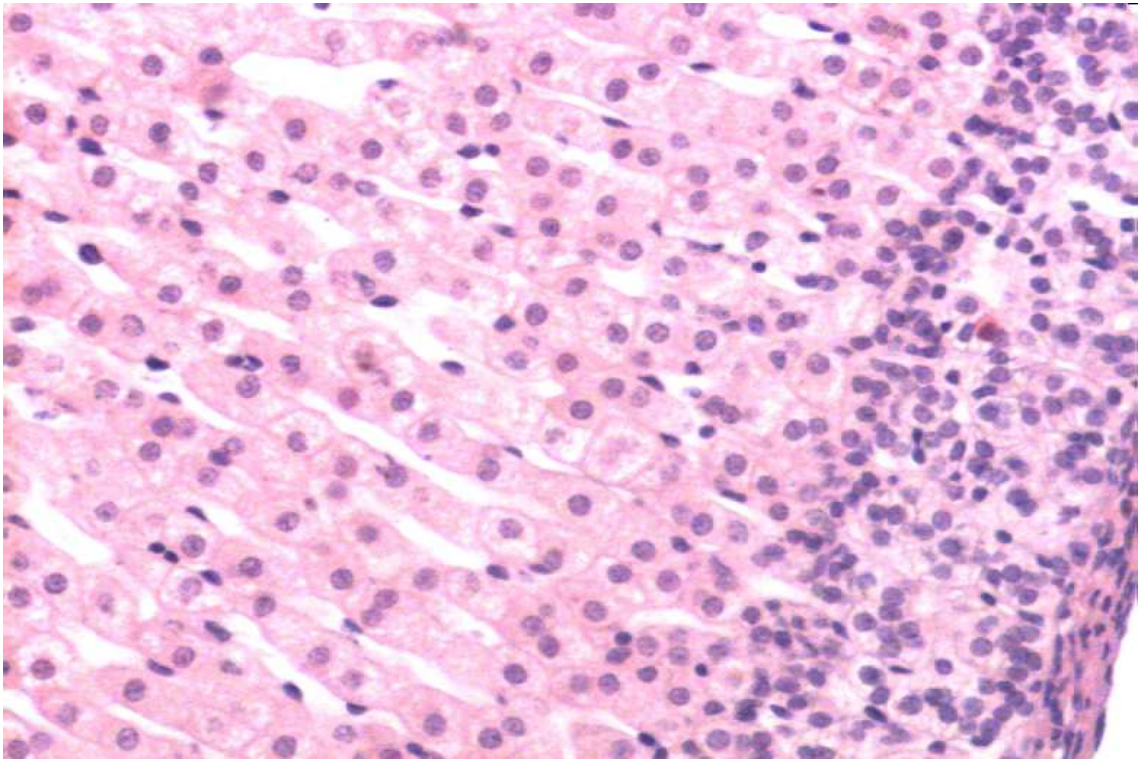


Рис. А.19 Надниркова залоза статевозрілої інтактної самки. Клубочкова та пучкова зони кіркової речовини. Зabarвлення: гематоксилін-еозин. х 200.

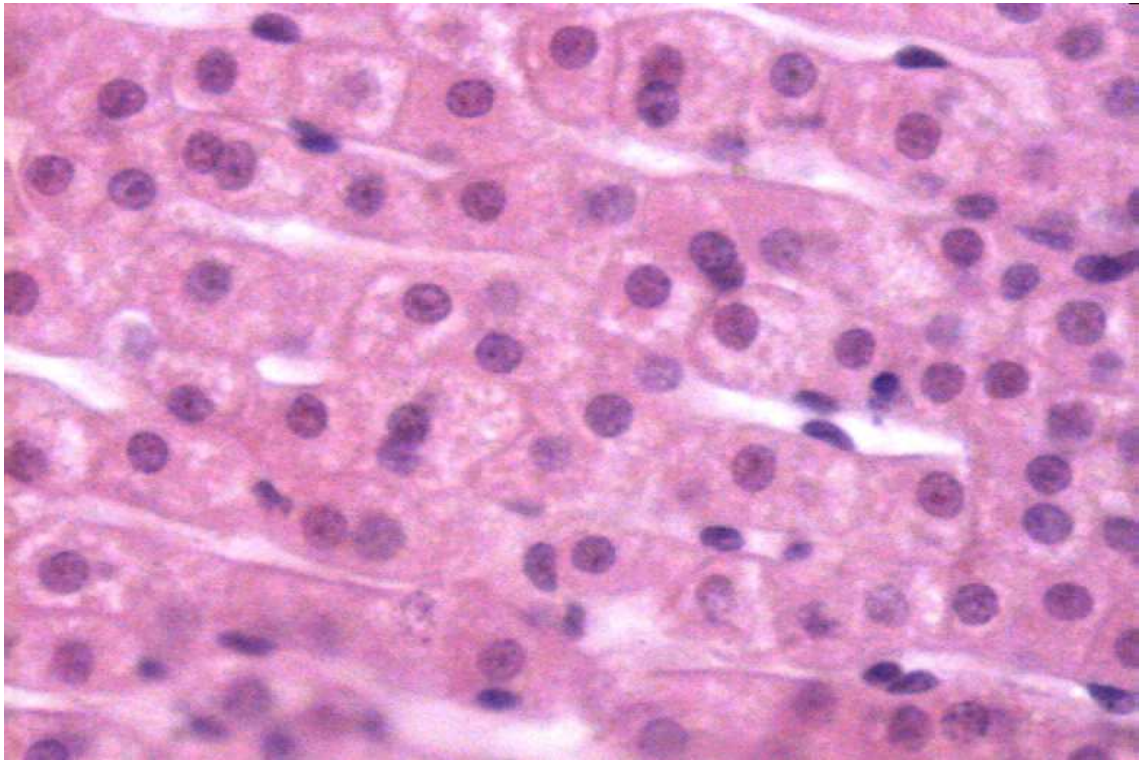


Рис. А. 20 Надниркова залоза статевозрілої інтактної самки.
Кортикоцити пучкової зони кори. Збарвлення: гематоксилін-еозин. х 400.

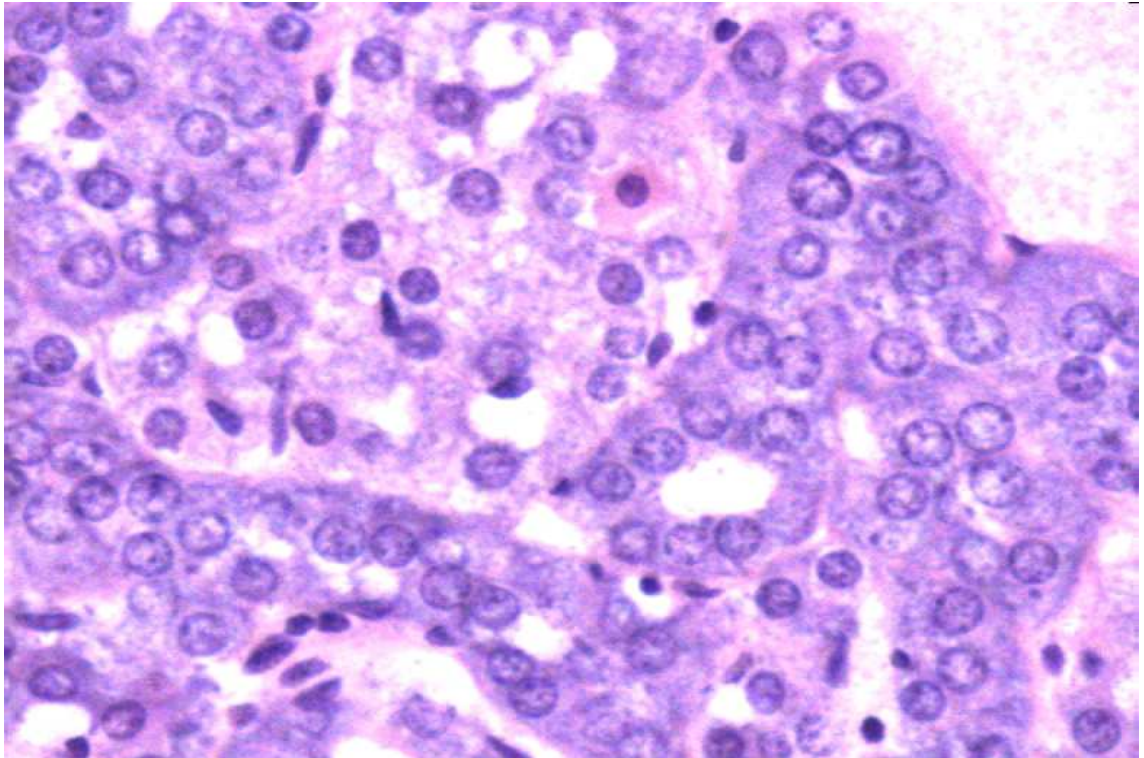


Рис. А.21 Надниркова залоза статевозрілої інтактної самки. Будова мозкової речовини за фізіологічних умов. Зabarвлення: гематоксилін-еозин, х 400.

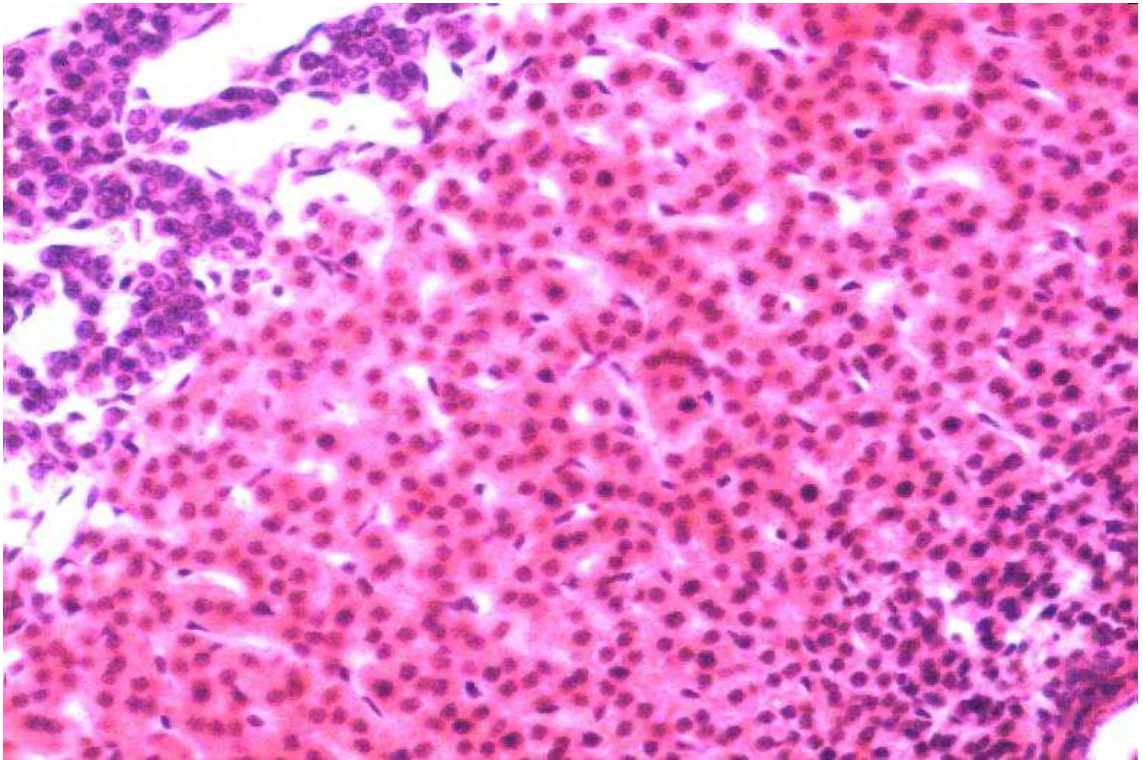


Рис. А. 22 Надниркова залоза двотижневої самки, отриманої від інтактних тварин. Вікові особливості мікроскопічної будови в умовах фізіологічного постнатального онтогенезу. Забарвлення: гематоксилін-еозин. $\times 200$

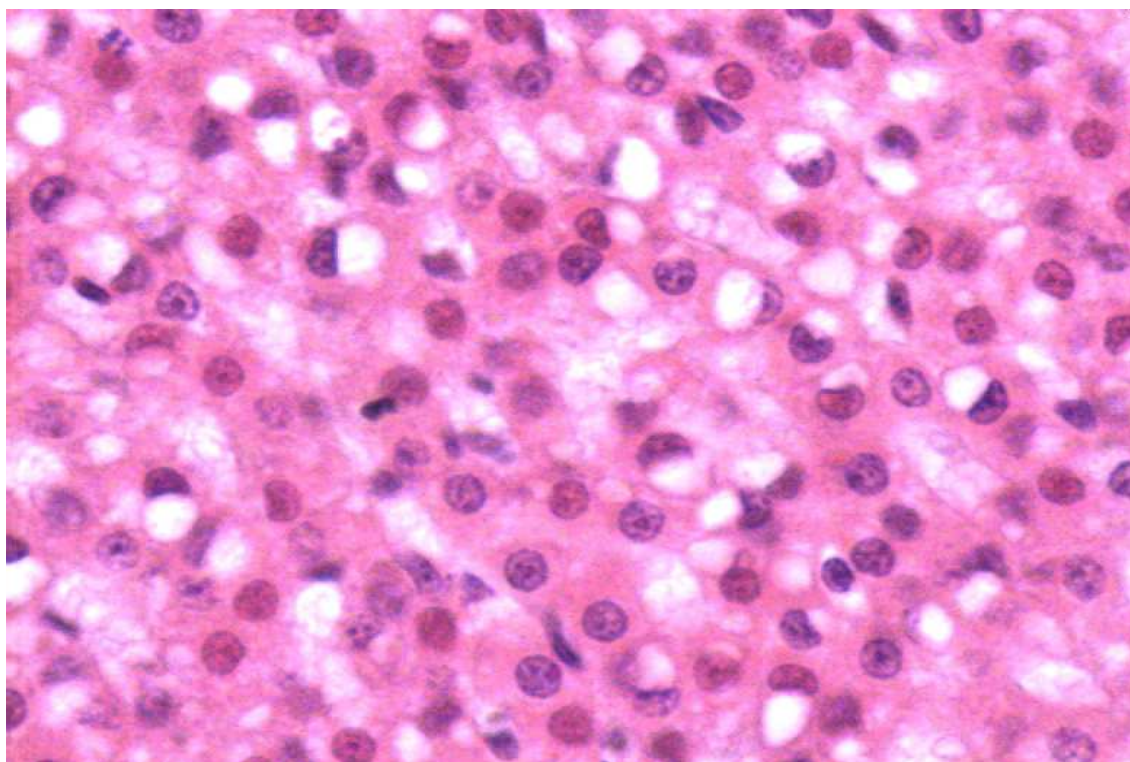


Рис. А.23. Сітчаста зона кори надниркової залози 30-денної самки, отриманої від інтактних тварин. Вікові особливості мікроскопічної будови в умовах фізіологічного постнатального онтогенезу. Зabarвлення: гематоксилін-еозин. $\times 400$.

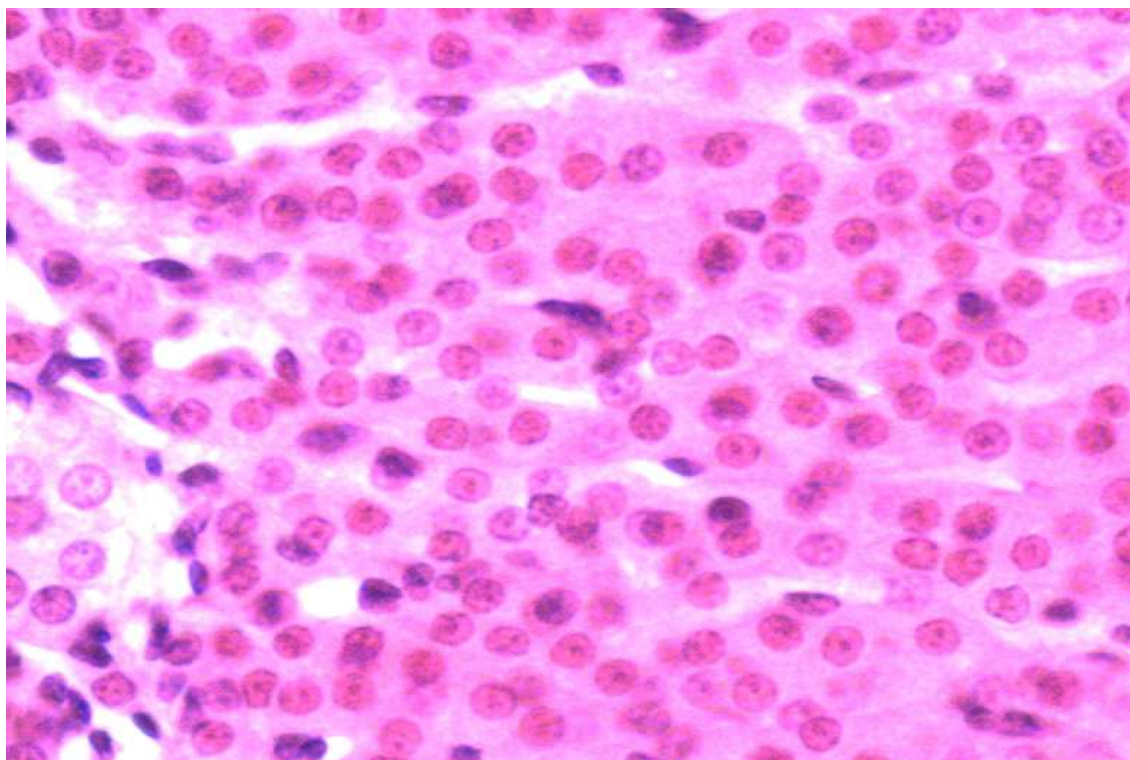


Рис. А.24. Сітчаста зона кори надниркової залози 30-ти денної самки, отриманої від γ -опромінених тварин. Порушення формування сітчастої зони. Зabarвлення: гематоксилін-еозин. $\times 400$.

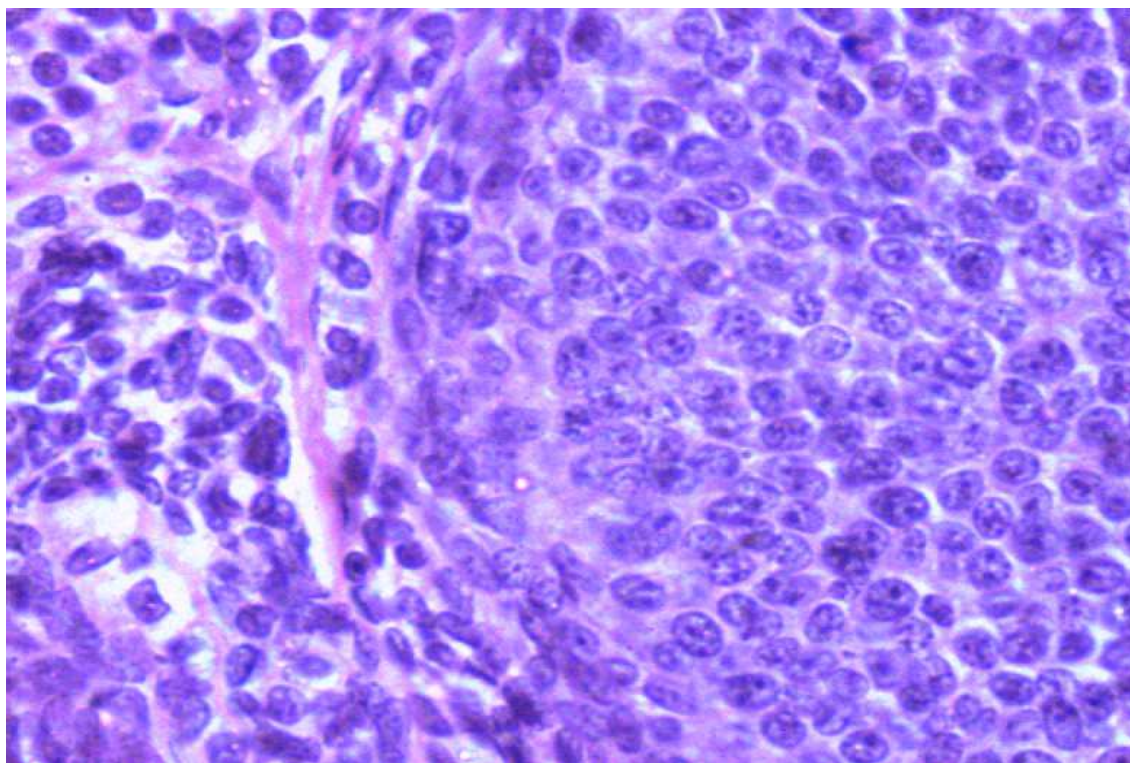


Рис. А.25 Фолікулярний епітелій яєчника тримісячної інтактної самки.
Забарвлення: гематоксилін-еозин. × 400.

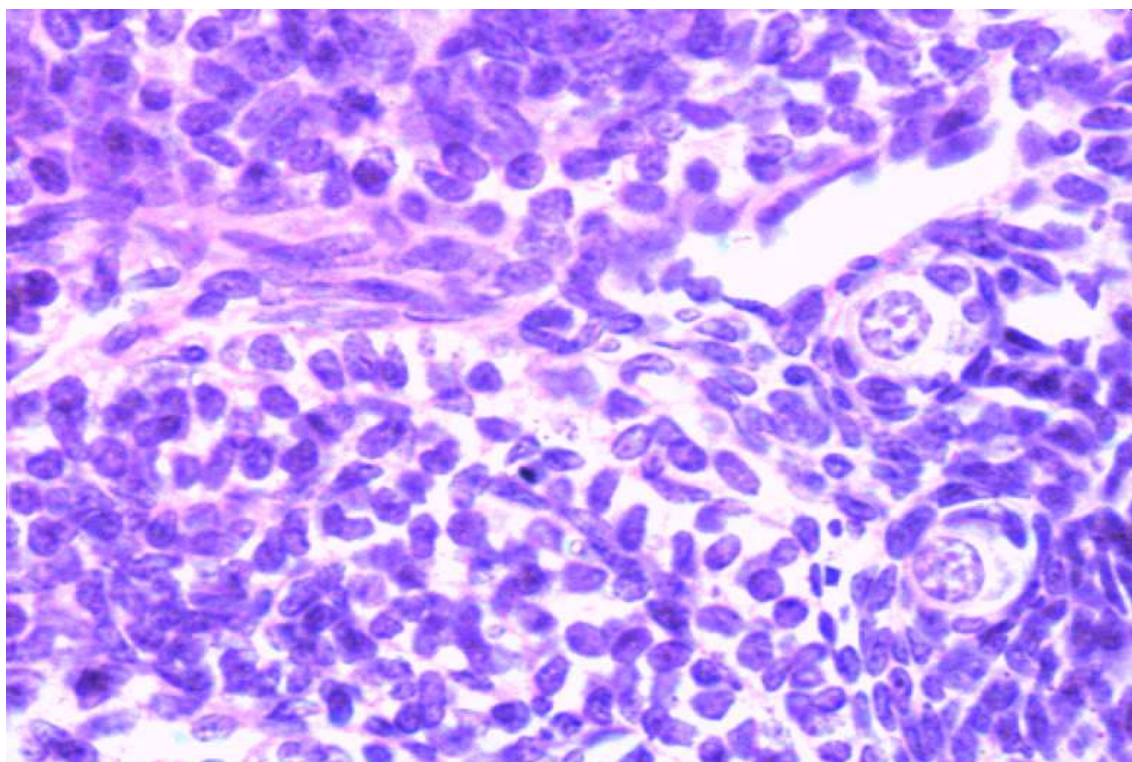


Рис. А.26. Яєчник самки вiком 90 дiб, отриманої вiд γ -опромiнених щурiв. Порушення спiввiдношення клiтин i стромальних елементiв. Забарвлення: гематоксилiн-еозин. \times 400.