

### УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ В ПЕЙСМЕЙКЕРНИХ КЛІТИНАХ СЕРЦЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ В ПЕЙСМЕЙКЕРНИХ КЛІТИНАХ СЕРЦЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ – На статевозрілих білих щурах-самцях проведено субмікроскопічні дослідження спеціалізованих кардіоміоцитів провідної системи серця при експериментальному цукровому діабеті. Встановлено деструктивні зміни з боку ультраструктурної організації частини пейсмейкерних клітин у поєднанні з чергуванням інтактних та деструктивно змінених волокон, що може бути однією з причин виникнення активних вогнищ ектопічного аритмогенезу.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПЕЙСМЕЙКЕРНЫХ КЛЕТКАХ СЕРДЦА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ – На половозрелых белых крысах-самцах проведены субмикроскопические исследования специализированных кардиомиоцитов проводящей системы сердца при экспериментальном сахарном диабете. Установлены деструктивные изменения со стороны ультраструктурной организации части пейсмейкерных клеток в сочетании с чередованием интактных и деструктивно измененных волокон, что может быть одной из причин возникновения активных очагов эктопического аритмогенеза.

ULTRASTRUCTURAL CHANGES IN PACEMAKER OF HEART CELLS AT EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS – Submicroscopic studies of specialized cardiomyocytes of cardiac conduction system were performed on mature white male rats with experimental diabetes mellitus. Destructive changes in ultrastructural organization of the pacemaker cells were determined in combination with alternation of intact and destructed fibers. Such changes may be one of the causes of appearance of active lesions of ectopic arrhythmogenesis.

**Ключові слова:** цукровий діабет, провідна система серця, електронно-мікроскопічні зміни.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, проводящая система сердца, электронно-микроскопические изменения.

**Key words:** diabetes, cardiac conduction system, ultramicroscopic changes.

**ВСТУП** Патологія серцево-судинної системи займає провідне місце в структурі ураження всіх органів і систем при цукровому діабеті (ЦД). Вона також є найчастішою причиною смерті хворих на ЦД. Результати, отримані в епідеміологічних дослідженнях, свідчать, що цукровий діабет є незалежним чинником ризику порушення функції серця [1].

Характер кардіальної патології при ЦД різноманітний, доволі часто її проявом є розвиток аритмічного синдрому. Давно відомі випадки раптової смерті осіб з цукровим діабетом при відсутності даних, котрі б свідчили про наявність ішемічної хвороби серця, що часто асоційовано з ургентними аритміями [2, 3].

Однак морфологічні основи та багатофакторні патогенетичні механізми аритмічного синдрому при цукровому діабеті в даний час вивчено недостатньо. Дефіцит ґрунтовних теоретичних досліджень з цих питань зумовлює необхідність більш ширшого розгляду проблеми етіології аритмій і блоkad при цукровому діабеті з встановленням їх морфологічного базису, визначенням ролі провідної системи серця у їх генезі

з метою розробки ефективних профілактичних та лікувальних заходів [4].

Метою дослідження стало вивчення особливостей ультраструктурних змін у спеціалізованих кардіоміоцитах провідної системи серця при експериментальному цукровому діабеті.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Ми відтворювали експериментальну модель цукрового діабету шляхом інтраперитонеальної одноразової ін'єкції алоксану в дозі 150 мг/кг маси тіла тваринам у 3-місячному віці, що згідно з рекомендаціями [5], є еквівалентом 14-річного віку людини. Всім тваринам перед виведенням з експерименту проводили електрокардіографічне дослідження на електрокардіографі ЕК1Т-03М2 при швидкості руху стрічки 100 мм/с в II стандартному відведенні, а також визначення прихованої аритмогенної активності міокарда шляхом введення 0,1 % офіцінального розчину АТФ у дозі 1 мг/кг при постійній реєстрації ЕКГ до відновлення синусового ритму. З появою вузлового ритму в діастолічній фазі у частини тварин з експериментальним ЦД реєстрували ектопічні комплекси. Виведення тварин з експерименту проводили шляхом декапітації, через 4 тижні з моменту індукції діабету, під інтраперитонеальним тіопенталовим наркозом у дозі 1,5 мл/кг маси тіла. Забір матеріалу та обробку шматочків субендокардіальних відділів лівого шлуночка серця та синусно-передсердного вузла (СПВ) для субмікроскопічних досліджень здійснювали згідно з загальноприйнятою методикою [6]. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікротомі LKB-3, контрастували та вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Синусно-передсердний вузол знаходили з урахуванням його топографії [7].

Усі втручання та забій тварин проводили із дотриманням принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Страсбург, 1985), ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001). Статистичну обробку результатів виконано у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA.

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У результаті досліджень напівтонких зрізів СПВ інтактних тварин встановлено, що топографоанатомічно вузол розташовується вздовж артерії. Центральну частину вузла складають скупчення спеціалізованих одноподібних кардіоміоцитів витягнутої веретеноподібної форми, які тісно прилягають один до одного, формуючи групи, котрі покриті загальною сполучнотканинною оболонкою. Довга вісь нодальних клітин, як правило, скерована перпендикулярно до осі артерії СПВ. Периферична частина вузла представлена двома морфологічними типами спеціалізованих кардіоміоцитів: світлими та темними. За своїми морфологічними характеристиками світлі клітини

ни нагадують центронодальні клітини, а темні – ближчі за структурою до робочих атріальних кардіоміоцитів.

На ультраструктурному рівні кардіоміоцити центральної частини СПВ також мають видовжену або веретеноподібну форму, містять одне крупне, округле або овальне ядро. У просвітленій саркоплазмі характерною є наявність обширних ділянок, в яких електронно-мікроскопічно не спостерігається будь-яких ультраструктур. У навколядерній зоні розміщені диктіосоми пластинчастого комплексу Гольджі, поблизу яких виявляються поодинокі ендокринні секреторні гранули. Міоцити СПВ характеризуються малою кількістю неупорядковано розміщених, переплетених між собою міофібрил, міофібрили – короткі, зазвичай представлені лише декількома саркомерами, їх просторова орієнтація не пов'язана із довгою віссю клітин. У цитоплазмі виявляються поодинокі гранули глікогену, визначається незначна кількість вільних рибосом та різноманітного розміру мітохондрії. На периферії клітини добре виражена піноцитозна активність, а також розміщуються каналці ендоплазматичної сітки, які своїми термінальними відділами утворюють контакти із сарколемою. Плазмолема клітин СПВ у деяких ділянках утворює широкі та глибокі тунелоподібні інвагінації, але не формує Т-трубочок. Наявність вищевказаних інвагінацій збільшує поверхню саркоплазми. Центронодальні кардіоміоцити переважно формують контакти за типом "кінець в кінець".

Периферичні відділи ПСС щурів контрольної групи на напівтонких зрізах представлені групами клітин, які на поперечному зрізі мають значно більший діаметр, порівняно з скоротливими кардіоміоцитами, та розміщені в оточенні прошарків сполучної тканини переважно субендокардіально. При ультраструктурному дослідженні встановлено, що волокна Пуркінє містять крупніші, порівняно з оточуючим скоротливим міокардом, ядра, а в цитоплазмі спостерігається добре розвинута сітка цистерн і каналів ендоплазматичної сітки. На периферії саркоплазми розміщені поодинокі групи міофібрил, які мають неправильний гвинтоподібний хід та часто перехрещуються між собою. Між хаотично розміщеними пучками міофібрил спостерігається невелика кількість мітохондрій різного розміру, а в цитоплазмі дифузно розміщені невеликі скупчення гранул глікогену.

Ми провели аналіз ультраструктурних змін в спеціалізованих кардіоміоцитах СПВ тварин з експериментальним ЦД, у яких виявляли передсердні аритмії. Найпомітніші зміни ультраструктурних компонентів пейсмейкерних клітин СПВ при ЦД спостерігались з боку апарату енергетичного забезпечення діяльності клітини. Основна маса мітохондрій знаходиться в стані вираженого набряку, кількість крист у них зменшена, матрикс, як правило, вимитий, також спостерігається руйнування зовнішньої мембрани органел. В оточенні мітохондрій спостерігаються значні скупчення гранул глікогену та ліпідних включень, що є відображенням порушення вуглеводного та ліпідного обміну. Відзначено значне розширення цистерн ендоплазматичної сітки, що зумовлює порушення функціонування іонних насосів та нагромадження в цитозолі

надлишку кальцію. Ядра пейсмейкерних клітин мали неправильну форму із звивистою нуклеоломою та маргінацією хроматину. Містили доволі крупні ядра, що свідчить про їх активне функціонування. З боку міофібрилярного апарату поблизу сарколеми відмічався вогнищевий лізис. У цитоплазмі спостерігалось збільшення загальної кількості секреторних гранул, причому основна маса з них локалізується у навколядерній зоні, а кількість гранул поблизу плазматичної мембрани помітно зменшена. Мали місце ознаки внутрішньоклітинного набряку, а в частині спеціалізованих кардіоміоцитів виявлялись ліпофусцинові гранули.

Ультраструктурне дослідження волокон Пуркінє у тварин з експериментальним ЦД за наявності шлуночкових розладів ритму та провідності показало, що деструктивні зміни у групах спеціалізованих кардіоміоцитів мають осередковий характер. З боку мітохондрій визначались мікромітохондріоз з вираженим поліморфізмом, набряк та руйнування крист. Метаболічні порушення проявлялися значним нагромадженням глікогену та ліпідних включень. Особливо багато скупчень гранул глікогену поблизу мітохондрій, що можна розцінити як додаткову морфологічну ознаку порушення енергетичної та метаболічної функції цих органел. У навколядерній зоні спеціалізованих кардіоміоцитів спостерігались нерівномірне розширення перинуклеарних цистерн, вакуолізація елементів саркоплазматичної сітки, комплексу Гольджі. У ядрах кардіоміоцитів визначались ознаки вакуолеподібної дегенерації, ознаки каріопікнозу, так і набряку нуклеоплазми. На периферії клітини спостерігалось різке стоншення та розшарування міофібрил.

Однак слід зазначити мозаїчність змін в окремих волокнах. Частина волокон залишалася практично незмінною, містила мітохондрії, котрі мали електронно-щільний матрикс, добре виражені кристи, збережену зовнішню та внутрішню мембрану, що свідчить про їх активне функціонування для забезпечення енергетичних потреб іонних насосів. У цитоплазмі таких волокон також спостерігали значне нагромадження гранул глікогену.

**ВИСНОВКИ** 1. Аналіз ультраструктурної організації клітин СПВ та волокон Пуркінє ЛШ при експериментальному ЦД виявив значні деструктивні зміни з боку ядра, мітохондрій, міофібрилярного апарату та ендоплазматичної сітки, зміни кількості та локалізації секреторних гранул у клітинах СПВ, а також нагромадження глікогену і ліпідних включень у спеціалізованих кардіоміоцитах тварин з розладами серцевого ритму і провідності.

2. Відмічено мозаїчність змін в окремих волокнах, а саме: чергування інтактних та деструктивно змінених волокон, що може бути однією з причин виникнення активних вогнищ ектопічного аритмогенезу.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Гончар І. В. Порушення вуглеводного метаболізму в міокарді при цукровому діабеті (огляд літератури та результати власних досліджень) // Ендокринологія. – 2005. – Т.10, № 2. – С. 238–250.
2. Панова Е. И. Особенности аритмий сердца у больных сахарным диабетом 2-го типа / Е. И. Панова, К. Г. Корнева // Клиническая медицина. – 2006. – № 7. – С. 21–24.

3. Стронгин Л. Г. Нарушения ритма сердца и метаболический контроль у больных сахарным диабетом 2 типа / Л. Г. Стронгин, К. Г. Корнева, Е. И. Панова // Кардиология. – 2005. – № 11. – С. 46–49.

4. El-Menyar A. A. Dysrhythmia and electrocardiographic changes in diabetes mellitus: pathophysiology and impact on the incidence of sudden cardiac death / A. A. El-Menyar // J. Cardiovasc. Med. – 2006. – № 7(8). – P. 580–585.

5. Гуськова Т. А. Концепция развития лекарственной токсико-

логии / Т. А. Гуськова // Химико-фармацевтический журнал. – 2001. – Т. 35, № 10. – С. 3–8.

6. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов // Д. С. Саркисов, Ю. Л. Перова. – М. : Медицина, 1996. – 362 с.

7. Червова И. А. Морфология основных отделов проводящей системы сердца крысы / И. А. Червова, Е. Р. Павлович // Архив анатомии гистологии и эмбриологии. – 1979. – Т. 77, № 8. – С. 67–77.

Отримано 30.01.14