

## ЗАКОНОМЕРНОСТИ КИНЕТИКИ РОСТА МАССЫ СЕРДЦА, КОМПЛЕКСА (ЛЖ + МЖП) И ПАРЕНХИМЫ МИОКАРДА В ПРЕНАТАЛЬНОМ И ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ КРЫС

Харьковский национальный медицинский университет (г. Харьков)

prof.zagoruykoGE@gmail.com

*«Все процессы в природе закономерно развиваются во времени»  
(акад. Н.М. Эмануэль, 1977 г.).*

**Связь публикации с плановыми научно-исследовательскими работами.** Данное исследование проведено в соответствии с тематикой НИР «Морфофункциональный стан органів і тканин експериментальних тварин та людини в онтогенезі в нормі та під впливом зовнішніх і внутрішніх чинників», № государственной регистрации 0117U003181.

**Вступление.** Возрастная морфология органов сердечно-сосудистой системы (ССС) представителей млекопитающих и человека активно исследуется уже на протяжении более 100 лет [1-3]. В последние годы интерес к данной проблеме обусловлен ростом частоты врожденных пороков развития органов ССС, кардиомиопатий, гипертонии разного генеза, высокой смертностью населения от ишемической болезни сердца и инфаркта миокарда [4,5]. Развитие органов ССС тесно коррелирует с процессами роста и старения целостного организма [6,7]. Для гистогенеза миокарда характерно единство процессов дифференциации, пролиферации и роста размеров кардиомиоцитов (КМЦ) [8]. **Дифференциация** приводит к образованию и накоплению в миокарде эмбрионов трех типов КМЦ: сократительных, секреторных и проводящих. **Пролиферация** является важнейшим фактором, определяющим увеличение количества КМЦ в эмбриональном сердце. **Гипертрофия** КМЦ способствует росту массы сердца в процессе онтогенеза организма. Исследование закономерностей гистогенеза органов ССС относится к актуальным фундаментальным и прикладным проблемам современной эмбриологии, гистологии и кардиологии. Кардиомиогенез активно исследуют морфологи в нашей стране и за рубежом [9-12]. Однако мало данных о **кинетики** роста массы сердца и его внутренних структур у крыс линии Вистар и НИСАГ [12,13]. Эти животные используются в медико-биологических экспериментах, в том числе как модель при исследовании биологических механизмов старения человека. **Кинетика** биологических процессов – относительно молодой раздел биологии, исследует закономерности развития **во времени** микро-макрообъектов от их молекулярного до организменного уровня. **Графики** кинетических зависимостей – наиболее информативная и наглядная форма представления результатов исследований биологических процессов. Однако, вместо «кинетики» ученые-морфологи чаще имеют дело с «динамикой» биологических процессов. Между этими понятиями имеются существенные различия. Термин «динамикой», как правило, применяют при описании ограниченного количества результатов экспериментов, которые оформлены в виде таблиц и/или гистограмм. Именно «динамика» структурно-функциональной организации органов ССС лабораторных животных и человека, широко представлена в современных морфологических публикациях [9,14,15]. **Онтогенез**, включающий эмбриональное и постнатальное развитие, является проявлением фундаментальных закономерностей функционирования во времени **гена** клеток и происходит на всех уровнях организации исследуемых биологических объектов.

**Цель работы.** На основе результатов проведенных органомерметрических и морфометрических измерений построить графики **кинетики** роста массы сердца, комплекса (левый желудочек + межжелудочковая перегородка) и паренхимы миокарда крыс линии Вистар до и после рождения животных.

**Объект и методы исследования.** В работе использованы крысы линии Вистар: 15-16 и 20-21 суточные эмбрионы, новорожденные, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40 и 45-ти суточные крысята. Всего 12 возрастных групп. Выбор данного интервала онтогенеза обусловлен тем, что в этот период в миокарде крыс происходят процессы пролиферации, дифференциации и созревания КМЦ [8,12]. В каждой возрастной группе было по 5-10 особей, в основном, из одного помета. Для дальнейшей работы отбирали крыс, у которых вес не отличался от среднего значения для группы животных на 10-15 %. При работе с крысами руководствовались принципами биоэтики, изложенными в Законе Украины «Про захист тварин від жорсткого поводження» (№ 1759 від 15.12.2009 р.). После проведения наркоза у крыс удаляли сердце, которое помещали в фильтр на лед для остановки сокращений. Обрезали сосуды, камеры сердца освобождали от сгустков крови. Сердца взвешивали – **тсog** (мг). Удаляли правый желудочек и предсердия. Определяли массу комплекса (межжелудочковая перегородка + левый желудочек) – **т(лж + мжп)** в мг. Из кусочков комплексов (лж + мжп) крыс разного возраста готовили срезы. При микроскопии (ув.1000<sup>x</sup>) срезов, с помощью окулярной сетки ( $N_0 = 225$ ), определяли объемную долю паренхимы миокарда **Vv пар** (%). Вычисляли средние значения показателей **тсog**, **т(лж + мжп)** и **Vv пар** для каждой возрастной группы крысят. Результаты органомерметрии обрабатывали методами статистики. Погрешность средних значений для **Vv пар** составила ( $\pm 0,30$  %).

**Результаты исследований и их обсуждение.** Беспорядочные сокращения сердца начинаются у эмбрионов крыс на 9-10 сутки, а ритмичные, которые обеспечивают полноценную циркуляцию крови в

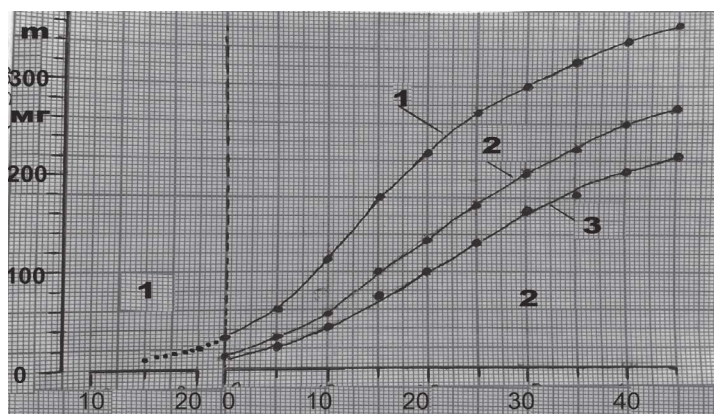


Рис. 1. Кинетика роста массы сердца (график 1), комплекса (лж+мжп) (график 2), паренхимы миокарда в комплексе (график 3) в процессе пренатального 1 и постнатального 2 развития крыс. По оси абсцисс – сутки развития. Вертикальная штриховая линия – время рождения крысят.

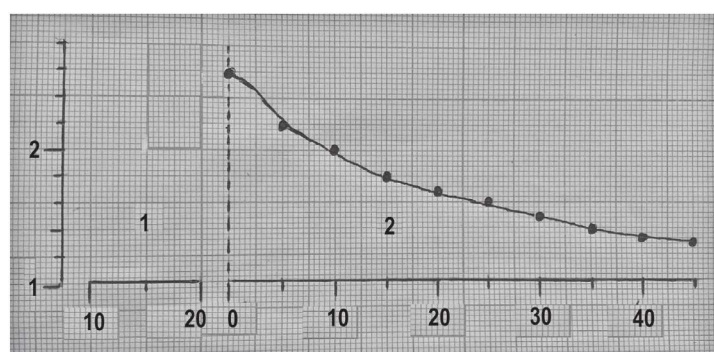


Рис. 2. Кинетика убыви цифровых значений величины соотношения  $m_{cor}/m(лж + мжп)$ . Остальные обозначения те же, что на рис. 1.

теле эмбриона – с 11-12 суток [8]. Доминирующая роль в сокращении сердца принадлежит его мышечной оболочке – миокарду. Поэтому наибольший интерес для морфологов представляют исследования закономерностей возрастных изменений миокарда комплекса (лж + мжп). На рис. 1 приведен график 1 кинетики роста масса сердца  $m_{cor}=f_1(t)$  крысят до и после рождения. Эмпирическая кривая 1 имеет вид вытянутой буквы «S». За 45 суток постнатального развития крысят масса сердца возросла в 12 раз, от  $30 \pm 5$  мг до  $360 \pm 20$  мг. **Первое** увеличение массы сердца в 2 раза от 30 до  $60 \pm 5$  мг произошло в интервале времени (1–5) суток. **Второе** увеличение массы сердца в 2 раза от 60 до  $116 \pm 10$  мг произошло в интервале времени (5–10) суток. **Третье** увеличение массы сердца в 2 раза от 116 до  $230 \pm 20$  мг про-

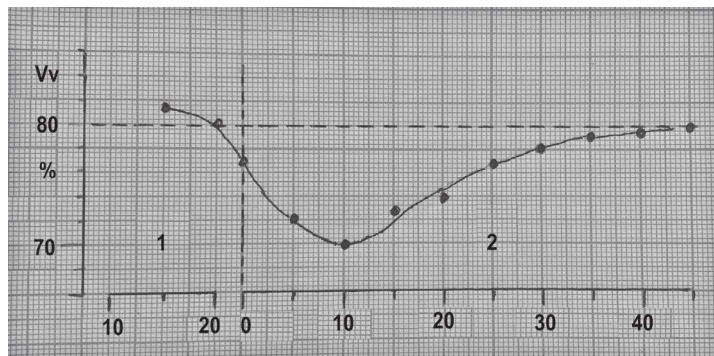


Рис. 3. Кинетика изменения относительного объема паренхимы миокарда в комплексе (лж + мжп) крысят разного возраста. По оси ординат – значения  $Vv_{par}$  (%). Остальные обозначения те же, что и на рис.1.

изошло в интервале времени (10–20) суток. **Четвертое** увеличение массы сердца в 2 раза от 230 до  $450 \pm 20$  мг произошло в интервале времени (20–60) суток после рождения крысят. Экстраполяция левой ветви графика 1 за пределы новорожденности позволила теоретически определить массу сердца у 15-16 и 20–21 суточных эмбрионов. Масса сердца оказалась равной соответственно (10–13) мг и (23–25) мг. На рис. 1 приведен график 2 кинетики роста массы комплекса  $m(лж + мжп)=f_2(t)$ . Эмпирическая кривая 2 также имеет вид вытянутой буквы «S». За 45 суток постнатального развития крысят абсолютная масса комплекса (лж+мжп) монотонно возросла в 24 раза от  $11,5 \pm 2$  мг (новорожденные) до  $279,4 \pm 25$  мг, а относительная масса увеличилась в 2 раза, от 38,5% до 77,6 %. Наиболее интенсивный рост массы (лж+мжп) происходит в течение первых 20 суток после рождения крысят, от 11,5 мг до  $135,3 \pm 15$  мг (почти в 12 раз). Затем скорость роста массы (лж+мжп) уменьшается. В интервале (20–45) суток цифровые значения  $m(лж+мжп)$  возросли всего в 2 раза, от 135,3 до  $279,4 \pm 20$  мг. На основе результатов определения массы сердца ( $m_{cor}$ ) и комплекса  $m(лж+мжп)$  крыс разного возраста, нами были произведены расчеты цифровых значений отношения  $m_{cor}/m(лж+мжп)$ . Полученные данные представлены на рис. 2. График имеет вид вогнутой кривой. Цифровые значения этого показателя монотонно убывают от 2,6 и асимптотически приближаются к величине 1,30 (45-ти суточные крысят). Полученные данные свидетельствуют о том, что в сердце крысят после рождения интенсивно развивается комплекс (лж+мжп) и увеличивается его масса. Комплекс (лж+мжп) состоит из трех оболочек: эндокарда, миокарда и эпикарда. Суммарная объемная доля эпикарда и эндокарда в норме не превышает 2–3% объема комплекса (лж+мжп). Следовательно, постнатальный рост комплекса (лж+мжп) обусловлен увеличением массы его мышечной оболочки – миокарда. В миокарде выделяют **паренхиму** (множество КМЦ) и **строму** (микроциркуляторное русло + соединительная и нервная ткани). Суммарный относительный объем паренхимы и стромы в миокарде равен 100%. Следовательно, увеличение объемной доли паренхимы ( $\uparrow$ ) одновременно сопровождается уменьшением объемной доли стромы ( $\downarrow$ ) и, наоборот. На рис. 3 приведен график кинетики изменения объемной доли паренхимы  $Vv_{par}$  (%) в миокарде эмбрионов и новорожденных крысят. **Левая** нисходящая ветвь графика свидетельствует об уменьшении  $Vv_{par}$  от 81,5 % (эмбрионы) до 77,0 % (новорожденные). Минимальное значение показателя  $Vv_{par}$  равное 70,0 % наблюдается в миокарде 10-ти суточных крысят. Уменьшение значений  $Vv_{par}$  сопровождается одновременным увеличением относительного объема стромы в миокарде от 19,5 % (15-ти суточные эмбрионы) до 30,0 % (10-ти суточные крысят). Представленные данные свидетельствуют о

том, що в міокарді комплексу (лж+мжп) ембріонів і новонароджених крысат походять активні процеси біосинтезу і збільшення вмісту структурних елементів стромы. Зростання компонентів стромы в міокарді крысат після народження описано в роботах [9,16]. Права висхідна гілка графіка 3 характеризує монотонне зростання цифрових значень  $Vv\ par$  в інтервалі часу  $t(10-45)$  днів. Впродовж цього часу значення  $Vv\ par$  збільшуються від 70,0 % (10-і дні) і асимптотично наближаються до 80,0 % (45-і дні). Морфометричні показники  $m(лж+мжп)$  і  $Vv\ par$  нами використані для визначення кінетики зростання абсолютної маси паренхіми міокарда  $m\ par = f_3(t)$  в комплексі (лж+мжп) у крысат різного віку. Розрахунки проводили за формулою:  $m\ par = m(лж+мжп) \times Vv\ par$ . На рис. 1 представлено графік 3 кінетики зростання абсолютної маси паренхіми міокарда в комплексі (лж+мжп) крысат різного віку. За 45 днів після народження крысат маса паренхіми в комплексі (лж + мжп) монотонно зросла в 25 разів, від  $8,9 \pm 2$  мг до  $223,5 \pm 20$  мг. Перше збільшення маси паренхіми в 2 рази від  $8,9$  до  $19,6 \pm 2$  мг відбулося в інтервалі часу (1-5) днів.

Друге збільшення маси паренхіми в 2 рази від  $19,6$  до  $40,5 \pm 3$  мг відбулося в інтервалі часу (5-10) днів. Третє збільшення маси паренхіми в 2 рази від  $40,5$  до  $100 \pm 20$  мг відбулося в інтервалі часу (10-20) днів. Четверте збільшення маси паренхіми в 2 рази від  $100$  до  $223,5 \pm 20$  мг відбулося в інтервалі часу (20-45) днів. Незважаючи на те, що впродовж перших 10 днів після народження в міокарді комплексу (лж+мжп) спостерігається суттєве зменшення значень  $Vv\ par$  ( $\downarrow$ ), а потім її збільшення ( $\uparrow$ ), абсолютна маса паренхіми  $m\ par$  в міокарді комплексу (лж+мжп) монотонно зростає протягом 45 днів постнатальної життя тварин.

**Висновки.** Проведені морфометричні дослідження свідчать про те, що в ранні терміни постнатальної життя крысат Вістар спостерігається неперервне монотонне зростання маси серця, комплексу (лж+мжп) і його паренхіми.

**Перспективи подальших досліджень.** Буде проведено комплексне морфометричне дослідження кінетики зростання розмірів і кількості КМЦ в паренхімі міокарда серця крыс лінії Вістар різного віку.

### Література

- Gavriush AS. Stroyeniye serdechno-sosudistoy i limfaticheskoy sistemy. V kn. Rukovodstvo po kardiologii. K.: MORION; 2008. 1424 s. [in Russian].
- Zhedenov VN. Legkiye i serdtse zhivotnykh i cheloveka. M.: Sovetskaya nauka; 1954. 206 s. [in Russian].
- Puzik VI, Kharkov AA. Vozrastnaya morfologiya serdechno-sosudistoy sistemy cheloveka. M.: Medgiz; 1948. 210 s. [in Russian].
- Roytberg GI. Vnutrenniye bolezni. Serdechno-sosudistaya sistema. M.: Binom-press; 2007. 856 s. [in Russian].
- Antonyuk OP, Hnateyko OZ, Prokochuk NM. Suchasny stan pryrodzhenykh vad rozvytku lyudyny. Visnyk probl. biol. i medytsyny. 2016; 3(130):12-9. [in Ukrainian].
- Frolkis VV, Muradyan HK. Eksperimentalnye puti prodleniya zhizni. L.: Nauka; 1988. 248 s. [in Russian].
- Frolkis VV. Stareniye serdtsa. Kardiologiya. 1991;1:8-10. [in Russian].
- Rumyantsev PP. Kardiomiotsity v protsessakh reproduksii, differentsirovki i regeneratsii. L.: Nauka; 1982. 288 s. [in Russian].
- Kozlov VA, Tverdokhlebov IV, Shponka IS, Mishalov VD. Morfologiya razvivayushchegosya serdtsa. Struktura, ultrastruktura, metabolizm. Dnepropetrovsk: DMA; 1995. 220 s. [in Russian].
- Leu M, Ehler E, Perriard JC. Characterisation of postnatal growth of the murine heart. Brain structure and Function. 2001;204:217-24.
- Prothero J. Heart weight as function of body weight in mammals. Growth. 1979;43:139-50.
- Zagoruyko GYe, Zagoruyko YuV. Morfometricheskyy analiz prenatalnogo i postnatalnogo sozrevaniya kardiomiotsitov krysa. Visnyk probl. biol. i med. 2017;2(136):290-3. [in Russian].
- Suslonova OV, Roshchevskaya IM, Rasputina AA. Morfometriya serdtsa zheludochkov krysa linii NISAG v period rannego postnatalnogo razvitiya. Izvestiya Komi nauchnogo tsentra UrO RAN. 2016;1(25):44-50. [in Russian].
- Gnatyuk MS, Tatarchuk LV, Prishlyak AM. Vikovi osoblivosti zmin yaderno-tsitoplazmatichnykh vidnoshen v kardiomiotsitakh sertsya doslidnykh tvarin. Tavrich. mediko-biol. vestnik. 2010;13(4):29-32. [in Ukrainian].
- Nepomnyashchikh LM, Lushnikova YeL, Nepomnyashchikh GI. Morfometriya i stereologiya gipertrofii serdtsa Novosibirsk: Nauka. 1986. 304 s. [in Russian].
- Zagoruyko GYe. Ranneye postnatal'noye razvitiye stromy miokarda krysa. Arkhiv anatomii, gistologii i embriologii. 1989;97(11):5-8. [in Russian].

### ЗАКОНОМІРНОСТІ КІНЕТИКИ ЗРОСТАННЯ МАСИ СЕРЦЯ, КОМПЛЕКСУ (ЛЖ + МЖП) І ПАРЕНХІМИ МІОКАРДА У ПРЕНАТАЛЬНОМУ І ПОСТНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ ЩУРІВ

Загоруйко Ю. В., Шмуліч О. В., Загоруйко Г. Є.

**Резюме.** Проведено морфометричне дослідження зростання маси серця, комплексу (лівий шлуночок + міжшлуночкова перегородка) і паренхіми міокарда ЛШ до та в ранні терміни після народження щурів лінії Вістар. Встановлено, що протягом 45 днів постнатального життя щурят маса серця збільшується в 12 разів, від  $30 \pm 5$  мг до  $360 \pm 20$  мг, маса (лж+мжп) збільшується в 24 рази від  $11,5 \pm 2$  мг до  $279,4 \pm 25$  мг і маса паренхіми міокарда в (лж+мжп) зростає в 25 разів, від  $8,9 \pm 2$  мг до  $223,5 \pm 20$  мг.

**Ключові слова:** щури Вістар, онтогенез, серце, лівий шлуночок, міжшлуночкова перегородка, паренхіма міокарда.

### ЗАКОНОМЕРНОСТИ КИНЕТИКИ РОСТА МАССЫ СЕРДЦА, КОМПЛЕКСА (ЛЖ + МЖП) И ПАРЕНХИМЫ МИОКАРДА В ПРЕНАТАЛЬНОМ И ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ КРЫС

Загоруйко Ю. В., Шмулич А. В., Загоруйко Г. Е.

**Резюме.** Проведено морфометрическое исследование роста массы сердца, комплекса (левый желудочек + межжелудочковая перегородка) и паренхимы миокарда до и после рождения крыс. Установлено, что за 45 суток постнатальной жизни крысат масса сердца увеличивается в 12 раз, от  $30 \pm 5$  мг до  $360 \pm 20$  мг, масса комплекса (лж+мжп) возрастает в 24 раза от  $11,5 \pm 2$  мг до  $279,4 \pm 25$  мг и масса паренхимы миокарда в комплексе (лж+мжп) возрастает в 25 раз, от  $8,9 \pm 2$  мг до  $223,5 \pm 20$  мг.

**Ключевые слова:** крысы Вистар, онтогенез, сердце, левый желудочек + межжелудочковая перегородка, паренхима миокарда.

**REGULARITIES OF THE KINETICS OF GROWTH OF THE HEART MASS, LEFT VENTRICLE AND PARENCHYMA OF MYOCARD PRENATAL AND POSTNATAL ONTOGENESIS OF RATS**

**Zagoruyko Yu. V., Shmulich A. V., Zagoruiko G. E.**

**Abstract.** Wistar rats were used: 15-16 and 20-21 diurnal embryos, newborns, 5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45 day-old rats. Only 12 age groups. In each age group there were 5-10 individuals, mostly from the same litter. For further work, rats with body weight not exceeding 10-15% of the mean value for a group of animals were selected. After anesthesia in the rats, the heart was removed, which was placed in a filter on the ice to stop the heartbeat. The vessels were cut off, the chambers of the heart were released from blood clots. Isolated hearts were weighed (mcor, mg). Then, the atria were removed and the mass of the left ventricular wall was determined with an interventricular septum (ml, mg). From slices of LV of rats of different age half-thin sections were prepared. With microscopy of stained sections (1000x), the volume fraction (relative volume) of myocardial parenchyma (Vvpar, %) was determined using an ocular mesh (No = 225). It is established that the growth mass of the heart  $m_{cor} = f_1(t)$  of the rat before and after birth has the form of an elongated letter "S". For 45 days postnatal development of the rat, the heart mass increased 12 times, from  $30 \pm 5$  mg to  $360 \pm 20$  mg. The graph of the kinetics of the growth of the LV mass  $m_{lv} = f_2(t)$  also has the form of an elongated letter "S". For 45 days of postnatal development of rats, the absolute mass of LV increased monotonically 24 times from  $11.5 \pm 2$  mg (newborns) to  $279.4 \pm 25$  mg, and the relative mass of the left ventricle increased by 2 times, from 38.5% to 77.6%. Morphometric indices mL and Vvpar were used to determine the growth kinetics of the absolute mass of the myocardial parenchyma  $m_{par} = f_3(t)$  in the left ventricle of the rat heart of different ages. Calculations were carried out according to the formula:  $m_{par} = mL \times Vvpar$ . It was found that for 45 days of postnatal development of rats, the mass of myocardial parenchyma in the LV increased monotonically 25 times, from  $8.9 \pm 2$  mg to  $223.5 \pm 20$  mg. Consequently, in the early periods of ontogeny of Wistar rats, monotonous growth of the mass of the heart, left ventricle and parenchyma of the myocardium of the LV is observed.

**Key words:** Wistar rats, ontogeny, heart, left ventricle (LV), left ventricular parenchyma.

*Рецензент – проф. Дубінін С. І.  
Стаття надійшла 10.05.2018 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2018-2-144-90-95

УДК 632.95.024:591.145:591.366

*Рашківська І. О., Корнута Н. О.*

**ДОСЛІДЖЕННЯ ВПЛИВУ ЗЕТА-ЦИПЕРМЕТРИНУ В ПРЕ- ТА ПОСТНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ НА ФІЗИЧНИЙ РОЗВИТОК ЩУРЯТ**

**Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки**

**імені академіка Л.І. Медведя**

**Міністерства охорони здоров'я України (м. Київ)**

**rashkivskainna@gmail.com**

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** Робота виконана в рамках НДР ДП «Науковий центр превентивної токсикології, харчової та хімічної безпеки імені академіка Л.І. Медведя Міністерства охорони здоров'я України» за темою «Наукове обґрунтування сучасних нормативних вимог до застосування пестицидів і агрохімікатів: прогнозування віддалених ефектів дії (канцерогенної, мутагенної, тератогенної активності, репродуктивної токсичності, хронічних інтоксикацій)»; № державної реєстрації 0108U007458.

**Вступ.** На сьогоднішній день у всьому світі у частини дітей відзначається порушення фізичного розвитку в постнатальному періоді. Серед причин цих порушень може бути вплив різних фізичних, біологічних та хімічних факторів на систему «мати-плід» [1-4].

Особливе занепокоєння викликає вплив хімічних речовин, зокрема пестицидів. Відомо, що деякі пестициди можуть долати трансплацентарний бар'єр, та чинити шкідливу дію на розвиток плоду [5,6].

Фізичний розвиток є одним з інтегративних показників стану організму, біологічної зрілості всіх його

систем. Під фізичним розвитком розуміють комплекс морфофункціональних властивостей організму, обумовлений динамічним процесом зростання. Спостереження за його розвитком у постнатальному періоді дозволяють виявити індивідуальні особливості. Ці спостереження включають дослідження зовнішнього вигляду, маси тіла, лінійних та об'ємних розмірів протягом вікових змін при умові оптимального задоволення поживних інгредієнтів і сприятливих умовах навколишнього середовища [7-9].

При впливі різноманітних негативних факторів, в тому числі і пестицидів, на організм, що розвивається, його фізичний розвиток може затримуватися, що в подальшому призводить до непередбачуваних наслідків, зокрема морфологічних і функціональних змін в організмі [10,11].

Вплив пестицидів, зокрема синтетичних піретроїдів, на фізичний розвиток нащадків досліджено недостатньо, тому це є актуальним завданням токсикології на сучасному етапі. Головним джерелом інформації про можливі негативні наслідки такого впливу є результати, отримані в експериментах на лабораторних тваринах.