

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

Гнатюк М.С., Пришляк А.М., Гнатюк Р.М.

ЗМІНИ СЕКРЕТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ПЕРЕДСЕРДНИХ КАРДІОМІОЦИТІВ ПРИ ТОКСИЧНИХ УРАЖЕННЯХ МІОКАРДА

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського

ЗМІНИ СЕКРЕТОРНОЇ АКТИВНОСТІ ПЕРЕДСЕРДНИХ КАРДІОМІОЦИТІВ ПРИ ТОКСИЧНИХ УРАЖЕННЯХ МІОКАРДА – Тривала дія хлориду кадмію на організм супроводжується дистрофічними та некробіотичними змінами кардіоміоцитів, інфільтрацією та судинними розладами, перебудовою секреторної функції серцевих м'язових клітин передсердь. При введенні хлориду кадмію в дозі 3 мг/кг секреторна активність серцевих м'язових клітин передсердь підвищується, а при дозі в 6 мг/кг супроводжується суттєвим зниженням відносних об'ємів секреторних гранул в передсердних кардіоміоцитах, порушеннями їхнього структурного гомеостазу, ознаками виснаження гормональної активності серця.

ИЗМЕНЕНИЯ СЕКРЕТОРНОЙ АКТИВНОСТИ ПРЕДСЕРДНЫХ КАРДИОМИОЦИТОВ ПРИ ТОКСИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЯХ МИОКАРДА – Продолжительное воздействие хлорида кадмия на организм сопровождается дистрофическими и некробиотическими изменениями кардиомиоцитов, инфильтрацией и сосудистыми расстройствами, перестройкой секреторной функции сердечных мышечных клеток предсердий. При введении хлорида кадмия в дозе 3 мг/кг секреторная активность сердечных мышечных клеток предсердий повышается, а при дозе 6 мг/кг сопровождается существенным снижением относительных объемов секреторных гранул в предсердных кардиомиоцитах, нарушениями его структурного гомеостаза, признаками истощения гормональной активности сердца.

CHANGES OF SECRETORY ACTIVITY OF THE ATRIAL CARDIOMYOCYTES UNDER TOXIC DAMAGES OF MYOCARDIUM – Long influence of cadmium chloride is accompanied by dystrophic and necrotic changes of the cardiomyocytes, infiltration and vessel disturbances, as well as by rebuilding of secretory function of heart muscular cells of atria. Secretory activity of cardiomyocytes is increased during the toxic damage of myocardium by cadmium chloride in dose 3 mg/kg. Relative volume of secretory granules decreases essentially and their structure disturbs, hormonal activity of the heart is exhausted when the dose is 6 mg/kg.

Ключові слова: секреторна активність, кардіоміоцити передсердь, токсичні ураження.

Ключевые слова: секреторная активность, кардиомиоциты предсердий, токсические поражения.

Key words: secretory activity, atrial cardiomyocytes, toxic damages.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ І АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ Зростання у довкіллі хімічних факторів та їхніх метаболітів, які втягаються в кругообіг речовин в природі, можуть збільшувати частоту та погіршувати перебіг захворювань серцево-судинної системи. Особливості впливу більшості хімічних агентів на серце та судини до кінця не вивчені. Отже, в сучасних умовах важливим є дослідження кардіотоксичного ефекту хімічних речовин, вивчення механізмів їхньої біологічної дії [8]. Відкриття ендокринної функції серця – одна з найважливіших подій в медико-біологічній науці останніх десятиліть. Великий вклад в це питання вніс канадський біохімік De Bold [12], який звернув увагу на подібність електронно-щільних гранул кардіоміоцитів передсердь із секреторними гранулами ендокринних клітин [2,3]. Необхідно зауважити, що більшість даних про природу та функцію вказаних ультраструктур отримано зовсім недавно. При цьому було встановлено, що кардіоміоцити передсердь продукують натрійуретичний гормон і беруть активну участь у підтримці водно-сольового гомеостазу організму [2,3,7]. Натрійуретичний гормон є антагоністом системи ренін–ангіотензин–альдостерон [9,11]. Слід зауважити, що особливості секреторної функції кардіоміоцитів передсердь в різних фізіологічних та патологічних умовах вивчені неповністю і піднята проблема потребує свого вирішення. Виходячи з вищенаписаного, метою

данної роботи стало дослідження секреторної активності кардіоміоцитів передсердь білих щурів при токсичних ураженнях міокарда.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Вивчені серця 53 білих статевозрілих щурів-самців, розділених на 3 групи. 1-а група включала 16 практично здорових експериментальних тварин, що знаходилися у звичайних умовах віварію. 2-а – 17 щурів, яким підшкірно вводили хлорид кадмію в дозі 3 мг/кг впродовж 4-х тижнів. 3-я – 20 тварин, яким протягом такого ж часу вводили вищевказаний препарат в дозі 6 мг/кг [15]. Евтаназію щурів здійснювали швидкою ультрамікротома УМПТ-2, контрастували ураніацетатом, цитратом свинцю і досліджували за допомогою електронних мікроскопів ПЕМ-100 і ЕВМ-100ЛМ. Вирізані шматочки передсердь фіксували також в 10,0% нейтральному розчині формаліну і після відповідного проведення через спирти зростаючої концентрації заливали в парафін. Мікротомні зрізи при цьому фарбували гематоксилін-еозином, суданом-III за ван-Гізон, Вейгертом, Маллорі. Гістологічні зрізи передсердь досліджувалися в мікроскопах МБІ-6, МБІ-15. За допомогою стереометричних методів [1] в кардіоміоцитах передсердь визначали відносні об'єми секреторних гранул, міофібрил, мітохондрій, агранулярної саркоплазматичної сітки (АСС), Т-системи та інших структур цитоплазми, а також діаметри кардіоміоцитів, ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення. Кількісні показники обчислювалися статистично. Достовірність відмінностей між величинами, що порівнювались, визначали за критерієм Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Отримані морфометричні показники представлені в таблиці 1. Дані, показані у таблиці, свідчать, що в кардіоміоцитах лівого та правого передсердь зустрічаються секреторні гранули. При цьому відносний об'єм секреторних гранул у лівому передсерді досягав $(2,74 \pm 0,05) \%$, а у правому – $(6,02 \pm 0,12) \%$. Приведені величини між собою статистично достовірно відрізнялися ($P < 0,001$) і останній морфометричний параметр перевищував попередній майже у 2,2 рази. Необхідно відмітити, що про різний ступінь гранулярності серцевих м'язових клітин передсердь вказували також інші автори [3]. В кардіоміоцитах передсердь зустрічаються гранули різної електронної щільності та величини, які локалізовані переважно поблизу ядерної зони або у одного з полюсів ядра.

Вони в переважній більшості знаходяться серед добре розвинуеного комплексу Гольджі. Більш виражена гранулярність серцевих м'язових клітин правого вухка свідчить про більш високий вміст в них натрійуретичного поліпептиду [3,14]. Аналізом відносних об'ємів інших ультраструктур (мітохондрії, міофібрили, агранулярна саркоплазматична сітка, Т-система) в кардіоміоцитах лівого та правого передсердь не виявлено такої вираженої різниці. Гістометричні параметри серцевих м'язових клітин лівого та правого передсердь

Таблиця 1. Морфометричні показники кардіоміоцитів передсердь експериментальних тварин при токсичному ураженні серця (M±m)

Показники	Групи спостереження					
	Ліве передсердя			Праве передсердя		
	1-а	2-а	3-а	1-а	2-а	3-а
Відносний об'єм мітохондрій,%	31,60±0,42	31,80±0,51	30,40±0,39*	32,60±0,45	32,10±0,51	30,40±0,42*
Відносний об'єм міофібрил,%	43,20±0,51	44,10±0,60	44,30±0,48	44,74±0,93	44,30±0,45	45,90±0,66
Відносний об'єм секреторних гранул, %	2,74±0,05	3,20±0,04**	2,20±0,04***	6,02±0,12	6,80±0,21***	5,50±0,09**
Відносний об'єм агранулярної саркоплазматичної сітки, T-системи,%	1,90±0,03	2,20±0,05***	2,10±0,04**	1,91±0,06	2,10±0,06	2,20±0,08*
Відносний об'єм решти структур цитоплазми, %	20,50±0,72	18,20±0,66*	20,80±0,75	14,73±0,42	14,70±0,48	13,50±0,45
Діаметр кардіоміоцитів, мкм	10,80±0,21	11,20±0,24	11,60±0,21*	10,30±0,15	10,90±0,18*	11,40±0,21**
Діаметр ядер кардіоміоцитів, мкм	4,22±0,06	4,42±0,09	4,80±0,09**	4,04±0,06	4,34±0,09*	4,77±0,12**
Ядерно-цитоплазматичні відношення	0,153±0,003	0,156±0,005	0,171±0,006*	0,156±0,003	0,159±0,005	0,175±0,006*

Примітка: Зірочкою позначені величини, що статистично достовірно відрізняються від контрольних (* – p<0,05; ** – p<0,01; *** – p<0,001).

(діаметр кардіоміоцитів, їхніх ядер, ядерно-цитоплазматичні відношення) також істотно не відрізнялися між собою. При тривалій дії на організм хлориду кадмію в дозі 3 мг/кг морфометрично спостерігалось зростання відносних об'ємів секреторних гранул в кардіоміоцитах правого та лівого передсердь. Так, в серцевих м'язових клітинах лівого передсердя відносний об'єм секреторних гранул збільшився з (2,74±0,05)% до (3,20±0,04)%, тобто на 16,8%, а у правому – на 12,3%. Морфометрично встановлено також зростання відносних об'ємів агранулярної саркоплазматичної сітки. Так, відносні об'єми вказаних ультраструктур в кардіоміоцитах лівого передсердя зросли з (1,90±0,03)% до (2,70±0,05)%, тобто на 42,1 %, а у лівому на 9,9 %. Мікрометрично відмічена тенденція до збільшення діаметрів кардіоміоцитів та їхніх ядер в лівому та правому передсердях. Слід зазначити, що при цьому ядерно-цитоплазматичні відношення залишалися стабільними. В цих експериментальних умовах ультра-мікроскопічно спостерігалася маргінація хроматину в ядрах досліджуваних клітин, утворення складок в ядерній оболонці. Мітохондрії при цьому різних розмірів та форм, вони часто локалізувалися групами. Зустрічалися також названі структури з просвітленим матриксом та деструкцією крист. Міофібрили мали паралельну орієнтацію. Базальна мембрана ендотеліоцитів капілярів була хвилястою, в цих клітинах спостерігалось посилення піноцитозу, що пов'язано з транспортом рідини [9]. При тривалій дії на організм хлориду кадмію в дозі 6 мг/кг описані зміни були вираженими по-іншому. При цьому в кардіоміоцитах лівого та правого передсердь виявлено зниження відносного об'єму мітохондрій відповідно на 3,8 і 6,3%. Відносний об'єм секреторних гранул в серцевих м'язових клітинах лівого передсердя в цих умовах експерименту знизився на 19,7 %, а у правому – на 8,6%. Знайдене свідчить, що при тривалій дії на організм хлориду кадмію в дозі 6 мг/кг зменшується синтетична та секреторна активність кардіоміоцитів передсердь. При цьому остання змінена в більшому ступені. В даній групі спостережень мікрометрично встановлено зростання діаметрів м'язових серцевих клітин лівого та правого передсердь. Так, у лівому передсерді діаметр кардіоміоцитів збільшився з (10,80±0,21) до (11,60±0,21)мкм. Наведені цифрові величини статистично достовірно (P<0,05) відрізнялися між собою і останній морфометричний показник перевищував попередній на 7,4%, а у правому передсерді – на 10,6%. Зросли при цьому також ядра кардіоміоцитів, відповідно на 13,7 і 17,2%. Нерівномірне збільшення цитоплазми та ядер кардіоміоцитів супроводжувалося порушенням ядерно-цитоплазматичних відношень. Останні у лівому передсерді виявилися збільшеними на 11,8%, а у правому – на 12,2%. Знайдені зміни ядерно-цитоплазматичних відношень свідчили про істотні порушення структурного гомеостазу в досліджуваних клітинах [5]. Сказане підтверджувалося виявле-

ними суттєвими кількісними змінами ультраструктур кардіоміоцитів передсердь. Світлооптично в кардіоміоцитах передсердь спостерігали жирову і білкову дистрофію, контрактурні пошкодження, вогнищеві некрози досліджуваних клітин, лімфоїдноклітинні інфільтрати, вогнищевий кардіосклероз, зниження вмісту глікогену в серцевих м'язових клітинах. Судинні розлади характеризувалися повнокров'ям судин, їхнім розширенням, явищами периваскулярного та стромального набряків, вогнищевими крововиливами. Субклітинно відмічали поліморфізм форм та розмірів секреторних гранул і мітохондрій. Кількість останніх з деструкцією крист зростала. Секреторні гранули виявлялися не лише в біляядерній зоні, але й між мітохондріями, міофібрилами, близько набряклих базальних мембран ендотелію капілярів і в субсарколемних ділянках. Цитоплазма багатьох ендотеліоцитів, з набряком і великою кількістю піноцитозних міхурців. Ядра видовжені або круглоовальні, хроматин нерівномірно розподілений по ядру, каріолема інвагінована. Проведені дослідження та отримані результати свідчать, що тривала дія хлориду кадмію в різних дозах по-різному діє на секреторну активність кардіоміоцитів. При введенні названого хімічного фактора в дозі 3 мг/кг секреторна функція серцевих м'язових клітин передсердь зростала, а при дозі 6 мг/кг – знижувалася. Відомо, що секреторні гранули передсердь продукують натрійуретичний гормон, який має натрійуретичний та діуретичні ефекти [6,13]. Його дія також супроводжується вазорелаксацією, внаслідок чого знижується артеріальний тиск [7,4]. Зменшення кількості секреторних гранул у серцевих м'язових клітинах супроводжується зниженням секреції натрійуретичного гормону і підвищенням артеріального тиску, а збільшення числа секреторних гранул – протилежною реакцією серцево-судинної системи. Відомо, що у старих експериментальних тварин спостерігається зниження секреторної функції кардіоміоцитів і підвищенням артеріального тиску [7,10,11]. При тривалій дії на організм важких металів, до яких відноситься кадмій, відмічається також підвищення артеріального тиску. Вище-описане свідчить, що однією з причин цього є зниження секреторної активності серцевих м'язових клітин передсердь, яка залежить від дози хімічних чинників. Високі дози можуть істотно знижувати продукцію натрійуретичного гормону, про що свідчить значне зменшення кількості секреторних гранул у кардіоміоцитах передсердь. Зниження секреторної функції останніх проходить на фоні судинних розладів, виражених альтеративних та інфільтративних процесів в досліджуваних передсердях. Зниження відносного об'єму секреторних структур, переважання дрібних гранул, розміщених хаотично по всій набряклій саркоплазмі, свідчить про виснаження продукції натрійуретичного гормону. Описані зміни корелюють також із ступенем порушення клітинного гомеостазу.

ВИСНОВКИ. Тривала дія хлориду кадмію на організм викликає кардіотоксичне ураження серця і зміни секреторної функції передсердних кардіоміоцитів, які залежать від дози даного хімічного фактора. Введення хлориду кадмію в дозі 3 мг/кг підвищує секреторну активність серцевих м'язових клітин лівого та правого передсердь, а в дозі 6 мг/кг спостерігається істотне зниження відносних об'ємів секреторних гранул в передсердних кардіоміоцитах і означає виснаження їхньої гормональної активності, що вимагає подальших досліджень.

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 318 с.
2. Акрамова Д.Х., Червова И.А. Эндокринная функция сердца: структурно-функциональные аспекты // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1989. – Т.97, № 8. – С. 5-14.
3. Боднар Я.Я. Анализ ультраструктур предсердных кардиомиоцитов крыс при элиментарной дегидратации организма // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1990. – Т. 98, №5. – С. 50-55.
4. Гнатюк М.С., Белікова Н.О., Пришляк А.М. Вікові особливості секреторної активності кардіоміоцитів передсердь у експериментальних тварин // Науковий вісник Ужгородського університету. – 2001. – вип.13. – С. 25-27.
5. Зборский И.В. Организация клеточного ядра. – М.: Медицина, 1998. – 367 с.

6. Мравян С.Р., Калинин А.П. Предсердые натрийуретические пептиды: особенности рецепции и физиологические эффекты // Клиническая медицина. – 2002. – № 10. – С. 4-10.
7. Постнов А.Ю. Предсердный натрийуретический фактор // Архив патологии. – 1990. – №2. – С. 86-90.
8. Трахтенберг И.М., Тычинин В.А., Верич Г.Е. Экспериментальные данные о кардиовазотоксическом действии вредных химических веществ // Химические факторы производственной среды и сердечно-сосудистая система. – Ереван: Айастан, 1992. – С. 38-137.
9. Шахланов В.А. Капилляры. – М.: Медицина, 1971. – 320 с.
10. Шарошина И.А., Сидоренко Б.А., Преображенский Д.Б. Роль натрийуретических пептидов в диагностике сердечной недостаточности // Российский кардиологический журнал. – 2003. – №2. – С. 81-86.
11. Шутка Б.В., Жураківська О.Я. Стан міоендокринних клітин серця в нормі і при патології // Галицький лікарський вісник. – 2003. – Т. 10, № 3. – С. 140-145.
12. De Bold A.J. Atrial natriuretic factor, a hormone produced by the heart // Science. – 1985. – V. 230. – P. 767-770.
13. Deghengghi R. Les atriopeptides hormones de coeur // Biomedicine. – 1996. – V.40, N 3. – P. 83-84.
14. Rinne A., Vuoltenaho O., Jarvinen M. Atrial natriuretic polypeptides in the specific atrial granules of the heart: immunohistochemical and immunoelectron microscopical localization and radioimmunological quantification // Acta Histochem. – 1996. – V. 86, N 1. – P. 19-28.
15. Shimado T. Effect of cadmium on zinc metabolism in the mouse // Environ. – 1992. – N 36. – P.72-82.

Шульгай А.Г.

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ТОНКОЇ І ТОВСТОЇ КИШКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МЕХАНІЧНІЙ ЖОВТЯНИЦІ

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ЗМІН ТОНКОЇ І ТОВСТОЇ КИШКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ МЕХАНІЧНІЙ ЖОВТЯНИЦІ – В хронічному експерименті на 22 безпородних собаках вивчені особливості морфологічних змін оболонок тонкої і товстої кишок при різних термінах механічної жовтяниці. Встановлені морфометричні критерії адаптаційних процесів. Доведено, що тривалий обтураційний холестаза призводить до хронічного атрофічного ентериту та хронічного коліту.

МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ИЗМЕНЕНИЙ ТОНКОЙ И ТОЛСТОЙ КИШКИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МЕХАНИЧЕСКОЙ ЖЕЛТУХЕ – В хроническом эксперименте на 22 беспородных собаках изучены особенности морфологических изменений оболочек тонкой и толстой кишки при разных сроках механической желтухи. Разработаны морфометрические критерии адаптационных процессов. Доказано, что обтурационный холестаза ведет к развитию хронического атрофического энтерита и хронического колита.

MORPHOLOGIC CHARACTERISTIC OF CHANGES IN SMALL AND LARGE INTESTINE DURING EXPERIMENTAL MECHANICAL JAUNDICE – There were studied peculiarities of morphological changes of small and large intestines in the different terms of mechanical jaundice in chronic experiment on 22 not breeding dogs. there were determined morphometric criteria of adaptive processes. It was shown that obstrutive cholestasis results in to chronic atrophic enteritis and chronic colitis.

Ключові слова: механічна жовтяниця, тонка кишка, товста кишка.

Ключевые слова: механическая желтуха, тонкая кишка, толстая кишка.

Key words: mechanic jaundice, small intestine, large intestine.

ПОСТАНОВКА ПРОБЛЕМИ ТА АНАЛІЗ ОСТАННІХ ДОСЛІДЖЕНЬ Наслідком припинення надходження жовчі в дигестивну систему при обтураційному холестазі є високий рівень білірубінемії, порушення реологічних властивостей крові, мікроциркуляції та швидка зміна кількісного і якісного складу мікрофлори в просвіті тонкої і товстої кишок. Все це зумовлює розвиток певних дисбіотичних і морфологічних зрушень кишок [2,3,6,7]. Останні, як суміжні органи портальної системи, безпосередньо реагують на такі розлади особливими дисфункційними станами [1,4,5].

Незважаючи на велику кількість досліджень, що торкаються вивчення тонкої і товстої кишок при механічній жовтяниці,

більшістю з них розглядаються або окремі оболонки або судинне русло і є дуже мало відомостей, які дають цілісну морфологічну характеристику при обтураційному холестазі.

МЕТА. Вивчити динаміку перебудови оболонок тонкої і товстої кишки при різних термінах експериментального обтураційного холестаза.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Дослідження виконані на 22 безпородних собаках з масою тіла від 16 до 18 кг і віком від 3 до 5 років, яким в умовах асептики і антисептики під дроперидол-кетаміновим наркозом моделювали механічну жовтяницю шляхом перев'язки і перерізання між двома лігатурами загальної жовчної протоки. Контрольну групу склали 5 інтактних тварин. Евтаназію проводили згідно із "Правилами проведення робіт з використанням експериментальних тварин" шляхом швидкого внутрішньовенного введення 10% розчину тіопенталу натрію (на 3,7,14,30 добу механічної жовтяниці). Для гістологічного дослідження брали шматочки різних відділів тонкої і товстої кишок. Зрізи фарбували гематоксиліном і еозином, за Ван-Гізом, за Вейгертом. На гістологічних зрізах тонкої кишки вимірювали висоту ворсинок, ширину ворсинок, глибину крипт, висоту поверхневого епітелію, товщину підслизової оболонки, товщину коллового і поздовжнього шару м'язової оболонки. На зрізах товстої кишки вимірювали товщину слизової оболонки, глибину крипт, висоту поверхневого епітелію, товщину підслизової оболонки, товщину коллового і поздовжнього шару м'язової оболонки. На основі отриманих вимірюваних величин вираховували підслизово-слизовий індекс, м'язово-слизовий індекс. Під час операції, а також у різні терміни спостереження полярографічним методом за кліренсом водно визначали об'ємну швидкість органного кровотоку тонкої і товстої кишок, а також за допомогою водного манометра Вальдмана вимірювали тиск у ворітній вені.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Створення експериментального обтураційного холестаза сприяло розвитку нових гемодинамічних умов у