

© Кулик Я.М., Рауцкієне В.Т., Гаврилюк А.О., Борейко М.Р.

УДК: 616.12:616.24: 611.018.1: 632.954

**Кулик Я.М., Рауцкієне В.Т., Гаврилюк А.О., Борейко М.Р.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, 21018, Україна)

## МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ТУЧНИХ КЛІТИН ЛЕГЕНЬ ТА СЕРЦЯ ПРИ ДОВГОТРИВАЛІЙ ДІЇ ГЕРБИЦИДІВ ДИПИРИДИЛФОСФАТУ ТА РАУНДАПУ В МАЛИХ ДОЗАХ

**Резюме.** Тучні клітини легень та серця реагують на довготривалу (на протязі 6 місяців) дію малих доз гербицидів дипиридилфосфату та раундапу збільшення їх кількості та підвищення функціональної активності, що проявляється нерівномірним посиленням дегрануляції. Гістологічно доказано, що ці процеси корелюють із підвищенням активності моноаміноксидази, особливо в місцях де скупчуються тучні клітини та активні фібробласти.

**Ключові слова:** тучні клітини, легені, серце, гербициди дипиридилфосфат, раундап.

### Вступ

Тучні клітини (ТК) (лаброцити, мастоцити, тканинні базофіли) - постійні клітини сполучної тканини, які містять в цитоплазмі гранули, що фарбуються метакроматично аніліновими фарбниками і вперше були описані в 1877 році Ерліхом. Не дивлячись на те, що вони давно відомі, питання про їх походження дискутується до цього часу. Одні автори [Гасюк, 1998] вважають, що вони диференціюються з гістіоцитів, фібробластів та адвентиціальних клітин, інші [Гавришева, Ткаченко, 2003; Яглова, 2009], що вони мають гематогенне походження і диференціюються з камбіальних клітин кісткового мозку [Яглова, Яглова, 2013].

Тучні клітини - це гетерогенний пул поліфункціональних клітин сполучної тканини, які володіють певною автономією і на рівні органу, тканини регулюють метаболізм і підтримують стабільність гомеостазу. Вони виявляються, найбільш постійно периваскулярно та вздовж нервових закінчень практично у всіх органах. Їх вважають одноклітинними залозами, представниками APUD системи Яглова [Лузгина и др., 2013]. Виконуючи антагоністичні функції за принципом "зворотніх зв'язків" ТК синтезують протилежні за механізмом дії субстанції [Серов, Шехтер, 1981].

Найбільш відомими є: біологічно активні моноаміни (адреналін, норадреналін, серотонін, гепарин, гістамін, допамін і інші); ферменти (триптаза, синтетаза, еластаза, колагеназа і інші); широкий спектр цитокінів (інтерлейкіни, фактори росту клітин); рецептори до IgE, які фіксуються на зовнішній мембрані ТК і зумовлюють синтез повільно реагуючої субстанції анафілаксії та розвиток гіперчутливості негайного типу [Яглова, 2009]. Через опосередкований вплив на інші клітини (колагеногенез фібробластів, міграцію еозинофілів, скорочувальну чутливість гладеньких м'язів, апоптоз паренхіматозних клітин) ТК приймають участь в формуванні і порушенні клітинного імунітету [Гавришева, Ткаченко, 2003].

Кількість ТК непостійна і залежить від багатьох впливів зовнішнього та внутрішнього походження і особливо від умов місцевого характеру, від клітинного оточення. Активація однієї із клітинних популяцій ТК будь-якими факторами включає цілий каскад клітинних

взаємодій, специфічних і неспецифічних реакцій, спрямованих на дезактивацію негативного фактора та нормалізацію місцевого та загального гомеостазу. Продукуючи гепарин та вазоактивні речовини ТК регулюють проникливість стінки кровоносних судин мікроциркуляції, впливають на структурно-функціональний стан позаклітинного матриксу, на синтез колагену або на його лізис [Агафонов и др., 2006].

Активність ТК оцінюють за кількістю метакроматичних гранул та за рівнем їх дегрануляції. Щодо механізмів секреції ТК, то на основі даних літератури [Жданов и др., 2006], можна констатувати наявність: а) голокринових механізмів, коли при дегрануляції ТК руйнується повністю; б) апокринових, коли руйнується якась частина цитоплазми; в) еккринових (мерокринових), коли клітина зберігається повністю, а відбувається екзоцитоз певної субстанції; г) паракринових, коли активні субстанції в мізерній кількості стимулюють до підвищення функції інших клітин, які розміщені поряд; д) ендокринові, коли активні речовини з ТК потрапляють безпосередньо у кров. Структурно-функціональна гетерогенність ТК відображається різними розмірами, різною кількістю, якістю і ступенем метакроматизації гранул. Характеристика складу та активності ферментів деякими авторами використовується для їх класифікації [Гасюк, 1998; Гавришева, Ткаченко, 2003; Смирнова, 2005; Жданов и др., 2006; Ефимова, Лузикова, 2012]. Актуальність теми пов'язана з надзвичайно широким застосуванням пестицидів у сільському господарстві та наявністю їх в допустимих дозах у продуктах харчування. Вплив їх на ауторегуляцію, на компенсаторно-приспосувальні процеси в доклінічній стадії інтоксикації, та на структурно-функціональні зміни ТК у таких умовах вивчені недостатньо.

Метою нашого дослідження стало вивчення компенсаторно-приспосувальних реакцій ТК легень та серця в умовах довготривалої дії малих доз гербицидів дипиридилфосфату та раундапу.

### Матеріали та методи

Для експерименту були використані 25 білих щурів лінії Вістар з масою тіла 130-150 гр., котрі були розді-

лені на 2 експериментальні групи - по 10 тварин у кожній, плюс 5 щурів контрольних. Тваринам I групи щоденно перорально вводили 0,0125% водний розчин дипіридилфосфату - 1 мл на 100 гр. маси тіла щура, що складає 1/100 ЛД50 згідно даним В.М.Маковського, опублікованим у 1972 році. Тваринам II групи аналогічним чином вводили 0,01% розчин раундапу (концентрація допустима в харчових продуктах). Контролем служили 5 щурів, котрі знаходились на звичайному режимі віварію.

Через 6 місяців від початку експериментів всіх щурів виводили з експерименту шляхом декапітації. Шматочки тканини легень та серця фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну, проводили через батарею спиртів і заключали в парафін за загально визнаною методикою. Парафінові зрізи фарбували гематоксиліном та еозином, а також за ван-Гізеном. Крім того, у зрізах, виготовлених у кріостаті зі свіжої тканини вказаних органів шляхом фарбування 1% водним розчином толуїдинового синього і альціанового синього, вивчали кількісні та структурно-функціональні зміни ТК, завдяки реакції метахромазії.

Вивчення структурних механізмів ауторегуляції регіонального гомеостазу передбачає не тільки дослідження синтетичної активності ТК, особливо біогенних амінів, а й механізмів їх детоксикації і нормалізації, для чого гістохімічно тетразолієвим методом Гленнера нами досліджена активність моноамінооксидази у зрізах свіжозамороженої тканини легень і серця з використанням в якості МАО субстрату соляно-кислого триптаміну.

### Результати. Обговорення

У легенях щурів, котрим на протязі 6 місяців перорально вводили щоденно гербіцид дипіридилфосфат у дозі 1/100 ЛД50 або раундап 0,01% розчин, мікроскопічно виявлено осередки запальної інфільтрації макрофагами, лімфоцитами та фіброblastами міжальвеолярних перетинок, внаслідок чого вони були значно

потовщеними (рис. 1). Трапляється вогнищевий склероз із обтурацією септальних капілярів та ателектаз окремих прилеглих альвеол. Має місце помірно виражена панацінарна вогнищева емфізема. У бронхах нестійно виявляється набухання слизової оболонки. Звертає на себе увагу виражена гіперплазія перибронхіальної лімфоїдної тканини у порівнянні із контролем. Лімфоїдна інфільтрація досить помітна і навколо замикаючих артерій.

При фарбуванні зрізів тканини легень толуїдиновим та альціановим синім в міжальвеолярних перетинках виявляється нерівномірно розподілена значна кількість клітин з ознаками метахромазії. За розмірами вони переважають інші клітини інфільтратів і в цитоплазмі вміщують різну кількість метахроматичних гранул.

Про високу секреторну активність ТК свідчить дегрануляція, яка іноді супроводжується повною втратою структури клітини - гологеновий тип секреції [Гасюк, 1998; Ефимова, Лузикова, 2012]. Гранули різних розмірів і форми мають коричневий або червоний різних відтінків колір. Найбільша кількість ТК визначається в плеврі при введенні дипіридил фосфату (рис. 2). Необхідно підкреслити, що вказані гістологічні і гістохімічні зміни в легенях при введенні обох гербіцидів подібні, але при пероральному введенні гербіциду раундапу значно менше виражені і нестійні.

При мікроскопічному дослідженні серця всіх експериментальних тварин звертає увагу помірна гіпертрофія міокардіоцитів та деяке пожвavlення проліферації ендотеліоцитів та інших клітин строми міокарда. Трапляються непоширені периваскулярні лімфогістіоцитарні інфільтрати (рис. 3). Міокардіоцити зафарбовані еозином з різною інтенсивністю, а в деяких осередках виявляються ознаки зернистої дистрофії, що свідчить про напруження компенсаторно-приспосувальних процесів і посилення структурно-функціональної гетерогенності міокарда. При фарбуванні зрізів альціановим та толуїдиновим синім у нижніх фіброзних прошарках сполучної тканини і, особливо, периваскулярно та в перикарді

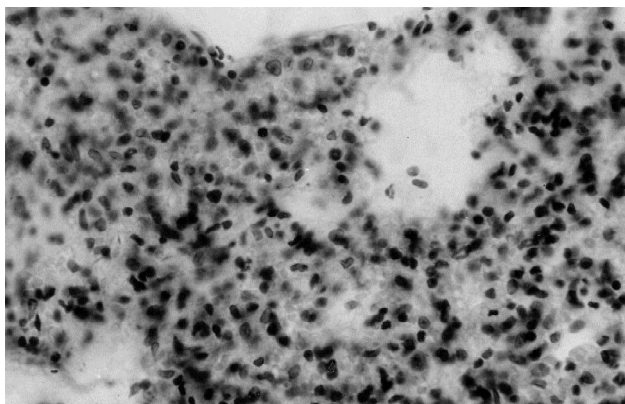


Рис. 1. Потовщення міжальвеолярних перетинок легень внаслідок проліферації макрофагів, фіброblastів, лімфоцитів. ДПФ. Ван-Гізон. x400.

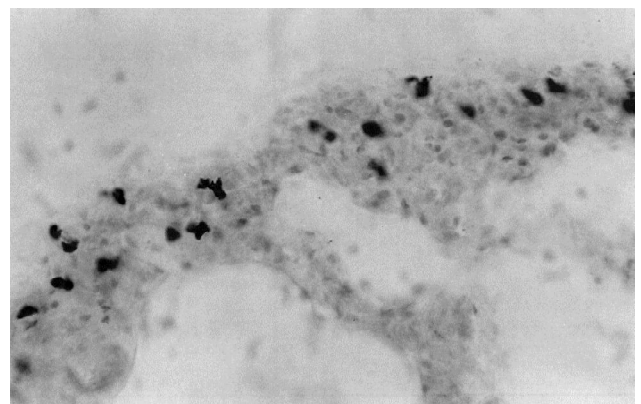
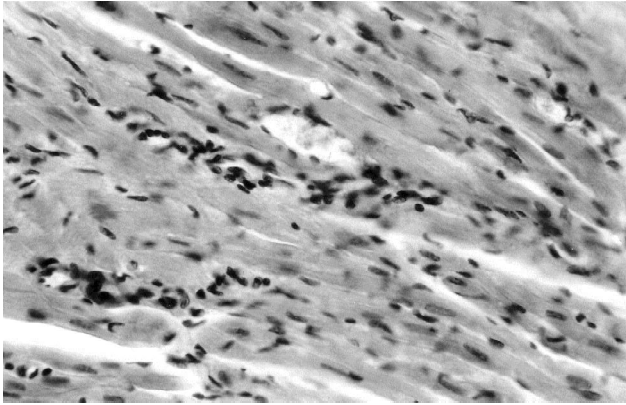
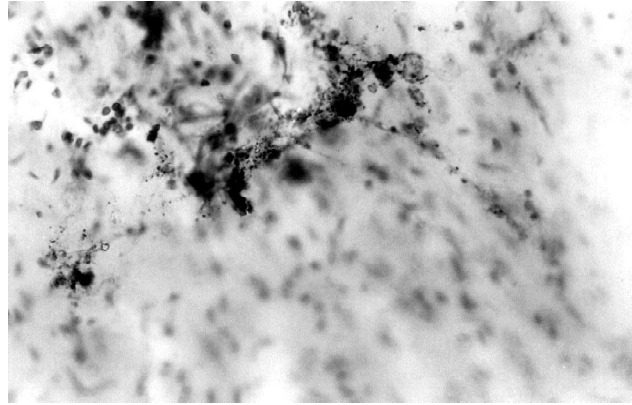


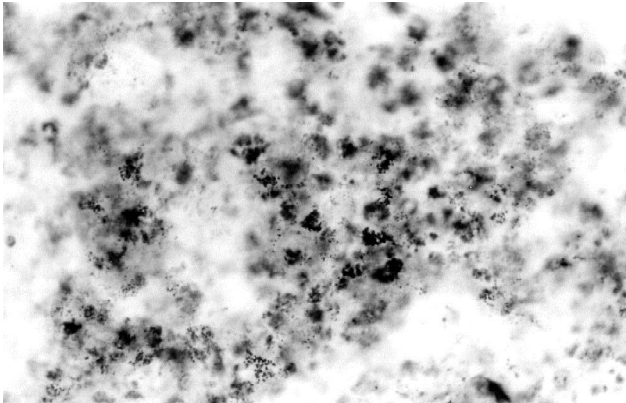
Рис. 2. Велика кількість тучних клітин різного ступеня метахромазії в плеврі. ДПФ. Альціановий синій. x400.



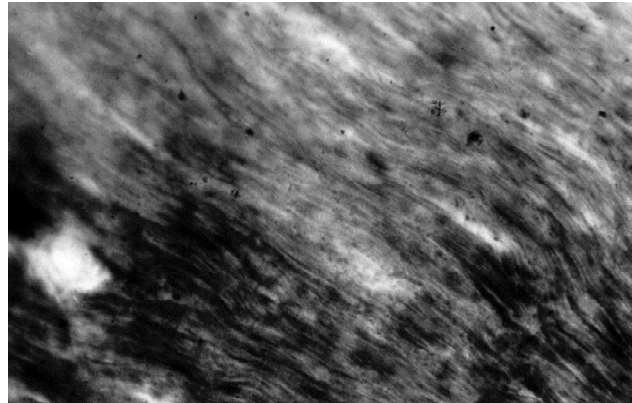
**Рис. 3.** Дрібні мононуклеарні інфільтрати навколо кровоносних судин серця. Раундап. Гематоксилін-еозин. x400.



**Рис. 4.** Дегрануляція тучних клітин в міокарді. ДПФ. Толуїдиновий синій. x400.



**Рис. 5.** Нерівномірний розподіл MAO в міокарді. Обробка зрізів за Гленнером. Раундап. x400.



**Рис. 6.** Висока активність MAO в проліферуючих клітинах міжальвеолярних перетинок легень. ДПФ. Обробка зрізів за Гленнером. x400.

визначається значне збільшення кількості ТК у порівнянні з контролем. Іноді вони знаходяться в стані активної дегрануляції (рис. 4), іноді в стані вакуолізації чи з незначною кількістю коричневого або червоного кольору гранул в цитоплазмі, що свідчить про те, що вони функціонують із різною активністю і неодноразово, завдяки чому, регулюючи метаболізм на рівні регіону, сприяють адаптації та посиленню структурно-функціональної гетерогенності паренхіматозних елементів органа. Враховуючи, що ТК найбільш активно продукують біологічно активні моноаміни, які детоксуються моноамінооксидазами (MAO), при гістохімічному дослідженні активності даного ферменту в легенях і міокарді нами встановлена нерівномірність її розподілу. В клітинах інфільтратів міжальвеолярних перетинок вона була високою в макрофагах і фібробластах (рис. 5). В серці найвищу активність MAO проявляли ті міокардіоцити, які локалізовані периваскулярно та у вогнищах проліферативного запалення, що особливо демонструвало

структурно-функціональну гетерогенність міокарда, тому що поряд виявлялись групи, іноді великі поля міокардіоцитів із низькою активністю MAO (рис. 6).

### Висновки та перспективи подальших розробок

Під впливом малих доз гербицидів дипіридилфосфату та раундапу в легенях та серці посилюються компенсаторно-приспосувальні процеси, які відзеркалюються збільшенням ролі ТК. Посилюючи свою функцію вони регулюють метаболізм на регіональному рівні, в тому числі опосередковано впливають на структурно-функціональний стан позаклітинного матриксу та паренхіматозних елементів вчасності не активність MAO в міокардіоцитах.

Встановлення взаємозв'язків між синтетичною та дегрануляційною функцією ТК і активністю MAO в міокардіоцитах передбачає перспективу пошуку факторів впливу на ці процеси.

### Список літератури

Морфофункціональна характеристика тучних кліток и слизистых оболочек воздухопроводящих путей при проведении специфической гипосенсибилизации на эксперименталь-

ной модели /В.Е.Агафонов, В.Е.Митерева, О.В.Макарова [и др.] //Журнал микробиол., эпидемиол. и иммунологии.- 2006.- №2.- С.61-65. Гавришева А. Тучные клетки сердца в

норме и при патологии /А.Гавришева, С.Б.Ткаченко //Кардиология.- 2003.- Т.43, №6.- С.59-65.

Гасюк Ю.А. Структурно-функциональные особенности лейкоцитов в слизистой

- оболочке гайморовой пазухи / Ю.А.Гасюк //Вісник морфології.- 1998.- Т.4., №1.- С.22-23.
- Жданов В.С. Воспалительная клеточная реакция и тучные клетки в интима аорты и легочной артерии человека на ранних стадиях атеросклероза / В.С.Жданов, И.П.Дробкова, П.В.Чумаченко //Архив патологии.- 2006.- №2.- С.19-23.
- Ефимова О.А. Половой диморфизм тучных клеток красного костного мозга крыс в норме и под влиянием препарата "Эндорфаин" /О.А.Ефимова, Е.М.Лузикова //Бюлл. эксперим. биол. и медицины.- 2012.- Т.153, №3.- С.330-332.
- Лузгина Н.Г. Структурно-функциональные особенности тучных клеток кожи при синдроме недифференцированной дисплазии соединительной ткани / Н.Г.Лузгина, О.В.Потапова, В.А.Шкурпий //Бюлл. эксперим. биол. и мед.- 2010.- Т.150, №12.- С.616-618.
- Мамедов Р.А. Тучно-клеточный аппарат у больных с желудочно-кишечными кровотечениями /Р.А.Мамедов //Вестник хирургии им.И.И.Грекова.- 2004.- Т.163, №1.- С.41-42.
- Серов В.В. Соединительная ткань / В.В.Серов, А.Б.Шехтер.- М.: Медицина, 1981.- 315с.
- Смирнова И.О. Фотостарение кожи и базальноклеточный рак: роль тучных клеток /И.О.Смирнова //Клин. медицина.- 2005.- №7.- С.55-58.
- Яглова Н.В. Ультраструктурные проявления молекулярного способа выделения секреторного материала тучными клетками щитовидной железы при воздействии липополисахарида /Н.В.Яглова, В.В.Яглова //Бюлл. эксперим. биол. и мед.- 2013.- Т.155, №2.- С.229-232.
- Яглова Н.В. Тучные клетки и врожденный иммунитет /Н.В.Яглова //Иммунология.- 2009.- Т.30, №2.- С.139-143.

**Кулик Я.М., Рауцкиене В.Т., Гаврилюк А.А., Борейко М.Р.**

### МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ТУЧНЫХ КЛЕТОК ЛЕГКИХ И СЕРДЦА ПРИ ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОМ ДЕЙСТВИИ ГЕРБИЦИДОВ ДИПИРИДИЛФОСФАТА И РАУНДАПА В МАЛЫХ ДОЗАХ

**Резюме.** Тучные клетки легких и сердца реагируют на длительное, на протяжении 6 месяцев, действие малых доз гербицидов дипиридилфосфата и раундапа увеличением их количества и повышением функциональной активности, что проявляется неравномерным усилением дегрануляции. Гистохимически доказано, что эти процессы коррелируют с повышением активности моноаминоксидазы, особенно в местах, где скапливаются тучные клетки и активные фибробласты.

**Ключевые слова:** тучные клетки, легкие, сердце, гербициды дипиридилфосфат, раундап.

**Kulik Y.M., Rautskyene V.T., Gavrilyuk A.A., Boreyko M.R.**

### MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN LUNG AND HEART MAST CELLS DURING LONG-TERM ACTION OF SUCH HERBICIDES AS DIPYRIDYL PHOSPHATE AND RAUNDAP IN SMALL DOSES

**Summary.** The mast cells of lungs and heart have the reaction on the long, during 6 months, action of small doses of herbicides of dipyridylphosphate and roundup with the increase of their number and the increase of their functional activity, that become apparent uneven rise of degranulation. It is histochemical proved that these processes make correlation from the rise activity of monoamine oxidase, especially to the places where mast cells accumulate and there are active fibroblasts.

**Key words:** mast cells, lungs, heart, herbicides, dipyridylphosphate, roundup.

Стаття надійшла до редакції 24.04.2014 р.

Кулик Ярослава Михайлівна - к. мед. н., доцент кафедри педіатрії ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 0432 43-77-85

Рауцкієне Варвара Тихонівна - к. мед. н., доцент кафедри патоморфології, судової медицини та права ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 0432 53-37-31

Гаврилюк Алла Олександрівна - д. мед. н., доцент кафедри патоморфології, судової медицини та права ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 0432 53-37-31

Борейко Микола Романович - к. мед. н., доцент кафедри патоморфології, судової медицини та права ВНМУ ім. М.І.Пирогова; +38 0432 53-37-31

© Фещенко Ю.І., Дзюблик О.Я., Перцева Т.О., Мостовой Ю.М., Братусь О.В., Дзюблик Я.О.

УДК: 616.211/.232.98-085:615.33.015.8

**Фещенко Ю.І.<sup>1</sup>, Дзюблик О.Я.<sup>1</sup>, Перцева Т.О.<sup>2</sup>, Мостовой Ю.М.<sup>3</sup>, Братусь О.В.<sup>2</sup>, Дзюблик Я.О.<sup>1</sup>**

<sup>1</sup>ДУ "Національний інститут фізіотерапії і пульмонології ім. Ф.Г.Яновського НАМН України" (вул. Миколи Амосова, 10, м.Київ, 03680, Україна); <sup>2</sup>ДЗ "Дніпропетровська медична академія МОЗ України" (вул. Дзержинського, 9, м.Дніпропетровськ, 49044, Україна); <sup>3</sup>Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова МОЗ (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

## ДОСЛІДЖЕННЯ АНТИБІОТИКОРЕЗИСТЕНТНОСТІ ШТАМІВ S.PNEUMONIAE ТА H.INFLUENZAE, ВИДІЛЕНИХ ВІД ХВОРИХ ІЗ НЕГОСПІТАЛЬНИМИ ІНФЕКЦІЯМИ ДИХАЛЬНИХ ШЛЯХІВ У 2010-2012 РР. В УКРАЇНІ

**Резюме.** Вперше в Україні проведений багатоцентровий мікробіологічний скринінг частоти і структури резистентності штамів S.pneumoniae та H.influenzae, виділених від хворих з негоспітальними інфекціями дихальних шляхів. Встановлено, що частота нечутливих до пеніциліну штамів S.pneumoniae становила 12,7%. Частота нечутливих до ампіциліну штамів H.influenzae становила 6%. Абсолютну активність по відношенню до обох збудників продемонстрували амоксициліну клавуланат, левофлоксацин і цефтриаксон. Отримані дані можуть бути використані для внесення змін до національних рекомендацій із лікування хворих із негоспітальними інфекціями дихальних шляхів.

**Ключові слова:** S.pneumoniae, H.influenzae, антибіотикорезистентність, негоспітальні інфекції дихальних шляхів.