

УДК 616.12 + 616.379-008.64

Т.І.Микулець,

О.Я.Жураківська

ДВНЗ "Івано-Франківський
національний медичний університет",
м. Івано-ФранківськСТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА
СЕКРЕТОРНИХ ПЕРЕДСЕРДНИХ
КАРДІОМІОЦИТІВ НА 28-МУ ДОБУ
СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ЦУКРОВОГО
ДІАБЕТУ**Ключові слова:** цукровий діабет,
стрептозотоксин, щурі,
секреторний передсердний
кардіоміоцит.**Резюме.** Метою роботи є встановлення особливостей структурної перебудови секреторних передсердних кардіоміоцитів на 28-му добу перебігу стрептозотоксичного ЦД. Цукровий діабет моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотоксину (6 мг на 100г маси тіла). Забирали матеріал на 28-му добу експерименту. У дослідженні використали електронно-мікроскопічний метод. Встановлено, що стрептозотоксичний ЦД призводить до перебудови внутрішньоклітинних органел, які відповідають за синтез і секрецію ПНУП, а саме: гіпертрофії і гіперплазії комплексу Гольджі, розширення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, збільшення кількості і об'ємної щільності СГ. Слід зазначити, що відбувається перерозподіл різних типів СГ у відповідь на гіперглікемію, при цьому значно збільшується об'ємна щільність дифундуючих СГ, що вказує на посилення процесів виведення ПНУП із клітини.**Вступ**

Через зростаюче поширення та тяжкі ускладнення цукровий діабет є однією з найбільш актуальних проблем клінічної медицини [4].

Частота розвитку серцево-судинної патології серед хворих на цукровий діабет (ЦД) займає одне з провідних місць [7,8,9]. Ураження серця і судин діагностовано в 50-80% хворих на ЦД, а при тривалому його перебігу - у 100%. Ризик смерті від інфаркту міокарда або іншої судинної катастрофи у хворих на ЦД чоловіків в 4-5 разів, а у жінок - в 5-7 разів більший, ніж у інших людей [9]. Артеріальна гіпертензія зустрічається майже в три рази частіше у хворих із ЦД 2-го типу, ніж в осіб, що не хворіють на ЦД, а також, є розповсюдженим захворюванням серед пацієнтів з ЦД 1 типу. ЦД та артеріальна гіпертензія є додатковими факторами, які сприяють розвитку атеросклерозу та серцево-судинних захворювань [8]. Поєднання ЦД та АГ поправу можна охарактеризувати як "смертельний дует". Цьому сприяє та обставина, що дані захворювання мають спільні органи-мішені, до яких відносять серце та судини [5]. У сучасній науковій літературі є багато даних про ендокринні ефекти передсердного натрійуретичного пептиду (ПНУП), зокрема його участь у регуляції гомеостазу. Даний пептид є антагоністом системи ренін-ангіотензин-альдостерон, що активується при цукровому діабеті [6, 11]. Під впливом ПНУП знижується синтез альдостерону клубочковою зоною надниркових залоз, здійснюється гальмівний вплив на секрецію

реніну юктагломерулярним комплексом нирок, що, зрештою, проявляється вазодилатацією. Згідно з рекомендаціями Європейського товариства кардіологів (ESC, 2008), Української асоціації кардіологів є докази на користь використання ПНУП для діагностики, визначення тяжкості, прийняття рішення про госпіталізацію або виписки та ідентифікації пацієнтів з ризиком клінічних випадків.

Морфологічні аспекти стану ендокринного серцевого апарату при ЦД вивчені недостатньо.

Мета дослідження

Встановити особливості структурної перебудови секреторних передсердних кардіоміоцитів на 28 добу перебігу стрептозотоксичного ЦД.

Матеріал і методи

Матеріалом для дослідження послужили шматочки вушок серця 10-ти білих щурів-самців лінії Вістар масою 160-220г, які були поділені на 2 групи (по 5 тварин): контрольну та експериментальну. Цукровий діабет моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотоксину (6 мг на 100 гр маси тіла) розчиненого у цитратному буфері, контрольній групі тварин у еквівалентній дозі внутрішньоочеревинно вводили 0,1 М цитратний буфер з рН 4,5. Розвиток цукрового діабету контролювали за щоденним визначенням глюкози в крові, яку вимірювали із краплі крові хвостової вени за допомогою тест-смужок на глюкометрі фірми "AccuChoc" (Німеччина). Забирали матеріал на 28 добу експе-

рименту. Використали гістологічний та електронномікроскопічний методи дослідження. Визначали кількість та об'ємну щільність секреторних гранул.

Морфометрію здійснювали на електронограмах за допомогою програмного ImageJ v. 1.47 (NIH, USA, <http://imagej.nih.gov/ij>) NIH USA "Image J" в ручному режимі із урахуванням збільшень. Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою статистичного пакету StatSoft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 6.

Обговорення результатів дослідження

На 28-му добу експериментального ЦД рівень глюкози в крові зростає до $15,42 \pm 1,34$ ммоль/л (контроль - $2,12 \pm 0,56$ ммоль/л, $p < 0,001$). У секреторних передсердних кардіоміоцитах електронномікроскопічно виявлено просвітлення саркоплазми, набряк міофібрил та міофіламентів. Сарколема розпушена, місцями утворює інвагінації всередину клітини.

Вставні диски зберігають ступінчастість ходу, проте в інших місцях зруйновані (рис. 1а). Спостерігаємо набряк ядер, згруповування гетерохроматину в грудки та конденсацію його вздовж внутрішньої поверхні ядерної оболонки. Перинуклеарний простір розширений, каріолема утворює пальцеподібні випини. Біля ядра виявляється гіпертрофований і гіперплазований комплекс Гольджі. Диктіосоми останнього нерідко можна спостерігати між міофібрилами на периферії кардіоміоцитів. Z-лінії міофібрил потовщені, фрагментовані. Місцями спостерігаємо лізис міофібрил. По всій саркоплазмі, особливо у підсарколемальному просторі, виявляємо мітохондрії з просвітленим матриксом та розпадом гребенів

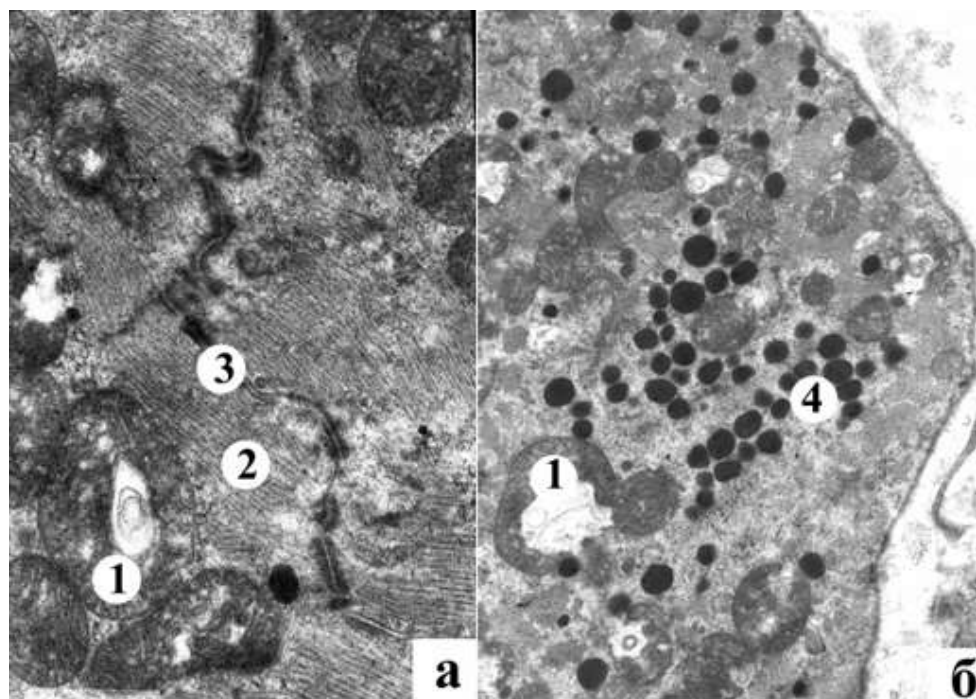


Рис. 1. Ультраструктурні зміни секреторних передсердних кардіоміоцитів правого вуха на 28 добу перебігу стрептозототинного ЦД. Зб.: а) 16000, б) 8000.

Позначення: 1 - мітохондрії, 2 - міофібрили, 3 - вставні диски, 4 - секреторні гранули.

(див. рис. 1). Саркоплазма секреторних передсердних кардіоміоцитів помірно електронно-оптичної щільності. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, з нерівними контурами. Рибосоми вільно розміщені в цитоплазмі, подекуди утворюють полісоми.

Слід зазначити, що у контрольної групи тварин електронно-мікроскопічно ми, як і інші автори [3], розрізняли 3 типи секреторних гранул (СГ): 1-й тип (молоді) характеризується матриксом високої електронної щільності, який оточений мембраною під якою міститься світлий обідок; 2-й тип (зрілі СГ) має менш електронно-щільний матрикс, мембрану, проте підмембранний обідок відсутній

- це зрілі структури; 3-й тип (дифундуючі) має помірної щільності матрикс, зовнішня мембрана в них відсутня, а периферія розмита. Інколи контури дифундуючих СГ розмиті, деякі з них набувають форми півмісяця.

На 28 добу розвитку стрептозототинного діабету виявляємо СГ різних типів між міофібрилами, біля ядра, та найбільше їх виявляється у підсарколемальному просторі (див. рис. 1б). Чисельність СГ у правому і лівому вуску достовірно збільшуються, порівняно з показниками контролю. У правому вуску спостерігаємо значне збільшення об'ємної щільності СГ, здебільшого за рахунок молодих і дифундуючих (див.

Таблиця

Об'ємна щільність секреторних гранул при експериментальному ЦД

	Типи гранул	Контроль	28 доба ЦД
Праве вушко	1-го	1,88±0,09	3,74±0,12*
	2-го	3,52±0,18	4,98±0,17*
	3-го	3,13±0,19	5,46±0,21*
Ліве вушко	1-го	0,89±0,08	1,02±0,08
	2-го	1,31±0,09	1,23±0,11
	3-го	1,97±0,12	3,25±1,14*

Примітка: * $p < 0,05$ – достовірна різниця між показниками ЦД і контролю.

табл.). У лівому вушку достовірно збільшується об'ємна щільність СГ 3-го типу (див. табл.). Як бачимо із даних морфометрії у правому і лівому вушках значно збільшується об'ємна щільність СГ 3-го типу, що вказує на посилені процеси виведення ПНУП із клітини. Такі зміни, з однієї сторони, очевидно пов'язані із підвищенням у крові рівня контрінсулярних гормонів [1, 2], з іншої, з активацією ренін-ангіотензинової системи. Так, у дослідженнях *in vivo* у щурів із стрептозоточиновим ЦД виявлено внутрішньокардіальне збільшення рівнів ангіотензину II і рецепторів до нього, які прямопропорційно корелювали із наростанням ознак клітинної смерті в кардіоміоцитах [10]. Встановлено, що активація локальної ренін-ангіотензинової системи при стрептозоточиновому діабеті поглиблює процеси переокисного окислення ліпідів, і таким чином, викликає загибель кардіоміоцитів шляхом апоптозу і некрозу [12]. Іншими авторами доведено, що ангіотензин II впливає на продукцію колагену фібробластами серця дорослих щурів [13].

Висновки

Таким чином, стрептозоточиновий ЦД на 28-му добу у передсердних секреторних кардіоміоцитах призводить до перебудови внутрішньоклітинних органел, які відповідають за синтез і секрецію ПНУП, а саме: гіпертрофії і гіперплазії комплексу Гольджі, розширення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, збільшення кількості і об'ємної щільності СГ. Слід зазначити, що іде перерозподіл різних типів СГ у відповідь на гіперглікемію, при цьому значно збільшується об'ємна щільність дифундуючи СГ, що вказує на посилення процесів виведення ПНУП із клітини.

Перспективи подальших досліджень

Планується дослідження гісто-ультраструктури секреторних передсердних кардіоміоцитів у пізні терміни перебігу стрептозоточинового ЦД, а також, проведення медикаментозної і немедикаментозної терапії виникаючих пошкоджень.

Література. 1. Боровкова О.С. Питання патогенезу діабетичних ангіопатій / О.С. Боровкова, А. Г. Іфтодій // Буковинський медичний вісник. - 2006. - Т. 10. - № 2. - С. 132-135. 2. Ефимов А. Диabeticские ангиопатии: этиология и патогенез / А. Ефимов., Н. Зуева, Н. Скробонская // Ліки. - 2004. - №11. - С.36-38. 3. Жураківська О.Я. Ультраструктурний стан міоендокринних клітин серця в нормі / О.Я. Жураківська // Галицький лікарський вісник. - 2003. - № 2. - С. 91-93. 4. Куш О.О., Матусяк Б.М., Федоренко В.П. Цукровий діабет. Визначення, термінологія, класифікація, патогенез ускладнень (частина I) // Вісник Вищої медичної освіти. - С.39. 5. Масляева Л.В., Резник Л.А., Коваль С.Н., Крахмалова Е.О., Старченко Т.Г. Особенности ремоделирования сердца и сосудов у больных гипертонической болезнью и сахарным диабетом 2 типа // Український терапевтичний журнал. - 2005. - №3. - С.62. 6. Мішалов В.Д. Стан секреторного апарату передсердних кардіоміоцитів щура у різних ділянках передсердь // Морфологія. - 2007. - Том I. - №1. - С.94. 7. Соколова Л.К. Стан вільних судин, ліпідного обміну і рівень фібриногену у хворих на цукровий діабет та ішемічну хворобу серця // Ендокринологія. - 2002. - Т.7, №1. - С.124. 8. Соколова Л.К. Комплексная терапия больных с сердечно-сосудистой патологией и сахарным диабетом // Практична ангіологія. - 2009. - №1 (20). - С.25. 9. Тимченко А.Н. Поширеність серцево-судинної патології серед хворих на цукровий діабет (дані регіональних реєстрів) // Профилактическая эндокринология. - 2009. - №3(21). - С.51-54. 10. Bojestig M., Nystrom F.H., Arnqvist H. et al. The renin-angiotensin-aldosterone system is suppressed in adults with type 1 diabetes / M.Bojestig, F.H. Nystrom, H. Arnqvist et al. // J Renin Angiotensin Aldosterone System. - 2000. - №1. - P.353. 11. Dietz J.R. Mechanisms of atrial natriuretic peptide secretion from the atrium / J.R. Dietz // Cardiovascular Research. - 2005. - 68(1). - P.8-17. 12. Fiordaliso F., Li B., Latini R. et al. Myocyte death in Streptozotocin-induced diabetes in rats in angiotensin II-dependent / F. Fiordaliso, B. Li, R. Latini et al. // Lab Invest. - 2000. - №80. - P.513-527. 13. Lijnen P.J., Petrov V.V., Fagard R.H. Induction of cardiac fibrosis by angiotensin II / P.J. Lijnen, V.V. Petrov, R.H. Fagard // Methods Find Exp Clin Pharmacol. - 2000. - №22. - P.709.

СТРУКТУРНА ПЕРЕСТРОЙКА СЕКРЕТОРНИХ ПЕРЕДСЕРДНИХ КАРДИОМИОЦИТІВ НА 28-Е СУТКИ СТРЕПТОЗОТОЧИНОВОГО САХАРНОГО ДІАБЕТА

Т.И. Мукулец,

Резюме. Целью работы является установление особенностей структурной перестройки секреторных предсердных кардиомиоцитов на 28-е сутки течения стрептозоточинового СД. Сахарный диабет моделировали однократным внутривенным введением стрептозоточина (6 мг на 100г массы тела). Забирали материал на 28-е сутки эксперимента. В исследовании использовали электронно-микроскопический метод. Установлено, что стрептозоточиновый СД приводит к перестройке внутриклеточных органелл, ответственных за синтез и секрецию ПНУП, а именно: гипертрофии и гиперплазии комплекса Гольджи, расширению цистерн гранулярной эндоплазматической сети, увеличению количества и объемной плотности секреторных гранул (СГ). Следует

отметить, что происходит перераспределение различных типов СГ в ответ на гипергликемию, при этом значительно увеличивается объемная плотность диффундирующих СГ, что указывает на усиление процессов выведения ПНУП из клетки.

Ключевые слова: сахарный диабет, стрептозоточин, крысы, секреторный предсердный кардиомиоцит.

**STRUCTURAL REORGANIZATION OF SECRETORY
ATRIAL CARDIOMYOCYTES ON THE 28TH DAY OF
STREPTOZOTOCIN - INDUCED DIABETES**

T.I. Mykulets, O.Ya.Zhurakovska

Abstract. The aim of the study is to establish the structural changes of secretory atrial cardiomyocytes on the 28th day of streptozotocin - induced diabetes. Diabetes was modeled by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (6 mg per 100 g of body weight). The material was taken on the 28th day of experiment. In this study electron microscopic method was used.

We find that streptozotocin - induced diabetes leads to restructuring of intracellular organelles which are responsible for the synthesis and secretion of ANP, namely to hypertrophy and hyperplasia of Golgi complex, expansion of cisterns of granular endoplasmic reticulum, an increased number and volume density of secretory granules (SG). It should be noted that there is a redistribution of different types of SG in response to hyperglycemia, with greatly increased bulk density of diffusing SG, indicating the strengthening of ANP excretion from the cell.

Key words: diabetes, streptozotocin, rats, secretory atrial cardiomyocytes.

**Higher State Educational Establishment of Ukraine
“Ivano-Frankivsk National Medical University”**

Clin. and experim. pathol. - 2016. - Vol.15, №2 (56).ч.2.-P.49-52.

Надійшла до редакції 28.04.2016

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© Т.І.Микулець, О.Я.Жураківська, 2016