

Є.М. Мамотюк<sup>1</sup>,  
В.А. Гусакова<sup>1</sup>,  
В.Г. Кравченко<sup>2</sup>,  
О.В. Ненюкова<sup>1</sup>

<sup>1</sup> ДУ Інститут медичної  
радіології ім. С.П. Григор'єва  
АМНУ, Харків

<sup>2</sup> Полтавський обласний  
осередок Української асоціації  
лікарів дерматовенерологів  
і косметологів

## Морфологічні зміни внутрішніх органів щурів за умов впливу соку «Табарі Ноні»

### Повідомлення I

Morphological changes in the inner organs  
of the rats at influence of Tabari Noni juice  
Communication 1

**Цель работы:** Исследовать морфологические изменения в тканях тимуса, селезенки и печени крыс, получавших с кормом 100 % -ный сок «Табари Нони» в двух разных дозах.

**Материалы и методы:** Работа выполнена на 22 крысах-самцах линии Вистар, весом 160–190 г, в трех группах: первой — контрольной и двух опытных.

Крысы получали в течение 15 дней с кормом 100 % -ный сок «Табари Нони», производства JOY PRODUCTS, S.A., предоставленный ООО «Медипол», во второй группе — в дозе 2,5 мл/кг, в третьей — 5 мл/кг.

Животных наблюдали в течение месяца. Через 30 дней все три группы животных забиты с соблюдением правил эвтаназии. Гистологические исследования осуществляли стандартными унифицированными методами.

**Результаты:** Установлено, что вводимый с кормом сок «Табари Нони» не вызывает у крыс через 30 дней после начала введения изменений в поведении и в общем состоянии животных. При дозе сока 2,5 мл/кг у забитых на 30-е сутки крыс в тимусе отмечалась тенденция преобладания корковых структур над мозговыми; в селезенке — увеличение клеточности в красной пульпе; в печени — увеличение клеток ретикулоэндотелиальной системы. Перечисленное оценено как функциональная активация органов и возможное повышение иммунологических сил организма. При дозе сока 5 мл/кг в аналогичных опытах обнаружено расширение мозговых участков долек тимуса, гиперплазия лимфатических узелков с диффузным и очаговым их образованием в селезенке, уменьшение звездчатых ретикулоэндотелиальных клеток печени. Изменения могут быть связаны с превышением физиологического уровня стимуляции и проявлением признаков напряжения и истощения.

**Выводы:** Стопроцентный сок «Табари Нони» в используемых схемах введения вызывает в иммунокомпетентных органах (тимус, селезенка) и в печени у крыс морфологические изменения тканей стимулирующего характера (доза 2,5 мл/кг) и с проявлением деструктивных признаков (доза 5 мл/кг).

**Ключевые слова:** сок «Табари Нони», морфология, тимус, селезенка, печень, иммунологические эффекты.

**Objective:** To investigate morphological changes in the tissue of the thymus, spleen and liver of the rats who received 100% Tabari Noni juice at different doses with the fodder.

**Material and Methods:** The study involved 22 Wistar male rats weighing 160-190 g distributed into 3 groups: controls and two experimental groups.

For 15 days the rats received 100% Tabari Noni juice (JOY PRODUCTS, S.A) with the fodder. Group 2 received 2.5 ml/kg and group 3 – 5 ml/kg. The observation lasted for a month. In 30 days all animals were killed observing the rules of euthanasia. Histology was performed using standard techniques.

**Results:** It was established that administration of Tabari Noni juice with the fodder did not change the behavior and general condition of the rats in 30 days. At 2.5 ml/kg, the tendency to prevalence of the cortex structures over the medullar ones in the thymus, enlargement of the cellular structures in the red pulp of the spleen, enlargement of reticuloendothelial cells in the liver were noted by the 30<sup>th</sup> day. The revealed changes were regarded as functional activation of the organs and possible increase of immunological capabilities of the organism. At 5 ml/kg, similar experiments demonstrated widening of thymus medulla, lymph node hyperplasia with diffuse and focal formations in the spleen, reduction in the number of starry reticuloendothelial cells of the liver. The above can be associated with increase of the physiological level of stimulation and manifestation of the signs of strain and exhaustion.

**Conclusion:** 100% Tabari Noni juice in the described protocols of administration causes morphological changes of stimulating character (2.5 ml/kg) and destructive signs (5 ml/kg) in the immunocompetent organs (thymus, spleen) and liver of the rats.

**Key words:** Tabari Noni juice, morphology, thymus, spleen, liver, immunological effects.

Згідно з даними сучасної літератури, препарати з плодів тропічного чагарника *Morinda citrifolia* («Ноні») досить широко використовують у терапевтичних схемах при лікуванні різних захворювань [1].

Особливий інтерес становлять дані про успішне застосування препаратів і сумішей, що містять сік «Ноні», для стимуляції імунної

активності в онкологічних хворих при проведенні їм хемо- і променевої терапії [2, 3].

В експериментальних дослідженнях, виконаних у цьому напрямку, вказується на імуномодулювальну та антиоксидантну активність речовин препаратів з «Ноні» та повну відсутність токсичних проявів при прийомі їх внутрішньо [4]. Викладене зумовлює акту-

альність досліджень, спрямованих на більш детальне вивчення ефектів використання значених препаратів, особливо виготовлених з соку «Ноні», що з'явилися на фармацевтичному ринку України в останні роки. У зв'язку з цим метою даної роботи було випробувати в експерименті вплив 100 %-вого соку «Табарі Ноні» (виробництва JOY PRODUCTS, S.A.) на морфологію фізіологічно важливих органів тимуса, селезінки і печінки щурів, що одержували його з їжею у двох різних дозах.

## Методика дослідження

Досліди були проведені на 22 білих безпорідних щурах-самцях масою 160–190 г, яких утримували на стандартному харчуванні і водному режимі в умовах віварію ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ. Першу групу склали інтактні тварини (1-ша група — контроль, 10 шт.). Другій дослідній групі тварин протягом 15 днів щодня з кормом давали 100 %-вий сік «Табарі Ноні» у дозі 2,5 мл/кг (2-га група — 6 шт.). Третю групу склали тварини, які протягом того ж терміну одержували сік «Табарі Ноні» у дозі 5 мл/кг (3-тя група — 6 шт.). У роботі використовували 100 %-вий сік «Табарі Ноні» виробництва JOY PRODUCTS, S.A., наданий ТОВ «Медипол», який не містив додаткових компонентів.

Спостереження проводили протягом місяця. Через 30 днів тварини всіх трьох груп були декапітовані згідно з правилами евтаназії за методичними рекомендаціями [5]. Для проведення морфологічних досліджень забирали зразки тканин тимуса, селезінки, лівої бічної частки печінки, які фіксували в 10 %-вому нейтральному формаліні, приготованому на водному ізотонічному розчині з фосфатним буфером. Забрані зразки тканин зневоднювали в етилових спиртах висхідної концентрації, проводили через спирт-ксилол, ксилол-парафін і заливали в парафін. Зрізи товщиною 8–10 мкм робили на санному мікроскопі та забарвлювали гематоксилін-еозинном відповідно до методичних рекомендацій [5]. Дослідження проводили за допомогою мікроскопа AxioLab-Zeiss при збільшенні в 100–500 разів.

## Результати та їх обговорення

Як показали отримані дані дослідів, морфологічна структура досліджених органів у групі контрольних щурів відповідала нормі для даного віку тварин і наприкінці досліджень відхилень від норми не спостерігалось.

**Тимус.** У інтактних щурів сполучнотканинна капсула залози тонка, сполучнотканинні прошарки між часточками вузькі, часточкова будова залозистої тканини виражена. Часточки — помірного розміру, в них чітко диференціювалися кіркова та мозкова речовини. У корі можна побачити вузьку субкапсулярну та внутрішню зони, мозкова займала центральну

ділянку часточки. Клітинний склад усіх зон залози характеризувався помірним вмістом лімфоцитів. На вигляд об'єм кори значно більший за мозковий. У частини щурів цієї групи у корі спостерігається певна варіабельність. Мозкова частина тимуса виділялася більш світлим забарвленням, містила порівняно з кірковими відділами меншу кількість лімфоцитів і мала чітко виражену сітчасту основу. Співвідношення між кірковою та мозковою речовиною у тимусі контрольних тварин відповідало нормі для даного вікового періоду (рис. 1).

У дослідній групі щурів, що одержували сік «Ноні» у дозі 2,5 мл/кг, мікроскопічно в тканині тимуса спостерігалась слабо виражена тенденція до переважання площі кіркової речовини над мозковою, більше накопичення в кірковій і мозковій речовині лімфоцитів, що маскували сітчасті структури строми. У мозковій речовині серед виражено інфільтрованих лімфоцитами стромальних структур виявлялися одиничні макрофаги, тільця Гассалья, плазматичні клітини, світлі, округлої форми. Міжчасточкові сполучнотканинні структури були забарвлені помірно (рис. 2).

Поряд з цим, у третьої групи щурів, що одержували сік «Ноні» в дозі 5 мл/кг, мікроскопічно співвідношення між кірковою і мозковою зонами у багатьох ділянках тимуса відрізнялося від контролю, спостерігалось помітне розширення площі мозкових структур, виражено інфільтрованих лімфоцитами. У клітинному складі мозкової речовини, крім дрібних лімфоцитів з характерною будовою, визначалися одиничні макрофаги і середні лімфоцити, а також збільшення кількості плазматичних клітин, тілець Гассалья і пухких сполучнотканинних структур. Тільця Гассалья виглядали як дрібні утворення, оточені шаром епітеліальних клітин, по периферії часточок були виражені ділянки пухкої сполучної тканини. Тобто, порівняно з другою групою, у тварин третьої спостерігалися елементи структури, характерні для посиленої активації фізіологічної діяльності тимуса (рис. 3). Подібні зміни тканини тимуса при підвищеній фізіологічній напруженості організму описані в працях [6, 7].

**У селезінці** контрольних щурів мікроскопічна будова відповідала нормальному стану тварин. На поперечних зрізах тканини органа визначалася вузька сполучнотканинна капсула й основні компоненти паренхіми, тобто червона і біла пульпа. Площа зрізів селезінки була зайнята червоною пульпою, у масиві якої визначалася рівномірно розміщена тканина білої пульпи у формі лімфатичних вузликів навколо центральних вен і лімфоїдних скупчень подовженої форми, прилеглих до адвентиції пульпарних артерій. У лімфатичних вузликах визначалися їх структурні зони: вузькі періартеріальні ділянки переходили в більш світлі і розширені — гермінативні. Мантії зони були обмежені маргінальними, що межували з лімфоїдними вузликами і червоною пульпою (рис. 4).

На відміну від цього, у тварин другої дослідної групи на всьому протязі поперечних зрізів селезінок відзначалася помірно збільшена клітинність червоної і білої пульпи. У порівнянні з контрольною групою особливо привертала увагу виражено збільшена клітинність червоної пульпи (рис. 5). Спостерігалася значна кількість лімфоїдних вузликів з розширеними крайовими зонами і лімфатичними періартеріальними муфтами, виповненими порівняно світлими лімфатичними клітинами. Останні були розташовані переважно рівномірно і з'єднувалися з полями аналогічних клітин прилеглих структур білої пульпи.

У селезінках щурів третьої групи серед структурних компонентів, аналогічних вищепоказаним, мікроскопічно визначалася різко збільшена клітинність червоної та білої пульпи, спостерігалися лімфатичні вузлики з інтенсивно забарвленими лімфоцитами (рис. 6). У тканині червоної пульпи, крім великої кількості лімфоїдних елементів, рівномірно розташованих серед еритроцитів венозних синусів, на всьому протязі поля зору виявлялися дифузні скупчення дрібних лімфоцитів (рис. 7), кількість яких перевищувала кількість таких у групі тварин, що одержували препарат у меншій дозі. Зазначені зміни свідчили про зміни реактивності системи лімфоцитів у селезінці експериментальних тварин, яким давали сік «Табарі

Ноні». При цьому в щурів, які отримували препарат у дозі 2,5 мл/кг, ці зміни характеризували помірну активацію функціонального стану органа, тоді як у тварин, яким вводили препарат у дозі 5 мл/кг, значний розвиток структур пульпи та ділянки гіперплазії лімфоцитів можна розцінювати як перевищення фізіологічного рівня адаптації, що може мати негативний наслідок.

**Печінка** у щурів контрольної групи мікроскопічно відповідала характерній гістоархітектоніці з наявністю часточок і балочок, спрямованих до центральних вен і венул. Гепатоцити полігональної форми, їх цитоплазма нормохромна і прилягала до перинуклеарної поверхні нормального розміру округлих ядер з базofilно забарвленими одним- двома ядерцями. Двоядерні гепатоцити виявлялися помірно, купферівські клітини розміщувалися рівномірно, забарвлені базofilно, неактивовані (рис. 8).

У тканині печінки щурів другої дослідної групи, що одержували сік «Табарі Ноні» у дозі 2,5 мл/кг, мікроскопічно на поперечних зрізах на всьому протязі поля зору зберігалася балочкова будова тканини. Гепатоцити, що утворювали балочки, зберігали нормальну структуру та нормальне цитоплазматичне співвідношення, але привертала увагу помітна активація клітинних елементів печінки. Так, балочки, що радіально сходилися до центральних вен, порівняно з інтактною групою, нерідко містили збільшену кількість гепатоцитів з двома ядрами. У міжбалочкових просторах серед рівномірно розподілених ендотеліальних клітин була збільшена кількість базofilних зірчастих ретикулоендотеліоцитів та лімфоїдних клітин (рис. 9). Кровоносні та лімфатичні судини порталних трактів не змінені, визначалася невелика кількість еритроцитів.

Разом з тим у щурів третьої групи, що одержували сік «Табарі Ноні» у дозі 5 мл/кг, визначалися елементи негативного впливу препарату на мікроструктуру тканини. Серед гепатоцитів виявлялися двоядерні клітини з вираженою поліморфністю. Кількість зірчастих ретикулоендотеліоцитів зменшена, останні були з порушеною формою і місцями

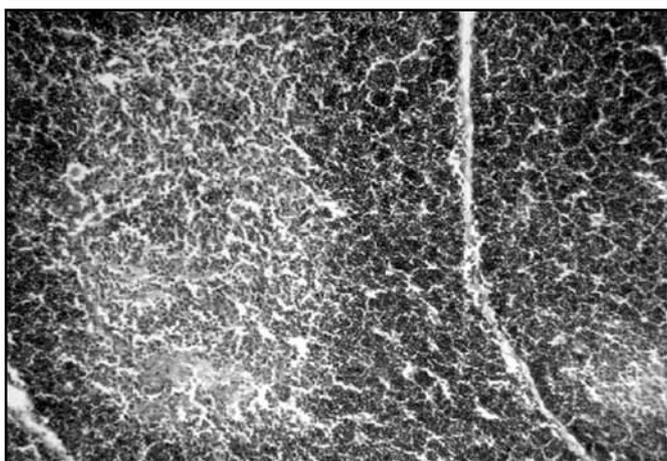


Рис. 1. Тканина тимуса, контрольна група. Співвідношення між кірковою і мозковою речовиною. Гематоксилін-еозин,  $\times 100$

Fig.1. Thymus tissue (controls). Interrelations between the cortex and medulla. Hematoxylin-eosin,  $\times 100$

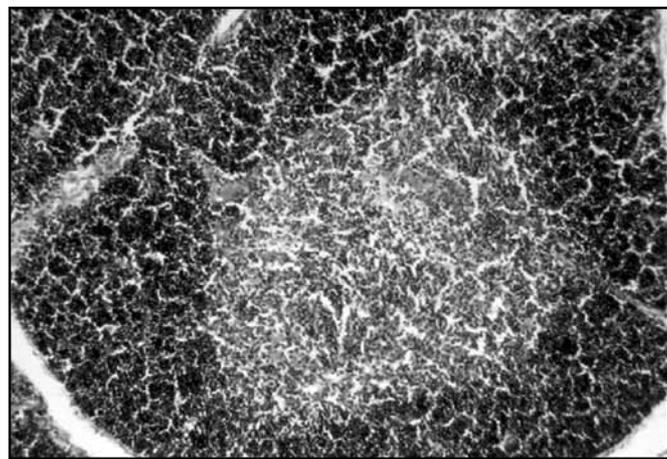


Рис. 2. Тканина тимуса, друга група. Збільшене накопичення лімфоцитів у кірковій та мозковій речовинах. Гематоксилін-еозин,  $\times 100$

Fig. 2. Thymus tissue, group 2. Increased accumulation of lymphocytes in the cortex and medulla. Hematoxylin-eosin,  $\times 100$

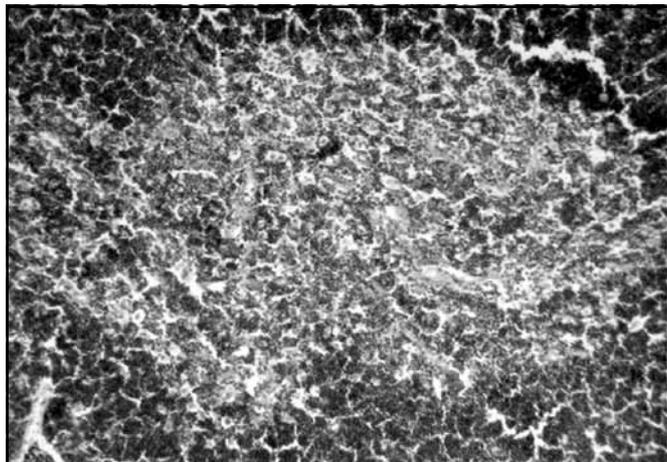


Рис. 3. Тканина тимуса, третя група. Інфільтрація лімфоцитів у кірковій та мозковій речовині, збільшення стромальних структур. Гематоксилін-еозин,  $\times 100$

Fig. 3. Thymus tissue, group 3. Lymphocyte infiltration in the cortex and medulla, enlarged stroma structures. Hematoxylin-eosin,  $\times 100$

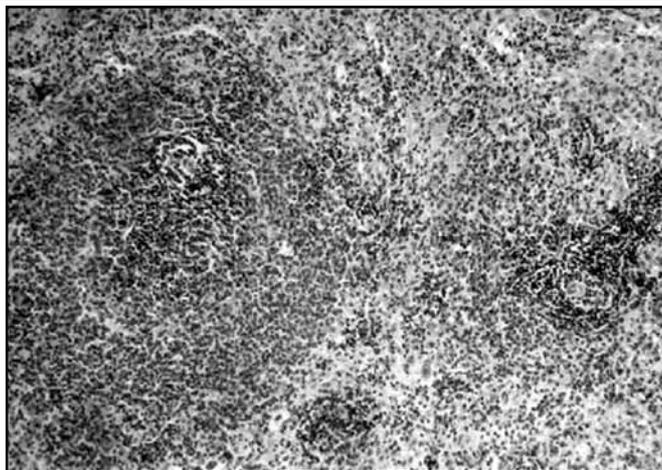


Рис. 4. Селезінка щура, контрольна група. Лімфатичні вузлики нормальної структури, червона пульпа без змін. Гематоксилін-еозин,  $\times 100$

Fig. 4. Rat spleen, controls. Normal structure of the lymph nodes, the red pulp is unchanged. Hematoxylin-eosin,  $\times 100$

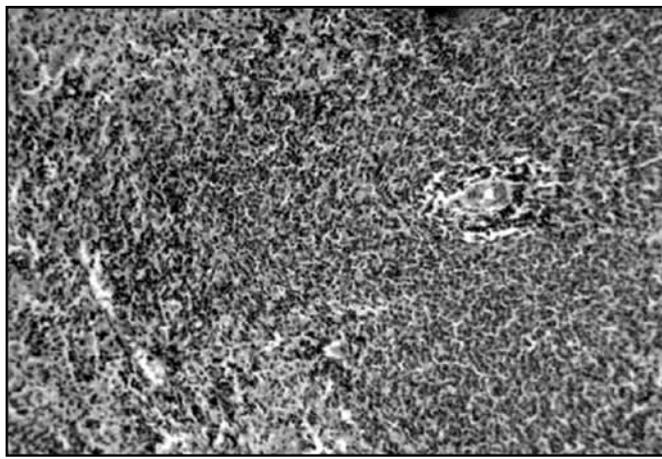


Рис. 5. Тканина селезінки, друга група, сік «Табарі Ноні» у дозі 2,5 мл/кг. Серед червоної пульпи лімфатичні вузлики з помірно розширеними периферичними зонами. Гематоксилін-еозин,  $\times 100$

Fig. 5. Spleen tissue, group 2, Tabari Noni juice at a dose of 2.5 ml/kg. Lymph nodes with moderately enlarged zones in the red pulp. Hematoxylin-eosin,  $\times 100$

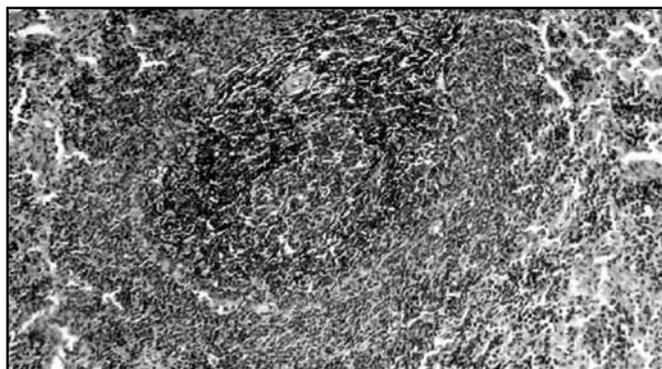


Рис. 6. Тканина селезінки, третя група, сік «Табарі Ноні» у дозі 5,0 мл/кг. Лімфатичні вузлики з інтенсивно розширеними периферичними зонами, а також лімфатичними скупченнями серед червоної пульпи. Гематоксилін-еозин,  $\times 100$

Fig. 6. Spleen tissue, group 3, Tabari Noni juice at a dose of 5.0 ml/kg. Lymph nodes with intensively enlarged peripheral zones as well as lymphatic accumulations in the red pulp. Hematoxylin-eosin,  $\times 100$

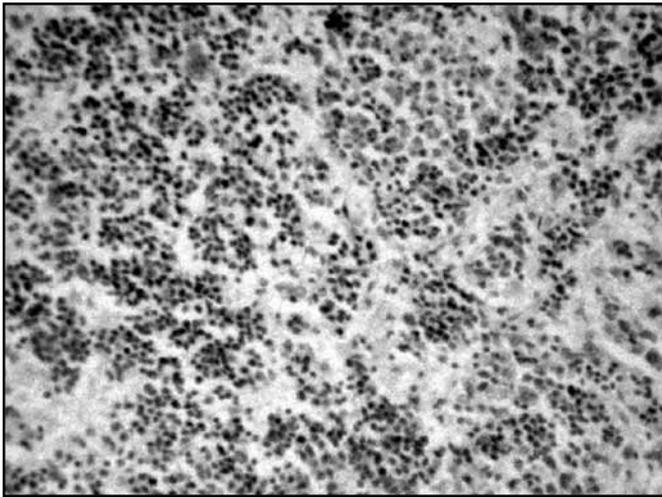


Рис. 7. Тканина селезінки, третя група, сік «Табарі Ноні» у дозі 5,0 мл/кг. Дифузне та осередкове скупчення лімфоцитів у тканині селезінки. Гематоксилін-еозин,  $\times 200$

Fig. 7. Spleen tissue, group 3, Tabari Noni juice at a dose of 5.0 ml/kg. Diffuse and focal accumulation on lymphocytes in the spleen tissue. Hematoxylin-eosin,  $\times 200$

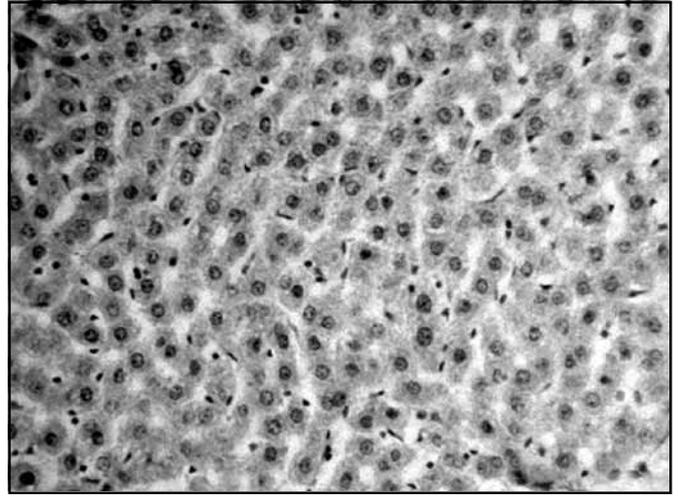


Рис. 9. Тканина печінки, друга група, сік «Табарі Ноні» у дозі 2,5 мл/кг. Збільшена кількість зірчастих ретикулоцитів. Гематоксилін-еозин,  $\times 200$

Fig. 9. Liver tissue, group 2, Tabari Noni juice at a dose of 2.5 ml/kg. Increased amount of starry reticulocytes. Hematoxylin-eosin,  $\times 200$

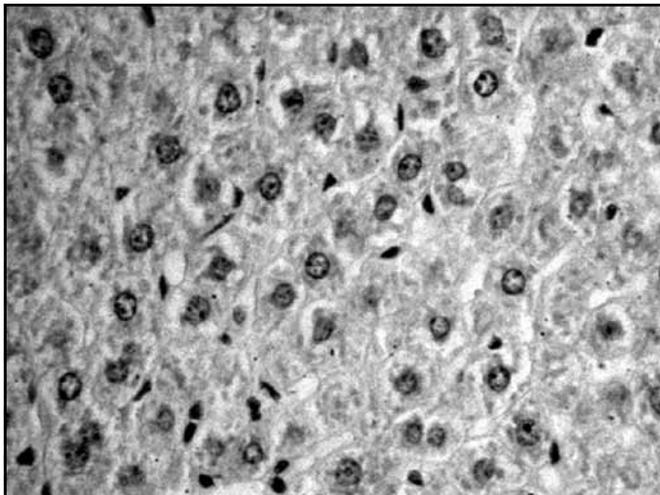


Рис. 8. Тканина печінки, контрольна група. Гематоксилін-еозин,  $\times 500$

Fig. 8. Liver tissue, controls. Hematoxylin-eosin,  $\times 500$

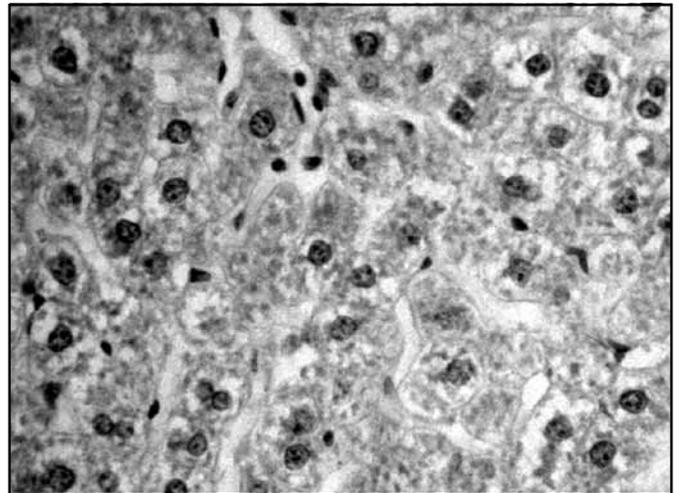


Рис. 10. Тканина печінки, третя група, сік «Табарі Ноні» у дозі 5,0 мл/кг. Зменшена кількість зірчастих ретикулоцитів, гепатоцити з набряклогою та сітчастою цитоплазмою. Гематоксилін-еозин,  $\times 500$

Fig. 10. Liver tissue, group 3, Tabari Nobi juice at a dose of 5 ml/kg. Decreased amount of starry reticulocytes, hepatocytes with swollen and reticular cytoplasm. Hematoxylin-eosin,  $\times 500$

розміщувалися в лакунах (рис. 10). У балкової будові тканини була значна кількість балочок, утворених «набряклими» гепатоцитами із сітчастою розширеною цитоплазмою, що обмежували гемокапілярні порожнини.

Таким чином, аналіз морфологічного стану органів щурів на 30-ту добу від початку експерименту після 15 днів вживання соку «Табарі Ноні» виявив його вплив на досліджені органи тварин. Встановлені зміни залежали від дози щоденного прийому соку — при його застосуванні у дозі 2,5 мл/кг у дослідних щурів спо-

стерігалися характерні ознаки підвищення функціональної активності тканин. Про це свідчило посилення продукції лімфоїдних клітин у тимусі, помірне збільшення клітинності червоної, білої пульпи та лімфоцитів у селезінці, а також поява гепатоцитів із двома ядрами та зірчастих ретикулоендотеліальних клітин у печінці експериментальних тварин другої групи. Отримані результати узгоджувалися з даними експериментальних досліджень імуномодулювальної активності препаратів із соку «Ноні» виробництва інших фірм [8–10].

Разом з тим, більш висока доза (5 мл/кг щодня) соку «Табарі Ноні» викликала у щурів появи ознак перевищення фізіологічного рівня стимуляції в досліджуваних тканинах органів. Це простежувалося у поширенні інфільтрації лімфоцитами мозкової речовини тимуса та розширення стромальних сполучнотканинних ділянок. Така доза у тканині селезінки викликала дифузне та осередкове збільшення лімфоцитів, а у печінці — збільшення кількості «набряклих», двоядерних гепатоцитів та зменшення зірчастих ретикулоендотеліальних клітин.

## Висновки

1. Стовідсотковий сік «Табарі Ноні» у дозах 2,5 і 5,0 мл/кг, що вводили *per os* щодня 15 днів, не викликає протягом 30 днів після початку введення відхилень у зовнішній поведінці та стані щурів.

2. Вживання протягом 15 днів 100%-вого соку «Табарі Ноні» (виробництво JOY PRODUCTS, S.A.) у дозах 2,5 і 5,0 мл/кг викликає морфологічні зміни у тимусі, селезінці та печінці щурів, що асоціюються з імунним впливом і можуть свідчити про імуномодулювальний ефект досліджуваного соку. Встановлені зміни морфологічних характеристик досліджуваних тканин залежали від дози щоденного вживання соку «Табарі Ноні».

3. Для вирішення питання про характер імуотропного впливу соку «Табарі Ноні» і використання його у клінічній практиці необхідне проведення подальших досліджень із залученням загальноприйнятих імунологічних методів.

## Література

1. *Биологически активные добавки Neways — альтернативные средства для укрепления здоровья* / Под ред. В. Рябой, Л. Ябанджи. — Кишинев: АGERJ, 2002. — 318 с.
2. Ann N.J. // *Acad. Sci.* — 2001. — Vol. 952. — P. 161–168.
3. Hirazumi A., Furusavia E. // *Phyther. Res.* — 1999. — Vol. 13. — P. 380–387.
4. *Determination of antioxidation of the extract from Chinese medicine Morinda officinalis How by flow injection chemiluminescence and spectroscopy* / Wu Y.J., Shi J., Qu L.B. et al. // *Guang Pu Xue Yu Guang Pu Fen Xi.* — 2006. — Vol. 26, № 9. — P. 1688–1691.
5. Матвієнко А.В., Степанова Л.В. Морфологічні дослідження на етапі доклінічного вивчення лікарських засобів: Метод. рекомендації. — К., 2001. — 19 с.

6. Сапин М.Р., Юдина Н.А., Этинген Л.Е. *Лимфатический узел.* — М.: Медицина, 1987. — 272 с.
7. Ройт А., Бростофф Дж., Мейл Д. *Основы иммунологии* / Пер. с англ. — М.: Мир, 2000. — 592 с.
8. Жарикова Н.А. *Периферические органы системы иммунитета.* — Минск: Беларусь, 1979. — 205 с.
9. Быков В.Л. *Цитология и общая гистология.* — СПб: СОТИС, 2002. — 520 с.
10. Быков В.Л. *Частная гистология человека.* — СПб: СОТИС, 2002. — 304 с.

Надходження до редакції 13.04.2007.

Прийнято 23.11.2007.

Адреса для листування:  
Мамотюк Євген Михайлович,  
ДУ Інститут медичної радіології ім. С.П. Григор'єва АМНУ,  
вул. Пушкінська, 82, Харків, 61024, Україна