

А.М. Романюк, А.О. Шкрюба МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ПЕРЕДМІХУРОВОЇ ЗАЛОЗИ В УМОВАХ ВПЛИВУ СОЛЕЙ ВАЖКИХ МЕТАЛІВ У ВІКОВОМУ АСПЕКТІ

Медичний інститут Сумського державного університету.

Романюк А.М., Шкрюба А.О. Морфофункціональні зміни передміхурової залози в умовах впливу солей важких металів у віковому аспекті // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 4. – С. 52-56.

Метою даного дослідження є вивчення мікроелементного стану та оцінка особливостей морфофункціональних змін передміхурової залози щурів різного віку за умов впливу на організм комбінації солей важких металів. Експериментальне дослідження проведене на 144 лабораторних білих щурах-самцях трьох вікових серій: статевонезрілих, статевозрілих та старечих тваринах. У результаті проведеного дослідження у передміхуровій залозі щурів усіх вікових груп виявляються виразні ознаки морфофункціональних змін у вигляді зниження секреторної і проліферативної активності залози, дистрофічних та атрофічних змін ацинарного епітелію, розширення просвітів кінцевих секреторних відділів, посиленої десквамації залозистого епітелію, поширеного фіброзу та запально-клітинної інфільтрації стромы, дистрофічних змін гладких м'язів, пошкодження та редукції судин мікроциркуляторного русла. Дослідження хімічного складу тканини передміхурової залози щурів, які отримували солі важких металів, показало підвищення рівнів заліза, міді, хрому, марганцю, свинцю та зниження рівня цинку у тварин усіх вікових серій.

Ключові слова: передміхурова залоза, морфологічні зміни, солі важких металів.

Романюк А.Н., Шкрюба А.О. Морфофункціональні зміни передстатевої залози в умовах впливу солей важких металів у віковому аспекті // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 4. – С. 52-56.

Целью данного исследования является изучение микроэлементного состояния и оценка особенностей морфофункциональных изменений предстательной железы крыс разного возраста в условиях воздействия на организм комбинации солей тяжелых металлов. Экспериментальное исследование проведено на 144 лабораторных белых крысах-самцах трех возрастных серий: неполовозрелых, половозрелых и старых животных. В результате проведенного исследования в предстательной железе крыс всех возрастных групп определяются выраженные признаки морфофункциональных изменений в виде снижения секреторной и пролиферативной активности железы, дистрофических и атрофических изменений ацинарного эпителия, расширения просветов конечных секреторных отделов, усиленной десквамации железистого эпителия, распространенного фиброза и воспалительно-клеточной инфильтрации стромы, дистрофических изменений гладких миоцитов, повреждения и редукции сосудов микроциркуляторного русла. Исследование химического состава ткани предстательной железы крыс, которые получали соли тяжелых металлов, показало повышение уровней железа, меди, хрома, марганца, свинца и снижение уровня цинка у животных всех возрастных серий.

Ключевые слова: предстательная железа, морфологические изменения, соли тяжелых металлов.

Romaniuk A.M., Shkroba A.O. Effect of heavy metals on the morphological changes of the prostate gland depending on age // Український морфологічний альманах. – 2014. – Том 12, № 4. – С. 52-56.

The study aims to examine the microelement state and evaluate the features of the morphological changes of the rats prostate gland of different ages under the influence of a combination of heavy metals. An experimental study was conducted on 144 laboratory white male rats of three age series: immature, mature and old. As a result of research in the rats prostate of all ages were found signs of morphological changes such as reduction of secretory and proliferative activity of cancer, dystrophic and atrophic changes in acinar epithelium, expansion gaps terminal secretory departments, increased desquamation glandular epithelium, fibrosis and inflammatory cell infiltration of the stroma, dystrophic changes of smooth muscle cells, reduction of microvascular. The study of the chemical composition of rats prostate tissue treated with heavy metals showed increased levels of iron, copper, chromium, manganese, lead and zinc reduction in rats of all ages.

Key words: prostate, morphological changes, heavy metal salts.

Вступ. Надзвичайно важливим фактором, що впливає на здоров'я населення та на соціально-економічний стан суспільства в цілому є екологічне становище навколишнього середовища. За останні десятиріччя воно значно погіршилося, техногенний вплив став провідним за значимістю та масштабом екологічним чинником. Основними факторами, які вплинули на екологічну ситуацію в Україні були аварія на Чорнобильській АЕС, невміла меліорація земель, розвиток добувної та переробної промисловості при застарілих технологіях і пов'язана з цим надмірна урбанізація багатьох районів.

Складною є екологічна ситуація і в Сумській області. Згідно даних, отриманих Новомосковською геологорозвідувальною експедицією (1991 рік) у ґрунті та поверхневих водах деяких районів області спостерігається підвищений вміст таких мікроелементів, як цинк, мідь, залізо, марганець, свинець та хром.

Високий рівень патології передміхурової залози (ПЗ) у чоловіків, постійне зростання захворюваності на рак простати викликають підвищений інтерес до пошуку можливих етіологічних факторів захворювань ПЗ. Численні дослідження показали залежність патології ПЗ від

різноманітних екзогенних факторів. На даний момент найбільш вивчено вплив на ПЗ низьких та високих температур, алкогольної інтоксикації, вібрації, гіпокінетичного стресу, механічної травми, різних гормонів, медикаментів та ксенобіотиків [1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 9]. Разом з тим, надзвичайно мало інформації про комбінований вплив солей важких металів (СВМ) на морфогенез ПЗ.

Мета. Метою дослідження є вивчення мікроелементного стану та оцінка особливостей морфофункціональних змін передміхурової залози щурів різного віку за умов впливу на організм комбінації солей важких металів.

Робота виконана у відповідності до плану наукових досліджень кафедр анатомії людини та патоморфології Медичного інституту Сумського державного університету і є частиною держбюджетної теми «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції» (№ держреєстрації 0113U001347).

Матеріал і методи дослідження. Експериментальне дослідження проведене на 144 лабораторних білих щурах-самцях трьох вікових серій: статевонезрілих, статевозрілих та старечих тваринах (1, 6 та 24 місяців від народження, з вихідною масою 50-55 г, 180-200 г та 200-220 г відповідно).

Тварини були розподілені на дві групи: I - контрольна, II - тварини, які отримували дистильовану воду з комбінацією солей важких металів (цинку ($ZnSO_4 \cdot 7H_2O$) - 5 мг/л, міді ($CuSO_4 \cdot 5H_2O$) - 1 мг/л, заліза ($FeSO_4$) - 10 мг/л, марганцю ($MnSO_4 \cdot 5H_2O$) - 0,1 мг/л, свинцю ($Pb(NO_3)_2$) - 0,1 мг/л, хрому ($K_2Cr_2O_7$) - 0,1 мг/л). Тривалість експерименту складала 60 днів. Під час експерименту лабораторних тварин утримували відповідно до правил, прийнятих Європейською конвенцією із захисту хребетних тварин, яких використовують для експерименту і наукових завдань (Страсбург, 1986р), принципів Гельсінської декларації, прийнятої Генеральною асамблеєю Всесвітньої медичної асоціації (1964-2000рр.), «Загальних етичних правил експериментів над тваринами», затверджених I Національним конгресом з біоетики (Київ, 2001).

Тканину передміхурової залози фіксували в розчині 10% нейтрального формаліну, заливали в парафін, зрізи товщиною 5 мкм виготовляли на ротаційному мікротомі. Гістологічні препарати, забарвлювали гематоксиліном та еозином, пікрофуксином за Ван Гізон, проводили гістохімічні фарбування за Гоморі, PAS-реакцію. Отримані препарати досліджували і фотографували за допомогою цифрової системи виводу зображення «SEO Scan Lab 2.0» (Україна). Електронну мікроскопію з подальшим мікроелементним аналізом проводили на растровому електронному мікроскопі РЕМ-100Е (Україна). Отриманий матеріал документували у вигляді цифрових фотографій. Результати морфометричних вимірювань обробляли стандартними статистичними методами.

Результати дослідження та їх обговорення. При дослідженні інтактних щурів було виявлено, що ПЗ щурів – це подібна до людської екзокринна залоза, яка структурована навколо уретри. Проте на відміну від передміхурової залози людини вона має дольову організацію. ПЗ у щурів складається з трьох часток, які згідно їх положенню навколо проксимальної частини сечівника розподіляються на вентральну, дорсальну та латеральну. Кожна частка складається зі складної системи проток, проксимально з'єднаних з уретрою та дистально закінчуються у секреторних ацинусах. Окремі частки не охоплюють сечівник повністю, тому у гризунів, на відміну від людини, не виникають симптоми обструкції нижніх сечових шляхів, пов'язані зі збільшенням передміхурової залози.

Всі частки ПЗ оточені тонкою сполучнотканинною капсулою. Анатомічно дуже важко розділити латеральну та дорсальну частку залози у щурів, тому вони часто розглядаються як єдиний елемент (дорзо-латеральна частка).

Після 60 днів впливу СВМ залозистий компонент ПЗ статевонезрілих щурів представлений ацинусами різних розмірів, епітелій таких ацинусів, як правило, низькопризматичний, з гіперхромними, продовгуватими ядрами та вузькою цитоплазмою, залозистий просвіт розширений, кількість базальних клітин у стінці ацинусів зменшується, базальна мембрана потовщується. У центральних відділах ПЗ зменшена кількість залоз. Епітелій деяких залоз однорядний кубічний, з нерівномірно забарвленою цитоплазмою, каріопікнотичними ядрами.

Зростає кількість залоз з ділянками атрофії епітеліального шару, відсутність продуктів секретції у вивідних протоках. Відмічається згладжування рельєфу кінцевих секреторних відділів, зниження секреторної активності. Зростають процеси десквамації епітелію, просвіти багатьох ацинусів заповнені великою кількістю десквамованих glanduloцитів, які формують клітинні конгломерати (рис. 1).

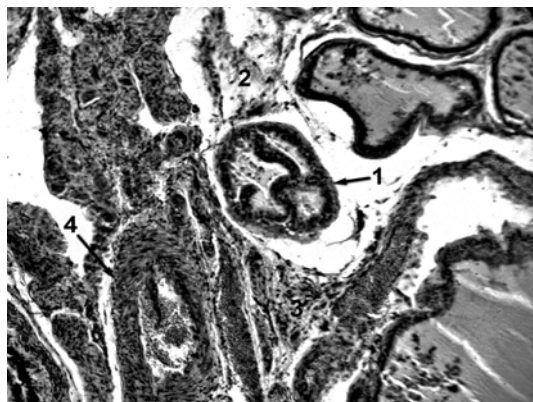


Рис. 1. Передміхурова залоза піддослідного статевонезрілого щура, 60 доба впливу СВМ. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$. 1 – ацинус, 2 – набряк строми 3 – дифузна коагенолізація строми, 4 – потовщення стінки артеріоли.

Строма ПЗ представлена пучками гладких міоцитів, оточених колагеновими волокнами, зустрічаються ділянки розростання еластичних волокон. У більшості препаратів відмічалися склеротичні зміни стромы різного ступеня вираженості, від дрібновогнищевого склерозу до дифузного розростання потовщених пучків колагенових волокон (рис. 1). Виявляється значна мезенхімальна інфільтрація стромы. Також звертають на себе увагу дистрофічні зміни гладком'язових клітин стромы. У ділянках значної колагенізації тканини ПЗ гладкі м'язові волокна стоншувались.

Кількість незмінених гемокапілярів порівняно з попередніми термінами дослідження знижена. Спостерігається порушення будови стінок артеріол у вигляді їх потовщення з дегенеративними та проліферативними змінами ендотелію, гіалінозом. Іноді зустрічаються капіляри з аневризмоподібними мальформаціями. У периваскулярних зонах спостерігається розростання колагенових фібрил.

При дослідженні хімічного складу тканини ПЗ методом СЕММА після 60 діб експерименту відносний вміст заліза, міді, хрому, марганцю та свинцю в тканині ПЗ набуває найбільших значень і у порівнянні з контрольною групою тварин збільшується на 53,74% ($p < 0,01$), 68,52% ($p < 0,01$), 290,91% ($p < 0,01$), 96,69% ($p < 0,01$) та 1228,13% ($p < 0,01$) відповідно.

На відміну від інших досліджуваних мікроелементів рівень цинку у ПЗ знижується протягом усіх термінів експерименту. На 15 добу спостереження у порівнянні з контролем відносний вміст цинку знизився на 15,32% ($p < 0,01$), на 30 добу – на 24,15% ($p < 0,01$) та після 60 діб – на 33,20% ($p < 0,01$).

Після 60 днів експерименту просвіти більшості ацинусів ПЗ статевозрілих щурів розширені, не містять секрету, що свідчить про низьку морфофункціональну активність залоз простати. Морфологія епітелію відрізняється від нормальної, спостерігається пікноз та лізис багатьох епітеліоцитів, їх вакуолізація. Такі зміни вказують на гіпоплазію та атрофію залозистого епітелію. Секрет залоз інтенсивно забарвлюється еозином, що свідчить про збільшення його в'язкості та застій секрету в ацинусах. Епітелій багатьох ацинусів сплюснений, низькопризматичний, з великою кількістю епітеліально-стромальних виростів, межі клітин нечіткі (рис. 2). Значно зростає кількість ацинусів покритих низьким, атрофічним епітелієм, зі згладженим рельєфом та відсутністю продуктів секреції у просвіті.

У багатьох ділянках спостерігається периацинарна реактивна лімфоїдна інфільтрація, яка руйнуючи базальну пластинку, поширюється на епітеліальний шар. У просвітах ацинусів знаходяться видозмінені епітеліоцити з пікноморфними ядрами. В окремих ацинусах спостерігалася метаплазія епітелію в перехідній, його проліферація з формуванням сосочкових і кріброзних

утворень.

Кінцеві відділи вивідних проток розширені, з явищами застою секрету, в їх просвіті зустрічаються клітини десквамованого епітелію та клітини гематогенної природи, серед яких ідентифікуються нейтрофільні та еозинофільні лейкоцити. Відбувається зміна мерокринового типу секреції glanduloцитів на апокріновий, про що свідчить зростання індексу апоптозу.

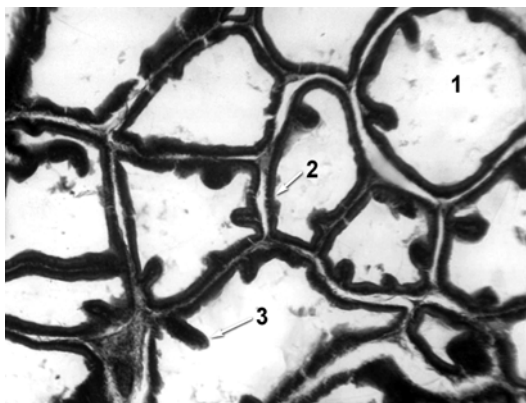


Рис. 2. Передміхурова залоза статевозрілого щура, 60 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$. 1 – просвіт ацинусу розширений, не містить секрету, 2 – атрофічний, низькопризматичний епітелій, 3 – епітеліально-стромальний виріст.

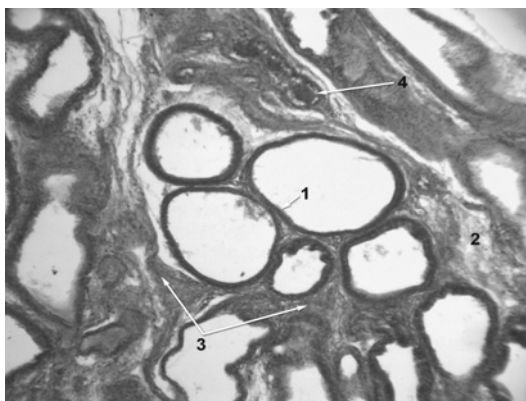


Рис. 3. Передміхурова залоза статевозрілого щура, 60 доба експерименту. Забарвлення за Ван-Гізон. Збільшення $\times 100$. 1 – сплюснений залозистий епітелій, 2 – набряк стромы, 3 – розростання сполучнотканинного компоненту, 4 – венозний застій.

У багатьох відділах передміхурової залози піддослідних тварин була виявлена виражена дифузно-вогнищева лімфоцитарна інфільтрація стромы з явищами фіброзу, розростанням сполучнотканинного компоненту. В інтерстиції збільшується товщина прошарків сполучної тканини (рис. 3). Зростає кількість грубоволокнистої стромы і дегенеративних структур, з'являються ділянки зі стромальним набряком (рис. 3).

Гемокапіляри розширені, в них виявляється венозний застій, набряк периваскулярної стромы, потовщення стінки, дистрофічні зміни ендотелію (рис. 3). Спостерігаються осередки по-

рушення цілісності судин. Виявляється тромбоз окремих судин.

При визначенні мікроелементного складу тканини ПЗ статевозрілих щурів за допомогою СЕММА на 60 добу спостереження була зафіксована тенденція до підвищення рівнів досліджуваних мікроелементів за виключенням цинку. Вміст заліза зріс на 21,63% ($p < 0,01$) у порівнянні з контролем, міді – на 59,94% ($p < 0,01$), хрому – на 235,59% ($p < 0,01$), марганцю – на 89,40% ($p < 0,01$), свинцю – на 903,64%. Показник цинку знизився у порівнянні з контролем на 21,63% ($p < 0,01$).

Після 60 діб впливу комбінації СВМ ПЗ старечих щурів побудована з щільно розташованих, розлогих залоз неправильної форми, які утворюють багаточисленні крипти та сосочкові вирости (рис. 3.4.6). Ацинуси вкриті одним шаром клітин низького призматичного, кубічного або плоского епітелію, в ділянці сосочків кількість шарів збільшується. Цитоплазма епітеліальних клітин світла, злегка зерниста, в апікальних відділах виявляються жирові включення, ядра гіперхромні, округлої форми, часто з ознаками каріопікнозу, розташовуються переважно в базальних відділах клітин. У порожнині ацинусів знаходяться десквамовані клітини з конденсованим і фрагментованим ядром, що є типовою ознакою апоптозу (рис. 4). Зустрічаються ацинуси вкриті низьким атрофічним епітелієм, які мають вигляд трубочок. Просвіти більшості ацинусів розширені, не містять продуктів секреції.

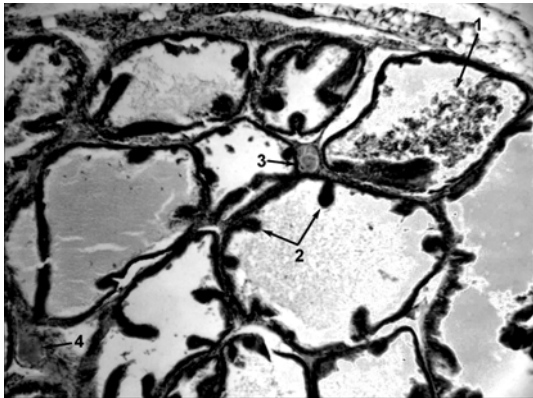


Рис. 4. Передміжурова залоза старечого щура, 60 доба експерименту. Забарвлення гематоксилін-еозином. Збільшення $\times 100$. 1 – масивна десквамація ацинарного епітелію; 2 – сосочкові вирости; 3 – повнокров'я судин; 4 – пошкодження судинної стінки з виходом формених елементів в перивазальний простір.

Стінки вивідних протоків ПЗ потовщені за рахунок розвитку колагенових волокон при явищах пери- та інтратубулярного склерозу. Епітеліальні клітини простатичних протоків зазнають дистрофічних змін і залушуються, іноді пласти злушеного тубулярного епітелію повністю закривають просвіт протоки.

Міжацинарна строма багата на продовгуваті клітини типу фібробластів, які утворюють хао-

тично розташовані пучки і кільцеподібні структури. Навколо кінцевих секреторних відділів ПЗ нерідко зустрічаються проліферати м'ясоепітеліальних клітин, які утворюють подушкоподібні випинання. Відмічаються дистрофічні та запальні процеси, набряк, системна дезорганізація інтерстиціальної тканини. На окремих ділянках спостерігається масивна інфільтрація строми лімфоїдними клітинами з дистрофічними змінами гладких м'язових волокон.

Виявляється інтенсивне кровонаповнення капілярних судин з порушенням реологічних властивостей крові, що проявляється у вигляді капіляр- і венулостазів на тлі внутрішньосудинної агрегації еритроцитів. Відбувається підвищення проникності судинної стінки, пошкодження ендотеліального шару, що підтверджується розвитком набряку, плазматичного просякання та виходом формених елементів крові в перивазальну тканину.

Після закінчення експерименту, на 60 добу, вміст заліза в тканині ПЗ старечих щурів відносно контролю збільшився на 68,24% ($p < 0,01$), вміст міді зріс на 75,68% ($p < 0,01$), марганцю – на 124,32% ($p < 0,01$), рівень хрому та свинцю збільшився більш ніж у п'ять (520,63% ($p < 0,01$)) та сімнадцять (1766,67% ($p < 0,01$)) разів відповідно.

На відміну від інших мікроелементів, рівень цинку у тканині ПЗ старечих щурів має тенденцію до зниження: на 15 добу дослідження вміст цинку у порівнянні з контролем знижувався на 26,39% ($p < 0,01$), на 30 добу – на 40,08% ($p < 0,01$), після 60 діб – на 50,78% ($p < 0,01$).

Таким чином на 60 день впливу СВМ у ПЗ щурів усіх вікових груп виявляються виразні ознаки морфофункціональних змін у вигляді зниження секреторної і проліферативної активності залози, дистрофічних та атрофічних змін ацинарного епітелію, розширення просвітів кінцевих секреторних відділів, посиленої десквамації залозистого епітелію, поширеного фіброзу та запально-клітинної інфільтрації строми, дистрофічних змін гладких м'язів, пошкодження та редукції судин мікроциркулярного русла. Найменш виражені зміни були виявлені у статевозрілих тварин, що відображає стійкість системних механізмів підтримки гомеостазу в даній віковій групі. Виразність морфологічних змін у статевонезрілих щурів пояснюється незрілістю компенсаторно-адаптаційних механізмів. Найбільш виразні зміни морфологічної будови тканини ПЗ були зафіксовані у групі старечих щурів. Це пояснюється зниженням компенсаторно-адаптаційних механізмів внаслідок інволютивних змін у залозі на тлі порушення ендокринного статусу старечих щурів, що проявляється падінням рівня циркулюючих андрогенів і зростанням естрогенізації організму [7].

Дослідження хімічного складу тканини ПЗ щурів, які отримували СВМ, показало підвищення рівнів заліза, міді, хрому, марганцю, свинцю та зниження рівня цинку у тварин усіх вікових серій. Особливості зміни хімічного складу

ПЗ в процесі експерименту пояснюються синергічними та антагоністичними взаємодіями досліджуваних важких металів між собою на різних рівнях – всмоктування в шлунково-кишковому тракті, транспортних білків, тканинному та клітинному рівнях [10].

Висновки:

1. Будова передміхурової залози щурів усіх вікових груп зазнає виразних змін на всіх рівнях її структурної організації.

2. Під впливом досліджуваної комбінації солей важких металів змінюється хімічний склад тканини передміхурової залози, що відображається на морфофункціональному стані органа. За умов одночасного надходження в організм надлишкових концентрацій солей міді, заліза, марганцю, цинку, хрому та свинцю відбувається зниження вмісту цинку при накопиченні інших досліджуваних мікроелементів. Найбільше накопичується марганець, хром та свинець.

Перспективи подальших досліджень. У подальшому планується дослідження структурно-функціональної організації хромограннсекретуючих нейроендокринних клітин передміхурової залози щурів різного віку в умовах впливу солей важких металів.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ:

1. Бречка Н.М. Вплив препаратів з анаболічною дією на статеву систему самців щурів / Н.М. Бречка, О.М. Демченко // Проблеми ендокринної патології. – 2004. - №3. – С. 90-98.
2. Великородний В. І. Зміни в гемомікроциркуляторному руслі передміхурової залози при її травматичному ушкодженні / В. І. Великородний // Зб. наукових праць III-го Національного конгресу АГЕТ України “Актуальні питання морфології”. – 2002. – Тернопіль: Укрмедкнига. – С. 49 - 50.
3. Ещенко Ю. В. Действие хелатирующих агентов на предстательную железу у крыс / Ю.В. Ещенко, В.В. Новицкий, В.Д. Бовт, В.А. Ещенко, О.И. Уразова // Бюллетень сибирской медицины. – 2010. – №9(3). – С. 65-67.
4. Карпенко Н. О. Оцінка ушкоджуючої дії хронічного радіоактивного опромінення в малих дозах на репродуктивну функцію самців щурів в залежності від його потужності / Н. О. Карпенко, Л. В. Тарасенко, М. Ю. Алесіна, В. В. Деревець // Проблеми ендокринної патології. – 2005. – № 1. – С. 72-77.
5. Лугин И. А. Влияние иммобилизационного стресса на состояние тканевых регионов предстательной железы у молодых и зрелых крыс / И. А. Лугин, Б. В. Троценко // Вісник Вінницького національного медичного університету. – 2006. – Т. 10, № 2. – С. 348.
6. Пауков В.С. Железы внутренней секреции при пьянстве и алкоголизме / В.С. Пауков, Ю. А. Ерохин // Архив патологии. – 2001. - № 3. – С. 21 - 26.
7. Сашков В.А. Особенности уровня половых стероидов в мозге и плазме крови у самцов и самок старых крыс в процессе формирования и угасания условного рефлекса / В.А. Сашков, Н.Б. Сельверова, Т.И. Джандарова, Е.А. Гырдымова // Вестник новых медицинских технологий. – 2009. – Т. 16. – №2 – С. 26-30.
8. Саяпина И. Ю. Ремоделирование простаты крыс при адаптации к низким температурам и в отдаленные сроки после адаптации / Ирина Юрьевна Саяпина. // Дальневосточный медицинский журнал. – 2012. – №1. – С. 104.
9. Морфология экспериментального простатита, вызванного введением динитробензолсульфокислоты / И. С.Цветков, В. А. Мхитаров, Е. В. Андреева, О. В. Макарова. // Актуальные вопросы морфогенеза в норме и патологии. – 2008. – С. 169–170.
10. Alonso M. L. Interactions between toxic (As, Cd, Hg and Pb) and nutritional essential (Ca, Co, Cr, Cu, Fe, Mn, Mo, Ni, Se, Zn) elements in the tissues of cattle from NW Spain / M. L. Alonso, F. P. Montaña, M. Miranda. // BioMetals. – 2004. – Т. 17. – №4 – С. 389–397.

Надійшла 11.04.2014 р.

Рецензент: проф. В.А. Пастухова