

циента de Ритиса, и уменьшает дисциркуляторные проявления в паренхиме печени, что подтверждается морфологическими исследованиями.

***EFFECT OF THIO CETAM ON LIVER MORPHOFUNCTIONAL STATE
AND CHANGES IN BLOOD BIOCHEMICAL INDICES IN ANIMALS
AFTER LEAD SULPHIDE NANOPARTICLES EXPOSURE***

S.T. Omeljuk, V.D. Aleksiychuk, L.M. Sokurenko

The aim of the work was to determine the dynamics of biochemical changes in the blood of animals after lead sulphide nanoparticles and lead nitrate of various sizes exposure in a long-term administration of the substances and thiocetam produced by JSC "Halychpharm".

It was established that thiocetam administration to laboratory animals exposed to lead sulphide nanoparticles and lead in ionic form, exhibits a pronounced hepatoprotective effect, namely normalizing alanine aminotransferase, and, to a lesser extent, aspartate aminotransferase, as evidenced by the increase in the De Ritis Ratio (AST/ALT ratio) and reduces dyscirculatory manifestations in the liver parenchyma, as evidenced by morphological studies.

УДК 612.015.11:612.6.03:612.014.46

**УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ЩУРІВ
З ХРОНІЧНОЮ АЛКОГОЛЬНОЮ ІНТОКСИКАЦІЄЮ.
УЛЬТРАСТРУКТУРА ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ДІЇ МАЛИХ ДОЗ ЕТАНОЛУ**

Козак Л.П.

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького, м. Львів

Надмірне споживання алкоголю є найбільш поширеною причиною пошкодження печінки, що пов'язане з захворюваністю і смертністю. Як відомо, на етанол-індуковану токсичність печінки впливає нестача нутрієнтів, порушення метаболізму жирних кислот, індукція ксенобіотик-метаболізуючих ферментів і збільшення оксидативного стресу [1,5]. Алкогольне ураження гепатоцитів є результатом інтеграції низки біохімічних реакцій та фізико-хімічних процесів у тканині печінки, а також етанол змінює структуру ядерної оболонки і транскрипційних процесів у ядрі клітини [6]. Все вище сказане і мотивувало проведення дослідження змін ультраструктур гепатоцитів та синусоїдних гемокапілярів білих щурів при хронічному впливі алкоголю. Метою даного дослідження було виявлення особливостей структурної організації печінки за умов дії малих доз етанолу.

Матеріали та методи дослідження. За допомогою методу трансмісійної елект-

ронної мікроскопії на щурах-самцях вивчалась ультраструктура гепатоцитів та прилеглих до них тканин печінки у двох серіях дослідів: перша група тварин – інтактні білі щури; друга – тварини, у яких хронічну алкогольну інтоксикацію моделювали, даючи без обмежень 15%-ний водний розчин етанолу упродовж 30 днів. Після декапітації білих щурів тканину печінку розрізали на шматочки кубічної форми завбільшки 1 мм³ і фіксували в 2% розчині чотириокису осмію на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,36) упродовж 2 год при температурі танення льоду. Після фіксації біоптати промивали, зневоднювали і заливали сумішшю епону і аралдиту [4]. Ультратонкі зрізи готували на ультрамікротомі УМТП-3М, а їх контрастування здійснювали у розчинах ураніл ацетату [8] та цитрату свинцю [7]. Ультраструктуру тканини печінки білих щурів досліджували за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа УЕМВ-100К (м. Суми, Україна).

Результати досліджень і обговорення. Електронномікроскопічними дослідженнями встановлено, що відібрані для вивчення біоптати печінки контрольної групи тварин в основному складаються з гепатоцитів, що організовані в печінкові балки, та синусоїдних гемокапілярів, які їх супроводжують (рис. 1). Синусоїдні гемокапіляри мають оптимально розширений просвіт, який заповнений поодинокими еритроцитами та дрібнозернистою плазмою крові. Стінка синусоїдних гемокапілярів вистелена ендотеліальними клітинами видовженої форми та клітинами Купфера. Гепатоцити та ендотеліальні клітини в основному мають середню електронну щільність та оптимальне співвідношення цитоплазма-ядро. У гепатоцитах типово розрізняємо синусоїдальний і біліарний полюси цитоплазми та ядро. В цитоплазмі, що прилягає до біліарного полюсу, сконцентровані агранулярний ендоплазматичний ре-

тикулум, комплекс Гольджі, незначна кількість мітохондрій, аутофаголізосоми, поодинокі пероксисоми. В ділянках цитоплазми, що прилягає до ядра та синусоїдального полюсу, розміщені в основному мітохондрії, гранулярний ендоплазматичний ретикулум, полісоми, рибосоми та скупчення гранул глікогену, пероксисоми, поодинокі аутофаголізосоми, дрібнозерниста гіалоплазма, поодинокі невеликих розмірів ліпопротеїнові краплі.

Досліджено, що дія 15% розчину етанолу впродовж 30 днів призводить до пошкодження ультраструктур синусоїдних гемокапілярів, жовчних капілярів та гепатоцитів тканин печінки щурів (рис. 2). Просвіти синусоїдних гемокапілярів при цьому розширені та заповнені лапатими масами преципітатів та коагулятів плазми крові, поодинокими еритроцитами неправильної форми.

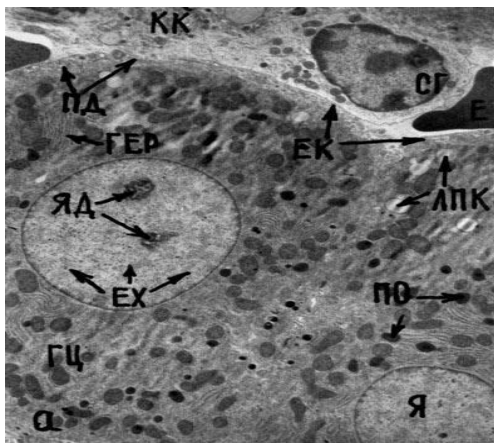


Рисунок 1. Ультраструктура тканин печінки контрольної групи тварин.

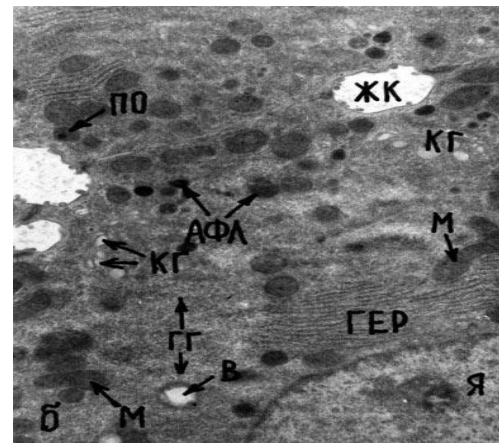


Рисунок 2. Ультраструктура тканин печінки щурів за умов хронічного впливу етанолу.

Примітки: а – гепатоцити, що утворюють печінкову балку тісно прилягають до синусоїдного гемокапіляра. Зб. $\times 2500$; б – гіпертрофований комплекс Гольджі в цитоплазмі гепатоцита прилягає до розширеного жовчного капіляра. Зб. $\times 7000$.

АФЛ – аутофаголізосома, В – вакуоля, ГГ – гранула глікогену, ГЕР – гранулярний ендоплазматичний ретикулум, ГЦ – гепатоцит, Е – еритроцит, ЕК – ендотеліальна клітина, ЕХ – еухроматин, ЖК – жовчний капіляр, КГ – комплекс Гольджі, КК – клітина Купфера, ЛПК – ліпопротеїнова крапля, М – мітохондрія, ПД – простір Діссе, ПО – пероксисома, СГ – синусоїдний гемокапіляр, Я – ядро, ЯД – ядрце.

Цитоплазма ендотеліальних клітин та клітин Купфера є електронноосвітлою та стоншеною, подекуди вона десквамована в просвіт синусоїдного гемокапіляра. В результаті цього простір Діссе досить часто перебуває у прямому взаємозв'язку з плазмою крові. Мі-

жклітинні контакти між сусідніми гепатоцитами порушені, що проявляється розширеним міжклітинним простором між прямими боковими плазматичними мембранами гепатоцитів. Розширеними є і жовчні капіляри в тих місцях, де збережені міжклітинні конта-

кти між прямими боковими плазматичними мембранами. Жовчні капіляри мають округлу форму та малу кількість мікрворсинок. Цитоплазма гепатоцитів насичена великою кількістю дрібних аутофаголізосом, вакуоль та незначною кількістю ліпопротеїнових крапель. Цитоплазма біліарного полюса гепатоцитів вміщує гіпертрофованій комплекс Гольджі, дрібні мітохондрії, що мають дезорганізовані кристи, матрикс і частково розпушену зовнішню та внутрішню мітохондріальні мембрани, що свідчить про деенергізацію мітохондрій. Ендоплазматичний ретикулум, що прилягає до таких мітохондрій, представлений видовженими каналами, що в більшості випадків мають розпушені мембрани. Глікоген, який оточує комплекс Гольджі та прилеглі до нього мітохондрії, не має чітко вираженої гранулярної будови. Слід відзначити, що в окремих ділянках цитоплазми, прилеглих до синусоїдального полюсу гепатоцита, виявлені електроннощільні мітохондрії в основному видовженої форми, що знаходяться в оточенні вакуоль та гранул глікогену, дрібних мікротілець різної електронної щільності. Такі мітохондрії, як правило, мають електроннощільний дрібнозернистий матрикс, в якому знаходиться значна кількість невеликого розміру компактних гранул. Описані мітохондрії структуровані, пронизані значною кількістю чітко контуро-

ваних крист. Біля видовженої форми мітохондрій розташовані пероксисоми великих розмірів та гліоксисоми. За умов алкогольної інтоксикації завізуалізовано частину гепатоцелюлярних ядер, які проявили морфологічні ознаки апоптозу у вигляді дезорганізованого ядерця, конденсації ядерного хроматину, блеббінга, а також формування пухирцевоподібних форм. Проте, зустрічаються ядра, де каріотека збережена. Це виявлене в ділянках ядер, що в основному контактують з цитоплазмою та прилягають до синусоїдального полюсу гепатоцитів. Описані ультраструктурні зміни можуть характеризувати певні стадії апоптозу [2,3], які розвиваються за умов дії екстремальних чинників з метою запобігання неконтрольованого поширення деструктивних змін і можуть бути, на нашу думку, структурно-метаболічною основою для підтримання компенсаторних процесів у сусідніх ділянках цілісної тканини.

Отримані дані дозволяють зробити підсумок, що у клітинах печінки поруч з виявленими незначними ознаками деструкції спостерігаються мітохондрії, пероксисоми та інші пов'язані з ними органели, функції яких є збереженими, що свідчить про їх участь у компенсаторних процесах, спрямованих на збереження субстратно-енергетичного гомеостазу гепатоцитів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Буров Ю.В. Нейрохимия и фармакология алкоголизма / Ю.В. Буров, Н.Н. Ведерникова. – Москва: Медицина, 1985. – 224 с.
2. Лебкова Н.П. О происхождении и функциональном значении внутримитохондриального гликогена // Материалы Международ. конф. "Гипоксия: деструктивное и конструктивное действие". – К., 1998. – С. 117-118.
3. Губский Ю.И. Смерть клетки: свободные радикалы, некроз, апоптоз: монография / Ю.И. Губский. – Винница: Нова Книга, 2015. – 360 с.
4. Glauert A.M. Fixation, dehydration and embedding of biological specimens / A.M. Glauert. // Practical methods in electron microscopy / ed. by Glauert A. M. –North-Holland: American Elsevier, 1975. – 207 p.
5. Lieber C.S. Alcoholic liver disease: new insights in pathogenesis lead to new treatments / C.S. Lieber // J Hepatol. 2000. – V.32. – P. 113-128.
6. Osna N.A. Alcohol and liver / N.A. Osna // World J. Gastroenterol. 2009. – V.15, – №10. – 1162 p.
7. Reynolds E.S. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy / E.S. Reynolds // J. Cell Biology. 1963. – №17. – P. 208-212.
8. Stempac J.G. An improved staining method for electron microscopy / J.G. Stempac, R.T. Ward // J. Cell Biology. 1964. – Vol.22. – P. 697-701.

**УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ КРЫС
С ХРОНИЧЕСКОЙ АЛКОГОЛЬНОЙ ИНТОКСИКАЦИЕЙ.
УЛЬТРАСТРУКТУРА ПЕЧЕНИ ПРИ ДЕЙСТВИИ МАЛЫХ ДОЗ ЭТАНОЛА**
Козак Л.П.

В экспериментах на лабораторных беспородных крысах-самцах методом трансмиссионной электронной микроскопии печени установлено, что при действии малых доз этанола (15% раствор этанола как единственный источник питья в течение 30 дней) цитоплазма гепатоцитов содержала небольшое количество дезинтегрированных митохондрий, гипертрофированный комплекс Гольджи, липопротеиновые капли, гранулы гликогена, аутофаголизосомы и значительное количество пероксисом, глиоксисом. Цитоплазма эндотелиальных клеток и клеток Купфера была истонченной, находилась в состоянии десквамации и в отдельных местах были сформированы массы преципитатов и коагулятов. Расширенные желчные капилляры есть в тех местах, где сохранены межклеточные контакты между прямыми боковыми плазматическими мембранами. Визуализировано часть гепатоцеллюлярных ядер, которые проявили морфологические признаки апоптоза в виде дезорганизованного ядрышка, конденсированного ядерного хроматина, блеббинга, а также формирование пузырькообразных форм. Кроме того, показано участках ткани печени и клетки, аналогичные таким же в контрольной группе, с присутствием более значительного количества липопротеиновых капель с светлой электронной плотностью, пероксисом, глиоксисом, митохондрий, каналов эндоплазматической сети, рибосом, полисом. Полученные результаты позволяют сделать вывод, что в клетках печени рядом с выявленными незначительными признаками деструкции наблюдаются митохондрий, пероксисомы и другие связанные с ними органеллы, функции которых сохранены, что свидетельствует об их участии в компенсаторных процессах, направленных на сохранение субстратно-энергетического гомеостаза гепатоцитов.

**ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF RAT LIVER
WITH CHRONIC ALCOHOL INTOXICATION LIVER
ULTRASTRUCTURE UNDER THE ACTION OF SMALL ETHANOL DOSES**
L.P. Kozak

In experiment on laboratory outbreed male rats by a method of transmission electron microscopy of a liver it is established, that at action of small doses of ethanol (15% ethanol solution as a single source of drinking during 30 days) hepatocytes's cytoplasm contained small amounts of disintegrated mitochondria and hypertrophic Golgi apparatus, lipoprotein drops, glycogen granules, autophagolysosomes and a considerable amount of peroxisomes, glyoxysomes. Cytoplasm of endothelial cells and Kupffer cells was thinned, was in a state of desquamation, and in some places was formed masses of precipitates and coagulates. Expanded bile capillaries are in places where intercellular contacts between direct lateral plasma membranes were preserved. It was observed part of hepatocellular nuclei, which showed morphological features of apoptosis in a disorganized nucleolus, condensed nuclear chromatin, and blebbing. Besides, liver tissues showed tissue sites and cells analogous to the same in the control group, and the presence of a more considerable amount of lipoprotein drops with light electronic density, peroxisomes, glyoxysomes, mitochondria, endoplasmatic reticulum channels, ribosomes, polysomes. The obtained results allow to conclude, that near detected insignificant signs of degradation of liver cells are observed mitochondria, peroxisomes and other related organelles whose functions are preserved, indicating that their participation in compensatory processes intended to preserve substrate and energy homeostasis of hepatocytes.

Куратор розділу – к. мед. наук, Голіченков О.М.