

УДК 616.12-091.615.916:546.49:57.084

Камінський Р.Ф., Стеченко Л.О., Сокурєнко Л.М., Чайковський Ю.Б., Кривошеєва О.І.

**Ультрамiкроскопiчні змiни мiокарда щурiв за умов субхронiчної ртутної експозицiї та її корекцiї**Нацiональний медичний унiверситет iменi О. О. Богомольця, Киiв, Україна  
l\_isi4ka@mail.ru

**Резюме.** Робота присвячена дослiдженню дiї малих доз ртутi на органiзм та корекцiї її токсичних впливiв. Метою дослiдження є оцiнка морфофункцiональних змiн стiнки серця за умов субхронiчної експозицiї малих доз ртутi та її корекцiї унiтіолом та кверцетином. Дослiди проведенi на 20 бiлих безпородних щурах-самцях, у яких моделювали стан токсичної мiокардиопатiї розчином хлориду ртутi (II) в дозi 0,01 LD<sub>50</sub> ртутi (субхронiчна iнтотоксикацiя), шляхом внутрiшньоочередного введення малих доз (концентрацiй) ртутi та корекцiї кардіопротектором унiтіолом в дозi 0,01 мг на 100 г маси тiла, кверцетином в дозi 0,001 мг на 100 г маси тiла або їх комбiнацiєю у цих дозах. Вивчення особливостей змiн у мiокардi щурiв електронномiкроскопiчним методом показало, що при застосуваннi унiтіолу практично вiдсутнi перескороченi мiофiбрили, хоча зберiгається мiоцитолiз. Вiдмiчається наявнiсть крупних ядерець та транскрипцiйно активного еухроматину, а також каналцiв гранулярної та агранулярної ендоплазматичної сiтки, присутнiсть юних, новоутворених органел мiтохондрiй. При застосуваннi кверцетину зростає кiлькiсть каналцiв як агранулярної, так i гранулярної ендоплазматичної сiтки, а також добре розвинутий комплекс Гольджi. Зменшується кiлькiсть лiпiдних включень, фагосом та гранул лiпофусцину. Отже за умов субхронiчної ртутної експозицiї та спiльної фармакологiчної протекцiї унiтіолом та кверцетином вiдновлюються структури мiокарда за рахунок позитивного впливу на гемомiкроциркуляторне русло, а саме: його термiнальної ланки – кровоносних капiлярiв. Полiпшення мiкроциркуляцiї сприяє вiдновленню бiлоксинтетичного та скоротливого апаратiв кардіомiоцитiв.

**Ключовi слова:** мiокард, серце, солi важких металiв, унiтіол, кверцетин.

**Постановка проблеми i анализ останнiх дослiджень.**

При потрапаллi ртутi до органiзму людини токсичнiсть ртутi та її сполук безпосередньо та опосередковано позначається на серцево-судиннiй системi загалом та на мiокардi зокрема, що знаходить своє вiдображення в чисельних випадках важких захворювань серця (мiокарда). Пiд впливом ртутi спостерiгаються порушення тканинних окислювальних процесiв, утворення вiльних радикалiв, що вiдбивається на проникностi клiтинних мембран. З метою гальмування утворення вiльних радикалiв застосовують антиоксиданти. Антиоксидантнi властивостi проявляють препарати рослинного походження флавоноiди, серед яких одним iз ефективних є кверцетин. Він проявляє антиоксиданту дiю за рахунок комплексування з дво- i три-валентними важкими металами, що входять до каталiтичних центрiв окислювально-вiдновних ферментiв (Fe<sup>3+</sup>, Cu<sup>2+</sup>) та азотовмiсними екзо- та ендотоксинами [5, 6, 1]. Саме цим обумовлюється його застосування у наших дослiдженнях. Кверцетин дозволяє запобiгти виникненню iшемiї мiокарда, дисперсiї iнтервалу Q-T, обумовлених кардіотоксичною дiєю малих кумулятивних доз антрациклiнових антибiотикiв та низити їх вираженiсть при великих дозах [3, 2]. Отже застосування флавоноiда кверцетину у якостi лiкувального засобу при мiокардiодистрофiї, яка розвивається пiд дiєю ртутi є доцiльним.

**Мета дослiдження:** оцiнка морфофункцiональних змiн стiнки серця за умов субхронiчної експозицiї малих доз ртутi та її корекцiї унiтіолом та кверцетином.

**Матерiал i методи дослiдження**

Дослiди проведенi на бiлих безпородних щурах-самцях лiнii Вiстар з масою 100-150г, (у кiлькостi n=50), у яких моделювали стан токсичної мiокардиопатiї малими дозами ртутi (субхронiчна iнтотоксикацiя), шляхом внутрiшньоочередного введення малих доз (концентрацiй) ртутi. Утримання тварин та експерименти проводилися вiдповiдно до положень Закону України «Про захист тварин вiд жорстокого поводження» (2006).

Усi тварини були розподiленi на 5 груп, що дозволило провести коректний порiвняльний анализ. Одна з них – група iнтактних щурiв, яким вводили фiзiологiчний розчин (контроль, 10 тварин), II група - щури, яким моделювали субхронiчну iнтотоксикацiю за умов двоцижневої експозицiї - тварин експонували малими дозами хлориду ртутi (II) (використовувався розчин хлориду ртутi (II) в дозi 0,01 LD<sub>50</sub>) протягом двох тижнiв (10 тварин);

III група - щури, яким моделювали субхронiчну iнтотоксикацiю та вводили кардіопротектор унiтіол, в дозi 0,01 мг на 100 г маси тiла (10 тварин);

IV група - щури, яким моделювали субхронiчну iнтотоксикацiю та вводили кардіопротектор кверцетин в дозi 0,001 мг на 100 г маси тiла (10 тварин);

V група - щури, яким моделювали субхронiчну iнтотоксикацiю та вводили одночасно кардіопротектори унiтіол (0,01 мг на 100 г маси тiла) та кверцетин (0,001 мг на 100 г маси тiла) (10 тварин).

Тварини експериментальних та контрольної груп виводились з експерименту пiд легким ефiрним наркозом шляхом декапiтацiї через 4 тижнi експерименту.

Матерiалом для електронномiкроскопiчного дослiдження були дiлянки мiокарда лiвих шлуночкiв експериментальних щурiв розмiром 1×1×1мм. Фрагменти мiокарда фiксували в 2,5% розчинi глутарового альдегiду на фосфатному буферi з дофiксацiєю в 1% розчинi OsO<sub>4</sub>. Зневоднювали у спиртах 70%, 80%, 90%, 100% концентрацiї та ацетонi. Заливали в сумiш епон – аралдит, згiдно загальноприйнятiй методикi [Карупу В. Я., 1984]. Ультратонкi зрiзи з блокiв отримували на ультратомах LKB 111 (Швецiя) та Reihart (Швецiя), контрастували насиченим розчином 2% уранiацетату та цитрату синцю. Препарати дослiджували пiд електронними мiкроскопом ПЕМ- 125К.

**Результати дослiджень**

При застосуваннi унiтіолу практично вiдсутнi перескороченi мiофiбрили, якi були розповсюдженi в кардіомiоцитах, що зазнали субхронiчного впливу ртутi, хоча зберiгався мiоцитолiз. Про активнiсть бiлоксинтетичних процесiв в кардіомiоцитах пiсля застосування унiтіолу свiдчить стан ядерного апарату, де вiдмiчається наявнiсть крупних ядерець та транскрипцiйно активного еухроматину, а також каналцiв гранулярної та агранулярної ендоплазматичної сiтки, що було не характерним для кардіомiоцитiв щурiв пiсля експозицiї ртуттю. Пiдтвердженням активацiї синтетичних процесiв в кардіомiоцитах пiд впливом унiтіолу є присутнiсть дрiбних та стоншених форм мiтохондрiй, тобто юних, новоутворених органел.

На вiдмiну вiд унiтіолу, кверцетин активiзує у кардіомiоцитах та ендотелiоцитах бiлоксинтетичнi процеси, про що свiдчить збiльшення кiлькостi каналцiв як агранулярної, так i гранулярної ендоплазматичної сiтки, а також добре розвинутий комплекс Гольджi. Помiтне зменшення лiпiдних включень, фагосом та гранул лiпофусцину у порiвняннi з групою тварин, яким вводили лише ртуть, i тими, яким застосовували унiтіол. Окремi лiзосоми, переважно первиннi, трапляються бiля ядра.

Комбiнована дiя унiтіолу та кверцетину на мiокард щурiв, якi зазнали субхронiчної експозицiї ртуттю, показала, що бiльшiсть кровоносних капiлярiв має ультраструктурну органiзацiю, яка не вiдрiзняється вiд такої контрольних тварин. Разом з тим, ендотелiальне вистелення таких капiлярiв надто стоншене, наближене до кардіомiоцитiв i повторює їх форму, утворюючи заглибини у мiсцях розмiщення T-систем, забезпечуючи останнiх iонами кальцiю та поживними речовинами. Товщина периферiйної зони ендотелiоцитiв в деяких мiсцях сягає розмiру одного мiкропiноцитозного пухирця, що говорить про бiльш ефективний трансендотелiальний перенос макро- та мiкромолекул. Такий стан будови термi-

нальної ланки гемомікроциркуляторного русла, як правило, пов'язаний з компенсаторно-приспосувальними процесами, які розвиваються в міокарді при застосуванні комплексної протекції. Підтвердженням цього може бути також наявність помірної кількості, але дещо більшої, ніж у контрольних тварин, мікропіноцитозних пухирців (рис. 1 А). Разом з тим спостерігаються кровососні капіляри, просвіт яких вивонений електроннощільним матеріалом, який представлений денатурованими білками плазми крові і свідчить про слабо виражену гіпоксію (рис. 1 Б). В інтерстиції, поряд із добре збереженими кровососними капілярами, виявляються залишки клітинного детриту та рідини набряку, які поглинаються макрофагами.

В кардіоміоцитах звертає на себе увагу наявність у ядрах добре виражених ядерць, які мають великий розмір і чітке диференціювання на електроннощільні та електронноосвітлі зони. Така структура ядерць вказує на їх високу метаболічну активність, відповідно і клітин в цілому, в яких переважають еухромні ядра.

Відомо, що в кардіоміоцитах шлуночків гранулярна ендоплазматична сітка виявляється досить рідко, тоді як після спільного застосування кардіопротекторів вона, а також і вільні рибосоми, спостерігаються досить часто в зоні ядра і не тільки, що свідчить про активізацію білоксинтетичних процесів. При комплексному застосуванні унітіолу та кверцетину відбувається збільшення дрібних мітохондрій, що свідчить про їх новоутворення. Щодо гіпертрофованих форм цих органел, то вони, практично, не виявляються. З іншого боку, збільшується кількість фагосом та залишкових тілець, які пов'язані з утилізацією залишків пошкоджених компонентів клітин. Під впливом цих препаратів відновлюється і ультраструктурна організація міофібрил. На поздовжніх зрізах чітко виявляється їх скоротлива структурно-функціональна одиниця – саркомер. Прослідковуються заглибини сарколеми на рівні Z-мембран та поперечні каналці Т-систем.

### Обговорення

Дослідженнями останніх років встановлено, що при дії ртуті підвищується утворення ліпопероксидів і пригнічується антиоксидантна система організму. У нашому експериментальному дослідженні на білих лабораторних щурах доведено, що більшою мірою в кардіоміоцитах відбувається активація синтетичних процесів під впливом універсального антидота унітіолу, що підтверджують інші автори при дослідженні нервової та імунної систем [4, 8]. В експерименті із штучно індукованим ушкодженням міокарда виявлено кардіопротекторну й антиаритмічну активність екстракту з листя глоду як препарату, який містить велику кількість флавоноїдів, що дозволило авторам рекомендувати цей препарат до використання при дифузно-дистрофічних ушкодженнях серця і пароксизмальній тахікардії [7, 9]. В нашому дослідженні спостерігається активація синтетичних процесів, як у кардіоміоцитах, так і в ендотеліоцитах.

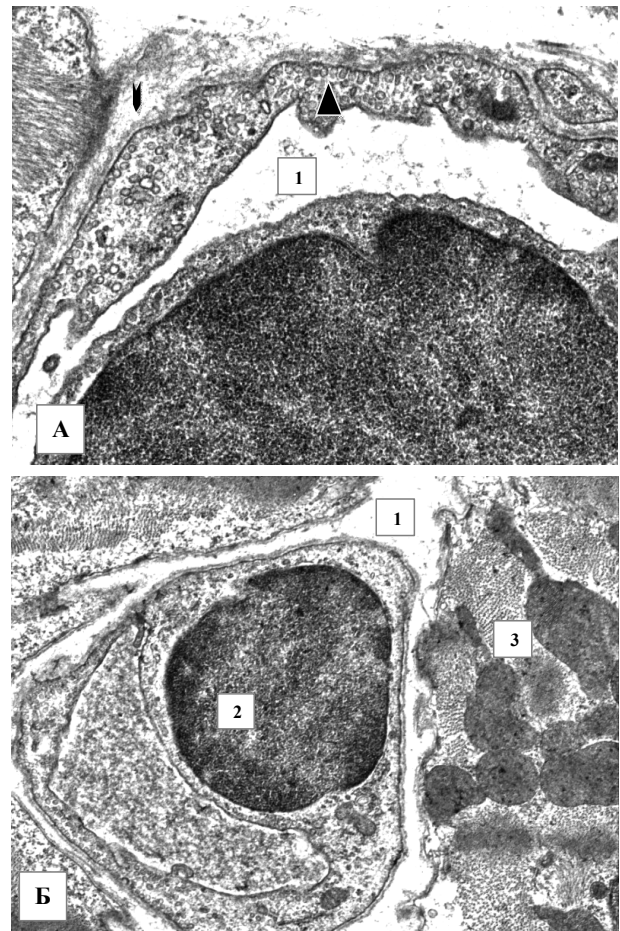
Отже, відновлюються структури міокарда за умови спільної фармакологічної протекції унітіолом та кверцетином після субхронічної ртутної кардіоміопатії. В першу чергу це стосується гемомікроциркуляторного русла, а саме - його термінальної ланки – кровососних капілярів. Поліпшення мікроциркуляції сприяє відновленню кардіоміоцитів.

### Висновки

1. При субхронічному впливі сулеми із застосуванням унітіолу відмічається активізація відновних процесів у структурі стінки серця.

2. Вплив кверцетину на скоротливий міокард при субхронічному моделюванні ртутної кардіопатії, окрім мембраностабілізуючого ефекту на плазмолему, визначається оптимізацією морфофункціонального стану мітохондрій та саркоплазматичної сітки.

3. Комбіноване застосування унітіолу та кверцетину у



**Рис 1.** Міокард лівого шлуночку щурів за умови субхронічної ртутної експозиції та сумісної фармакологічної протекції унітіолом та кверцетином.

Просвіт (1) кровососного капіляра. Ядро (2), мітохондрії (3), мікропіноцитозні пухирці (▲) в ендотеліоцитах. Базальна мембрана (▼). Електронномікроскопічне фото. Зб.: 14000

якості протекторів за умов дії малих доз сулеми обумовлює найбільш ефективно зменшення інтенсивності енергетичних і структурних порушень кардіоміоцитів.

### Перспективи подальших досліджень

У подальших дослідженнях буде з'ясовано спільні риси та відмінності при субхронічному та хронічному моделюванні ртутної кардіопатії.

### Література

1. Безверха І.С., Пантелеймонова Т.М., Заїка М.У., Шарабура Л.Б. Фармакологічний ефект кверцетину при експериментальному постменопаузальному остеопорозі // Вісник ВНМУ. – 2007. – Т. 11, № 2/1 – С. 502.
2. Белік Г.В. Досвід використання кверцетину в кардіології // Клінічна фармація.-2005.-Т. 9.-№1.-С. 4-7.
3. Ватулін Н.Т., Захама С. Роль кверцетина в предупреждении возникновения безболевого ишемии миокарда, обусловленной хроническим кардиотоксическим действием антрациклиновых антибиотиков. // Питання експериментальної та клінічної медицини.-2007.-вип. 11.-Т. 1.-С. 14-18.
4. Літус В.І., Чайковський Ю.Б. Система імунітету за умов мікромеркуріалізму та його корекції. – К., 2013.-294 с.
5. Максютіна Н.П. Антиоксидантні властивості кверцетину// Фармацевтичний журн. – 1993. – №6. – С. 42-43.
6. Максютіна Н.П. Флавоноїд кверцетин // Фарм. журн. – 1993. – №4. – С. 80-83.
7. Foras L.D. Quercetin in treatment cardio-vascular // The radical Research. – 2005. – Vol. 39. – P. 1052-1076.
8. Sokurenko L.M. Mildronate protects neuroblasts against toxic influence of mercuric chloride in cell culture / L.M. Sokurenko, Yu.B.

Chaikovskiy // Neurophysiology, " Vol. 46, No. 3, – 2014. – Vol. 46, №3. – P. 271-273.

9. Wang Y. Quercetin protects vascular endothelial cells from injury // Zhongguo Yao Li Xue Bao. – 1999. – Vol. 20. – P. 426-430.

*Каминский Р.Ф., Стеченко Л.А., Сокуренько Л.М., Чайковский Ю.Б., Кривошеева О.И.*

**Ультрамикроскопические изменения миокарда крыс в условиях субхронической ртутной экспозиции и ее коррекции**  
Национальный медицинский университет имени А.А.Богomoльца МЗ Украины, Киев (Украина)

**Резюме.** Работа посвящена исследованию действия малых доз ртути на организм и коррекцию ее токсичных влияний. Целью исследования является оценка морфофункциональных изменений стенки сердца в условиях субхронической экспозиции малых доз ртути и ее коррекции унитиолом и кверцетином. Опыты произведены на 20 белых беспородных крысах-самцах, которым моделировали токсическую миокардиопатию раствором хлорида ртути (II) в дозе 0,01 LD50 ртути (субхроническая интоксикация) путем внутривентрального введения малых доз ртути и коррекции кардиопротектором унитиолом (в дозе 0,01 мг на 100 г массы тела), кверцетин (в дозе 0,001 мг на 100 г массы тела) или их комбинации в этих дозах. Изучение особенностей изменений в миокарде крыс электронномикроскопическим методом показало, что при применении унитиола практически отсутствуют пересокращенные миофибриллы, хотя сохраняется миоцитоз. Отмечается наличие крупных ядрышек и транскрипционно активного эухроматина, а также канальцев гранулярной и агранулярной эндоплазматической сети, наличие юных, новообразованных митохондрий. При применении кверцетина растет количество канальцев агранулярной и гранулярной эндоплазматической сети, а также хорошо развитый комплекс Гольджи. Уменьшается количество липидных включений, фagosом и гранул липофуцина. Следовательно, при условии субхронической ртутной экспозиции и комбинированной фармакологической протекции унитиолом и кверцетином восстанавливаются структуры миокарда за счет позитивного влияния на гемомикроциркуляторное русло, а именно: его терминальные звенья - кровеносные капилляры. Улучшение микроциркуляции способствует возобновлению белоксинтетического и сократи-

тельного аппаратов кардиомиоцитов.

**Ключевые слова:** миокард, сердце, соли тяжелых металлов, унитиол, кверцетин.

*Kaminskyi R.F., Stechenko L.O., Sokurenko L.M., Chaikovskiy Yu.B., Kryvosheieva O.I.*

**Myocardium Ultramicroscopic Changes in Rats under the Conditions of Subchronic Mercury Exposition and its Correction**  
O.O.Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine, l\_isi4ka@mail.ru

**Abstract.** Work is devoted to research of Mercury small doses action on an organism and corrections of its toxic influences. A research aim is an estimation of electron microscopic changes of heart wall at the terms of Mercury small doses subchronic exposition and its correction of Unitiol and Quercetinum. Conducted experiment on 20 white outbred rats-males in that designed the state of toxic cardiomyopathy Mercury (II) chloride solution in a dose 0,01 LD50 of Mercury (subchronic intoxication), by the way of intraperitoneal Mercury small doses introduction and correction by 100 g /0,01 mg Unitiolum, 0,001 mgs/ 100 g Quercetinum or them combination. The study of changes features in rats myocardium by electron microscopic methods demonstrated, that at application of Unitiolum practically absents of damaged myofibril, although kept myocytolysis. The presence of large nucleolus and active euchromatin is marked. Granular and agranular reticulum and young, newformed mitochondrium also are marked. At application of Quercetinum grows amount of structures of granular and agranular reticulum. Also well developed complex Golgy presents. The amount of the lipid including, phagosomes and granules of lipofustinum diminishes. Subchronic mercury exposition and compatible pharmacological correction with unitiolum and Quercetinum on the structures of myocardium demonstrate positive influence on a hemomicrocirculator bed, especially on terminal part of the circulatory system " capillaries. The improvement of microcirculation assists proceeding in protein synthesis and contractive apparatus of cardiomyocytes.

**Keywords:** myocardium, heart, heavy metal salts, unitiol, quercetin.

Надійшла 22.06.2015 року.

УДК 611.33.08: 612.017

*Ключко С.С.*

### **Особенности будови лімфоїдної тканини слизової оболонки шлунка новонароджених**

Кафедра гістології, цитології та ембріології Запорізького державного медичного університету МОЗ України, Запоріжжя, Україна  
[kluchko\\_sv@mail.ru](mailto:kluchko_sv@mail.ru)

**Резюме.** З метою дослідження особливостей динаміки вмісту та розподілу клітин лімфоїдного ряду в слизовій оболонці шлунка новонароджених шурів у нормі були досліджені 72 шлунків шурів лінії Wistar морфометричним, гістологічним та статистичним методами. Встановлено, що найбільш суттєві зміни у складі різних популяцій імунокомпетентних клітин лімфоїдної тканини слизової оболонки шлунка виявляються протягом перших трьох тижнів після народження, коли збільшується антигенне навантаження на шлунок у вигляді нових харчових компонентів. Динаміка кількості лімфоцитів має хвилеподібний характер з максимальним збільшенням їх вмісту на 14 – 21 добу. Отримані дані відображають активність імунної реакції організму на збільшення надходження харчових антигенів та зміни типу харчування у ранньому постнатальному періоді онтогенеза.

**Ключові слова:** антиген, шлунок, щури, лімфоцити.

### **Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.**

Лімфоцити слизової оболонки шлунково-кишкового тракту реалізують дві основні функції. Це синтез секреторного Ig A і регуляція імунної відповіді на антигени, які потрапляють в травний тракт. Регуляція здійснюється зі значним переважанням процесів супресії, враховуючи те, що в шлунково-кишковий тракт з їжею кожен раз потрапляє потужна порція антигенів [2, 4, 5]. Лімфоїдні структури шлунка шурів раннього постнатального періоду представлені одиничними

лімфоїдними вузликами, дифузійною лімфоїдною тканиною, перитубулярними і міжепітеліальними лімфоцитами, а також невеликими скупченнями клітин, розташованими вздовж м'язового шару слизової і підслизової оболонки шлунку [1, 3].

Відсутність великої кількості лімфоїдних вузликів у шлунку, в порівнянні з іншими відділами шлунково-кишкового тракту може бути обумовлена наступними факторами: наявністю агресивного по відношенню до мікроорганізмів кислого середовища, добре розвинутого захисного слизового шару на поверхні епітелію, порівняно швидкої евакуації шлункового вмісту в дванадцятипалу кишку, відсутністю інтенсивного всмоктування через стінку шлунка в кровеносне русло низькомолекулярних речовин, які могли б виконувати роль антигенів для ініціації місцевих імунних процесів [1, 2].

Лімфоїдні клітини в стінці слизової оболонки шлунка представлені переважно у виді не маючих чітких контурів скупчень без центрів розмноження з векторним розташуванням лімфоїдних клітин (їх щільність в центрі скупчення вище, ніж на периферії) [1, 2]. Ці лімфоїдні утворення, очевидно, є попередниками типових лімфоїдних вузликів, так званими передвузликами. Мабуть, це пов'язано з короткочас-