

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І. Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО

ФУРДЕЛА Михайло Ярославович

УДК 616.12-008-02:616.379-008.64]-091

**СТРУКТУРНО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ СЕРЦЯ ТА ЙОГО ПРОВІДНОЇ
СИСТЕМИ ПРИ РОЗЛАДАХ РИТМУ І ПРОВІДНОСТІ, ЗУМОВЛЕНИХ ЦУКРОВИМ
ДІАБЕТОМ**

14.03.01 — нормальна анатомія

Автореферат

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль — 2007

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Тернопільському державному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського Міністерства охорони здоров'я України.

Науковий керівник — доктор медичних наук, професор **Боднар Ярослав Ярославович**, Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини.

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Гунас Ігор Валерійович**, Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова МОЗ України, директор науково-дослідного центру;

доктор медичних наук, професор **Левицький Володимир Андрійович**, Івано-Франківський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри анатомії людини.

Захист відбудеться 29 листопада 2007 року о 12⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у Тернопільському державному медичному університеті імені І. Я. Горбачевського за адресою: 46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1.

З дисертацією можна ознайомитися в науковій бібліотеці Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського за адресою: 46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8.

Автореферат розісланий 23 жовтня 2007 р.

В.о. ученого секретаря
спеціалізованої вченої ради
д. біол. н., професор

Волков К. С.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Серцево-судинна патологія є найчастішою причиною смерті хворих цукровим діабетом (Аракелянц А.А., Горохова С.Г., 2004). Результати, отримані в епідеміологічних дослідженнях, свідчать, що цукровий діабет є незалежним чинником ризику порушення функції серця (Гончар І.В., 2005).

У 1972 році S. Rubler зі співавторами вперше описали діабетичну кардіоміопатію як патологію міокарда, що не обумовлена артеріальною гіпертензією, коронарною хворобою чи іншою відомою кардіальною патологією (Marwick Т.Н., 2006).

Як показав аналіз публікацій, і надалі проблема діабетичної кардіоміопатії залишається актуальним предметом дослідження науковців (Сергієнко О.О., Урбанович А.М., 1999; Кубышкин В.Ф. та ін., 2000; Маньковський Б.Н., 2002; Соколов Е.И., 2002; Аракелянц А.А., Горохова С.Г., 2004; Ткач С.М., 2004; Гончар І.В., 2005; Zhi You Fang та ін., 2004; Marwick Т.Н., 2006). За останні роки сформовано уявлення про основні патогенетичні механізми та морфологічні прояви ураження серця при цукровому діабеті. Із використанням сучасного діагностичного обладнання вивчається клінічна картина діабетичної кардіоміопатії, впроваджуються нові заходи спрямовані на профілактику та лікування діабетичного ураження серця.

Характер кардіальної патології при цукровому діабеті різноманітний, доволі часто її проявом є розвиток аритмічного синдрому (Курданов М.А., Болатчиев Х.Л., 1999, 2001; Потолочна М.Д., 2000; Стронгин Л.Г. та ін., 2005; Панова Е.И., Корнева К.Г., 2006). Давно відомі випадки раптової смерті осіб з ЦД, що часто асоційовано з ургентними аритміями (Соколов Е.И. та ін., 1998; El-Menyar А.А., 2006; Schmid Н., 2007).

Однак, морфологічні основи та багатофакторні патогенетичні механізми аритмічного синдрому при цукровому діабеті в даний час досліджені недостатньо. Дефіцит ґрунтовних теоретичних досліджень з цих питань зумовлює необхідність більш ширшого розгляду проблеми етіології аритмій і блокад при цукровому діабеті з встановленням їхнього морфологічного базису, визначенням ролі провідної системи серця у їх генезі з метою розробки ефективних профілактичних та лікувальних заходів. Використання експериментальної моделі захворювання значно розширює можливості вивчення окремих аспектів розвитку серцевих аритмій при цукровому діабеті.

Зв'язок роботи з науковими програмами, темами, планами. Дисертаційна робота виконана відповідно до Комплексної програми «Цукровий діабет» (Указ Президента України №545/99 від 21.05.99) та як фрагмент науково-дослідної міжкафедральної теми Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського «Морфофункціональні основи адаптаційних процесів у серцево-судинній і травній системах при артеріальній гіпертензії у

великому та малому колах кровообігу при різних коригуючих впливах” (№ державної реєстрації 0104U004522). Автор був співвиконавцем цієї теми, зокрема, дослідив ремоделювання серця при експериментальному цукровому діабеті у поєднанні з вторинною артеріальною гіпертензією.

Тема дисертації затверджена Вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 11 від 15 березня 2005 р.) та Проблемною комісією МОЗ і АМН України «Морфологія людини» (протокол № 75 від 30 жовтня 2006 р.).

Мета дослідження: встановити особливості морфо-функціональних змін серця та структурних компонентів провідної системи при цукровому діабеті та за наявності порушень серцевого ритму і провідності.

Завдання дослідження:

1. Проаналізувати частоту розвитку, структуру і особливості порушень серцевого ритму і провідності у хворих на цукровий діабет 1 типу та при експериментальному цукровому діабеті.

2. Дослідити особливості гістологічних змін у провідній системі серця при серцевих аритміях, зумовлених цукровим діабетом.

3. Оцінити стан адренергічної інервації серця за вмістом біогенних амінів у міокарді та встановити особливості вегетативної регуляції серцевої діяльності щурів при експериментальному цукровому діабеті і виявити вклад виявлених змін у розвиток серцевих аритмій і блокад.

4. З'ясувати закономірності ремоделювання камер серця при цукровому діабеті залежно від рівня глікемії та за наявності порушень серцевого ритму і провідності.

5. Гістохімічно дослідити метаболізм глікогену й активність сукцинатдегідрогенази у пейсмекерних клітинах при експериментальному цукровому діабеті і встановити вклад виявлених змін у розвиток серцевих аритмій і блокад.

6. З'ясувати ультраструктурні зміни у спеціалізованих кардіоміоцитах за умов змодельованої патології та їх значення у розвитку порушень серцевого ритму і провідності.

Об'єкт дослідження — серце при цукровому діабеті 1 типу.

Предмет дослідження — особливості адаптаційних процесів у серці та структурах провідної системи при цукровому діабеті, а також за наявності розладів ритму і провідності.

Методи дослідження. Морфометричний аналіз масометричних, планіметричних та стереометричних характеристик серця; морфологічне дослідження міокарда і структурної перебудови компонентів провідної системи серця на світлооптичному рівні; гістохімічне дослідження особливостей метаболізму пейсмекерних клітин та стану адренергічної інервації міокарда; електронномікроскопічний — для вивчення ультраструктурної організації спеціалізованих кардіоміоцитів; біохімічний — для визначення рівня глікемії та наявності кетонових тіл у сечі; електрофізіологічний — реєстрація електрокардіограми та визначення

прихованої електричної нестабільності міокарда; математичний – математичний аналіз серцевого ритму, кореляційний аналіз та обробка цифрових даних методами варіаційної статистики.

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше досліджено клініко-морфологічні паралелі між серцевими аритміями при цукровому діабеті та гістологічними змінами у відповідних структурах провідної системи серця і в оточуючих їх тканинах. Встановлено, відсутність залежності виникнення передсердних розладів ритму від конкретних морфологічних змін з боку синусно-передсердного вузла та оточуючих його тканин. У 81,8 % померлих з цукровим діабетом 1 типу та шлуночковими розладами ритму і провідності встановлені чіткі морфологічні зміни з боку периферичних відділів провідної системи серця та оточуючих тканин.

З'ясовано роль змін регуляції діяльності серця щурів автономною нервовою системою в генезі серцевих аритмій при цукровому діабеті. У тварин з розладами серцевого ритму і провідності при алоксановому діабеті має місце зменшення парасимпатичних та посилення симпатичних впливів на серце, що може бути одним із патогенетичних механізмів розвитку порушень серцевого ритму і провідності.

Встановлено, що при цукровому діабеті 1 типу у хворих з аритміями спостерігається наростання тиску наповнення лівого шлуночка та дилатація лівих відділів серця. На підставі морфометричного дослідження окремих частин серця експериментальних тварин виявлено, що при алоксановому діабеті розвивається ексцентрична гіпертрофія міокарда та зниження адаптаційних резервів гемодинаміки, при цьому вказані патологічні прояви поглиблюються з наростанням гіперглікемії та більш виражені у групі тварин з наявністю серцевих аритмій.

Дістало подальшого розвитку дослідження метаболічного профілю пейсмейкерних клітин. За умов змодельованої патології та наявності розладів серцевого ритму і провідності у спеціалізованих кардіоміоцитах синусно-передсердного вузла та клітинах Пуркінє лівого шлуночка зменшена активність сукцинатдегідрогенази та збільшена кількість глікогену.

Вперше досліджено стан адренергічної інервації міокарда при експериментальному цукровому діабеті за наявності розладів ритму та провідності. Встановлено, що у тварин з експериментальним цукровим діабетом та серцевими аритміями в клітинах синусно-передсердного вузла і в спеціалізованих кардіоміоцитах лівого шлуночка зниження щільності розміщення адренергічних структур в міокарді поєднується з осередковим накопиченням кількості катехоламінів.

Електронномікроскопічно відмічено мозаїчність дистрофічних змін з боку ультраструктур в окремих пейсмейкерних клітинах лівого шлуночка, а саме: чергування інтактних та деструктивно змінених волокон, що також є однією із причин виникнення активних вогнищ ектопічного аритмогенезу.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані дані поглиблюють та розширюють

трактування патогенетичних механізмів ремоделювання серця та його провідної системи при кардіоміопатіях. Вони дозволяють з'ясувати морфологічні еквіваленти серцевих аритмій при цій патології та уточнити патогенетичні ланки розвитку порушень серцевого ритму і провідності при цукровому діабеті. Результати роботи можливо враховувати при розробці заходів, спрямованих на корекцію та попередження розвитку аритмій та блокад при цукровому діабеті. Отримані дані представляють можливість обґрунтувати нові засоби профілактики та лікування серцево-судинних ускладнень цукрового діабету.

Основні положення й наукові розробки дисертаційної роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах анатомії людини Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського; нормальної анатомії людини Кримського державного медичного університету імені С.І. Георгієвського; анатомії людини Дніпропетровської державної медичної академії; анатомії людини Івано-Франківського державного медичного університету; анатомії людини та гістології медичного факультету Ужгородського національного університету; анатомії людини і фізіології Прикарпатського національного університету імені В.Стефаника.

Особистий внесок здобувача. Автор самостійно проаналізував й узагальнив основні результати наукових досліджень, які виконані вітчизняними та зарубіжними фахівцями з даної тематики, обґрунтував актуальність та обсяг досліджень. Дисертантом проведена експериментальна частина, узагальнення результатів дослідження, їх статистичний аналіз. Основні положення та висновки дисертаційної роботи сформульовані за участю наукового керівника. Самостійно проведено електрокардіографічне дослідження експериментальних тварин, забір матеріалу для гістологічних, гістохімічних та електронномікроскопічних досліджень. Некропсійний матеріал та супровідна медична документація померлих, які страждали цукровим діабетом 1 типу, проаналізовані на базі Тернопільського обласного патологоанатомічного бюро. Експериментальна частина роботи виконана на базі центральної науково-дослідної лабораторії Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (атестат акредитації – серія КДЛ №001488 від 3.10.2003 р.). Електронномікроскопічне дослідження та мікрофотозйомка здійснено на кафедрі гістології, ембріології та цитології Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належать: збір і систематизація матеріалу, проведення досліджень, статистична обробка й аналіз результатів, підготовка публікації до друку.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дисертаційної роботи оприлюднені на: X, XI Міжнародних медичних конгресах студентів і молодих учених (Тернопіль, 2006, 2007); Всеукраїнській науково-практичній конференції «Здобутки та перспективи внутрішньої медицини» (Тернопіль, 2006); IV Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених

«Молодь та перспективи сучасної медичної науки» (Вінниця, 2007); 76 міжвузівській науковій конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю «Працюємо, творимо, презентуємо» (Івано-Франківськ, 2007).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 9 наукових праць, з них 4 – у наукових журналах, включених ВАК України до переліку фахових видань, 5 – у матеріалах конференцій та конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 172 сторінках і складається зі вступу, 4 розділів, висновків, списку використаних джерел (усього 205 найменувань) і додатків. Робота містить 28 рисунків і 26 таблиць. Бібліографічний опис літературних джерел, ілюстрації та додатки розміщені на 47 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для вивчення розповсюдженості й особливостей порушень серцевого ритму та провідності серед хворих на ЦД 1 типу було проаналізовано 126 медичних карт стаціонарних хворих, які знаходились на лікуванні в ендокринологічному відділенні Тернопільської обласної комунальної клінічної лікарні протягом 2004 року. При вивченні медичної документації кожного із пацієнтів обов'язково було враховано дані анамнезу, клініки, діагнозу, результати електро- та ехокардіографії (за її наявності).

Для виявлення морфологічних змін у структурних компонентах ПСС при ЦД 1 типу досліджено 36 сердець, отриманих під час автопсій у Тернопільському обласному патологоанатомічному бюро та відповідні медичні карти стаціонарного хворого. Виділення компонентів ПСС проводилось згідно їх топографії (Ю.Г. Пархоменко та ін., 2003). Оскільки структурні елементи ПСС макроскопічно невидимі, вони видалялися окремими блоками разом з оточуючими тканинами. Кожен такий блок підлягав фіксації в 10 % нейтральному розчині формаліну. Тканинні блоки, що містили СПВ, АВВ, ПГ та його гілки, після зневоднення в спиртах зростаючої концентрації і ксилолі заключались у парафін. Із кожного тканинного блоку зроблено декілька серійних зрізів, у які майже повністю потрапляли необхідні елементи ПСС. Товщина зрізів сягала 6-8 мкм. Усі зрізи фарбувалися гематоксиліном та еозином.

Отримані результати дослідження ПСС співставляли з даними контрольної групи, яку склали серця 20 померлих молодих осіб без серцевої патології та із збереженим синусовим ритмом.

Експериментальну частину роботи проведено на 160 білих лабораторних щурах-самцях масою 160 – 190 г., серед яких 30 тварин склали контрольну групу. Експериментальну модель ЦД

відтворювали шляхом інтраперитонеальної одноразової ін'єкції 5 % водного розчину алоксану у дозі 150 мг/кг маси тіла тваринам у 3 місячному віці.

Концентрацію глюкози в крові визначали глюкозооксидазним методом із використанням набору ТОВ НВП "Філісіт-Діагностика". Вміст кетонів у сечі тварин визначався за допомогою індикаторних полосок АЦЕТОНТЕСТ ПВП "Норма" м. Київ.

Усі тварини з експериментальним ЦД у залежності від рівня глікемії розподілені на три групи за описаним у літературі принципом (Нещерет О.П. та ін., 1997). Першу групу склали 49 тварин з легким ЦД, рівень глікемії, в яких коливався від 7 до 12 ммоль/л (більше за норму, але менше від подвійної). У другу групу відібрано 36 тварин з рівнем глікемії від 12 до 18 ммоль/л (більше від подвійної, але менше потрійної); У третю групу ввійшло 45 тварин з важким перебігом ЦД та рівнем глікемії більше 18 ммоль/л (більше від потрійної норми). Окремо виділено четверту групу тварин з наявністю кетоацидозу, в яку відібрано 46 щурів з позитивною реакцією на наявність кетонів у сечі.

Всім тваринам, перед виведенням із експерименту, проводили електрокардіографічне дослідження на електрокардіографі ЕК1Т-03М2 при швидкості руху стрічки 100 мм/с в II-му стандартному відведенні. Для оцінки функціонального стану парасимпатичного і симпатичного відділів АНС нами була використана варіаційна кардіоінтервалометрія. Аналізували 100 послідовно розташованих інтервалів R-R. Після реєстрації 100 послідовних інтервалів R-R, усім тваринам проводили визначення прихованої аритмогенної активності міокарда, з використанням 0,1 % офіційного розчину АТФ у дозі 1 мг/кг при постійній реєстрації ЕКГ.

Обчислення біометричних показників сердець проведено за методом Г.Г.Автанділова (2002).

Для гістохімічних досліджень, після вскриття грудної порожнини, у тварин забиралося серце. При цьому пересікання головних судин проводилося поза органом. Для виявлення глікогену парафінові зрізи фарбували шифф-реактивом, активність СДГ досліджували за Нахласом та співавторами (Пирс Э., 1962).

Біогенні аміни в ділянці СПВ та в субендокардіальних відділах ЛШ виявляли параформальдегід-флюоресцентним методом (Цыганков В.И. та ін., 1989).

Для фотографування мікропрепаратів використовували систему аналізу гістологічних препаратів. Зображення на монітор комп'ютера виводили з мікроскопів ЛОМО Биолам Р11 та МБИ-15 за допомогою відеокамери VISION Color CCD Camera і програми InterVideoWinDVR. Морфометричні дослідження проведені за допомогою програми UTHSCSA Image Tool.

Електронномікроскопічне дослідження субендокардіальних відділів ЛШ та СПВ проведено на мікроскопі УЕМВ-100 ЛМ (фіксація 2,5 % розчином глютаральдегіду і 1 % розчином осмієвої кислоти за Мілонігом, зневоднення і заливка в ЕПОН). Після прицільної ідентифікації клітин СПВ і пейсмейкерних клітин ЛШ на напівтонких зрізах, пофарбованих толуїдиновим синім,

отримували ультратонкі зрізи на ультрамікросомі УМТП-2М У41 та контрастували їх розчином ураніл-ацетату й азотнокислим свинцем за Рейнольдсом.

Аналіз отриманих даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики шляхом обчислення середнього арифметичного значення та його похибки ($M \pm m$), критерію Стьюдента (t), коефіцієнта лінійної кореляції (r) за допомогою програми електронних таблиць Excel версії 2003 року корпорації Microsoft на комп'ютері AMD Sempron 2500+.

Комісією з питань біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського (протокол № 13 від 18.04.2007 р.) засвідчено, що проведені наукові дослідження відповідають етичним вимогам відповідно до наказу № 281 МОЗ України від 01.11.2000 р.

Результати дослідження та їх обговорення. *Клініко-морфологічні особливості порушень серцевого ритму і провідності при цукровому діабеті 1 типу.* На підставі аналізу 126 електрокардіограм хворих на ЦД 1 типу різноманітні порушення серцевого ритму і провідності виявлено у 96 хворих, що становить 76,0 %. Доволі високий відсоток порушень ритму та провідності серця у хворих на ЦД 1 типу, дозволяє запідозрити, що ці розлади є проявом діабетичного ураження серця. Зокрема, виявлено прямий кореляційний зв'язок між серцевими аритміями та наявністю у хворого ДКМП ($r=+0,19$, $p<0,05$).

Найчастішими розладами ритму і провідності, які зустрічалися у обстежуваних хворих були синусова тахікардія та блокади ніжок пучка Гіса, частота яких склала по 33,3 % випадків. Однією із причин синусової тахікардії, на нашу думку, і за даними літератури (Большова-Зубковская Е.В., 2003), може бути переважання тону симпатичного відділу АНС, що частково обумовлено недостатністю парасимпатичної ланки. Це підтверджується існуванням кореляційних зв'язків між вегетативним індексом Кердо та порушенням серцевого ритму. Спостерігається пряма кореляційна залежність між симпатикотонією та наявністю синусової тахікардії ($r=+0,19$, $p<0,05$).

Методом кореляційного аналізу також виявлено пряму кореляційну залежність розвитку серцевих аритмій від ступеня декомпенсації метаболічних порушень ($r=+0,17$, $p<0,05$). Аналіз частоти виникнення серцевих аритмій залежно від віку хворих показав, що у віковій групі до 30 років порушення ритму і провідності серця спостерігається у 57,0 % пацієнтів, у віці від 30 до 40 років – 62,0 %, у віковій групі від 40 до 50 років – 84,0 %, у віці понад 50 років частота розладів ритму і провідності склала 96,0 %. Вірогідно, із збільшенням віку хворого до діабетичного ураження серця приєднується атеросклеротичний кардіосклероз, який поглиблює дистрофічні та склеротичні зміни в міокарді, що й зумовлює більшу частоту виникнення серцевих аритмій.

На підставі проведеної ехокардіографії з доплерографією трансмітрального потоку крові 48 пацієнтів з ЦД 1 типу, які за результатами ЕКГ були розділені на дві групи: до I групи ввійшло 16 хворих на діабет без порушень серцевого ритму і провідності, а II групу склали 32 хворих з серцевими аритміями, встановлено, що пацієнти I групи не мали ознак систолічної дисфункції

ЛШ: у всіх обстежених осіб не було дилатації порожнин серця, а ФВ відповідала віковій нормі та складала $68,0 \pm 3,4$ %. У пацієнтів II групи середні значення розмірів лівих відділів серця також знаходились у межах фізіологічної норми, як і величина ФВ ($63,3 \pm 9,8$ %), однак у 4 осіб виявлено зниження ФВ менше 45 % та дилатація ЛШ. Аналіз результатів доплерехокардіографії трансмітрального діастолічного потоку крові показав достовірні відмінності показників між пацієнтами I та II груп, особливо збільшення співвідношення V_e/V_a і вкорочення часу ізоволюметричного розслаблення ЛШ. Ці зміни відображають високий тиск наповнення ЛШ і трактуються, як рестриктивний варіант діастолічного наповнення ЛШ (Мищук Н.Е., 1998). Зростання тиску наповнення ЛШ, яке спостерігається в хворих II групи, є відображенням сповільнення процесів активної клітинної релаксації та порушення пасивних діастолічних властивостей шлуночка і обумовлює збільшення жорсткості міокарда. У свою чергу жорсткість міокарда в основному залежить від стану інтерстицію, ступеня гіпертрофії та фіброзу міокарда, тобто провідних патоморфологічних ознак, які відображають прогресування ДКМП.

З метою з'ясування морфологічних еквівалентів порушень серцевого ритму і провідності нами проведено гістоморфометричне дослідження елементів ПСС 36 померлих, які страждали на ЦД I типу. Аналіз медичних карт стаціонарного хворого даних осіб показав, що частота різних видів прижиттєво діагностованих серцевих аритмій у цих пацієнтів становить 91 %. Дещо більша частота розладів ритму і провідності, котрі виявлялись при стандартному ЕКГ дослідженні, обумовлена важкістю ЦД, наявністю ускладнень та нашаруванням супутніх захворювань. Найчастішими видами порушень серцевого ритму і провідності, які діагностовані у цих хворих були – синусова тахікардія (55,5 %), блокади ніжок пучка Гіса (30,5 %) та шлуночкова екстрасистолія (19,4 %). Тобто, структура прижиттєво діагностованих серцевих аритмій у померлих осіб практично не відрізняється від наших попередніх даних та даних літератури (Чазов Е.И., Боголюбов В.М., 1972; Зверева К.В., Панова Е.И., 1988; Курданов М.А., Болатчиев Х.Л., 1999; Потолочна М.Д., 2000).

Гістологічне дослідження СПВ та перинодальної ділянки 26 померлих з ЦД I типу, у яких прижиттєво мали місце аритмії спричинені порушенням функції автоматизму СПВ, показало, що найчастішими патоморфологічними змінами були: дифузний стромогенний склероз СПВ, пери- та інтранодальний ліпоматоз – виявлені у 57,7 % випадків. Морфометричні показники спеціалізованих кардіо-міоцитів СПВ при передсердних розладах ритму і провідності достовірно не відрізнялись від контрольної групи.

Таким чином, у 42,3 % випадків морфологічний базис аритмії не було виявлено, так як виражених відмінностей у гістологічній будові СПВ та оточуючих його структур хворих на ЦД від осіб контрольної групи не було відмічено. Разом із тим, в науковій літературі є дані про те, що

ліпоматоз і фіброз у СПВ може бути проявом вікової інволюції ПСС та з'являються після 44 років життя, збільшуючись вдвічі кожні 20 років (Song Y., Laakasonen H., Saukko P. et al., 2001).

На нашу думку, це явище свідчить про існування інших додаткових чинників, не пов'язаних з особливостями гістологічної будови СПВ та оточуючих його структур, котрі зумовлюють розвиток передсердних аритмій у хворих на ЦД 1 типу.

Основою для передчасного, по відношенню до основного ритму, збудження міокарда з ектопічного вогнища розташованого в шлуночках є місцева одностороння транзиторна блокада з розвитком reentry (Мурашко В.В., Струтынський А.В., 2005). В усіх семи спостереженнях прижиттєво діагностованої шлуночкової екстрасистолії нами виявлено зменшення кількості КП у межах однієї групи та розмежування окремих груп-острівців фіброзними септами, які проникають у сторону міокарда зі сторони ендокарда, внаслідок фіброеластозу останнього, анізоцитоз та анізонуклеоз.

При морфометричному дослідженні компонентів КП померлих із прижиттєво діагностованими шлуночковими порушеннями ритму і провідності знайдено статистично достовірне збільшення площі їх ядер та ядерно-цитоплазматичного співвідношення.

За літературними свідченнями усі вищеперераховані зміни можуть бути морфологічним субстратом виникнення шлуночкових аритмій (Бескровнова Н.Н., 1992; Arnar D.O. et al., 1997).

Морфологічні зміни волокон ніжок ПГ та КП 18 хворих на ЦД 1 типу з прижиттєво діагностованими шлуночковими аритміями (субендокардіальний ліпоматозом вздовж волокон, стоншення та зменшення кількості волокон, порушення їх проходження) виявлено у 88,8 % спостережень. Таким чином, лише у 11,2 % спостережень не було знайдено певних морфологічних відмінностей, котрі б могли зумовити порушення проведення збудження. Однак, слід зазначити, що за даними літератури фіброз, який зумовлює порушення проходження волокон, їх стоншення та зменшення кількості, а також ліпоматоз ніжок пучка Гіса можуть бути проявами вікових змін у ПСС і не завжди результуються блокадою проведення збудження (Song Y., Laakasonen H., Saukko P. et al., 2001).

Морфо-функціональний стан міокарда щурів з експериментальним цукровим діабетом та наявності серцевих аритмій. Не всі діагностовані серцеві аритмії при ЦД 1 типу знайшли своє патогістологічне підтвердження. Це спонукало нас до пошуку інших можливих змін з боку скоротливого міокарда та структур ПСС при ЦД, котрі могли б бути причиною виникнення порушень серцевого ритму та провідності. Відтворення експериментальної моделі ЦД 1 типу у білих лабораторних щурів та використання комплексу електрофізіологічних, біохімічних, органо-метричних, гістохімічних та електронномікроскопічних досліджень дозволило нам отримати нові дані щодо можливого морфологічного субстрату серцевих аритмій.

Реєстрація ЕКГ з використанням методу визначення прихованої електричної нестабільності міокарда усім тваринам з експериментальним ЦД дала нам змогу встановити частоту виникнення розладів серцевого ритму і провідності. Виявлено, що у 49 (37,7 %) тварин з діабетом мають місце розлади серцевого ритму і провідності.

Структура серцевих аритмій при експериментальному ЦД в основному представлена передсердними (синусова тахікардія, суправентрикулярна екстрасистолія) та шлуночковими (екстрасистолія) порушеннями серцевої діяльності, що співвідноситься із структурою розладів ритму та провідності при ЦД 1 типу у людей.

Враховуючи те, що найчастіші серцеві аритмії при експериментальному ЦД пов'язані з СПВ та КП, наші подальші морфологічні дослідження були спрямовані на вивчення прицільно цих структурних компонентів ПСС.

Проведення ЕКГ-дослідження тваринам з експериментальним ЦД виявило достовірне ($p < 0,05$) зниження амплітуди зубців R і T. Зменшення амплітуди зубців R можна розцінювати як зниження скоротливої здатності міокарда, а зниження амплітуди зубця T свідчить про порушення процесів реполяризації. Нами також виявлено достовірне ($p < 0,05$) вкорочення тривалості комплексу QRS та подовження інтервалу Q-T за рахунок подовження сегменту S-T. Подовження інтервалу Q-T вказує на нерівномірний розподіл вегетативної інервації в серці та може передумовлювати порушення серцевого ритму і раптову смерть (Мельник М.В. та ін., 1996), а також є проявом порушення Ca^{2+} -току в пейсмейкерних клітинах, обумовленого метаболічними змінами при ДКМП (Аракелянц А.А., Горохова С.Г., 2004).

Застосування методу варіаційної кардіоінтервалометрії дозволило нам дослідити зміни функціонального стану парасимпатичного і симпатичного відділів АНС при експериментальному ЦД залежно від ступеня важкості останнього, а також оцінити вклад виявлених змін у розвиток серцевих аритмій.

На підставі комплексного аналізу показників КІМ встановлено, що у щурів з алоксановим ЦД порівняно з інтактними виникає вегетативний дисбаланс у бік симпатикотонії. З поглибленням ступеня важкості експериментального ЦД прогресивно слабнуть вагусні впливи на серце (про що свідчить достовірне ($p < 0,05$) зменшення ΔX та збільшення ВПР) та наростають симпатоадреналові впливи (поступово збільшуються АМо, ПАПР, ПВБ та зменшується Мо) і посилюється напруження регуляторних механізмів (достовірно прогресивно ($p < 0,05$) збільшується ІН).

Аналіз змін вегетативної регуляції серцевого ритму у групі контролю та у групах тварин без розладів ритму та провідності і з їх наявністю показав, що серцеві аритмії при алоксановому ЦД у щурів супроводжуються порушенням співвідношення між тонусом симпатичного та парасимпатичного відділів АНС з ослабленням парасимпатичних та посиленням симпатичних впливів на серце. Спостерігається кореляційна залежність наявності серцевих аритмій від ВПР

($r=+0,37$, $p<0,001$) та показника ΔX ($r=-0,28$, $p<0,001$), зміни яких відображають ослаблення вагусних впливів на серце. Виявлено також достовірний кореляційний зв'язок між наявністю серцевих аритмій та показниками M_0 ($r=-0,37$, $p<0,001$), AM_0 ($r=-0,32$, $p<0,001$), та IH ($r=+0,25$, $p<0,001$), динаміка яких свідчить про посилення симпатичних впливів на серце.

Відомо, що одним із патофізіологічних механізмів розвитку порушень серцевого ритму може бути дисбаланс АНС. Посилення впливів симпатичної нервової системи на серце внаслідок активації повільних кальцієвих каналів веде до збільшення концентрації внутрішньоклітинного кальцію, в результаті чого можуть виникати розлади серцевого ритму через механізми тригерної активності (Лолодзе Н.В., та ін., 2006).

Однією з причин виникнення порушень серцевого ритму та провідності, незалежно від основного захворювання, є також зміна просторових характеристик камер серця (Бакшеев В.И., 2005; Миллер О.Н. та ін., 2006).

Комплексний аналіз масометричних, планіметричних та об'ємних показників частин серця виявив, що при експериментальному ЦД розвивається гіпертрофія серця (достовірне ($p<0,05$) збільшення ЧМС за рахунок практично рівномірного та пропорційного збільшення мас окремих камер), розширення усіх його камер (збільшення ППЛШ, ПППШ, ППЛП, ПППП) та зниження адаптаційних можливостей серцевого м'яза (суттєве зменшення РОЛШ та РОПШ), при чому дилатація у лівих відділах серця дещо переважає над розширенням правих камер. Ці процеси достовірно ($p<0,05$) прогресують при наростанні ступеня важкості захворювання.

З метою виявлення взаємозв'язків між змінами морфометричних характеристик камер серця та наявністю розладів ритму і провідності при експериментальному ЦД проаналізовано масометричні, планіметричні та об'ємні показники відділів серця тварин з серцевими аритміями, без них, а також аналогічні показники групи інтактних тварин. Виявлено більшу ЧМС у щурів з серцевими аритміями ($674,0 \pm 2,9$) мг порівняно з інтактними тваринами ($657,7 \pm 2,9$) мг та групою без серцевих аритмій ($665,7 \pm 2,4$) мг, різниця між показниками достовірна ($p<0,05$). Незмінність показників відсоткового вмісту мас камер серця від ЧМС свідчить про рівномірну та пропорційну гіпертрофію окремих відділів.

Методом непрямої планіметрії встановлено, що у тварин контрольної групи середні значення ППЛШ – ($149,8 \pm 1,0$) мм², ППЛП – ($44,5 \pm 0,3$) мм², ПППП – ($52,5 \pm 0,3$) мм². У групі щурів з алоксановим ЦД без розладів ритму та провідності ці показники склали відповідно: ($155,0 \pm 1,0$) мм², ($46,8 \pm 0,7$) мм², ($53,7 \pm 0,8$) мм². Аналіз планіметричних характеристик камер серця тварин з експериментальним ЦД за наявності порушень ритму та провідності показав, що ППЛШ становить ($159,2 \pm 1,8$) мм², ППЛП – ($50,5 \pm 1,0$) мм² та ПППП – ($57,9 \pm 1,2$) мм². Тобто, на фоні збільшення цих показників, спостерігається достовірна ($p<0,05$) їх різниця між групами з

аритміями та без розладів ритму і провідності, що розцінено нами як дилатацію відповідних відділів серця.

За результатами аналізу об'ємних характеристик порожнин серця встановлено достовірне збільшення ОВЛШ та ОВПШ, а також зменшення РОЛШ та РОПШ у тварин з експериментальним ЦД за наявності серцевих аритмій ($p < 0,05$). Отримані дані вказують на істотне зниження адаптаційних резервів гемодинаміки при ЦД за наявності порушень ритму та провідності. На нашу думку, гіпертрофія міокарда із супутньою дилатацією передсердь та лівого шлуночка може відігравати певну роль у виникненні серцевих аритмій при ЦД. Це підтверджується низкою досліджень, у яких встановлено взаємозв'язок між розширенням камер серця, гіпертрофією міокарда та виникненням розладів ритму і провідності (Панова Е.И., Корнева К.Г., 2006; Mc Lenachan J.M., Dargie H.J., 1991). Зменшення резервних об'ємів шлуночків серця слід розцінювати, як прояв прихованої серцевої недостатності, яка спостерігається при ЦД. Це підтверджено неінвазивним ехокардіографічним дослідженням щурів із стрептозотоциновим ЦД, де було виявлено порушення систолічної та діастолічної функції серця (Mihm M.J. et al., 2001; Zhi You Fang et al., 2004).

Нами проведено гістохімічне дослідження активності СДГ пейсмейкерних клітин СПВ та спеціалізованих кардіоміоцитів ЛШ при експериментальному ЦД порівняно з контролем. Встановлено, що у тварин контрольної групи активність СДГ у спеціалізованих клітинах СПВ була більшою порівняно з КП ЛШ. Це пояснюється переважанням у останніх анаеробного типу метаболізму, а також їх субендокардіальним розміщенням, що дозволяє їм отримувати всі необхідні речовини безпосередньо з крові ЛШ (Непомнящих Л.М. та ін., 1972).

За умов алоксанового ЦД, по мірі наростання ступеня важкості останнього, спостерігається прогресуюче пригнічення активності СДГ, як у пейсмейкерних клітинах СПВ, так і в спеціалізованих кардіоцитах ЛШ. Зниження активності СДГ при ЦД 1 типу відмічено також і в інших дослідженнях (Алимова И.Л. та ін., 2004). Напівкількісний аналіз активності СДГ у клітинах СПВ та в спеціалізованих клітинах ЛШ показав, що найнижчим є гістохімічний показник активності СДГ у тварин з експериментальним ЦД в стані кетоацидозу. Різке пригнічення активності СДГ відображає крайній ступінь метаболічних порушень та вказує на неоднорідність енергетичного забезпечення функціональної активності пейсмейкерних клітин.

Гістохімічні показники активності СДГ у клітинах СПВ та в спеціалізованих клітинах ЛШ тварин з експериментальним ЦД та розладами серцевого ритму і провідності становили ($1,74 \pm 0,04$) ум.од. та ($1,60 \pm 0,04$) ум.од. відповідно, та були достовірно нижчими ($p < 0,05$) порівняно із аналогічними значеннями ($1,92 \pm 0,03$) ум.од. та ($1,81 \pm 0,03$) ум.од. у групі тварин з ЦД без серцевих аритмій. Зниження процесів енергоутворення, відображенням чого є пригнічення активності СДГ, зумовлює порушення електролітного балансу в специфічних кардіоміоцитах та

зміну мембранних потенціалів, що може відігравати вагомую роль у виникненні розладів ритму і провідності. Таке судження опосередковано підтверджується дослідженням (Ватаман В.М., 1978) у якому показано, що виникнення розладів серцевого ритму і провідності при гострому інфаркті міокарда, за умови відсутності некрозу волокон Пуркінє, може бути обумовлене метаболічними порушеннями в елементах ПСС.

Гістохімічним дослідженням глікогену в пейсмейкерних клітинах СПВ та спеціалізованих кардіоцитах ЛШ у тварин з експериментальним ЦД найбільшу його кількість виявлено у тварин із важким експериментальним ЦД та за умов кетоацидозу. Збільшення кількості глікогену в скоротливих кардіоцитах при ЦД, по мірі збільшення тривалості захворювання, відзначено також і в інших дослідженнях (Богданова Т.І., Воскобойник Л.Г., 1997; Гончар І.В., 2005).

Аналіз результатів гістохімічного дослідження глікогену в пейсмейкерних клітинах СПВ та спеціалізованих кардіоцитах ЛШ у тварин з експериментальним ЦД за наявності серцевих аритмій показав збільшення вмісту цієї трофічної сполуки порівняно з контролем. Напівкількісні показники вмісту глікогену в спеціалізованих клітинах СПВ та клітинах Пуркінє ЛШ у групі тварин з експериментальним ЦД та розладами серцевого ритму і провідності склали ($2,67 \pm 0,03$) ум.од. та ($2,78 \pm 0,02$) ум.од., відповідно. Ці значення були статистично достовірно вищими від аналогічних показників ($2,46 \pm 0,02$) ум.од. та ($2,54 \pm 0,02$) ум.од. у групі тварин з експериментальним ЦД, де не спостерігались розлади ритму і провідності. Нагромадження глікогену в клітинах ПСС при експериментальному ЦД свідчить про зниження його використання в процесах глікогенолізу і подальшого включення в гліколіз. Відомо, що енергетична ефективність гліколізу у вісімнадцять разів менша, ніж ефективність окислювального фосфорилування (Александров А.А., 2003). Але АТФ, котра виробляється в процесі гліколізу є незамінним джерелом енергії для мембранного транспорту кальцію. Відмічено, що зниження гліколізу веде до постійного вираженого надлишку кальцію всередині клітини. У свою чергу надлишок кальцію в клітині сприяє виникненню аритмій, а безпосереднє нагромадження глікогену може бути однією із причин порушення провідності (Гончар І.В., 2005).

Гістохімічне виявлення біогенних амінів у правому передсерді, в зоні локалізації СПВ, та у субендокардіальних відділах ЛШ тварин з експериментальним ЦД показало прогресивне зменшення щільності розміщення адренергічних волокон із наростанням ступеня важкості експериментального ЦД. Планіметричним дослідженням встановлено, що щільність адренергічних нервових волокон, у тварин з експериментальним ЦД за наявності серцевих аритмій, в зоні локалізації СПВ склала ($4,75 \pm 0,22$) ум.од., а в субендокардіальних відділах ЛШ ($3,67 \pm 0,21$) ум.од. Ці значення були достовірно ($p < 0,05$) нижчими аналогічних показників ($6,54 \pm 0,16$) ум.од. та ($5,32 \pm 0,17$) ум.од. щурів з ЦД, але без розладів серцевого ритму і провідності. Разом із тим, у групі тварин з експериментальним ЦД та наявністю порушень серцевого ритму і

провідності, як у правому передсерді так і у ЛШ, спостерігаються окремі ділянки більш інтенсивної специфічної люмінесценції катехоламінів. Тобто, зниження щільності розміщення адренергічних структур у міокарді поєднується із вогнищевим збільшенням кількості біогенних амінів. Це свідчить про неоднорідність адренергічної іннервації міокарда, веде до негомогенного викиду норадреналіну і є сприятливим фактором виникнення серцевих аритмій. Неоднорідність адренергічної іннервації міокарда, як причина розвитку серцевих аритмій, знайшла своє підтвердження у наукових літературних джерелах (Лоладзе Н.В. та ін., 2006).

При електронномікроскопічному дослідженні пейсмейкерних клітин СПВ та клітин Пуркінє ЛШ тварин з експериментальним ЦД виявлено прогресування деструктивних змін у досліджуваних елементах ПСС із наростанням ступеня важкості захворювання. Крайній ступінь вираженості дистрофічних та деструктивних змін з боку ультраструктур спеціалізованих кардіоміоцитів СПВ і волокон Пуркінє відзначено при важкому алоксановому ЦД та за умов кетоацидозу.

Електронномікроскопічне дослідження спеціалізованих кардіоміоцитів СПВ тварин з експериментальним ЦД, у котрих мали місце передсердні аритмії виявило, що найбільш виражені зміни ультраструктурних компонентів спостерігались з боку апарату енергетичного забезпечення діяльності клітини. Основна маса мітохондрій у стані вираженого набряку, кількість крист у них зменшена, матрикс, як правило, вимитий, також спостерігається руйнування зовнішньої мембрани органел. Відзначено значне розширення цистерн ендоплазматичної сітки, що зумовлює порушення функціонування іонних насосів та накопичення в цитозолі надлишку кальцію.

Зміни в роботі іонних насосів та внутрішньоклітинний надлишок кальцію у науковій літературі розцінюється як фактор ризику виникнення аритмій (Александров А.А., 2003; Аракелянц А.А., Горохова С.Г., 2004). В оточенні мітохондрій спостерігаються значні скупчення гранул глікогену та ліпідних включень, що є відображенням порушення вуглеводного та ліпідного обміну. За даними літератури саме недоокислені жирні кислоти та продукти їх обміну є основними біохімічними медіаторами, які викликають злоякісні порушення ритму і розвиток раптової серцевої смерті (Korantzopoulos P. et al., 2007). Ядра пейсмейкерних клітин мали неправильну форму зі звивистою нуклеоломою та маргінацією хроматину. Містили доволі крупні ядерця, що свідчить про їх активне функціонування. З боку міофібрилярного апарату поблизу сарколеми відмічався вогнищевий лізис. Мали місце ознаки внутрішньоклітинного набряку, збільшення кількості секреторних гранул, а у частині спеціалізованих кардіоміоцитів виявлялись ліпофусцинові гранули. Саме наявність ліпофусцин-вмісних вакуолей дослідники вважають морфологічним маркером синдрому синусової тахікардії (Anderson R.H. et al., 2004).

При ультраструктурному дослідженні волокон Пуркінє тварин з експериментальним ЦД за наявності шлуночкових розладів ритму та провідності звертає на себе увагу мозаїчність змін в

окремих волокнах. Частина волокон практично не відрізнялась від контрольних досліджень. Містили мітохондрії, котрі мали електронно-щільний матрикс, добре виражені кристи, збережені зовнішню та внутрішню мембрани, що свідчить про їх активне функціонування для забезпечення енергетичних потреб іонних насосів. В цитоплазмі визначається добре розвинута сітка цистерн і каналів ендоплазматичної сітки, крупне округлої форми ядро з рівномірним розташуванням еухроматину. Однак, у більшості волокон виявлено значні зміни з боку мітохондрій, що проявлялось мікромітохондріозом з вираженим поліморфізмом, набряком та руйнуванням їхніх крист. Метаболічні порушення проявлялися значним накопиченням глікогену та ліпідних включень. На периферії клітини спостерігалось різке стоншення та розшарування міофібрил. Чергування інтактних та деструктивно змінених волокон також є однією із причин виникнення активних вогнищ ектопічного аритмогенезу.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуальної наукової задачі: з'ясувати основні морфо-функціональні зміни у серці та структурних компонентах провідної системи при цукровому діабеті за наявності порушень серцевого ритму і провідності шляхом застосування комплексу морфометричних, гістологічних, гістохімічних, субмікроскопічних досліджень для поглиблення трактування компенсаторно-приспосувальних процесів у серці.

1. При цукровому діабеті 1 типу порушення серцевого ритму і провідності діагностуються у 76,0 – 91,0 % хворих, а при алоксановому цукровому діабеті у 30,7 %. У структурі аритмій переважає синусова тахікардія: 33,3 – 55,5 % в клініці та 45 % в експерименті. Поглиблення декомпенсації метаболічних процесів, наростання симпатикотонії, погано контрольований перебіг цукрового діабету та вік хворих понад 50 років є провокуючими факторами виникнення серцевих аритмій у хворих на цукровий діабет 1 типу. При експериментальному цукровому діабеті наявний прямий кореляційний зв'язок між порушеннями серцевого ритму та провідності та вираженістю гіперглікемії ($p < 0,001$).

2. Із наростанням гіперглікемії при експериментальному цукровому діабеті спостерігається достовірне ($p < 0,05$) збільшення частоти серцевих скорочень, вкорочення тривалості інтервалу T-P і комплексу QRS, зниження амплітуди зубців R та T і збільшення тривалості інтервалу QRST за рахунок подовження сегменту S-T. У групі тварин з важким алоксановим цукровим діабетом визначення прихованої електричної нестабільності зумовило зростання частоти розладів ритму та провідності на 17,8 % за рахунок частішого виникнення шлуночкових екстрасистол, що

опосередковано свідчить про наявність дисметаболических і дистрофічних змін у міокарді діабетичного генезу.

3. У 81,8 % померлих хворих на цукровий діабет 1 типу з шлуночковими розладами ритму і провідності наявне ремоделювання периферичних відділів провідної системи серця та оточуючих тканин (порушення цілісності проходження провідних волокон, роз'єднання фіброзними септами груп-острівців клітин Пуркінє, які проникають у міокард зі сторони ендокарда внаслідок фіброеластозу останнього; зменшення кількості клітин Пуркінє у межах однієї групи, анізоцитоз і анізонуклеоз цих клітин та зміна їх морфометричних характеристик). Залежності розвитку передсердних розладів ритму від морфологічних змін синусно-передсердного вузла та оточуючих його тканин не виявлено.

4. У зоні локалізації синусно-передсердного вузла та в субендокардіальних відділах лівого шлуночка спостерігається прогресивне зменшення щільності розміщення адренергічних волокон з наростанням ступеня важкості захворювання. У тварин з цукровим діабетом та порушеннями серцевого ритму і провідності щільність розміщення адренергічних волокон у правому передсерді є меншою на 27,4 %, а у лівому шлуночку на 31,1 % аналогічних значень тварин з діабетом, але без аритмії. При розладах ритму і провідності, зумовлених цукровим діабетом в правому передсерді та лівому шлуночку експериментальних тварин наявні окремі ділянки інтенсивної специфічної люмінісценції катехоламінів. З поглибленням ступеня важкості експериментального цукрового діабету прогресивно слабнуть вагусні та наростають симпатoadреналові впливи на серце і посилюється напруження регуляторних механізмів.

5. У хворих на цукровий діабет без порушень ритму і провідності наявні статистично не достовірні прояви діастолічної дисфункції лівого шлуночка, тоді як у хворих із аритміями спостерігається суттєве ($p < 0,05$) наростання тиску наповнення лівого шлуночка та дилатація лівих відділів серця, тобто прогресування діастолічної дисфункції з переходом у рестриктивний тип. Морфометричним дослідженням окремих частин серця експериментальних тварин встановлено, що при алоксановому цукровому діабеті розвивається ексцентрична гіпертрофія міокарда та зниження адаптаційних резервів гемодинаміки, які поглиблюються з наростанням гіперглікемії та більш виражені у групі тварин з наявністю серцевих аритмій.

6. Гістохімічним дослідженням встановлено, що при алоксановому цукровому діабеті із наростанням гіперглікемії та появою порушень серцевого ритму і провідності у клітинах синусно-передсердного вузла та спеціалізованих кардіоміоцитах лівого шлуночка прогресивно знижується активність сукцинатдегідрогенази і збільшується вміст глікогену, що є сприятливими факторами виникнення серцевих аритмій.

7. Електронномікроскопічне дослідження клітин синусно-передсердного вузла та спеціалізованих кардіоміоцитів лівого шлуночка при експериментальному цукровому діабеті

виявило прогресуюче пошкодження мітохондрій, міофібрилярного апарату, ендоплазматичної сітки, а також нагромадження глікогену і ліпідних включень по мірі наростання ступеня важкості захворювання та появи порушень серцевого ритму і провідності. Відмічено мозаїчність змін в окремих волокнах, а саме: чергування інтактних та деструктивно змінених волокон. Вказані ультраструктурні зміни також є однією із причин виникнення активних вогнищ ектопічного аритмогенезу.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Фурдела М.Я. Розлади серцевого ритму і провідності в щурів з експериментальним цукровим діабетом // Клінічна та експериментальна патологія. – 2006. – Т. V, №4. – С. 89–92.
2. Фурдела М.Я. Морфометрична характеристика ремоделювання серця при експериментальному цукровому діабеті за наявності серцевих аритмій // Науковий вісник ужгородського університету, Серія „Медицина”. – 2007. – Вип. 30. – С. 108–110.
3. Боднар Я.Я., Герасимюк І.Є., Фурдела М.Я. Серцеві аритмії у хворих на цукровий діабет І типу // Вісник наукових досліджень. – 2007. – №1. – С. 23-24. *(Здобувачем самостійно зібрано й систематизовано матеріал, здійснено аналіз результатів дослідження, підготовлено статтю до друку).*
4. Фурдела М.Я., Боднар Я.Я. Гістохімічне дослідження синусно-передсердного вузла та волокон Пуркінє при експериментальному цукровому діабеті за наявності серцевих аритмій // Проблемы, достижения и перспективы развития медико-биологических наук и практического здравоохранения. – 2007. – Т. 143, №4. – С. 95–98. *(Здобувачем проведено дослідження, систематизовано матеріал, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку).*
5. Фурдела М.Я. Структура і особливості порушень серцевого ритму і провідності у хворих на цукровий діабет 1 типу // Матеріали 10-го Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 214.
6. Фурдела М.Я. Оцінка зв'язку порушень серцевого ритму і провідності та діастолічної функції у хворих на цукровий діабет 1 типу // Збірник наукових робіт Всеукраїнської науково-практичної конференції „Здобутки та перспективи внутрішньої медицини”. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2006. – С. 75–77.
7. Фурдела М.Я. Серцеві аритмії та адренергічно-холінергічна інервація серця при експериментальному цукровому діабеті // Матеріали IV Міжнародної наукової конференції студентів та молодих вчених „Молодь та перспективи сучасної медичної науки”. – Вінниця, 2007. – С. 57.

8. Фурдела М.Я. Морфометрична характеристика ремоделювання серця при експериментальному цукровому діабеті // Матеріали 11-го Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2007. – С. 243.

9. Фурдела М.Я. Вміст глікогену в структурах провідної системи серця при алоксановому цукровому діабеті за наявності серцевих аритмій // Тези доповідей 76-ої міжвузівської наукової конференції студентів та молодих вчених з міжнародною участю „Працюємо, творимо, презентуємо”. – Івано-Франківськ, 2007. – С. 96.

АНОТАЦІЯ

Фурдела М. Я. Структурно-функціональні особливості серця та його провідної системи при розладах ритму і провідності, зумовлених цукровим діабетом. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія. – Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, Тернопіль, 2007.

Дисертація присвячена вивченню морфо-функціональних змін у серці та структурних компонентах його провідної системи при розладах ритму і провідності, зумовлених цукровим діабетом.

Встановлено, що частота серцевих аритмій при цукровому діабеті 1 типу становить 76,0 – 91,0 % у клініці і – 30,7 % в експерименті. У 81,8 % померлих хворих на цукровий діабет 1 типу з шлуночковими розладами ритму і провідності наявне ремоделювання периферичних відділів провідної системи серця та оточуючих тканин. Залежності розвитку передсердних розладів ритму від морфологічних змін синусно-передсердного вузла та оточуючих його тканин не виявлено.

Гістохімічним дослідженням встановлено, що у тварин з експериментальним цукровим діабетом та порушеннями серцевого ритму і провідності у клітинах синусно-передсердного вузла та у спеціалізованих кардіоміоцитах лівого шлуночка знижена активність сукцинатдегідрогенази і збільшений вміст глікогену, а у правому передсерді та лівому шлуночку спостерігається найменш густа сітка адренергічних волокон з наявністю окремих ділянок інтенсивнішої специфічної люмінісценції катехоламінів. При розладах ритму і провідності, зумовлених цукровим діабетом, виявлено рестриктивний тип діастолічної дисфункції, ексцентричну гіпертрофію міокарда та зниження адаптаційних резервів гемодинаміки. Відмічено мозаїчність ультраструктурних змін в окремих спеціалізованих кардіоміоцитах лівого шлуночка, а саме: чергування інтактних та деструктивно змінених волокон, що може бути причиною виникнення активних вогнищ ектопічного аритмогенезу.

Ключові слова: цукровий діабет, серце, провідна система серця, серцеві аритмії.

АННОТАЦИЯ

Фурдела М. Я. Структурно-функциональные особенности сердца и его проводящей системы при расстройствах ритма и проводимости, обусловленных сахарным диабетом. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 – нормальная анатомия. – Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского, Тернополь, 2007.

Диссертация посвящена изучению морфо-функциональных изменений в сердце и структурных компонентах его проводящей системы при расстройствах ритма и проводимости, обусловленных сахарным диабетом.

На основании анализа результатов электрокардиографии установлено, что при сахарном диабете 1 типа нарушения сердечного ритма и проводимости наблюдаются у 76, – 91,0 % больных, а при алоксановом сахарном диабете у 30,7 %. В структуре аритмий преобладает синусовая тахикардия: 33,3 – 55,5 % в клинике и 45 % в эксперименте. Ухудшение компенсации метаболических нарушений, нарастание симпатикотонии, плохо контролируемое течение сахарного диабета и возраст больных более 50 лет являются провоцирующими факторами возникновения сердечных аритмий у больных сахарным диабетом 1 типа. Установлена прямая корреляционная связь между нарушениями сердечного ритма и проводимости и гипергликемией ($p < 0,001$).

С нарастанием гипергликемии при экспериментальном сахарном диабете наблюдается достоверное увеличение частоты сердечных сокращений, укорочение длительности интервала Т-Р и комплекса QRS, уменьшение амплитуды зубцов R и T, а также увеличение длительности интервала QRST за счет удлинения сегмента S-T. В группе животных с тяжелым аллоксановым сахарным диабетом определение скрытой электрической нестабильности миокарда обусловило увеличение частоты расстройств ритма и проводимости на 17,8 % за счет более частого возникновения желудочковых экстрасистол, что свидетельствует о наличии дисметаболических и дистрофических изменений в миокарде диабетического происхождения.

У 81,8 % умерших больных на сахарный диабет 1 типа с желудочковыми нарушениями ритма и проводимости имеет место ремоделирование периферических отделов проводящей системы сердца и окружающих тканей: нарушение целостности прохождения проводящих волокон; разделение фиброзными перегородками групп-островков клеток Пуркинье, которые проникают в миокард со стороны эндокарда вследствие фиброэластоза последнего; уменьшение количества клеток Пуркинье в пределах одной группы; анизоцитоз и анизонуклеоз этих клеток, а также

изменение их морфометрических характеристик. Зависимости возникновения предсердных нарушений ритма от морфологических изменений синусно-предсердного узла и окружающих его тканей не установлено.

Гистохимическим исследованием установлено, что при алоксановом сахарном диабете с нарастанием гипергликемии и появлением расстройств ритма и проводимости в клетках синусно-предсердного узла и специализированных кардиомиоцитах левого желудочка снижается активность сукцинатдегидрогеназы и возрастает количество гликогена. В зоне локализации синусно-предсердного узла и в субэндокардиальных отделах левого желудочка наблюдается прогрессивное уменьшение плотности размещения адренэргических волокон. Указанные гистохимические особенности элементов проводящей системы способствуют возникновению сердечных аритмий.

У больных сахарным диабетом без нарушений ритма и проводимости имеют место начальные проявления диастолической дисфункции левого желудочка, а у больных с аритмиями наблюдается возрастание давления наполнения левого желудочка и дилатация левых отделов сердца, то есть прогрессирование диастолической дисфункции с переходом в рестриктивный тип. Морфометрическим исследованием отдельных частей сердца экспериментальных животных установлено, что при алоксановом диабете развивается эксцентрическая гипертрофия миокарда и снижение адаптационных резервов гемодинамики, которые усиливаются по мере нарастания гипергликемии и более выражены у животных с наличием аритмий.

Электронномикроскопическим исследованием клеток синусно-предсердного узла и специализированных кардиомиоцитов левого желудочка установлено прогрессирующее повреждение митохондрий, миофибрилярного аппарата, эндоплазматического ретикулума, а также накопление гликогена и липидных включений по мере нарастания гипергликемии и появления нарушений ритма и проводимости. Отмечено мозаичный характер повреждений в отдельных волокнах, а именно: чередование интактных и деструктивно изменённых волокон.

Ключевые слова: сахарный диабет, сердце, проводящая система сердца, сердечные аритмии.

ANNOTATION

Furdela M. Ya. Structural and functional peculiarities of the heart and its conductive system in case of disorders of rhythm and impulse conduction, caused by diabetes mellitus. – Manuscript.

Dissertation for obtaining a scientific degree of candidate of medical science in the specialty 14.03.01 – normal anatomy. - I. Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University, Ternopil, 2007.

The dissertation is devoted to the investigation of morphofunctional changes of the heart and its structural components of its conductive system in the presence of rhythm and conduction disorders, caused by diabetes mellitus.

It was established that the frequency of cardiac arrhythmias in presence of type 1 diabetes mellitus is 76.0 – 91.0 % in clinical and – 30,7 % in experimental studies. In 81,8% of deceased patients with type 1 diabetes mellitus with ventricular rhythm disorders and disorders of impulse conduction, remodeling of peripheral parts of the conductive system and surrounding tissues occurs. However, the dependence of development of the atrial rhythm disorders on morphological changes of sinoatrial node and its surrounding tissues was not discovered.

By means of histochemical research, it was established that in animals with experimental diabetes mellitus and cardiac rhythm and conductivity disorders in cells of sinoatrial node and in specialized cardiac histiocytes of left ventricle, the activity of succinate dehydrogenase is decreased and content of glycogen is increased. In the right atrium and left ventricle was observed the lowest density of adrenergic nerve fibers with the presence of areas with most intensive specific luminescence of catecholamines. In presence of rhythm and conductivity disorders caused by diabetes mellitus, the restrictive type of diastolic dysfunction, eccentric hypertrophy of myocardium, and inhibition of adaptive hemodynamic reserves were discovered. It was also noticed a mosaicism of ultrastructural changes in some specialized cardiac histiocytes of the left ventricle, namely: the interchange of intact and destructively changed fibers, that may be the cause of appearance of active centers of ectopic arrhythmogenesis.

Key words: diabetes mellitus, heart, cardiac conductive system, cardiac arrhythmias.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

АВВ – атріовентрикулярний вузол
АНС – автономна нервова система
АТФ – аденозинтрифосфорна кислота
ВПР – вегетативний показник ритму
ДКМП – діабетична міокардіопатія
ЕКГ – електрокардіографія
ІН – індекс напруження

КІМ – кардіоінтервалометрія
КП – клітини Пуркінє
ЛШ – лівий шлуночок
ОВЛШ – об'єм відтоку лівого шлуночка
ОВПШ – об'єм відтоку правого шлуночка
ПАПР – показник адекватності процесів регуляції
ПВБ – показник вегетативного балансу
ПГ – пучок Гіса
ППЛП – площа ендокардіальної поверхні лівого передсердя
ППЛШ – площа ендокардіальної поверхні лівого шлуночка
ПППП – площа ендокардіальної поверхні правого передсердя
ПППШ – площа ендокардіальної поверхні правого шлуночка
ПСС – провідна система серця
РОЛШ – резервний об'єм лівого шлуночка
РОПШ – резервний об'єм правого шлуночка
СДГ – сукцинатдегідрогеназа
СПВ – синусно-передсердний вузол
ФВ – фракція викиду
ЦД – цукровий діабет
ЧМС – чиста маса серця
АМо – амплітуда моди
Мо – мода
 V_a – швидкість пізнього діастолічного наповнення
 V_e – швидкість раннього діастолічного наповнення
 ΔX – варіаційний розмах