МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
ХАРКІВСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ Г. С. СКОВОРОДИ

Кваліфікаційна
наукова праця на
правах рукопису

Ткаченко Вікторія Миколаївна

УДК 612.06:591.1

ДИСЕРТАЦІЯ

МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ ТИМУСА, НАДНИРКОВИХ ЗАЛОЗ І ПОКАЗНИКИ КРОВІ ЩУРІВ НА ТЛІ МЕХАНІЧНОЇ РАНИ ПРИ ТЮТЮНОВІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ ЇХНІХ БАТЬКІВ

03.00.13 – фізіологія людини і тварин
Біологічні науки

Подається на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело _____ ТКАЧЕНКО ВІКТОРІЯ МИКОЛАЇВНА

Науковий керівник: Комісова Тетяна Євгенівна, кандидат біологічних наук, доцент, професор кафедри анатомії і фізіології людини імені д.м.н., проф.Я.Р. Синельникова, Харківський національний педагогічний університет імені Г.С. Сковороди

Харків – 2021

АНОТАЦІЯ

ТКАЧЕНКО ВІКТОРІЯ МИКОЛАЇВНА Морфофункціональні особливості тимуса, надниркових залоз і показники крові щурів на тлі механічної рани при хронічній тютюновій інтоксикації їхніх батьків. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин (Біологічні науки). – Харківський національний педагогічний університет імені Г.С. Сковороди МОН України, Харків, 2021.

Дисертаційна робота присвячена комплексному дослідженню наслідків впливу тривалого пасивного батьківського тютюнокуріння на стан тимуса, надниркових залоз, ранового процесу і показники крові їхніх нащадків.

Дослідження проводилося на нащадках-щурятах, батьки яких обкурювалися тютюновим димом. У роботі застосована оригінальна експериментальна модель формування залежності від хронічної дії тютюну за допомогою закритої камери для експериментальних тварин. В експерименті були використані цигарки з фільтром із вмістом 0,6 мг нікотину та 12 мг смоли та цигарки без фільтру з вмістом 0,8 мг нікотину та 15 мг смоли.

Показано, що у нащадків щурів, виношених в умовах пасивного батьківського тютюнокуріння, особливості морфофункціонального стану тимуса та надниркових залоз, ранового процесу залежали від того, хто з членів «подружньої пари» (самець або самець і самиця) обкурювався та вмісту нікотину та смол у цигарках.

Встановлено, що хронічна тютюнова інтоксикація батьків цигарками з фільтром призводить до зниження індексу виживання нащадків, особливо у групі, де обкурюванню підлягали і самець, і самиця. Феноменальне прискорення фізичного розвитку нащадків, батьки яких підлягали хронічній

тютюновій інтоксикації, характеризувалося більш ранніми строками відлипання вушної раковини, появи та генералізованого росту волосяного покриву, відкриття очей у порівнянні з щурятами контрольної групи.

Для моделювання больового стресу та вивчення відповіді на запальні процеси двомісячним нащадкам-самицям була нанесена механічна рана на зовнішній поверхні стегна правої задньої кінцівки.

Доведено, що пасивне тютюнокуріння батьків викликає характерні адаптаційні зміни тимуса і надниркових залоз у їх нащадків-щурят на тлі механічної рани. Найбільші морфофункціональні зміни тимуса відбулися у щурят на 24 год після нанесення механічної рани в групах, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягав лише самець та самець і самиця. Установлено гіперплазію пучкової зони кори надниркових залоз та зменшення проліферації спонгіоцитів у нащадків-щурят, що компесаторно приводило до їх підвищеної функціональної активності. Виявлені порушення балансу кортикостерону у нащадків-самиць, ймовірно, пов’язані з впливом на батьків-щурів (самців та самиць) компонентів тютюнового диму у момент запліднення та ембріогенезу.

У роботі також досліджено показники крові щурят, батьки яких обкурювалися. Показано різноспрямовані зміни показників крові (збільшення кількості лейкоцитів, еритроцитів, вмісту циркулюючих імунних комплексів, сіромукоїдів, загального білку, зниження рівня гемоглобіну, альбуміну), що протікали на тлі ранового процесу в експериментальних тварин, виношених в різних умовах відносно батьківського куріння.

Наслідки тривалого пасивного тютюнокуріння батьків-щурів проявилися у самиць-щурят зниженням репаративних процесів тканин, котрі входять до складу шкіри та пошкоджуються при нанесенні механічної рани, про що свідчить порушення у них виразності ознак запалення та гальмування репарації ранового процесу. На експериментальному матеріалі доведено, що у нащадків, батько яких підлягав дії тютюнового диму цигарками із фільтром, є ознаки запізнення розвитку запальної реакції під час ранового процесу. Ознаки надлишкової ексудації й більш виражену вторинну альтерацію та запалення за

типом флегмони спостерігали у нащадків групи, де тютюновій інтоксикації від цигарок з фільтром підлягали і самець, і самиця.. У нащадків, де тютюновим димом від цигарок без фільтру обкурювався самець, спостерігали ділянки гнійного запалення з гістолізом. У нащадків групи, де і самець, і самиця підлягали тютюновій інтоксикації від цигарок без фільтру фіксували обширні некротичні зміни та патологічний розвиток грануляційної тканини.

Ключові слова: пасивне куріння, індекс виживання, фізичний розвиток нащадків, тимус, надниркові залози, кортикостерон, епітеліоцити, спонгіоцити, показники крові, механічна рана.

SUMMARY

TKACHENKO VIKTORIIA MYKOLAIVNA

Morphofunctional features of the thymus, the adrenal glands and the levels of rats' blood on the background of the mechanical wound in case of chronic tobacco intoxication of their parents. – Qualifying scientific work on the rights of manuscript.

Dissertation for PhD degree on biological sciences in specialty 03.00.13 – human and animal physiology (Biological sciences). – H.S. Skovoroda Kharkiv National Pedagogical University of the Ministry of Education and Science of Ukraine, Kharkiv, 2021.

The dissertation considers a comprehensive research of the effects of the parents' secondhand smoking on the thymus, the adrenal glands, the wound process and the blood levels of their offsprings.

The research investigates the rats' offsprings, whose parents got stoned by tobacco smoke. This work shows a novel experimental formation model of addiction to chronic act of tobacco with the help of closed cells for experimental animals. In the experiment filtered cigarettes with 0,6 mg of nicotine and 12 mg of tar and unfiltered cigarettes with 0,8 mg of nicotine and 15 mg of tar are used.

The research shows that the rats' offsprings, carried under the circumstances of their parents' secondhand smoking, have morphofunctional features of the state of the thymus and the adrenal glands, the wound process, which depend on who of the members of "married couple" (male or male and female) got stoned and on the contents of nicotine and tar in cigarettes.

The parents' chronic tobacco intoxication with filtered cigarettes is discovered to lead to reduction of the offsprings' coping index, especially in the groups, where both male and female were to be got stoned. Extraordinary acceleration of physical development of offsprings, whose parents were subject to chronic tobacco intoxication, is characterized with earlier terms of pinna detachment, appearance and generalized growth of pelage, opening of the eyes in comparison with the rats of the control group.

To simulate the stress of pain and to learn the reaction on inflammatory processes a mechanical wound was made to two-month female offspring on the outer thigh of the right hindlimb.

The parents' secondhand tobacco smoking is proved to cause distinctive adaptive changes of the thymus and the adrenal glands by their rats' offsprings on the background of the mechanical wound. The greatest morphofunctional changes of the thymus occurred with rats in 24 hours after inflicting the mechanical wound in the groups, where only male or male and female were subject to chronic tobacco intoxication. The hyperplasia of the zona fasciculata cortex of the adrenal glands and the reduction of proliferation of spongiocytes are determined in rats' offsprings, what compensatory led to their increased functional activity. Irregularities of the balance of corticosterone in female offsprings are probably bound with the impact of the components of tobacco smoke on the rats-parents (males and females) at the moment of insemination and embryogenesis.

The work also investigates the rats' blood levels, whose parents got stoned. The research shows multidirectional changes of the blood levels (the increase of the number of white and red cells, the content of circulating immune complexes, seromucoids, total protein, the reduce of hemoglobin level, albumins), which occurred on the background of the wound process in experimental animals, carried in different conditions in regard to parents' smoking.

The circumstances of lasting rats-parents' secondhand tobacco smoking occurred in female rats by reducing of regeneration process of the tissues, which skin contains and they are damaged by inflicting a mechanical wound, what indicates about violation of expressiveness of inflammation signs and breaking of regeneration of the wound process. On the experimental material it is proved that offsprings, whose father was subject to tobacco smoke by filtered cigarettes, have features of development difficulties in inflammatory response during the wound process. The features of excessive exudation and more expressed secondary alteration and inflammation as phlegmone were observed in offsprings of the group, where both male and female were subject to tobacco intoxication from filtered cigarettes. In

offsprings, where male got stoned by tobacco smoke from unfiltered cigarettes, the areas of purulent inflammation with histolysis were observed. In offsprings of the group, where both male and female were subject to tobacco intoxication from unfiltered cigarettes, vast necrotic changes and pathological development of granulation tissue were captured.

Keywords: secondhand smoking, coping index, physical development of offspring, thymus, adrenal glands, corticosterone, epithelial cell, spongiocytes, blood levels, mechanical wound.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Статті у міжнародних наукових виданнях:

1. **Tkachenko VM**, Komisova TE. The offspring-rats resistance state, carried under the secondhand parental smoke conditions. United-Journal. 2020; 33:4-9.

Статті у фахових виданнях:

1. **Ткаченко В.М.**, Комісова Т.Є., Губіна-Вакулік Г.І. Вплив тютюнопаління батьків на стан механічної рани нащадків в експерименті. Український морфологічний альманах. 2010;8(2):215-216

2. **Ткаченко В.М.**, Комісова Т.Є. Морфофункціональний стан надниркових залоз нащадків-щурів, виношених в умовах батьківського паління, яким була нанесена механічна рана. Біологія та валеологія. 2016;18:92-97.

3. **Ткаченко В.М.**, Комісова Т.Є. Фізичний розвиток нащадків-щурів, виношених в умовах хронічної тютюнової інтоксикації їхніх батьків. Український журнал медицини, біології та спорту. 2017;2(4):246-252.

4. **Ткаченко В.М.**, Комісова Т.Є. Віддалені наслідки пасивного куріння батьків на морфофункціональний стан тимуса в їхніх нащадків. Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Серія: Біологічні науки. 2019; 3(387):148-153.

5. **Tkachenko VM**, Komisova TE. Long-Term Effects of Parents' Passive Smoking on the Morphofunctional Status of Adrenal Glands and Thymus in their Descendants. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019; 5(21):345-352.

6. **Ткаченко В.М.,** Комісова Т.Є., Галій А.І. Наслідки впливу тривалого пасивного батьківського тютюнопаління на стан ранового процесу, надниркові залози та рівень кортикостерону у нащадків-самиць щурів. Проблеми ендокринної патології. 2021; 2:102-109.

Статті у інших виданнях:

1. **Ткаченко В.М.**, Комісова Т.Є. Показники крові нащадків, батьки яких підлягали тютюновій інтоксикації. Науковий вісник МДУ ім. В.О. Сухомлинського. 2009;24:4(1):122-124.

2. **Ткаченко В.М.,** Комісова Т.Є. Стан механічної рани нащадків, батьки яких підлягали хронічній тютюновій інтоксикації. Біологія та валеологія. 2015;17:.90-94.

Які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

1. **Ткаченко В.М.**, Комісова Т.Є. Вміст загального білку нащадків-щурів, батьки яких підлягали тютюновій інтоксикації. XIII Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини», 2016 р.: тези доп. Харків, 2016. С.142-143.

2. **Ткаченко В.М.**, Комісова Т.Є. Вміст гемоглобіну та кількість еритроцитів у нащадків щурів, батьки яких підлягали тютюновій інтоксикації. Сьогодення біологічної науки: матеріали II Міжнародної наукової конференції 09-10 лист. 2018 р.: тези доп. Суми, 2018. С. 227-229.

3. Ткаченко В.М. Вміст білкових фракцій у крові нащадків щурів, батьки яких підлягали тютюновій інтоксикації. Фізіологічні та біохімічні механізми розвитку і корекції патологічних станів: матеріали міжвузівської науково-практичної конференції молодих учених та студентів з міжнародною участю 5-6 квіт. 2019 р.: тези доп. Харків, 2019. С.43.

ЗМІСТ	Стор
АНОТАЦІЯ	**2**
ЗМІСТ	**10**
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРЕЧЕНЬ	**12**
ВСТУП	**13**
Розділ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	**20**
1.1. Вплив куріння на безпосередніх та «пасивних» курців	**20**
1.2. Віддалені наслідки куріння батьків на нащадків	**24**
1.3. Стан імуноендокринних органів під впливом тютюнової інтоксикації	**27**
1.4. Біохімічний і морфологічний склад крові під впливом тютюнової інтоксикації	**35**
Висновки до розділу 1	**39**
Розділ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ	**40**
2.1. Експериментальні об’єкти	**40**
2.2. Моделювання пасивного куріння	**40**
2.3. Визначення в сироватці крові тиоціаніду К	**41**
2.4. Моделювання груп	**42**
2.5. Фізіологічні методи дослідження	**44**
2.6. Виведення тварин з екперименту	**44**
2.7. Гістологічні дослідження	**45**
2.8. Визначення рівня кортикостерону у плазмі крові	**46**
2.9. Гематологічні та біохімічні методи	**46**
2.10. Методи математичної статистики	**48**
2.11. Дисперсійний аналіз досліджуваних показників	**49**
Висновки до розділу 2	**51**
Розділ 3. РЕЗУЛЬТАТИ ВЛАСНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ	**52**
3.1. Оцінка формування хронічної тютюнової інтоксикації у щурів	**52**
3.2. Оцінка фізіологічних параметрів різного рівня у нащадків,	**54**

батьків яких обкурювали цигарками з фільтром	
3.2.1. Фізичний розвиток нащадків	**54**
3.2.2. Зміни морфофункціонального стану тимуса	**56**
3.2.3. Зміни морфофункціонального стану надниркових залоз	**58**
3.2.4. Стан механічної рани нащадків	**65**
3.2.5. Гематологічні показники	**70**
3.2.6. Показники гуморального імунітету	**72**
3.2.7. Біохімічні показники	**74**
3.3. Оцінка фізіологічних параметрів різного рівня у нащадків, батьків яких обкурювали цигарками без фільтра	**76**
3.3.1. Фізичний розвиток нащадків	**76**
3.3.2. Зміни морфофункціонального стану тимуса	**78**
3.3.3.Зміни морфофункціонального стану надниркових залоз	**81**
3.3.4. Стан механічної рани нащадків	**88**
3.3.5. Гематологічні показники	**92**
3.3.6. Показники гуморального імунітету	**93**
3.3.7. Біохімічні показники	**95**
Висновки до розділу 3	**96**
Розділ 4. Обговорення власних і літературних даних	**98**
ВИСНОВКИ	**112**
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	**115**
ДОДАТОК 1 Список публікацій здобувача за темою дисертації	**140**
ДОДАТОК 2 Схема експерименту	**143**
ДОДАТОК 3 Акти про впровадження результатів наукових досліджень у навчальний процес	**144**

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРЕЧЕНЬ

ЧСС – частота серцевих скорочень

ЦІК – циркулюючі імунні комплекси

ІВ – індекс виживання

ВСТУП

АКТУАЛЬНІСТЬ. За оцінкою ВООЗ куріння посідає друге місце в списку причин, які викликають передчасну смерть людей [253]. Особливу увагу привертає збільшення цієї шкідливої звички в усьому світові і, зокрема, в Україні. Відомо, що тютюнокуріння викликає психологічну та фізичну залежність від нікотину і за сумарною негативною дією перевищує всі види наркотичної пристрасті, у тому числі й алкоголізм [21, 41, 48, 139].

Встановлено, що компоненти тютюнового диму є канцерогенами, які сприяють розвику пухлин легень, шлунково-кишкового тракту, мозку [102, 233], викликають алергічні реакції шкіри [145, 220], її передчасне старіння [184] та негативно впливають на загоєння ран [216, 235, 246]. В експериментальних дослідженнях показано, що активне та пасивне куріння погіршує процес загоєння ран, проте, як зазначають вчені, основні патофізіологічні механізми нез'ясовані [209, 236]. Крім того, більшість хвороб у курців протікає тяжче, ніж у людей, які не курять [46, 98].

На сьогодні тютюнокуріння розглядається не тільки як фактор ризику виникнення ряду захворювань у істинних курців, але і як фактор шкідливої дії на оточуючих людей і особливо на дітей [14, 17, 70, 136, 149, 174, 182, 186]. Куріння батьків є стресовим чинником неонатального розвитку і в ранньому постнатальному онтогенезі. Слід зазначити, що велика увага приділяється дослідженню негативного впливу нікотину на протікання вагітності і розвиток плоду [39, 65, 160].

Наукові праці останніх років показали, що куріння як матері, так і батька є серйозною загрозою для фізичного та психічного розвитку і життя майбутньої дитини [42, 62, 180, 207]. Біля 5% дітей першого року життя помирають в результаті несумісних із життям ускладнень, обумовлених отрутами організму дитини тютюнового диму [138].

Дані наукової літературі суперечливі щодо показників маси тіла дітей, народжених від батьків, які курять. За даними одних авторів, тютюнокуріння

матері призводить до зменшення маси тіла у нащадків [3, 155, 156, 203, 250]. Діаметрально протилежні дані отримані іншими авторами, які показали що тютюнокуріння батьків є ключовим фактором ризику розвитку ожиріння у дітей перших років життя [210, 255].

На наявність відхилень у фізичному розвитку (як на момент народження, так і протягом першого року життя) дітей, які народилися на тлі тютюнокуріння матерів, вказує Клименко В.А. (2011). Частота дітей з дисгармонійним розвитком прямо корелює з інтенсивністю пасивного тютюнокуріння. Діти, які народилися в родинах, де матері курять, частіше хворіють на неврологічні порушення, гострі респіраторні захворювання, пневмонію, гіпотрофію, ніж діти, матері яких не курять [191].

У дітей-пасивних курців виявлено зниження в крові концентрації гемоглобіну, кількості еритроцитів і ретикулоцитів, причому вказані зміни були більш чіткими у дітей, матері яких курили [25].

Маловивченим залишається питання стану імунної та ендокринної систем дітей, виношених в умовах батьківського пасивного куріння. У більшості наукових праць показано виникнення бронхіальної астми та інфекцій дихальних шляхів у дітей внаслідок негативного впливу пасивного куріння [64, 115, 201].

На сьогодні лише в окремих роботах висвітлено питання негативного впливу куріння батьків на імунокомпететні органи їхніх нащадків, а саме тимус, надниркові залози, шкіру [90, 120, 257].

Тимус і надниркові залози мають особливе значення в дитячому віці. Система «тимус-надниркові залози» забезпечує нормальний розвиток дитини, підтримує імунну реактивність. Проте у роботах науковців показано порушення адаптаційних можливостей у дітей курців, що проявлялося зниженням ваги тимуса, ендокринним безпліддям [73, 74].

Недостатньо вивченим залишається питання реактивності дитячого організму на запальні процеси, обтяжені батьківським курінням. Ще менш дослідженим залишається питання впливу на ендокринний статус нащадків при

больовому стресі на тлі пасивного тютюнокуріння батьків. При вивченні запальних процесів використовують моделі нанесення ран [75, 97, 167, 168].

Незважаючи на значні досягнення у науковому пізнанні фізіологічних механізмів негативного впливу компонентів тютюнового диму на фізичний і психічний стан активних та пасивних курців, у сучасній науковій літературі майже відсутні конкретні дані про віддалені наслідки пасивного куріння батьків на стан тимуса, надниркових залоз, механічної рани і показники крові їхніх нащадків. Крім того, ряд аспектів залишаються до кінця не з'ясованими, зокрема відсутня інформація щодо віддаленого впливу різних доз нікотину та смол на фізіологічні процеси під час загоєння рани. Отже, дана проблема є актуальною і потребує комплексного експериментального дослідження

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.

Дисертаційна робота «Морфофункціональні особливості тимуса, надниркових залоз і показники крові щурів на тлі механічної рани при хронічній тютюновій інтоксикації їхніх батьків» виконана відповідно до планів кафедри анатомії та фізіології людини природничого факультету Харківського національного педагогічного університету імені Г.С. Сковороди в рамках наукової теми, прийнятої рішенням вченої ради ХНПУ імені Г.С. Сковороди "Вплив факторів середовища на організм в онтогенезі" (№ держреєстрації 0187.0228336) і в рамках цільової науково-дослідної роботи Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету "Порушення в морфофункціональному стані інегративних систем плоду за умов материнського неблагополуччя" (№ держреєстрації 0102U0018.71).

Мета і завдання дослідження. Мета дослідження – дослідити вплив пасивного батьківського куріння на тимус, надниркові залози і показники крові їхніх нащадків на тлі механічної рани.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити такі завдання: оцінити ступінь потенціального впливу компонентів тютюнового диму на організм щурів за їхніми поведінковими реакціями під час обкурювання та за

вмістом у сироватці крові основного метаболіту нікотину тіоціаніду К (котоніну);

2) проаналізувати індекс виживання нащадків, батьки яких підлягали дії тютюнового диму з різним вмістом нікотину та смол та вивчити їх постнатальний розвиток;

3) провести морфологічне, гістологічне, каріометричне дослідження тимуса нащадків, батьки яких підлягали дії тютюнового диму з різним вмістом нікотину та смол;

4) провести морфологічне, гістологічне, каріометричне дослідження надниркових залоз нащадків, батьки яких підлягали дії тютюнового диму з різним вмістом нікотину та смол;

5) з'ясувати віддалений вплив тютюнового диму на рівень кортикостерону у плазмі крові нащадків щурів з механічними ранами, батьки яких підлягали тютюновій інтоксикації;

6) дослідити морфофізіологічні зміни механічної рани у нащадків, батьки яких підлягали дії тютюнового диму з різним вмістом нікотину та смол;

7) дослідити показники крові у нащадків щурів, батьки яких обкурювалися тютюновим димом.

Об'єкт дослідження: фізіологічні та імуноендокринні зміни у нащадків-самиць, батьки яких підлягали хронічній дії тютюнового диму.

Предмет дослідження: показники постнатального розвитку, морфометричні параметри тимуса та надниркових залоз, рівень кортикостерону, показники крові, зміни стану механічної рани у нащадків щурів, виношених в умовах батьківського пасивного куріння.

Методи досліджень – методика моделювання хронічної тютюнової інтоксикації; **спектрофотометричний аналіз** вмісту тіоціаніду К - котиніну в сироватці крові щурів; **фізіологічні** – вивчення поведінки тварин під час обкурювання, спостереження за зовнішніми проявами дихання та частотою серцевих скорочень, встановлення строків постнатального розвитку нащадків щурів; **гістологічні методи**; **каріометричний метод** оцінки площі ядер

епітеліоцитів тимуса, спонгіоцитів пучкової зони надниркових залоз, лейкоцитів у механічному пошкоджені шкіри; **імуноферментний метод** визначення рівня кортикостерону у плазмі крові; методи оцінки гематологічних показників крові; **біохімічні методи** аналізу крові; методи математичної статистики.

Наукова новизна одержаних результатів. У дисертаційній роботі вперше проведено комплексне дослідження з вивчення віддалених наслідків дії хронічної інтоксикації тютюновим димом, якому підлягали батьки, на морфофункціональний стан тимуса, надниркових залоз, рівень кортикостерону і деякі показники крові їхніх нащадків на тлі механічної рани. Вперше показано вплив різного вмісту нікотину та смол на фізичний розвиток нащадків. Установлено, що індекс виживання у групі, де тютюновим димом цигарок із фільтром обкурювалися і самець, і самиця є найнижчим і статистично значуще відрізняється від контрольної. У щурят-самиць експериментальних груп (за винятком групи, де обкурювався лише самець-батько цигарками з фільтром), фізичний розвиток відбувається у статистично значущі ранні терміни порівняно з контрольною групою.

Вперше показано, що адаптаційні реакції у нащадків з механічною раною на компоненти тютюнового диму, яким обкурювалися батьки, відбувалися з порушеннями. Установлено збільшення відносної маси тимуса та площі ядер епітеліоцитів. У щурят експериментальних груп встановлено ознаки підвищеного морфофункціонального стану пучкової зони надниркових залоз та різнонаправлений рівень кортикостерону, що призвело до пригнічення реактивності, яке негативно вплинуло на нормальний перебіг ранового процесу.

Вперше показано, що на тлі імуноендокринних змін тимуса і надниркових залоз, перша фаза ранового процесу у нащадків-щурят протікала з порушеннями. На експериментальному матеріалі доведено, що у нащадків, батько яких підлягав дії тютюнового диму цигарками із фільтром, є ознаки запізнення розвитку запальної реакції під час ранового процесу. У нащадків групи, де

тютюновій інтоксикації підлягали і самець, і самиця, спостерігаються ознаки надлишкової ексудації й більш виражена вторинна альтерація, у деяких нащадків цієї групи (20%) розвивається запалення за типом флегмони. У нащадків, де дії тютюнового диму від цигарок без фільтру зазнав самець, спостерігаються ділянки гнійного запалення з гістолізом. У нащадків групи, де і самець, і самиця підлягали тютюновій інтоксикації від цигарок без фільтру відмічаються обширні некротичні зміни та патологічний розвиток грануляційної тканини.

Показано біохімічні зміни показників крові (збільшення кількості лейкоцитів, еритроцитів, вмісту циркулюючих імунних комплексів, сіромукоїдів, загального білку, зниження рівня гемоглобіну, альбуміну), що протікали на тлі ранового процесу в експериментальних тварин, виношених в різних умовах відносно батьківського куріння.

Теоретичне та практичне значення одержаних результатів.

Результати дослідження розширюють сучасні уявлення на протікання ендокринних, імунологічних та фізіологічних процесів у нащадків першого покоління на тлі ранового процесу, обтяженого віддаленими наслідками батьківського пасивного куріння. Отримані дані можуть бути основою для формування групи ризику народження дітей з пригніченою імунунноендокринною системою.

Результати дослідження впроваджені в навчальний процес в ХНПУ ім.Г.С. Сковороди при викладанні навчальних дисциплін «Фізіологія людини і тварин», «Імунологія», «Обмін речовин і гуморальна регуляція функцій та механізми стресу і адаптації» та СДПУ ім. А.С. Макаренка при викладанні дисциплін «Фізіологія людини і тварин», «Імунологія», «Функціональна діагностика».

Особистий внесок здобувача. Спільно з науковим керівником обрано об’єкт і предмет дослідження, визначена мета, завдання і тема дисертаційної роботи. Автором проведено аналіз літературних джерел відповідно до сучасних уявлень про негативний вплив тривалого пасивного куріння на безпосередніх

курців та його патологічну дію на імуноендокринні органи і клітини їхніх нащадків. Експериментальні дослідження, кількісна обробка результатів та їх графічне представлення виконувалось особисто здобувачем. Дисертантка брала участь у підготовці публікацій разом з науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Результати дисертації доповідалися на III Міжнародній науковій конференції студентів та аспірантів: XIII Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини» (Харків, 2016), II Міжнародній науковій конференції «Сьогодення біологічної науки» (Суми, 2018), міжвузівській науково-практичній конференції молодих учених та студентів з міжнародною участю «Фізіологічні та біохімічні механізми розвитку і корекції патологічних станів» (Харків, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт, з яких 1 стаття у міжнародному виданні, 6 статей у фахових виданнях, 2 статті у інших виданнях та 3 публікації у матеріалах вітчизняних та міжнародних наукових конференцій.

Обсяг і структура дисертації. Дисертацію викладено на 146 сторінках. Вона складається зі вступу, 4 розділів (огляд літератури, матеріали та методи досліджент, результати власних досліджень, обговорення власних і літературних даних), висновків, списку використаних джерел, додатків Роботу проілюстровано 20 таблицями, 20 рисунками. Список використаних джерел містить 258 посилань.

РОЗДІЛ 1

ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Вплив куріння на безпосередніх та «пасивних» курців

Негативний вплив безпосереднього куріння на здоров'я є загальноприйнятим фактом. З хімічної точки зору, при курінні має місце процес неповного згоряння тютюну. В результаті цього тютюновий дим є досить складним за складом і містить безліч хімічних речовин, які змішані з повітрям у вигляді твердих часточок чи газів. Більшість із них є фармакологічно активними, токсичними, мутагенними і канцерогенними [3].

Компоненти диму цигарок пошкоджують слизову оболонку бронхів та сприяють розвитку бронхолегеневої інфекції [22]. Дим, що виділяється при курінні пригнічує утворення еластину, порушує функцію епітеліальних клітин та альвеолярних макрофагів, які виділяють хемотоксичний фактор, збільшують рівень нейтрофілів та інактивують інгібітори протеаз, а це в свою чергу сприяє порушенню еластичності тканини легень [22, 148]. Проведені Петренком В.І. та Пікасом О.Б. дослідження свідчать, що куріння вірогідно зменшує поверхнево-активні властивості сурфактанту та активує вільно-радикальні процеси у ньому, що й призводить до розвитку патологічних процесів у легенях при порушенні адаптаційно-компенсаторних реакцій організму, які забезпечують цілісність біологічних мембран клітин [101].

Від постійного подразнення тютюновим димом червоніють очі. Дослідженнями встановлені зміни полів зору. У 16 разів частіше розвивається у курців ішемічна нейропатія. Можливий розвиток макулярної дистрофії, яка веде до «тютюнової» амбліопії, погіршення зору, а згодом і до його втрати [100].

Дослідження підтвердили можливість прямої ушкоджуючої дії тютюнокуріння на нирки [131]. У курців достовірно частіше спостерігають

мікроальбумінурію і протеїнурію. До механізмів розвитку артеріальної гіпертензії відносять індуковане курінням ураження нирок. З тютюном пов'язують до 25% всіх випадків нирково клітинного раку [100]. Тютюнокуріння викликає зміни структури і функцій крові (трансформацію моноцитів в макрофаги секретуючого типу та вироблення ними цитокінів), імунотоксичний шлях пошкодження клітин (фіксація глікопротеїдів тютюну на поверхні ендотеліоцитів в якості гаптену та утворення до них антитіл) та імуноалергічні механізми впливу (утворення антитіл до глікопротеінів тютюну і секреція ряду медіаторів пошкодження). Вже протягом першого місяця життя відбувається пошкодження ендотеліоцитів аорти немовляти, що проживає разом з матір'ю, яка курить і підлягає впливу тютюнового диму [59]. Пасивне куріння, як і активне, також викликає розвиток ендотеліальної дисфункції і порушення в метаболізмі ліпідів [194]. У пасивних курців, які регулярно підлягають впливу тютюнового диму, ризик розвитку гострого коронарного синдрому збільшується в порівнянні з не курцями на 99% [33, 112]. Крім пошкоджуючої дії на ендотелій, тютюновий дим може прискорити ініціювання процесів посиленної клітинної проліферації, стимуляції синтезу колагену і регуляції судинного тонусу.

Доведено, що у курців збільшується в крові рівень імуноглобуліну Е і фібриногену, абсолютна кількість лейкоцитів (монофагів), посилюються їх адгезивні властивості та структурні зміни [58]. Крім того, тютюнокуріння викликає підвищення концентрацій в крові інтерлейкіна-4, інтерлейкіна-6 і Р-селектина [225]. Куріння тютюну призводить до змін реологічних властивостей крові: при тривалому курінні збільшується індекс деформованості еритроцитів і відбувається підвищення пластичності крові при високих швидкостях зсуву [162]. Тютюнокуріння є фактором ризику в розвитку атеросклеротичної аневризми аорти, що розвивається у курців у 8 разів частіше у порівнянні з людьми, які не курять. У курців значно частіше розвивається і аневризма черевної аорти, в 2-3 рази вище смертність від розриву аневризми черевної аорти. У курців стимулюється фагоцитарна активність нейтрофілів, знижується

бар'єрна функція клітинних мембран і істотно прискорюється процес старіння клітин. Дослідження, проведені в різних країнах світу довели, що куріння викликає ріст рівня маркерів запалення в крові: прозапальних цитокінів (інтерлейкіна-6 і фактора некроза пухлин α), фібриногена, С-реактивного білку та ін., які є важливими факторами ризику серцево-судинних захворювань [51]. За даними ряду авторів, компоненти тютюнового диму негативно впливають на будову та функції слизової оболонки ротової порожнини [109, 163].

В експерементальних дослідженнях Арльт А.В. та ін. на щурах (пасивне тютюнокуріння в закритій камері) було встановлено, що нікотин на початку досліду істотно збільшував мозковий кровоток, однак через 15-20 хвилин настає достовірне зниження кровотоку до кінця експерименту. Це свідчить про підвищення ризику паталогії мозкового кровообігу у курців, погіршення кровотоку і мікроциркуляції [9].

Заслуговує уваги той факт, що під впливом куріння збільшується кількість хворих на злоякісні новоутворення – рак легень, сечового міхура та інших органів [76]. Chen A. та ін. (1987) встановили також, що в крові курців значно більше клітин з хромосомними аберраціями, ніж у тих, хто не курить. При дослідженні сечі курців Baranski B. та співавт. (1987) не знайшли в ній безпосередніх канцерогенів, але було виявлено непрямі мутагени [76].

Особливу увагу слід приділити впливу куріння на репродуктивну функцію. Найбільші порушення викликає куріння у жінок [52]. Так, у жінок-курців спостерігаються розлади менструального циклу, безпліддя, знижується вік настання менопаузи, збільшується вірогідність захворювання статевих органів, розвиток злоякісних новоутворень матки, молочних залоз [13, 14, 218, 237, 251].

У жінок, які курять, коефіцієнт смертності дітей в перші три роки також значно більший, ніж у жінок, які не курять, а частота передчасних пологів навпряму залежить від інтенсивності куріння.

Порушення репродуктивної функції спостерігали і у тварин. Було проведено спостереження над кроликами, коли кролиці вдихали тютюновий

дим, що дорівнював 20 цигаркам, які викурювала людина за день. При цьому з'ясувалося, що кролиці, які вдихали тютюновий дим, народжували мертвих дитинчат в 10 разів частіше, ніж ті, що вдихали звичайне повітря. Миші, які знаходилися в кімнаті з тютюновим димом, розмножувались впродовж року, в той час, як контрольні розмножувались нормально. Встановлено, що відсутність розмноження серед експериментальних тварин викликано атрофічними змінами в органах розмноження. Інші лабораторні дослідження показали, що самиці щурів, які перебували в атмосфері тютюнового диму страждали від тимчасового безпліддя і викиднів, у них була велика кількість мертвонароджених плодів [140].

У подружжя, яке курить, можуть народитися розумововідсталі діти. За рахунок втрати життєвої енергії батька, який курить, розумовий потенціал дитини може знизитися до 25%. Тютюнопаління призводить до порушення кровообігу в організмі і є основною причиною часткової блокади притоку крові до мозку дитини. Це може призвести до народження немовляти з вродженими аномаліями нервової системи і порушення психіки. За результатами деяких досліджень вважається, що існує залежність між курінням і народженням розумово неповноцінних дітей із хворобою Дауна.

Жінки, які курять, ризикують народити дитину з симптомами гіперактивності і дефіциту уваги. Для цих дітей уже в ранньому віці характерні імпульсивність і підвищена подразнюваність, рівень інтелектуального розвитку у них нижче середнього [140]. Куріння матері під час вагітності є однією з причин виникнення атопічного дерматиту у дітей [82]. При курінні під час вагітності знижується рівень фолатів в плазмі крові і еритроцитах, і у вагітних, які курять, навіть при нормальному вживанні фолієвої кислоти її вміст в організмі знижується до таких концентрацій, які складають небезпеку розвитку у новонародженого дефектів закриття нерової трубки. Також доведено, що вплив нікотину на мозок дитини під час внутрішньоутробного періоду робить його більш схильним до куріння у зрілому віці [38, 81, 82].

Куріння негативно впливає на протікання ряду ендокринних захворювань; так, вживання тютюну значно погіршує протікання ендокринної офтальмопатії, діабетичної макроангіопатії. Тютюнокуріння також є серйозною проблемою при ожирінні, оскільки часто, а особливо серед жінок, спроби зупинити прогресування маси тіла за рахунок куріння призводять до прискореня розвитку ряду онкологічних захворювань. Значно зростає ризик виникнення раку легень. Прогнозується, що в близькому майбутньому поширеність раку легень у жінок буде більшою, ніж у чоловіків [111].

Активне куріння провокує виникнення гострих інфекцій дихальних шляхів. У когортному дослідженні продемонстровано, що молоді чоловіки, які курять, частіше звертаються до лікарів з респіраторними симптомами, ніж чоловіки того ж віку, що не курять. У курців також антитіла до збудника перенесеної вірусної інфекції виявляються протягом меншого проміжку часу, що обумовлює меншу напруженість набутого імунітету та вищу імовірність повторних епізодів інфекції [115].

1.2. Віддалені наслідки куріння батьків на нащадків

Доведено, що тютюнокуріння негативно впливає не лише на осіб, які курять самі, так званих «активних» курців, а й на інших людей, що вдихають тютюновий дим із навколишнього середовища. Дитяче населення потрапляє під вплив тютюнового диму від куріння своїх батьків чи інших членів родини [136].

Дані щодо захворюваності, пов’язаної з впливом навколишнього тютюнового диму на здоров’я дітей у 2001 р., опубліковані американським фондом «Спадок» у 2004 р., пояснюють майже 300 тис. випадків дитячої астми; більш ніж 99 тис. випадків інфекцій середнього вуха; понад 26 тис. випадків народження з недостатньою масою тіла та 263 випадків раптової дитячої смерті [3].

Встановлено зв’язок між народженням нащадків з низькою масою тіла та тютюнокурінням матері [3, 155, 156, 203, 250]. Аналіз пологів у жінок-курців виявив зниження у їх новонароджених маси тіла на 162-300 г і довжини тіла – на 1-3 см у порівнянні з цими показниками у дітей жінок, що не курять. Спостерігалося більш частіше народження недоношених дітей і дітей з гіпотрофією (відповідно 7 і 11,3% - у курців, 1,4 і 7,1% - у не курців), а також передчасних пологів [175, 247].

Yang S, Decker A, Kramer MS (2011) виявили, що при курінні як матері так і батька, у нащадків збільшується вірогідність надмірної ваги після народження та є поведінкові проблеми. Raum E. (2011) та співавт. встановили, що ключовим фактором ризику розвитку ожиріння у дітей перших років життя є тютюнокуріння їх батьків.

Проте існують протилежні дані щодо зміни маси тіла дітей після народження у матерів-курців. Li C., Mayo M.S. та ін. (2003) стверджують, що маса тіла дитини при народженні може здійснювати супресійний ефект на зв’язок між тютюнокурінням матері під час вагітності та збільшеною масою тіла у дитячому віці [210].

Не менш важливим є питання про перехід нікотину до новонародженого з молоком матері в період лактації. При дослідженні молока жінок-паліїв в ньому виявлена різна кількість нікотину і котиніну, яка збільшується з інтенсивністю куріння [211]. Majewski A. (1979) описав чотири випадки отруєння нікотином новонароджених, матері яких курили в період лактації. У цих дітей спостерігали зміну забарвлення шкіряного покриву, брадикардію, апноє, рвоту після годування, парез кишки та ін [65].

Проте, у деяких клінічних спостереженнях (Ferguson B.B., Wilson D.J., Schaffner W., 1976; Berlin Ch. M., 1981) показано, що концентрації нікотину, які виявляються в грудному молоці, не надають негативного впливу на новонародженого [65]. Навіть при викурюванні матерями, що годують молоком, 20-30 сигарет на добу концентрація нікотину в грудному молоці невисока.

В клінічних дослідженнях Carlsen KH, Carlsen KC (2009) показано негативний вплив пасивного куріння на дихальну систему як новонароджених, так і дітей першого року життя.

Для дітей ризик виникнення бронхіальної астми зростає у результаті пасивного куріння. Пасивне куріння, особливо, коли курять обоє батьків, асоційоване з симптомами бронхіальної астми у дітей та підлітків. При цьому значно більше значення у розвитку бронхіальної астми має куріння матері. У дітей, що є пасивними курцями внаслідок активного куріння батьків, вища частота інфекцій респіраторного тракту, більш вираженими є кашель та хрипи [115].

Пасивне куріння у дітей є фактором ризику інфекцій дихальних шляхів. У разі куріння підвищується ризик захворіти на грип А (H1-N1), смертність від пневмонії, спричиненої цим вірусом, у 1,78 рази вища, ніж серед осіб, що не курять [115].

На основі проведених досліджень пасивне куріння, якому примусово підлягають діти в сім'ях, є одним із факторів ризику формування стоматологічної захворюваності. Дані дозволяють вважати, що сотні шкідливих компонентів тютюнового диму, осідаючи на зубах і слизовій порожнині рота, володіють подразнюючими та токсичними діями, що і призводить до формування різних нозоформ стоматологічної захворюваності. Компоненти можуть, навіть, накопичуватися на зубах і слизовій [10, 56, 83, 171]. Aligne C.A. та співавт. (2003) виявили, що в дітей, які були пасивними курцями, удвічі більше каріозних порожнин, ніж у тих, хто не дихає тютюновим димом. Це, ймовірно, пояснюється низькою активністю місцевого імунітету, а отже, і недостатністю захисних механізмів у боротьбі з бактеріями, що виробляють молочну кислоту [163]. Tebow G. та співавт. (2008) стверджують, що у нащадків, батьки яких курили, в недостатній кількості продукується γ-інтерферон.

У літературі також існують дані про зв'язок тютюнокуріння батьків з дисфункцією залоз внутрішньої секреції, зокрема щитоподібної залози, у їхніх

дітей, розвитком гемобластозів, більш раннім дебютом і тяжчим перебігом бронхіальної астми та ін. [176].

Kurklund-Blomberg N.B (2005) та співавт. стверджують, що ризик цукрового діабету у нащадків підвищувався в 4,1 рази, якщо вагітна викурювала до 10 цигарок в день, якщо ж кількість була 10 і більше цигарок то ризик збільшувався в 4,5 рази.

Куріння батьків може виступати одним із факторів ризику виникнення кишкової коліки. I Matheson і G.N. Rivrud (1997) виявили збільшення випадків коліки в немовлят: у разі куріння матір'ю ≥ 5 цигарок на день коліки виникали в 40% дітей проти 26% дітей, матері яких не курять ($p < 0,005$). Дослідження S.A. Reijneveld і співавторів уточнюють, що ризик розвитку коліки вдвічі вищий за умови тютюнокуріння матері при штучному вигодовуванні немовлят [227].

У дослідженнях В.Д. Марковського та співавт. (2011) показано, що куріння батьків призводить до морфофункціональних змін у серцевому м'язі їх нащадків.

Встановлено, що тютюнокуріння викликає порушення кровообігу в організмі і є основною причиною часткової блокади частини крові до мозку дитини. Це може призвести до народження дитини з вродженими аномаліями нервової системи і порушеннями психіки. За результатами деяких досліджень [215, 241] вважається, що існує залежність між курінням і народженням розумово неповноцінних дітей із синдромом Дауна. Також доведено, що вплив нікотину на мозок дитини під час внутрішньоутробного періоду робить її схильною до куріння у зрілому віці [36, 38, 143, 165].

1.3. Стан імуноендокринних органів під впливом тютюнової інтоксикації

Доведено, що тютюнокуріння негативно впливає на стан імунної системи (Flouris A.D. et al., 2012), сприяючи пригніченню хемотаксису нейтрофілів,

зниженню активності натуральних кілерних клітин, здатності макрофагів до адгезії, а також зниженню імунорегуляторної активності Т-лімфоцитів. P. Andersen та співавтори (1982), S. Bartelik та співавтори (1984) вказують і на те, що під впливом компонентів тютюнового диму знижується рівень імуноглобулінів (IgM, IgG, IgA), водночас зростає рівень IgE в сироватці крові, що стає причиною формування алергопатології. Це є ще одним незаперечним доказом негативного впливу тютюнокуріння на стан імунної системи організму в цілому і розглядається як чинник ризику виникнення багатьох інфекційних хвороб.

Тютюнокуріння, особливо з раннього віку, спричиняє виникнення алергічних захворювань і різних проявів алергічних реакцій. Підтверджено, що тютюновий дим внаслідок вмісту у ньому полютантів, таких як діоксид азоту (NO_2), оксид азоту (NO), діоксид сірки (SO_2), посилює функцію Т-хелперів 2-го типу (Th2) і продукцію IgE [52, 93]. Th2 характеризуються особливим профілем секреції цитокінів, зокрема інтерлейкіну (ІЛ)-4 та ІЛ-5, які відіграють ключову роль у розвитку алергічного запалення. ІЛ-4 є основним цитокіном, який забезпечує переключення В-лімфоцитами синтезу IgG на синтез IgE. Останні, зв'язуючись з алергенами тютюнового диму, фіксуються на тканинних базофілах, що призводить до вивільнення медіаторів, які можуть спричиняти гострі алергічні реакції. ІЛ-5 вибірково активує еозинофіли, які є другими основними ефекторними клітинами алергічного запалення. Окрім того, тканинні базофіли та еозинофіли у процесі активації продукують набір цитокінів, подібний до того, що продукують Th2. Тим самим вони підтримують активацію Th2-лімфоцитів, синтез IgE, сенсибілізацію тканинних базофілів та участь еозинофілів у розвитку запального процесу [47].

Цілий ряд досліджень останніх років [88, 110] показує, що серед дітей, батьки яких курять частіше спостерігаються атопічні захворювання, в тому числі алергічний риніт, астма, нейродерміт. Встановлено, що тютюновий дим викликає в дитячому організмі молекулярні та генотоксичні пошкодження, тим самим обумовлюючи розвиток захворювання. У дітей, матері яких курять,

підвищений рівень в плазмі крові IgE [219]. Ці зміни відмічено вже в крові пуповини дітей, матері яких курять, і відображають вплив внутрішньоутробної дії тютюнового диму на імунну систему плоду. У цих дітей в три рази частіше, ніж в дітей, матері яких не курять, виявлено підвищений рівень IgE і в чотири рази частіше до 18 місяців розвивається алергічне захворювання [212].

З іншого боку, проведене слідом за цим дослідження не підтвердило підвищення рівней IgE в крові новонароджених, матері яких курили [221].

Дослідження, проведені в Німеччині, показали, що атопічна екзема у дітей розвивалась в два рази частіше при підвищенні рівня котиніну в сечі, а якщо у дитини була генетична схильність до атопічних захворювань, то ці діти під впливом тютюнового диму проявляли алергічні реакції на домашній пил [205].

Kulig M., Luck W., Lau S. встановили, що у дітей, які підлягали дії тютюнового диму до і після народження або тільки після народження вірогідність формування гіперчутливості до харчових, домашніх і зовнішніх алергенів до трирічного віку була в 2,2-2,3 рази вища, ніж у дітей, які не підлягали дії тютюнового диму [206].

Проведене у Франції експериментальне дослідження показало, що якщо діти мають схильність до атопічних захворювань, то пасивне куріння приводить до збільшення ризику дихальної алергії чи ускладнює її протікання [136].

Дослідження, проведене шведськими авторами в країнах Балтійського басейну, показало, що пасивне куріння дітей підвищує ризик їх сенсибілізації алергенами домашніх тварин [136].

Компоненти тютюнового диму пошкоджують слизову оболонку бронхів, руйнують міжальвеолярний простір і сурфактантну систему легень, що спричиняє порушення механізмів мукоциліарного кліренсу внаслідок зниження місцевого імунітету [93, 101, 105]. Споживання тютюнової продукції призводить до вираженої загальної імунодепресії, оскільки пригнічує здатність клітин до продукції α- і β-інтерферону, провокує дефіцити вітамінів А, В, С,

фолієвої кислоти тощо. Таким чином підвищується можливість розвитку багатьох інфекційних захворювань, в тому числі грипу.

За сучасними уявленнями тимус – це центральний орган імунної системи, що контролює дозрівання та функціональну активність лімфоцитів, що здійснюють імунний контроль в організмі [63, 69, 134]. Особливістю тимоцитів є висока мітотична активність та підвищена чутливість до дії іонізуючого випромінювання, хімічних речовин та стероїдних гормонів. Основним маркером імунних порушень є морфологічні дефекти тимусу, що виникають зокрема в дитячому віці – періоді його найбільшої функціональної активності [8].

Відомо, що одними з головних патологічних проявів тривалих стресів (до яких можна віднести тютюнокуріння, вживання алкоголю) виявляються порушення імунної і нейроендокринної систем. В основі стресової імуносупресії лежить підвищення рівня глюкокортикоїдів. Встановлено, що на ранніх стадіях стрес-реакції визначається зниження маси тимуса і селезінки, відбувається заселення лімфоцитів в кістковий мозок і сполучну тканину. При тривалому стресі, що повторюється, порушується взаємодія імунокомпетентних клітин, пригнічується їх проліферація і клітинна активність. Відбувається вторинне падіння клітинної популяції тимуса і кісткового мозку, наступає стадія виснаження [147].

Під дією деяких чинників відбуваються зміни в морфофункціональній роботі тимуса. В дослідженнях В. М. Волошина (2012) показано, що після інгаляційного впливу толуолу тимус піддослідних щурів зазнає значних патоморфологічних змін, а саме викликає явище акцидентальної інволюції тимусу. За умов дії толуолу в різних ділянках тимуса спостерігаються явища інтоксикації та компенсаторно-адаптаційні зміни. Дія електромагнітного поля ініціює в тимусі подібні зміни [154].

За даними досліджень Мороз Г.О. (2009) виявлено вплив гіпергравітації на масу тимуса. Встановлено зменшення відносної маси тимуса із збільшенням віку інтактних тварин. Причому, порівняно з двомісячними щурами, більш

інтенсивне падіння показників (на 30-37%) виявлялося у 6-ти місячних тварин. В групі 12-ти місячних щурів зменшення відносної маси органу було менш виразним в порівнянні з попередньою віковою групою тварин. Після 30-ти кратної дії гіпергравітації відносна маса тимуса зростала і перевищувала контрольні показники на 48,8% ($p \leq 0,05$).

Збільшення відносної маси тимуса у щурят спостерігає у своїх дослідженнях Сорокіна І.В. (2015). Проте, Pertsov S.S. та співавт. (2015) зауважують, що після гострого стресу тимус у щурів не змінювався, а надниркові залози були гіпертрофовані.

За даними досліджень Zeyrek D., Ozturk E., Ozturk A., Carmak A. (2008) куріння матері істотно впливає на зменшення ваги тимусу у її нащадків.

Напрацьована достатня кількість експериментальних даних, що на гістологічному та ультратонкому рівнях описують структурні зміни тканин надниркових залоз, які виникали в результаті термічної травми шкіри, гіпотермії, нітратної інтоксикації та при введенні біологічно активних речовин [90, 117, 132].

Нікотин, що потрапляє до організму плоду, порушує здатність клітин надниркових залоз розпізнавати гіпоксичний епізод та реагувати на нього продукцією катехоламінів [136]. В дослідженнях Колдишевої О.В. (2009) зазначається, що значне збільшення ширини пучкової зони наднирників при багаторазовій гіпоксичній дії відображає ступінь напруження організму при розвитку стрес-реакції і посиленню синтеза глюкокортикоїдів. Збільшення ширини сітчатої зони після одноразової та багаторазової стресуючої дії свідчить про важливу роль гормонів, що вона виробляє (перш за все, дигідроепіандростерона) в реалізації загального адаптаційного синдрому.

Відомо, що підвищений рівень кортикостерону зменшує запальну реакцію, що встановлено ще за часів Г. Сельє. За даними Носенко Н.Д. (2015) самиці контрольної та усіх дослідних груп віком 40 діб також реагували на гострий стрес вірогідним підвищенням вмісту кортикостерону. Кухар І.Д. (2000) при визначенні кортикостерону у крові щурів з кріодеструкцією шкіри на 1 добу

після кріотравми спостерігав достовірне збільшення вмісту гормону в крові. На 3 добу відбувався найвищий вірогідний підйом вмісту гормону в крові експериментальних щурів. І лише на 28 добу експерименту констатував нормалізацію вмісту гормону в крові після кріотравми [79]. Проте, у дослідженні Умрюхіна П.Є. (2015) показано зменшення рівня кортикостерону у крові експериментальних тварин у відповідь на стресове навантаження.

Шкіра – особливий орган імунної системи. В шкірних покривах переважають фактори вродженого імунітету, що здійснюють швидку нейтралізацію патогенів, а самі епідермоцити і фібробласти можуть брати участь в імунній відповіді в умовах запалення, виконуючи функцію непрофесійних антигенпрезентуючих клітин [61]. Серед лімфоцитів шкіри переважають клітини із цитотоксичними властивостями. Всі ці особливості пов'язані з бар'єрною функцією шкіри в людському організмі, бо саме вона поряд із слизовими оболонками виконує основний об'єм роботи по нейтралізації, знищенню і переробці патогенів, що поступають.

Морфологія ранового процесу завжди привертала увагу дослідників у зв'язку з теоретичним і прикладним значенням [75, 97, 167, 168]. Теоретичні аспекти загоєння ран шкіри зумовлюються з'ясуванням при рановому процесі компенсаторних можливостей їх взаємодії.

Для з'ясування механізмів реактивності організму застосовують моделі нанесення ран [55, 65].

Згідно з даними ряду авторів, перебіг ранового процесу характеризується певною стадійністю. Такі вчені, як М.І. Пирогов, М.М. Нікіфоров, С.С. Гірголав, І.В. Давидовський, В.Г. Гаршин, К.Г. Волкова, М.М. Анічков, І.Г. Руфанов, F. Marhand [27, 30, 108], які займалися дослідженням загоєння ран, звертали увагу на послідовність зміни фаз ранового процесу, що характеризуються певними морфологічними та клінічним ознаками. Одним із перших дослідників, які запропонували класифікацію етапів ранового процесу був С.С. Гірголав (1925, 1926, 1956). Зіставляючи клінічні прояви ранового процесу і морфологічні зміни тканин, що виникали на його різних етапах, автор

виділяв три періоди загоєння ран: перший (або підготовчий), що відбувається в перші години після пошкодження; другий – заповнення порожнини рани новоутвореними тканинами; третій – налагодження судинних і нервових зв'язків новоутворених тканин з організмом. Дещо інша класифікація перебігу ранового процесу запропонована І.В. Давидовським (1951), який розрізняв у рановому процесі три фази: первинне очищення, запалення, регенерацію. Найбільш об'єктивними, що відображають найістотніші ознаки протікання ранового процесу, є класифікація С.С. Гірголава (1956), що визначає першу фазу запалення, підготовчий період, в процесі якого відбуваються зміни, що обумовлюють весь подальший хід загоєння, другу фазу – проліферації чи регенерації, що є основною у відновленні ранових тканин, а третю фазу – як фазу дозрівання і оформлення рубця, реорганізації [146].

При ушкодженні розвивається травматичне запалення, яке при загоєнні первинним натягом має, як правило, серозний характер і найчастіше триває до 3-6 діб [116]. Запальна реакція необхідна для очищення рани від мертвих тканин і забруднення і підготовки до регенерації. Якщо травма незначна, запалення може бути мало вираженим і не мати клінічних виявлень. Одним із важливих факторів запалення і наступного перебігу процесів регенерації є вплив на тканини, що оточують рану, продуктів некротичного розпаду тканин і клітин.

Істотне місце в фазі запалення займає процес зупинки кровотечі, яка інколи вважається початком загоєння рани. Кровотеча в порожнині рани – важливий біологічний фактор, тому що саме кров'янисто-фібринозні маси служать субстратом для росту, переміщення й розвитку клітин у рановому каналі при загоєнні. Більша частина кров'яного згустка, що заповнює ранову порожнину, через кілька годин перетворюється на струп, в якому формується фібринозна сітка, яка містить ферментні елементи крові. Фібрин, заповнюючи ранову порожнину, має лейкотоксичні та бактеріостатичні властивості. Клітинна реакція (інфільтрація травмованих тканин лейкоцитами) у фазі запалення, виявляється переважно через 4-6 годин після поранення. Вона

найбільш виражена у ділянках розташування згустків крові. Обов'язковим компонентом ранньої стадії ранового запалення є інфільтрація травмованих тканин поліморфоядерними лейкоцитами. Найбільш інтенсивна інфільтрація нейтрофільними лейкоцитами відмічається в перші 12-16 годин після поранення.

В перші 12 годин після травми в рану поступають лейкоцити іншого типу – моноцити. Потрапивши в рану, моноцит стає макрофагом.

Лімфоцити та інші одноядерні клітини складають більшість клітин ранового ексудату між 12 і 24 годинами після поранення. Морфологічно розрізняють малі, проміжні і великі лімфоцити. Малі лімфоцити не є кінцевою формою, вони можуть диференціюватися в інші клітини і послідовно давати нові генерації лімфоцитів; основним їх джерелом є тимус.

За даними досліджень Заргарян А.Х. (1970) попадання тютюнового соку в рану викликає виражений реактивний процес, пригнічення регенерації тканин і подовження строків загоєння ран. У піддослідних кроликів на поверхню стегна наносилась шкірна рана розміром 1-1,4 см, яка залишалась відкритою. В рану вводилась на 2 години марлева кулька, змочена тютюновим соком. На 2-3 день експерименту відмічався різкий набряк навколо рани і всього стегна з випадінням волосяного покриву у верхній третині. Рана вкривалась сухою кіркою (некроз).

Встановлено, що тютюнокуріння викликає дерматологічні захворювання [220], передчасне старіння шкіри [183], негативно впливає на загоєння ран [216, 235, 246].

Відомо, що система крові є основним ефектором будь-якого запалення, в тому числі і ранового [44, 114]. За даними Звягінцевої Т.В. (2000) розвиток ранового процесу супроводжується неоднозначною реакцією клітин кровотворної тканини. При моделюванні шкірної рани у щурів кількість лейкоцитів периферичної крові знижувалась на 1-3 добу. При цьому кількість нейтрофілів не змінювалася (виключення складає зниження кількості

палочкоядерних форм на 3-ю добу), число моноцитів знижувалось на 3-ю добу, лімфоцитів – протягом усього досліду.

За даними Kolanko E, Czekaj P (2013) тютюновий дим викликає гіпоксію та окислення стовбурових клітин, що, в свою чергу, ускладнює відновлення ушкоджених тканин, зокрема шкіри. Згідно досліджень McRobert J (2013) тютюнокуріння негативно впливає на стан шкіри. Зниження активності фібробластів і міграції кератиноцитів затримує та ускладнює загоєння ран шкіри. Тютюнокуріння викликає ряд післяопераційних ускладнень, таких як тривале загоєння ран, інфекційний процес та некроз шкірних трансплантатів [188, 225]. Sørensen LT (2009) та співав. стверджують, що відмова від тютюнокуріння призводить до зниження кількості нейтрофілів в крові у людей, які мають рани.

1.4. Біохімічний і морфологічний склад крові під впливом тютюнової інтоксикації

За літературними даними [142] зміни картини крові у курців викликані впливом чадного газу і двоокису азоту, що надходять в організм з тютюновим димом. Так, чадний газ утворює міцне з'єднання – карбоксигемоглобін, що сприяє розвитку гіпоксії [23] і є причиною компенсаторного підвищення загальної кількості еритроцитів у курців. Двоокис азоту підсилює адгезію тромбоцитів і еритроцитів до 10% [89], що може викликати тромбоутворення [152].

Ряд авторів вказують що в організмі курців розвивається ряд компенсаторних маханізмів, які перешкоджають розвитку гіпоксії, викликаної тютюнокурінням. У людей, які не курять киснева насиченість крові має тенденцію до зниження при значно більш низьких концентраціях COHb, ніж у курців, що говорить про слабку адаптацію організму до CO і відсутності резервних механізмів [99].

Результати досліджень С.М. Гавалова, М.К. Соболевой, Л.П. Дерягиной, А.Е. Демченко (1991) показали, що тютюнокуріння батьків має негативний вплив на кількісні показники крові грудних дітей. У дітей – пасивних курців виявлено зниження в крові концентрації гемоглобіну, числа еритроцитів і ретикулоцитів, причому вказані зміни були більш чіткі у дітей, матері яких курили.

Аналізуючи результати багатьох досліджень щодо негативного впливу тютюнокуріння на склад периферичної крові, можна зробити висновок, що ці дані часто є розбіжними. Як додатковий доказ втягнення імунної системи у розвиток запалення у курців автори низки досліджень визначають збільшення абсолютної кількості лейкоцитів, перш за все — моноцитів, посилення їх адгезивних властивостей, виникнення деяких структурних змін у цих клітинах. При цьому ступінь вираженості цих змін пропорційний загальній кількості викурених цигарок протягом життя, інтенсивності й тривалості куріння [144, 151]. Інші дослідження, які проводились у цьому напрямку, свідчать, що тютюнокуріння викликає певні зсуви еритроцитарного і лейкоцитарного складу периферичної крові, кількісні та якісні зміни якого залежать від тривалості куріння. Так, при відносно нетривалому стажі тютюнокуріння (не >5 років) спостерігалася тенденція до зменшення абсолютної кількості еритроцитів і лейкоцитів, а при довготривалому курінні, навпаки — до збільшення кількості цих клітин [32]. Інші автори роблять висновок, що тютюнокуріння призводить до порушення постачання кисню до організму за рахунок окису вуглецю, який міститься в сигаретному димі і має властивість безпосередньо блокувати синтез гемоглобіну в еритроцитах [181]. Описано також ряд досліджень, автори яких стверджують, що тривалий вплив тютюнового диму сприяє розвитку поліцитемії, активізації основних факторів зсідання крові, підвищенню її в’язкості, збільшенню адгезії та агрегації тромбоцитів [58].

Згідно досліджень Чоп’як В.В., Зубченко С.О. (2011), у студентів-курців встановлена незначна тенденція до підвищення рівня гемоглобіну, кількості лейкоцитів і вірогідного збільшення кількості моноцитів, що опосередковано

може вказувати на активацію фагоцитарної ланки або «сигнал» тривоги щодо напруженості первинної ланки імунної системи і можливого подальшого формування імунопатології. Ступінь вираженості цих змін залежав від кількості викурених цигарок на день. В крові плода у випадку куріння матері (або під впливом пасивного куріння) також накопичується свинець, який знижує вміст гемоглобіна [78].

Нікотинова залежність викликає достовірне збільшення вмісту еритроцитів у крові як у чоловіків, так і у жінок. Величина змін знаходиться в прямій залежності від кількості викурених цигарок і стажу куріння [152]. Встановлено статистично значимі гендерні відмінності, що проявляються в більш вираженій реакції на куріння з боку механізмів еритропоеза в чоловічому організмі (збільшення вмісту еритроцитів до 133% від верхнього допустимого значення норми) у порівнянні з жіночим (110%). Також доведено, що дисперсія показників вмісту еритроцитів у чоловіків, які курять, достовірно вище, ніж у жінок, що свідчить про велику стійкість системпідтримки еритроцитарного гомеостазу в жіночому організмі в умовах його хронічної інтоксикації компонентами тютюнового диму ($p < 0,01$) [152].

У дослідженні, здійсненому 2007 року в США, переконливо доведено, що куріння обох батьків утричі збільшує ризик розвитку анемії в дітей до 3 років [226]. У випадку, якщо шкідливу звичку має тільки один із батьків, вірогідного зв’язку доведено не було. Зазначений факт дослідники пояснюють тим, що метаболіти тютюнового диму спричиняють порушення обміну заліза та формування еритроцитів, гальмують процес заміни фетального гемоглобіну та карбоксигемоглобіну на гемоглобін А. Суттєву роль при цьому відіграє високий рівень монооксиду вуглецю в тютюновому димі.

Доведено, що тютюнокуріння негативно впливає на стан імунної системи, сприяючи пригніченню хемотаксису нейтрофілів, зниженню активності натуральних кілерних клітин, здатності макрофагів до адгезії, а також зниженню імунорегуляторної активності Т-лімфоцитів. P. Andersen та співавтори (1982), S. Bartelik та співавтори (1984) вказують і на те, що під впливом

складників тютюнового диму знижується рівень імуноглобулінів (IgM, IgG, IgA), водночас зростає рівень IgE в сироватці крові, що стає причиною формування алергопатології. Це є ще одним незаперечним доказом негативного впливу тютюнокуріння на стан імунної системи організму в цілому і розглядається як чинник ризику виникнення багатьох інфекційних хвороб.

За даними клінічних досліджень куріння, особливо з раннього віку, спричиняє виникнення алергічних захворювань і різних проявів алергічних реакцій. Підтверджено, що тютюновий дим внаслідок вмісту у ньому полютантів, таких як діоксид азоту (NO_2), оксид азоту (NO), діоксид сірки (SO_2), посилює функцію Т-хелперів 2-го типу (Th2) і продукцію IgE [52, 115]. Th2 характеризуються особливим профілем секреції цитокінів, зокрема інтерлейкіну ІЛ-4 та ІЛ-5, які відіграють ключову роль у розвитку алергічного запалення. ІЛ-4 є основним цитокіном, який забезпечує переключення В-лімфоцитами синтезу IgG на синтез IgE. Останні, зв'язуючись з алергенами тютюнового диму, фіксуються на тканинних базофілах, що призводить до вивільнення медіаторів, які можуть спричиняти гострі алергічні реакції. ІЛ-5 вибірково активує еозинофіли, які є другими основними ефекторними клітинами алергічного запалення. Крім того, тканинні базофіли та еозинофіли у процесі активації продукують набір цитокінів, подібний до того, що продукують Th2. Тим самим вони підтримують активацію Th2-лімфоцитів, синтез IgE, сенсибілізацію тканинних базофілів та участь еозинофілів у розвитку запального процесу [47].

В експерименті формування нікотинової залежності у щурів Адамович А.В. та ін. відмічають статистично значиме зниження рівня загального білку і перерозподіл співідношення білкових фракцій, що виражається в достовірному зменшенні відносного вмісту альбуміна та α1-глобулінової фракції, а також в деякому збільшенні α2-, β- и γ-глобулінових фракцій [1].

Експериментально доведено, що зміна кількості клітин крові може відбуватися під впливом інших газів, що є полютантами тютюнового диму. За даними Кузубова Н.А. та ін. при тривалій інгаляції NO_2, який є компонентом

тютюнового диму, у щурів виявлена персистенція хронічного запального процесу в бронхолегеневій системі, яка може підтримуватися формуванням аутоімунного механізму запалення. Результати досліджень показують, що найбільш характерною особливістю тривалої ангаляційної дії діоксиду азоту є збільшення вмісту у крові імунних комплексів на тлі незмінної активності макрофагів, що відповідають за їх кліренс. Очевидно, що високий рівень циркулюючих імунних комплексів може сприяти розвитку в легеневій тканині імунопатологічних реакцій, які і підтримують запальний процес впродовж півроку після припинення експозиції NO_2, що призводить до описаних вище морфологічних змін [77].

В дослідженнях Обухової О.О. та ін. середній рівень циркулюючих імунних комплексів у людей, які курили менше 1 року, склав 101,45±5,48 ум. од. При стажі куріння від 1 до 3 років середнє значення показника визначалось на рівні 103,9±5,73 ум. од., а при стажі більше 3 років – 121,08±6,47 ум.од .У донорів, які не курили, середній рівень циркулюючих імунних комплексів склав 84,98±5,01 ум.од. [94].

Висновки до розділу 1

У цьому розділі зроблено основний огляд літератури. Проведено аналіз сучасного стану знань щодо впливу тютюнового диму безпосередньо на курців і віддалених наслідків куріння батьків на нащадків. Наявні дані переконливо свідчать, що тютюнокуріння батьків пригнічує загоєння рани їхніх нащадків та сприяє розвитку патологічних станів .

Результати досліджень цього розділу наведено в таких публікаціях [121-131, 243].

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Експериментальні об’єкти

Дослідження проводилося на 137 щурах (40 самиць-матерів, 15 самців-батьків, 82 нащадків-самиць) лінії Wistar. Тварин утримували в стандартних умовах віварію кафедри анатомії і фізіології людини імені д.м.н., проф. Я. Р. Синельникова Харківського національного педагогічного університету імені Г.С. Сковороди (ХНПУ імені Г.С. Сковороди) при природному освітленні, харчування ad libitum, вживання води вільне.

Перед початком виконання роботи було складено схему експерименту (додаток 2).

2.2. Моделювання пасивного куріння

Модель залежності від хронічної дії тютюнового диму створювали за допомогою закритої камери – оригінального приладу, модифікованого для умов експерименту, об’ємом 27 літрів (пріоритетна довідка № 3991837 від 13.12.1985 р. Держкомвинахід СРСР) [26], що дозволило обкурювати тварин у вільній поведінці. Даний об’єм повітря закритої камери є достатнім для 5 щурів, в якому вони можуть вільно знаходитись без зовнішніх проявів гіпоксії. В експерименті були використані цигарки з фільтром, з вмістом 0,6 мг нікотину та 12 мг смоли та цигарки без фільтру з вмістом 0,8 мг нікотину та 15 мг смоли.

Тютюновий дим, що утворювався від горіння ½ цигарки, за допомогою спеціально сконструйованої системи дозовано подавався до закритої камери. У камері одночасно знаходилося 5 тварин впродовж 15 хвилин, 5 з яких припадало на нагнітання диму в камеру і 10 – безпосередньо на спостереження за поведінкою тварин. Тварини контрольної групи також знаходилися

впродовж 15 хвилин у закритій камері, але не підлягали дії тютюнового диму. Слід зауважити, що під час перших 2 – 3 обкурювань тварини знаходилося в камері 10 хв. Експеримент тривав 5 місяців. Всього під час дослідження було проведено 51 обкурювання.

Впродовж 51 дня визначали ступінь хронічної інтоксикації тютюновим димом: динаміку поведінкових реакцій у камері – активність рухів, обстеження тваринами камери при подачі тютюнового диму, частота грумінгу, агресивність, а також наявність вегетативних проявів поведінкової реакції – дефекацій та уринацій, як показників рівня страху та звикання до зміненого (стресового) середовища [73].

Критерієм оцінювання хронічної дії тютюнового диму на тварин, при зазначеній концентрації тютюнового диму та обраному часі їх знаходження у закритій камері, є ознаки довготривалої гіпоксії, що проявлялися у щурів акроціанозом, візуальною зміною (збільшення) частоти дихальних рухів та серцевих скорочень (ЧСС).

У контрольних тварин ознак наявності гіпоксії не спостерігалося.

2.3. Визначення в сироватці крові тіоціаніду К

Для визначення ступеня інтоксикації щурів тютюновим димом у порівнянні з контрольними тваринами використовували спектрофотометричний метод визначення кількості головного метаболіту нікотину в сироватці крові - тіоціаніду К (котиніну) за методом G. Giraudi, C. Grillo (1981) [2, 16, 35, 158, 189, 192]. Дослідження сироватки крові щурів-батьків проводилося у лабораторії біохімії Центральної науково-дослідної лабораторії Харківського національного медичного університету за такою схемою :

1) у сухій пробірці зі скляною пробкою змішували 0,25 мл депротеїнізованої сироватки крові та 1 мл ацетатного буфера pH 4,1 (10,8 г $CH_3COONa \cdot 3H_2O$ розчиняли у 24 мл льодяної оцтової кислоти, об’єм доводили до 1 л бідистильованою водою);

2) дану суміш доводили до об’єму 5 мл бідистильованою водою і добре змішували;

3) до 1 мл отриманої суміші додавали 1 мл реагенту К (прозорий фільтрат суміші 1%-вого розчина хлораміна-Т та 0,1%-вого розчина хлористого заліза у співвідношенні 1:1);

4) суміші розчинів у закритих пробірках змішували 20-30 сек;

5) до 1 мл даної суміші додавали 0,4 мл реагенту Р (6 г барбітурової кислоти розчиняли у суміші 30 мл γ-піколіна та 64 мл бідисцильованої води з додаванням 6 мл концентрованої соляної кислоти (d=1,18);

6) перемішували, через 2-5 хв. вимірювали оптичну щільність при λ=605 нм. Вимірювання проводили у кюветах товщиною 1 см на спектрометрі. Стандартні та дослідні проби дивилися проти холостої. Вміст іонів визначали за каліброваним графіком, який будували на основі аналізу стандартних розчинів тіацианіду калію [11, 16].

2.4. Моделюваня груп

Парування самиць проводили в стадії проеструс-еструс. Для визначення дня настання вагітності вранці наступного дня досліджували їхні вагінальні мазки на наявність сперматозоїдів. День наявності сперматозоїдів вважали першим днем вагітності.

Під час парування було сформовано 10 груп:

1. К24 – контрольна група порівняння (тварини виведені з експерименту через 24 год після нанесення механічної рани);
2. К48 – контрольна група порівняння (тварини виведені з експерименту через 48 год після нанесення механічної рани);
3. ПБ24 – обкурювали лише самця, майбутнього батька, цигарками із фільтром (тварини виведені з експерименту через 24 год після нанесення механічної рани);

4. ПМБ24 – обкурювали і самця, і самицю, майбутніх батька та матір, цигарками із фільтром (тварини виведені з експерименту через 24 год після нанесення механічної рани);
5. ПБ48 – обкурювали лише самця, майбутнього батька, цигарками із фільтром (тварини виведені з експерименту через 48 год після нанесення механічної рани);
6. ПМБ48 – обкурювали і самця, і самицю, майбутніх батька та матір, цигарками із фільтром (тварини виведені з експерименту через 48 год після нанесення механічної рани);
7. ВБ24 – обкурювали лише самця, майбутнього батька, цигарками без фільтру (тварини виведені з експерименту через 24 год після нанесення механічної рани);
8. ВМБ24 – обкурювали і самця, і самицю, майбутніх батька та матір, цигарками без фільтру (тварини виведені з експерименту через 24 год після нанесення механічної рани);
9. ВБ48 – обкурювали лише самця, майбутнього батька, цигарками без фільтру (тварини виведені з експерименту через 48 год після нанесення механічної рани);
10. ВМБ48 – обкурювали і самця, і самицю, майбутніх батька та матір, цигарками без фільтру (тварини виведені з експерименту через 48 год після нанесення механічної рани).

Створені експериментальні групи, що моделювали різні подружні пари, де один з членів подружжя курить або курять обидва.

Напередодні природних пологів вагітних самиць розсаджували по одній у клітці. У самиць досліджували стан та тривалість вагітності, кількість щурят у приплоді. Нащадки, батьки яких підлягали дії тютюнової інтоксикації, та нащадки контрольних тварин після народження утримувалися в стандартних умовах віварію.

2.5. Фізіологічні методи дослідження

Для оцінки стану постнатального розвитку кожного приплоду контрольної та експериментальних груп розраховували індекс виживання (ІВ) за формулою [43]:

$$ІВ = \frac{\text{Кількість нащадків, що вижили до 4-го дня}}{\text{Кількість нащадків, що народилися живими}}$$

У нащадків обох статей в постнатальний період розвитку враховували показники, що характеризують їх фізичне дозрівання, а саме:

- день відлипання вушної раковини;
- день появи волосяного покриву;
- день відкриття очей [53].

Для дослідження імуноендокринної відповіді на другому місяці життя у нащадків як контрольної, так і експериментальних груп були зроблені механічні рани (довжина – 10 мм, ширина – 3 мм) на зовнішній поверхні стегна правої задньої кінцівки.

Щурят виводили з експерименту через 24 години та 48 годин після нанесеної механічної рани.

2.6. Виведення тварин з експерименту

Знеживлювання контрольних і піддослідних тварин проводили відповідно до умов евтаназії, зазначених в методичних рекомендаціях МОЗ України та загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах, відповідно до вимог положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986) і норм біомедичної етики, відповідно до закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» [53]. Евтаназію

тварин проводили внутрішньочеревним введенням трьохкратної наркотичної дози етамінала-натрія.

2.7. Гістологічні дослідження

Після евтаназії у нащадків-щурят віком 2 місяці були взяті тимус, надниркові залози та частинини шкіри з механічною раною для вивчення їх морфологічних особливостей. Для визначення абсолютної маси тимуса, надниркових залоз проводили зважування на аналітичних електронних вагах AXIS AN50 (ціна ділення – 0,0001г). У подальшому визначалася відносна маса тимуса та надниркових залоз, що розраховувалася у відношенні до маси тіла тварини. Масу тіла щурів контролювали шляхом зважування тварин на настільних циферблатних вагах ВНЦ-2М (погрішність: ± 2г). Органи та шкіру фіксували в 10%-вому нейтральному формаліні, збезводнювали в спиртах висхідної концентрації та заливали в парафінові блоки. Зрізи товщиною 5-6 мкм забарвлювали гематоксиліном-еозином. Світлову мікроскопію проводили на мікроскопі Zeiss (Німеччина). Морфометрію тимуса, надниркових залоз та частин шкіри щурят здійснювали за допомогою мікроскопа „Біолам" (Російська Федерація) при збільшеннях х100, х400. Мікрофотографування проводилося на мікроскопі "Olympus" (Японія).

У полі зору мікроскопа при збільшеннях х100, х400 аналізували видалені ділянки шкіри. Гістологічний опис доповнено морфометрією – підрахунком кількості лейкоцитів в гнійному ексудаті на площі 950 мкм² та проведенням їх каріометрії. Для вивчення морфофункціональної активності надниркових залоз проведено підрахунок кількості та комп'ютерну каріометрію спонгіоцитів (клітин пучкової зони надниркових залоз) на цифрових зображеннях за допомогою програми, придатної до мікроскопа «Olympus» (Японія), виміряно площу мозкової речовини та ширину клубочкової, пучкової, сітчастої зон за допомогою мікроскопа ЛОМО з окулярмікрометром АМ2-9. У кожному препараті методом випадкової вибірки оцінювали 10 полів зору. У обраних

вибірках досліджували по 30 ядер. Для вивчення морфофункціональної активності тимуса проведено каріометрію епітеліоцитів.

2.8. Визначення рівня кортикостерону у плазмі крові

Забір крові проводили з 10:00 до 12:00 години шляхом декапітації наркотизованих тварин. Кров після забору поміщали в термостат на 15 хв при температурі 36–37 °С. У подальшому її центрифугували впродовж 15 хв. на 500 об/хв. Після центрифугання кров уподовж 30 хв. зберігали у холодильнику при температурі 2–4 °С. Надосадовий шар (плазму) переносили силіконованою піпеткою у силіконовану пробірку. Отриману плазму зберігали в умовах охолодження до – 20 °С.

Рівень кортикостерону в плазмі крові щурів проводили імуноферментним методом відповідно до інструкції фірми-виробника використанням наборів «ELISA Corticosterone DRG» (Germany).

2.9. Гематологічні та біохімічні методи

У нащадків щурів контрольних і експериментальних груп також взято кров для визначення рівня кортикостерону; гематологічних показників: кількості еритроцитів, лейкоцитів, вмісту гемоглобіну; показників гуморального імунітету: циркулюючих імунних комплексів, сіромукоїдів; біохімічних показників: загального білку, білкових фракцій.

Дослідження крові проводилося в лабораторії якості кормів і продукції тваринного походження Інституту тваринництва (м.Харків).

Лейкоцити та загальний білок досліджували за загальноприйнятою методикою [19].

Для отримання ***еритроцитів*** 1 мл крові вносили у пробірку, яка містила 0,4 мл гепарину (концентрація 5000 МО/мл). Еритроцити осаджували шляхом

центрифугування протягом 10 хв при 1000 g, після чого еритроцити двічі відмивали фізіологічним розчином.

Визначення кількості еритроцитів проводили методом підрахунку в розрахунковій камері Горяєва [71]. Для цього кров розводили у 200 разів 3% розчином хлориду натрію. 0,02 мл отриманого розведення змішували з 4 мл 3% розчину хлористого натрію, заповнювали камеру Горяєва. Кількість еритроцитів рахували під малим збільшенням мікроскопа. Проводили перерахунок на 1 мл крові.

Для визначення ***гемоглобіну*** в крові використовували спектрофотометр-46. Спочатку приготували трансформуючий робочий розчин. Вміст флакону з калій залізосиньородистим (10±5) г/л, бікарбонатом натрію (50±2) г/л та ампули з ацетонціангідрином (1 мл) переносили в мірну колбу об'ємом 2000 мл, додавали до мітки дистильовану воду та перемішували. Розчин геміглобінціаніду (150±3) г/л використовували як калібрувальний. 0,02 мл крові обережно перемішували, запобігаючи утворенню піни, з 5 мл трансформуючого розчину, витримували 15 хв і фотометрували проти трансформуючого розчину. Далі вимірювали оптичну щільність калібрувального розчину гемоглобінціаніду проти трансформуючого розчину (оптична щільність відповідала пробі крові з концентраціє гемоглобіну 150 г/л). Достовірність одержуваних результатів контролювали з допомогою контрольних розчинів ціанметгемоглобіну «Солюнорм гемоглобін (Чехія) або «Геміглобинціанід» ПО «Ренам».

Для визначення співвідношень ***білкових фракцій*** у штатив поміщали 7 пробірок (ємністю 10 мл), позначених цифрами «0», «1», «2», «3», «4», «5», «6». У «0» пробірку відміряли 10 мл дистильованої води, а в пробірки «1», «2», «3», «4», «5» - по 5 мл відповідних фосфатних буферів. У «6» пробірку вносили 0,5 мл сироватки, 0,75 мл дистильованої води і 3,75 мл розчину основного фосфатного буферу «О». Вміст пробірки змішували 5-6-ти кратним її перевертанням, уникаючи утворенням при цьому бульбашок повітря. Потім у «1», «2», «3», «4», «5»-ту пробірки переносили по 0,5 мл отриманої суміші, а в

«0» пробірку додавали 1 мл її. Вміст кожної пробірки обережно перемішували і через 15 хв заміряли оптичну щільність Е 5, 4, 3, 2, і 1 розчинів проти розчину з нульової пробірки. Достовірність одержаних результатів контролювалася методом електрофорезу.

Для визначення ***циркулюючих імунних комплексів*** у сироватці крові тварин до 2,5 мл 3,5% ПЕГ додавали 0,1 мл сироватки крові та витримували 18-20 годин при температурі +4°С. Потім центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Осад розчиняли у 5 мл 0,1 N NaOH та дивилися на спектрофотометрі-46 (дейтерієва лампа при 260 і 280 нм). Розрахунок проводили за номограмою (мг/мл).

Сіромукоїди в сироватці крові щурят визначали за Веймером і Мошиним [7]. Для цього до 2 мл фізичного розчину додавали 0,2 мл сироватки крові, далі по крамплям додавали 1 мл хлоридної кислоти. Інкубували 10 хв при кімнатній температурі, потім центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Надосадову рідину переливали у чисті пробірки та додавали 0,5 мл фосфорно-вольфрамової кислоти. Знову центрифугували 10 хв при 3000 об/хв. Осад розчиняли у 3 мл 0,1 N NaOH. Дивилися на спектрофотометрі-46 (дейтерієва лампа при 260 і 280 нм). Розрахунок проводили за номограмою (мг/мл).

2.10. Методи математичної статистики

Достовірність відмінностей між групами, що аналізувалися, оцінювали за допомогою методів параметричної (t-критерій Стьюдента) та непараметричної статистики (критерій Вілкоксона-Манна-Уїтні). Критерієм статистичної вірогідності отриманих результатів було прийнято величини $p \leq 0,05$, $p \leq 0,01$ [73]. Отримані у ході дослідження результати були оброблені за допомогою спеціалізованих статистичних пакетів SPSS 10.0 з функціональними додатками.

Для визначення оцінки впливу різних доз нікотину та смоли, що містяться в цигарках з фільтром та цигарках без фільтру на лейкоцити,

надниркові залози та тимус проведено дисперсійний однофакторний аналіз [6, 73].

2.11. Дисперсійний аналіз досліджуваних показників

Основною метою однофакторного дисперсійного аналізу є оцінка величини впливу конкретного фактора на досліджувану ознаку (відгук). Підготовка до дисперсійного аналізу передбачає формулювання нульової гіпотези про відсутність систематичного впливу досліджуваного фактора (факторів), тобто гіпотези про те, що зміни значень ознаки у порівнюваних вибірках є випадковими, і всі дані дисперсійного комплекса належать до однієї генеральної сукупності [161].

Якщо у процесі дослідження нульову гіпотезу відкидають, то наступним етапом є кількісне оцінювання впливу досліджуваного фактора і побудова довірчих інтервалів для отриманих характеристик. У випадку, коли нульову гіпотезу не можна відкинути, роблять висновок про відсутність впливу. При однофакторному дисперсійному аналізі вихідні дані подають у вигляді дисперсійного комплекса, тобто таблиці, в якій вказують кількість рівнів фактора та кількість спостережень в групі при відповідному рівні фактора (табл. 2.1).

Відповідно до моделі однофакторного дисперсійного аналізу необхідно визначити міжгрупову дисперсію – обумовлену впливом досліджуваного фактора на відгук, – і внутрішньогрупову дисперсію – зумовлену впливом інших факторів. Результати спостережень та обчислення статистичних оцінок зручно подати в упорядкованому вигляді за допомогою таблиці 2.2.

Таблиця 2.1

Розрахункова таблиця для однофакторного аналізу

Ступінь впливу фактора	Спостереження, значення ознаки x	Групові середні	Загальна середня
1	$x_{11}, x_{21}, \ldots x_{n1}$	$\overline{x}_1 = \frac{\sum_{i=1}^{n_1} x_{i1}}{n_1}$	$\overline{x} = \frac{\sum_{i=1}^{n_j}\sum_{j=1}^{p} x_{ij}}{N}$ $N = \sum_{j=1}^{p} n_j$
2	$x_{12}, x_{22}, \ldots x_{n2}$	$\overline{x}_2 = \frac{\sum_{i=1}^{n_2} x_{i2}}{n_2}$	
3	$x_{13}, x_{23}, \ldots x_{n3}$	$\overline{x}_3 = \frac{\sum_{i=1}^{n_3} x_{i3}}{n_3}$	
...	... ...	... ...	
p	$x_{1p}, x_{2p}, \ldots x_{np}$	$\overline{x}_p = \frac{\sum_{i=1}^{n_p} x_{ip}}{n_p}$	

Таблиця 2.2

Розрахункова таблиця для однофакторного аналізу

Вид варіації ознаки	Сума квадратів відхилень	Число степенів вільності	Статистична оцінка дисперсії	F^*
Внутрішньогрупова (випадкова)	$\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{p}(x_{ij}-\bar{x})^2$	$N-p$	S_1^2	$F^* = \frac{S_2^2}{S_1^2}$
Міжгрупова (факторна)	$\sum_{j=1}^{p} n_j(\overline{x_j}-\bar{x})^2$	$p-1$	S_2^2	
Загальна	$\sum_{i=1}^{n}\sum_{j=1}^{p}(x_{ij}-\bar{x})^2$	$N-1$	S^2	

Для того щоб оцінити вплив тютюнового диму (фактору) на лейкоцити і надниркові залози (величину), загальну вибіркову дисперсію ділили на дві частини (факторну $S^2_{ф}$ та остаточну $S^2_{ост}$). З метою оцінки впливу тютюнового диму на лейкоцити розраховували величину:

$$\mathbf{F} = \frac{\mathbf{S^2_{ф}}}{\mathbf{S^2_{ост}}}.$$

Так як, співвідношення двох вибіркових дисперсій $s^2_ф$ і $s^2_{ост}$ розподілено за законом Фішера-Снедекора, то отримане значення $f_{набл}$ порівнювали зі значенням функції розподілу:

$$F = \frac{S^2_ф}{S^2_{ост}}.$$

Для розрахунків використовували формули з табл. 2.1., 2.2.

Визначали факторну і остаточну дисперсію.

Якщо величина факторної дисперсії була більше величини остаточної дисперсії, стверджували, що фактор, а саме тютюновий дим впливає на величину, тобто кількість лейкоцитів у механічній рані нащадків та надниркові залози.

Однофакторний дисперсійний аналіз здійснювали за допомогою Microsoft Excel-2007.

Висновки до розділу 2

У даному розділі було охарактеризовано використану у дослідженнях методику моделювання хронічної тютюнової інтоксикації; спектрофотометричний аналіз вмісту тіоціаніду К - котиніну в сироватці крові щурів; фізіологічні методи вивчення поведінки тварин під час обкурювання, спостереження за зовнішніми проявами дихання та частотою серцевих скорочень, встановлення строків постнатального розвитку нащадків щурів; методи оцінки гематологічних показників крові; імуноферментний метод визначення кортикостерону; препаративні методи отримання гістологічних препаратів; біохімічні методи аналізу крові; каріометричний метод оцінки площі ядер епітеліоцитів тимуса, спонгіоцитів пучкової зони надниркових залоз, лейкоцитів у механічному пошкоджені шкіри та методи статистичного аналізу отриманих результатів. Дані методи були використані у власних дослідженнях, представлених у роботах [121-131, 243].

РОЗДІЛ 3

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ

3.1. Оцінка формування хронічної тютюнової інтоксикації у щурів

Для з'ясування віддалених наслідків батьківського куріння на стан тимуса, надниркових залоз, механічної рани і показники крові їхніх нащадків нами було проведено обкурювання батьків-щурів впродовж 51 доби. Для встановлення наявності хронічної тютюнової інтоксикації у батьків-щурів у крові визначали вміст головного метаболіту нікотину – котиніну. Визначення в сечі нікотину та котиніну є незаперечним доказом факту активного або пасивного куріння [173, 193].

Результати досліджень показали, що у піддослідних тварин концентрація котиніну була вірогідно більшою у порівнянні з контрольною групою. Так, у тварин, що підлягали дії тютюнового диму цигарками з фільтром (група ПР) концентрація котиніну становила 8,12±0,42 мг/л ($p \leq 0,05$), а у тварин, які підлягали дії тютюнового диму цигарками без фільтра (група В) – 8,22±0,57 ($p \leq 0,05$) мг/л (рис.3.1).

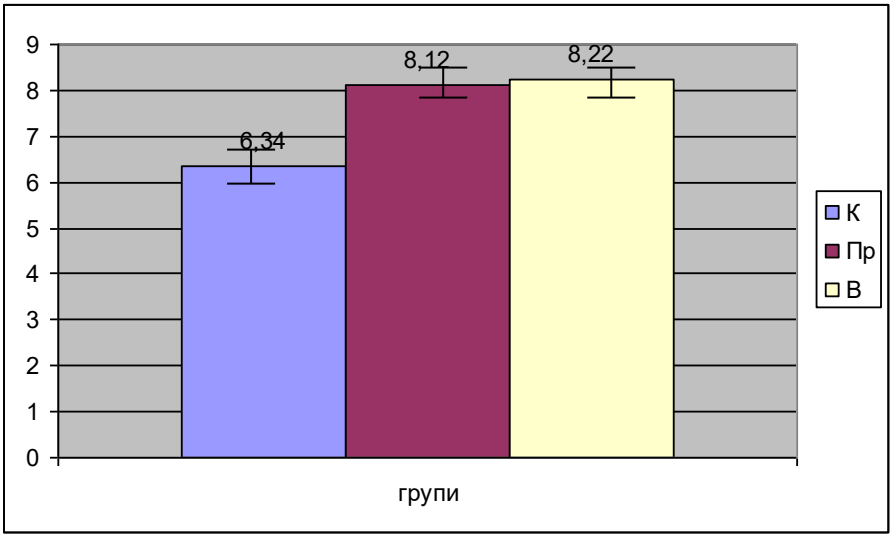


Рис. 3.1. Концентрація котиніну (мг/л) у сироватці крові щурів експериментальних та контрольної груп.

Наявність котиніну в організмі відбувається й при вживанні овочів (G. Giraud, C. Grillo, 1981 [192], які містять ціаногенні глюкозиди. Тому у сироватці крові контрольних тварин також виявлено наявність котиніну, проте його концентрація статистично значуще менше, ніж у тварин експериментальних груп (див. рис. 3.1).

Зміна у поведінці тварин під час обкурювання у закритій камері є хоча й непрямим, проте наглядним проявом тютюнової інтоксикації.

Під час дослідження за поведінкою щурів під впливом тютюнового диму виявлено, що впродовж перших 5-ти днів обкурювань у тварин спостерігали явні ознаки тривоги – вони хаотично пересувалися по камері, групувалися в куті, протилежному подачі тютюнового диму. Через 4-5 хвилин після нагнітання тютюнового диму тварини були нерухомими, очі у них були закритими, носи схованими від диму. Посиленими у піддослідних тварин були вегетативні реакції, що проявлялися збільшенням дефекацій та урінацій. Означені прояви поведінки щурів свідчать про високий рівень у них страху та стресованості на дію тютюнового диму. У контрольних тварин, яких також розміщували у закритій камері без нагнітання тютюнового диму, рухова активність у перші дні досліджень через 1-3 хвилин відновлювалася.

Крім змін у поведінці тварин, що підлягали хронічній дії тютюнового диму, відмічали синюшність вушних раковин (ознаки гіпоксії), які поступово червоніли після закінчення обкурювання. Також у них візуально збільшувалися частота дихальних рухів, серцевих скорочень та грумінг. У контрольних тварин не спостерігали збільшення частоти дихальних рухів та серцевих скорочень.

З 5-го дня дослідження у щурів, особливо у самиць, з’явилися ознаки збудження і підвищеної рухової активності з яскраво вираженою орієнтовно-дослідницькою реакцією.

Через 2 тижні тварини знаходячись у камері, в яку нагнітався тютюновий дим, не проявляли тривоги, вільно пересувалися, що є свідченням їхньої адаптації до компонентів тютюнового диму. На четвертому тижні дослідження тварини вже не ховали носи та піднімалися на задні лапи у місці концентрації

тютюнового диму, що може бути непрямим доказом формування у них залежності до тютюнового диму. Аналогічна поведінка тварин була характерною і в інших дослідженнях [74].

Отже, поведінка тварин, що підлягали обкурюванню тютюновим димом, прояви їх вегетативних реакцій та статистично значуще підвищення вмісту головного метаболіту нікотину – котиніну у сироватці крові щурів, у порівнянні з контрольною групою, є безсумнівним доказом хронічної інтоксикації тютюновим димом піддослідних тварин.

3. 2. Оцінка фізіологічних параметрів різного рівня у нащадків, батьків яких обкурювали цигарками з фільтром

3. 2.1. Фізичний розвиток нащадків

Одним із завдань дослідження було вивчення індексу виживання (ІВ) та фізичного розвитку нащадків за строками їх біологічних ознак, таких як відлипання вушної раковини, поява та генералізований ріст волосяного покриву, відкриття очей.

Результати спостереження показали, що у тварин контрольної групи нащадки народжувалися живими на 21-23 добу, що відповідає даним літератури [43]. Народжених мертвими або з потворствами серед нащадків контрольної групи не відмічалося.

У тварин груп ПБ, де обкурюванню від цигарок з фільтром підлягав лише батько-самець, і ПМБ, де обкурюванню підлягали і батько-самець, і мати-самиця, щурята також народжувалися живими, без потворств, але їхні строки народження є дещо пізнішими (24-25 доба).

Проте, необхідно зауважити, що у групі ПМБ, де обкурювалися і самець, і самиця, народилося 10 мертвих щурят, що становить 24% від загальної кількості народжених, з них 4 – самців та 6 самиць.

При визначенні ІВ враховується кількість нащадків, що вижили на 4-й день (див. формула 1). У контрольній групі, де батьки не обкурювалися, тільки 2,7% не вижили на 4 добу, з них 1 самець та 1 самиця. ІВ щурят цієї групи є найвищим (табл. 3.1).

Таблиця 3.1.

Показники виживання нащадків щурів

Групи	Загальна кількість нащадків, що народилися, особин	Кількість живих нащадків до 4-го дня, особин	Індекс виживання
К (n=7)	73 44 ♂; 29 ♀	71 43 ♂; 28 ♀	0,97
ПБ (n=8)	83 36 ♂; 47 ♀	78 33 ♂;45 ♀	0,94
ПМБ (n=4)	41 18 ♂; 23 ♀	29 13 ♂; 16 ♀	0,71

Примітка: n – кількість приплодів

У групі, де обкурюванню підлягав лише самець, на 4-у добу не вижило 6,4% щурят, з них 3 самці та 2 самиці, індекс виживання становить 0,94.

На 4-й день постнатального розвитку кількість щурят, що не вижили в групі ПМБ, де обкурювалися і самець, і самиця, становила 41,4% від загальної кількості народжених. ІВ у цій групі є найнижчим і суттєво відрізняється від контрольної (див. табл. 3.1). Спостереження за фізичним розвитком нащадків-щурят контрольної групи показало, що відлипання вушної раковини, поява волосяного покриву, відкривання очей відбуваються згідно фізіологічним нормам розвитку [42].

У нащадків-щурят, де обкурюванню підлягав лише самець (ПБ), терміни покриття волосяним покривом, відкривання очей не відрізняються від щурят контрольної групи. Проте, відлипання вушної раковини у нащадків цієї групи відбується раніше на 3,25±0,7 добу, тоді як контрольній групі на 4,25±0,5 добу (табл. 3.2).

Таблиця 3.2.

Маркери постнатального фізичного розвитку нащадків щурів

Групи	Біологічна ознака		
	Відлипання вушної раковини, доба	Покриття волосяним покривом, доба	Відкривання очей, доба
К (n=71)	4,25±0,5	10,0±0,7	16,5±0,9
ПБ (n=78)	3,25±0,7, p≤ 0,05	9,4±0,5	16,0±0,7
ПМБ (n=29)	3,25±0,7, p≤ 0,05	8,9±0,8, p≤ 0,05	14,25±0,9, p≤ 0,05

Примітка: n – кількість нащадків

p - вірогідність різниці у порівнянні з контрольною групою, при p≤0,05

Слід відмітити, що у щурят групи ПМБ, де обкурювалися і самець, і самиця, відлипання вушної раковини, поява волосяного покриву, відкривання очей відбувається статистично значуще раніше у порівнянні з контрольною групою (див. табл. 3.2).

Таким чином, хронічна тютюнова інтоксикація батьків цигарками з фільтром призводить до зниження індексу виживання нащадків та до скорочення строків їхнього фізичного розвитку, особливо у групі, де пасивному обкурюванню підлягали і самець, і самиця (група ПМБ).

3.2.2. Зміни морфофункціонального стану тимуса

Тимус є одним із головних імунокомпетентних органів в ранній період онтогенезу, тому морфофункціональні зміни тимуса є важливим показником імунної відповіді організму.

Маса тимуса у нащадків піддослідних груп статистично значуще збільшується. Так, у щурят групи, де обкурювався лише самець (ПБ24) на 24 год після нанесення механічної рани маса тимуса збільшується на 29% (p≤0,01).

У нащадків груп, де обкурюванню підлягали самець і самиця, на 24 год (ПМБ24) після нанесення механічної рани маса тимуса збільшується на 59%, а на 48 год (ПМБ48) – на 35%. Тільки у нащадків групи, де обкурювався самець (ПБ48) на 48 год після нанесення рани маса тимуса не відрізнялася від контрольної (табл. 3.3)

Таблиця 3.3.

Абсолютна маса тимуса (г), відносна маса тимуса (г) та площа ядра епітеліоцита тимуса (мкм²), батьки яких підлягали обкурюванню цигарками з фільтром

групи / показники	К 24 (n 5)	ПБ24 (n 5)	ПМБ24 (n 7)	К 48 (n 5)	ПБ48 (n 6)	ПМБ48 (n 10)
Абсолютна маса тимуса (г)	0,12±0,01	0,17±0,02, p≤0,01	0,29±0,06, p≤0,01	0,22±0,02	0,21±0,02	0,34±0,02, p≤0,01
Відносна маса тимуса (г)	0,002±0,001	0,002±0,001	0,003±0,001, p≤0,01	0,002±0,001	0,002±0,001	0,003±0,001 p≤0,01
Площа ядер (мкм²)	11,16±0,18	11,13±0,49	13,03±0,58, p≤0,01	10,02±0,01	12,07±0,61, p≤0,01	13,43±0,53, p≤0,01

Примітка: n – кількість нащадків

p - вірогідність різниці у порівнянні з контрольною групою, при p≤0,01

Відносна маса тимуса збільшується на 24 год і на 48 год після нанесення механічної рани (ПМБ24, ПМБ48) на 50% (p≤0,01) у нащадків груп, де обкурюванню підлягали самець і самиця порівняно з контрольними (К24, К48) та референтними значеннями (див. табл. 3.3). У нащадків груп, де обкурювався лише самець, відносна маса тимуса не відрізнялася від контрольних значень.

Збільшення площі ядер епітеліоцитів спостерігали у нащадків на 48 год (ПБ48) після нанесення механічної рани на 21% (p≤0,01). У щурят групи, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягали і самець, і самиця (ПМБ24), на 24 год після нанесення механічної рани площа ядер епітеліоцитів збільшується на

17% ($p \leq 0,01$), а на 48 год після нанесення механічної рани у нащадків щурів групи, де обкурювалися і самець, і самиця (ПМБ48), площа ядер епітеліоцитів збільшилася на 34% ($p \leq 0,01$) (див. табл. 3.3).

У нащадків групи, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягав лише самець на 24 год після механічної рани (ПБ24) статистично значущих змін у морфофункціональній структурі тимуса порівняно з контрольною групою К24 не встановлено.

3.2.3. Зміни морфофункціонального стану надниркових залоз

Відомо, що одними з головних проявів тривалих стресів є зрушення в імунній та нейроендокринній системах [86, 87, 131], а першими ознаками стресованності є морфофункціональні зміни надниркових залоз.

У нащадків групи ПБ24, де обкурюванню підлягав лише самець-«батько», на 24 год після механічного пошкодження шкіри, відносна маса надниркових залоз порівняно з з групою К24 зменшується на 25% ($p \leq 0,01$). Менш виражені аналогічні зміни простежуються і у нащадків групи ПБ48 на 48 год після нанесення механічної рани: відносна маса надниркових залоз порівняно з групою К48 зменшується на 23%. Проте статистично значущої різниці не виявлено.

Слід відзначити, що відносна маса надниркових залоз групи ПМБ24 порівняно з групою К24 збільшується на 50% ($p \leq 0,01$), а у групі ПМБ48 порівняно з групою К48 – на 12% ($p \leq 0,01$) (табл. 3.4).

Разом з тим, у піддослідних групах виявлено статистично значуще збільшення ширини клубочкової, сітчастої та пучкової зон надниркових залоз, а також площі мозкової речовини у порівнянні з контрольними групами (див. табл. 3.4).

Таблиця 3.4.

Абсолютна маса, відносна маса, ширина зон кори (мкм) та площа мозкової речовини (мм²) надниркових залоз нащадків, батьки яких підлягали обкурюванню цигарками з фільтром

Групи / Показники	К24 (n 5)	ПБ24 (n 5)	ПМБ24 (n 7)	К48 (n 5)	ПБ48 (n 6)	ПМБ48 (n 10)
Аболютна маса (г)	0,01± 0,001	0,02± 0,001	0,02± 0,001	0,01± 0,001	0,02± 0,001	0,02± 0,001
Відносна маса (г)	0,016± 0,001	0,012± 0,001, p≤0,01	0,024± 0,001, p≤0,01	0,026± 0,001	0,020± 0,001	0,029± 0,001, p≤0,01
Клубочкова зона (мкм)	67,78±3,90	77,78±3,24, p≤0,01	77,94±3,98, p≤0,01	72,50±1,29	77,50±3,75, p≤0,01	66,58±3,51
Пучкова зона (мкм)	353,4413,19	262,27± 12,16, p≤0,01	406,88± 16,73, p≤0,01	362,19± 12,46	239,50±11, 04, p≤0,01	411,58± 20,46, p≤0,01
Сітчаста зона (мкм)	261,18±8,05	337,50± 16,84, p≤0,01	305,31± 15,22, p≤0,01	279,72± 8,81	282,0± 14,67	264,21± 13,69
Мозкова речовина (мм²)	0,25±0,07	0,26±0,04	0,47±0,02 p≤0,01	0,29±0,01	0,22±0,07 p≤0,01	0,63±0,03 p≤0,01

Примітка: n – кількість нащадків

p - вірогідність різниці у порівнянні з контрольною групою, при p≤0,01

У щурят піддослідних груп гістологічна структура надниркових залоз суттєво відрізняється від контрольної. У нащадків груп, батьки яких підлягали обкурюванню тютюновим димом від цигарок з фільтром статистично значуще збільшується ширина клубочкової зони у порівнянні я з групами контролю: у групах ПБ24 і ПМБ24 – на 15%, у групі ПБ48 – на 7%. В групі ПМБ48 цей показник майже не відрізнявся від контрольної.

Ширина пучкової зони в групах, де пасивному курінню підлягали лише батьки-самці, зменшується у групі ПБ24 на 26% (p≤0,01), а в групі ПБ48 – на

34% ($p \leq 0,01$) у порівнянні з контрольними групами. У нащадків груп, де пасивному курінню підлягали і мати, і батько (ПМБ24, ПМБ48) відбуваються протилежні зміни – ширина пучкової зони їхніх надниркових залоз збільшується відповідно на 15% ($p \leq 0,01$) та 14% ($p \leq 0,01$), (див. табл. 3.5) порівняно з контрольними значеннями.

Сітчаста зона надниркових залоз збільшується у нащадків груп ПБ24 та ПМБ24 на 29% ($p \leq 0,01$) та 17% ($p \leq 0,01$), відповідно. На 48 годину після нанесення механічної рани статистично значущих відмінностей у пучковій зонві не виявлено (див. табл. 3.4).

У нащадків груп, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягав лише самець (ПБ24), на 24 год після нанесення механічної рани площа мозкової речовини не відрізняється від контрольної (див. табл. 3.4).

На 48 год спостереження за рановим процесом у нащадків групи, де обкурювався лише самець (ПБ48), площа мозкової речовини у щурят даної групи статистично значуще зменшується 25% (див. табл. 3.4) порівняно з контрольними значеннями.

У нащадків груп, де обкурювалися самець і самиця, на 24 год після нанесення механічної рани (ПМБ24), площа мозкової речовини надниркових залоз статистично значуще збільшується на 88% (див. табл. 3.4).

На 48 год після нанесення рани у нащадків групи, де обкурювалися самець і самиця (ПМБ48), площа мозкової речовини надниркових залоз статистично значуще збільшується в два рази ($p \leq 0,01$), (див. табл. 3.4).

У пучковій зоні надниркових залоз проводився підрахунок кількості спонгіоцитів, де відбувається синтез основних глюкокортикоїдів (у щурів – кортикостерон).

У групах, де обкурювався лише самець, і на 24 год (ПБ24), і на 48 год (ПБ48) після нанесення механічної рани, кількість спонгіоцитів статистично значуще зменшується на 28% ($p \leq 0,01$) та 23% ($p \leq 0,01$), відповідно, порівняно з контрольними групами К24, К48. Проте, у групі, де хронічній тютюновій інгаляції підлягали самець і самиця (ПМБ24) на 24 год після нанесення

механічної рани цей показник збільшується на 17% (p≤0,01) і складає 22,56±1,26 екземплярів (p≤0,01), тоді як у контрольній групі (К24) – 19,22±0,86 екземплярів. У пучковій зоні групи ПМБ48 на 48 год після нанесення рани відсутні ознаки гіперплазії, що підтверджувалося відсутністю різниці кількості клітин у порівнянні з контрольною групою (табл. 3.5).

Таблиця 3.5.

Кількість спонгіоцитів (S=928 мкм²) та їх каріометричні показники (мкм²) пучкової зони надниркових залоз, батьки яких підлягали обкурюванню цигарками з фільтром

Групи / Показники	К24 (n 5)	ПБ24 (n 5)	ПМБ24 (n 7)	К48 (n 5)	ПБ48 (n 6)	ПМБ48 (n 10)
кількість спонгіоцитів (екз.)	19,22±0,86	13,89±0,77, p≤0,01	22,56±1,26, p≤0,01	18,56±0,73	14,30±0,52, p≤0,01	19,10±0,71
площа ядра (мкм²)	17,04±0,74	20,56±0,63, p≤0,01	17,58±0,50	17,39±0,59	19,98±0,76, p≤0,01	16,78±0,62

Примітка: n – кількість нащадків

p - вірогідність різниці у порівнянні з контрольною групою, при p≤0,01

Площа ядер спонгіоцитів пучкової зони статистично значуще збільшується у нащадків, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягав лише самець (ПБ24, ПБ48). У групі, де щурят виводили з експерименту на 24 год після нанесення лінійного пошкодження шкіри (ПБ24) площа ядер спонгіоцитів збільшується на 21% (p≤0,01), а у групі, де щурят виводили з експерименту на 48 год (ПБ48) після нанесення механічної рани площа ядер спонгіоцитів збільшується на 10% (p≤0,01). У групах, де обкурювалися і самець, і самиця (ПМБ24, ПМБ48) площа ядер спонгіоцитів не відрізнялася від контрольних значень (К24, К48) (див.табл. 3.5).

У пучковій зоні контрольної групи не виявлено осередків цитолізу, які наявні в групах ПБ24, ПБ48 (відповідно рис.3.2, рис. 3.3).

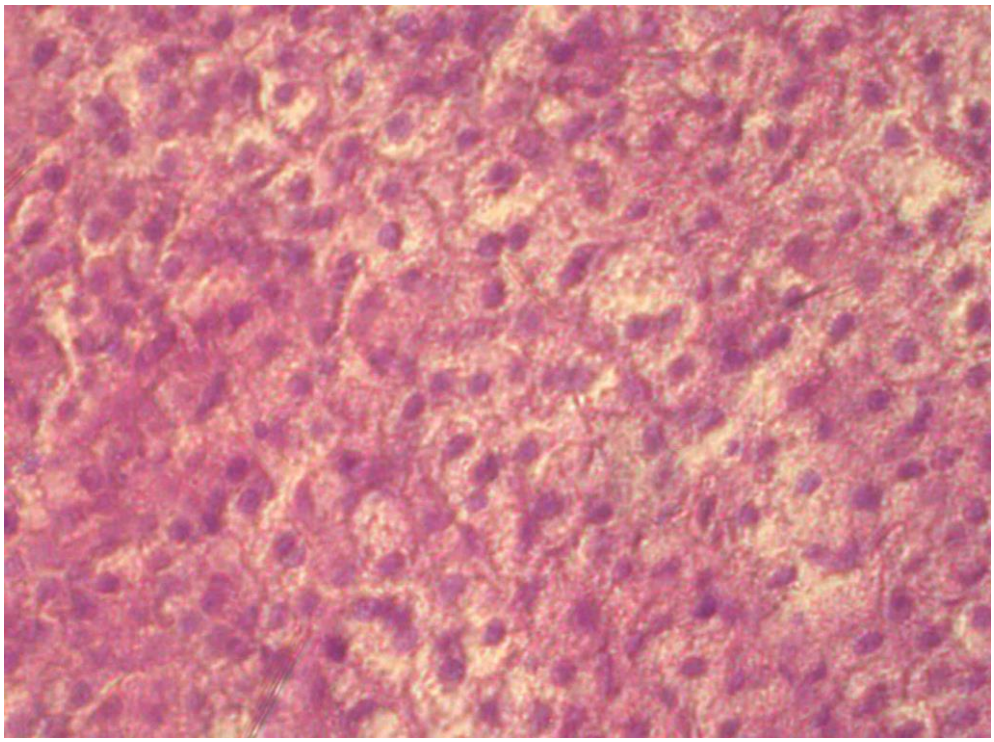


Рис.3.2. Пучкова зона кори надниркових залоз тварин групи К24. Спонгіоцити мають темнувате округле ядро і різного ступеня вакуалізовану цитоплазму. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення х 400.

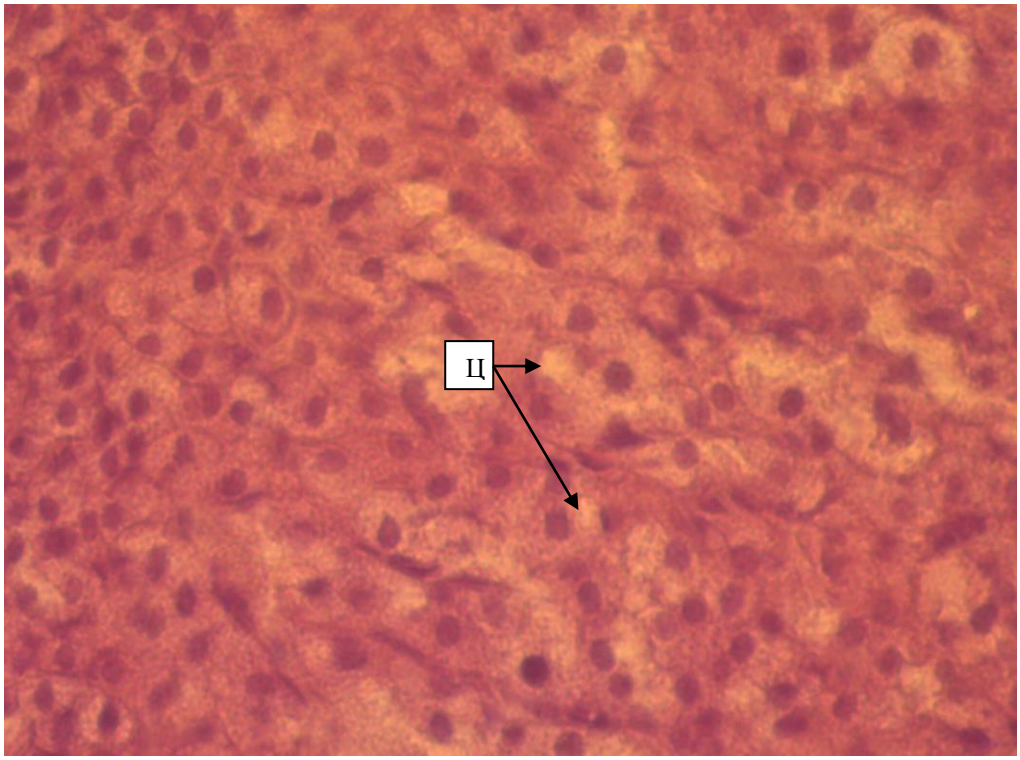


Рис. 3.3. Пучкова зона кори надниркових залоз тварин групи ПБ24. Укрупнення ядер спонгіоцитів, поява ділянок цитолізу (Ц). Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення х 400.

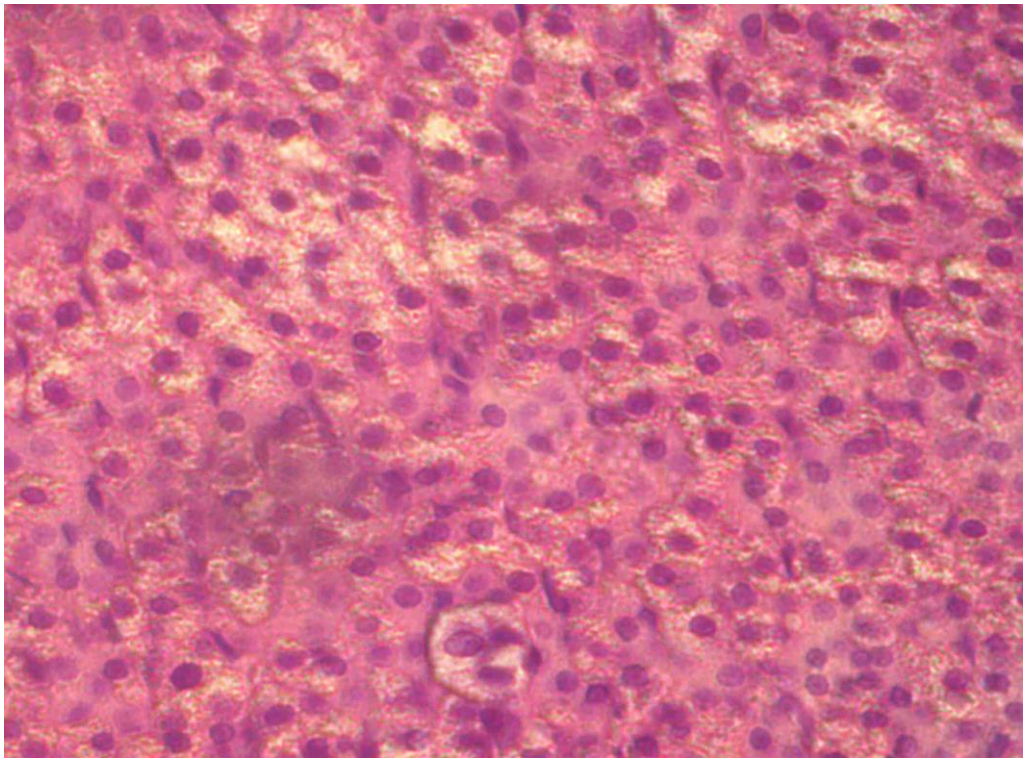


Рис.3.4. Пучкова зона кори надниркових залоз тварин групи ПМБ24. Гіперплазія спонгіоцитів. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення х 400.

Виявлена гіперплазія пучкової зони надниркових залоз у нащадків групи ПМБ24 (обкурюванню підлягали і мати і батько) (див. табл. 3.4, рис. 3.4) є проявом компенсаторно-пристосувальних реакцій у відповідь на хронічну тютюнову інтоксикацію батьків.

Відомо, що підвищений рівень кортикостерону зменшує запальну реакцію, що встановлено ще за часів Г. Сельє. У нашому дослідженні виявлено, зменшення рівня кортикостерону на 48 годину у щурят контрольної групи порівняно з рівнем кортикостерону на 24 годину, що було адекватною відповіддю на зменшення рівня больового стресу (механічна рана) і підтверджено в інших дослідженнях (рис. 3.5).

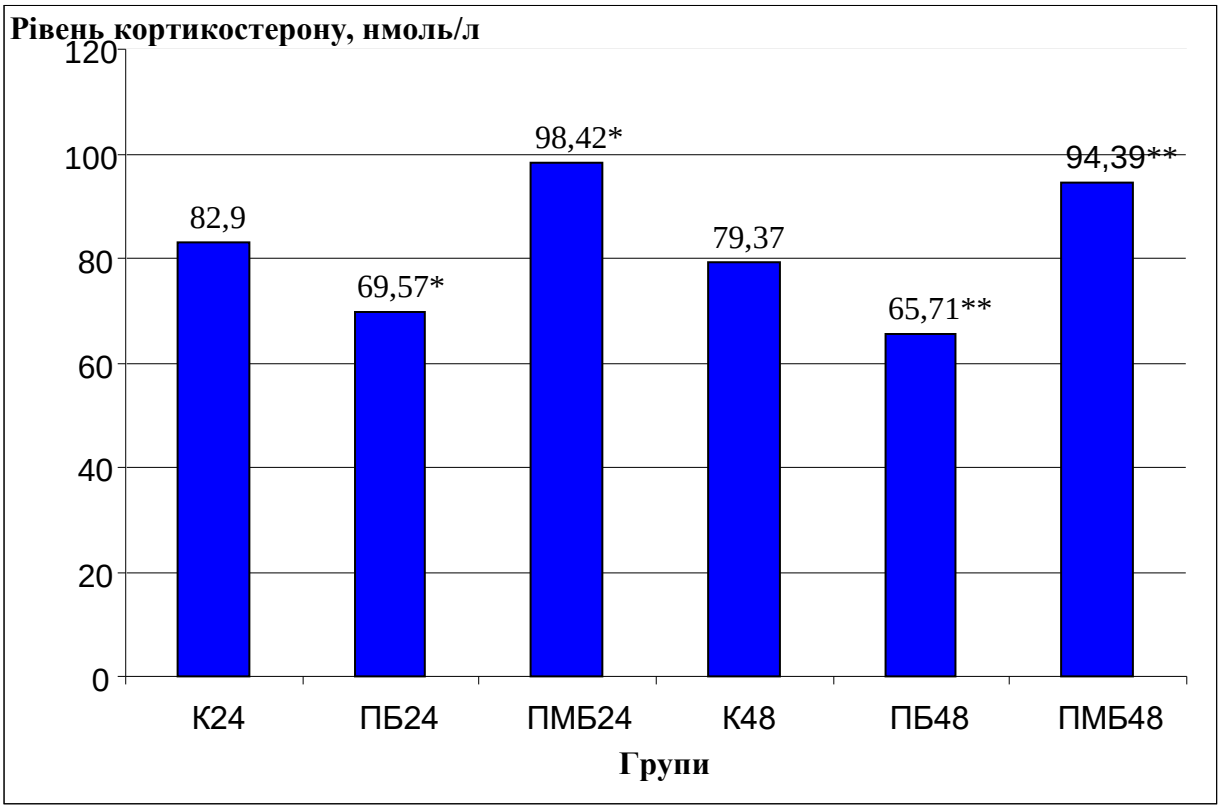


Рис.3.5. Рівень кортикостерону в плазмі щурів, батьки яких обкурювалися цигарками з фільтром, через 24 год та 48 год після нанесення механічної рани; *– вірогідність різниці порівняно з групою К24, при $p \leq 0,05$, ** – вірогідність різниці порівняно з групою К48, при $p \leq 0,05$.

У нащадків-самиць щурів, де цигарками з фільтром обкурювався тільки батько (ПБ24, ПБ48), спостерігали зниження рівня кортикостерону у плазмі крові на 16% (≤0,05) та 18% (≤0,05) у порівнянні з групами К24 і К48 (див. рис.3.5). Зменшення рівня кортикостерону у нащадків-самиць щурів груп ПБ24, ПБ48 відбувалося на тлі зменшення ширини пучкової зони.

Отже, зміни у морфофункціональному стані надниркових залоз у нащадків щурів при інтоксикації їхніх батьків тютюновим димом від цигарок з фільтром, проявляються в залежності від обкурювання тільки самця-«батька», або обкурювання обох батьків.

3.2.2. Стан механічної рани нащадків

Для вивчення ранового процесу у нащадків-щурят, батьки яких обкурювалися тютюновим димом, зроблено механічний розріз шкіри.

Результати досліджень показали, що через 24 години після нанесення механічної рани у нащадків контрольної групи (К24) відмічається наявність дефекту овальної форми покритий струпом. При мікроскопії країв і дна рани виявлена глибока зона некрозу дерми і м'язового шару із зникненням ядер міоцитів і фрагментацією м'язових волокон. Інтерстицій набряклий і дифузно інфільтрований нейтрофільними гранулоцитами із формуванням невеликих ділянок повного розплавлення тканин. Підрахунок кількості лейкоцитів у фіксованій площі зрізу (S=950 мкм²) дозволив об'єктивно оцінити щільність клітинних тіл у гнійному ексудаті, що становила 45,25±1,23 екземплярів. Крім того, необхідно відмітити, що зона запалення в дермі набагато ширша, ніж зовнішній дефект шкіри. Епідерміс навколо рани потовщений, ядра епітеліоцитів набули більш округлої форми, що свідчить про початок розвитку регенеративного процесу, а саме проліферації епітеліоцитів (рис.3.6).

У нащадків групи, де обкурювався самець (ПБ24), через 24 години після нанесення рани струп відсутній. Порівняно з контрольною групою привертає увагу більш виражений набряк м'язового шару біля рани і менш виражена інфільтрація дерми нейтрофілами (рис.3.7).

На тлі розвитку геморагічного просякання дерми епідерміс навколо дефекту пронизаний нейтрофільними гранулоцитами. Щільність клітинних тіл в гнійному ексудаті становила 30,43±1,84 екземплярів ($p<0,05$).

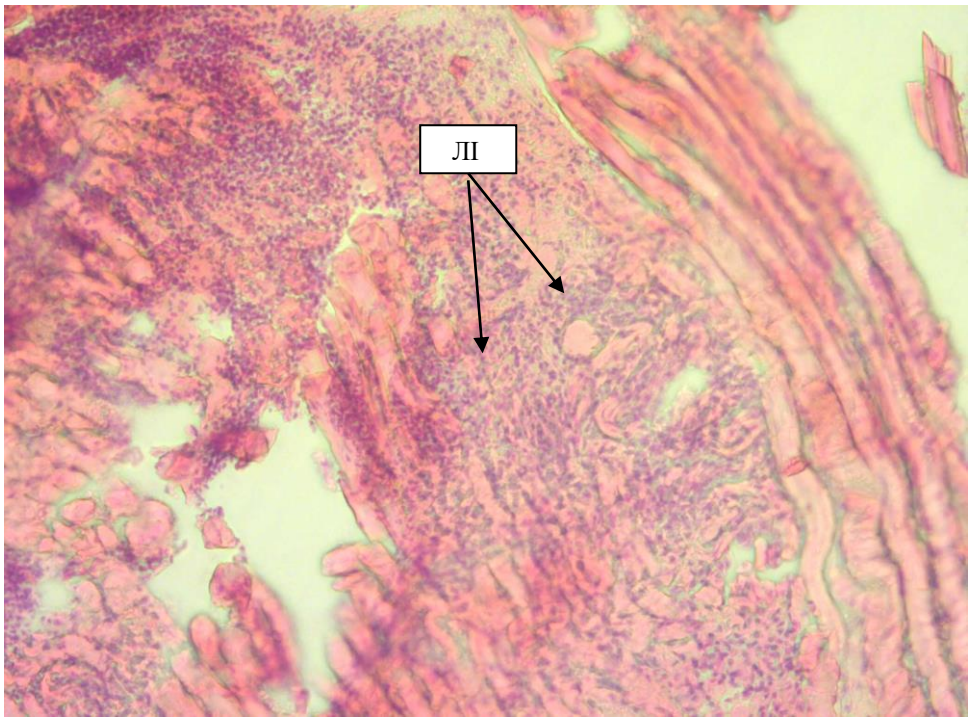


Рис.3.6. Некротизована тканина із рани щурят контрольної групи на першу добу (К24). М’язові волокна у стані некрозу. Лейкоцитарна інфільтрація (ЛІ) розміщена дифузно. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення х 100.

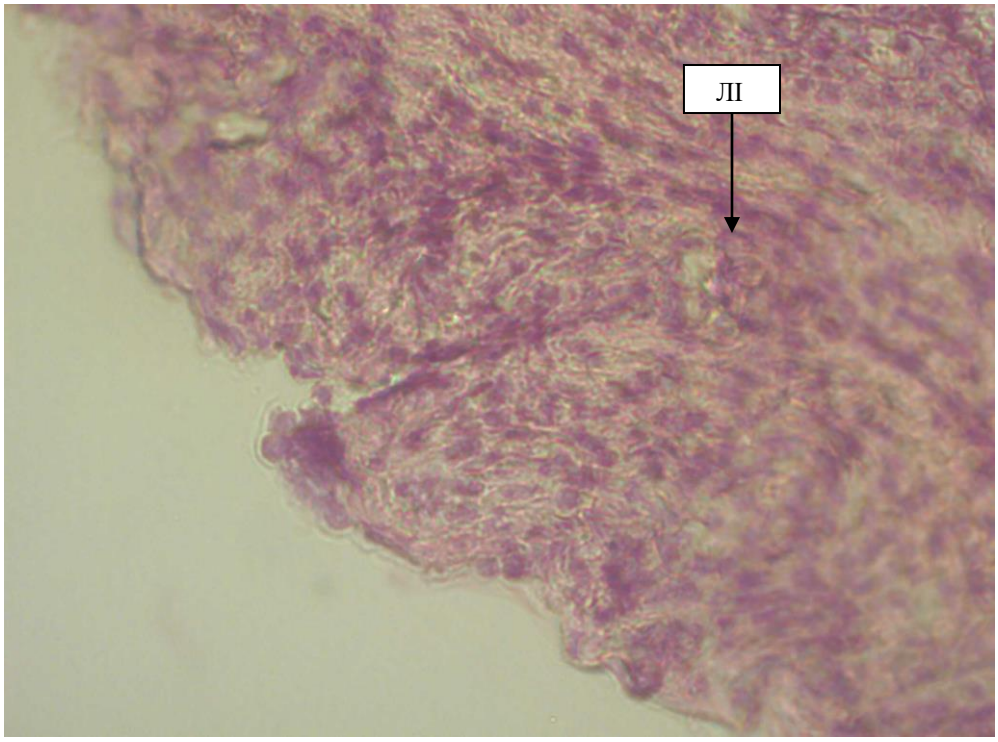


Рис.3.7. Деепітелізована ділянка рани тварини групи ПБ24 через добу після пошкодження. Не густа лейкоцитарна інфільтрація (ЛІ) тканин. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення х 400.

Більш виражене почервоніння навколо ран та відсутність струпу відмічено у щурят, народжених від пари, де тютюновій інтоксикації підлягали самець і самиця (ПМБ24). По краям надрізу під епідермісом, далеко від рани, спостерігається розпад дерми. На поверхні епідермісу – фібринова маса. Гнійне запалення дерми і м'язового шару виглядає більш багатоклітинно, у порівнянні з групою К24. Відмічається часте дифузне просякання еритроцитами з відкладенням гемосидерину та формування об'ємного скупчення некротизованої тканини, інфільтрованої нейтрофілами в глибині дефекту, що може бути пояснене більш інтенсивним гістолізом (рис.3.8).

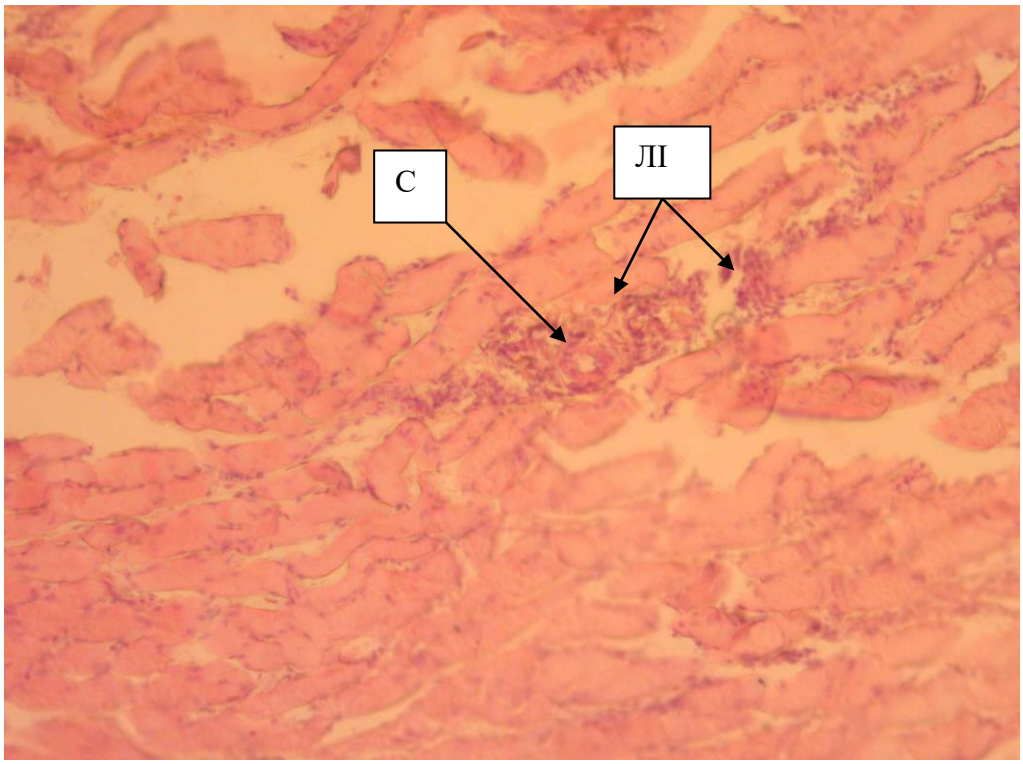


Рис.3.8. Периферія рани на деякому віддаленні у нащадків групи ПМБ24. Спостерігається формування лейкоцитарної інфільтрації (ЛІ) в м'язову тканину, що прогресує біля судини (С). Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення х 100.

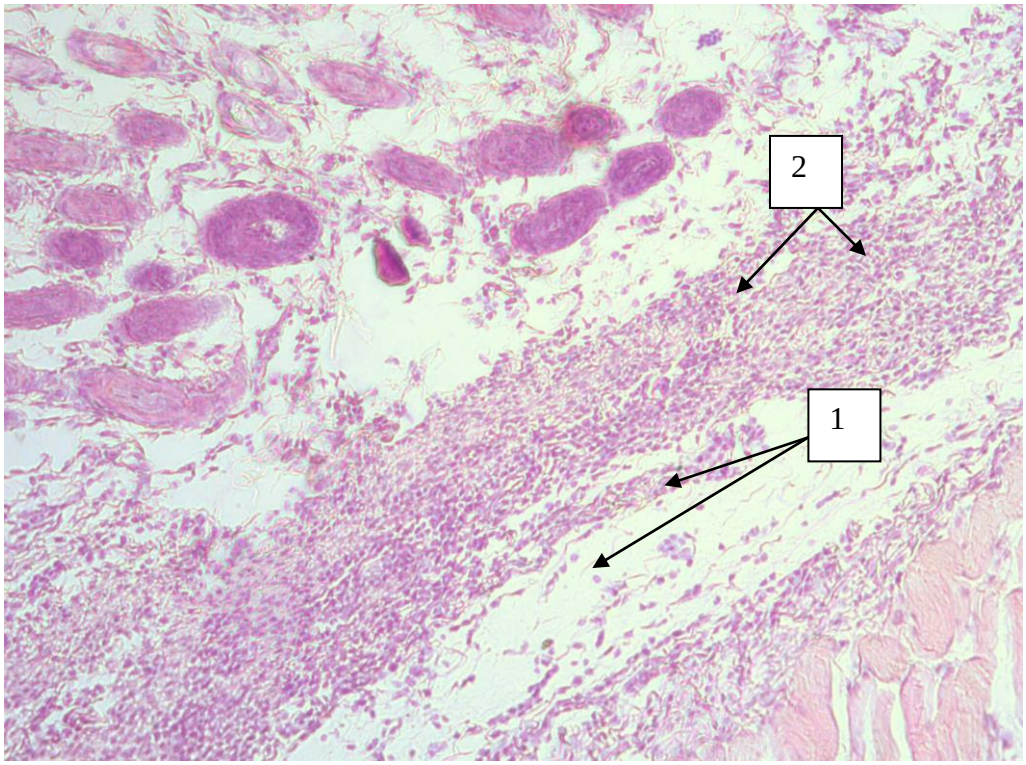


Рис.3.9. Край рани нащадків контрольної групи на 2 добу (К48). Виражений набряк (1) і лейкоцитарний ексудат (2). Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення х 100.

Тканина навколо якщо і збереглася, то під епідермісом набряк, а колаген у стані дистрофії та загибелі. В нижче розміщених волокнах поперечно-смугастої мускулатури видно смугу гнійного запалення. Щільність клітинних тіл в гнійному ексудаті становила 37,88±1,14 екземплярів.

Дуже васкуляризована грануляційна тканина через 48 год відмічається у нащадків, де обкурювався лише самець (ПБ48). Порівняно з групою К48 наявний струп. Під струпом видно грануляційну тканину, а нижче ділянка гнійного запалення. Кількість нейтрофілів складала 45,47±2,44 екземплярів ($p<0,05$).

Більш широка порожнина, заповнена гнійним ексудатом, спостерігається у нащадків через 48 год, де обкурювалися самець і самиця (ПМБ48). Грануляційна тканина навколо рани мало розвинена. По перифирії, де є епітелій, сосочковий шар дерми має сильний набряк. Колаген втратив забарвлення та руйнується. Навколо рани не сформувалася грануляційна

тканина. Ділянки рани просякнені гноєм, є ділянки прогресування за типом флегмони (рис.3.10).

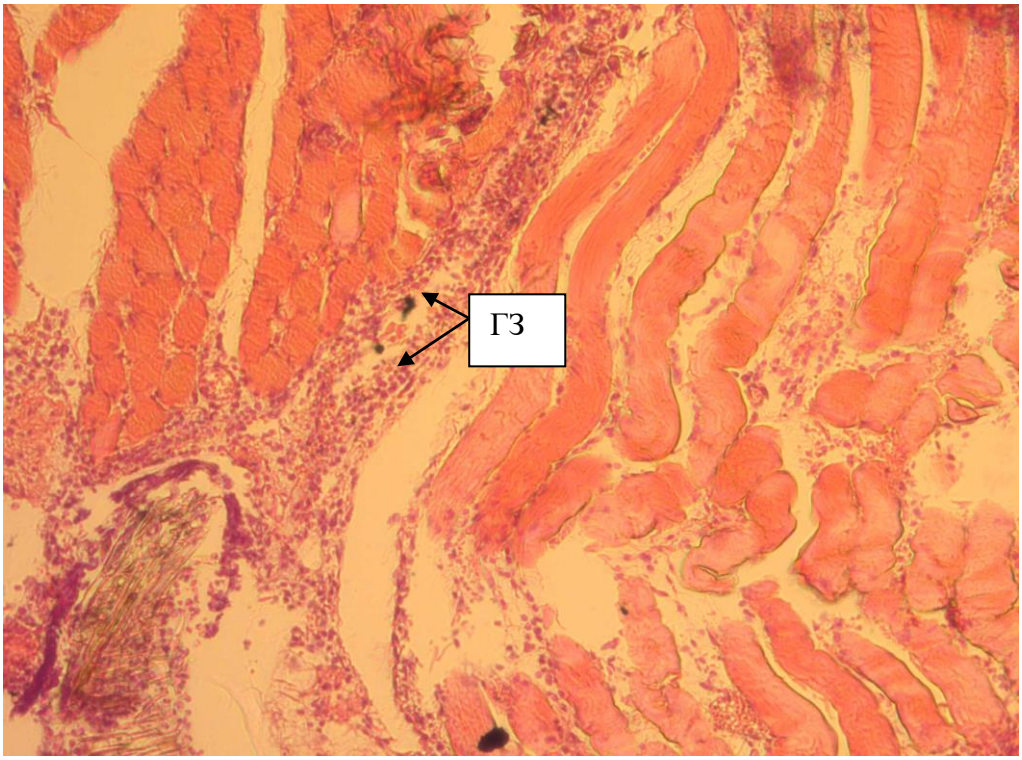


Рис.3.10. Ділянка рани нащадків групи ПМБ48. Дифузне прогресування гнійного запалення (ГЗ) в м’язову тканину з некротичними змінами м’язових волокон. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення х 100.

Товстий шар некротизованої тканини на поверхні. Щільність клітинних тіл в гнійному ексудаті становила 47,60±2,12 екземплярів ($p<0,05$).

Після підрахунку лейкоцитів проведено їхнє каріометричне дослідження. У нащадків групи, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягав лише самець, на 24 год після нанесення механічної рани (ПБ24) площа ядер лейкоцитів статистично значуще зменшується порівняно з контрольною групою (К24). В інших експериментальних групах (ПМБ24, ПБ48, ПМБ48) статистично значущої різниці не відмічається (табл.3.6).

Таблиця 3.6.

Площа ядер лейкоцитів у гнійному ексудаті, мкм² (S=950 мкм²), батьки яких підлягали обкурюванню цигарками з фільтром

групи	К24 (n 5)	ПБ24 (n 5)	ПМБ24 (n 7)	К48 (n 5)	ПБ48 (n 6)	ПМБ48 (n 10)
площа ядер (мкм²)	15,46±0,43	11,12±0,48, p≤0,01	15,68±0,53	15,77±0,46	14,64±0,44	16,82±0,67

Примітка: n – кількість нащадків

p - вірогідність різниці у порівнянні з контрольною групою, при p≤0,01

Таким чином, порівняння картини запалення в механічній рані щурят–нащадків, які були виношені при різних моделюваннях «подружніх пар» щурів, в залежності від того, обкурювався лише самець, або обкурювалися самець і самиця, свідчить про наявність принципових особливостей. На тлі батьківського пасивного куріння ускладнюється рановий процес.

3.2.5. Гематологічні показники

У ході дослідження встановлено, що кількість лейкоцитів через 24 год після нанесення механічної рани, у нащадків контрольної групи К24 становила 3,44±0,07 тис/мкл, а у нащадків контрольної групи К48 – 4,76±0,23 тис/мкл.

У щурят, народжених від батьків, що обкурювалися цигарками з фільтром, відмічено статистично значуще збільшення лейкоцитів порівняно з контрольними даними (табл. 3.7). У нащадків групи, де обкурювався лише самець (ПБ24) на 24 год після нанесення механічної рани кількість лейкоцитів збільшується на 40% (p≤0,01). На 29% (p≤0,01) збільшується кількість лейкоцитів у щурят групи, де обкурювалися самець і самиця, на 24 год після

механічного пошкодження шкіри. У щурят групи, де хронічній тютютновій інтоксикації підлягав лише самець (ПБ48), на 48 год після нанесення механічної рани кількість лейкоцитів збільшилася на 37% (p≤0,01), а у нащадків групи, де обкурювалися самець і самиця (ПМБ48) – на 30% (p≤0,01).

Таблиця 3.7.

Кількість еритроцитів, лейкоцитів та вміст гемоглобіну у крові нащадків, батьки яких підлягали обкурюванню цигарками з фільтром

Групи / Показники	К24 (n 5)	ПБ24 (n 5)	ПМБ24 (n 7)	К48 (n 5)	ПБ48 (n 6)	ПМБ48 (n 10)
Лейкоцити (тис/мкл)	3,44±0,07	4,84±0,41, p≤0,01	4,43±0,34, p≤0,01	4,76±0,23	6,50±0,37, p≤0,01	6,18±0,48, p≤0,01
Еритроцити (млн/мкл)	8,44±0,48	7,36±0,60	6,84±0,32	6,52±1,24	8,14±0,47, p≤0,01	7,41±0,31, p≤0,01
Гемоглобін (г/л)	101,25±6,4	84,24±7,73, p≤0,01	64,01±11,18, p≤0,01	97,69±17,27	146,48±10,96, p≤0,01	115,38±3,90

Примітка: n – кількість нащадків

p - вірогідність різниці у порівнянні з контрольною групою, при p≤0,01

Кількість еритроцитів у нащадків експериментальних груп, де тютюновій інтоксикації підлягав лише самець (ПБ24), та самець і самиця (ПМБ24), на 24 год після нанесення механічної рани, статистично значуще не відрізнялася від контрольної групи значень. На 48 год після механічної рани шкіри у групах нащадків, народжених від пар, де обкурювалися лише самець (ПБ48) та самець і самиця (ПМБ48) кількість еритроцитів була статистично значуще більшою. У щурят групи ПБ48 кількість еритроцитів збільшилася на 25 % (p≤0,01), а у групі ПМБ48 – на 14 % (p≤0,01) (див. табл. 3.7).

Вміст гемоглобіну через 24 год після нанесення механічної рани нащадкам-щурятам був статистично значуще меншим у групах, де тютюновій

інтоксикації підлягали або лише самець (ПБ24) на 17% ($p \leq 0,01$), або і самець, і самиця (ПМБ24) на 37% ($p \leq 0,01$) порівняно з контрольною групою (див.табл. 3.7).

Через 48 год після нанесення рани щурятам у групі, де обкурювався лише самець-«батько» (ПБ48) рівень гемоглобіну статистично значуще збільшився на 50% ($p \leq 0,01$) порівняно з контрольною групою (К48). Проте, у нащадків групи, де обкурювалися і самець, і самиця (ПМБ48) цей показник не відрізнявся від контрольної (див. табл. 3.7).

Збільшення кількості лейкоцитів (лейкоцитоз) у нащадків-щурят у групах, де тютюнова інтоксикація батьків здійснювалася цигарками з фільтром (ПБ24, ПМБ24, ПБ48, ПМБ48), ймовірно, пов'язано з больовим впливом, який викликаний нанесенням механічної рани, запальними процесами під час її загоєння та порушенням регенерації сполучної тканини.

Таким чином, у нащадків щурів тютюнова інтоксикація їхніх батьків цигарками з фільтром сприяє у них на 24 год дослідження після нанесення механічної рани (ПБ24, ПМБ24) статистично значущому зменшенню вмісту гемоглобіну на тлі тенденції зменшення кількості еритроцитів. На 48 год дослідження після нанесення механічної рани, навпаки, у нащадків щурів спостерігали статистично значуще збільшення гемоглобіну на тлі збільшення кількості еритроцитів.

3.2.6. Показники гуморального імунітету

Важливими показниками гуморального імунітету є циркулюючі імунні комплекси (ЦІК) та сіромукоїди. У щурят групи, де обкурювався лише самець та групи, де обкурюванню підлягали і самець, і самиця, а виведеня їх з експерименту здійснювали через 24 год після нанесення механічної рани шкіри (ПБ24, ПМБ24), а також у групі, де обкурювалися і самець, і самиця, а нащадків виводили з експерименту через 48 год після механічного пошкодження шкіри (ПМБ48) вміст ЦІК не відрізнявся від контрольної групи

(табл.3.8). Проте, у нащадків групи, народжених від пар, де обкурюванню підлягав лише самець, а за рановим процесом спостерігали через 48 год (ПБ48), вміст ЦІК статистично значуще збільшився на 50% (p≤0,01).

Таблиця 3.8.

Вміст ЦІК та сіромукоїдів у крові нащадків, батьки яких підлягали обкурюванню цигарками з фільтром

Групи / Показники	К24 (n 5)	ПБ24 (n 5)	ПМБ24 (n 7)	К48 (n 5)	ПБ48 (n 6)	ПМБ48 (n 10)
Циркулюючі імунні комплекси (мг/мл)	0,16±0,01	0,20±0,01	0,17±0,01	0,14±0,00	0,21±0,01, p≤0,01	0,13±0,00
Сіромукоїди (мг/мл)	3,12±0,16	2,52±0,07, p≤0,0	2,70±0,08, p≤0,01	1,10±0,18	2,22±0,14, p≤0,01	0,90±0,07

Примітка: n – кількість нащадків

p - вірогідність різниці у порівнянні з контрольною групою, при p≤0,01

Вміст сіромукоїдів на 24 год після нанесення механічної рани у нащадків груп, де обкурювався лише самець (ПБ24) та самець і самиця (ПМБ24) статистично значуще зменшився порівняно з нащадками контрольної групи відповідно на 19% (p≤0,01) і 13% (p≤0,01). Проте, необхідно зауважити, що статистично значуще підвищення, майже в 2 рази, вмісту сіромукоїдів відмічено на 48 год після нанесення механічної рани у нащадків групи, де обкурювався лише самець (ПБ48) (2,22±0,14 мг/мл), порівняно з контрольною групою (1,1±0,18 мг/мл; p≤0,01). У нащадків групи, де обкурювалися і самець, і самиця (ПМБ48) цей показник статистично значуще не відрізнявся від контрольної (див. табл. 3.8).

аким чином, найбільш виражені зміни в показниках гуморального імунітету виявлені у нащадків групи на 48 годину при обкурюванні лише самця-«батька» (ПБ48). Збільшення ЦІК та сіромукоїдів у нащадків цієї групи, ймовірно, пов'язано з більш вираженими запальними процесами при загоєнні ран.

3.2.7. Біохімічні показники крові

Дослідження вмісту загального білку та білкових фракцій показало, що на 24 год після нанесення механічної рани, у нащадків груп ПБ24 та ПМБ24 цей показник не відрізнявся від контрольної групи (К24), (табл. 3.9). Проте, у нащадків груп, де за рановим процесом спостерігали на 48 год, а тютюновій інтоксикації підлягав лише самець (ПБ48) та самець і самиця (ПМБ48) загальний білок крові статистично значуще збільшується, порівняно з контрольною (К48). У групі ПБ48 загальний білок збільшується на 13,8% ($p \leq 0,01$), а у групі ПМБ48 – на 27% ($p \leq 0,01$) (табл.3.9).

Таблиця 3.9.

Вміст загального білку та білкових фракцій у крові нащадків, батьки яких підлягали обкурюванню цигарками з фільтром

Групи / Показники	К24 (n=5)	ПБ24 (n=5)	ПМБ24 (n=7)	К48 (n=5)	ПБ48 (n=6)	ПМБ48 (n=10)
Загальний білок (г/л)	78,51±7,09	72,08±3,63	85,27±7,27	50,46± 2,68	57,43±1,68, p≤0,01	64,04±4,18, p≤0,01
Альбумін (%)	57,00±1,25	53,07±3,51	52,1±2,97	50,83± 3,09	42,07±0,02, p≤0,05	50,71±2,41
α-глобуліни (%)	19,73±2,01	24,53±2,40	23,07±2,08	32,80± 2,80	22,33±0,97, p≤0,05	29,72±1,24
β-глобуліни (%)	13,13±1,98	18,03±0,92, p≤0,01	16,13±2,31	14,20± 1,73	16,12±0,19, p≤0,01	14,52±1,81
γ- глобуліни (%)	10,30±1,27	6,63±0,35, p≤0,05	10,97±0,23	6,03±1,00	8,60±0,91, p≤0,05	4,76±0,85

Примітка: n – кількість нащадків

р - вірогідність різниці у порівнянні з контрольною групою, при $p \leq 0,01$; $p \leq 0,05$

Кількість альбуміну у нащадків, у яких за загоєнням ран спостерігали на 48 год, статистично значуще зменшується в групі, де обкурювався лише самець (ПБ48) на 17% ($p \leq 0,05$). У нащадків всіх інших груп, народжених від пар, де обкурювався лише самець (ПБ24), а також самець і самиця (ПМБ24, ПМБ48) відмічається тенденція до зменшення кількості альбуміну.

Статистично значуще зменшення α-глобулінів на 32% ($p \leq 0,05$) відмічається на 48 год у нащадків групи, де обкурювався лише самець (ПБ48), проте вміст β-глобулінів у них збільшується. Статистично значуще збільшення вмісту β-глобулінів встановлено у щурят і на 24 год після нанесення механічної рани, самець-«батько» яких підлягав тютюновій інтоксикації (ПБ24). У нащадків цієї групи рівень γ-глобулінів статистично значуще зменшується на 27% ($p \leq 0,05$) порівняно з контрольною групою (К24), а у нащадків групи ПБ48 цей показник статистично значуще збільшується на 33% ($p \leq 0,05$). У нащадків груп, де обкурювалися і самець, і самиця (ПМБ24, ПМБ48), на 24 год і 48 год після нанесення рани рівень γ-глобулінів не відрізнявся від контрольних груп (К24, К48) (див. табл. 3.9).

Збільшення загального білку, зменшення рівня альбуміну, як збільшення, так і зменшення глобулінів у периферичній крові нащадків експериментальних груп свідчить про ослаблення реактивності їхнього організму.

3. 3. Оцінка фізіологічних параметрів різного рівня у нащадків, батьків яких обкурювали цигарками без фільтра

3. 3.1. Фізичний розвиток нащадків

Наступним етапом нашого дослідження було вивчення віддаленого впливу пасивного куріння батьків-щурів цигарками без фільтру з більшим вмістом нікотину та смол, порівняно з цигарками з фільтром.

За результатами спостережень встановлено, що у тварин контрольної групи нащадки народжувалися живими на 21-23 добу [42]. Народжених з потворствами або мертвонароджених серед нащадків контрольної групи не відмічалося.

У тварин груп ВБ, де обкурювався лише батько-самець, і ВМБ, де обкурюванню підлягали і самець-«батько», і самиця-«мати», терміни народження є дещо пізнішими, ніж у контрольній групі. Щурята народжувалися живими на 24-25 добу, без потворств.

У контрольній групі, де батьки не підлягали обкурюванню, на 4 добу не вижили 2,7% щурят.

У групі, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягав лише самець (ВБ), на 4-у добу не вижило 3,2% .

На 4-у добу після народження кількість щурят, що не вижили в групі ВМБ, де цигарками без фільтру обкурювалися і самець-батько, і самиця-мати, становила 8,7% від загальної кількості народжених.

ІВ у щурят даної серії експерименту майже не відрізняється від контрольної групи (табл. 3.10).

Таблиця 3.10.

Маркери постнатального фізичного розвитку нащадків щурів

Групи	Загальна кількість нащадків, що народилися, особин	Кількість живих нащадків до 4-го дня, особин	Індекс виживання
К (n=7)	73 44 ♂; 29 ♀	71 43 ♂; 28 ♀	0,97
ВБ (n=7)	62 35 ♂; 27 ♀	60 34 ♂; 26 ♀	0,97
ВМБ (n=8)	93 46 ♂; 47 ♀	85 41 ♂; 44 ♀	0,91

Примітка: n – кількість приплодів

У щурят контрольної групи відлипання вушної раковини відбувається на 4,25±0,5 добу, тоді як у щурят групи, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягав лише самець (ВБ) – на 3,5±0,5 добу (p≤0,05), а у групі, де обкурювалися і самець, і самиця (ВМБ) – на 3,0±0,5 добу (p≤0,05). Волосяний покрив у щурят контрольних груп з'являється на 10,0±0,7 добу. У нащадків групи, де обкурювався лише самець (ВБ) покриття волосяним покривом відбувається на 8,9±0,6 добу (p≤0,05), у нащадків групи, де обкурювалися самець і самиця (ВМБ) – на 8,3±0,7 добу (p≤0,05). У контрольних щурят очі відкрилися на 16,5±0,9 добу. Відкривання очей у щуренят піддослідних груп також відбувається у більш ранні терміни: на 14,6±0,5 добу (p≤0,05), де хронічній тютюновій інтоксикації підлягав лише самець (ВБ), на 14,1±0,8 добу (p≤0,05) у групі, де обкурювалися самець і самиця (ВМБ), (табл. 3.11).

Таблиця 3.11.

Показники виживання нащадків щурів

Групи	Біологічна ознака		
	Відлипання вушної раковини, доба	Покриття волосяним покривом, доба	Відкривання очей, доба
К (n=71)	4,25±0,5	10,0±0,7	16,5±0,9
ВБ (n=60)	3,5±0,5, p≤ 0,05	8,9±0,6, p≤ 0,05	14,6±0,5, p≤ 0,05
ВМБ (n=85)	3,0±0,5, p≤ 0,05	8,3±0,7, p≤ 0,05	14,1±0,8, p≤ 0,05

Примітка: n – кількість нащадків

p - вірогідність різниці у порівнянні з контрольною групою, при p≤0,05

Таким чином, фізичний розвиток нащадків, батьки яких підлягали хронічній тютюновій інтоксикації цигарками без фільтру, характеризувався більш ранніми строками відлипання вушної раковини, появи та генералізованого росту волосяного покриву, відкриття очей порівняно з щурятами контрольної групи. Проте, індекс виживання щурят не мав статистично значущих відмінностей.

3.3.2. Зміни морфофункціонального стану тимуса

Для з'ясування питання впливу тривалого пасивного куріння батьків цигарками без фільтру на стан тимуса нащадків проведено морфологічне, гістологічне та каріометричне дослідження стану означеного імунокомпетентного органа нащадків груп ВБ24, ВМБ24, ВБ48, ВМБ48.

Абсолютна та відносна маси тимуса у даній серії експерименту, де застосовувалися цигарки без фільтру, статистично значуще збільшується у нащадків тільки на 24 год після нанесення механічної рани. У щурят групи, де обкурювався лише самець-«батько» (ВБ24) абсолютна маса тимуса збільшується на 54% ($p \leq 0,01$), а у нащадків групи, де обкурювалися самець-«батько» і самиця-«мати» (ВМБ24) – на 52% ($p \leq 0,01$). Відносна маса тимуса у нащадків даних груп збільшується на 15% ($p \leq 0,01$) (табл. 3.12).

Таблиця 3.12.

Абсолютна маса тимуса, г відносна маса тимуса, г та площа ядер епітеліоцитів тимуса, мкм² нащадків, батьки яких підлягали обкурюванню цигарками без фільтру

Групи / Показники	К24 (n 5)	ВБ24 (n 10)	ВМБ24 (n 10)	К48 (n 5)	ВБ48 (n 9)	ВМБ48 (n 15)
Абсолютна маса тимуса	0,12± 0,01	0,26±0,03, p≤0,01	0,25±0,03, p≤0,01	0,22±0,02	0,20±0,03	0,27±0,02
Відносна маса тимуса	0,002± 0,001	0,003±0,001, p≤0,01	0,003± 0,001, p≤0,01	0,002±0,001	0,002±0,001	0,002±0,001
Площа ядра	11,16± 0,18	11,06±0,49	13,01±0,76, p≤0,01	10,02±0,01	12,98±0,87	11,18±0,37

Примітка: n – кількість нащадків

p - вірогідність різниці у порівнянні з контрольною групою, при $p \leq 0,01$

На 48 год після нанесення механічної рани у нащадків груп ВБ48 та ВМБ48 у порівнянні з контрольними значеннями статистично значущої різниці в масі тимуса не виявлено (див. табл. 3.12).

Площа ядер епітеліоцитів тимуса даної серії експерименту статистично значуще збільшується на 14% ($p \leq 0,01$) тільки на 24 год після нанесення механічної рани у нащадків, народжених від пар, де обкурювалися самець і самиця (ВМБ24) у порівнянні з контрольними (К24) значеннями (див. табл. 3.12).

При гістологічному дослідженні мозкової речовини тимуса у щурят контрольних груп виявили велику кількість макрофагів. Також зафіксовано активацію епітеліоцитів (рис.3.11). Така гістологічна картина мозкової речовини засвідчує адекватну відповідь імунокомпетентного органа на больовий стрес та пошкодження м’язової тканини.

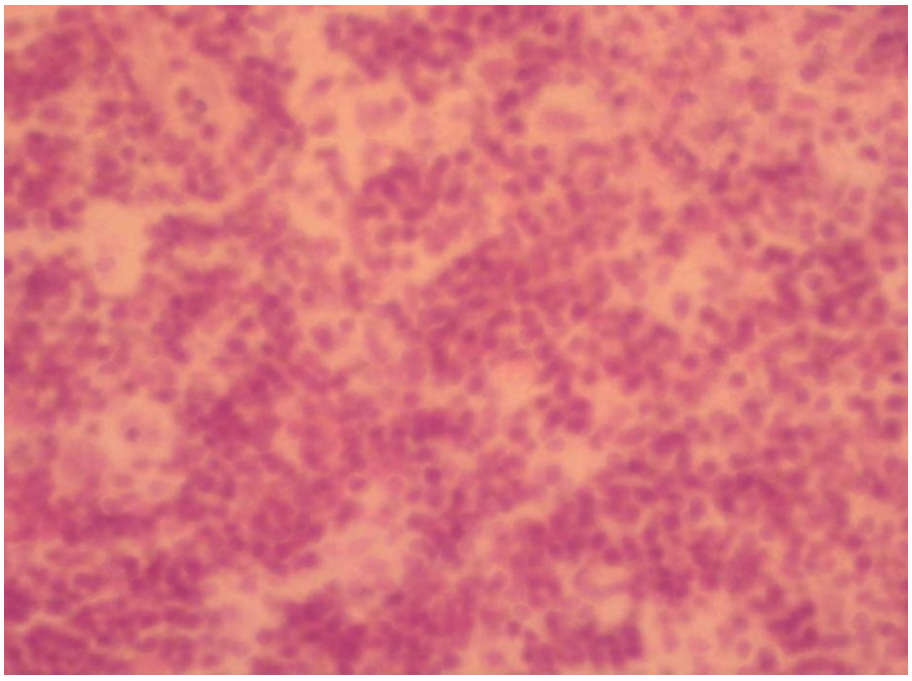


Рис. 3.11. Мозкова речовина тимуса контрольної тварини через 48 год після нанесення механічної рани. Велика кількість макрофагів і активація епітеліоцитів. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення х 400.

У мозковій речовині тимуса нащадків групи, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягав лише самець-«батько» (ВБ48), на 48 год після нанесення механічної рани спостерігається проліферація епітеліальних клітин (рис. 3.12).

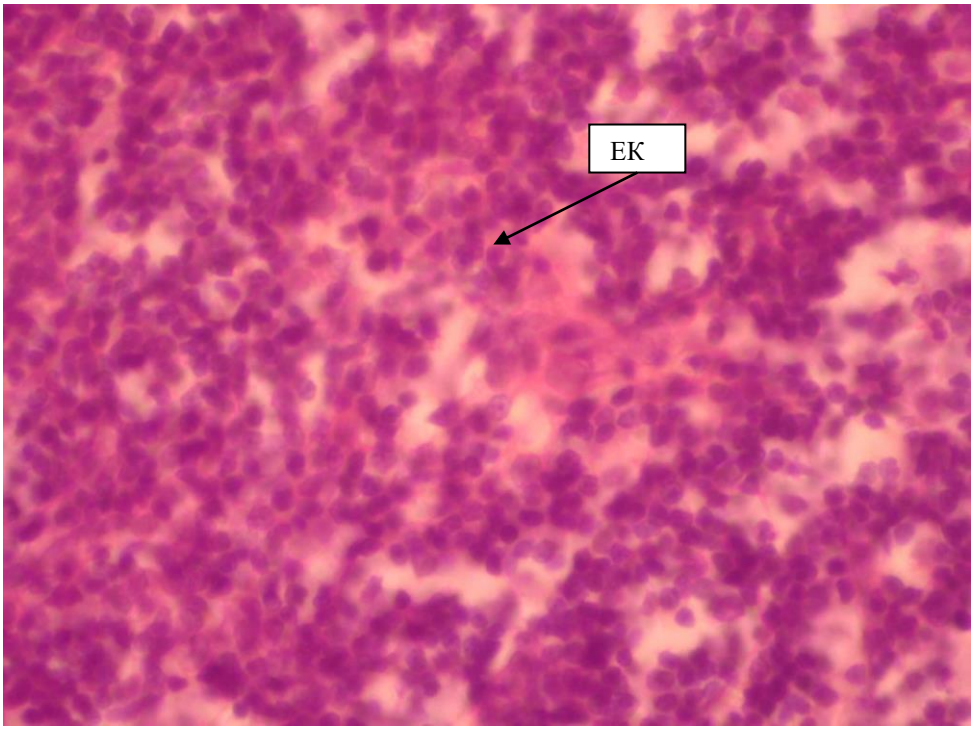


Рис. 3.12. Мозкова речовина тимуса тварини групи ВБ48 через 48 год після нанесення механічної рани. Проліферація епітеліальних клітин (ЕК). Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення х 400.

У нащадків групи, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягав лише самець-«батько» (ВБ24), на 24 год після нанесення механічної рани площа ядер статистично значуще не змінювалася. Не відрізнялася від контрольних показників і площа ядер епітеліоцитів мозкової речовини тимуса нащадків групи (ВМБ48) (див.табл. 3.12).

Мозкова речовина тимуса нащадків групи, де обкурювалися і самець-«батько», і самиця-«мати» (ВМБ48) на 48 год після нанесення механічної рани характеризувалася зменшенням епітеліальних клітин та ознаками деструкції ядерного апарату (рис. 3.13).

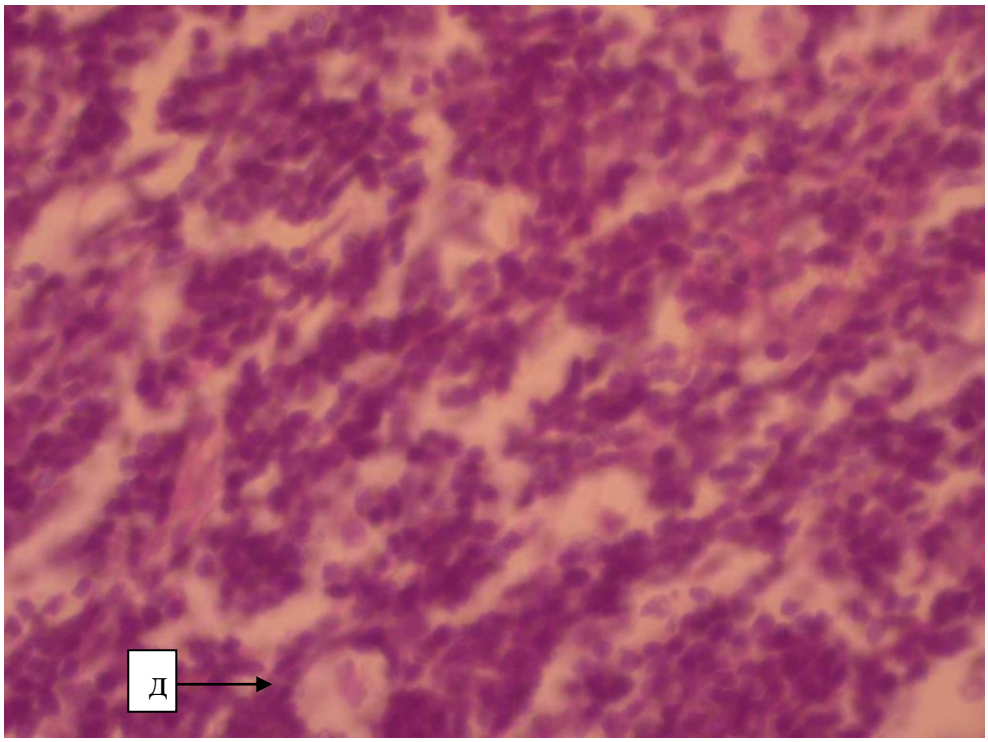


Рис. 3.13. Мозкова речовина тимуса тварини групи ВМБ48 через 48 год після нанесення механічної рани. Поява пустот у мозковій речовині, зменшення епітеліальних клітин та ознаки деструкції ядерного апарату (Д). Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення х 400.

Отримані дані свідчать, що найбільші морфофункціональні зміни тимуса відбулися у щурят на 24 год після нанесення механічної рани в групах, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягав самець (ВБ24) та самець і самиця (ВМБ24). В останній групі відмічали і збільшення площі ядер епітеліоцитів.

3.3.3. Зміни морфофункціонального стану наднирникових залоз

Результати дослідження показали, що тривале обкурювання тільки самця-«батька» (самиця-«мати» не обкурювалася) та обкурювання і самця-«батька», і самиці-«матері» від цигарок без фільтру не призвело до статистично значущої зміни абсолютної маси надниркових залоз у їхніх нащадків.

Проте відносна маса надниркових залоз стистично значуще збільшується у нащадків груп, де обкурюванню підлягали і самець, і самиця. (табл. 3.13).

Таблиця 3.13.

Маса (г), відноса маса (г), ширина зон кори (мкм) та площа мозкової речовини (мм²) надниркових залоз нащадків, батьки яких підлягали обкурюванню цигарками без фільтру

Групи / Показники	К24 (n 5)	ВБ24 (n 10)	ВМБ24 (n 10)	К48 (n 5)	ВБ48 (n 9)	ВМБ48 (n 15)
Маса (г)	0,01±0,001	0,02±0,001	0,02±0,001	0,01±0,001	0,02± 0,001	0,02±0,001
Відносна маса (г)	0,016± 0,001	0,014± 0,001	0,026± 0,001, p≤0,01	0,026± 0,001	0,023± 0,001	0,030± 0,001, p≤0,01
клубочкова (мкм)	67,78±3,90	85,00±1,77, p≤0,01	76,15±1,85, p≤0,01	72,50±1,29	81,54±1,81, p≤0,01	96,25±1,17, p≤0,01
пучкова (мкм)	353,44± 13,19	391,18± 12,71	324,17± 11,49	362,19± 12,46	330,83± 9,82	382,94± 9,74
сітчаста (мкм)	261,18±8,05	237,50±9,39	263,33± 8,09	279,72±8,81	379,72± 5,81, p≤0,01	339,41± 7,37, p≤0,01
мозкова речовина (мм²)	0,25±0,07	0,70±0,03 p≤0,01	0,28±0,01	0,29±0,01	0,50±0,02 p≤0,01	0,26±0,01

Примітка: n – кількість нащадків

p - вірогідність різниці у порівнянні з контрольною групою, при p≤0,01

У групі ВМБ24 на 24 год після механічної рани відносна маса надниркових залоз збільшується на 63% (P≤0,01) порівняно з контрольними показниками. На 48 год після нанесення механічної рани у нащадків групи ВМБ48 відносна маса наднирникових залоз збільшується на 30% (p≤0,01) (див. табл. 3.13).

Ширина клубочкової зони статистично значуще збільшується у всіх експериментальних групах даної серії експерименту порівняно з контрольними групами (К24, К48) (див. табл. 3.13). Так, у нащадків групи, де обкурювався лише самець (ВБ24) на 24 год після нанесення механічної рани ширина клубочкової зони збільшується на 25% (p≤0,01), а у групі, де обкурювалися самець і самиця (ВМБ24) – на 12% (p≤0,01). На 48 год ранового процесу у

щурят групи, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягав лише самець (ВБ48) ширина клубочкової зони збільшилася на 13% (p≤0,01), у нащадків, отриманих від пар, де обкурювалися самець і самиця (ВМБ48) – на 33% (p≤0,01).

Ширина пучкової зони у нащадків експериментальних груп ВБ24, ВМБ24, ВБ48, ВМБ48 не відрізнялася від контрольних значень (К24, К48) (див. табл. 3.13).

Ширина сітчастої зони статистично значуще збільшується на 36% (p≤0,01) в групах, де обкурювався тільки самець (ВБ48) і самець та самиця (ВМБ48) на 21% (p≤0,01) на 48 год після нанесення механічної рани.У групі, де обкурювався лише самець (ВБ24) та обкурювалися і самець, і самиця (ВМБ24) на 24 год після нанесення механічної рани статистично значущої різниці ширини сітчастої зони не виявлено (див. табл. 3.13).

Збільшення площі мозкової речовини в 2 рази відмічали в групах, де пасивному курінню підлягав лише самець-«батько» цигарками без фільтру як на 24 год (ВБ24), так і на 48 год (ВБ48) після нанесення механічної рани, порівняно з контрольними групами (К24, К48) (див. табл. 3.13).

Збільшення ширини сітчастої зони кори надниркових залоз та площі мозкової речовини свідчить про їх включення у механізми реактивності на больовий стрес (механічну рану) у нащадків експериментальних груп.

Кількість спонгіоцитів пучкової зони надниркових залоз у щурят, народжених від пар, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягали і самець, і самиця, на 24 год (ВМБ24) та на 48 год (ВМБ48) після нанесення механічної рани статистично значуще зменшується на 28% та 32% (p≤0,01) відповідно. У групі, де обкурювався лише самець-«батько» на 48 год після нанесення механічної рани (ВБ48) кількість спонгіоцитів статично значуще зменшується на 27% (p≤0,01). У щурят групи ВБ24 на 24 год після нанесення механічної рани статистично значущої різниці при підрахунку кількості спонгіоцитів не виявлено (табл. 3.14).

Таблиця 3.14.

Каріометричні показники (мкм²) та кількість спонгіоцитів (S=928 мкм²) пучкової зони надниркових залоз нащадків, батьки яких підлягали обкурюванню цигарками без фільтру

Групи / Показники	К24 (n 5)	ВБ24 (n 10)	ВМБ24 (n 10)	К48 (n 5)	ВБ48 (n 9)	ВМБ48 (n 15)
кількість спонгіоцитів (екз.)	19,22±0,86	16,33±0,10	13,9±0,80, p≤0,01	18,56±0,73	13,60±0,17, p≤0,01	12,7±0,60, p≤0,01
площа ядра	17,04±0,74	19,94±0,18, p≤0,01	20,47±0,55, p≤0,01	17,39±0,59	20,89±0,12, p≤0,01	22,75±0,60, p≤0,01

Примітка: n – кількість нащадків

p - вірогідність різниці у порівнянні з контрольною групою, при p≤0,01

Установлено, що площа ядер спонгіоцитів статистично значуще збільшується у нащадків всіх груп даної серії експерименту (ВБ24, ВМБ24, ВБ48, ВМБ48) порівняно з контрольними значеннями (див. табл. 3.14). Площа ядер спонгіоцитів збільшується на 17% (p≤0,01) у нащадків груп, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягав лише самець, а щурят виводили з експерименту на 24 год після нанесення механічної рани (ВБ24).

У нащадків, отриманих від пар, де обкурювалися самець і самиця (ВМБ24), на 24 год після нанесення механічної рани площа ядер спонгіоцитів збільшується на 20% (p≤0,01) порівняно з контрольними показниками. На 48 год після нанесення механічної рани у нащадків, самець-«батько» яких обкурювався цигарками без фільтру (ВБ48), площа ядер епітеліоцитів збільшилася на 20% (p≤0,01), а у нащадків, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягали самець і самиця (ВМБ48) – на 31% (p≤0,01).

Таким чином, під впливом тютюнової інтоксикації батьків від цигарок без фільтру у їхніх нащадків спостерігається зменшення кількості спонгіоцитів, площа ядер яких при цьому збільшується, що може свідчити про напруження у

функціонуванні надниркових залоз у відповідь на механічну рану, загоєння якої у нащадків обтяжене пасивним батьківським курінням.

На гістологічному зрізі у пучковій зоні кори надниркових залоз щурят, де обкурювався лише самець (ВБ24), на 24 год після нанесення механічної рани наявні спонгіоцити з невакуалізованою цитоплазмою та відмічається їхній цитоліз (рис. 3.14).

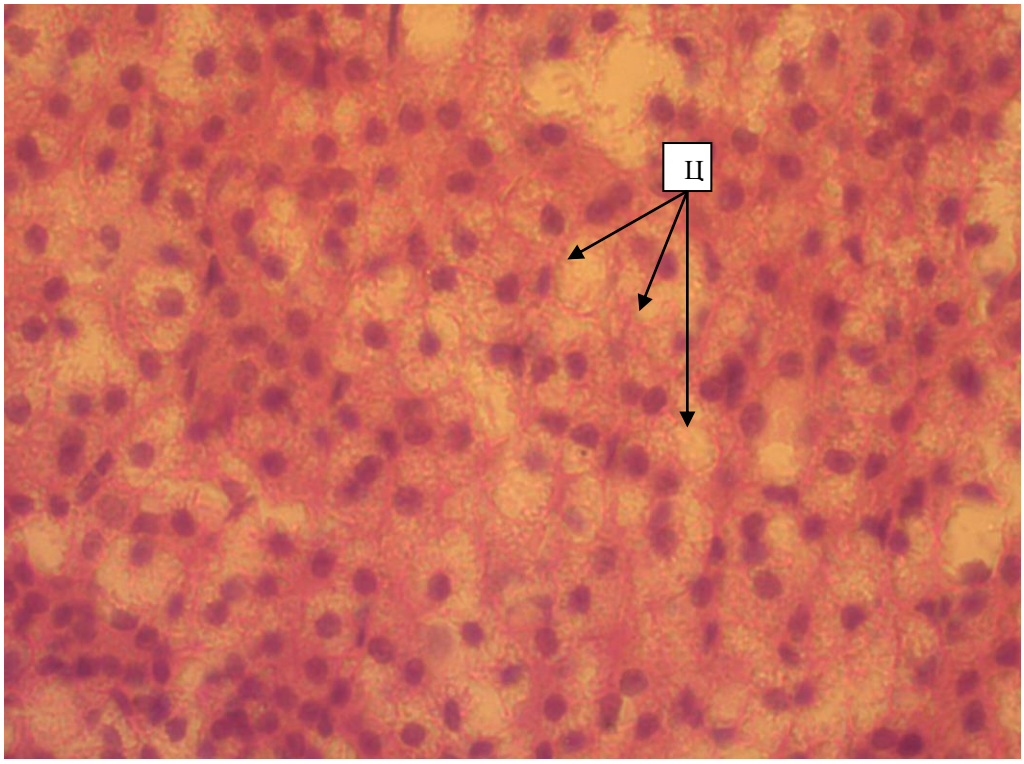


Рис. 3.14. Пучкова зона кори надниркових залоз тварини групи ВБ24. Поява груп спонгіоцитів з невакуалізованою цитоплазмою і цитоліз (Ц) спонгіоцитів. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення х 400.

У нащадків групи, де тютюновій інтоксикації підлягали самець і самиця (ВМБ24), на 24 год після нанесення механічної рани ступінь вакуалізації цитоплазми спонгіоцитів різко знижений (рис. 3.15).

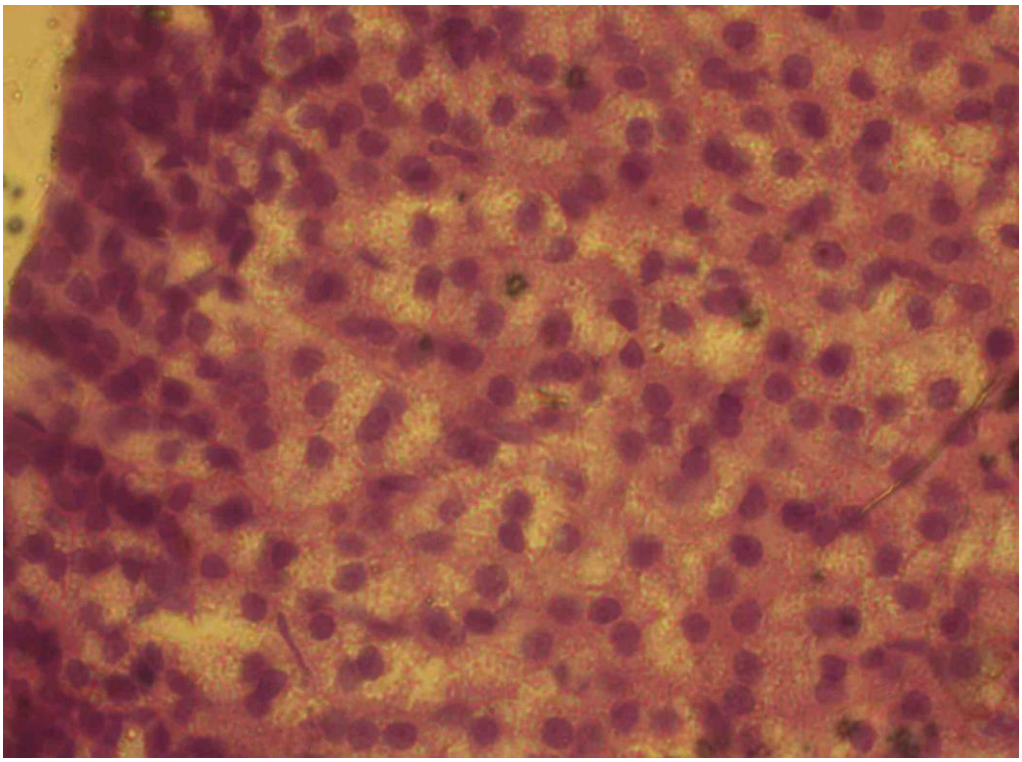


Рис. 3.15. Пучкова зона кори надниркових залоз тварини групи ВМБ24. Ступінь вакуалізації цитоплазми спонгіоцитів різко знижений. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення х 400.

Треба зазначити, що великі ділянки цитолізу спонгіоцитів спостерігаються у нащадків, у яких батько і мати обкурювалися цигарками без фільтру (рис.3.16).

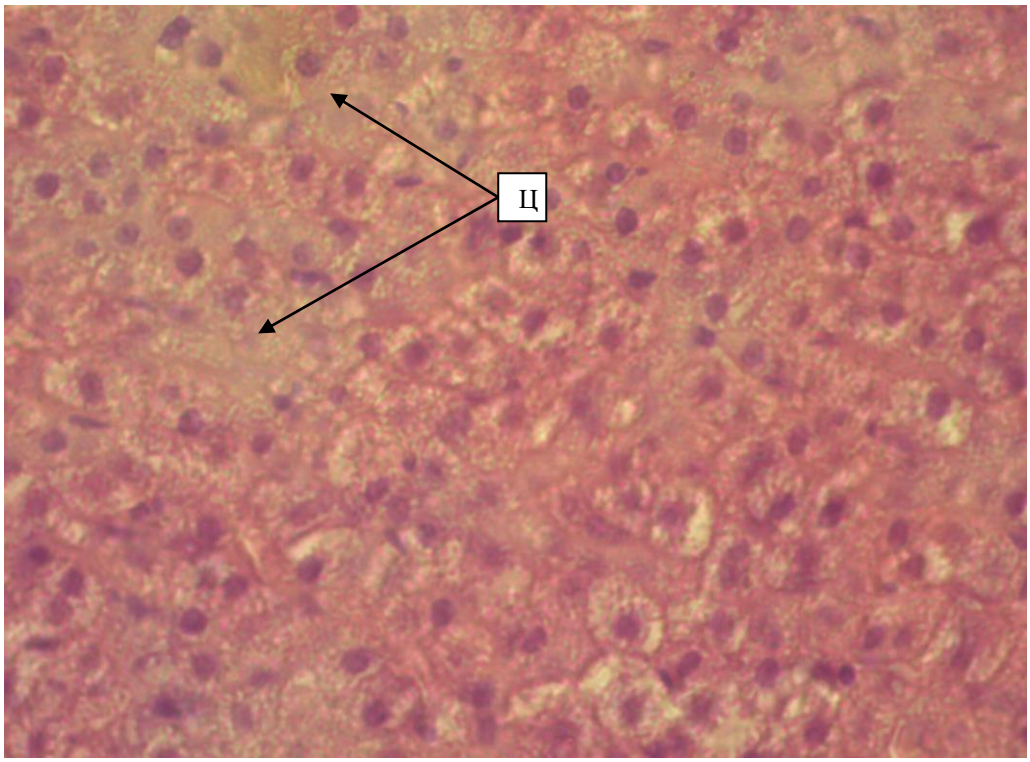


Рис. 3.16. Пучкова зона кори надниркових залоз тварини групи ВМБ48. Великі ділянки цитолізу спонгіоцитів (Ц). Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення х 400

При дослідженні вмісту кортикостерону у плазмі крові у нащадків-щурят встановлено, що його концентрація в групах, де тютюновим димом від цигарок без фільтру обкурювалися і самець, і самиця (групи ВМБ24, ВМБ48) статистично значуще зменшувалася порівняно з групами К24, К48: у групі ВМБ24 – на 9% (≤0,05), у групі ВМБ48 – на 15% (≤0,05) (рис. 3.17). У групах ВБ24, ВБ48 у плазмі крові щурят відмічали тенденцію до зниження рівня кортикостерону (рис. 3.17).

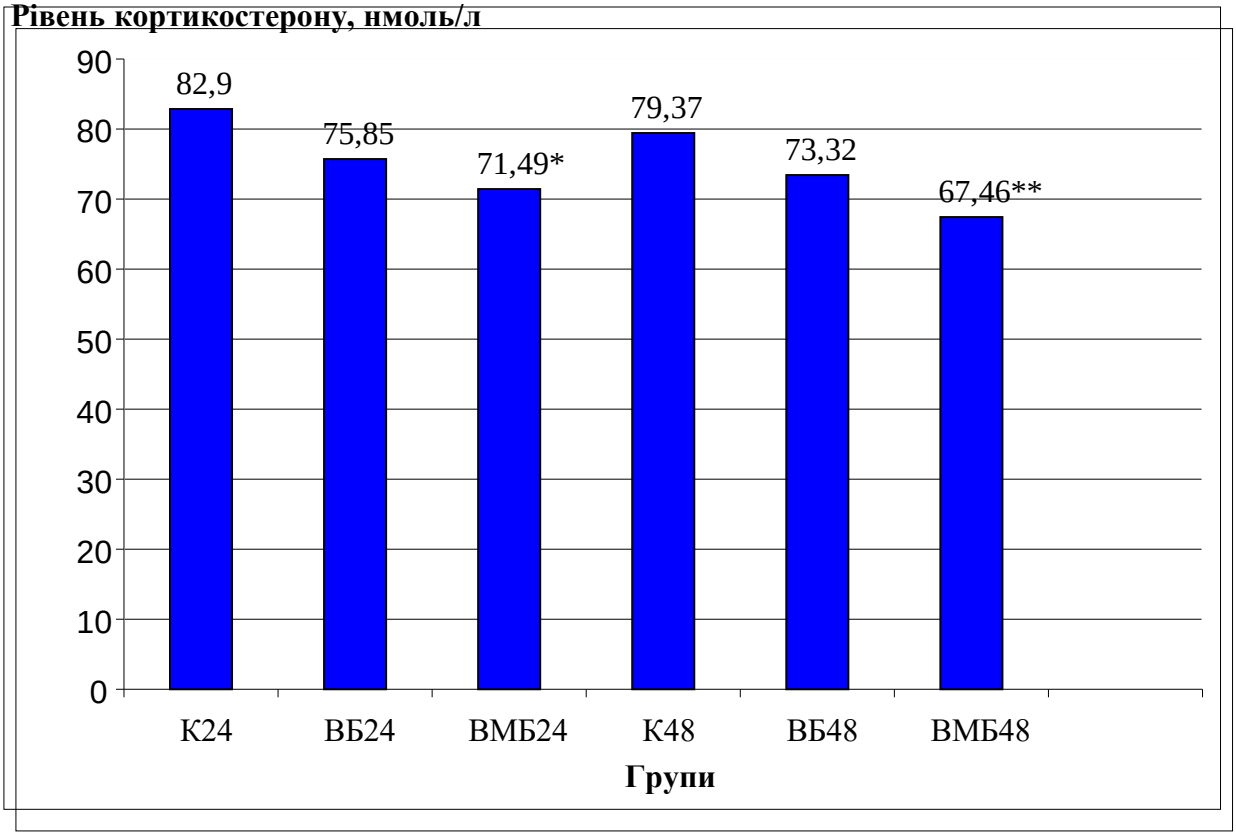


Рис. 3.17. Рівень кортикостерону у плазмі щурів, батьки яких обкурювалися цигарками без фільтру, через 24 год та 48 год після нанесення механічної рани; * – вірогідність різниці порівняно з групою К24, при $p \leq 0,05$, ** – вірогідність різниці порівняно з групою К48, при $p \leq 0,05$.

Зміни у ширині пучкової зони даної серії експерименту не виявлено. Збільшення площі мозкової речовини, де секретується адреналін, і на 24 год, і на 48 год після нанесення механічної рани у нащадків-щурят у групах, де обкурювався лише самець (ВБ24, ВБ48) може свідчити про напруження функціонування надниркових залоз, яке характерне для хронічного стресу.

3.3.4. Стан механічної рани нащадків

У щурят групи ВБ24, де обкурюванню підлягав самець-«батько», після нанесення механічної рани через 24 години навколо пошкодження

спостерігається велика кількість гною. Відмічаються більш ширші, ніж у контрольної групи, ділянки флегмозного запалення з гістолізом (рис.3.18).

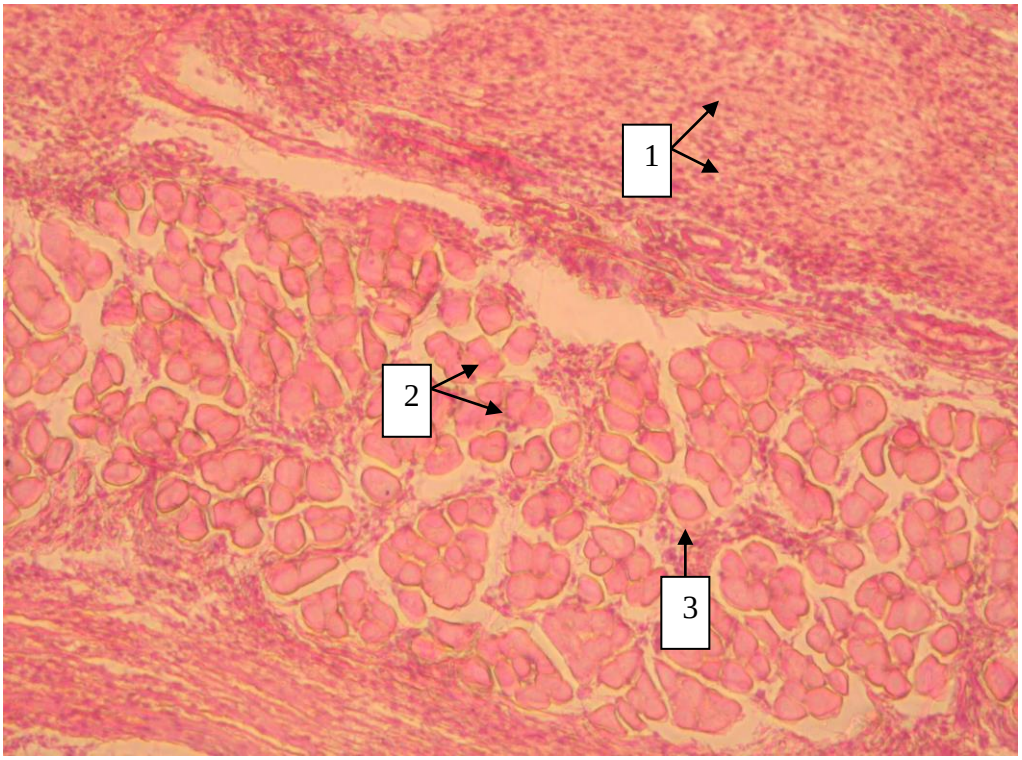


Рис.3.18. Ділянка рани тварини групи ВБ24. Густа лейкоцитарна ексудація дерми (1), некроз міоцитів (2), прогресування запалення під м'язовий шар (3). Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення х 100.

Щільність лейкоцитів в гнійному ексудаті становила 47,36±1,87 екземплярів. Площа ядер лейкоцитів статистично значуще не відрізнялася від показників групи К24 (табл. 3.15).

Таблиця 3.15

Площа ядер лейкоцитів у гнійному ексудаті, мкм² нащадків, батьки яких підлягали обкурюванню цигарками без фільтру

Групи / Показники	**К24** (n 5)	**ВБ24** (n 10)	**ВМБ24** (n 10)	**К48** (n 5)	**ВБ48** (n 9)	**ВМБ48** (n 15)
площа ядра (мкм²)	15,46±0,43	15,67±0,57	12,91±0,49, p≤0,01	15,77±0,46	14,98±0,63	14,27±0,56

Примітка: n – кількість нащадків

p - вірогідність різниці у порівнянні з контрольною групою, при $p \leq 0,01$

Стан механічної рани щурят групи ВМБ24, де пасивному курінню від цигарок без фільтру підлягали і самець-«батько», і самиця-«мати», характеризується невеликим запаленням та великими некротичними змінами (рис. 3.19).

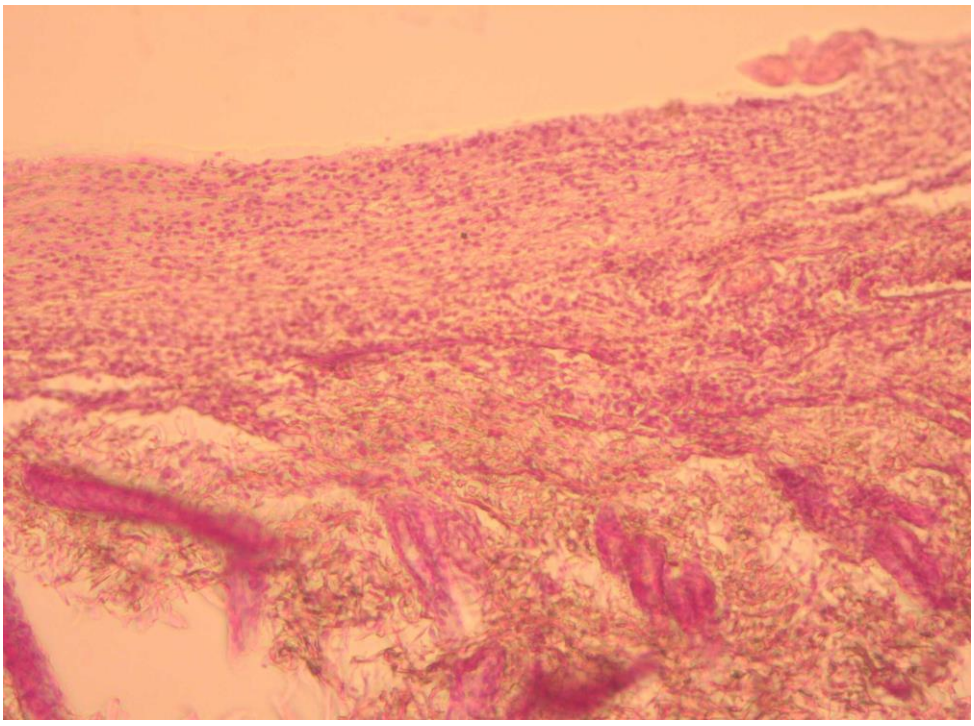


Рис. 3.19. Край рани тварини групи ВМБ24. Виражений некроз у зоні рани. Лейкоцитарний інфільтрат тканин – слабко виражений. Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення х 100.

Грануляційна тканина у даній групі менш помітна, ніж у групі ВБ24, що свідчить про патологічні процеси. Щільність клітинних тіл (лейкоцитів) в гнійному ексудаті становила 62,67±3,13 екземплярів ($p<0,05$). Площа ядер лейкоцитів статистично значуще зменшується на 6,5% і складає 12,91±0,49 мкм², $p \leq 0,01$, порівняно з групою К24 (див. табл. 3.15).

У нащадків групи ВБ48, де обкурювався лише самець-«батько», а щурят виводили з експерименту через 48 год після нанесення механічної рани,

відмічається грануляційна тканина у стінці порожнини механічної рани. Межа стінки порожнини чітка. Щільність клітинних тіл в гнійному ексудаті становила 61,75±3,01 екземплярів ($p<0,05$).

Дуже велика ділянка з гнійним інфільтратом після нанесення механічної рани спостерігається у нащадків групи ВМБ48, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягали і самець-«батько», і самиця-«мати», а за рановим процесом спостерігали на 48 добу. Гній поширений по поверхні ділянки (рис.3.20).

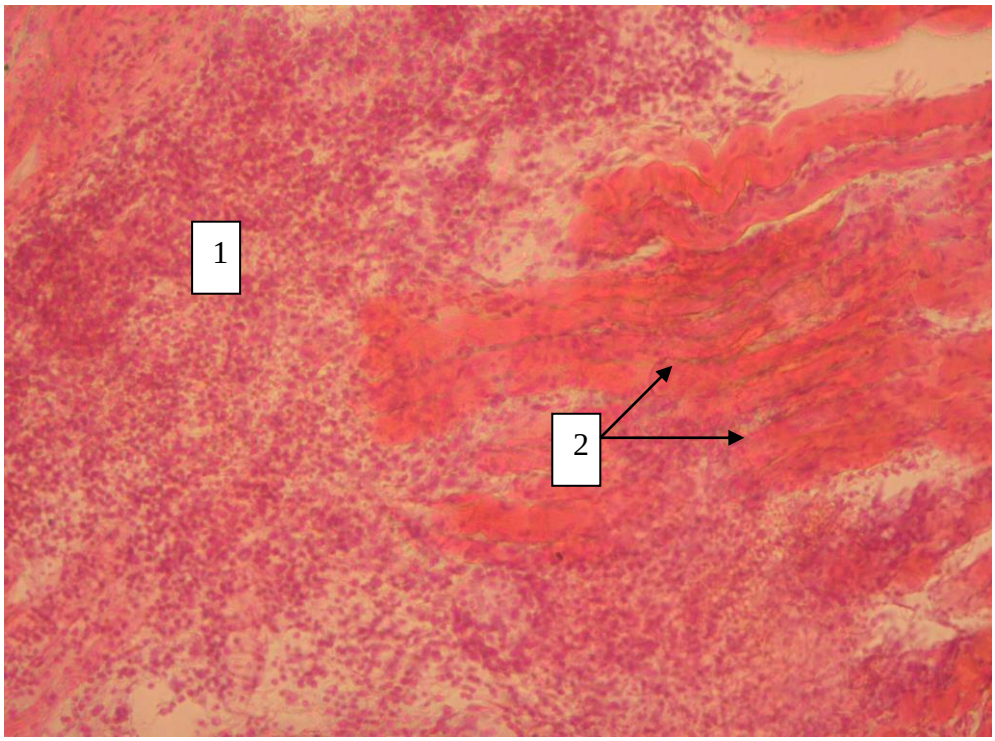


Рис. 3.20. Ділянка рани тварини групи ВМБ48. Глибоке поширення вторинного пошкодження (1 - область, зайнята гноєм, 2 - загинувші м'язові волокна). Забарвлення гематоксиліном-еозином. Збільшення х 100.

Щільність клітинних тіл в гнійному ексудаті становила 50,89±2,41 екземплярів ($p<0,05$).

Таким чином, картина запалення в механічній рані щурят-нащадків, виношених від «подружніх пар», де один із батьків (самець), або обидва батьки (самець і самиця) підлягали обкурюванню, має певні особливості. У нащадків, де дії тютюнового диму підлягав лише самець-«батько» (група ВБ),

спостерігаються ділянки гнійного запалення з гістолізом. У нащадків групи ВМБ, де обкурювалися і самець-«батько», і самиця-«мати», відмічаються великі некротичні зміни та патологічний розвиток грануляційної тканини. Означені зміни механічної рани свідчать про порушення процесів регенерації.

3.3.5. Гематологічні показники

У нащадків, батьки яких обкурювалися цигарками без фільтру досліджували показники крові аналогічні із застосуванням цигарок із фільтром. А саме: лейкоцити, еритроцити, гемоглобін.

У нащадків-щурів, виведених з експерименту через 24 години після нанесення на стегні механічної рани, кількість лейкоцитів у групах, де обкурювався лише самець (ВБ24) та самець і самиця (ВМБ24) статистично значуще збільшується. У щурят групи ВБ24 кількість лейкоцитів збільшується на 54% ($p \leq 0,01$), а у щурят групи ВМБ24 – на 51% ($p \leq 0,01$) (табл. 3.16).

Таблиця 3.16.

Кількість лейкоцитів, еритроцитів та вміст гемоглобіну у крові нащадків, батьки яких підлягали обкурюванню цигарками без фільтру

Групи / Показники	К24 (n=5)	ВБ24 (n=10)	ВМБ24 (n=10)	К48 (n=5)	ВБ48 (n=9)	ВМБ48 (n=15)
Лейкоцити (тис/мкл)	8,44±0,48	3,88±0,21, p≤0,01	4,18±0,33, p≤0,01	4,76±0,23	5,32±0,34	5,98±0,30, p≤0,01
Еритроцити (млн/мкл)	3,44±0,07	8,6±0,35	8,2±0,44	6,52±1,24	5,32±0,17, p≤0,01	6,3±0,24
Гемоглобін (г/л)	101,25±6,4	112,69± 12,11	100,44±7,40	97,69±17,27	82,12±6,79, p≤0,01	97,51±8,07

Примітка: n – кількість нащадків

p - вірогідність різниці у порівнянні з контрольною групою, при $p \leq 0,01$

У нащадків груп ВБ48 та ВМБ48, виведених з експерименту через 48 годин після нанесення механічної рани, кількість лейкоцитів не має статистично значущої різниці порівняно з контрольною групою (див. табл. 3.16).

Отже, зміни у кількості лейкоцитів у крові спостерігалися лише у нащадків, які були виведені з експерименту через 24 год після нанесення механічної рани.

Кількість еритроцитів статистично значуще зменшилась на 18% ($p \leq 0,01$) у нащадків групи, де обкурювався лише самець-«батько» на 48 год після нанесення механічної рани (ВБ48). У групах ВБ24, ВМБ24 та ВМБ48 кількість еритроцитів, як і рівень гемоглобіну, статистично значуще не відрізнялася від контрольної групи (див. табл. 3.16).

Рівень гемоглобіну на 24 год після нанесення механічної рани у щурят груп, де обкурювався лише самець (ВБ24) та обкурювалися самець і самиця (ВМБ24) не мали статистично значущої відмінності від контрольної (див. табл. 3.16). На 48 год після нанесення механічної рани у щурят групи, де обкурювався лише самець (ВБ48) рівень гемоглобіну, на відміну від групи, де тютюновій інтоксикації підлягали і самець, і самиця (ВМБ48) статистично значуще знизився на 16% ($p \leq 0,01$) порівняно з контрольною групою (див. табл. 3.16).

Таким чином, зниження рівня гемоглобіну та кількості еритроцитів на 48 годину після нанесення механічної рани у нащадків групи, де обкурювався лише самець (ВБ48) свідчить про виражену гіпоксію у їхній крові.

3.3.6. Показники гуморального імунітету

Вміст ЦІК у щурят всіх експериментальних груп, народжених від пар, що підлягали хронічній тютюновій інтоксикації цигарками без фільтру (ВБ24, ВМБ24, ВБ48, ВМБ48) не відрізнявся від контрольної групи (табл. 3.17).

Таблиця 3.17.

Вміст ЦІК та сіромукоїдів у крові нащадків, батьки яких підлягали обкурюванню цигарками без фільтру

Групи / Показники	К24 (n=5)	ВБ24 (n=10)	ВМБ24 (n=10)	К48 (n=5)	ВБ48 (n=9)	ВМБ48 (n=15)
Циркулюючі імунні комплекси (мг/мл)	0,16±0,01	0,14±0,00	0,17±0,01	0,25±0,04	0,19±0,01	0,18±0,01
Сіромукоїди (мг/мл)	3,12±0,16	2,4±0,16, p≤0,01	2,5±0,23, p≤0,01	1,1±0,18	2,86±0,15, p≤0,01	2,5±0,15, p≤0,01

Примітка: n – кількість нащадків

p - вірогідність різниці у порівнянні з контрольною групою, при p≤0,01

У ході дослідження встановлено статистично значуще зменшення вмісту сіромукоїдів на 24 год після нанесення механічної рани у нащадків груп, де хронічній тютюновій інтоксикації цигарками без фільтру підлягав самець (ВБ24), а також самець і самиця (ВМБ24), у порівнянні з нащадками контрольної групи. Проте, у нащадків груп ВБ48 та ВМБ48 на 48 год після нанесення механічної рани цей показник статистично значуще збільшується в 2 рази (див табл. 3.17). У групі ВБ24 вміст сіромукоїдів зменшився на 23% (p≤0,01), у нащадків групи ВМБ24 – на 20% (p≤0,01). У щурят групи ВБ48 вміст сіромукоїдів збільшується на 62% (p≤0,01), у щурят групи ВМБ48 – на 56% (p≤0,01) (див. табл. 3.17).

Зменшення вмісту сіромукоїдів у щурят на 24 годину після нанесення механічної рани в групах ВБ24, ВМБ24, та їхнє збільшення на 48 годину після нанесення механічної рани в групах ВБ48, ВМБ48 свідчить про порушення процесів регенерації під час загоєння ран обтяжене пасивним тютюнокурінням їхніх батьків.

3.3.7. Біохімічні показники крові

Вміст загального білку у нащадків всіх експериментальних груп як на 24 год, так і на 48 год після нанесення механічної рани (ВБ24, ВМБ24, ВБ48, ВМБ48) статистично значуще збільшується порівняно з контрольними групами (К24, К48) (табл. 3.18).

Таблиця 3.18.

Вміст загального білку та білкових фракцій у крові нащадків, батьки яких підлягали обкурюванню цигарками без фільтру

Групи / Показники	К24 (n=5)	ВБ24 (n=10)	ВМБ24 (n=10)	К48 (n=5)	ВБ48 (n=9)	ВМБ48 (n=15)
Загальний білок (г/л)	78,51±6,09	81,12±2,90, p≤0,01	100,06±6,94, p≤0,01	50,46±2,68	58,42±2,45, p≤0,01	56,84±2,82, p≤0,01
Альбумін (%)	57,00±1,25	50,43±3,17, p≤0,01	48,23±1,50, p≤0,05	50,83±3,09	55,06±3,58	49,16±1,67
α-глобуліни (%)	19,73±2,01	22,67±1,46	22,63±1,27	32,80±2,80	29,85±1,22	24,65±3,62, p≤0,01
β-глобуліни (%)	13,13±1,98	17,57±2,09, p≤0,01	17,92±1,62, p≤0,01	14,20±1,73	15,96±0,94	15,04±1,91
γ-глобуліни (%)	10,30±1,27	9,53±0,31	11,90±0,92	6,03±1,00	6,18±0,70	6,30±0,49

Примітка: n – кількість нащадків

p - вірогідність різниці у порівнянні з контрольною групою, при p≤0,01

У групі, де обкурювався лише самець (ВБ24), на 24 год після нанесення механічної рани вміст загального білку збільшується на 4% (p≤0,01). На 27% (p≤0,01) збільшується вміст загального білку у нащадків групи, де обкурювалися самець і самиця (ВМБ24). На 48 год (ВБ48) після механічної рани шкіри у нащадків вміст загального білку збільшується на 17% (p≤0,01). У групі, де самець і самиця обкурювалися цигарками без фільтру (ВМБ48) на 48

годину після нанесення механічної рани цей показник збільшився на 13% ($p \leq 0,01$).

За вмістом білкових фракцій у крові нащадків були відзначені наступні зміни. Кількість альбуміну зменшується в групах на 24 год після механічної рани. У нащадків групи ВБ24 цей показник нижче на 12% ($p \leq 0,01$), у нащадків групи ВМБ24 – на 15% ($p \leq 0,01$) (див. табл. 3.18). Тоді як вміст α-глобулінів зменшується на 25% ($p \leq 0,01$) лише на 48 год після нанесення механічної рани у нащадків групи, де обкурювався самець (ВМБ48). Вміст β-глобулінів в даній серії експерименту збільшується в групах ВБ24 на 34% ($p \leq 0,01$) та ВМБ24 – на 37% ($p \leq 0,01$). У нащадків груп ВБ24, ВМБ24, ВБ48 та ВМБ48 вміст γ-глобулінів не відрізнявся від контрольних груп (див. табл. 3.18).

Таким чином, збільшення кількості загального білку, вмісту β-глобулінів, зменшення кількості альбуміну та α-глобулінів можна розглядати як результат зниження реактивності під час загоєння ран у нащадків експериментальних груп на тлі пасивного куріння їхніх батьків.

Основні положення цього розділу викладені у публікаціях автора [121-131, 243].

Висновок до розділу 3

Хронічна тютюнова інтоксикація батьків призвела до скороченню термінів фізичного розвитку їхніх нащадків порівняно з контрольною групою. Відомо, що ознаки фізичного розвитку є показником нормального розвитку організму, а їх відхилення може бути свідченням порушення процесів метаболізму.

Використані експериментальні моделі пасивного куріння та нанесення механічної рани дозволили виявити зміни морфогістологічних параметрів тимуса та наднирникових залоз експериментальних тварин в залежності від обкурювання тільки самця, або самця і самиці, а також від терміну нанесення механічної рани.

Найбільш суттєві зміни морфогістологічної структури тимуса (збільшення абсолютної і відносної маси органу, збільшення площі ядер епітеліоцитів) відбулися у нащадків, де пасивному палінню підлягали і самець-«батько», і самиця-«мати». Проте, треба відмітити, що інволютивних процесів у тимусі не виявлено, що підтверджувалося збільшенням відносної маси органу.

Встановлено, що пасивне куріння батьків викликає характерні адаптаційні зміни надниркових залоз у їх нащадків-щурят: гіперплазію пучкової зони кори, зменшення проліферації спонгіоцитів, що компесаторно призводило до їх підвищеної функціональної активності.

Особливості морфологічного стану механічної рани у щурів-нащадків, батьки яких підлягали тютюновій інтоксикації, свідчать про формування у них своєрідних особливостей реактивності. Збільшення лейкоцитів у тварин груп МБ24 та МБ48 та циркулюючих імунних комплексів у тварин групи ПБ48 свідчить про розвиток імунопатологічних процесів, що виникають при загоєнні ран. Збільшення сіромукоїдів у нащадків групи ПБ48, ймовірно, пов’язано з порушеннями процесів деструкції й проліферації сполучної тканини під час загоєння ран.

РОЗДІЛ 4

ОБГОВОРЕННЯ ВЛАСНИХ І ЛІТЕРАТУРНИХ ДАНИХ

У нашому експериментальному дослідженні ми переслідували мету з'ясувати стан тимуса, надниркових залоз, механічної рани, і показники крові нащадків, батьки яких підлягали тривалій інтоксикації тютюновим димом. Моделювання пасивного куріння застосовується в експериментальних дослідженнях досить широко [17, 73, 74]. На відміну від проведених досліджень із застосуванням моделювання обкурювання тварин лише цигарками, що містили низьку концентрацію нікотину і смол, нами застосовано авторську модель обкурювання тварин цигарками з різною концентрацією нікотину та смоли, а саме цигарками з фільтром з низькою концентрацією нікотину та смоли і цигарками без фільтру, які містять високу концентрацією нікотину та смоли.

Нами встановлено, що вдихання щурами тютюнового диму супроводжувалося змінами у їхній поведінці. На початку обкурювання у тварин проявлялися ознаки стресованості, тривоги. Візуально у щурів відмічалося збільшення частоти дихальних рухів, синюшність вушних раковин. З 5-го дня спостереження щури проявляли високу рухову активність. А особливо у самиць відмічена висока збудженість.

На четвертий тиждень дослідження нами відмічалося формування у тварин залежності від тютюнового диму, що проявлялася відсутністю тривоги у щурів та їх зосередженості у місці подачі тютюнового диму. Виявлені зміни у поведінці тварин не залежали від вмісту нікотину та смол у тютюновому диму цигарок із фільтром та цигарок без фільтру.

Безсумнівним доказом їхнього обкурювання тютюновим димом є статистично значуще збільшення метаболіту нікотину котиніну на 28% ($p \leq 0,01$) у щурів, яких обкурювали цигарками з фільтром та на 30% ($p \leq 0,01$) у щурів, яких обкурювали цигарками без фільтру.

Для вивчення віддалених наслідків обкурювання тварин на фізичний розвиток їхніх нащадків, стан тимуса, надниркових залоз, механічної рани і показники крові змоделювано різні «подружні пари» щурів, де обкурюванню підлягав лише самець-«батько» (самиця не обкурювалася) та обкурювалися самець-«батько» і самиця-«мати» цигарками з фільтром (групи ПБ, ПМБ) та цигарками без фільтру (групи ВБ, ВМБ) (додаток 2).

Пасивне куріння як цигарками з фільтром, так і цигарками без фільтру практично не вплинуло на протікання вагітності у групах, де обкурювався лише один із батьків. Так, кількість приплодів як у контрольної, так і в експериментальних групах майже не відрізняється. Проте, у групі ПМБ (де обкурювалися самець і самиця тютюновим димом від цигарок з фільтром) кількість приплодів у 2 рази менше. Також у групі ПМБ ще й відмічали 24% (10/41) мертвонароджених щурят. Зменшується на 27% і індекс виживання щурят у цій групі порівняно з контрольною групою (відповідно 0,71, 0,97). Ймовірно, це пов’язано з впливом куріння на фертильність та гаметотоксичною дією складових тютюнового диму [73].

Отримані дані узгоджуються з результатами кількісних досліджень пошкоджуючої оогенез та сперматогенез дії хімічних, фізичних і біологічних факторів, що містяться в компонентах тютюнового диму, у тварин, порушуючи сперматогенез і оогенез [12, 28]. Так, відмічено прискорення виснаження оваріального резерву у жінок, які курять [17] і більш раніше настання менопаузи у порівнянні з жінками, які не курять [15]. При щоденній дії тютюнового диму на щурів з 1-го по 20-й день вагітності спостерігали збільшення постімплантаційної гибелі [74].

Проте результати досліджень впливу на чоловічу фертильність неоднозначні. У роботі F. Bolumar et al. (1996) не виявлено впливу куріння чоловіків на настання вагітності [4].

При цьому збільшується число досліджень, що показують пошкоджуючий вплив куріння на репродуктивну систему чоловіків [4]. У сперматозоїдах чоловіків, що курили, показано достовірне підвищення частоти

дисомії хромосом у порівнянні з чоловіками, що не курили. Обговорюється вірогідність того, що куріння батька може викликати мутації у сперматозоїдах, що призводять до раку, вад розвитку і генетичних захворювань нащадків [187]. Одним із потенційних онкогенів, що утворюється при курінні, є бензопірен, приєднання його активних метаболітів до ДНК може викликати мутації. Показано, що передача модифікованої ДНК нащадкам, скоріше за все, відбувається через сперматозоїд [256]. ДНК сперматозоїдів курців більш чутлива до кислотоіндукованої денатурації і має більше число розривів [234]. Показано збільшення частоти мутації первинних статевих клітин [254], пошкодження цілісності мембрани сперматозоїдів [232]. Вивчення гонадо- і гаметотоксичного ефекту пошкоджуючих факторів має велике значення. Токсичний ефект виявлений на гаметогенезі гризунів, можливий і у приматів [169].

Куріння під час вагітності призводить до змін у рості та фізичному розвитку, віддалених психологічних і поведінкових наслідків для нащадків [71].

За літературними даними спостерігається сповільнення загального розвитку, зниження ваги і розмірів тіла новонароджених, порушення формування і функціонування різних органів і систем [17, 56, 67, 138, 156].

У нашому дослідженні при вивченні постнатального розвитку щурят, батьки яких підлягали обкурюванню, як цигарками з фільтром, так і цигарками без фільтру, за маркерами їхнього фізичного розвитку (відкриття очей, відлипання вушної раковини, поява волосяного покриву) встановлено, що він відбувається у статистично значущі ранні строки (за винятком групи ПБ, де обкурювався лише самець цигарками з фільтром) [65, 74]. Відлипання вушної раковини та покриття волосяним покривом у щурят груп ПБ, ПМБ, ВБ, ВМБ, відбулося на добу раніше порівняно з контрольною групою. Відкривання очей у щурят експериментальних груп відбулося на 2 доби раніше. Можливий механізм даного феномена пояснюється розривами ДНК, які, як доведено, з’являються при дії компонентів тютюнового диму. Такі порушення ДНК мають вплив на процеси клітинного диференціонування, стану спокою та

старіння [189, 258]. Встановлено, що розриви ДНК, під впливом компонентів тютюнового диму, особливо бензопірену [4], можуть активно втручатися до регуляції процесу старіння і таким чином його прискорити [12].

Отже, тютюнова інтоксикація батьків ще в ембріональний період не дає у повній мірі проявитися генетично запрограмованому механізму розвитку організму. Передчасний фізичний розвиток нащадків в експериментальних групах можна розглядати як прояв компенсаторних механізмів адаптації до дії токсичних компонентів тютюнового диму.

У науковій літературі є маловивченим питання стану імунної та ендокринної систем дітей, виношених в умовах батьківського пасивного куріння. Найважливішими органами імунноендокриної системи, що беруть участь у реакціях на стрес, у тому числі на больовий, є тимус та надниркові залози, дія яких спрямована на підтримку гомеостазу [132, 133].

У наших дослідженнях більш виражені зрушення в органах імуноендокринної системи (тимусі та наднирникових залозах) відзначені у нащадків з механічною раною, народжених від пар батьків-щурів, які підлягали пасивному курінню.

При цьому відносна маса тимуса збільшується майже на 50% ($p \leq 0,01$) у нащадків, батьки яких підлягали обкурюванню цигарками з фільтром, на 24 годину та 48 годину після нанесення механічної рани (ПМБ24, ПМБ48), порівняно з групами контролю (К24, К48). Відносна маса тимуса у нащадків, батьки яких обкурювалися цигарками без фільтру, статистично значуще збільшується на 50% ($p \leq 0,01$) лише на 24 год після механічного пошкодження шкіри (ВБ24, ВМБ24).

У групах ВБ48 та ВМБ48 статистично значущої різниці в масі тимуса не виявлено порівняно з контрольними значеннями.

У наукових дослідженнях відмічені розбіжні дані щодо впливу стресових факторів на масу тимуса. Так, про збільшення маси тимуса у піддослідних тварин, які підлягали стресу, свідчать дослідження Сорокіної І.В. та ін. (2015). Однак, за даними досліджень Zeyrek D., Ozturk E., Ozturk A., Carmak A. (2008)

куріння матері істотно впливає на зменшення ваги тимусу у її нащадків. Під впливом емоційного, транспортного та низькотемпературного стресу маса тимуса у піддослідних тварин та птахів також зменшується [35, 85, 135].

Встановлено, що у процесі дозрівання клітин тимуса (тимоцитів) важливу роль відіграють епітеліоцити [133].

У групі, де щури обкурювалися цигарками з фільтром, ПБ48, ПМБ24, ПМБ48 порівняно з групами контролю К24 та К48 виявлено збільшення площі ядер епітеліоцитів на 21%, 17% та 34% відповідно ($p \leq 0,01$). У нащадків групи ПБ24 статистично значущих змін у морфофункціональній структурі тимуса порівняно з контрольною групою К24 не встановлено. Статистично значуще збільшення площі ядер епітеліоцитів на 17% ($p \leq 0,01$) встановлено у щурят, народжених від пар, які обкурювалися цигарками без фільтру (група ВМБ24).

У літературі є дані, що під впливом стресових чинників, таких як гіпокінезія, тривалий емоційний стрес, фізичні та гравітаційні перенавантаження, вживання алкоголю, тощо відбуваються морфофункціональні зміни тимуса. Так, у дослідженнях Г.А. Мороз (2010) зазначається про виявлені гемодинамічні порушення і ознаки акцидентальної інволюції тимуса щурів, які піддавались систематичним гравітаційним перенавантаженням. Стресорна дія численних перенавантажень викликає швидку інволюцію органа. Порушення мікроциркуляції на фоні гіперплазії ендотеліальних клітин і розростання в судинних стінках сполучної тканини викликає гіпоксію паренхіми, що, в свою чергу, потенціює дистрофічні процеси лімфоцитарного і епітеліального компонентів тимуса. Такі зміни є характерними для хронічного стресу. Аналогічні зміни тимуса під час холодового стресу спостерігала О.В. Маткіна (2014). У тимусі нащадків щурів, отриманих від самиць, які тривалий час вживали 15% розчин етанолу, відмічаються специфічні патоморфологічні зміни: некрози, крововиливи, лімфоїдні вузлики [107].

Збільшення відносної маси тимуса, а також виявлені зміни у морфофункціональному стані цих залоз свідчать, що нащадки з механічними

ранами, народжені від пар, де обкурюванню підлягали і батько, і мати, як цигарками з фільтром, так і цигарками без фільтру виявилися більш чутливими до куріння обох батьків. Проте, необхідно відмітити, що інволютивних процесів у тимусі не виявлено, і це підтверджувалося збільшенням відносної маси органу.

Збільшення відносної маси тимуса та збільшення площі ядер епітеліоцитів у групах ПМБ24, ПМБ48, ВМБ24 спричиняють специфічні прояви стресорної відповіді на механічну рану у нащадків, батьки яких підлягали хронічному обкурюванню.

Так, у групах, де обкурюванню цигарками з фільтром підлягали самець та самиця (ПМБ24, ПМБ48) відносна маса надниркових залоз збільшується порівняно з групою К24 на 50%, а у групі ПМБ48 порівняно з групою К48 – на 12%. При цьому відносна маса тимуса в цих групах також збільшується майже на 50% ($p \leq 0,01$), порівняно з групами контролю (К24, К48).

Стосовно щурят, народжених від пар, де обкурювався лише самець-«батько» цигарками без фільтру (групи ВБ24, ВБ48), відносна маса надниркових залоз не мала статистично значущих відмінностей від груп контролю К24, К48. Разом з тим, у групах, де обкурюванню підлягали і батько, і мати цигарками без фільтру відносна маса надниркових залоз збільшується на 63% ($p \leq 0,01$) у нащадків-щурят групи ВМБ24 та на 30% ($p \leq 0,01$) у групі ВМБ48. Отже обкурювання і цигарками з фільтром в групах ПМБ24, ПМБ48, і цигарками без фільтру в групах ВМБ24, ВМБ48 мало однакову спрямованість – збільшення відносної маси надниркових залоз.

Дослідження морфогістологічних особливостей надниркових залоз показало, що у щурят піддослідних груп гістологічна структура надниркових залоз суттєво відрізняється від контрольної. У нащадків груп ПБ24, ПМБ24 та ПБ48 статистично значуще збільшується ширина клубочкової зони порівняно з групами контролю. Статистично значуще збільшується ширина клубочкової зони і у групах, де обкурюванню підлягали батьки цигарками без фільтру

(ВБ24, ВМБ24, ВБ48, ВМБ48). Збільшення клубочкової зони у надниркових залозах виявлено і у нащадків, матері яких підлягали гіпоксії [131].

Збільшення ширини сітчатої зони ймовірно може свідчити про включення гормонів цієї зони (перш за все, дигідроепіандростерона), які пригнічують секрецію глюкокортикоїдів. Це призводить до більш виражених запальних процесів при загоєнні рани в експериментальних групах.

Ширина пучкової зони в групах, де обкурюванню цигарками з фільтром підлягали тільки самці зменшується у групі ПБ24 на 26% ($p \leq 0,01$), в групі ПБ48 – на 34% ($p \leq 0,01$) порівняно з контрольними групами. У нащадків груп, де обкурюванню підлягали самець і самиця (ПМБ24, ПМБ48) відбуваються протилежні зміни – ширина пучкової зони їхніх наднирників збільшується відповідно на 15% ($p \leq 0,01$) та 14% ($p \leq 0,01$) порівняно з контрольними значеннями. Разом з тим, слід зазначити, що у нащадків, батьки яких обкурювалися цигарками без фільтру, не виявлено статистично значущих змін ширини пучкової зони надниркових залоз.

Необхідно відмітити, що у контрольній групі на гістологічному зрізі в пучковій зоні не виявлено осередків цитолізу, які наявні в групах ПБ24, ПБ48, ВБ24. Це може свідчити про зменшення активності пучкової зони та провокувати порушення ранового процесу у нащадків [121, 122].

Дещо розбіжні дані було отримано при підрахунку кількості спонгіоцитів, де синтезуються глюкокортикоїди, які відіграють важливу роль під час загоєння рани, пригнічуючи запальні процеси. У пучковій зоні групи ПМБ48 відсутні ознаки гіперплазії, що підтверджувалося однаковою кількістю клітин з контрольною групою. У групах ПБ24 та ПБ48 кількість спонгіоцитів статистично значуще зменшується відповідно на 28% ($p \leq 0,01$) та 23% ($p \leq 0,01$), порівняно з групами К24, К48. Кількість спонгіоцитів надниркових залоз статистично значуще зменшується в групах ВМБ24, ВМБ48 відповідно на 28% і 32% ($p \leq 0,01$). У групах ВБ24, ВБ48 статистично значущої різниці при підрахунку кількості спонгіоцитів не виявлено.

Наші дані узгоджуються з дослідженнями Скурчак Т. М. [118], де показано зменшення діаметру спонгіоцитів та щільності клітинних елементів у мертвонароджених від матерів, які страждали алкоголізмом та наркоманією.

Площа ядер спонгіоцитів статистично значуще збільшується у групах ПБ24, ПБ48, де батьки обкурювалися цигарками з фільтром, і у нащадків всіх груп, де батьки обкурювалися цигарками без фільтру (ВБ24, ВМБ24, ВБ48, ВМБ48). Збільшення площі ядер спонгіоцитів свідчить про підвищену морфофункціональну активність надниркових залоз. У подальшому такі зміни можуть привести до прискорення вичерпаності їх функціонування.

Стосовно кількості спонгіоцитів пучкової зони надниркових залоз необхідно відмітити, що їхня гіперплазія відмічена тільки у нащадків групи ПМБ24 (обкурюванню тютюновим димом від цигарок з фільтром підлягали і самець і самиця). Це, ймовірно, є проявом компенсаторно-пристосувальних реакцій у відповідь на хронічну тютюнову інтоксикацію батьків.

Відомо, що підвищений рівень кортикостерону зменшує запальну реакцію, що встановлено ще за часів Г. Сельє. Нами відмічено зменшення рівня кортикостерону у щурят групи К48 у порівнянні з рівнем кортикостерону у щурят групи К24. Це є адекватною відповіддю на зменшення рівня больового стресу (механічна рана) і підтверджено в інших дослідженнях [103].

Необхідно зауважити, що тривала тютюнова інтоксикація батьків-щурів призвела до порушення балансу кортикостерону у плазмі крові, як в значно більший бік у групах ПМБ24, ПМБ48, так і в значно менший у групах ПБ24, ПБ48, і до морфологічних змін у структурі надниркових залоз.

У дослідженнях Полікарпової А.В. (2011) також виявлено, що значне збільшення концентрації адренокортикотропного гормону і кортикостерону супроводжувалося порушенням репаративного процесу і незагоєнням дефекту при радіаційному опіку. У експериментальному дослідженні Кухар І.Д. (2000) при вивченні кортикостерону в крові у тварин, які піддавались кріодеструкції шкіри, показано, що на 1 добу після кріотравми спостерігається вірогідне збільшення вмісту гормону в крові до (80,90±1,38) нмоль/л, проти (64,03±1,11)

нмоль/л в контролі. Pentkowski N.S. та співав. (2011) зазначають, що нікотин збільшує рівень кортикостерону у крові експериментальних тварин.

Проведення дисперсійного однофакторного аналізу по виявленню впливу різних концентрацій нікотину та смоли в цигарках з фільтром та цигарками без фільтру на ширину пучкової зони показало, що різні концентрації нікотину та смоли викликають її збільшення в групах, де обкурюванню підлягали і батько, і мати (групи ПМБ, ВМБ), як на 24 год, так і на 48 год ранового процесу. Внутрішньогрупових відмінностей при аналізі пучкової зони не встановлено, проте відмічається тенденція до збільшення її ширини у нащадків на 48 год після нанесення механічної рани. В результаті дисперсійного аналізу встановлено вплив тютюнового диму на збільшення ширини клубочкової зони.

Ширина сітчастої зони збільшується в групах ПБ24 на 29% ($p \leq 0,01$), ПМБ24 – на 17% ($p \leq 0,01$), ВБ48 – 36% ($p \leq 0,01$), ВМБ48 – на 21% ($p \leq 0,01$). Проте у групах ПБ48, ПМБ48, ВБ24, ВМБ24 цей показник не має статистично значущої різниці порівняно з контролем та референтними значеннями.

На стресові фактори реагують, в першу чергу, катехоламіни мозкової речовини надниркових залоз. У нащадків груп, де обкурюванню підлягали самець і самиця (ПМБ24, ПМБ48, ВБ24, ВБ48) статистично значуще збільшується площа мозкової речовини, що є характерним для розвитку адаптаційної реакції. Разом з тим, зменшення площі мозкової речовини на 25% ($p \leq 0,01$) у групі ПБ48, у порівнянні з групою К48, свідчить про виснаження функції даної залози.

Таким чином, у нащадків з механічними ранами, що розвивалися на тлі батьківського пасивного куріння, розвиваються компенсаторно-пристосувальні реакції, що проявляються у збільшенні ширини пучкової зони надниркових залоз та збільшенні ширини сітчатої зони, а також як збільшенні, так і зменшенні площі мозкової речовини. Виявлені зміни надниркових залоз є характерними при розвитку стрес-реакції в реалізації загального адаптаційного синдрому. Отримані результати дослідження узгоджуються з даними інших

авторів і є наслідком компенсаторно-пристосувальних реакцій у нащадків при тютюнокурінні батьків [132].

Підсумовуючи викладене можна констатувати, що більш виражені зрушення в органах імуноендокринної системи (тимусі та надниркових залоз), відзначені у нащадків з механічною раною, народжених від пар батьків-щурів, які підлягали обкурюванню в групах ПМБ24, ПМБ48, ВМБ24. У їхніх нащадків на тлі збільшення відносної маси надниркових залоз збільшується відносна маса тимуса. Збільшення відносної маси надниркових залоз, а також виявлені зміни у морфофункціональному стані цих залоз свідчать, що ці нащадки з механічними ранами виявилися більш чутливими до батьківського пасивного куріння. Виявлені зміни в органах імуноендокринної системи у щурят, батьки яких підлягали пасивному тютюнокурінню, можуть побічно характеризувати загальну адаптаційну реакцію організму в залежності від обкурювання тільки батька, або батька і матері, а також від терміну зробленого надрізу шкіри.

Для вивчення особливостей імуноендоринної відповіді у нащадків зробили надрізи шкіри (механічні рани) і в ході дослідження спостерігали за рановим процесом на 24 годину та 48 годину. Така методика вивчення імунітету при загоєнні ран є досить розповсюдженою [50].

Нами виявлено, що у контрольних групах рановий процес у щурят протікав без ускладнень, у межах норми, згідно етапам механізму загоєння рани [146]. Рановий процес в експериментальних групах мав свої певні особливості і залежав як від вмісту нікотину та смол в тютюновому димі цигарок, так і від того, хто з батьків (самець-«батько» або обидва батьки) зазнав впливу тютюнового диму.

Порівнюючи перебіг ранового процесу у щурят різних експериментальних груп, необхідно відмітити, що цей процес протікав на тлі порушення класичного механізму загоєння рани [146]. При загоєнні рани у щурят, народжених в експериментальних групах, де цигарками з фільтром та цигарками без фільтру обкурювалися лише самці, спостерігаються ознаки

запізнення розвитку запальної реакції, що проявлялося в наявності ділянок гнійного запалення з гістолізом (групи ПБ, ВБ).

У щурят груп, де обкурюванню підлягали самець і самиця (ПМБ та ВМБ), рановий процес протікав також з порушенням: відмічаються ознаки надлишкової ексудації й більш виражена вторинна альтерація, розвивається запалення за типом флегмони та наявні великі некротичні зміни, патологічний розвиток грануляційної тканини. Пригнічення регенерації тканин і подовження строків загоєння ран під вливом тютюну показано і у дослідженнях Заргарян А.Х. (1970). Автором відмічено, що на 2-3 день експерименту навкололо рани був різкий набряк, рана вкривалась сухою кіркою (некроз).

Порушення перебігу загоєння рани у нащадків експериментальних груп протікало на тлі збільшення кількості лейкоцитів (лейкоцитоз) в групах ПБ24, ПМБ24, ПБ48, ПМБ48, ВБ24 та ВМБ24, що, ймовірно, пов'язано з больовим впливом та запальними процесами при загоєнні ран, порушенням процесів регенерації сполучної тканини. Така тенденція збільшення кількості лейкоцитів спостерігається при загоєнні ран і в інших дослідженнях [20, 137]. У нащадків груп ВБ48 та ВМБ48, виведених з експерименту через 48 годин після зробленого надрізу, також відмічалася тенденція до збільшення кількості лейкоцитів.

У нашому дослідженні вміст циркулюючих імунних комплексів статистично значуще збільшився лише у нащадків групи ПБ48 на 50% (0,21±0,01 мг/мл; $p \leq 0,01$), що пов'язано з запальними процесами при загоєнні рани. У всіх інших експериментальних групах (крім ВБ24, ПМБ48) наявна тенденція до їх збільшення. Згідно з сучасними уявленнями, збільшення циркулюючих імунних комплексів вказує на виражений патологічний процес, специфічність реакції антиген–антитіло, порушення в системі комплементу, фагоцитозу [86] та на імунодефіцитний стан, зумовлений впливом іонізуючого випромінювання на організм тварин.

Рівень гемоглобіну в експериментальних групах ВБ24, ВМБ24, ВМБ48 не відрізнявся від контрольної та становив відповідно 112,69±12,11 г/л;

100,44±7,40 г/л, 97,51±8,07 г/л. Проте, в групах ПБ24 і ПМБ24 (батьки-щури обкурювалися цигарками з фільтром) спостерігали зниження рівня гемоглобіну. У групі ВБ48 рівень гемоглобіну, на відміну від попередніх груп (ВБ24, ВМБ24, ВМБ48) статистично значуще знизився на 15% у порівнянні з контрольною групою (97,69±17,2 г/л, $p \leq 0,01$) разом з тим, у групі ПБ48 його рівень був статистично значуще вищим.

Підвищення рівня гемоглобіну опосередковано може вказувати на активацію фагоцитарної ланки або на «сигнал» тривоги щодо напруженості первинної ланки імунної системи і можливого подальшого формування імунопатології. З іншого боку, активне тютюнокуріння призводить до порушення постачання організму киснем за рахунок окису вуглецю, який міститься в цигарковому димі і має властивість безпосередньо блокувати синтез гемоглобіну в еритроцитах [181].

Кількість еритроцитів статистично значуще зменшилась, як і рівень гемоглобіну, тільки у групі ВБ48 (цигарками з фільтром обкурювався лише самець-батько) на 18% ($p \leq 0,01$). Збільшення кількості еритроцитів на 25% ($p \leq 0,01$) відмічалося і у нащадків групи ПБ48.

У групі ПМБ48 кількість еритроцитів статистично значуще збільшується (7,41±0,31, $p \leq 0,01$), на відміну від груп ПБ24 та ПМБ24, де їх кількість не відрізнялася від контрольної. У групах ВБ24, ВМБ24 та ВМБ48 кількість еритроцитів, як і рівень гемоглобіну, статистично значуще не відрізнялася від контрольної групи.

Підвищення загальної кількості еритроцитів у активних курців пояснюється як компенсаторний механізм при утворенні карбоксигемоглобіну, що сприяє розвитку гіпоксії [5, 152]. Однак, аналізуючи результати багатьох досліджень щодо негативного впливу тютюнокуріння на склад периферичної крові, ми прийшли до висновку, що ці дані часто є розбіжними. Так, при відносно нетривалому стажі тютюнокуріння (не >5 років) спостерігалася тенденція до зменшення абсолютної кількості еритроцитів, а при довготривалому вживанні тютюнової продукції, навпаки — до збільшення

кількості цих клітин [29]. Даних щодо кількості еритроцитів у крові дітей курців у науковій літературі не достатньо. У експериментальному дослідженні Rathavuth H. (2007) переконливо доведено, що куріння обох батьків утричі збільшує ризик розвитку анемії в дітей до 3 років [136]. У випадку, якщо шкідливу звичку має тільки один із батьків, вірогідного зв'язку доведено не було. Зазначений факт дослідники пояснюють тим, що метаболіти тютюнового диму спричиняють порушення обміну заліза та формування еритроцитів, гальмують процес заміни фетального гемоглобіну та карбоксигемоглобіну на гемоглобін А. Суттєву роль при цьому відіграє високий рівень монооксиду вуглецю в тютюновому димі. Наше дослідження виявило протиріччя у зміні кількості еритроцитів ще й при різних дозах нікотину цигарок з фільтром та без фільтру.

Сіромукоїди та ЦІК є важливими показниками гуморального імунітету організму. В ході дослідження встановлено, що у нащадків груп ВБ24, ВМБ24 (батьки обкурювалися цигарками без фільтру) статистично значуще зменшився вміст сіромукоїдів порівняно з нащадками контрольної групи на 23% ($p \leq 0,01$) та 20% ($p \leq 0,01$) відповідно (така тенденція вмісту сіромукоїдів спостерігалася і в групах ПБ24 та ПМБ24 – батьки обкурювалися цигарками з фільтром). У нащадків груп ВБ48 та ВМБ48 цей показник статистично значуще збільшується в 2 рази, і становить 2,86±0,15 мг/мл; 2,5±0,15 мг/мл; $p \leq 0,01$, тоді як, у нащадків, батьки яких зазнали впливу цигарками з фільтром, вміст сіромукоїдів збільшується порівняно з контрольною групою лише в групі ПБ48 (2,22±0,14, $p \leq 0,01$). Незагоєння ран у всіх тварин групи ПБ48 можна пояснити саме підвищеним вмістом сіромукоїдів в їх крові. Збільшення сіромукоїдів свідчить про порушення процесів деструкції та проліферації сполучної тканини під час загоєння ран.

Вміст ЦІК збільшується лише у щурят групи, де лише самець підлягав обкурюванню цигарками з фільтром (ПБ24), тоді як, у всіх інших експериментальних групах їх вміст не відрізнявся від контрольних груп.

Збільшення ЦІК в крові щурят групи ПБ24, є, можливо, компенсаторною реакцією на зменшення кількості лейкоцитів у рані.

Вміст загального білку у нащадків груп ВБ24, ВМБ24, ВБ48, ВМБ48 у порівнянні з контрольними групами К24 та К48 статистично значуще збільшується і становить відповідно 81,12±2,9 г/л; 100,06±7,94 г/л; 58,92±2,45 г/л; 56,84±2,82 г/л ($p \leq 0,01$). У нащадків, батьки яких підлягали пасивному курінню цигарками з фільтром, вміст загального білку підвищується лише в групах ПБ48 та ПМБ48. Кількість альбуміну зменшується в групах ВБ24 та ВМБ24. У тварин, які обкурювалися цигарками з фільтром кількість альбуміну статистично значуще зменшується лише в групі ПБ48. У нащадків групи ВМБ48, батьки яких обкурювалися цигарками без фільтру, вміст α-глобулінів зменшується, тоді як у тварин, де лише самець-батько підлягав тютюновій інтоксикації цигарками з фільтром, цей показник зменшився в групі ПБ48. Вміст β-глобулінів в даній серії експерименту збільшується в групах ВБ24 та ВМБ24. У попередній серії експерименту вміст β-глобулінів був вищим у груп ПБ24, ПБ48, у порівняння з контрольними показниками. У нащадків груп ВБ24, ВМБ24, ВБ48 та ВМБ48 вміст γ-глобулінів не відрізнявся від контрольних груп, на відміну від груп ПБ24 (вміст γ-глобулінів статистично значуще зменшується), ПБ48 (вміст γ-глобулінів збільшується).

У дослідженнях Єрмолаєва В.А. (2010) показано, що через годину після нанесення ран експериментальним тваринам кількість загального білку зменшилась на 10,1% в експериментальній групі та на 7,7% в контрольній групі. Показник фракцій α1-глобулінів в першу годину після нанесення рани в експериментальній і контрольній групах знизився на 15,2% і 18,6% відповідно.

Таким чином, отримані дані у ході дослідження та результати дисперсійного аналізу свідчать, що тютюновий дим здійснює комплексний вплив на тимус та надниркові залози, біохімію крові, гуморальні чинники імунної відповіді, що в результаті призводить до порушення перебігу ранового процесу, що є свідченням зниження реактивності у нащадків, батьки яких підлягали тривалому пасивному тютюнокурінню.

ВИСНОВКИ

У нащадків щурів, батьки яких підлягали пасивному тютюнокурінню, особливості морфофункціонального стану тимуса, надниркових залоз та ранового процесу залежали від того, хто з членів «подружньої пари» (самець або самець і самиця) обкурювався та вмісту нікотину в цигарках. Показано, що рановий процес у нащадків, народжених від батьків, що підлягали обкурюванню цигарками без фільтру, протікав повільніше з більш вираженими запальними процесами.

1) Виявлено статистично значуще підвищення у щурів-батьків у сироватці крові вмісту головного метаболіту нікотину – котиніну – порівняно з показниками контрольних тварин (відповідно 8,12±0,5 мг/л, 8,22±0,57 мг/л та 6,34±0,32 мг/л, $P \leq 0,05$), що є доказом тютюнової інтоксикації щурів. При подачі тютюнового диму поведінкові реакції щурів-батьків характеризувалися активністю рухів, обстеженням тваринами камери, агресивністю, а також наявністю дефекацій та уринацій. У щурів візуально збільшувалася частоти дихальних рухів та серцевих скорочень.

2) Установлено, що хронічне обкурювання щурів-батьків цигарками з фільтром призводить до зниження індексу виживання нащадків (0,71), особливо у групі, де пасивному обкурюванню підлягали і самець, і самиця (група ПМБ) у порівнянні з контрольною (0,97); феноменальне прискорення фізичного розвитку нащадків, батьки яких підлягали хронічному обкурюванню, характеризувалося більш ранніми строками відлипання вушної раковини, появи та генералізованого росту волосяного покриву, відкриття очей порівняно з щурятами контрольної групи.

3) Установлено, що пасивне тютюнокуріння батьків викликає характерні адаптаційні зміни тимуса і надниркових залоз у їх нащадків-щурят. Найбільші морфофункціональні зміни тимуса відбулися у щурят на 24 год після нанесення механічної рани в групах, де хронічній тютюновій інтоксикації підлягав лише самець (ПБ24) та самець і самиця (ПМБ24, ВМБ24). В групі

ВМБ24 відмічали статистично значуще збільшення площі ядер епітеліоцитів на 17% порівняно з контрольною групою. Установлено гіперплазію пучкової зони кори (групи ПМБ24, ПМБ48), зменшення проліферації спонгіоцитів, що компесаторно приводило до їх підвищеної функціональної активності (групи ПБ24, ПБ48, ВБ24, ВМБ24, ВБ48, ВМБ48).

4) Виявлено різнонаправлені зміни рівня кортикостерону у плазмі нащадків-щурят. Статистично значуще рівень кортикостерону підвищився у щурят груп ПМБ24 на 19% ($p \leq 0,05$), ВМБ24 – на 9% ($p \leq 0,05$), ПМБ48 – на 18% (обкурювалися самець і самиця). Протилежні дані отримали у щурят груп, де обкурювався лише самець. У нащадків групи ПБ24 рівень кортикостерону знизився на 16% ($p \leq 0,05$), у групі ПБ48 – на 18% ($p \leq 0,05$). Статистично значуще рівень кортикостерону є нижчим у нащадків групи ВМБ24 на 15% (обкурювалися самець і самиця).

5) Показано, що рановий процес у щурят-нащадків, які були виношені в різних умовах відносно обкурювання батьків, мав принципові особливості, що пов’язані з наявністю гнійного запалення з гістолізом (група ВБ24), розвитком флегмони (група ПМБ24), великими некротичними змінами та патологічним розвитком грануляційної тканини (група ВМБ48).

6) Вміст циркулюючих імунних комплексів порівняно з контрольною групою (0,14±0,01) статистично значуще збільшився у нащадків групи ПБ48 на 50% (0,21±0,01 мг/мл; $p \leq 0,01$). Вміст сіромукоїдів у нащадків всіх груп на 24 год після нанесення механічної рани статистично значуще зменшується, тоді як на 48 год після нанесення механічної рани статистично значуще збільшується на 50% порівняно з контрольною групою.

7) Установлено статистично значуще збільшення вмісту загального білку у нащадків всіх груп на 48 год після нанесення механічної рани та у нащадків груп ВБ24, ВМБ24 на 24 год після нанесення механічної рани.

8) Виявлено статистично значуще підвищення рівня гемоглобіну у нащадків групи ПБ48 (146,48±10,96, $p \leq 0,01$) порівняно з контрольною (97,69±17,27), тоді як у нащадків груп ПБ24 (84,24±7,73, $p \leq 0,01$), ПМБ24

(64,01±11,18, p≤0,01) рівень гемоглобіну був статистично значуще меншим порівняно з контрольною групою (101,25±6,4). Кількість еритроцитів у групах ПБ48 (5,14±0,47, p≤0,01), ВБ48 (5,32±0,17, p≤0,01) статистично значуще зменшувалася порівняно з контролем (6,52±1,24). Установлено статистично значуще підвищення порівняно з контрольною групою кількості лейкоцитів в крові нащадків груп ПБ24, ПМБ24, ВМБ24, ПБ48, ПМБ48.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Адамович А.В., Римжа Е.А., Тарасюк И.В., Юрага Т.М., Швед И.А. Биохимические и морфологические изменения при воспроизведении никотинозависимости у молодых крыс // Вестник БГУ. Сер. 2. 2011. № 1 С.44-49.
2. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяциях : учеб. пособие 3-е изд., перераб. и доп. М. : ИКЦ «Академкнига», 2003. 431 с.
3. Андреева Т.И., Красовский К.С. Табак и здоровье : Киев, 2004. 224 с.
4. Андреева М.В., Хаят С.Ш., Сорокина Т.М., Шилейко Л.В., Остроумова Т.В., Курило Л.Ф. Распространенность курения среди мужчин с бесплодием в браке и/или заболеваниями органов половой системы // Андрология и генитальная хирургия. 2015. №1. С.63-68.
5. Антипина Т.В., Исаева Е.Е., Шамратова В.Г., Усманова С.Р. Влияние курения на состояние кислородтранспортной системы крови юношей в зависимости от уровня их двигательной активности // Физиология. 2019. №1. с.78-83.
6. Антроментова Л.О., Утєвська О.М. Біометрія. Порівняння груп і аналізу зв’язку : Х. : Ранок, 2007. 196 с.
7. Асатиани В.С. Биохимическая фотометрия. М.: АН СССР, 1957. 836 с.
8. Аравіцький ЄО. Будова та морфогенез тимусу в постнатальному періоді після внутрішньоутробного введення стафілококового анатоксину та дексаметазону (анатомо-експериментальне дослідження) [дисертація]. Запоріжжя: Запоріж. мед. ун-т; 2019. 210 с.
9. Арльт А.В., Ивашев М. Н., Савенко И.А. Влияние никотина на кровообращение мозга // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2013. №1. с.90-91.
10. Бабаєв П.Н., Мамедов Р.М. Вплив пасивного куріння на стан тканини ротової порожнини у школярів // Вісник стоматології. 2011. № 2.

11. Балаболкин М.И. Эндокринология : М.: Наука, 1989. 345с
12. Бариляк И.Р., Быкорез А.И. и др. Генетические последствия загрязнения окружающей среды : К.: Наукова думка, 1989. 232 с.
13. Бернштейн Л.М., Цырмена Е.В., Манихас О.С. (Колесник) Влияние табачного дыма на метаболизм и «переключение» эффектов эстрогенов: механизм повышения генотоксичности // Вестник РАМН. 2001. №3. С. 31-34.
14. Беляев С.Г. Влияние табакокурения на репродуктивное здоровье будущих родителей // Український медичний альманах. 2005. Т.8, №4. С. 35-36.
15. Беляев С.Г. Способ объективной оценки уровня никотиновой нагрузки беременных женщин // Медико-соціальні проблеми сім'ї. 2006. Т. 11, № 3. С. 10-12.
16. Беляев С.Г. Модифицированный способ определения тиоцианидных ионов в слюне и моче // Проблеми сучасної медичної науки та освіти. 2009. №1. С. 88-90.
17. Беляев С.Г. Состояние плода и новорожденного на фоне различных вариантов табакокурения в семье // Український медичний альманах. 2010. Т. 13, № 1. С. 13-16.
18. Біляєв С.Г., Назаренко Л.Г., Коровай С.М. Соціальні аспекти материнського та батьківського тютюнопаління // Соц. медицина. 2005, №4. С.144-147.
19. Биохимические методы исследования в клинике // Под ред. А.А. Покровского. М.: Медицина, 1969. 652с.
20. Бурковський М.І., Петрушенко В.В., Хлоп'юк Л.О., Чорнопищук Р.М., Верба Н А., Шиндер А. В. Оцінка стадії розвитку гнійно-запального процесу за показником індексу лейкоцитарної активності // Український журнал хірургії. 2012. №17. С. 69-73.
21. Веропотвелян П.М., Веропотвелян М.П., Арсентьева С.В. Медико-соціальні аспекти і стан здоров'я вагітних та новонароджених, які мешкають в умовах великого промислового міста // Педіатрія, акушерство та гінекологія. 2004. №1. С.132-137.

22. Влияние окружающей среды на здоровье человека: Женева, ВОЗ.1974. 215 с.
23. Викулов А.Д., Мельников А.А., Осетров И.А. Реологические свойства крови у спортсменов // Физиология человека. 2001. Т. 27, № 5. С. 124.
24. Волошин В. М. Морфологічні зміни тумуса статевозрілих щурів після інгаляційного впливу толуолу // Морфологія. 2012. Т. VI, № 1. С. 25-30.
25. Гавалов С.М., Соболева М.К., Критерии «табачного синдрома» у новорожденных // Вопросы охраны материнства и детства. 1991. №10. С.30-33.
26. Гарбузова С.Н. Лимбико-неокортикальные механизмы формирования зависимости от курения (экспериментальное исследование) : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. біол. наук : спец. 03.00.13. «Фізіологія тварин та людини». Харьков, 1986. 17с.
27. Гаршин В.Г. Вторичное закрытие огнестрельных ран и незаживающие раны // Вопросы военно-полевой хирургии. Л.: Медгиз, 1947. С.5-10.
28. Геревич Г.Й. Тютюнопаління та його вплив на перебіг вагітності, пологів, стан плода і новонародженого: автореф. дис. канд. мед. наук. К., 2005. 23 с.
29. Герман А.К. Влияние табака на состав периферической крови здоровых людей // Лабораторное дело.1991. №10. С. 42–44.
30. Гирголав С.С. Огнестрельная рана : Л.: Изд-во ВМА им.С.М. Кирова, 1956. С.341.
31. Гирголав С.С. XVII съезд рос. хирургов: Тез. докл. : Л., 1925. С. 331-332.
32. Гирголав С.С. // Вестн. хирургии и погр. обл. 1926. №24. С.114-116.
33. Гладкова А.И. Влияние андрогенов на течение беременности и плод // Проблеми ендокринної патології. 2002. № 1. С. 30-39.
34. Гноевых В.В. Дисфункции кардиореспираторной системы при табакокурении у лиц молодого возраста // Российский Медицинский Журнал. 2008. №4. С. 13–17.
35. Городецкая, И.В., Кореневская Н.А. Влияние тиреоидного статуса на интенсивность стресс-реакции при хроническом стрессовом воздействии //

Вестник Витебского государственного медицинского университета. 2010. Т.9, № 4. С. 24-33.

36. Гракович А.А. Уровень тиоцианата в сыворотке крови как критерий контроля за интенсивностью курения // Гигиена и санитария. 1987. №1. С. 41-43.
37. Губина-Вакулик Г.И. Эндотелий кровеносных сосудов новорожденных потомков курящих родителей // Современная педиатрия. 2016. № 6. С. 56-59.
38. Гунько Л.В., Ахмина К.Н. Влияние табакокурения на потомство родителей // Вопросы гинекологии, акушерства и перинатологии. 2007. №4. С.84-90
39. Давидова Ю.В. Сучасні підходи до проблеми затримки внутрішньоутробного росту плода: від причин до віддалених наслідків // Український журнал Перинатологія і Педіатрія. 2020. № 1 (81). С.45-53.
40. Давыдовский И. В. // Ученые записки второго МГМИ. – М.: Изд-во АМН СССР, 1951. – Т.1. С.3-12.
41. Дзюбайло А.В. Влияние курения на здоровье женщин // Современные проблемы охраны труда и здоровья работающих женщин : мат. Всероссийской конф. Самара, 2005. С. 53-59.
42. Дігтяр О.В. Вплив тютюнопаління батьків на постнатальний розвиток нащадків // Медицина третього тисячоліття: міжвуз. конф. молодих вчених, 20 січ. 2004 р. : тези доп. Харків, 2004. С. 17.
43. Динерман А.А. Роль загрязнений окружающей среды в нарушении эмбрионального развития : М.: Медицина, 1980. 167 с.
44. Дыгай А.М., Клименко Н. А. Воспаление и гемопоэз : Томск: Изд-во Томского ун-та, 1992. 276 с.
45. Доклад ВОЗ о глобальной табачной эпидемии. 2008. 331 с.
46. Долгош М.Ю. Виявлення факторів ризику серцево-судинних захворювань у працівників залізничного транспорту // Науковий вісник Ужгородського університету, Серія «Медицина». 2011. Випуск 40. С.32-36.
47. Драннік Г.М. Клінічна імунологія та алергологія : К.: Здоров'я, 2006. 888 с.

48. Дудченко Л.В, Луківська І.Т. Діагностика психоемоційних станів у вагітних жінок, схильних до тютюнопаління // Клінічна та експериментальна патологія Т.18, №2 (68). С.42-48.
49. Європейська конвенція про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей : Страсбург, 1986.
50. Ермолаев В.А. Динамика белковых фракций крови при заживлении гнойных ран // Вестник УГСХА. 2010. №2(12). С.40-43.
51. Ещенко К.Н., Жадан А.В., Шустваль Н.Ф. Сердечно-сосудистая система и курение // Ліки України. 2013. №4 (170). С.12-17.
52. Забродский П.Ф. Влияние армина на факторы неспецифической резистентности организма и первичный гуморальный ответ // Фармакология и токсикология. 1987. Т. 50, № 1. С. 57-60.
53. Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21.02.2006 № 3447-IV. [Інтернет]. Київ: Верховна рада; 2006 [оновлено 2021 Лют 04; цитовано 2021 Бер 20]. Доступно: http://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15.
54. Залесский В.Н., Дынник О.Б., Великая Н.В. Молекулярная эпидемиология: ДНК-аддукты и другие биомаркеры оценки генотоксических влияний и риска возникновения экотоксикантообусловленных сердечно-сосудистых и опухолевых заболеваний // Журнал Академии медицинских наук Украины. 2005. Вып.11, №3. С. 464-481.
55. Заргарян А.Х. К особенностям заживления ран, осложненных табачным соком // Журнал экспериментальной и клинической медицины. 1970. Т.10, №3. С. 47-52.
56. Заюков А.А. Влияние курения родителей на стомотологический статус потомства: Автореф. дис..канд. мед. наук. Рязань, 2007. 21с.
57. Звягінцева Т.В. Реакції системи крові при рановому процесі // Вісник морфології. 2000. Т.6, №1. С.37-38.

58. Зербино Д.Д., Соломенчук Т.Н., Гольцшуг П. Ксенобиотики в сигаретах: этиологический стимул повреждения // Терапевтический архив. 2005. №11. С. 92–95.
59. Зербіно Д.Д., Соломенчук Т.М. Ксенобіотики в сигаретах // Медицина транспорту України. 2006. №3. С.58-61.
60. Ільченко С.І., Фіалковська О.А. Персоніфікоівний підхід до профілактики тютюнокуріння у підлітків // Scientific Journal «ScienceRise: Medical Science». 2018. № 1(21). С. 35-38.
61. Казьмин В.Д. Вынужденные курить : М.: Знание, 1991. 63с.
62. Казмирчук В.Е. Иммунная система кожи и клинические «кожные» маски иммунодефицитных заболеваний // Клінічна імунологія. Алергологія. Інфектологія. 2009. №1. С. 14-23.
63. Кащенко С. А. Морфологические особенности строения тимуса крыс после иммунотропных воздействий // Перспективи медицини та біології. 2010. Т. 2, № 1. С. 40.
64. Клекот О.О., Яковлева О.О. Сучасні проблеми наукового обґрунтування патогенетичних особливостей розвитку бронхіальної астми у дитячому віці // Рациональная фармакотерапия 2015. № 3 (36). С.15-19.
65. Кліщ І.М., Дзюбановський І.Я., Кріцак М.Ю. Принципи місцевого лікування інфікованих ран у щурів зі змодельованим цукровим діабетом // Шпитальна хірургія. 2013. №4. С. 29-33.
66. Клименко В. А. Вплив тютюнопаління матерів на стан здоров’я дітей раннього віку // Современная педиатрия. 2011. №3 (37). С. 66–68.
67. Киселева Е.А. Влияние табакокурения на здоровье // Новые Санкт-Петербургские врачебные ведомости. 2003. №4. С. 64-68.
68. Кирющенков А.П. Влияние лекарственных средств, алкоголя и никотина на плод : М.: Медицина, 1990. С.244-254.
69. Ковешников В. Г. Функциональная морфология органов иммунной системы : Луганск : «Виртуальная реальность», 2007. 172 с.

70. Кожокарь С.В., Мэтрэгунэ Н.Г., Бикир-Тхоряк Л.И. Перинатальное программирование артериальной гипертензии и ожирения у детей // Сучасна педіатрія. Україна. 2019. №4(100). С.24-32.
71. Козинец Г.И., Погорелов В.М., Шмаров Д.А., Боев С.Ф., Сазонов В.В. Клетки крови - современные технологии их анализа : М.: Триада-Фарм, 2002. 200 с.
72. Колтунова О.В., Комісова Т.Є. Віддалені наслідки тютюнопаління батька на статеву поведінку нащадків-самиць // Вісник Харківського національного університету імені В.Н.Каразіна. Серія: біологія. 2007. Вип. 6. №788. С. 141-144.
73. Колтунова О.В. Вплив тютюнопаління батьків на становлення та розвиток репродуктивної функції їх нащадків-самиць : автореферат дис. канд. біол. наук : 03.00.13 «Фізіологія людини і тварин». Х., 2011. 20 с
74. Колтунова О.В. Вплив тютюнопаління батьків на становлення та розвиток репродуктивної функції їх нащадків-самиць : дис. канд. біол. наук: 03.00.13. Харків : Б.в., 2011. 132 с.
75. Крахмалова О.О., Гетман О.А., Колеснікова О.М., Харченко Ю.Є., Токарєва А.Ю. Особливості перебігу ХОЗЛ та ІХС у хворих з частими та нечастими загостреннями ХОЗЛ // Український пульмонологічний журнал. 2018, № 2. С.19-24.
76. Кузнецов В.К. Лаврентьева В.К., Колмыкова В.Н. Некоторые аспекты курения // Социальная гигиена и организация здравоохранения. М.: ВНИИМИ, 1988. Вып. 7. 13с.
77. Кузубова А.А, Лебедева Е.С. , Двораковская И.В., Платонова И.С, Суркова Е.А. Особенности иммунного ответа при формировании бронхолегочного воспаления в эксперименте // Вестник современной клинической медицины. 2011. Том 4, вып. 1. С.56-61
78. Курило Л.Ф., Шевелева Г.А., Скосырева А.М. Антенатальное действие алкоголя, никотина и курения на популяцию ооцитов плодов крысы. В сб.:

Труды II Всесоюзн. конф. «Актуальные проблемы развития человека и млекопитающих». Симферополь, 1983. Т. 101. С. 37-40.

79. Кухар І.Д. Вплив локальної кріодеструкції шкіри щурів на вміст кортикостерону і серотоніну в крові // Вісник наукових досліджень. 2000. №1 С.86-87.
80. Лакин Г.Ф. Биометрия : М.: Высшая школа, 1990. 348 с.
81. Левченко Л.А., Устинова Я.Е., Линчевский Г.Л., Подоляка Д.В., Максимова С.М., Подоляка В.Л., Мухина Н.И., Самойленко Е.Б. Курение и беременность (обзор литературы) // Здоровье ребенка. 2009. №3 (18).
82. Лусс Л.В. Коррекция иммунных нарушений при атопическом дерматите у детей // Педиатрия / приложение consilium medicum». 2011. № 1. С. 16-20.
83. Мамедов Р. М. Влияние употребления табачных и алкогольных изделий на частоту воспалительных заболеваний пародонта // Здоровье Баку. 2009. №3. С. 136-141.
84. Майданник В.Г., Дадакіна М.А. Фізичний та психічний розвиток дітей : Київ: УДМУ, 1993. 104 с.
85. Майоров О.Ю. Количественная оценка состояния «нейроэндокринных осей» и имунной системы в условиях экспериментального эмоционального сресса: факторная модель // Клиническая информатика и телемедицина. 2015.Т.11, вып.12. С. 31-42.
86. Маслянко Р.П. Основи імунобіології : Львів : Вертикаль, 1999. 472 с.
87. Маткина О.В. Патогистологические изменения в тимусе и селезенке неинбредных белых крыс при остром стрессе // Пермский медицинский журнал. 2014. Т.31, №1. С.121-128
88. Матюха Л.Ф. Коррекция состояния иммунной системы в контексте профилактики острых респираторных заболеваний // Український медичний часопис. 2013. №1 (93) I/II. С. 49-53
89. Мельников А.А. Реологические свойства крови у физически активных лиц с разным характером мышечной деятельности: Дис. канд. биол. наук. Ярославль. 1998. 143с.

90. Мороз Г.О. Динаміка відносної маси надниркових залоз, тимуса і селезінки щурів під впливом гіпергравітації // Морфологія. 2009. Т.3. №2. С.42-46.
91. Мостовий Ю.М., Слепченко Н.С. Тютюнопаління та захворювання респіраторної системи // Здоров'я України. 2010. №3/232. С. 32-33.
92. Мостовой Ю.М. Пасивне куріння тютюну як соціальна та загальномедична проблема // Здоров'я України. 2009. №16/1. С.35.
93. Мостовой Ю.М. Тютюн чи здоров'я // Здоров'я України. 2009. №24/229. С.35.
94. Нікітіна Н.С., Степанова Л.І., Верещака В.В., Савчук О.М., Берегова Т.В. Вплив гелю карбополу з меланіном на вміст цитокінів у рановому субстраті повношарових вирізаних площинних ран шкіри у щурів // Вісник проблем біології і медицини. 2019. Вип. 2(1). С. 168-173.
95. Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В., Сініцин П.В., Сачинська О.В., Ганжий І.Ю., Резніков О.Г. Гормональні зміни у самиць щурів при дії хронічного стресу та надлишку андрогенів у період статевого дозрівання // Фізіологічний журнал. 2012. Т. 58, № 3 С.3-9.
96. Обухова О.О., Трунов А.Н., Горбенко О.М., Шваюк А.П., Обухов А.В., Чорняя С.М. Некоторые аспекты функционирования имунной системы здоровых доноров в условиях ксеногенного воздействия // Медицинская иммунология. 2006. Т. 8. № 1. С.91-96.
97. Осолодченко Т.П., Андреєва І.Д., Завада Н.П., Рябова І.С. Лікувальні ефекти комбінації природного металопорфірину з модифікованою амінокислотою на моделі стафілококової ранової інфекції // Південноукраїнський медичний науковий журнал 2019. №24. С.47-51
98. Островський М.М., Варунків О.І. Вплив куріння на органи дихання // Прикарпатський вісник НТШ. Пульс.2012. №4(20). С.55-66
99. Панова С.А., Янцев А.В., Пода Л.А. Гендерные особенности содержания эритроцитов у курящих // Вчені записки Кримського інженерно-педагогічного університету. Випуск 22. Біологічні науки. Сімферополь : НІЦ КІПУ, 2010. с.44-48.

100. Пархоменко Л.К., Єщенко А.В. Медичні та соціальні аспекти тютюнопаління у підлітків // Современная педиатрия. 2012. № 7 (47). С. 215-218.

101. Петренко В.І., Пікас О.Б. Паління як фактор ризику розвитку патологічних процесів в органах дихання та його вплив на сурфактант легень // Український пульмонологічний журнал. 2002. №1. С.18-19.

102. Пікас О.Б. Про стан куріння цигарок у сучасних умовах, його вплив на виникнення захворювань в організмі людини (огляд літератури) // Буковинський медичний вісник. 2015.Том 19, № 4 (76). С.227-230.

103. Поликарпова А.В. Динамика содержания гормонов гипофизарно-надпочечниковой системы при ожогах кожи различной природы // Вісник Харківського національного університету імені В. Н. Каразіна. Серія: Біологія. 2011. № 947. Вип. 13. С. 19-22.

104. Полишко В. К., Семина А. Г. Опасные последствия пассивного курения // Фельдшер и акушерка. 1988. №10. С.6-8.

105. Полька Н. С., Бердник О. В., Савченко Г. І. Особливості формування шкідливої звички – тютюнокуріння у підлітків міста Львова // Довкілля та здоров'я. 2006. №1. С.53-55.

106. Полька Н. С., Яцковська Н. Я., Гозак С. В. Поширеність тютюнопаління серед підлітків України // Довкілля та здоров'я. 2008. №1. С.69-73.

107. Пугач П.В., Круглов С.В., Карелина Н.Р., Бреусенко Д.В., Бажин С.Ю., Круговихин С.А., Мамерзаев Н.А., Молчанов Д.А. Строение тимуса и брыжеечных лимфатических узлов новорожденных крыс в результате антенатального влияния этанола // Педиатрия. 2015. Т.6. №4. С.51-55.

108. Руфанов И. П. Общая хирургия : М.: Медгиз, 1957.

109. Сабанцева Е.Г. Оценка состояния микроциркуляторного русла слизистой оболочки полости рта методом лазерной допплеровской флоументрии // Междун. науч.-практ. конференция «Достижения и перспективы стоматологии», М., 1999. с.103-105

110. Сапин М.Р., Никитюк Д.Б. Иммунная система, стресс и иммунодефецит : М. : АПП «Джангар», 2000. 184 с.

111. Сахарова Г.М., Антонов Н.С. Вредное воздействие табакокурения на здоровье и подходы к лечению табачной зависимости // Справочник поликлинического врача. 2008. №14/15. С. 14-18.

112. Сафаев Р.Д., Ардашев В.Н., Елькин А.И. Курение как заболевание и его осложнения // Военно-медицинский журнал. 2004. №2. С. 26-32.

113. Северин Н.М. Механизмы влияния табакокурения и его значение для формирования здоровья потомства // Вестник гигиены и эпидемиологии. 1998. Т. 2, №2. С. 212–214.

114. Серов В.В., Пауков В.С. Воспаление. Руководство для врачей : М.: Медицина, 1995. 640 с.

115. Слепченко Н.С. Паління тютюну серед підлітків та його вплив на формування астенічного синдрому // Вісник морфології. 2013. №1. Т. 19. С. 125–127.

116. Слободяник Г.І. Сучасний погляд на морфологію загоєння ран // Лікарська справа. 2001. №4. С.129-133.

117. Скотаренко Т.А. Вплив кріоконсервованої плаценти на морфофункціональний стан надниркових залоз в нормі та при експериментальному перитоніті : автореферат дис. канд. мед. наук : 14.03.09 «Гістологія, цитологія, ембріологія». К., 2018. 23 с.

118. Скурчак Т.М. Литвиненко М.В., Шерстюк С.А., Бурячковський Е.С. Патоморфологія печінки мертвонароджених від ВІЛ-інфікованих матерів із синдромом залежності від алкоголю і наркотичних речовин // Експериментальна і клінічна медицина. 2015. №4. С. 32-35.

119. Сорокіна І.В., Горянікова І.М. Вплив способу життя матері на показники відносної маси селезінки та тимусу дітей // Проблеми безперервної медичної освіти та науки. 2015. №4. С. 50-54.

120. Сосин И.К. Табачная зависимость : Х.: Торнадо, 2003.123 с.

121. Ткаченко В.М., Комісова Т.Є. Показники крові нащадків, батьки яких підлягали тютюновій інтоксикації // Науковий вісник МДУ ім. В.О. Сухомлинського. 2009. Вип.24, 4 (1). С.122-124.

122. Ткаченко В.М., Комісова Т.Є., Губіна-Вакулік Г.І. Вплив тютюнопаління батьків на стан механічної рани нащадків в експерименті // Український морфологічний альманах. 2010. Том 8. №2. С. 215-216.

123. Ткаченко В.М., Комісова Т.Є. Стан механічної рани нащадків, батьки яких підлягали хронічній тютюновій інтоксикації // Біологія та валеологія. 2015. Вип. 17. С.90-94.

124. Ткаченко В.М., Комісова Т.Є. Вміст загального білку нащадків-щурів, батьки яких підлягали тютюновій інтоксикації // XIII Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини», 2016 р.: тези доп. Харків, 2016. С.142-143.

125. Ткаченко В.М., Комісова Т.Є. Морфофункціональний стан надниркових залоз нащадків-щурів, виношених в умовах батьківського паління, яким була нанесена механічна рана // Біологія та валеологія. 2016. Вип. 18. С.92-97.

126. Ткаченко В.М., Комісова Т.Є. Фізичний розвиток нащадків-щурів, виношених в умовах хронічної тютюнової інтоксикації їхніх батьків // Український журнал медицини, біології та спорту. 2017. №2 (4). С.246-252

127. Ткаченко В.М., Комісова Т.Є. Вміст гемоглобіну та кількість еритроцитів у нащадків щурів, батьки яких підлягали тютюновій інтоксикації // Сьогодення біологічної науки: матеріали II Міжнародної наукової конференції 09-10 лист. 2018 р.: тези доп. Суми, 2018. С. 227-229.

128. Ткаченко В.М. Вміст білкових фракцій у крові нащадків щурів, батьки яких підлягали тютюновій інтоксикації // Фізіологічні та біохімічні механізми розвитку і корекції патологічних станів: матеріали міжвузівської науково-практичної конференції молодих учених та студентів з міжнародною участю 5-6 квіт. 2019 р.: тези доп. Харків, 2019. С.43.

129. Ткаченко В.М., Комісова Т.Є. Віддалені наслідки пасивного куріння батьків на морфофункціональний стан тимуса в їхніх нащадків // Науковий

вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Серія: Біологічні науки. 2019. №3 (387). С.148-153.

130. Ткаченко В.М., Комісова Т.Є. Віддалені наслідки пасивного куріння батьків на морфофункціональний стан наднирників і тимуса у їхніх нащадків // Український журнал медицини, біології та спорту. 2019. №5 (21). С. 345-352.

131. Ткаченко В.М., Комісова Т.Є., Галій А.І. Наслідки впливу тривалого пасивного батьківського тютюнопаління на стан ранового процесу, надниркові залози та рівень кортикостерону у нащадків-самиць щурів // Проблеми ендокринної патології. 2021; №2 С.102-109.

132. Товажнянська В.Д., Сорокіна І.В., Яковцова І.І. Морфофункціональні особливості кори наднирників плодів щура при впливі хронічної внутрішньоутробної гіпоксії. Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник української медичної стоматологічної академії. 2015. Т. 15. №. 3 (51) Ч.2. С.259-263.

133. Торбек В.Е., Юріна Н.А. Ультрастуктура епітеліоцитів тимуса нащадків при зміні гормонального фону у функціональній системі мати-плід // Вісник РУДН. Серія медицина. 2002. №2. С. 45-49.

134. Тронько М.Д. Імуноендокринологія: основні досягнення, проблеми і перспективи // Внутр. медицина. 2007. №. 3. С. 3.

135. Турицына Е.Г. Иммунодефициты птиц: этиология, патогенез, морфологическая диагностика, и способы коррекции : монография / Е. Г. Турицына ; Краснояр. гос. аграр. ун-т. – 2-е изд., доп. и перераб. Красноярск, 2012. 283 с.

136. Тяжка О.В., Ванханова Т.О. Пасивне куріння дітей раннього віку // Медицина транспорту України. 2012. №1. С.93-96.

137. Харкевич Ю.О. Зміни відсоткового співвідношення субпопуляцій лейкоцитів, їх абсолютної кількості, Т- та В-лімфоцитів у крові щурів протягом репаративного процесу у їх шкірі // Науковий вісник ЛНУВМБТ імені С.Ж. Гжицького. 2015. Т.17, 1 (61), ч.2. С.168-174.

138. Хоценко Г.О., Фьоклін В.О., Біляєв С. Г. Аналіз стану здоров'я і розвитку дітей першого року життя в залежності від різних варіантів тютюнопаління батьків до та під час вагітності // Експериментальна і клінічна медицина. 2009. №1. С.116-119.

139. Целыковская Н.Ю. Социально-гигиенические факторы и здоровье детей // Гигиена и санитария. 2001. №2. С.58-60.

140. Углов Ф. Последствия курения // Воспитание школьников. 2002. №6. С. 49-53.

141. Умрюхин П.Е., Григорчук О.С. Уровень кортикостерона крови и динамика кровяного давления у крыс при стессорной нагрузке // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. 2015. № 12-4. С. 668-671.

142. Уэст Дж. Физиология дыхания : М.: Мир, 1988. 200 с.

143. Фадеев Р.А., Зубкова Н.В., Золоков А.А. Изучение взаимосвязи табакокурения родителей и распространненности зубочелюстных аномалий у детей // Институт стоматологии. 2007. №2. С.38.

144. Фадеенко Г.Д., Виноградова С.В. Влияние алкоголя на развитие сердечно-сосудистой системы. Роль генетических факторов // Український терапевтичний журнал. 2006. №1 (9). С.88-93.

145. Федорців О.Є., Мочульська О.М. Фактори ризику виникнення атопічного дерматиту в дітей // Вісник наукових досліджень. 2016. №3. С.60-63.

146. Фенчин К.М. Заживление ран : М., 1979. 168 с.

147. Феодоритова Е.Л. Защитные силы человеческого организма [электронный ресурс; режим доступа: http://www.efeod.narod.ru/immunity.htm]. Москва, 2002.

148. Фещенко Ю.І. Хронічні обструктивні захворювання легень // Український пульмонологічний журнал. 1997. №2. С.3-8.

149. Чечотіна С.Ю., Коваль, А.А. Біоетичні проблеми тютюнозалежності // Здоров’я людини: теоретичні, практичні та методичні аспекти. Матеріали

Всеукраїнської науково-практичної конференції / За загальною редакцією проф. М. В. Гриньової. Полтава: Астрая, 2016. С.164-167.

150. Чоп'як В.В., Зубченко С.О. Ризик розвитку патологічних станів у студентської молоді під впливом тютюнопаління // Український медичний часопис. 2011. №1 (81) I - II. С.90-94.

151. Чучалин А.Г. Хроническая обструктивная болезнь легких и сопутствующие заболевания // Журнал «Пульмонология». М., 2008.

152. Шамратова В.Г. Биохимические и физиологические механизмы влияния курения на кислородный статус организма юношей с различным уровнем физической активности // Вестник Башкирского университета. 2013. № 4. С. 1050-1052.

153. Шаповалова В.О., Шаповалов В.В., Петренко В.О. Соціальна і судова формація щодо організаційно-правового дослідження клініко-діагностичних критеріїв гострої інтоксикації внаслідок вживання тютюну // Український вісник психоневрології. 2005. Т.15. вип.4 (53). С.101-102.

154. Шарапова О.М. Морфологічна структура вилочкової залози після впливу електромагнітного випромінювання // Вісник проблем біології і медицини. 2012. Вип.4. Т. 1. С.227-230.

155. Шевелева Г.А., Кирющенков А.П.,. Шейна Н.И. Особенности влияния никотина на систему мать-плод при воздействии всей беременности // Фармакология и токсикология. 1984. Т.47, № 3. С. 78-83.

156. Шевелева Г.А., Кирющенков А.П., Шейна Н.И. Особенности влияния никотина на систему мать-плод при воздействии всей беременности // Акушерство и гинекология. 1987. № 1. С. 23-32.

157. Шевелева Г.А. Влияние никотина на ембриогенез и развитие плода // Акушерство и гинекология. 1983. № 10. С.56-57.

158. Шехтер О.В., Жолдакова З.И., Синицына О.О. Метод определения роданидов в биохимическом материале // Гигиена и санитария. 1994. №2. С 54-55.

159. Шульцев Г.П., Висин А.Н. Курение и желудочнокишечный тракт // Клиническая медицина. 1992.Т.70, №2. С.17-22.

160. Яковцова А.Ф., Марковський В.Д., Сорокіна І.В., Губіна-Вакулик Г.І., Гаргін В.В., Омельченко О.А., Мирошниченко М.С., Галата Д.І., Потапов С.М., Шапкін А.С.. Патологічна анатомія плоду від матерів з ускладненою вагітністю // Патологія. 2012. №3 (26). С.40-42.

161. Яременко Л.І., Лупан І.В. Кількісні методи у поведінкових науках : Кропивницький : Видавець Лисенко В.Ф., 2019. 224 с.

162. Aldoori MI, Rahman SH. Smoking and stroke: a cansative role. Heavy smokers with hypertension benefit most from stopping // BMJ. 1998. Vol. 317. P. 962–963.

163. Aligne CA, Moss ME, Auinger P., Weitzman M. Association of pediatric dental caries with passive smoking // JAMA. 2003 Mar. Vol. 12, N 289 (10). P. 1258-1264.

164. Ahmed HG. Study of oral epithelial atypia among Sudanese tobacco users by exfoliative cytology // Anticancer Res. 2003. Mar-Apr, 23(2C) P. 1943-9.

165. Ananth CV, Savitz DA, Luther E. R. Maternal cigarette smoking as risk factor for placental abruption, placenta previa, and uterine bleeding in pregnancy // Am. J. Epidemiol. 2002. Vol. 9. P. 543-547.

166. Andersen P, Pedersen OF, Bach B, Bonde GJ. Serum antibodies and immunoglobulins in smokers and nonsmokers // Clin. Exp. Immunol. 1982. 47(2): 467–473.

167. Ashrafi M, Baguneid M, Bayat A. The Role of Neuromediators and Innervation in Cutaneous Wound Healing. Acta Derm Venerol. 2016; 96(5): 587–594.

168. Arasteh S, Khanjani S, Golshahi H, Mobini S, Jahed MT, Heidari-Vala H, Edalatkhah H, Kazemnejad S. Efficient Wound Healing Using a Synthetic Nanofibrous Bilayer Skin Substitute in Murine Model. J Surg Res. 2020 Jan;245:31-44. doi: 10.1016/j.jss.2019.07.017. Epub 2019 Aug 7. PMID: 31400575.

169. Baker TG, Neal P. Action of ionizing radiations on the mammalian ovary. In: The ovary. 2nd edn. S. Zuckerman, B.J. Weir (eds.). New York, San Francisco & London: Acad Press, 1977. P. 1–47.

170. Barbieri RL. Constituents of cigarette smoke inhibit human granulose aromatase // Fertil Steril. 1986. Vol. 46. P.232.

171. Barbour SE. Tobacco and smoking: Environmental factors that modify thehost response (immune system) and have an impact on periodontal health // Crit Rev Oral Biol Med. 2007. 8:437:460.

172. Bartelik S, Ziolo H, Bartelik M. Physiological and biochemical blood parameters in cigarette smokers and non-smokers. Pol.Tyg. Lek. 1984. 39(1): 7–8.

173. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P. 3rd. Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers // Handb Exp Pharmacol. 2009. № 192. P. 29–60.

174. Carlsen KH, Carlsen KC Respiratory effects of tobacco smoking on infants and young children // Paediatric Respiratory Reviews Vol. 9, Issue 1. 2008, P. 11-20.

175. Carr L. A. Postnatal development in the rat following pre- or postnatal exposure to nicotine // Res. Commun. Subst. Abuse. 1985. Vol. 6, № 3. P. 151 - 164.

176. Chang JS, Selvin S, Metayer C, Crouse V, Golembesky A, Buffler PA Parental smoking and the risk of childho$ od leukemia // Am. J. Epidemiol. 2006. N 163 (12). P. 1091-1100.

177. Cook DG and Strachan DP. Summary of effects of parental smoking on the respiratory health of children and implications for research. *Thorax*. 1999. 54: 357-366.

178. Cook DG, Strachan DP, Carey IM. Health effects of passive smoking. 9. Parental smoking and spirometric indices in children. *Thorax*. 1998. Oct;53(10):884-93.

179. Cook DG, Strachan DP. Health effects of passive smoking. Parental smoking and prevalence of respiratory symptoms and asthma in school age children. Tho rax. 1997. Dec;52(12):1081-94.

180. DiFranza JR, Aligne CA, Weitzman M. Prenatal and postnatal environmental tobacco smoke exposure and children's health // Pediatrics. 2004. Apr; 113 (4 Suppl):1-007-15.

181. Dovgan PS, Edwards JD, Zhan X. et al. Cigarette smoking increases monocyte adherence to cultured endothelial cell monolayer // Biochem. Biophys. Res. Commun. (1994) 203(2): 929–934.

182. Elke Raum Jutta Küpper-Nybelen, Andreas Lamerz, Johannes Hebebrand, Beate Herpertz-Dahlmann and Hermann Brenner. Tobacco smoke exposure before, during, and after pregnancy and risk of overweight at age 6 // Obesity. 2011. Vol. 19, N12. P.2411-2417

183. Eriksson M, Kaerlev L, Johansen P, Afonso N, Ahrens W, Costa-Pereira A, etal. Cancer Epidemiol. Tobacco smoking and alcohol consumption as risk factors for thymoma - A European case-control study // Cancer Epidemiol. 2019. Aug; 61: 133-8.

184. Fan GB, Wu PL, Wang XM. Changes of oxygen content in facial skin before and after cigarette smoking // Skin Res Technol. 2011. Nov 14.

185. Ferguson BB, Wilson DJ, Schaffner W. Determination of nicotine concentrations in human milk // Am. J. Dis. Child. 1976.130: 837-839.

186. Ferrence R, Ashley MJ. Protecting children from passive smoking: The risks are clear and a comprehensive strategy is now needed // BMJ. 2000. Aug 5; 321(7257): 310-311.

187. Fraga CG, Motchnik PA, Wyrobek AJ. Smoking and low antioxidant levels increase oxidative damage to sperm DNA. Mutat Res.1996; 351(2) P. 199–203.

188. Gantwerker EA, Hom DB. Skin: histology and physiology of wound healing // Clin Plast Surg. 2012. Jan;39(1). P. 85-97.

189. Genomic and transcriptional alterations in mouse fetus liver after transplacental exposure to cigarette smoke // FASEB J. 2003. Vol.17, №9. P. 1127-1129.

190. Gill JF, Yu SS, Neuhaus IM.Tobacco smoking and dermatologic surgery // J Am Acad Dermatol. 2013 Jan;68(1):167-72.

191. Gilliland FD, Berhane K, Islam T, Wenten M, Rappaport E, Avol E, Gauderman WJ, McConnell R and Peters JM. Environmental Tobacco Smoke and Absen teeism Related to Respiratory Illness in Schoolchildren // American Journal of Epidemiology. 2003. 157:861-869.

192. Giraudi G. Direct spectrophotometric determination of thiocyanate in serum and urine with a continuous-flow analyzer // Analytica Chimica Aeta. 1981. Vol. 128. P.169-175

193. Goniewicz M.L, Eisner M.D, Lazcano-Ponce E., Zielinska-Danch W, Koszowski B, Sobczak A, Havel C, Jacob P, Benowitz NL. Comparison of urine cotinine and the tobacco-specifi c nitrosamine metabolite 4-(methylnitrosamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanol (NNAL) and their ratio to discriminate active from passive smoking // Nicotine Tob Res. 2011. № 13(3). P. 202–8.

194. Havers, W., Majewski, F., Olbing, H., and Eickenberg, H. U. Anomalies of the kidneys and genitourinary tract in alcohol embryopathy. Journal of Neurological Science. 1979. № 23, P.127–142.

195. Health Effects of Exposure to Environmental Tobacco Smoke. Sacramento: California Environmental Protection Agency, Office of Environmental Health Hazard Assessment; 1997.

196. Holay MP., Paunikar NP., Joshi PP Effect of passive smoking on endothelial function in: healthy adults // J Assoc Physicians India. 2004. №52. P. 114 – 117.

197. International Consultation on Environmental Tobacco Smoke (ETS) and Child Health. WHO Tobacco Free Initiative, WHO/NCD/TFI/99.10. 1999.

198. Jarvis MJ, Goddard E, Higgins V, Feyerabend C, Bryant A, Cook DG. Children's exposure to passive smoking in England since the 1980s: cotinine evidence from population surveys. BMJ. 2000. Aug 5;321(7257):343-5

199. Jedrychowski W, Flak E. Maternal smoking during pregnancy and postnatal exposure to environmental tobacco smoke as predisposition factors to acute respiratory infections. Environ Health Perspect. 1997. Mar;105(3):302-6.

200. Jeffery PK. Histological features of the airways in asthmaand COPD // Respiration 59.1992. (Suppl 1):13-16.

201. Jern JE. The urban Environment and Childhood Asthma study / J.E. Jern // J. Allergy Clinical Immunology. 2010. № 125. P. 545-549

202. Karatza A. A. Growth up to 2 years in relationship to maternal smoking during pregnancy // Clin Pediatr (Phila). 2003. Vol.42, №6. P. 533-41.

203. Kirchengast S. Nicotine consumpsion before and during pregnancy affects not only newborn size but also birth modus // J. Biosoc. Sci. 2003. Vol. 35, №2. P. 175-188

204. Kolanko E, Czekaj P. Skin and dermal appendages stem cells exposure to tobacco smoke // Przegl Lek. 2013. 70(10):858-64.

205. Krämer U, Lemmen CH, Behrendt H, et al. The effect of environmental tobacco smoke on eczema and allergic sensitization in children. Br J Dermatol. 2004.150: 111–118.

206. Kulig M, Luck W, Lau S, et al. Effect of pre and postnatal tobacco smoke exposure on specific sensitization to food and inhalant allergens during the first 3 years of life. Multicenter Allergy Study Group, Germany. Allergy. 1999 Mar;54(3):2208 .

207. Kurklund-Blomberg N.B., Cnattingius S.K. Preterm birth and maternal smoking: Risks related to gestational age and onset of delivery // Am. J. Obstet. Gynecol. 2004. Vol. 70. P. 1051-1055.

208. Lakshmipathy N, Bokesch PM, Cowen DE, Lisman SR, Schmid CH. Environmental tobacco smoke: a risk factor for pediatric laryngospasm. *Anesth Analg.* 1996. Apr;82(4):724-7.

209. Lassig AAD, Bechtold JE, Lindgren BR, Pisansky A, Itabiyi A, Yueh B, Joseph AM. Tobacco exposure and wound healing in head and neck surgical wounds. Laryngoscope. 2018 Mar; 128(3):618-625.

210. Li C, Mayo M.S. Maternal smoking during pregnancy, birth weight, and childhood overweight: A suppression effect model // Ann. Epidemiol. 2003. Vol. 13, №8. P. 569.

211. Luck W. Nicotine and cotinine concentrations in serum and urine of infants exposed via passive smoking or milk from smoking mothers // J. Pediat. 1985. Vol. 197, № 5. P. 816-820.

212. Magnusson CG. Matemal smoking influences cord serum IgE and lgD levels and increases the risk for subsequent infant allergy // J Allergy Clin lmmunol. 1986. 78: 898-904

213. Matheson I, Rivrud G.N. The effect of smoking on lactation and infantile colic (letter) // JAMA. 1999. N 261 (1). P. 42—43.

214. Mc Robert J. Smoking and its effects on the healing process of chronic wounds // Br J Community Nurs. 2013 Mar;Suppl:S18, S20-3

215. Meis PJ., Michelutte RL., Peters TJ.Factors associated with preterm birth in Cardiff, Wales // Am.J. Obstet. Gynecol. 2002. Vol. 173. P. 590–602

216. Melitsa Al, Lauzon GJ. Tobacco and the skin // Clin Dermatol, 2010 Jul-Aug, 28(4):384-80.

217. Nishida N. Association between passive smoking and salirary markers related to periodontitis // J. Clin. Periodontal. 2006. Vol 33. №10. p. 713-723.

218. Olsen J, Rachootin P, Schiodt AV. Tobacco use, alcohol consumption and infertility // Int. J. Epidemiol. 1982. Vol. 12, № 179. P. 2341-2351.

219. Oldak E. The influence of tobacco parental smoking on serum IgE level of their offspring // Rocz Akad Med Bialymst. 1997;42(1):1915.

220. Ortiz A., Grando SA. Smoking and the skin // Int I. Dermatol. 2012. Mar; 51 (3): 250-62.

221. Ownby DR, Johnson CC, Peterson EL. Maternal smoking does not influence cord serum IgE or IgD concentrations // J Allergy Clin Immunol. 1991. N 88(4):55560.

222. Pentkowski NS. Nicotine-induced plasma corticosteron**e** is attenuated by social interactions in male and female adolescent rats // Pharmacol Biochem Behav. 2011. Nov. 100(1). P. 1-7.

223. Pope CA, Xu X. Passive cigarette smoke, cool heating, and respiratory symptoms of non-smoking women in China // Environ. Health *Perspect*. 1993. Vol. 101. P. 314–315.

224. Potts R.J, Newbury CJ, Smith G. et al. Sperm chromatin damage associated with male smoking. Mutat Res. 1999;423 (1–2). P.103–111.

225. Ramanujam CL, Stapleton JJ, Kilpadi KL, Rodriguez RH, Jeffries LC, Zgonis T. Split-thickness skin grafts for closure of diabetic foot and ankle wounds: a retrospective review of 83 patients // Foot Ankle Spec. 2010 Oct;3(5):231-40.

226. Rathavuth Hong, Jose A Betancourt and Martin Ruiz-Beltran Passive smoking as a risk factor of anemia in young children aged 0—35 months in Jordan // BMC Pediatrics. 2007. N 7. P. 16.

227. Reijneveld SA., Brugman E, Hirasing RA. Infantile colic: maternal smoking as potential risk factor // Arch. Dis. Child. 2000. N 83 (4). P. 302-303.

228. Respiratory Health Effects of Passive Smoking:Lung Cancer and Other Disorders. The Report of the US Environmental Protection Agency. Bethesda, Md: National Institutes of Health, National Cancer Institute; August 1993. Smoking and Tobacco Control Monograph 4 (NIH publication 93-3605).

229. Robbins AS, Abbey DR, Lebowitz MD. Passive smoking and chronic respiratory diseases symptoms in non-smoking adults // Int. J. Epidemiol. Hum. Psychopharmacol. 1993. Vol. 22. P. 809–817.

230. Rosner SA, Zee RY, Cook NR. RidkeInteraction between inflammation-related gene polymorphisms and cigarette smoking on the risk of myocardial infarction in the Physician's Health Study // Hum. Genet. 2005. №118.

231. Schelly MJ, Lloyd GM, Park GR. Review of mechanismus and methods of humidification of inspired gases // Intensive Care Med. 1988. Vol.14, 1. P. 1–9.

232. Shende V, Singh P, Pawar S. et al. Effect of smoking on membrane integrity of sperms – study by hypo-osmotic swelling test // Int J Biol Med Res 2012; 3 (3):1909–11.

233. Shy S, Naylor P, Touraine TL, Haadden TW. ILI, ICAM-1 LFA-3 and hydrocortisone differentially regulate eytokine secretion by human fetal thymic epithelial cells.Thymus. 1996. 24 (2). P. 89-99.

234. Sitas F, Yu XQ, O'Connell DL, Bizzard L., Otahal P, Newman L, Venn A. The relationship between basal and squamous cell skin cancer and smoking related cancers // BMC Res Notes. 2011. Dec 22;4:556.

235. Sorensen LT, Zilmer R., Agren M., Lodelund S., Karlsmark T., Gottrup F.. Effect of smoking, abstention and nicotine patch on epidermal and collagenase in skin transudane // Wound Repeir Regen. 2009. May-Jun,17 (3).

236. Song MY, Li X, Liu SS, Wang Y, Zhao ZH, Wang Y, Chen ZY. Effects of smoking on the wound healing of stage 4 pressure ulcers in rats.// Zhonghua Shao Shang Za Zhi. 2020 Oct 20;36(10):953-958.

237. Stillman RJ. Smoking and reproduction // Fertil. Steril. 1986. Vol.46, №4. P. 545-566.

238. Strachan DP, Cook DG. Health effects of passive smoking. Parental smoking and childhood asthma: longitudinaland case-control studies. Thorax. 1998. 53(3):204-12.

239. Stocks J, Dezateux The effect of parental smoking on lung function and development during infancy. *Respirology*. 2003 Sep;8(3):266-85. Review

240. Svanes C, Omenaas E, Jarvis D, Chinn S, Gulsvik A, Burney P. Parental smoking in childhood and adultobstructive lung disease: results from the European Community Respiratory Health Survey. *Thorax*. 2004 Apr;59(4):295-302.

241. Taylor J.A, Sanderson M.A. Reexamination of the risk factors for the sudden infant death syndrome // J. Pediatr. 1995. Vol. 126. P. 887-891.

242. Tebow G, Sherrill DL, Lohman IC, Stern DA, Wright AL, Martinez FD, Halonen M, Guerra S Effects of parental smoking on interferon gamma production in children // Ediatrics. 2008. Vol. 121, N 6. P.1563-1569.

243. **Tkachenko VM**, Komisova TE. The offspring-rats resistance state, carried under the secondhand parental smoke conditions // United-Journal. 2020. № 33. P.4-9.

244. The 2006 U.S. Surgeon General's Report on The Health Consequences of Involuntary Exposure to Tobacco Smoke.

245. The 2005 California Environmental Protection Agency (CalEPA) Environmental Health Hazard Assessment of Environmental Tobacco Smoke http://repositories. cdlib.org/tc/surveys/CALEPA. 2005.

246. Thomsen SF, Sorensen LT. Smoking and skin disease // Skin Therapy Lett. 2010 Jun; 15 (6): 4-7.

247. Tofens R.C.R.J. The inference of causality between smoking and low birth weight. Good science or good politics? // Neuropsychol. 1999. Vol.1, №2. P.55-87.

248. Tsuchida M, Konishi M, Takai K, Naito K. Effect of irradiation, and FK 506 on cell-surface antigen expression by rat thymocytes // Immunology. 1994. 83 (3). P. 469-75.

249. Tsuji H, Fujimoto H, Lee KM, Renne R, Iwanaga A, Okubo C,et al. Characterization of biochemical, functional and structural changes in mice respiratory organs chronically exposed to cigarette smoke. Inhal Toxicol. 2015; 27(7): 342-53.

250. Visscher WA., Feder M, Burns AM. The impact of smoking and other substance use by urban women on the birthweight of their infants // Subst. Use Misuse.2003. Vol.38, №8. P. 1063-93.

251. Weathersbee PS. Nicotine and its influence on the female reproductive system // J. Reprod. Med. 1982. Vol.25. P. 243.

252. Wedzicha W. Cause of Death in COPD. Still an open question? Monaldi Arch. Chest. Dis. 1997. Vol. 52,1.P. 3–6.

253. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic, 2008: the MPOWER Package. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2008.

254. Yauk CL, Berndt ML, Williams A. et al. Mainstream tobacco smoke causes paternal germ-line DNA mutation. Cancer Res. 2007; 67(11):5103–6.

255. Yang S, Decker A, Kramer MS.Exposure to parental smoking and child growth and development: a cohort study // BMC Pediatr. 2013. N 13. P.104.

256. Zenzes MT, Puy LA, Bielecki R, Reed TE. Detection of benzo[a]pyrene diol epoxide-DNA adducts in embryos from smoking couples: evidence for transmission by spermatozoa. Mol Hum Reprod. 1999; 5(2): 125–31.

257. Zeyrek D., Ozturk E., Ozturk A., Carmak A. Pescreased thymus size in full-term newborn infahtsof smoking mothers // Med Sci Monit. 2008, Aug; 14/8.

258. Zhu-ge Xi. The determination of oxidative damage to DNA caused by tobacco smoke in the environment // Huanjing yu jiankang zazhi=J. Environ. and Health. 2002. Vol. 19, N 1. P. 29-31.

ДОДАТОК 1
СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

Наукові праці у міжнародних наукових виданнях:

1. **Tkachenko V.M**., Komisova T.E. The offspring-rats resistance state, carried under the secondhand parental smoke conditions. United-Journal. 2020; 33:4-9. *(Особистий внесок здобувача: виготовлення зразків для гістології, аналіз).*

Наукові праці у наукових фахових виданнях:

1. **Ткаченко В.М.**, Комісова Т.Є., Губіна-Вакулік Г.І. Вплив тютюнопаління батьків на стан механічної рани нащадків в експерименті. Український морфологічний альманах. 2010;8(2):215-216. *(Особистий внесок здобувача: виготовлення зразків для гістології, підрахунок кількості нейтрофілів, статистична обробка даних).*
2. **Ткаченко В.М.**, Комісова Т.Є. Морфофункціональний стан надниркових залоз нащадків-щурів, виношених в умовах батьківського паління, яким була нанесена механічна рана. Біологія та валеологія. 2016;18:92-97. *(Особистий внесок здобувача: морфологічне дослідження наднирників, аналіз, статистична обробка даних).*
3. **Ткаченко В.М.**, Комісова Т.Є. Фізичний розвиток нащадків-щурів, виношених в умовах хронічної тютюнової інтоксикації їхніх батьків. Український журнал медицини, біології та спорту. 2017;2(4):246-252. *(Особистий внесок здобувача: визначення індексу виживання, аналіз, статистична обробка даних).*
4. **Ткаченко В.М.**, Комісова Т.Є. Віддалені наслідки пасивного куріння батьків на морфофункціональний стан тимуса в їхніх нащадків. Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Серія:

Біологічні науки. 2019; 3(387):148-153. *(Особистий внесок здобувача: виготовлення зразків для гістології, підрахунок та каріометрія спонгіоцитів, аналіз, статистична обробка даних).*

5. **Tkachenko VM**, Komisova TE. Long-Term Effects of Parents' Passive Smoking on the Morphofunctional Status of Adrenal Glands and Thymus in their Descendants. Український журнал медицини, біології та спорту. 2019; 5(21):345-352. *(Особистий внесок здобувача: виготовлення зразків для гістології, проведення гістологічного дослідження надниркових залоз і тимуса, аналіз, статистична обробка даних).*

6. **Ткаченко В.М.,** Комісова Т.Є., Галій А.І. Наслідки впливу тривалого пасивного батьківського тютюнопаління на стан ранового процесу, надниркові залози та рівень кортикостерону у нащадків-самиць щурів. Проблеми ендокринної патології. 2021; 2:102-109 *(Особистий внесок здобувача: виготовлення зразків для гістології, проведення гістологічного дослідження надниркових залоз, визначення рівня кортикостерону, аналіз, статистична обробка даних)*.

Наукові праці у інших виданнях:

1. **Ткаченко В.М.**, Комісова Т.Є. Показники крові нащадків, батьки яких підлягали тютюновій інтоксикації. Науковий вісник МДУ ім. В.О. Сухомлинського. 2009;24:4(1):122-124 *(Особистий внесок здобувача: дослідження показників крові, аналіз, статистична обробка даних).*

2. **Ткаченко В.М.,** Комісова Т.Є. Стан механічної рани нащадків, батьки яких підлягали хронічній тютюновій інтоксикації. Біологія та валеологія. 2015;17:90-94. *(Особистий внесок здобувача: виготовлення зразків для гістології, підрахунок кількості лейкоцитів, статистична обробка даних).*

Наукові праці апробаційного характеру (тези доповідей на наукових конференціях) за темою дисертації

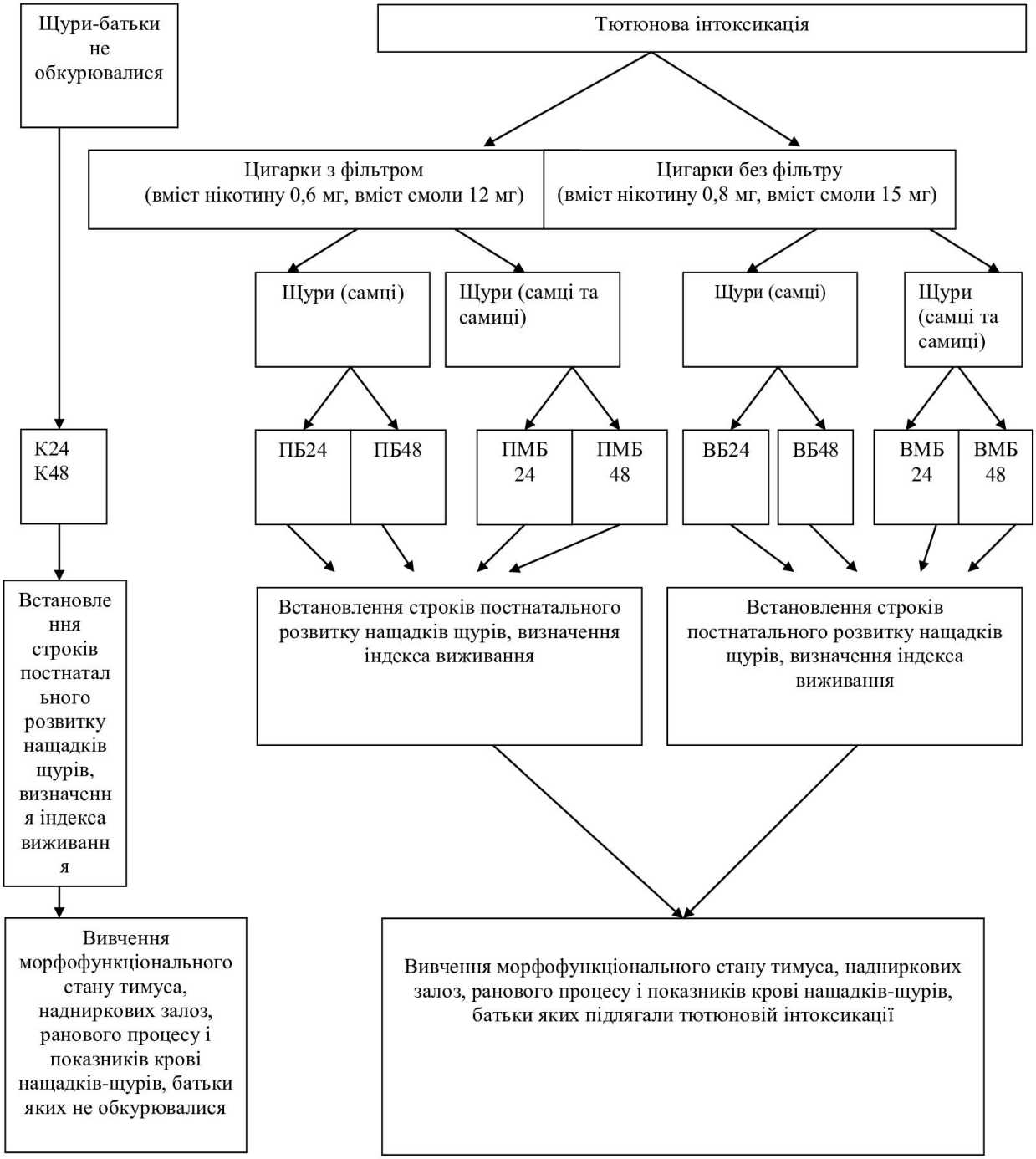
1. **Ткаченко В.М.**, Комісова Т.Є. Вміст загального білку нащадків-щурів, батьки яких підлягали тютюновій інтоксикації // XIII Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених «Актуальні питання сучасної медицини», 2016 р.: тези доп. Харків, 2016. С.142-143 (*Особистий внесок здобувача: визначення вмісту загального білку у крові нащадків щурів, статистична обробка даних).*

2. **Ткаченко В. М.**, Комісова Т. Є. Вміст гемоглобіну та кількість еритроцитів у нащадків щурів, батьки яких підлягали тютюновій інтоксикації // Сьогодення біологічної науки: матеріали II Міжнародної наукової конференції 09-10 лист. 2018 р.: тези доп. Суми, 2018. С. 227-229. (*Особистий внесок здобувача*: *визначення вмісту гемоглобіну та кількості еритроцитів у крові нащадків щурів, статистична обробка даних).*

3. Ткаченко В. М. Вміст білкових фракцій у крові нащадків щурів, батьки яких підлягали тютюновій інтоксикації // Фізіологічні та біохімічні механізми розвитку і корекції патологічних станів: матеріали міжвузівської науково-практичної конференції молодих учених та студентів з міжнародною участю 5-6 квіт. 2019 р.: тези доп. Харків, 2019. С.43. (*Особистий внесок здобувача: визначення вмісту білкових фракцій у крові нащадків щурів, статистична обробка даних).*

ДОДАТОК 2

Схема експерименту



ДОДАТОК З
АКТИ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ НАУКОВИХ ДОСЛІДЖЕНЬ У НАВЧАЛЬНИЙ ПРОЦЕС

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
В.о. ректора, проректор з наукової роботи
Харківського національного педагогічного
університету ім. Г.С. Сковороди
Юрій БОЙЧУК
«___»_____2020р.

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень
Ткаченко Вікторії Миколаївни
у навчальний процес

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Особливості загоєння ран нащадків при хронічній тютюновій інтоксикації їхніх батьків.
2. **Установа, автор:** здобувач Ткаченко Вікторія Миколаївна, 61168, м.Харків, вул. Алчевських, 29, кафедра анатомії і фізіології людини імені д.м.н., проф. Я.Р. Синельникова ХНПУ ім. Г.С. Сковороди
3. **Джерела інформації:**

Ткаченко В.М., Комісова Т.Є., Губіна-Вакулік Г.І. Вплив тютюнопаління батьків на стан механічної рани нащадків в експерименті. Український морфологічний альманах. 2010.Т.8;2:215-216.

Ткаченко В.М., Комісова Т.Є. Стан механічної рани нащадків, бітьки яких підлягали хронічній тютюновій інтоксикації. Біологія та валеологія. 2015;17:90-94.

4. **Де впроваджено:** Харківський національний педагогічний університет ім Г.С. Сковороди, кафедра анатомії і фізіології людини імені д.м.н., проф. Я.Р. Синельникова ХНПУ ім. Г.С. Сковороди.
5. **Форма впровадження:** навчальний процес при викладанні навчальних дисциплін: «Фізіологія людини і тварин», «Імунологія», «Обмін речовин і гуморальна регуляція функцій та механізми стресу і адаптації».
6. **Ефективність впровадження:** викладається додаткова інформація, що сприяє кращому засвоєнню матеріалу.
7. **Строки впровадження:** вересень 2020 - липень 2021
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Відповідальний за впровадження:
зав.кафедри анатомії і фізіології
людини імені д.м.н., проф. Я.Р. Синельникова
Харківського національного
педагогічного університету ім. Г.С. Сковороди
д.с-г.н., проф., член-кор. НААНУ Ігор ІОНОВ

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені А.С. МАКАРЕНКА
вул. Роменська, 87, м. Суми, 40002, факс (0542) 22-15-17, тел. (0542) 68-59-02
E-mail: rector@sspu.edu.ua Код ЄДРПОУ 02125510

19.10.2020 № 3401 На № _____ від _____

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень
Ткаченко Вікторії Миколаївни
у навчальний процес

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Стан тимуса і надниркових залоз нащадків при хронічній тютюновій інтоксикації їхніх батьків.
2. **Установа, автор:** здобувач Ткаченко Вікторія Миколаївна, 61168, м. Харків, вул. Алчевських,29, кафедра анатомії і фізіології людини імені д.м.н., проф. Я.Р. Синельникова ХНПУ ім. Г.С. Сковороди
3. **Джерела інформації:**

Ткаченко В.М., Комісова Т.Є. Морфофункціональний стан надниркових залоз нащадків-щурів, виношених в умовах батьківського паління, яким була нанесена механічна рана. Біологія та валеологія. 2016;18:92-97.

Ткаченко В.М., Комісова Т.Є. Віддалені наслідки пасивного куріння батьків на морфофункціональний стан тимуса в їхніх нащадків. Науковий вісник Східноєвропейського національного університету імені Лесі Українки. Серія: Біологічні науки. 201943(387):148-153.

9. **Де впроваджено:** Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, кафедра біології людини і тварин.
4. **Форма впровадження:** навчальний процес при викладанні дисциплін: «Фізіологія людини і тварин», «Імунологія», «Функціональна діагностика».
5. **Ефективність впровадження:** викладається додаткова інформація, що сприяє кращому засвоєнню матеріалу.
6. **Строки впровадження:** вересень 2020 - липень 2021
7. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Проректор
з науково-педагогічної роботи,
професор кафедри біології людини
і тварин, д.б.н., професор В. І. Шейко

МІНІСТЕРСТВО ОСВІТИ І НАУКИ УКРАЇНИ
СУМСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ ПЕДАГОГІЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені А.С. МАКАРЕНКА
вул. Роменська, 87, м. Суми, 40002, факс (0542) 22-15-17, тел. (0542) 68-59-02
E-mail: rector@sspu.edu.ua Код ЄДРПОУ 02125510

19.10.2020 № 3400 На № _____ від _____

АКТ ПРО ВПРОВАДЖЕННЯ
результатів наукових досліджень
Ткаченко Вікторії Миколаївни
у навчальний процес

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Особливості загоєння ран нащадків при хронічній тютюновій інтоксикації їхніх батьків.
2. **Установа, автор:** здобувач Ткаченко Вікторія Миколаївна, 61168, м.Харків, вул. Алчевських, 29, кафедра анатомії і фізіології людини імені д.м.н., проф. Я.Р. Синельникова ХНПУ ім. Г.С. Сковороди
3. **Джерела інформації:**

Ткаченко В.М., Комісова Т.Є., Губіна-Вакулік Г.І. Вплив тютюнопаління батьків на стан механічної рани нащадків в експерименті. Український морфологічний альманах. 2010.Т.8;2:215-216.

Ткаченко В.М., Комісова Т.Є. Стан механічної рани нащадків, бітьки яких підлягали хронічній тютюновій інтоксикації. Біологія та валеологія. 2015;17:90-94.

4. **Де впроваджено:** Сумський державний педагогічний університет імені А. С. Макаренка, кафедра біології людини і тварин.
5. **Форма впровадження:** навчальний процес при викладанні дисциплін: «Фізіологія людини і тварин», «Імунологія».
6. **Ефективність впровадження:** викладається додаткова інформація, що сприяє кращому засвоєнню матеріалу.
7. **Строки впровадження:** вересень 2020 - липень 2021
8. **Зауваження та пропозиції:** немає.

Проректор
з науково-педагогічної роботи,
професор кафедри біології людини
і тварин, д.б.н., професор В. І. Шейко