"Журнал НАМН України", 2014, т. 20, № 1. — С. 115-120.

УДК 616.12:615.916:546.49]-085

ТЕОРЕТИЧНА МЕДИЦИНА

Ю. Б. Чайковський, Л. О. Стеченко, Р. Ф. Камінський*

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України, 01601 Київ
**Київська міська клінічна лікарня швидкої допомоги, 02660 Київ*

МОРФОЛОГІЧНІ СУБСТРАТИ ХРОНІЧНОЇ КАРДІОТОКСИЧНОЇ ДІЇ МАЛИХ ДОЗ СУЛЕМИ ТА ЗАСТОСУВАННЯ КАРДІОПРОТЕКТОРІВ

У дослідах на 50 білих щурах за умов хронічної експозиції малими дозами сулеми було встановлено, що механізмами розвитку кардіотоксичного ефекту є гіпоксія (внаслідок пошкоджень гемомікросудин), деструкція нервових закінчень внаслідок нейротоксичної дії солі ртуті, розлад міогенної регуляції за рахунок ушкоджень вставних дисків, прояви аутоімунних процесів як відповідь на появу клітинного детриту та аномальних білків. Морфологічним еквівалентом останніх є скупчення електроннощільних струкитур, які можуть знаходитися у клітинах або за їх межами. Утворення цих структур є результатом неспроможності убіквітин-протеасомної системи. Застосування унітіолу як антидота та кверцетину як антиоксиданту за умов хронічної експозиції малими дозами сулеми показало, що ультраструктурна організація міокарда таких щурів відновлюється.

Ключові слова: міокард, кардіотоксична дія сулеми, убіквітин-протеасомна система, унітіол, кверцетин.

Шкідливі чинники довкілля зумовлюють несприятливу екологічну ситуацію в усьому світі [6, 9]. Одне з перших місць серед них належить важким металам, зокрема ртуті та її сполукам [14]. Причому основним напрямом наукових пошуків щодо ртутної безпеки є боротьба з отруєннями малими дозами ртуті — мікромеркуріалізмом [11]. Отже, дослідження, що спрямовані на вивчення патогенезу ртутної інтоксикації та пошук лікарських засобів для підвищення ефективності профілактики та лікування мікромеркуріалізму, є актуальними.

Вивчення механізмів ртутної інтоксикації в органах центральної та периферичної нервової системи, кровотворення та імунного захисту, у печінці та нирках стало підставою для висновку про те, що в основі дії ртуті лежить її взаємодія з функціональними групами білків, що призводить до змін конфігурації та властивостей останніх [15]. При надходженні до організму ртуть або її сполуки зв'язують сульфгідрильні групи клітинних мембран, викликаючи як підвищення їх проникності, так і гальмування активного АТФ-залежного транспорту та утворення особливо стійких комплексів [3, 19]. Крім того, посилюється перекисне окислення ліпідів [20], що призводить до пригнічення мітохондріального дихання [22] та порушення кальцієвого гомеостазу [16, 23]. Між тим, механізми дії ртуті та їх сполук на м'язові тканини, які містять велику кількість білків і мембранних органел, вивчені недостатньо. Незважаючи на багаторічну увагу дослідників до вивчення протеасомної системи деградації та процесингу білків [10, 21], її морфологічний субстрат практично не досліджений.

Крім того, заслуговують на увагу можливості корекції мікромеркуріалізму. Так, 2,3-димеркаптобурштинова кислота (сукцимер) виявилася ефективним детоксикувальним агентом, що широко використовується з кінця минулого сторіччя [18].

Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця МОЗ України

Кафедра гістології та ембріології
Ю. Б. Чайковський — зав. кафедри, чл.-кор. НАМН України (yuchaiko@i/ua)
Л. О. Стеченко — професор кафедри, д.б.н.

Київська міська клінічна лікарня швидкої допомоги
Р. Ф. Камінський — лікар-кардіолог

© Ю. Б. Чайковський, Л. О. Стеченко, Р. Ф. Камінський, 2014.

Профілактика ртутної інтоксикації сульфідом натрію знижує вміст ртуті в органах, усуває порушення морфологічного та біохімічного складу крові, стабілізує вуглеводний та білковий обмін [8]. Серед інших комплексотвірних сполук, що видаляють важкі метали з організму, відомі ЕДТА, N-ацетилцистеїн, амід ліпоєвої кислоти [12, 17]. Однак для цих препаратів поряд із детоксикувальною дією характерні побічні явища: виведення мікроелементів, алергічні реакції, зміни в крові. У зв'язку з цим вони не завжди придатні для тривалого застосування, зокрема з метою профілактики чи лікування мікромеркуріалізму. Синтезований в Інституті фармакології та токсикології НАМН України унітіол проявляє виражену антидотну активність за умов отруєння хлоридами ртуті та кадмію без виражених побічних дій [7].

В умовах нинішньої екологічної ситуації розробляється застосування нових класів речовин. Серед них перспективним є застосування антиоксидантів [24], оскільки, як було відзначено, в основі цитотоксичної дії ртуті лежить перекисне окислення ліпідів. Для фармакологічної корекції останнього використовують антиоксиданти різної хімічної природи: донори протона, полієни, каталізатори, пастки радикалів, комплексони [4]. В останні роки широкого застосування набули флавоноїди, які належать до групи донорів протона. Основним механізмом їх антиоксидантної дії є взаємодія легко рухомого атома водню однієї або кількох фенольних груп з речовинами, що утворюються в ході перекисного окислення ліпідів, — пероксі- ($ROO^{\cdot}$) і алкокси-радикалами ($RO^{\cdot}$) [2]. Проте можливості корекції мікромеркуріалізму антидотами та антиоксидантами вивчені недостатньо.

У зв'язку з вищевикладеним метою дослідження було виявлення на ультраструктурному рівні морфологічних еквівалентів трансформації білків у міокарді щурів за умов хронічної дії малих доз сулеми, а також при застосуванні унітіолу та кверцетину.

Матеріал та методи. Досліди були проведені на 50 білих рандомбредних щурах-самцях масою 100-150 г. Усі тварини були розподілені на 5 груп (по 10 у кожній): 1 — контрольні щури, яким протягом десяти тижнів щоденно внутрішньоочеревно вводили фізіологічний розчин; 2 — щури, яким протягом десяти тижнів щоденно внутрішньоочеревно вводили хлорид ртуті (II) у дозі 0,01 LD_{50} (хронічна експозиція); 3 — щури, у яких аналогічним чином моделювали хронічну інтоксикацію, а за два тижні до закінчення досліду щоденно вводили унітіол із розрахунку 10 мкг на 100 г маси тіла; 4 — щури, у яких моделювали хронічну інтоксикацію, а за два тижні до закінчення досліду щоденно вводили кверцетин із розрахунку 1 мкг на 100 г маси тіла; 5 — щури, у яких моделювали хронічну інтоксикацію, а за два тижні до закінчення досліду щоденно вводили унітіол і кверцетин у зазначених вище дозах.

Утримання тварин та експерименти проводили відповідно до положень Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" (2006), "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей" (Страсбург, 1985), "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах", ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Гельсинської декларації Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (2000). Тварин виводили з експерименту під легким ефірним наркозом шляхом декапітації.

Матеріалом для дослідження були шматочки міокарда лівого шлуночка. Їх фіксували у 1 % розчині чотирьохокису осмію за Колфілдом та обробляли згідно із загальноприйнятої методики [5]. Ультратонкі зрізи досліджували та фотографували в електронному мікроскопі ПЕМ-125 К.

Результати та їх обговорення. Електронномікроскопічне дослідження свідчить про розвиток значних змін в усіх структурних компонентах міокарда лівого шлуночка щурів за умов хронічної інтоксикації малими дозами сулеми. У гемомікросудинах відзначається зрив компенсаторно-пристосувальних процесів та зростання дистрофічно-деструктивних проявів.

В ендотелії зменшується кількість мікропіноцитозних пухирців та розвивається набряк цитоплазми, в якій практично відсутні органели, у тому числі мітохондрії. Просвіт таких судин обтурований мікроклазматозними виростами з рідиною набряку та скупченням еритроцитів, що призводить до порушення мікроциркуляції (рис. 1). У деяких судинах спостерігаються "локуси витоку", через які формені елементи крові потрапляють в інтерстицій. Останні разом з макрофагами, очевидно, беруть участь в аутоімунних процесах. Сприяє розвитку цих процесів також клітинний детрит, який є аутоантигеном. Утворюється він внаслідок пошкодження клітинної цілісності та виходу окремих органел або їх конгломератів із клітин у інтерстицій.

Свій внесок у посилення аутоімунних процесів робить і перебудова вставних дисків. Останні змінюються за двома типами. З одного боку, вони формують закручені структури у вигляді клубків, де скупчуються десмосомальні ділянки контактів

(рис. 2А). Можна припустити, що з них виділяється атиповий десмін та інші аномальні білки, утворені під впливом ртуті, морфологічний субстрат яких розміщується в зоні пошкодження дисків. Тим самим порушується іонний зв'язок кардіоміоцитів та передача імпульсу скорочення. З іншого боку, спостерігаються кардіоміоцити з розширенням вставних дисків, іноді на значному відрізку, через які транспортуються денатуровані білкові молекули (рис. 2Б). Внаслідок і першого, і другого типів порушень змінюється міогенна регуляція серцевого м'яза.

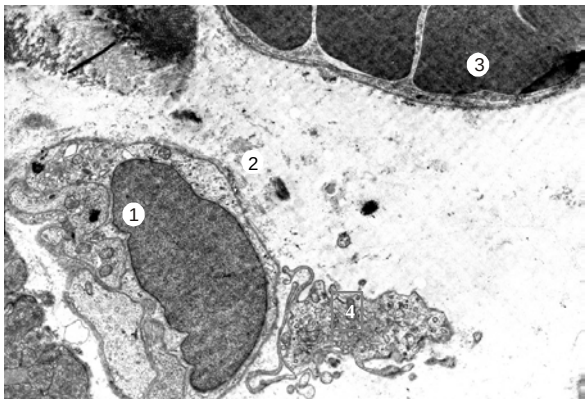
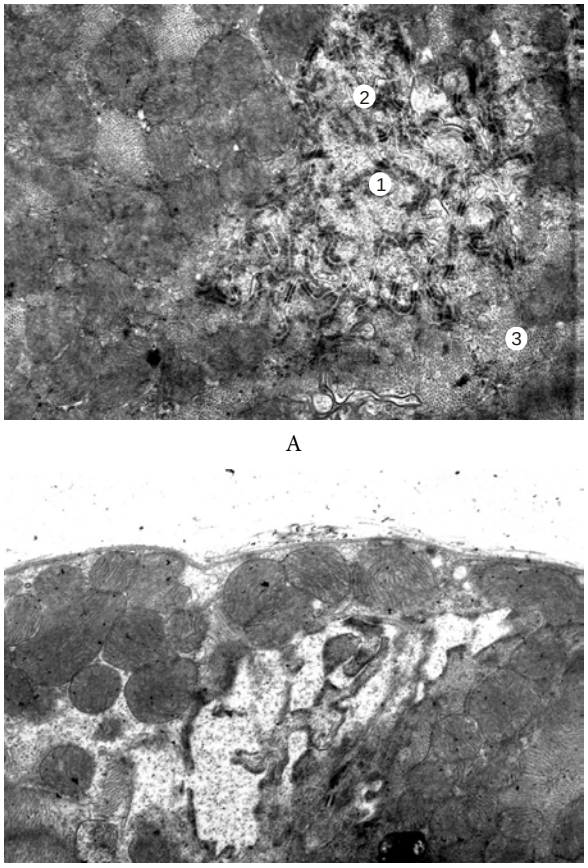


Рис. 1. Міокард лівого шлуночка щурів після хронічної ртутної експозиції: 1 — кровоносний капіляр, 2 — ендотеліоцити, 3 — еритроцити у просвіті капіляра, 4 — фрагмент макрофага в інтерстиціальному просторі (×16 000).

Про пошкодження нейрогенної регуляції свідчать зміни в ультраструктурі нервових закінчень, де реєструються значний набряк та відсутність нейрофіламентів, нейротрубочок, мітохондрій, пухирців.

У цитоплазмі кардіоміоцитів перескорочені міофібрили чергуються з ділянками неупорядкованого розташування міофібрил та міоцитолізу. Звертає на себе увагу наявність як у кардіоміоцитах, так і поза їх межами дещо витягнутих електронноущільнених структур у вигляді коми довжиною ~100-200 нм. Як правило, ці структури в цитоплазмі розташовуються поблизу мітохондрій з наявністю мембрани або ж без неї. Аналогічні структури спостерігаються і в інтерстиції (рис. 3). Важко визначити їх походження, але чітко прослідковується специфічність появи цих структур під впливом ртуті, що, йомовірно, свідчить про накопичення конгломератів аномальних білків і участь в їх формуванні комплексоміксів, які накопичуються внаслідок неспроможності убіквітин-протеасомної системи. За даними літератури відомо, що протеасоми — це білкові комплекси, що здійснюють знешкодження білків у кінці їх життєвого циклу. Вони можуть знаходитися і у цитоплазмі, і в ядрі. Протеасоми містять метаболічні ферменти і забезпечують убіквітинзалежну деградацію структурних білків цитоплазми та нуклеоплазми у різних клітинах, у тому числі у м'язових тканинах, де є велика кількість таких білків [21].



А

Б

Рис. 2. Міокард лівого шлуночка щурів після хронічної ртутної експозиції: А — скупчення демосом вставного диску та зміна його конфігурації (1), нексус (2), міофібрили (3); Б — локальне розширення вставного диску (×16 000).

Хронічна інтоксикація сулемою призводить до проявів у міокарді лівого шлуночка серця щурів ознак міокардіодистрофії. Механізмами розвитку цієї патології виступають по-перше, гіпоксія, яка є наслідком пошкоджень гемомікросудин; по-друге, деструкція нервових закінчень в результаті нейротоксичної дії ртуті, що лежить в основі змін нейрогенної регуляції серця; по-третє, розлад міогенної регуляції за рахунок ушкоджень вставних дисків. Усе це ускладнюється проявами аутоімунних процесів, що є відповіддю на появу клітинного детриту та аномальних білків, які виступають як автоантигени. Очевидно, в результаті такого накопичен-

ня пошкоджених білків, які виявлялися нами у вигляді електронномікроскопічних щільних структур, включалась протеолітична система деградації непотрібних білків до коротких пептидів, але неспроможність цієї системи призвела до їх накопичення. Вважається, що 80-90 % внутрішньоклітинних білків деградують за участю протеасом — білкового комплексу, який здійснює утилізацію непотрібних клітині білків цитоплазми та нуклеоплазми. Отже в умовах тривалої інтоксикації (за рахунок кумуляції і повторного надходження іонів металів-стресорів) відбуваються подальші порушення іонного балансу (накопичення в клітині Ca^{2+} і Na^{+} при зниженні концентрації K^{+}) та окислювального фосфорилювання в мітохондріях кардіоміоцитів і функціонального стану біомембран. Останньому сприяють ліпотропні ефекти ртуті (активація ліпаз, фосфоліпази, зростання рівня і прояви детергентної дії на ліпіди мембран лізофосфатидів і жирних кислот), а також зміни основних ланок енергетичного обміну — активація анаеробного гліколізу, зниження активності ферментів циклу трикарбонових кислот і дихального ланцюга, перемикання на використання ліпідів у якості субстратів енергообміну з активацією процесів вільнорадикального окислення в міокарді) [3].

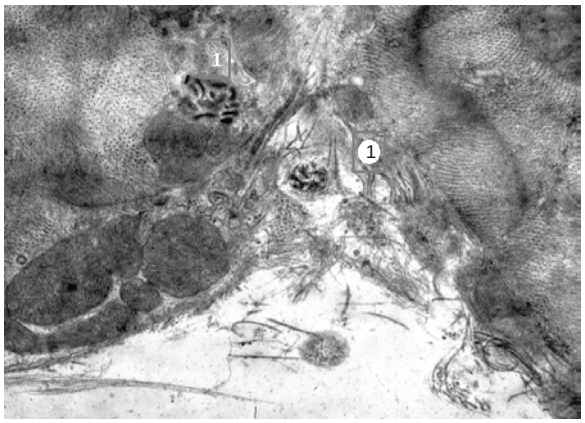


Рис. 3. Міокард лівого шлуночка щурів за умов хронічної інтоксикації ртуттю: 1 — електроннощільні структури в цитоплазмі кардіоміоцитів та за її межами (×16 000).

Такі неспецифічні зміни безумовно домінують у патогенезі кардіотоксичної дії важких металів. Проте не можна виключати участі в цих процесах і специфічних механізмів, що визначають їх токсичну дію як тіолових отрут [13]. Серед них безумовно провідними є такі, як зниження активності ферментів енергетичного обміну внаслідок блокади SH-груп, порушення активного транспорту іонів за рахунок зниження енергетичного потенціалу клітини і конкуренції іонів токсичних металів з есеціальними (перш за все Ca^{2+}), можлива пряма мембранотоксична дія на кардіоміоцити. Зміни метаболізму серцевого м'яза виявляються не лише зниженням інтенсивності окислювальних процесів, але і пригніченням гліколізу і глікогенолізу, а також підвищенням проникності мембран лізосом.

Як уже зазначалося, одним з основних засобів проти отруєння ртуттю, який приводить до прискорення її виведення, є унітіол. Він має дві сульфгідрильні групи, з якими зв'язується ртуть, утворюючи нетоксичні комплекси. Як показали наші дослідження, він значно покращує структурну організацію міокарда. При застосуванні унітіолу не відзначається перескорочення міофібрил. Інколи в кардіоміоцитах спостерігається локальний міолізис, серед саркомерів розміщуються добре збережені середні за розмірами мітохондрії. Відзначаються також фагосоми з включеннями ліпідів та неактивні лізосоми.

Гранули аномальних білків у цитоплазмі кардіоміоцитів, пошкоджених ртуттю, мають значно менші розміри, ніж аналогічні структури, які були характерні для нелікованих тварин при хронічній інтоксикації ртуттю і які, скоріш за все, зв'язують аномальні білки, пошкоджені ртуттю (рис. 4).

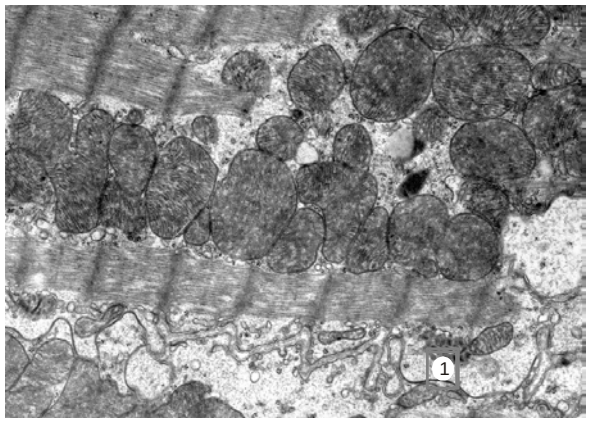


Рис. 4. Міокард лівого шлуночка щурів, які отримували унітіол на фоні хронічної ртутної інтоксикації: 1 — електроннощільні структури в цитоплазмі кардіоміоцитів (×16 000).

Як було відзначено, з метою гальмування утворення вільних радикалів застосовують препарати рослинного походження — флавоноїди. Найважливішим із них є кверцетин. Він проявляє антиоксиданту дію за рахунок комплексоутворення з дво- і тривалентними важкими металами, що входять до каталітичних центрів окислювально-відновних ферментів (Cu^{2+}, Fe^{3+}) і азотовмісними екзо- та ендотоксинами [13]. Саме цим обумовлюється його застосування у наших дослідженнях.

Особливе значення мають флавоноїди у профілактиці серцево-судинних захворювань. Дослідженнями останніх років встановлено, що при дії ртуті підвищується утворення ліпопероксидів і пригнічується антиоксидантна система організму [1, 13]. У кардіоміоцитах спостерігається активація білоксинтетичних процесів, про що свідчить розвинена гранулярна ендоплазматична сітка та накопичення вільних рибосом, однак спостерігаються контрактура міофібрил, дистрофічно змінені мітохондрії, лізис сарколеми, інколи залишається дещо підвищена кількість транспортних структур (мікропіноцитозних пухирців).

Спільне застосуванні двох препаратів — унітіолу як антидота та кверцетину як антиоксиданту — при хронічній інтоксикації сулемою показало, що в міокарді таких щурів ультраструктурна організація частково відновлюється. Перш за все, це відноситься до термінальної ланки гемомікроциркуляторного русла — кровоносних капілярів. Більша частина останніх проявляє компенсаторно-пристосувальні особливості будови, які проявляються стоншенням ендотеліального вистелення, підвищенням (у порівнянні з контрольними тваринами) кількості мікропіноцитозних пухирців та збереженням цілісності клітинних компонентів. Більша частина кардіоміоцитів у міокарді тварин цієї дослідної групи за своєю структурою не відрізняється від контрольної групи. При цьому ядра таких клітин мають дещо менший розмір, в них переважає еухроматин, а деякі з них — з глибокими інвагінаціями ядерної оболонки та парануклеарним цитолізисом.

За спільної дії унітіолу та кверцетину мітохондрії характеризуються різною формою та розмірами. Гіпертрофованих мітохондрій спостерігається набагато менше, ніж при застосуванні лише унітіолу. Частина кардіоміоцитів має слабко виражений підсарколемний набряк та фагосоми. Більша частина вставних дисків наближається до норми, чітку структуру мають десмосоми та нексуси.

Отже, у результаті проведеного ультраструктурного дослідження було встановлено, що механізмами розвитку кардіотоксичного ефекту ртуті є гіпоксія (внаслідок пошкоджень гемомікросудин), деструкція нервових закінчень в результаті нейротоксичної дії ртуті, розлад міогенної регуляції за рахунок ушкоджень вставних дисків та прояви аутоімунних процесів як відповідь на появу клітинного детриту та аномальних білків. Морфологічним еквівалентом останніх є скупчення електроннощільних структур, які можуть знаходитися у клітинах або за їх межами. Утворення цих структур є результатом неспроможності убіквітин-протеасомної системи та накопичення аномальних білків, які у подальшому виводяться з клітини або знешкоджуються фагосомами.

Список використаної літератури

1. *Бєленічев І. Ф., Левицький Є. Л., Губський Ю. І.* Антиоксидантна система захисту організму // Соврем. пробл. токсикологии. — 2002. — № 3. — С. 24-31.
2. *Бурлакова Е. Б.* Роль токоферолов в пероксидом окислении липидов биомембран // Биол. мембраны. — 1998. — № 2. — С. 137-168.
3. *Дмитруха Н. Н., Короленко Т. К., Краснокутская Л. М.* Исследование влияния тяжелых металлов на состояние сердечно-сосудистой системы у крыс по показателям ЭКГ, липидного обмена и неспецифической резистентности // Вестник Рос. военно-мед. академии. — 2008. — № 3, приложение 2 (часть 1). — С. 123–124.
4. *Зайцев В. Г., Островский О. В., Закревский В. И.* Связь между химическим строением и мишенью действия как основа классификации антиоксидантов прямого действия // Эксп. клин. фармакол. — 2003. — № 4. — С. 66-70.
5. *Карпуу В. Я.* Электронная микроскопия. — Киев: Вища школа, 1984. — 208 с.
6. *Кундиев Ю. И., Трахтенберг И. М.* Эколого-гигиенические аспекты проблемы тяжелых металлов как техногенных загрязнителей // Гигиена труда. — 1991. — Вып. 27. — С. 3-8.
7. *Максимов Ю. Н., Краснюк Е. П., Овруцкий В. М.* Антидотная эффективность ресинтезированного унитиола // Соврем. пробл. токсикологии. — 2000. — № 1. — С. 44-46.
8. *Новиков В. А., Хасанов Р. М., Конюхов В. А.* Накопление и распределение ртути в органах и тканях животных на фоне применения сульфида натрия // Вет. врач. — 2001. — № 4. — С. 51-54.
9. *Сердюк А. М.* Навколишнє середовище і здоров'я населення України // Довкілля та здоров'я. — 1998. — № 4. — С. 2-6.
10. *Сорокин А. В. Ким Е. Р., Овчинников Л. П.* Протеасомная система деградации и процессинга белков // Успехи биол. химии. — 2009. — **49**. — С. 3-76.
11. *Трахтенберг И. М., Колесников В. С., Луковенко В. П.* Тяжелые металлы во внешней среде: Современные гигиенические и токсикологические аспекты. — Минск: Навука і техніка, 1994. — 285 с.
12. *Antonawich F. J., Fiore S. M., Welicky L. M.* Regulation of ischemic cell death by the lipoic acid-palladium complex // Exp. Neurol. — 2004. — **189**. — P. 10-15.
13. *Barbier O., Jacquillet G., Tauc M.* Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney // Nephr. Physiol. — 2005. — **99**. — P. 105-110.
14. *Carvalho M. C., Nazari E. M.* Behavioral, morphological and biochemical changes after in ovo exposure to methylmercury in chicks // Toxicol. — 2008. — **106**. — P. 180-185.
15. *Clarkson T. W., Magos L.* The toxicology of mercury and its chemical compounds // Crit. Rev. Toxicol. — 2006. — **36**. — P. 609-662.

16. *Edwards J. R., Marty M. S., Atchison W. D.* Comparative sensitivity of rat cerebellar neurons to dysregulation of divalent cation homeostasis and cytotoxicity caused by methylmercury // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 2005. — **208**. — P. 222-232.
17. *Girardi G., Elias M.* Effectiveness of N-acetylcysteine in protecting against mercuric chloride-induced toxicity // Toxicology. — 1991. — **67**. — P. 155-164.
18. *Graziano J. H., Lolacono N. J., Meyer P.* Dose-response study of oral 2,3-dimercaptosuccinic acid in children with elevated blood lead concentrations // J. Pediatr. — 1988. — **13**. — P. 751-757.
19. *Haggqvist B., Havarinasab S., Bjorn E.* The effect of methylmercury does not preclude development of auto-immunity in genetically susceptible mice // Toxicol. — 2005. — **208**. — P. 149-164.
20. *Han S. G., Castranova V., Vallyathan V.* Comparative cytotoxicity of cadmium and mercury in a human bronchial epithelial cell line (BEAS-2B) and its role in oxidative stress and induction of heat shock protein 70 // J. Toxicol. Environ. Health. — 2007. — **70**. — P. 852-860.
21. *Kopp F.* Size and shape of the multicatalytic proteinase from rat skeletal muscle // Biochim. Biophys. Acta. — 1986. — **872**. — P. 253-260.
22. *Limke T. L., Atchison W. D.* Acute exposure to methyl-mercury opens the mitochondrial permeability transition pore in rat cerebellar granule cells // Toxicol. Appl. Pharmacol. — 2002. — **178**. — P. 52-61.
23. *Limke T. L., Bearss J. J., Atchison W. D.* Acute exposure to methylmercury causes Ca^{2+} dysregulation and neuronal death in rat cerebellar granule cells // Toxicol. Sci. — 2004. — **80**. — P. 60-68.
24. *Rooney J. P.* The role of thiols, dithiols, nutritional factors and interacting ligands in the toxicology of mercury // Toxicology. — 2007. — **234**. — P. 145-156.

Одержано 30.10.2013

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ СУБСТРАТЫ ХРОНИЧЕСКОГО КАРДИОТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ МАЛЫХ ДОЗ СУЛЕМЫ И ПРИМЕНЕНИЕ КАРДИОПРОТЕКТОРОВ

Ю. Б. Чайковский, Л. А. Стеченко, Р. Ф. Каминский*

Национальный медицинский университет им. О. О. Богомольца МЗ України, 01601 Киев
*Киевская городская клиническая больница скорой помощи, 02660 Киев

В опытах на 50 белых крысах в условиях хронической экспозиции малыми дозами сулемы было установлено, что механизмами развития кардиотоксического эффекта являются гипоксия (вследствие повреждений гемомикрососудов), деструкция нервных окончаний в результате нейротоксичного действия соли ртути, расстройство миогенной регуляции за счет повреждений вставочных дисков, проявления аутоиммунных процессов как ответ на появление клеточного детрита и аномальных белков. Морфологическим эквивалентом последних является скопление электронноплотных структур, которые могут находиться в клетках или за их пределами. Образование этих структур является результатом несостоятельности убиквитин-протеасомной системы. Применение унитиола как антидота и кверцетина как антиоксиданта в условиях хронической экспозиции малыми дозами сулемы показало, что ультраструктурная организация миокарда таких крыс восстанавливается.

MORPHOLOGICAL SUBSTRATES OF CHRONIC CARDIOTOXIC EFFECTS OF LOW DOSES OF MERCURY CHLORIDE AND APPLICATION OF CARDIOPROTECTORS

Yu. B. Chaikovsky, L. O. Stechenko, R. F. Kaminsky*

A. A. Bogomolets National Medical University Ministry of Health Ukraine, 01601 Kyiv
*Kyiv City Emergency Care Hospital, 02660 Kyiv

Experiments were performed on 50 albino rats chronically exposed to low doses of mercury chloride. The results obtained showed hypoxia (resultant from damage of hemomicrovessels), destruction of nerve endings (due to neurotoxic action of mercury salt), disorder of myogenic regulation (due to intercalated disks damage), manifestations of autoimmune processes in response to the appearance of cellular debris and abnormal proteins were found to be the mechanisms of development of cardiotoxic effects. The accumulation of electron dense structures that may be present inside or outside the cells is the morphological equivalent of the latter. The formation of these structures results from incapacity of ubiquitin-proteasome system. Application of unithiol as antidote, and quercetin as antioxidant in chronic low-dose exposure to mercury chloride showed restoration of ultrastructural organization of the rat myocardium.