ВПЛИВ ЗАБРУДНЮВАЧІВ ВОДНОГО СЕРЕДОВИЩА (ВАЖКИХ МЕТАЛІВ) НА МОРФОЛОГІЧНІ ТА МОРФОМЕТРИЧНІ ПОКАЗНИКИ ЕПІФІЗА ЩУРІВ (ОСОБЛИВОСТІ КОРЕЛЯЦІЙНИХ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ)

Гринцова Н.Б.¹, Карпенко Л.І.¹, Романюк А.М.¹, Ходорова І.²

¹Медичний інститут
Сумського державного університету
вул. Санаторна, 33, 40018, м. Суми
natalia.gryntsova@gmail.com;

²Університет імені П.Й. Шафарика в Кошицях
вул. Шробарова, 2, 04180, Кошице, Словаччина

Ксенобіотики, в тому числі і солі важких металів, детермінують розвиток патології окремих органів та систем організму. Питання патогенезу, діагностики та корекції мікроелементного балансу в організмі є однією з важливих проблем екологічної морфології. Епіфіз як залоза ендокринної системи відіграє важливу роль у забезпеченні адаптаційної відповіді організму на стресові впливи, і тому його вивчення є актуальною проблемою. У статті представлені результати досліджень щодо вивчення морфологічних та морфометричних перебудов структур епіфіза щурів за умови 30-добового впливу солей важких металів (сульфатів цинку, міді, заліза та марганцю, нітриту свинцю, оксиду хрому) та за умови корекції препаратом-коректором L-токоферолом. Отримані результати дослідження відображають багатфакторність патогенетичних механізмів розвитку морфологічних та морфометричних перебудов в епіфізі щурів під впливом солей важких металів та за умов застосування препарату-коректора L-токоферолу. 30-добовий вплив на організм статевозрілих щурів солей важких металів викликав широкий спектр морфологічних перебудов у всіх структурних компонентах залози (паренхімі, стромі та судинному руслі), що мали неспецифічний поліморфний характер та свідчили про розвиток у паренхімі залози пристосувально-компенсаторних процесів з ознаками напруження функціональної активності. Відбулася зміна кореляційних зв'язків між морфометричними показниками структур епіфіза контрольних та експериментальних тварин. Протекторна дія L-токоферолу викликала в епіфізі низку компенсаторно-пристосувальних процесів, спрямованих на нейтралізацію впливу стресора на епіфіз. Але 30-добовий термін протекторної дії L-токоферолу є недостатнім для повної нейтралізації впливу важких металів на орган. *Ключові слова:* важкі метали, адаптація, епіфіз, L-токоферол.

Influence of aquatic environment pollutants (heavy metals) on morphological and morphometric parameters of the rat pineal gland (features of correlation relationships). Hryntsova N., Karpenko L., Romanyuk A., Hodorova I.

Xenobiotics, including salts of heavy metals, determine the development of individual organs and systems pathology of the body. Questions of pathogenesis, diagnosis and correction of microelement balance in the body is one of the important problems of ecological morphology. The pineal gland, as a gland of the endocrine system, plays an important role in providing the body's adaptive response to stress, and therefore its study is an urgent problem. The article presents the results of studies on the study of morphological and morphometric rearrangements of the rats pineal gland structures under conditions of 30-day exposure to salts of heavy metals (zinc, copper, iron and manganese sulfates, lead nitrite and chromium oxide) and under conditions of correction with a corrector drug L-tocopherol. The obtained results of the study reflect the multifactorial nature of the pathogenetic mechanisms of the development of morphological and morphometric rearrangements in the rats pineal gland under the influence of heavy metals salts and subject to the use of the corrector drug L-tocopherol. A 30-day exposure to the body of sexually mature rats of heavy metals salts caused a wide range of morphological rearrangements in all structural components of the gland (parenchyma, stroma and vascular bed), which had a nonspecific polymorphic character and indicated the development of adaptive-compensatory processes with signs of stress in the parenchyma of the gland functional activity. There was a change in the correlations between the morphometric parameters of the structures of the pineal gland in the control and experimental animals. The protective effect of L-tocopherol in the pineal gland caused a number of compensatory-adaptive processes aimed at neutralizing the effect of the stressor on the pineal gland. But, a 30-day line of protective action of L-tocopherol is insufficient to completely neutralize the effect of heavy metals on the organ. *Key words:* heavy metals, adaptation, pineal gland, L-tocopherol.

Постановка проблеми. Бурхлива урбанізація чинить значне антропогенне та техногенне навантаження на довкілля за рахунок збільшення кількості хімічних елементів у повітрі, ґрунті, водних ресурсах, живих організмах та рослинах [1]. Провідними забруднювачами довкілля є важкі метали, у зв'язку з їх шкідливим впливом на здоров'я живих організмів, токсичністю і здатністю до кумуляції в орга-

нізмі людини та тварин. Такий негативний вплив детермінує розвиток та перебіг онкологічної патології, розлади гомеостазу організму та морфологічні трансформації в різних тканинах. Ендокринна система разом з імунною та нервовою системами підтримує гомеостаз в організмі. Центральна ланка, зокрема епіфіз, бере участь у запуску стресорної реакції, обмеження її подальшого розвитку із

запобіганням несприятливих наслідків для організму [2]. Основним гормоном епіфіза є мелатонін, що має стрес-протекторний, антиоксидантний ефект, ефект нейропротектора [3]. Епіфіз відіграє важливу роль у забезпеченні адаптаційної відповіді організму на стресові впливи, і тому його вивчення є актуальною проблемою екологічної морфології.

Актуальність дослідження. Порушення мікроелементного балансу є супутником багатьох патологічних станів організму. У медичній практиці підвищений вміст важких металів в організмі призводить до конформації молекул у клітині [4; 5]. Це сприяє розвитку порушень метаболічних реакцій, пошкодженню мембран, послабленню антиоксидантного захисту клітин, порушенню синтезу білка та нуклеїнових кислот, негативно впливає на фізіологічну активність живих організмів [6; 7]. Тому актуальною проблемою екологічної морфології є встановлення механізмів впливу суміші солей важких металів на морфологічний стан епіфіза як центрального стрес-лімітуючого органу, що продукує гормон мелатонін.

Зв'язок авторського доробку із важливими науковими та практичними завданнями. Робота виконана в рамках стипендії Уряду Словацької Народної Республіки (2020) та відповідно до плану наукових досліджень Медичного інституту Сумського державного університету і є частиною планової наукової теми кафедри морфології «Морфофункціональні аспекти гомеостазу організму» (№ держ. реєстрації 0118U006611) та патологічної анатомії «Морфогенез загальнопатологічних процесів» (№ держ. реєстрації 013U003315), «Закономірності вікових і конституціональних морфологічних перетворень за умов впливу ендо- і екзогенних чинників і шляхи їх корекції» (№ 0113U001347).

Аналіз останніх досліджень і публікацій. Праці вчених присвячені вивченню проблеми адаптації епіфіза до різних зовнішніх чинників: антипсихотичної терапії і нейролептиків [8], електромагнітного випромінювання [9; 10], світла та випромінювання в експерименті [11; 12], фтору [13].

Виділення не вирішених раніше частин загальної проблеми, котрим присвячується означена стаття. Згідно з результатами пошуку літературних джерел, відсутні роботи щодо впливу суміші солей важких металів (цинку, міді, заліза, марганцю, свинцю та хрому) на епіфіз статевозрілих щурів. Вибрана концентрація солей у суміші зумовлена наявністю таких концентрацій цих солей у ґрунті та питній воді деяких регіонів України згідно з літературними джерелами [2].

Новизна. На експериментальному матеріалі проведено дослідження морфологічних та морфометричних показників епіфіза, в тому числі із залученням методів кореляційного аналізу.

Методологічне значення. Експеримент проводили на 18 білих статевозрілих самцях щурів вагою 200–250 г у віці 7–8 місяців, які були розподілені

на 2 групи (1 контрольна та 2 експериментальні). Дослідження проводили в осінньо-зимовий період. Утримання тварин та маніпуляції над ними проводилися відповідно до національних та міжнародних норм із біоетики. Тваринам експериментальної групи № 1 протягом 30 діб моделювали мікроелементоз шляхом додавання до питної води суміші солей важких металів: цинку ($\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) – 5 мг/л, міді ($\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) – 1 мг/л, заліза (FeSO_4) – 10 мг/л, марганцю ($\text{MnSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) – 0,1 мг/л, свинцю ($\text{Pb}(\text{NO}_3)_2$) – 0,1 мг/л та хрому ($\text{K}_2\text{Cr}_2\text{O}_7$) – 0,1 мг/л. Щури експериментальної групи № 2 протягом 30 діб вживали звичайну питну воду, насичену солями важких металів та отримували препарат-коректор L-токоферол (9,1 мг/кг 10% перорального масляного розчину). До уваги брався перерахунок дози для тварин. Підбір та розрахунок дози препарату здійснювали, виходячи із середньої терапевтичної добової дози для дорослих, що становить 100 мг на добу (30 крапель 10% розчину). Розрахунок дози для щурів проводили з урахуванням рекомендацій Р.С. Риболовлева та Ю.Р. Риболовлева згідно з формулою: доза для щура = $g \times \text{Доза для людини} / R$, де g – коефіцієнт видової витривалості для щура, $g=3,62$, R – коефіцієнт видової витривалості для людини, $R=0,57$. Групи піддослідних тварин виводили з експерименту після попереднього тіопенталового наркозу (із розрахунку 30–40 мг/10 г маси тіла) на 30 добу експерименту (Протокол № 8 від 17/11/2020 Комісії з біоетики Сумського державного університету). Предметом дослідження був епіфіз дослідних та контрольних тварин. Для вивчення морфологічних змін структурних компонентів епіфізу використовували звичайні методи мікроанатомічного (гістологічного) методу дослідження. Загальний морфологічний та морфометричний аналіз проводили з використанням світлооптичного мікроскопа “Leica DM 500” з лінзами x4, x10, x40, окуляри 7, 10. Фотодокументація отриманих результатів проводилася цифровою відеокамерою “Leica DM IC C50 HD Camera” (Leica Microsystems, Germany, 2010). Для визначення морфофункціональних особливостей пінеалокитів епіфіза використовували наступні морфометричні показники: великий та малий діаметри тіл і ядер клітин (мкм), площа перетину пінеалокитів та їх ядер (мкм²), площа цитоплазми (мкм²), ядерно-цитоплазматичне співвідношення, показник оптичної щільності ядра та цитоплазми пінеалокитів (у.о.). З метою дослідження співвідношення пінеалокитів та гліальних елементів в епіфізі визначали абсолютну кількість пінеалокитів, астроцитарної глії та гліоцито-нейрональний індекс. Для визначення морфологічних перебудов у судинному руслі епіфіза визначали площу судин (мкм²). Статистичну обробку отриманих даних проведено методами варіаційної статистики з використанням програмного пакета STATISTIKA v.10 («StatSoft Inc.», США). Дані представлені як середнє значення ($\bar{X}$) $\pm$ стан-

дартне відхилення (SD). Перевірку нормальності розподілу даних проводили за допомогою критерію Краскела-Уоліса та критерію Уїлкоксона. Для порівняння двох незалежних виборок, у разі нормального розподілу даних, використовували t-критерій Стюдента, у разі розподілу даних, який відрізнявся від нормального, використовували U-тест Манна-Уїтні. Різницю в показниках вважали достовірною за умови $p < 0,05$. Кореляційний аналіз виконували з використанням коефіцієнта кореляції Спірмена (r_s). Інтерпретацію результатів кореляційного аналізу проводили за шкалою Чеддока. При значенні $r \leq 0,3$ кореляційний зв'язок вважали слабким, при показниках $0,4 < r < 0,7$ – помірним. При значенні $r \geq 0,7$ взаємозв'язок розцінювали як сильний. На пряму залежність між величинами (прямий, позитивний зв'язок) вказувало додатне значення коефіцієнта, що свідчило про пряму залежність між величинами (прямий, позитивний зв'язок), коли збільшення значення однієї ознаки збільшує значення іншої. Від'ємне значення коефіцієнта вказувало на обернений (зворотний, негативний) зв'язок між досліджуваними показниками, коли зростання однієї ознаки призводить до зменшення іншої.

Виклад основного матеріалу. Після 30-добового терміну впливу комплексу солей важких металів епіфіз щурів експериментальної групи № 1 макроскопічно зберігав свою анатомічну будову. Спостерігалось зменшення довжини та ширини органу, збільшення товщини капсули та ширини міжтрабекулярного сполучнотканинного компонента. Виявлялися також і порушення гемодинаміки,

що розпочиналися з порушень кровонаповнення судинного русла, а саме зі зміни просвіту судин, помірного повнокров'я мікроциркуляторного русла, збільшення площі просвіту судин, про що свідчать морфометричні показники. Зазнають морфологічних перебудов і пінеалоцити: збільшуються лінійні показники великого та малого діаметрів, площі ядер та цитоплазми клітин, оптична щільність їх ядер. Абсолютна кількість пінеалоцитів зменшувалася стосовно показників контрольних тварин, а абсолютна кількість клітин астроцитарної глії, навпаки, збільшувалася. Гліоцито-нейрональний індекс зростає та перевищував показники контрольних тварин. У таблиці № 1 представлені показники середніх величин структурних компонентів епіфіза контрольних тварин та тварин двох експериментальних груп.

У тварин експериментальної групи № 2, що отримували разом із сумішшю солей важких металів препарат-коректор (а-токоферол ацетат), збільшувалася виразність стромального компонента залози. Зі сторони судинного русла епіфіза визначалося збільшення площі просвіту судин, лінійних показників площі ядер та цитоплазми клітин, але оптична щільність ядер та цитоплазми, навпаки, зменшувалися. У залозі відбувається зміна типу секреторної активності. Так, на відміну від тварин групи № 1, що мали в паренхімі епіфіза переважну кількість індолпродукуючих пінеалоцитів, у паренхімі епіфіза тварин групи № 2 переважали пептидпродукуючі пінеалоцити. У таблиці № 2 представлені результати кореляційних зв'язків між морфометричними показниками структурних компонентів епіфіза статевозрілих

Таблиця 1

Результати морфометричного дослідження структурних компонентів епіфіза статевозрілих щурів за умов впливу солей важких металів та корекції L-токоферолом ($X \pm CD$)

Показник	Групи лабораторних тварин		
	Щури контрольної групи n=6	Щури експерим. групи I n=6	Щури експерим. групи II n=6
Великий діаметр ядер пінеалоцитів, мкм	2,53 $\pm$ 0,29	6,62 $\pm$ 0,44***	3,58 $\pm$ 0,19***
Малий діаметр ядер пінеалоцитів, мкм	1,34 $\pm$ 0,04	4,38 $\pm$ 0,3***	2,23 $\pm$ 0,29
Площа перетину ядер пінеалоцитів, мкм ²	4,45 $\pm$ 0,13	27,02 $\pm$ 8,10***	8,53 $\pm$ 0,07***
Великий діаметр тіл пінеалоцитів, мкм	5,26 $\pm$ 0,14	10,57 $\pm$ 0,62***	8,70 $\pm$ 0,06***
Малий діаметр тіл пінеалоцитів, мкм	4,12 $\pm$ 0,07	6,98 $\pm$ 0,52***	2,63 $\pm$ 0,02
Площа перетину тіл пінеалоцитів, мкм ²	22,73 $\pm$ 0,16	60,41 $\pm$ 13,43***	29,00 $\pm$ 0,14
Площа цитоплазми пінеалоцитів, мкм ²	18,28 $\pm$ 0,58	33,39 $\pm$ 1,05***	20,47 $\pm$ 0,91
Ядерно-цитоплазмат. співвідношення	1:4,1 $\pm$ 0,18	1:1,23 $\pm$ 0,26***	1:2,4 $\pm$ 0,14***
Оптична щільність ядра, у.о.	114,09 $\pm$ 1,19	149,42 $\pm$ 14,83*	110,76 $\pm$ 0,52
Оптична щільність цитоплазми, у.о.	154,06 $\pm$ 0,11	155,14 $\pm$ 6,49	110,76 $\pm$ 0,55***
Площа судин, мкм ²	58,58 $\pm$ 0,4	90,27 $\pm$ 39,65***	266,56 $\pm$ 0,98***
Абсолютна кількість пінеалоцитів	112,67 $\pm$ 1,93	87,50 $\pm$ 1,87***	90,00 $\pm$ 1,41***
Абсолютна кількість клітин астроцитар. глії	35,97 $\pm$ 1,95	51,17 $\pm$ 9,91	99,83 $\pm$ 29,68***
Гліоцито-нейрональний індекс	0,336 $\pm$ 0,442	0,585 $\pm$ 0,839	1,085 $\pm$ 1,046

Примітка: Достовірно при порівнянні з контролем: * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$

Таблиця 2

Кореляційні зв'язки між морфометричними показниками структурних компонентів епіфіза статевозрілих щурів за умов впливу солей важких металів та корекції L-токоферолом ($X \pm CD$)

Показники	Контр. тварини		Експерим. тварини групи I		Експерим. тварини групи II	
	r_s	p	r_s	p	r_s	p
Площа ядра та оптична щільність ядра	0,261	>0,05	0,542	>0,051	0,874	<0,05
Оптична щільність ядра та цитоплазми	0,775	>0,05	-0,263	>0,05	0,144	>0,05
Кількість пінеалоцитів та астроцитів	0,142	>0,05	0,143	>0,05	-0,612	>0,05
Площа ядра та площа судин	0,096	>0,05	0,317	>0,05	0,096	>0,05
Оптична щільність ядра та площа судин	0,031	>0,05	0,433	>0,05	0,414	>0,05
Площа цитоплазми та площа судин	0,723	>0,05	0,374	>0,05	0,412	>0,05
Кількість пінеалоцитів та площа судин	-0,541	>0,05	-0,372	>0,05	0,583	>0,05
Кількість астроцитів та площа судин	0,095	>0,05	-0,435	>0,05	-0,268	>0,05

щурів за умов впливу солей важких металів та корекції L-токоферолом. Нами встановлено низку зв'язків між морфометричними показниками епіфіза. Згідно з літературними джерелами [14], виявлені кореляційні зв'язки дають змогу визначити ступінь спряженості процесів. Чим менша кількість зв'язків виявляється і слабша спряженість процесів, тим гнучкішою стає система, яка реагує на патологічну зміну середовища. При цьому відбувалися помітні зміни у системі площа ядра – оптична щільність ядра. Якщо в епіфізі контрольних тварин встановлено слабкий позитивний статистично незначущий ранговий кореляційний зв'язок між показниками площі ядра та його оптичною щільністю, то у тварин групи № 1 цей зв'язок стає помірно позитивним статистично незначущим, а у тварин групи № 2 цей зв'язок між показниками посилюється та набував високої сили, ставав позитивним та статистично значущим. Кореляційний зв'язок між показниками оптичної щільності ядра та оптичної щільності цитоплазми в епіфізі контрольних тварин мав високу силу, позитивний статистично незначущий. Але негативний вплив солей важких металів на пінеалоцити епіфіза змінив кореляційний зв'язок між цими показниками до слабого від'ємного статистично незначущого у тварин групи № 1 та до слабого позитивного статистично незначущого у тварин групи № 2. Кореляційний зв'язок між показниками площі цитоплазми та площі судин у епіфізі контрольних тварин мав високу силу, позитивний статистично незначущий. Але негативний вплив солей важких металів на пінеалоцити та судинне русло епіфіза змінив кореляційний зв'язок між цими показниками до помірного позитивного статистично незначущого у тварин обох експериментальних груп. Якщо у тварин контрольної групи між показниками площа судин-оптична щільність ядра рангового кореляційного зв'язку не встановлена, то в епіфізі тварин обох експериментальних груп виявлено помірної сили позитивний статистично незначущий ранговий кореляційний зв'язок. Між показниками площа судин-площа ядра епіфіза контрольних тварин та тварин групи № 2

рангового кореляційного зв'язку не встановлено, але в епіфізі тварин групи № 1 виявлено помірної сили позитивний статистично незначущий ранговий кореляційний зв'язок. Якщо у тварин контрольної групи між показниками площа судин-кількість астроцитів рангового кореляційного зв'язку не встановлено, то в епіфізі тварин групи №1 виявлено помірної сили від'ємний статистично незначущий ранговий кореляційний зв'язок, а у тварин групи № 2 цей зв'язок стає слабким від'ємним статистично незначущим. Кореляційний зв'язок між показниками кількості пінеалоцитів та кількості астроцитів у епіфізі контрольних тварин та тварин групи I був слабкої сили, позитивний статистично незначущий. Але негативний вплив солей важких металів на орган разом із вживанням препарату-коректора змінив кореляційний зв'язок між цими показниками до помірного від'ємного статистично незначущого у тварин групи № 2. Між показниками кількості пінеалоцитів та площі судин епіфіза контрольних тварин та тварин групи I встановлено помірної сили від'ємний статистично незначущий ранговий кореляційний зв'язок, але в епіфізі тварин групи № 2 встановлено помірної сили позитивний статистично незначущий ранговий кореляційний зв'язок.

Головні висновки. 1. Отримані результати дослідження відображають багатофакторність патогенетичних механізмів розвитку морфологічних та морфометричних перебудов в епіфізі щурів під впливом солей важких металів та за умов застосування препарату-коректора L-токоферолу.

2. 30-добовий вплив на організм статевозрілих щурів солей важких металів викликав широкий спектр морфологічних перебудов у всіх структурних компонентах залози (паренхімі, стромі та судинному руслі), що мали неспецифічний поліморфний характер та свідчили про розвиток у паренхімі залози пристосувально-компенсаторних процесів з ознаками напруження функціональної активності. Відбулася зміна кореляційних зв'язків між площею судин та площею цитоплазми клітин, ядра та показником оптичної щільності ядра до помірного позитивного

статистично незначущого на відміну від контрольних тварин. Хронічний сумарний вплив солей важких металів на пінеалоцити епіфіза статевозрілих щурів викликав широкий спектр морфологічних змін в ядерному апараті клітин. На це вказувало зростання кореляційного зв'язку у системі площа ядра – оптична щільність ядра до помірного позитивного статистично незначущого, а у системі оптична щільність ядра – оптична щільність цитоплазми, навпаки, зменшувалася від високого, позитивного статистично незначущого в контрольних тварин до слабого від'ємного статистично незначущого у тварин групи № 1. Це є свідченням зниження активності синтезу РНК та послаблення загального контролюючого впливу ядра на рівень синтетичної активності пінеалоцитів. Наведені перебудови ядра належать до гіпоксичних та пов'язані з генотоксичним впливом солей важких металів на процеси регуляції синтетичної активності клітин та перебіг в організмі загального адаптаційного синдрому. У паренхімі залози спостерігалася незначна ступінь реактивної астроцитарної гліальної реакції, що можна вважати активною адаптивною реакцією нейроглії на дію солей важких металів. Згідно з результатами кореляційного аналізу на зміну кількості астроцитів впливало збільшення площі судинного русла. Так, між показниками площа судин-кількість астроцитів, на відміну від контрольних показників, де рангового кореляційного зв'язку не встановлено, виявлено помірної сили від'ємний статистично незначущий ранговий кореляційний зв'язок.

2. Протекторна дія L-токоферолу викликала в епіфізі низку компенсаторно-приспосувальних проце-

сів, направлених на нейтралізацію впливу стресора на орган. Показник площі судин значно та достовірно збільшувався порівняно з показниками контрольних тварин, тварин групи № 1 та і надалі впливав на кореляційний зв'язок між площею судин та площею ядра, кількістю астроцитів та кількістю пінеалоцитів. Спостерігалася посилення кореляційного зв'язку між площею ядер та їх оптичною щільністю, який набував високої сили, ставав позитивним та статистично значущими. Це, безперечно, вказує на поліпшення стану ядерного апарату пінеалоцитів, зменшувалися розміри ядер та показника їх оптичної щільності, що свідчить про значне поліпшення синтетичної активності пінеалоцитів. Відбувалася зміна секреції залози на пептидпродукуючу. Але 30-добовий термін протекторної дії L-токоферолу є недостатнім для повної нейтралізації впливу важких металів на орган, бо негативні перебудови зі сторони структурних компонентів епіфіза негативно впливають на процеси евакуації гормонів у кров, перебіг загального адаптаційного синдрому та відновлення гомеостазу у органі. На це вказує і зменшення інтенсивності кореляційного зв'язку між показниками оптичної щільності ядра та оптичної щільності цитоплазми (слабкий позитивний статистично незначущий), на відміну від високої сили, позитивного статистично незначущого зв'язку у групі контрольних тварин.

Перспективи використання результатів дослідження базуються на проведенні подальших морфологічних, імуногістохімічних та біохімічних досліджень епіфіза щурів за умов довготривалого впливу солей важких металів та корекції виявлених змін.

Література

1. Pollack, L., Ondrasek, M. R., Calisi, R. Urban health and ecology: the promise of an avian biomonitoring tool. *Current Zoology*. 2017. № 63(2). P. 205–212.
2. Hryntsova, N.B., Timakova, O.O., Romanyuk, A.M. Morphofunctional reconstructions of the epiphysal-parathyroide axis structural components of rats in the period of readaptation after prolonged exposure to heavy metals. *Problems of Endocrine Pathology*. 2020. № 4. P. 106–114.
3. Bahna, S.G., Niles, L.P. Epigenetic regulation of melatonin receptors in neuropsychiatric disorders. *British Journal of Pharmacology*. 2017. № 2. P. 128–137.
4. Mataba, G.R., Verhaert, V., Blust, R., Bervoets, L. Distribution of trace elements in the aquatic ecosystem of the Thigithe river and the fish *Labeo victorinus* in Tanzania and possible risks for human consumption. *Science of the Total Environment*. 2016. № 547. P. 48–59.
5. Rehman, K., Fatima, F., Waheed, I., Akash, MSH. Prevalence of exposure of heavy metals and their impact on health consequences. *Journal of Cellular Biochemistry*. 2018. № 119(1). P. 157–184.
6. Bernstein, C., Bernstein H. Epigenetic reduction of DNA repair in progression to gastrointestinal cancer. *World Journal of Gastrointestinal Oncology*. 2015. № 7(5). P. 30–46.
7. Wan, D., Han, Z., Yang, J., Yang, G., Liu, X. Heavy Metal Pollution in Settled Dust Associated with Different Urban Functional Areas in a Heavily Air-Polluted City in North China. *International Journal of Environmental Research Public Health*. 2016. № 13(11). P. 1119.
8. Volkov, V.P. Functional morphology of the pineal gland in antipsychotic therapy. *Universum: Medicine and Pharmacology electronic. scientific*. 2014. № 9 (10). URL: <http://universum.com/en/med/archive/item/1590>
9. Бондаренко А.А., Губина-Вакулик Г.И., Геворкян А.Р. Пинеальная железа и гипоталамо-гипофизарно-тиреоидная система: возрастные и хронобиологические аспекты : монография. Харків : Изд-во «С.А.М.», 2013. 262 с.
10. Denisenko, S.A., Gubina-Vakulik G.I. Features of the morphofunctional state of the brain pineal gland of rats-offspring with low-intensity electromagnetic irradiation of their mothers. *Problems of endocrine pathology*. 2009. № 4. P. 112–117.
11. Logvinov, S.V., Gerasimov, A.V., Kostyuchenko, V.P. The morphology of the pineal gland under the influence of light and radiation in the experiment. *Bulletin of Siberian Medicine*. 2003. № 3. P. 36–43.
12. Pshichenko, V.V. Morphofunctional characteristics of the pineal gland in rats when simulating round-the-clock lighting and acute stress. *Kuban Scientific Medical Bulletin*. 2014. № 1(143). P. 150–154.
13. Chlubek, D., Sikora, M. Fluoride and Pineal Gland. *Applied Science*. 2020. № 10. P. 2885: 1–10.
14. Песоцкая Л.А., Кучук Н.Г., Лакиза Т.В., Евстигнеев И.В., Усенко А.В., Ярчук Е.А. Особенности корреляционных взаимосвязей при железодефицитных анемиях различной этиологии. Системы управління, навігації та зв'язку. 2016. № 1(37). С. 52–57.