

УДК 616-057/616.12:615.9:615.2/.3:001.5

## ИЗМЕНЕНИЯ В МИОКАРДЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ ХЛОРИДА РТУТИ И ИСПОЛЬЗОВАНИЕ УНИТИОЛА И КВЕРЦЕТИНА В КАЧЕСТВЕ КАРДИОПРОТЕКТОРОВ

**Каминский Р. Ф.****Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, г. Киев**

В статье дается морфологическое описание патологических изменений в миокарде крыс при хроническом воздействии хлорида ртути. На основании данных морфологического исследования делается вывод, что применение унитиола и кверцетина для предупреждения патологии позволяет уменьшить объем необратимых изменений в миокарде. Результаты могут быть использованы в профилактической медицине при разработке практических рекомендаций по предупреждению патологий, вызванных кардиотоксическим действием соединений ртути.

**Ключевые слова:** хлорид ртути, миокард, унитиол, кверцетин, крысы

### Вступление

Ртуть и ее соединения относятся к так называемым глобальным химическим загрязнителям биосферы, что обусловлено широким поступлением ртути и ее органических и неорганических соединений в окружающую среду, высокой абсолютной токсичностью, стабильностью в среде, биоаккумуляцией, способностью проникать в организм человека и животных, и в сердечно-сосудистую систему, в частности, различными путями [1]. Этой проблеме посвящены ряд работ отечественных авторов, широко известных у нас и за рубежом. Среди них украинские исследователи: И. М. Трахтенберг, М. М. Коршун, Г. Е. Верич [2, 3]. Именно поэтому большой интерес представляет проблема влияния веществ, содержащих ртуть, на организм и сердечно-сосудистую систему в частности. Немаловажной задачей научных экспериментов в области токсикологии является оценка изменений, возникающих в организме под воздействием соединений ртути. Известно, что при воздействии на животных вредных химических веществ происходит нарушение окислительных и энергетических процессов в миокарде, что существенным образом отражается на проницаемости мембран кардиомиоцитов. Известно, что ионы  $Hg^{2+}$  способны усиливать свободнорадикальное окисление липидов биомембран и снижать надежность антиоксидантной системы [4, 5], что может привести к повреждению надмолекулярных комплексов и жизненно важных макромолекул клетки [6]. При экспериментальном анализе действия на организм неорганических соединений ртути были обнаружены

выраженные изменения митохондриальных мембран [7], дестабилизация лизосомных мембран, что приводит к увеличению их проницаемости [8].

Важным аспектом является научный поиск в эксперименте эффективных средств защиты и терапии, а также дальнейшее усовершенствование применения испытанных ранее средств.

Для лечения отравлений металлами используют унитиол — 2,3-димеркаптопропансульфонат натрия ( $CH_2SH-CHSH-CH_2-SO_3NaH_2O$ ), синтезированный в 50–60-е годы прошлого столетия как антидот при отравлениях токсичными металлами [9]. Несмотря на то, что это не новое средство, препарат и сегодня широко применяется [10, 11]. Антидотные свойства унитиола обусловлены способностью образовывать прочные комплексы с токсическими металлами и выводить их из организма с мочой. Преимуществом унитиола перед другими комплексобразователями является низкая токсичность, хорошая переносимость, устойчивость в водных растворах. Процесс детоксикации происходит не только благодаря связыванию веществ, циркулирующих в крови, а и вытеснению их из тиоловых ферментов [12]. Унитиол является наиболее эффективным среди всех антидотных средств для лечения отравлений неорганическими соединениями ртути [13, 14]. Исследования на крысах, которым внутривенно вводили хлорид ртути, показало, что унитиол увеличивает его выделение с мочой и одновременно снижает его концентрацию во всех органах [15].

Большое внимание в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы уделяется также препа-

ратам, обладающим свойствами антиоксидантов и мембранопротекторов, ингибиторов катаболических ферментов [16], к их числу относится биофлавоноид кверцетин, являющийся мощным антиоксидантом [17]. Водорастворимую форму кверцетина применяют при лечении повреждений миокарда различного генеза [18, 19]. В ряде работ было доказано, что у больных с ишемическими повреждениями, с острым инфарктом миокарда препарат существенно уменьшает гемодинамические нарушения, уменьшает объем некротического повреждения, защищая жизнеспособные клетки от прогрессирующего повреждения благодаря мембраностабилизирующему действию [20, 21].

*Цель работы* — углубить представление об изменениях, происходящих в миокарде крыс при хроническом воздействии хлорида ртути и оценить возможность предупреждения патологии при применении связывающего ртуть с образованием низкотоксичных комплексов унитиола и антиоксиданта с мембраностабилизирующими свойствами — водорастворимой формы кверцетина.

### Материалы и методы исследования

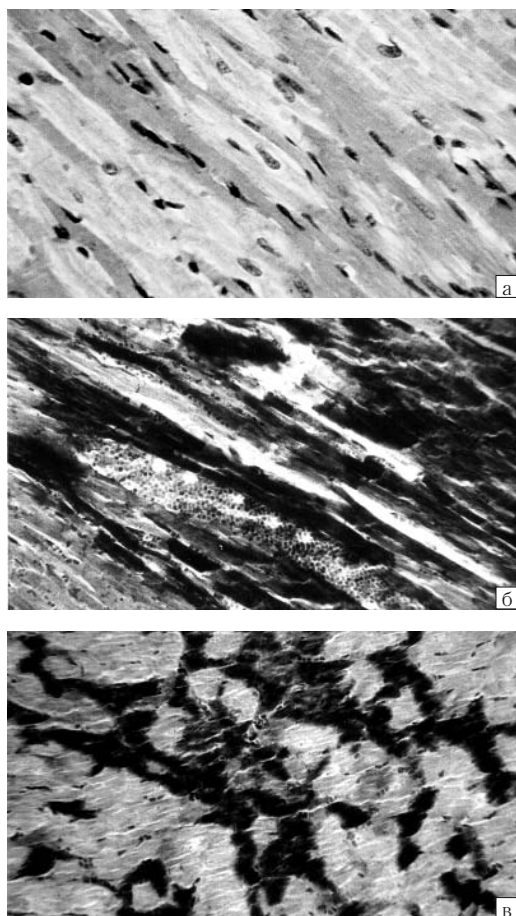
Исследования проведены на 30 крысах самцов линии Вистар с массой тела 150–170 г. Животные были разделены на три группы по 10 животных в каждой: животным первой группы в течение 4 недель ежедневно внутрибрюшинно вводили раствор хлорида ртути 6 мг на 100 г массы тела; животным второй группы в течение 2 недель ежедневно внутрибрюшинно вводили раствор хлорида ртути 6 мг на 100 г массы тела, далее на протяжении 2 недель ежедневно внутрибрюшинно вводили унитиол в дозе 6 мг на 100 г массы тела; животным третьей группы в течение 2 недель ежедневно внутрибрюшинно вводили раствор хлорида ртути 6 мг на 100 г массы тела, далее на протяжении 2 недель ежедневно внутрибрюшинно вводили раствор кверцетина в дозе 6 мг на 100 г массы тела. Через 4 недели после начала эксперимента животных забивали передозировкой паров эфира. Контролем служили сердца интактных крыс того же возраста. Для гистологического исследования ткани сердца фиксировали в 10 % нейтральном формалине и после стандартной гистологической обработки заливали в парафин. Срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, железным гематоксилином по методу Гейденгайна и гематоксилином Вейгерта с пикрофуксином по методу ван Гизона.

### Результаты исследования и их обсуждение

Гистологические исследования показали, что у животных первой группы, которым в течение 4 недель ежедневно внутрибрюшинно вводили хлорид ртути наблюдали мелкоочаговые метаболические повреждения миокарда, которые выражались в контрактурных изменениях кардиомиоцитов. На таких участках миофибриллы неразличимы, цитоплазма мышечных клеток гомогенна, интенсивно окрашена оксифильно, иногда базофильно (рис. 1 а), так как для них характерно повышенное связывание красителей. Ядра при этом гиперхромны, зачастую пикноморфны, в отдельных кардиомиоцитах ядра отсутствуют. При окраске срезов железным гематоксилином по Гейденгайну эти участки выявлялись в виде окрашенных в черный цвет кардиомиоцитов (рис. 1 б), что указывает на денатурацию внутриклеточных белков, а иногда и плазматическое пропитывание клеток [22]. Эти повреждения были более выражены в левом желудочке и локализовались в циркулярном слое миокарда и в субэндокардиальном слое у основания сосочковых мышц (рис. 1 в). Воспалительные изменения реактивного характера отсутствовали. Наблюдали полнокровие сосудов субэпикардиальной области.

В миокарде правого желудочка контрактуры мышечных волокон наблюдались реже. Отмечен диффузный отек интерстиция правого желудочка, в кардиомиоцитах встречался перинуклеарный отек и раздвигание миофибрилл в сторону сарколеммы.

У животных второй группы, которым после введения хлорида ртути ежедневно вводили унитиол в течение 2 недель, состояние миокарда можно оценить как близкое к норме. Миофибриллы четкие, окрашиваются умеренно оксифильно, ядра миоцитов довольно гетерогенны — как гиперхромные, так и светлоокрашенные увеличенные, овально-вытянутые, что может быть свидетельством внутриклеточной регенерации. При окраске железным гематоксилином по Гейденгайну выявляются единичные сегментарные контрактуры, захватывающие 1–2 кардиомиоцита (рис. 2а), в среднем слое миокарда левого желудочка. Незначительный объем повреждений позволяет говорить об обратимости изменений, вызванных токсическим действием примененной дозы хлорида ртути в основной массе кардиомиоцитов. В межклеточной ткани встречались макрофаги, отмечено несколько увеличенное количество лимфоцитов, однако фокусные инфильтраты отсутствовали.

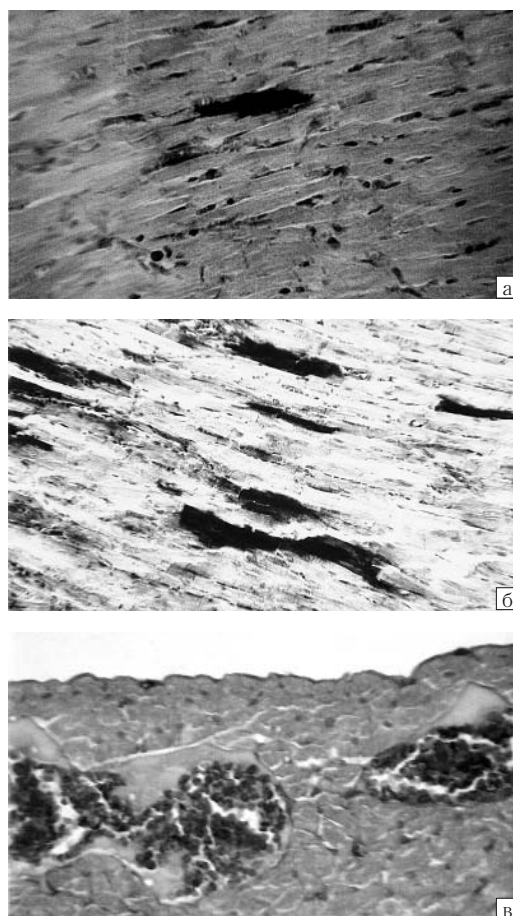


**Рис. 1.** Миокард крысы при хроническом введении хлорида ртути. Контрактурно измененные кардиомиоциты окрашиваются в черный цвет, что свидетельствует о денатурации внутриклеточных белков.

*а — окраска гематоксилином и эозином, б, в — окраска железным гематоксилином по Гейденгайну,  $\times 200$ .*

вали. При окраске пикрофуксином в среднем слое миокарда желудочков, между мышечными волокнами, выявлялись несколько более выраженные коллагеновые волокна, что может свидетельствовать о реакции стромы. В миокарде правого желудочка наблюдался умеренный отек.

Гистологическое изучение миокарда животных третьей группы, которым после 2-недельного введения хлорида ртути ежедневно в течение 2 недель вводили кверцетин, показало наличие небольших групп контрактурно измененных миоцитов в циркулярном слое и сосочковых мышцах левого желудочка. Местами наблюдалась не очень значительная гипертрофия ядер миоцитов левого желудочка.



**Рис. 2.** Миокард крысы после применения унитиола (а) и кверцетина (б,в) на фоне хронического воздействия хлорида ртути. Стрелками обозначены отдельные контрактурно измененные кардиомиоциты. *а, б — окраска железным гематоксилином по Гейденгайну, в — окраска по методу ван Гизона,  $\times 200$ .*

На фоне состояния кардиомиоцитов, которое можно оценить как близкое к норме, имело место некоторое нарушение кровообращения в виде очагового полнокровия крупных вен и венозного отдела микроциркуляторного русла. Наблюдалось плазматическое пропитывание, размытость стенки сосудов, а также нарушение проницаемости, наличие мелких диапедезных кровоизлияний. При окраске по ван Гизону, белковые массы, пропитавшие стенки сосудов, окрашивались в желтый цвет (рис. 2 в), а при окраске по Гейденгайну — в серый. В артериальном русле наблюдалась пикноморфность ядер эндотелиальных клеток и вакуолизация цитоплазмы клеточных элементов интимы.

## Выводы

1. Хроническое воздействие хлорида ртути вызывает контрактурные повреждения кардиомиоцитов в среднем циркулярном слое миокарда и у основания сосочковых мышц левого желудочка крыс.

2. Применение унитиола для выведения хлорида ртути из организма крыс приводит к значительному уменьшению количества поврежденных клеток в их миокарде.

## Литература

1. Трахтенберг І. М. Ртуть як глобальний хімічний забруднювач: еколого-гігієнічні та клініко-гігієнічні аспекти / І. М. Трахтенберг, М. М. Коршун, К. П. Козлов // Довкілля та здоров'я. – 2006. – № 2. – С. 12.

2. Промислова токсикологія: досвід наукової діяльності, екскурс в минуле, реалії сьогодення і перспективи / [Трахтенберг І. М., Коршун М. М., Дмитруха Н. М. та ін.] // Укр. журн. з пробл. медицини праці. – 2008. – № 4 (16). – С. 3–10.

3. Мойбенко А. А. Эндогенные механизмы кардиопротекции / А. А. Мойбенко, А. М. Пархоменко. – К., Наукова думка. – 2008. – 210 с.

4. Сокуренок Л. М. Использование исследований *in vitro* для изучения нейротоксичности ртути / Л. М. Сокуренок, Ю. Б. Чайковский, Ю. И. Кудрявец // Науч. конф. с международным участием: Медицина труда, здоровье работающего населения. Санкт-Петербург, 2009. – 2009. – С. 159–161.

5. Трахтенберг И. М. Хроническое воздействие ртути на организм: современный аспект проблемы меркуриализма и его профилактики / И. М. Трахтенберг. – К. : Здоров'я, 1969. – 392 с.

6. Трахтенберг И. М. Проблема кардиовазотоксического действия экзогенных химических веществ / И. М. Трахтенберг, В. А. Тычинин // Укр. кардіологічний журнал. – 2003. – № 5. – С. 108–113.

7. Луганский Н. И., Лобода Ю. И. Превращение унитиола в организме / Н. И. Луганский, Ю. И. Лобода // Фармакол. и токсикол. – 1960. – Т. 23, № 4. – С. 349–355.

8. Методи оцінки антиоксидантних властивостей фізіологічно-активних сполук при ініціюванні вільнорадикальних процесів у дослідях *in vitro* / [Губський Ю. І., Дунаєв В. В., Беленічев І. Ф. та ін.] // Метод. рекомендації Держфармцентру МОЗ України. – Київ, 2002. – 26 с.

9. Корекція унітіолом порушень вільнорадикальних та енергозабезпечувальних процесів у щурів з токсичним ураженням печінки / Гонський Я. І., Кубант Р. М., Корда М. М., Шуліга О. В. // Медична хімія. – 2002. – Т. 4, № 1. – С. 46–49.

10. Карп В. К. Унітіол – антидот токсичних металів / В. К. Карп, І. В. Данова // Ліки. – 1997. – № 6. – С. 60–64.

3. Применение раствора кверцетина для лечения изменений, вызванных токсическим воздействием хлорида ртути приводит к снижению количества поврежденных кардиомиоцитов, но у некоторых животных наблюдается нарушение кровообращения.

4. Полученные данные подтверждают положение и рекомендацию использовать кверцетин в комплексной терапии ртутных интоксикаций.

11. Антидотная эффективность ресинтезированного унитиола / [Максимов Ю. Н., Краснюк Е. П., Овруцкий В. М. и др.] // Совр. пробл. токсикол. – 2000. – № 1. – С. 34–37.

12. Мешишен І. Ф. Механізм окиснювальної модифікації білків / Мешишен І. Ф., Польовий В. П. // Буковинський мед. вісн. – 1999. – Т. 3, № 1. – С. 196–205.

13. Молекулярные механизмы действия дитиолов / Тринус Ф. П., Бравер-Чернобульская Б. С., Чубенко А. В. и др.] // Вест. АМН СССР. – 1984. – № 11. – С. 75–84.

14. Голота Л. Г. Лікувальні та антидотні властивості унітіолу / Л. Г. Голота // Фармацевт. журн. – 1980. – № 1. – С. 18–22.

15. Мизюкова И. Г. Актуальные вопросы патологии химической этиологии / И. Г. Мизюкова, В. Е. Петрунькин // Сб. фармакол. и токсикол. – 1983. – В. 18. – С. 73–78.

16. Aaseth J. Treatment of mercury chloride poisoning with dimercaptosuccinic acid and diuretics: preliminary study / J. Aaseth, J. Alexander, N. Rakekud // Clin. Toxicol. – 1982. – V. 19. – P. 173.

17. Ковалев В. Б. Механизмы лечебного действия биофлавоноида кверцетина (обзор литературы) / В. Б. Ковалев, В. В. Ковган // Укр. Мед. Альманах. – 1999. – Т. 2, № 4. – С. 176–184.

18. Підвищення ефективності ревазуляризації міокарда шляхом блокади 5-ліпоксигенази у хворих з гострим коронарним синдромом з елевациєю сегмента ST / [О. М. Пархоменко, С. М. Кожухов, Ю. М. Соколов та ін.] // Український кардіологічний журнал. – 2001. – № 6. – С. 6–9.

19. Мойбенко А. А. Эффективность водорастворимой формы кверцетина (корвитина) при лечении острого коронарного синдрома с элевацией сегмента ST / А. А. Мойбенко, А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // Журн. АМН Украины. – 2003. – Т. 9, № 2. – С. 361–370.

20. Первый опыт применения внутривенной формы ингибитора 5-липосигеназы у больных с острым инфарктом миокарда: клинико-гемодинамические параллели, влияние препарата на размеры некроза /

[Пархоменко А. Н., Мойбенко А. А., Кожухов С. Н. и др.] // Укр. кардіол. журн.– 2000.– № 1–2.– С. 5–9.

21. Пархоменко А. Н. Клиническая эффективность внутривенной формы кверцетина у больных острым инфарктом миокарда при проведении тромболитической терапии: реализация концепции открытой коро-

нарной артерии / А. Н. Пархоменко, С. Н. Кожухов // Ліки України.– 2000.– № 10.– С. 48–51.

22. Целлариус Ю. Г. Морфологические типы изменения миофибрилл мышечных клеток сердца / Ю. Г. Целлариус, Л. А. Семенова, Л. М. Непомнящих // Арх. Патол.– 1980.– Т. XLII, № 12.– С. 3–13.

**Камінський Р. Ф.**

### **ЗМІНИ В МІОКАРДІ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ВПЛИВІ ХЛОРИДУ РТУТІ Й ВИКОРИСТАННЯ УНІТІОЛУ І КВЕРЦЕТИНУ В ЯКОСТІ КАРДІОПРОТЕКТОРІВ**

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця, м. Київ

Наведено морфологічний опис патологічних змін у міокарді щурів за умов хронічного впливу хлориду ртуті. Нада-  
но висновок, що ґрунтується на даних морфологічного дослідження, що використання унітіолу та кверцетину для  
попередження патології дозволяє зменшити об'єм незворотних змін у міокарді. Результати можуть бути викорис-  
тані в профілактичній медицині при розробці практичних рекомендацій для попередження патологій, що викли-  
кані кардіотоксичною дією сполук ртуті.

**Ключові слова:** хлорид ртуті, міокард, унітіол, кверцетин, щурі

**Kaminsky R. F.**

### **CHANGES IN MYOCARDIUM UNDER CHRONIC EFFECT OF MERCURY CHLORIDE, USING UNITIOL AND KUERTSETIN AS CARDIOPROTECTORS**

National Medical University, Kyiv

The paper describes morphological pathological changes in rat's myocardium under chronic effect of mercury chloride. Basing on morphological studies, authors came to a conclusion that the use of such medicines as unitiol and kuertsetin allows to reduce the volume of irreversible pathological changes in myocardium. The results of the research can be used in preventive medicine, when developing practical recommendations for prevention of pathological changes, caused by cardiotoxic effect of mercury compounds.

**Key words:** mercury chloride, myocardium, unitiol, kuertsetin, rats, myocardium

*Поступила: 14.07.2009*

**Контактное лицо:** Каминский Ростислав Феликсович, Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца, 34, пр. Победы, Киев. Тел.: (50) 416-30-81.