

**І.В.Твердохліб
О.Л.Дроздов
М.А.Машталір
О.М.Демченко**

Дніпропетровська державна медична академія

Ключові слова: серце, нирка, специфічні передсердні гранули, сиднокарб, нейролептики.

Надійшла: 14.10.2009

Прийнята: 10.12.2009

УДК 611.1: 611.013: 537.531–092.9

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ЗМІН МІОКАРДА ТА НИРКИ ПРИ ДІЇ СИДНОКАРБА І ЗА УМОВ КОРЕКЦІЇ НЕЙРОЛЕПТИКАМИ

Резюме. Метою дослідження було вивчення стану нефронів та передсердного міокарда щурів в умовах підгострої дії сиднокарба та у його сполученні з аміназином та сульпіридом. В умовах підгострої дії сиднокарба спостерігаються ультраструктурні ознаки виснаження секреторного апарату кардіоміоцитів переважно у складі правого передсердя і правого вушка у сполученні з компенсаторними проявами у складі міокарда лівого вушка і лівого передсердя. Глибока декомпенсація секреторної функції кардіоміоцитів передсердь відбувається на тлі відокремлення від регуляторного впливу з боку комплексу Гольджі. При цьому відзначаються суттєві патоморфологічні зміни у складі судинного та епітеліального компонентів ниркових тілець, а також порушення тинкторіальних властивостей клітин канальцевого апарату більшості нефронів. При введенні нейролептиків (аміназин в дозі 5 мг/кг і сульпірид в дозі 100 мг/кг) протягом першого тижня підгострої дії сиднокарба (5 мг/кг) спостерігається помірне підвищення чисельної щільності передсердних гранул у складі правого передсердя і правого вушка з подальшим збереженням секреторної активності кардіоміоцитів через 14 діб експерименту. При цьому у складі нирок відзначаються ознаки помірного підвищення фільтраційної та реабсорбційної активності більшості нефронів зі збереженням загальної тканинної структури кіркової і мозкової речовини.

Морфологія. – 2009. – Т. III, № 4. – С. 85-92.

© І.В.Твердохліб, О.Л.Дроздов, М.А.Машталір, О.М.Демченко, 2009

Tverdokhlib I.V., Drozdov O.L., Mashtalir M.A., Demchenko O.M.

Morphological features of changes of a myocardium and kidney at action of sydnocarb and in conditions of correction by neuroleptics.

Summary. The aim of the research was to carry out the studying of state of rat nephrons and atrial myocardium in conditions of subacute effect of sydnocarb and in its combination with aminazine and sulphiride. In conditions of subacute effect of sydnocarb ultrastructural attributes of an exhaustion of secretory apparatus of cardiomyocytes mainly in structure of the right auricle and right atrium in a combination with compensative phenomena in structure of a left atrium and the left auricle myocardium are observed. Deep decompensation of secretive functions of atrial cardiomyocytes occurs on a background of alienation from regulatory influences on the part of Golgi apparatus. Thus are marked essential pathomorphological changes in structure of vascular and epithelial components of renal corpuscle, and also infringement tinctorial properties of cells of nephron canaliculi. The use of neuroleptics (aminazine in a doze of 5 mg/kg and sulphiride in a doze of 100 mg/kg) during the first week of subacute effect of sydnocarb (5 mg/kg) moderate increase of numerical density of atrial granules in structure of the right auricle and right atrium with the further preservation secretory activity of cardiomyocytes in 14 day of experiment are observed. Thus in structure of kidneys attributes of moderate increase filtrational and reabsorbitive activity of nephrons with preservation of the general tissue structure of renal cortex and medulla are marked.

Key words: heart, kidney, specific atrial granules, sydnocarb, neuroleptics.

Вступ

Порушення балансу якісного та кількісного складу компонентів міокарда, їх співвідношення та взаємодії впливають на функціональні можливості серця в нормі (Borg T.K. et al., 2005; Kassiri Z., 2005), а також визначають патоморфоз захворювань органа (Caulfield J., Bittner V., 1988; Shirwany A., Weber K.T., 2006; Барінов Е.Ф. та співавт., 2009). Зокрема, було показано, що сиднокарб, який використовується для моделювання психотичних станів у щурів, призводить до збільшення діаметра артерій та вен у

різних відділах серця, а також до порушень мікроциркуляції, що обумовлює формування інтерстиційного та периваскулярного набряку (Козлов В.О. та співавт., 2008). Одним з найважливіших функціональних апаратів серця є передсердний секреторний апарат, який відповідає за синтез атріального натрійуретичного пептида (АНП) – гормона білкової природи, що утворюється у міоцитах передсердного міокарда як прогормон у відповідь на збільшення об'єму внутрішньосудинної рідини при різних патологічних станах, фізичному навантаженні, при

активації α -адренорецепторів. Первинною мішенню для АНП слугує нирка; також гормон діє на периферичний опір артерій. У нефроні АНП підвищує тонус артеріол, тим самим збільшуючи фільтраційний тиск судинного клубочка. АНП здатний сам по собі підсилювати фільтрацію, навіть якщо внутрішньоклубочковий тиск не змінюється, що приводить до збільшення екскреції натрію разом з більшою кількістю первинної сечі. Збільшення екскреції натрію додатково обумовлене пригніченням секреції реніну юкстагломерулярним апаратом нирки з боку АНП. Також екскреція натрію підсилюється шляхом прямої дії АНП на проксимальні канали нефрону й непрямой інгібіції синтезу й секреції альдостерону. Крім того, АНП інгібує секрецію вазопресину. Усі ці механізми в остаточному підсумку спрямовані на те, щоб повернути до норми збільшену кількість натрію й води (Campese V. M., 2000).

У цьому відношенні актуальним залишається визначення морфологічних змін у серці й нирках, які виникають при підгострій дії сиднокарба за умов її корекції за допомогою нейрорептиків.

Метою дослідження було вивчення стану нефронів та передсердного міокарда щурів в умовах підгострої дії сиднокарба та у його сполученні з аміназином та сульпиридом.

Матеріали та методи

Матеріалом для даного дослідження послужили серця та нирки статевозрілих щурів, розподілених на 5 експериментальних груп, яким протягом 14 діб вводили такі препарати: 1) сиднокарб (5 мг/кг); 2) сиднокарб (5 мг/кг) та аміназин (5 мг/кг); 3) сиднокарб (5 мг/кг) та сульпирид (100 мг/кг). Гістологічно досліджували різні ділянки нирок та зразки міокарда обох передсердь. Морфометрично методом крапкового рахунку вивчали відносний об'єм стромы міокарда на зрізах, зафарбованих гематоксиліном-еозином та за Маллорі-Слінченком. Ультраструктурне дослідження секреторного апарату передсердь проводили після фіксації зразків у 2,5%-ному розчині глютарового альдегіду та 1%-ному розчині тетраокису осмію. Виготовлення ультратонких зрізів проводили на ультрамікротомі УМТП-6М з блоків, залитих в епон-аралдіт. Дослідження проводили на електронному мікроскопі ПЕМ-100-01 (Україна) при напрузі 75 кВ і первинних збільшеннях від 2000 до 25000. У цілому, електронно-мікроскопічне дослідження проводили за схемою, запропонованою В.Я.Карупу (1984). Кількісну оцінку ультраструктурних змін (з визначенням чисельної щільності специфічних передсердних гранул) проводили на електроннограмах (Автандилов Г.Г., 1990).

Отримані дані обробляли загально прийнятими статистичними методиками (Лакин Г.Ф.,

1990) з використанням відповідного програмного забезпечення.

Результати та їх обговорення

Дані морфометричного дослідження стану стромы міокарда правого передсердя щурів свідчили про істотне зростання відносного об'єму інтерстицію в умовах дії сиднокарба починаючи від 3-ї доби експерименту до кінця спостереження (на 62-67%). Гістологічно таке зростання відбувалося за рахунок значного набряку у складі ендомізійу, а також навколо мікросудин мікроциркуляторного русла.

При ультраструктурному дослідженні міокарда передсердь у тварин контрольної групи стабільно виявлялися специфічні секреторні гранули, що містять натрійуретичний пептид. На електроннограмах на тлі слабо орієнтованих міофібрил спостерігалися різні конфігурації специфічних гранул, які істотно варіювали за розмірами та електронною щільністю (рис. 1). Певна кількість передсердних гранул мала чітке мембранне оточення; інші гранули були вільними від мембран і мали „розмити” периферію; перехідні форми з частково збереженими мембранами виявлялися вкрай рідко.

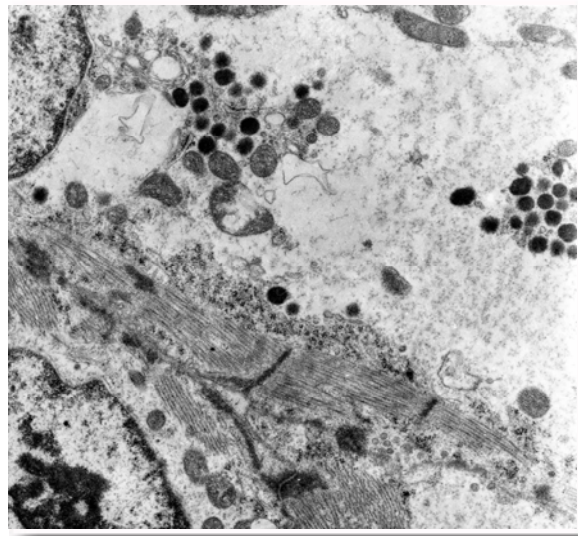


Рис. 1. Групи секреторних гранул у саркоплазмі скоротливого кардіоміоцита міокарда лівого передсердя щура контрольної групи. Електроннограма. $\times 5000$.

Вміст мембранних гранул являв собою мало структуровану осміофільну речовину, що рівномірно розподілялася в обмеженому мембраною просторі гранул або, рідше, мала незначні ущільнення. Безмембранні специфічні гранули в ще більшому ступені, ніж мембранні, варіювали за електронною щільністю та своїми розмірами; в окремих спостереженнях у саркоплазмі кардіоміоцитів спостерігалися лише „тіні” безмембранних гранул.

Розташування мембранних і безмембран-

них гранул у саркоплазмі кардіоміоцитів не визначало певного переважання їх типів у парануклеарній або субсарколемальній локалізаціях. Обидва типи гранул зустрічалися у різних ділянках саркоплазми, причому у більшості випадків вони об'єднувались у чітко угруповані кластери, по-різному віддалені від комплексу Гольджі. Кількість гранул у безпосередній близькості від комплексу Гольджі суттєво переважала над їх чисельністю в периферичних групах специфічних гранул. Досить часто в групах гранул спостерігалися мітохондрії з ультраструктурни-

ми ознаками помірної функціональної активності.

За даними кількісного ультраструктурного дослідження, найвища секреторна активність була характерною для міокарда лівого вушка; у правому вушку і вільній стінці лівого передсердя значення чисельної щільності специфічних гранул у середньому в 1,5 рази поступалися значенням лівого вушка; щільність гранул у міокарді міжпередсердної перегородки була більш ніж 4-разово зниженою у порівнянні з відповідним значенням у лівому вушку (рис. 2).

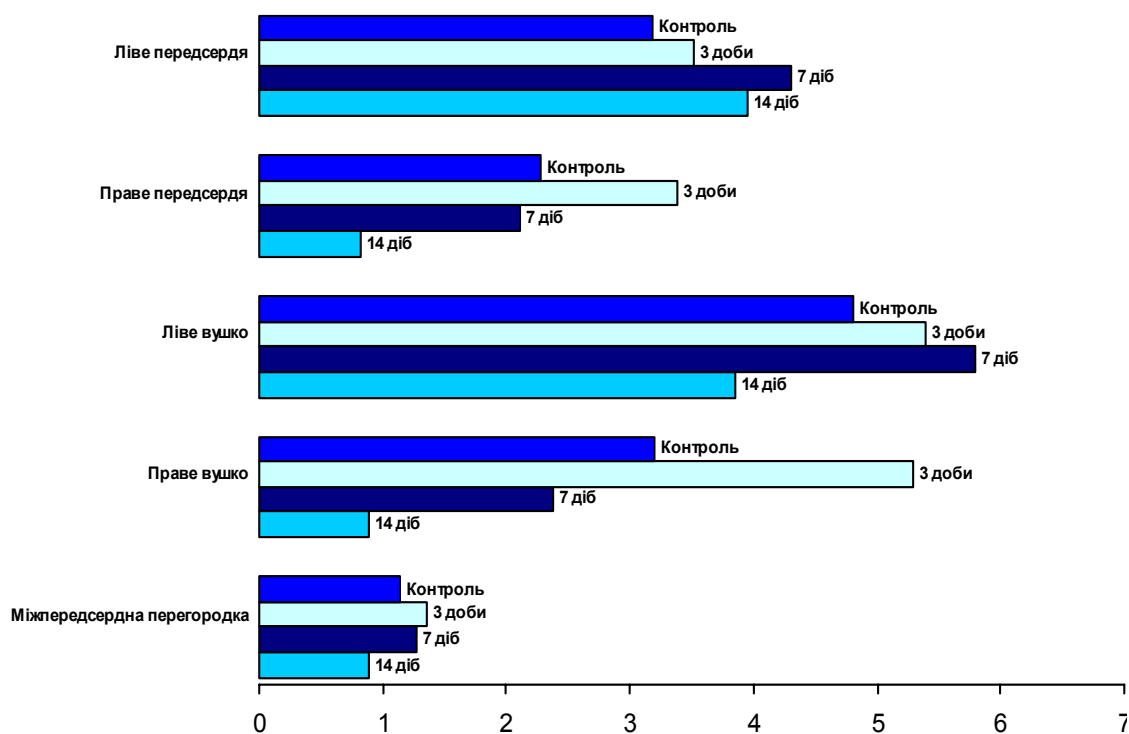


Рис. 2. Чисельна щільність специфічних передсердних гранул (мкм^{-3}) у ділянках передсердного міокарда через 3, 7 і 14 діб введення сиднокарба (5 мг/кг).

У групі щурів в умовах підгострої дії сиднокарба в дозі 5 мг/кг спостерігалася неодноразова реакція різних ділянок передсердного міокарда на патоморфологічні зміни. Зокрема, чисельна щільність специфічних гранул у міокарді вільної стінки правого передсердя і правого вушка достовірно зростала через 3 доби після початку експерименту, в той час як у складі лівого передсердя, лівого вушка і міжпередсердної перегородки статистично вагомих змін не виявлялося. На 7-му добу дії сиднокарба відзначалося суттєве зниження щільності гранул у ділянках правого передсердя, а наприкінці експерименту у зазначених ділянках відбувалося різке зменшення чисельної щільності специфічних гранул. Навпроти, у міокарді лівого передсердя через 7 діб від початку введення сиднокарба спостерігалася зростання секреторної активнос-

ті, яка зберігалася на достатньо високому рівні протягом другого тижня. У міокарді міжпередсердної перегородки істотних змін параметра не відзначалося.

Наведені зміни супроводжувались істотною дисоціацією характерних кластерів секреторних гранул: у переважній більшості спостережень гранули розташовувались поодинокі, на значній відстані від пластинчастого апарату серцевого міоцита й часто мали вигляд „тіней” (рис.3).

При дослідженні мікроскопічної структури нирок було виявлено, що протягом 1-го тижня підгострої дії сиднокарба у кірковій речовині зберігалися поодинокі інтактні ниркові тільця, проте більшість тілець зазнавали суттєвих змін. Судинні клубочки в центрі ниркового тільця склалися з капілярів, ендотеліальні клітини яких мали ядра овальної або сплющеної форми.

Приносна і виносна артеріоли клубочка були різко звуженими (рис. 4, 5). Порожнина капсули мала різко розширений просвіт, проте через 14 днів від початку введення сиднокарба просвіт капсули нефрону звужувався, а діаметр артеріол судинного клубочка зростав.

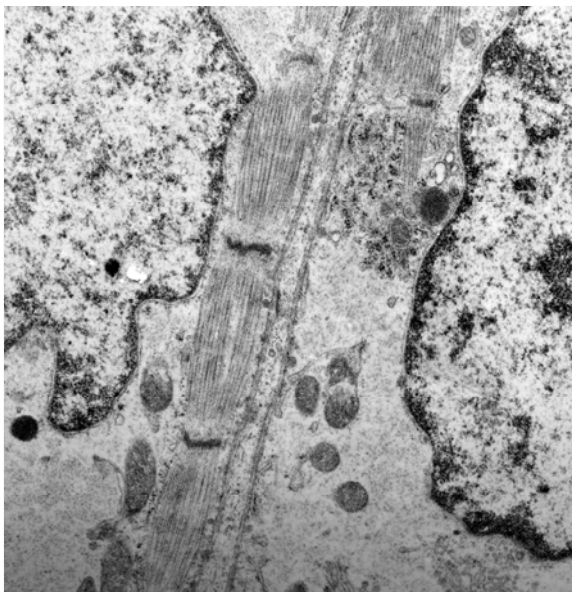


Рис. 3. Фрагмент скоротливого кардіоміоцита міокарда правого передсердя щура через 7 днів введення сиднокарба (5 мг/кг). Електронограма. $\times 5000$.

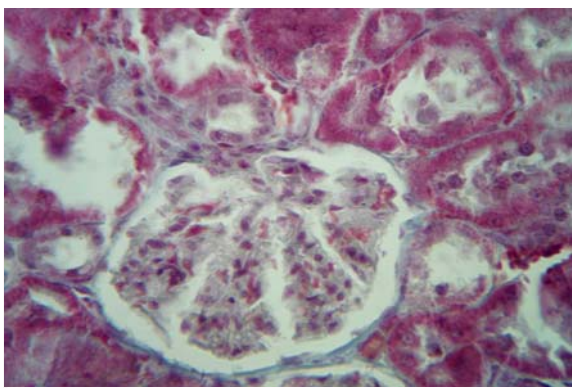


Рис. 4. Кіркова речовина нирки щура через 3 доби введення сиднокарба (5 мг/кг). Фарбування гематоксилином-еозином. $\times 600$.

Протягом всього періоду спостереження базальна мембрана, що оточувала капіляри ниркового клубочка, була неоднорідною і розподілялася нерівномірно. При дослідженні стану ниркових каналців було виявлено, що їх клітини в залежності від відділу нефрону були представлені призматичним, кубічним або плоским епітелієм. В кожному з випадків клітини каналцевого епітелію щільно прилягали одна до одної і мали ядра, розташовані поблизу базального полюсу. У межах кожного з відділів неф-

рону просвіт каналців втрачав рівномірність. Нирковий епітелій проксимальних каналців при фарбуванні гематоксилином-еозином був забарвлений дуже інтенсивно, але нерівномірно, цитоплазма набувала мутного вигляду. Переважно одноядерні клітини дистального відділу нефрону забарвлювалися значно менш інтенсивно (рис. 6).

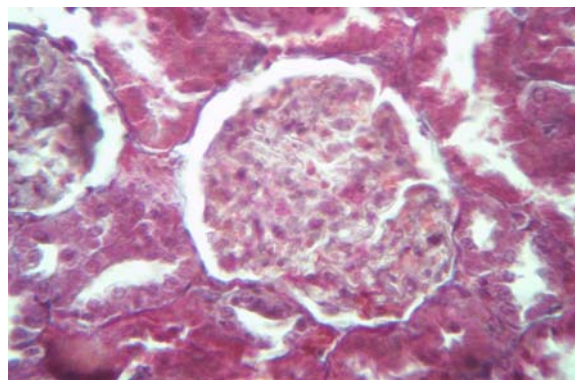


Рис. 5. Кіркова речовина нирки щура через 7 днів введення сиднокарба (5 мг/кг). Фарбування гематоксилином-еозином. $\times 600$.

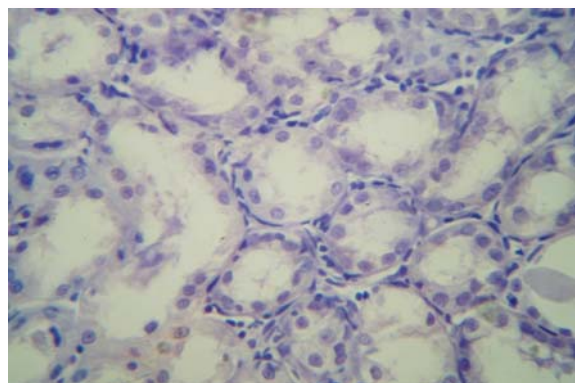


Рис. 6. Кіркова речовина нирки щура через 14 днів введення сиднокарба (5 мг/кг). Фарбування гематоксилином-еозином. $\times 900$.

У міжканалцевих просторах мозкової речовини виявлялася сполучна тканина у вигляді тонких прошарків колагенових волокон і поодиноких клітин фібробластичного ряду. Судини в інтерстиції нирок мали стінки звичайної товщини і складу. Епітелій збірних трубочок залишався інтактним.

Застосування аміназина (5 мг/кг) і сульпірида (100 мг/кг) на фоні дії сиднокарба на 3-ю добу експерименту не змінювало гістологічну картину міокарда, проте починаючи від 7-ї доби обумовлювало суттєву редукцію ознак інтерстиційного та периваскулярного набряку. У лівому передсерді відносний об'єм стромы міокарда через 3 доби підгострого введення досліджуваних препаратів статистично не відрізнявся

від контрольних значень. За тиждень експерименту статистично вагоме зростання параметра відзначалося у групі щурів в умовах

введення сиднокарба та у його сполученні з аміназином (рис. 7, 8).

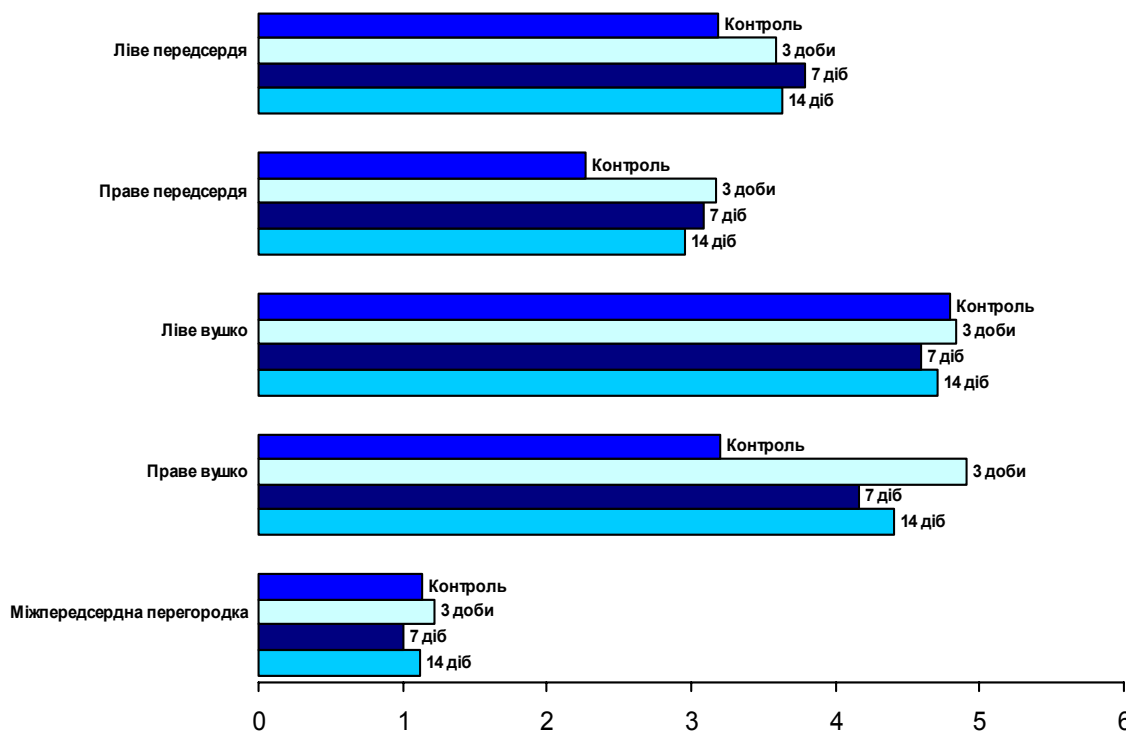


Рис. 7. Чисельна щільність специфічних передсердних гранул (mkm^3) у ділянках передсердного міокарда через 3, 7 і 14 днів введення сиднокарба (5 мг/кг) та аміназина (5 мг/кг).

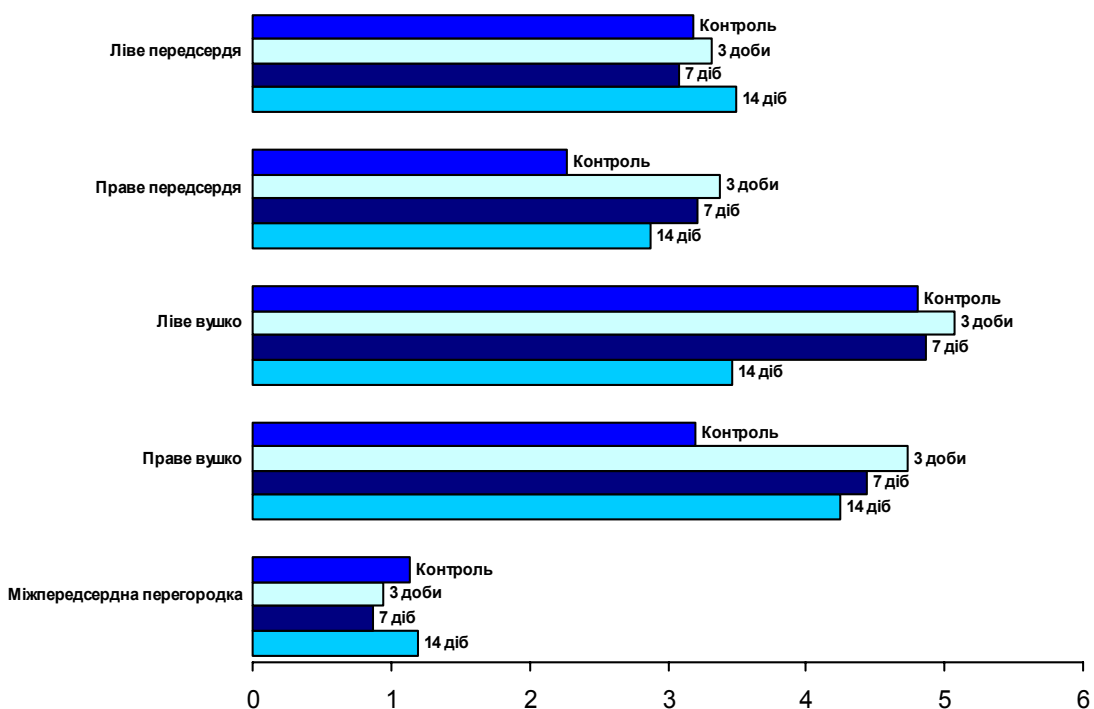


Рис. 8. Чисельна щільність специфічних передсердних гранул (mkm^3) у ділянках передсердного міокарда через 3, 7 і 14 днів введення сиднокарба (5 мг/кг) та сульпирида (100 мг/кг).

У групі щурів в умовах підгострої дії сиднокарба в дозі 5 мг/кг та аміназина в дозі 5 мг/кг чисельна щільність специфічних гранул у міокарді вільної стінки правого передсердя і правого вушка достовірно зростала через 3 доби після початку експерименту, в той час як у складі лівого передсердя, лівого вушка і міжпередсердної перегородки статистично вагомих змін не виявлялося. Подібна динаміка відзначалася також при введенні сиднокарба (5 мг/кг) та сульпирида (100 мг/кг). Слід зауважити, що ступінь зростання кількості передсердних гранул поступався такому при застосуванні сиднокарба без додаткового введення нейролептиків.

На 7-му добу експерименту чисельна щільність секреторних гранул залишалася на підвищеному рівні у всіх вивчених ділянках передсердь, за виключенням міжпередсердної перегородки. Наприкінці дослідження значення параметра у складі вільної стінки лівого передсердя, лівого вушка та міжпередсердної перегородки істотно не відрізнялись від контрольних значень, а у правому передсерді та правому вушку – достовірно перевищували рівень контрольної групи. Лише при застосуванні сиднокарба (5 мг/кг) та сульпирида (100 мг/кг) у міокарді лівого вушка чисельна щільність секреторних гранул поступалася контрольному значенню на 27,7% ($p < 0,05$).

Зазначені зміни супроводжувались зменшенням розмірів мітохондрій, хоча їх кількість, електронна щільність і структура крист не відрізнялися значною мірою від контрольної групи (рис. 9, 10).

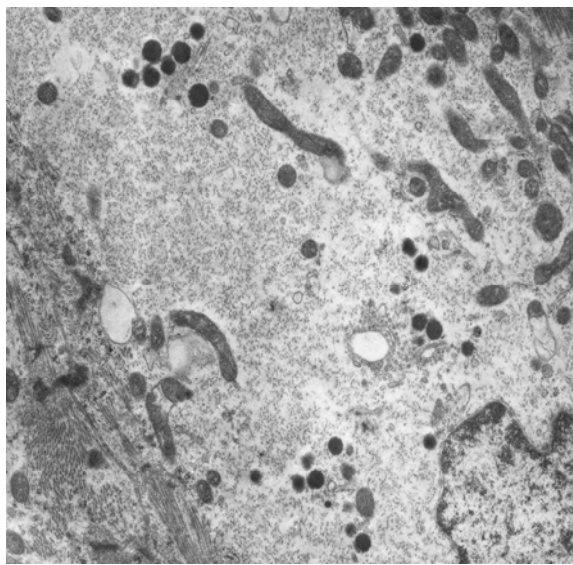


Рис. 9. Фрагмент скоротливого кардіоміоцита міокарда правого вушка серця щура через 7 днів введення сиднокарба (5 мг/кг) та аміназина (5 мг/кг). Електроннограма. $\times 4000$.

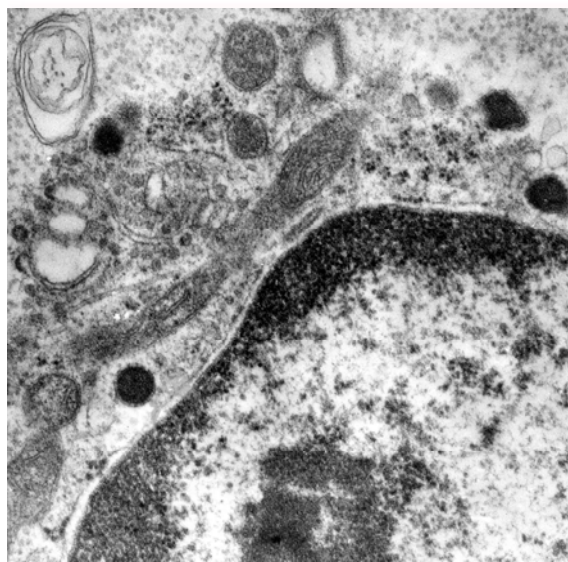


Рис. 10. Фрагмент скоротливого кардіоміоцита міокарда правого передсердя щура через 14 днів введення сиднокарба (5 мг/кг) та сульпирида (100 мг/кг). Електроннограма. $\times 9600$.

Також у саркоплазмі кардіоміоцитів зберігалася нормальна мембранна будова гранулярного ендоплазматичного ретикулуму і комплексу Гольджі. Секреторні гранули об'єднувались у характерні групи (кластери), але їх чисельність у більшості випадків була збільшеною. Крім того, у складі кожної групи спостерігалася підвищена кількість „тіней” гранул.

У складі нефронів в умовах введення сиднокарба у сполученні з нейролептиками більшість ниркових тілець мали помірно розширений просвіт капсули. Ендотеліоцити судинних клубочків залишалися без суттєвих змін. Приносна і виносна судини клубочка були помірно звуженими. Фільтраційна мембрана була однорідною і розподілялася відносно рівномірно (рис. 11-13).

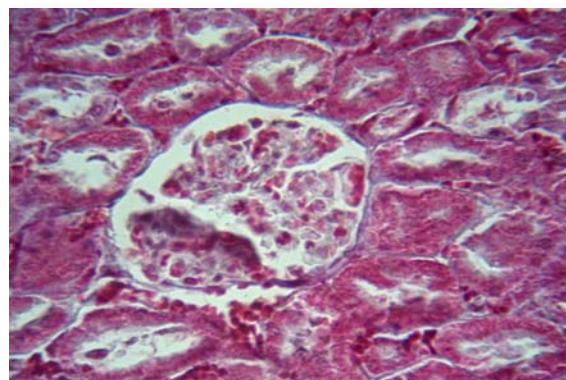


Рис. 11. Кіркова речовина нирки щура через 3 доби введення сиднокарба (5 мг/кг) та аміназина (5 мг/кг). Фарбування гематоксиліном-еозином. $\times 600$.

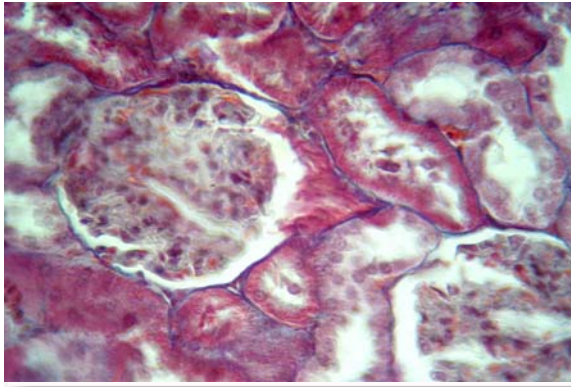


Рис. 12. Кіркова речовина нирки щура через 7 днів введення сиднокарба (5 мг/кг) та сульпирида (100 мг/кг). Фарбування гематоксилином-еозином. ×600.

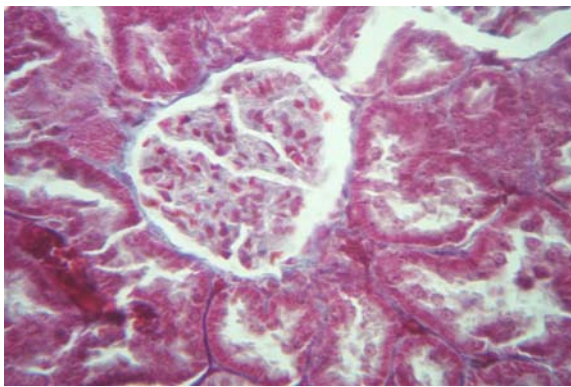


Рис. 13. Кіркова речовина нирки щура через 14 днів введення сиднокарба (5 мг/кг) та аміназина (5 мг/кг). Фарбування гематоксилином-еозином. ×600.

У межах кожного з відділів нефрону про-світ каналців не втрачав характерної рівномірності на жодному з етапів дослідження. Нирковий епітелій проксимальних каналців при фарбуванні гематоксилином-еозином був забарвлений інтенсивно і рівномірно, цитоплазма мала мутний вигляд. Переважно однопідрні клітини дистального відділу нефрону забарвлювалися значно менш інтенсивно. Компоненти мозкової речовини були без істотних патоморфологічних змін.

Літературні джерела

Автандилов Г. Г. Медицинская морфометрия : [руководство] / Г. Г. Автандилов. - М. : Медицина, 1990. - 384 с.

Барінов Е. Ф. Структурні детермінанти розвитку дилатаційної кардіоміопатії при експериментальному цукровому діабеті / Е. Ф. Барінов, О. М. Сулаєва, Н. М. Канана // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2009. - Т. 8, № 1. - С. 26-32.

Карупу В. Я. Электронная микроскопия / В.

Підсумок

Кількісна оцінка стану стромы міокарда визначила суттєву залежність виразності набряку інтерстицію від локалізації процесу при підгострій дії сиднокарба за умов її корекції за допомогою нейролептиків. Зокрема, експериментальне ушкодження міокарда за гіпоксичним типом, що спостерігається при введенні сиднокарба, найбільшою мірою виявляється у правому передсерді. При цьому протективна дія аміназина і сульпирида щодо розвитку інтерстиційного та периваскулярного набряку виявляється починаючи від 7-ї доби підгострої дії сиднокарба.

Через 14 днів підгострої дії сиднокарба спостерігаються ультраструктурні ознаки виснаження секреторного апарату кардіоміоцитів переважно у складі правого передсердя і правого вухка у сполученні з компенсаторними проявами у складі міокарда лівого вухка і лівого передсердя. Глибока декомпенсація секреторної функції кардіоміоцитів передсердь відбувається на тлі відокремлення від регуляторного впливу з боку комплексу Гольджі. При цьому відзначаються суттєві патоморфологічні зміни у складі судинного та епітеліального компонентів ниркових тілець, а також порушення тинкторіальних властивостей клітин каналцевого апарата більшості нефронів.

При введенні нейролептиків (аміназин в дозі 5 мг/кг і сульпирид в дозі 100 мг/кг) протягом першого тижня підгострої дії сиднокарба (5 мг/кг) спостерігається помірне підвищення чисельної щільності передсердних гранул у складі правого передсердя і правого вухка з подальшим збереженням секреторної активності кардіоміоцитів через 14 днів експерименту. При цьому у складі нирок відзначаються ознаки помірного підвищення фільтраційної та реабсорбційної активності більшості нефронів зі збереженням загальної тканинної структури кіркової і мозкової речовини.

Перспективи подальших розробок

Подальші дослідження пов'язані з вивченням змін кардіоміоцитів під дією сиднокарба та за умов протективної дії нейролептиків.

Я. Карупу. - К. : Вища школа, 1984. - 162 с.

Козлов В. О. Кровопостачання серця щура в нормі та при дії сиднокарба / В. О. Козлов, О. Л. Дроздов, О. С. Кошелєв [та ін.] // Морфологія. - 2008. - Т. II, № 4. - С. 20-23.

Лакин Г. Ф. Биометрия: учеб. пособие для биол. спец. вузов / Г. Ф. Лакин. - [4-е изд., перераб. и доп.]. - М. : Высшая школа, 1990. - 352 с.

Borg T. K. Interaction between cardiac myocytes and fibroblasts: in vivo and in vitro / T. K.

Borg, J. L. Hastings, C. A. Fix // *Microsc. Microanal.* – 2005. – Vol. 11, № 2. – P. 123-138.

Campese V. M. Neurogenic factors and hypertension in renal disease / V. M. Campese // *Kidney Int.* – 2000. – Vol. 57, Suppl. 75. – P. 52–56.

Caulfield J. B. Cardiac matrix alterations induced by adriamycin / James B. Caulfield, Vera Bittner // *Am. J. Pathol.* – 1988. – Vol. 133, № 2. – P. 298-305.

Kassiri Z. Myocardial extracellular matrix and its regulation by metalloproteinases and their inhibitors / Z. Kassiri, R. Khokha // *Thromb. Haemost.* – 2005. – Vol. 93. – P. 212–219.

Shirwany A. Extracellular matrix remodeling in hypertensive heart disease / A. Shirwany, K. T. Weber // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2006. – Vol. 48. – P. 97–98.

Твердохлеб И.В., Дроздов А.Л., Машталир М.А., Демченко Е.М. Морфологические особенности изменений миокарда и почки при действии сиднокарба и в условиях коррекции нейролептиками.

Резюме. Целью исследования было изучение состояния нефронов и предсердного миокарда крыс в условиях подострого действия сиднокарба и в его сочетании с аминазином и сульпиридом. В условиях подострого действия сиднокарба наблюдаются ультраструктурные признаки истощения секреторного аппарата кардиомиоцитов преимущественно в составе правого предсердия и правого ушка в сочетании с компенсаторными явлениями в составе миокарда левого ушка и левого предсердия. Глубокая декомпенсация секреторной функции кардиомиоцитов предсердий происходит на фоне отчуждения от регуляторного влияния со стороны комплекса Гольджи. При этом отмечаются существенные патоморфологические изменения в составе сосудистого и эпителиального компонентов почечных телец, а также нарушение тинкториальных свойств клеток канальцевого аппарата большинства нефронов. При введении нейролептиков (аминазин в дозе 5 мг/кг и сульпирид в дозе 100 мг/кг) на протяжении первой недели подострого действия сиднокарба (5 мг/кг) наблюдается умеренное повышение численной плотности предсердных гранул в составе правого предсердия и правого ушка с дальнейшим сохранением секреторной активности кардиомиоцитов через 14 суток эксперимента. При этом в составе почек отмечаются признаки умеренного повышения фильтрационной и реабсорбционной активности большинства нефронов с сохранением общей тканевой структуры коркового и мозгового вещества.

Ключевые слова: сердце, почка, специфические предсердные гранулы, сиднокарб, нейролептики.