

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ДЕРЖАВНИЙ ВИЩИЙ НАВЧАЛЬНИЙ ЗАКЛАД
“ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО”

ТРАЧ РОСОЛОВСЬКА Світлана Василівна

УДК 611-12-018-02:616.379-008.64]-092.9-053

**ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ РЕМОДЕЛЮВАННЯ СЕРЦЯ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ
ГІПЕРГЛІКЕМІЇ**

14.03.01 – нормальна анатомія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2012

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у державному вищому навчальному закладі “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Боднар Ярослав Ярославович, державний вищий навчальний заклад “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 **Ахтемійчук Юрій Танасович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії;

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

Захист дисертації відбудеться 29 березня 2012 року о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у державному вищому навчальному закладі “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці державного вищого навчального закладу “Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського” МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 24 лютого 2012 року.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор біологічних наук, професор

І.М. Кліщ

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Цукровий діабет сьогодні посідає одне з перших місць у структурі захворюваності населення більшості країн світу і, згідно з висновками експертів ВООЗ, Європейської і Всесвітньої асоціації діабетологів, набув характеру епідемії (Тронько Н.Д. и др., 2010; Аметов А.С. и др., 2010; Zimmet P. et al., 2001; Wild S. et al., 2004). Кількість хворих на цукровий діабет у нашій країні перевищує 1,2 млн осіб, 5 % з яких – діти (Большова О.В., Самсон О.Я., 2007; Тронько М.Д., 2010). Прогресивний перебіг хвороби з розвитком таких грізних ускладнень як кардіоміопатія, нефропатія, діабетична стопа, а також інвалідизація осіб молодого віку диктують в наш час необхідність уточнення проявів структурної реорганізації всіх органів і систем. Першопричиною органоспецифічних ускладнень цукрового діабету є хронічна гіперглікемія (Галенова Т.І. та ін., 2011; Devereux R.B. et al., 2000; Chatham J.C., Seymour A.M., 2002). Актуальним медико-соціальним питанням і одним з ключових напрямів досліджень із вивчення цього поширеного ендокринного захворювання є запобігання або ж сповільнення розвитку ремоделювання серця і судин, що зумовлено високим рівнем смертності пацієнтів з цукровим діабетом від серцево-судинних ускладнень (Денисенко В.П., 2008; Voulgari C. et al., 2010; Rodrigues B. et al., 2011).

З аналізу літератури випливає, що незважаючи на численні дослідження стосовно ремоделювання артерій і судин мікроциркуляторного русла як основних патогенетичних ланок у морфофункціональній перебудові органів і систем при гіперглікемії, до цього часу недостатньо сформульовані прояви структурної перебудови серця на всіх рівнях його організації і найменш з'ясованою залишається участь ремоделювання автономної нервової системи в морфогенезі діабетичної кардіоміопатії (Сергієнко В.О. та ін., 2010; Стронгин Л.Г. и др., 2010; Debono M., Sachia E., 2007).

На структурні особливості реорганізації серцево-судинної системи при цукровому діабеті суттєво впливає стан його компенсації, гемодинамічні, нейрогуморальні чинники, і не менш важливе значення мають індивідуальні фактори, зокрема, вік (Джанашія П.Х. и др., 2008; Канана Н.М., 2009; Сергієнко В.О. та ін., 2010; Будрейко О.А., 2010). Проте вікові закономірності ремоделювання серця при гіперглікемії з оцінкою його компенсаторно-приспосувальних можливостей залишаються недостатньо розкритими. Оскільки морфологічне дослідження серця і автономних нервів міокарда в клініці суттєво обмежене, основна інформація щодо характеру їх структурної реорганізації при діабетичній кардіоміопатії може бути отримана виключно в експериментальних умовах.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційне дослідження виконано відповідно до Державної програми "Цукровий діабет" і є фрагментом науково-дослідної

міжкафедральної теми ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського" "Клініко-морфологічні зміни систем організму при цукровому діабеті і тиреопатіях у віковому аспекті" (№ державної реєстрації 0107U004455). Здобувач є співвиконавцем вказаної науково-дослідної роботи. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією МОЗ і НАМН України "Морфологія людини" (протокол № 3 від 23 вересня 2010 року).

Мета дослідження: встановити вікові структурно-функціональні особливості ремоделювання серця на органному, тканинному, клітинному та субклітинному рівнях його структурної організації за умов експериментальної стійкої гіперглікемії.

Завдання дослідження:

1. З'ясувати тип і характер ремоделювання серця щурів до- і репродуктивного віку при стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії.

2. Встановити закономірності структурної реорганізації міокарда на тканинному і клітинному рівні, залежність його морфометричних характеристик від віку тварин і тривалості стійкої гіперглікемії.

3. З'ясувати особливості структурної перебудови ендокринних кардіоміоцитів вушок серця щурів різних вікових груп при експериментальній гіперглікемії.

4. Встановити структурні особливості холін- і адренергічної іннервації міокарда та особливості вегетативної регуляції серця білих щурів різного віку при стійкій гіперглікемії.

5. Оцінити вираженість компенсаторно-приспосувальних і деструктивних процесів у міокарді білих щурів різного віку при стрептозотоциніндукованій гіперглікемії.

Об'єкт дослідження: ремоделювання серця при експериментальній стійкій гіперглікемії.

Предмет дослідження: вікові особливості ремоделювання серця на органному, тканинному, клітинному і субклітинному рівнях його організації при стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії.

Методи дослідження: біохімічний – для визначення рівня глікемії; масометричний та планіметричний – для встановлення структурної перебудови камер серця; гістологічний та електронно-мікроскопічний – для вивчення морфології міокарда на різних рівнях його структурної організації; морфометричний – для з'ясування кількісної морфологічної оцінки вікових особливостей ремоделювання міокарда, його автономної іннервації при гіперглікемії; гістохімічний – для встановлення закономірностей структурної перебудови автономних нервів міокарда; метод варіаційної кардіоінтервалометрії – для оцінки функціонального стану відділів автономної нервової системи при гіперглікемії; математичний та статистичний – математичний аналіз серцевого ритму та обробка цифрових даних методами варіаційної статистики.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше комплексним морфологічним дослідженням серця встановлено особливості його ремоделювання на органному, тканинному,

клітинному та субклітинному рівнях структурної організації при стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії у щурів двох вікових періодів (дорепродуктивного і репродуктивного). Доведено, що тривала гіперглікемія спричиняє більш виражені морфофункціональні зміни міокарда у щурів дорепродуктивного віку. Адаптаційно-компенсаторні зміни у тварин обох вікових груп на тлі стійкої гіперглікемії відбуваються в певній послідовності, що дозволяє виділити два періоди. При короткочасній гіперглікемії переважають прояви гіпертрофічного ремоделювання, а при тривалій – дилатаційного, які супроводжуються зміною типової організації стромально-кардіоміоцитарних відношень. Вперше досліджено структурну основу адренергічної і холінергічної іннервації міокарда в поєднанні з оцінкою функціонального стану автономної нервової системи при експериментальній стійкій гіперглікемії. Вперше морфометричним аналізом об'ємної щільності автономних нервових волокон міокарда правого передсердя і лівого шлуночка встановлено, що тривала гіперглікемія викликає прогресуючу симпатичну та парасимпатичну денервацію серця. З'ясовано особливості ремоделювання ендокринних кардіоміоцитів вухок серця тварин різних вікових груп залежно від тривалості впливу гіперглікемії.

Практичне значення одержаних результатів. Отримані нові морфологічні дані про вікові особливості структурної перебудови серця на органному, тканинному, клітинному і субклітинному рівнях організації при експериментальній стійкій гіперглікемії доповнюють та уточнюють ланки морфогенезу його ремоделювання при цукровому діабеті і можуть бути використані при проведенні практичних занять та лекцій з анатомії, патологічної анатомії, кардіології, ендокринології. Розроблено новий спосіб гістохімічного визначення холінестерази, використання якого дозволило оцінити стан холінергічної іннервації міокарда при експериментальній гіперглікемії (позитивне рішення про видачу деклараційного патенту на корисну модель, № заявки u201110514 від 30.08.2011). Результати морфологічного дослідження автономних нервів міокарда при експериментальній гіперглікемії можуть слугувати теоретичним підґрунтям при розробці нових методів профілактики і лікування діабетичної автономної нейропатії серця. Отримані дані доповнюють існуючі відомості щодо характеру і ступеня компенсаторно-приспосувальних особливостей серця при цукровому діабеті.

Основні положення та наукові розробки дисертаційного дослідження впроваджені у навчальний процес на кафедрі анатомії людини імені М.Г. Туркевича Буковинського державного медичного університету, кафедрі анатомії людини та гістології медичного факультету Ужгородського національного університету, кафедрі нормальної анатомії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедрі анатомії людини Кримського державного медичного університету імені С.І. Георгієвського, кафедрі патологічної фізіології Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, кафедр анатомії

людини та патологічної анатомії з секційним курсом і судової медицини ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського".

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проаналізовано літературу за обраною тематикою, проведено патентно-інформаційний пошук, сформульовано мету і завдання дослідження, обґрунтовано його актуальність. Здобувачем самостійно проведено всі експериментальні дослідження від отримання первинного матеріалу до опису результатів, узагальнено їх, здійснено статистичну обробку даних, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки. У тій частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни, викладено фактичний матеріал автора, отриманий при виконанні дисертаційної роботи. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, здобувачу належать результати експериментальних досліджень, їх аналіз із систематизацією матеріалу, підготовка публікацій до друку. Інтерпретацію основних положень дисертації і висновків проведено спільно з науковим керівником. Експериментальні дослідження здійснено на базі навчально-наукового інституту морфології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського".

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи оприлюднені на XIV та XV Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених (Тернопіль, 2010, 2011); III науково-практичній конференції, присвяченій 100-річчю з дня народження проф. Е.Н. Бергера "Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм" (Тернопіль, 2010); Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених "Актуальні питання сучасної медицини" (Харків, 2011); 73-й Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених "Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації" (Донецьк, 2011); LV підсумковій науково-практичній конференції "Здобутки клінічної та експериментальної медицини" (Тернопіль, 2011); науково-практичній конференції "Морфологічні аспекти мікроциркуляції в нормі та патології" (Тернопіль, 2011); I Всеукраїнській науково-практичній конференції "Морфологія людини і тварин" (Миколаїв, 2011); III (65) Міжнародному науково-практичному конгресі студентів та молодих вчених "Актуальні питання сучасної медицини" (Київ, 2011).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з них 5 – у наукових фахових виданнях України (2 з них – одноосібно), 10 – у матеріалах і тезах конференцій та конгресів.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 190 сторінках і складається зі вступу, восьми розділів, висновків, списку використаних джерел, який налічує 228 найменувань вітчизняної та зарубіжної літератури, додатків (актів впровадження). Робота містить 62 рисунки та 20 таблиць. Бібліографічний опис, ілюстрації та додатки займають 47 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріал і методи дослідження. Досліди проведено на 180 білих нелінійних щурах-самцях, яких утримували у стандартних умовах віварію при природному освітленні і вільному доступі до води і їжі. Тварини були розподілені на дві вікові групи: перша – щури дорепродуктивного віку (статевонезрілі, 1,5–2-місячні, з початковою масою (90 ± 10) г) і друга – щури репродуктивного віку (статевозрілі, 5–6-місячні, з початковою масою (190 ± 10) г). Поділ тварин на вікові групи здійснено відповідно до класифікації І.П. Западнюка та ін. (1983). При виконанні досліджень дотримувались міжнародних принципів "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та з іншою науковою метою" (Страсбург, 1986) і "Загальних етичних принципів експериментів на тваринах" (Київ, 2001). Комісією з біоетики ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського" порушень морально-етичних норм при виконанні дисертаційного дослідження не виявлено (протокол № 8 від 9.09.11). Всі маніпуляції, що спричиняють тваринам біль, проводились під знеболенням. Для анестезії були використані ефірний і тіопенталовий наркоз ("Тіопентал натрію-КМП" 25 мг/кг внутрішньоочеревинно).

Експериментальну модель стійкої гіперглікемії відтворювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину ("Sigma", USA) в дозі 6 мг на 100 г маси тіла тварини, розведеного безпосередньо перед ін'єкцією в 0,5 мл 0,1 молярного цитратного буфера (рН 4,5) (Орловский М.А., 2006; Abu Abeeleh M. et al., 2009). Введенню препарату передувало 12-годинне голодування тварин. Щурам контрольної групи, після аналогічного періоду голодування, внутрішньоочеревинно вводили плацебо (0,5 мл 0,1 молярного цитратного буфера, рН 4,5).

У тварин із змодельованою гіперглікемією і в групі контролю проводили моніторинг маси тіла та рівня цукру в крові упродовж всього періоду спостереження. Рівень глюкози крові з хвостової вени вимірювали за допомогою глюкометру Accu-Chek Active (Roche, Germany). В експеримент були залучені тварини, в яких після ін'єкції стрептозотоцину розвинулась стійка глюкоземія понад 14 ммоль/л. Тварин виводили з експерименту шляхом декапітації через 1, 2 і 3 місяці після ін'єкції стрептозотоцину, причому для кожного методу дослідження використовували по шість щурів з кожної вікової групи з гіперглікемією, і для порівняльного аналізу досліджували таку ж кількість інтактних щурів відповідного віку.

Після декапітації і розтину грудної клітки дослідних тварин проводили екстирпацію серця. Вилучений орган вивчали комплексним масометрично-планіметричним методом. Спочатку проводили окреме зважування частин серця за класичним методом W. Muller з урахуванням рекомендацій М.С. Гнатюка (1996). За допомогою методу непрямой планіметрії обчислювали площі ендокардіальних поверхонь шлуночків, розраховували їх масо-планіметричні індекси.

Для гістологічного дослідження вилучені серця фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації і заливали у парафін. З кожного парафінового блоку на санному мікротомі виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5–8 мкм, які фарбували гематоксиліном і еозином, пікрофуксином за методом Ван Гізона, фукселіном Харта та залізним гематоксиліном за методом Гейденгайна. Дослідження гістологічних препаратів здійснювали за допомогою мікроскопів SEOSCAN, Люмам Р-8 та МБИ-15 при різних збільшеннях. Зображення з мікроскопів виводили на монітор комп'ютера за допомогою відеокамери VISION Color CCD Camera і програми InterVideoWinDVR, проводили фотозйомку. Для об'єктивної характеристики морфологічних змін міокарда лівого шлуночка здійснено його морфометрію з використанням програмного забезпечення для аналізу зображень ImageJ 1.32 (National Institutes of Health, США). Визначали діаметр кардіоміоцитів, площу і периметр їх ядер, розраховували індекс функціональної активності кардіоміоцитів (Марковский В.Д. и др., 2010). Гістостереометричне дослідження виконували із врахуванням методів і рекомендацій Г.Г. Автанділова (2002). Визначали відносний об'єм кардіоміоцитів з відсотком ушкоджених, судин і сполучної тканини, розраховували стромально-кардіоміоцитарний індекс та індекс трофіки кардіоміоцитів.

Електронно-мікроскопічне дослідження міокарда лівого шлуночка та вушок серця здійснювали на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К при різних збільшеннях (забір матеріалу проводили за загальноприйнятою методикою).

Морфологію автономних нервів міокарда вивчали за допомогою методів гістохімії. Для виявлення адренергічних нервових волокон використовували модифікацію методу Фалька, яка ґрунтується на здатності катехоламінів флуоресціювати після обробки парами параформальдегіду в прохідному ультрафіолетовому світлі (Цыганков В.И. и др., 1989). Вивчення стану холінергічних елементів серця здійснювали за розробленим нами способом гістохімічного визначення холінестерази, в основі якого лежить альтернативна методика Crevier і Belanger в модифікації Savay і Csillik (Николаев Г.М., 1971). Кількісний аналіз здійснювали відповідно до принципів непрямой морфометрії, планіметрично визначали відносну площу адренергічних і холінестеразопозитивних нервових волокон в інтрамуральних відділах правого передсердя і лівого шлуночка (Стропус Р.А. и др., 1976).

Функціональний стан автономної нервової системи оцінювали методом варіаційної кардіоінтервалометрії. Для цього тваринам, перед виведенням з експерименту, за допомогою комп'ютерного комплексу "CardioLab CE" (Україна) записували електрокардіограму і аналізували 100 послідовно розташованих інтервалів R-R.

Статистичну обробку отриманих кількісних даних проводили за допомогою методів варіаційної статистики з визначенням середньої арифметичної величини та її похибки ($M \pm m$),

критерію Стьюдента (t) та показника вірогідності (p). Достеменними вважали відмінності при $p \leq 0,05$ (95,5 %).

Результати дослідження та їх аналіз. *Морфофункціональні особливості ремоделювання серця щурів до- і репродуктивного віку при одномісячній стрептозотоциніндукованої стійкій гіперглікемії.* У тварин дорепродуктивного віку спостерігалось транзиторне збільшення маси тіла на 10,3 % від вихідних даних. Водночас маса щурів репродуктивного віку статистично вірогідно не змінилася. Проте порівняно з групою вікового контролю, дефіцит приросту маси тіла становив 37,0 % у статевонезрілих тварин і 7,7 % – у щурів репродуктивного віку і поєднувався із дефіцитом приросту маси серця на 2,1 і 2,4 % відповідно. Виходячи з цих даних, показник серцевого індексу став на 25,4 % більшим за дані контролю у тварин дорепродуктивного віку і на 4,0 % – у щурів репродуктивного віку, що вказувало на розвиток відносної гіпертрофії серця. Зі збільшенням відносної маси серця розвивалась відносна гіпертрофія лівого шлуночка, що стверджувалось зниженням показників шлуночкового індексу (на 11,0 % – у тварин дорепродуктивного віку і 5,7 % – у статевозрілих щурів). Просторові характеристики камер серця у цей період стійкої гіперглікемії не змінювалися, що можна кваліфікувати як пристосувально-компенсаторну реакцію міокарда.

За даними стереометричного аналізу, реорганізація міокарда проявлялася в збільшенні діаметра кардіоміоцитів на 16,4 % у щурів дорепродуктивного віку і на 4,8 % у тварин репродуктивного віку у поєднанні з компенсаторним збільшенням відносного об'єму судин (відповідно, на 22,3 і 18,7 %) і сполучнотканинного компонента (відповідно, на 23,5 і 9,1 %). Отже, при одномісячній гіперглікемії гіпертрофія кардіоміоцитів у тварин обох вікових груп забезпечувалася збереженою трофічною функцією строми. Це підтверджувалось зростанням показника індексу трофіки кардіоміоцитів на 27,1 % у тварин дорепродуктивного віку і на 20,4 % у щурів репродуктивного віку. Морфометричний аналіз ядер кардіоміоцитів лівого шлуночка експериментальних тварин показав, що площа їх поперечного перерізу вірогідно збільшилася у тварин дорепродуктивного віку на 27,1 %, у щурів репродуктивного віку – на 25,6 %. Периметр ядер також збільшився. Відмінності від контролю становили: 19,1 % у статевонезрілих тварин і 18,0 % у статевозрілих, що вказувало на активацію синтетичних процесів у кардіоміоцитах. Оскільки відносний об'єм кардіоміоцитів у цей термін експерименту зменшився на 5,7 % у тварин дорепродуктивного віку і на 2,9 % у щурів репродуктивного віку, стромально-кардіоміоцитарний індекс зріс, відповідно, на 27,0 і 16,0 %. Збільшення стромального компонента міокарда у цей термін експерименту слід розцінювати як адаптаційну реакцію, спрямовану на збереження архітекtonіки органа та на забезпечення трофіки і метаболічних процесів у міокарді.

За даними гістологічного дослідження, зміни міокарда мали стереотипні гетерогенні прояви, що виражалися у наявності як гіпертрофованих, так і світлооптично незмінених

кардіоміоцитів, мозаїчності забарвлення їх цитоплазми кислими барвниками – еозином і пікриновою кислотою, контрактурних ушкоджень. Відсоток гейденгайнпозитивних кардіоміоцитів у тварин дорепродуктивного віку становив $18,40 \pm 0,93$, у тварин репродуктивного віку – $9,3 \pm 0,43$. Гемодинамічні порушення проявлялися спазмом і парезом артерій та артеріол, повнокров'ям вен різного калібру, вогнищевим діapedезом еритроцитів, периваскулярним і інтерстиційним набряком. Реєструвався компенсаторний гіпереластоз артерій і вен. Більшість артеріол мали потовщену стінку, інтима якої характеризувалась вираженим набряком ендотеліоцитів зі злушенням частини їх у просвіт судин.

Мозаїчністю структурних змін характеризувалася і внутрішньоклітинна організація кардіоміоцитів тварин обох вікових груп. Більшість з них відображали посилену функціональну активність або зберегли звичайну субмікроскопічну організацію, інші мали виражені ознаки деструкції. Слід зазначити, що в кардіоміоцитах тварин дорепродуктивного віку деструктивні зміни були більш виразні і характеризувалися лізисом, розволокненням та контрактурами міофібрил, порушенням упорядкованого розташування саркомерів, просвітленням матриксу мітохондрій з розпадом крист, наявністю ліпідних включень. Більшість ядер кардіоміоцитів містила в каріоплазмі еухроматин і одне або два активних ядерця, гетерохроматин у невеликій кількості конденсувався під ядерною оболонкою. Відмічалось локальне розширення каналців ендоплазматичної сітки, гіперплазія елементів комплексу Гольджі. Зміни гемокапілярів полягали в набряку ендотеліоцитів, збільшенні розмірів їх ядер з помірною кількістю інвагінацій каріолеми, зростанні чисельності мікропіноцитозних пухирців в цитоплазмі, нерівномірному потовщенні базальної мембрани. Просвіти одних гемокапілярів були переповнені форменими елементами крові, інших – звужені.

Субмікроскопічні зміни скоротливого, ядерного і енергетичного апарату ендокринних кардіоміоцитів вушок серця в основному повторювали вищеописані зміни в міокарді лівого шлуночка. У секреторному апараті візуально відмічалось збільшення кількості гранул, серед яких основну частину складали мембранні структури, а саме зрілі і гранули у стадії формування. "Молоді" та зрілі гранули локалізувалися не тільки навколо ядра, але й в інших ділянках клітини: між мітохондріями, міофібрилами, поблизу ендотеліоцитів гемокапілярів, що свідчило про активацію ендокринної функції вушок серця при гіперглікемії.

Комплексним морфологічним дослідженням виявлено гетерогенні зміни холінергічної та адренергічної іннервації міокарда. Так, у тварин обох вікових груп виявлено посилення флуоресценції катехоламінів і збільшення відносної щільності адренергічних нервових волокон у правому передсерді і лівому шлуночку. За даними літератури (Kojima M. et al., 1990), збільшення кількості адренергічних нервових сплетень необхідне для забезпечення компенсаторного ангиогенезу, що спостерігається в процесі адаптації серця до патологічних умов. Щільність

холінестеразопозитивних нервових волокон у правому передсерді і лівому шлуночку зменшилася, проте статистично вірогідна різниця з контролем була лише у правому передсерді (на 20,2 % у статевонезрілих і на 16,0 % – у статевозрілих щурів). Отже, зазначені особливості реструктуризації нервів автономної нервової системи можна кваліфікувати як посилення симпатичного впливу на функцію міокарда у відповідь на гіперглікемію. Це знайшло своє підтвердження в даних кардіоінтервалографії. Частота серцевих скорочень у щурів дорепродуктивного віку зросла на 20,9 %, у тварин репродуктивного віку – на 11,0 %. Посилення симпатичних впливів на серце у цей термін експерименту знайшло своє відображення і в суттєвому збільшенні індексу напруги, що свідчило про різке напруження регуляторних систем і вказувало на централізацію керування ритмом серця.

Отже, комплексним дослідженням серця при експериментальній стійкій гіперглікемії тривалістю один місяць встановлено, що в цілому ремоделювання органа у цей термін експерименту відбувалося за гіпертрофічним типом і мало пристосувально-компенсаторний характер.

Морфофункціональні особливості ремоделювання серця щурів до- і репродуктивного віку при двомісячній стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії. Двомісячна гіперглікемія проявилася неоднозначними змінами морфометричних показників у тварин до- і репродуктивного віку. Так, якщо маса тіла у тварин обох вікових груп статистично вірогідно зменшилася і стала суттєво відрізнятися від маси тіла контрольних щурів того ж віку, то особливості змін масометричних та планіметричних показників серця у експериментальних тварин були різними. У тварин дорепродуктивного віку зростання серцевого індексу відбувалося переважно за рахунок суттєвої втрати маси тіла, натомість у щурів репродуктивного віку збільшення відносної маси серця було пов'язано із збільшенням його абсолютної маси. Варто зазначити, що у тварин дорепродуктивного віку у цей термін експерименту відмічено зростання показників просторових характеристик шлуночків, переважно лівого, що підтверджувалося збільшенням планіметричного індексу. Масометрично-планіметричні індекси шлуночків зменшилися. Отримані дані вказували на істотне порушення основ структурного гомеостазу на органному рівні, що, за даними Д.С. Саркісова (1997), негативно впливає на функцію серця та його гемодинаміку. Просторова характеристика камер серця щурів репродуктивного віку у цей термін експерименту не змінилася, що, поряд зі збільшенням ступеня гіпертрофії міокарда, може свідчити про високий рівень функціонування адаптаційно-пристосувальних механізмів.

За даними морфометричної оцінки діаметра кардіоміоцитів, відносних об'ємів структурних компонентів міокарда лівого шлуночка тварин різних вікових груп, встановлено відмінності в клітинному і тканинному механізмі ремоделювання серця. Так, діаметр кардіоміоцитів у щурів репродуктивного віку збільшився ще на 7,3 %, а їх відносний об'єм в міокарді у цей термін

дослідження знизився на 1,1 %. У тварин дорепродуктивного віку показники діаметра і відносного об'єму кардіоміоцитів порівняно з попереднім етапом експерименту статистично вірогідно не змінилися, хоча і спостерігалася тенденція до зниження їх значень. Динаміка інших гістостереометричних параметрів у тварин обох вікових груп була односпрямованою, хоча і більш виражена у тварин дорепродуктивного віку: збільшення відносного об'єму сполучної тканини і зменшення відносного об'єму судин. При морфометричному аналізі стромально-кардіоміоцитарних співвідношень встановлено, що вони суттєво перевищують показники інтактних тварин того ж віку. Індекс трофіки кардіоміоцитів порівняно з попереднім терміном дослідження зменшився, хоча все ще перевищував значення вікового контролю.

При проведенні каріометричного аналізу встановлено, що показники площі, периметра, індексу функціональної активності ядер кардіоміоцитів статистично вірогідно не відрізнялися від показників першого місяця, хоча у щурів дорепродуктивного віку відмічалася тенденція до їх зниження.

При світлооптичному дослідженні гістологічних зрізів міокарда лівого шлуночка у щурів обох вікових груп відмічали виражену фенотипову гетерогенність кардіоміоцитів: поряд з гіпертрофованими клітинами траплялися стоншені, дистрофічно змінені. Останні значно частіше реєструвалися у тварин дорепродуктивного віку. Посилилась мозаїчність забарвлення міокарда кислими барвниками. При аналізі препаратів, забарвлених за Гейденгайном, встановлено збільшення кількості ушкоджених кардіоміоцитів. Зросла кількість осередків з ознаками міоцитолізу і гіаліново-краплинної дистрофії, відмічалася збільшення кількості лімфоїдноклітинних інфільтратів, підвищення колагенуутворення в стромі. В останній реєструвався значний набряк, що призводив до дезорганізації м'язових волокон. Окрім цього, відмічали артерії і артеріоли зі звуженими просвітами, явищами плазматичного просякання і гіалінозом їх стінок, еластоліз артерій і вен.

Електронно-мікроскопічне дослідження підтвердило наявність поєданого розвитку як компенсаторних, так і дистрофічних змін кардіоміоцитів на субклітинному рівні. Поряд з клітинами зі звичайною ультраструктурою виявлені деструктивно змінені кардіоміоцити двох типів: з просвітленою саркоплазмою і малою кількістю міофібрил було віднесено нами до "світлих" клітин, з осміофільною саркоплазмою, щільним розташуванням внутрішньоклітинних органел і зморщеними ядрами до "темних". Такі клітини частіше траплялися в міокарді щурів дорепродуктивного віку. На нашу думку, виявлений пул клітин є морфологічним субстратом функціональної недостатності міокарда. Зокрема, зміни у "світлих" клітинах подібні до тих, що описуються при регенераторно-пластичній недостатності (Непомнящих Л.М., 2001). Слід зауважити, що у цей термін дослідження відмічали появу мієліноподібних структур і збільшення кількості ліпідних включень.

Реорганізація секреторного апарату кардіоміоцитів вушок серця тварин обох вікових груп при двомісячній гіперглікемії полягала у зменшенні кількості гранул, їх дифузному розташуванні, зміщенні у підсарколемальну ділянку. Частіше виявлялись безмембранні форми гранул, зрілі форми траплялися рідко. У виявлених "молодих" формах гранул відмічали часткову руйнацію їх електронно-щільного вмісту, що вказувало на процеси порушення їх дозрівання та посилення виведення гормону вже на стадії формування (Воскобойник Л.Г., 2005). Збільшення гранул в стадії виведення може сприяти зниженню симпатичної активності серця (Luchner A., Schunkert H., 2004), що саме й було встановлено при аналізі кардіоінтервалограм у цей термін експерименту. Так, частота серцевих скорочень у тварин репродуктивного віку порівняно з попереднім терміном дослідження знизилась на 10,6 %, а у щурів дорепродуктивного віку – на 26,2 %.

При гістоломінісцентному дослідженні встановлено, що щільність адренергічних нервових волокон міокарда правого передсердя тварин обох вікових груп, після транзиторного підвищення на першому етапі експерименту, повернулася до вихідного рівня. Цей феномен можна пояснити появою ділянок "десимпатизації" міокарда, що значно знижує його адаптаційні можливості. При кількісному підрахунку відносного об'єму холінергеразопозитивних нервових сплетень досліджуваних структур серця виявлено, що порівняно з попереднім терміном дослідження їх щільність зменшилася тільки у правому передсерді тварин дорепродуктивного віку.

Морфофункціональні особливості ремоделювання серця щурів до- і репродуктивного віку при тримісячній стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії. У цей термін експерименту відмічали подальше зниження маси тіла тварин, в результаті чого у щурів дорепродуктивного віку вона стала в 2,4 раза меншою від показників групи вікового контролю і у тварин репродуктивного віку – в 1,3 раза меншою. Відмінності від вихідної маси тіла становили відповідно – 16,7 і 8,4 %. Отримані дані свідчать, що втрата маси у тварин дорепродуктивного віку впродовж експерименту мала більш суттєвий характер. Морфометричним аналізом серця на органному рівні встановлено зниження його масометричних і зростання просторових параметрів. У тварин обох вікових груп спостерігалось зниження як відносної, так і абсолютної маси серця, що відбувалося переважно за рахунок зменшення маси лівого шлуночка. Так, абсолютна маса серця у статевозрілих щурів стала на 13,6 % меншою від показника інтактних тварин того ж віку, у щурів дорепродуктивного віку – на 40,6 %. Відмічали зростання площ ендокардіальних поверхонь шлуночків: лівого – на 17,5 %, правого – на 7,4 % у тварин дорепродуктивного віку і у статевозрілих щурів відповідно на 12,5 та 5,4 %. Таке нерівномірне і диспропорційне зростання просторових характеристик шлуночків серця призвело до збільшення планіметричного індексу. Характер змін масо-планіметричних відношень досліджуваних частин серця вказував на зменшення серцевої маси на одиницю їх площі. Отже, у тварин обох вікових груп ремоделювання серця у цей термін експерименту відбувалося за дилатаційним типом.

Діаметр кардіоміоцитів щурів дорепродуктивного віку зменшився на 5,6 % щодо показника вікового контролю, що можна охарактеризувати як явище їх гіпотрофії. У тварин репродуктивного віку цей параметр порівняно з попереднім терміном дослідження мав тенденцію до зниження і статистично вірогідно не відрізнявся від контрольних значень. Головною причиною зменшення діаметра кардіоміоцитів при тривалій гіперглікемії вважається прогресування інсулінової недостатності, яка спричиняє зниження білкового синтезу, провокує деградацію внутрішньоклітинних органел, сприяє посиленій лізосомальній активності, що призводить до зменшення кількості актину і, як наслідок, веде до клітинного ремоделювання (Nemoto O. et al., 2006).

Дані гістостереометричного аналізу свідчили, що окрім зменшення діаметра кардіоміоцитів, спостерігалось і зменшення їх відносного об'єму в міокарді. Так, у тварин репродуктивного віку цей показник став на 3,9 % нижчим від значень вікового контролю, а у щурів дорепродуктивного віку – на 6,6 %. Окрім того, при аналізі гістологічних препаратів, забарвлених за Гейденгайном, у цей термін експерименту виявлено суттєве зростання кількості ушкоджених кардіоміоцитів. Оскільки між строною і паренхімою існує регулююча взаємодія, в якій основну роль відіграють паренхіматозні клітини, вважається, що зниження кількості функціонуючих кардіоміоцитів зумовлює активацію синтезу білка у фібробластах, що сприяє посиленій колагенізації строми, розвитку замісного кардіосклерозу. Так, упродовж експерименту площа фіброзу у тварин обох вікових груп істотно зросла і на третій місяць дослідження стала на 27,0 % перевищувати контрольні значення у тварин репродуктивного віку і на 42,6 % – у щурів дорепродуктивного віку. Фіброзування міокарда є однією з важливих детермінант ремоделювання серця в умовах різної патології (Непомнящих Л.М., 2001). При розвитку діабетичної кардіоміопатії поступове збільшення вмісту сполучнотканинного компонента спричиняє втрату еластичності міокарда, що зумовлює розвиток діастолічної дисфункції лівого шлуночка (Соколов Е.И., 2002; Рыбченко Ю.Б., Соколова Л.К., 2004; Сергієнко В.О. та ін., 2010).

Різно зменшився у цей термін дослідження відносний об'єм судин міокарда лівого шлуночка і став меншим за контрольні значення на 16,0 % у статевозрілих тварин і на 17,2 % у щурів дорепродуктивного віку. Це знайшло своє відображення і в динаміці індексу трофіки кардіоміоцитів, який у цей термін експерименту став також меншим від даних вікового контролю. Істотні зміни показників стромальних компонентів міокарда зумовили зростання стромально-кардіоміоцитарного індексу, який у тварин дорепродуктивного віку став на 43,4 % більшим значень вікового контролю, а у тварин репродуктивного віку – на 19,6 %.

Тканинна реорганізація міокарда на завершальному етапі експерименту у щурів обох вікових груп полягала у поглибленні виявлених раніше гемомікроциркуляторних порушень і деструктивних змін кардіоміоцитів з більш вираженими ознаками деструкції у тварин

дорепродуктивного віку. Зросла кількість клітин з лізисом саркоплазми та дегенеруючих клітин, що мали ядра з вираженими явищами пікнозу. Порівняно з попередніми етапами експерименту частіше реєструвалися вогнища лімфогістіоцитарної інфільтрації. Просвіт артерій був звужений внаслідок склерозу і гіалінозу їх стінок. В міокарді розвивався дифузний кардіосклероз.

Електронно-мікроскопічні дані показали, що при тривалому впливі гіперглікемії в міокарді розвиваються виражені деструктивні зміни. У цей термін дослідження суттєво зросла кількість "світлих" і "темних" клітин, кардіоміоцитів зі збереженою ультраструктурою було значно менше. Особливо виражена ця диспропорція була у тварин дорепродуктивного віку. Істотних змін зазнавали енергетичний, скоротливий і ядерний апарат кардіоміоцитів. Більшість мітохондрій мали зруйновані кристи і електроннопрозорий матрикс, цілісність зовнішньої мембрани також була порушена. У "світлих" клітинах відмічались більші за розмірами ділянки просвітлення цитоплазми і невелика кількість збережених міофібрил. Ядра "темних" кардіоміоцитів були зморщені, деформовані, містили переважно гетерохроматин. Поглиблення деструктивних змін спостерігали і з боку мікроциркуляторного русла. Зросла кількість капілярів із звуженими просвітами, що зумовлює невідповідність між масою міокарда і ефективним кровопостачанням, і, як наслідок, веде до зриву адаптаційних механізмів. Ультраструктура ендотелію і базального шару капілярів суттєво відрізнялася у щурів з гіперглікемією та інтактних тварин. Відмічали виражений перикапілярний набряк, периваскулярний та інтерстиційний фіброз.

Субмікроскопічна організація секреторного апарату кардіоміоцитів вушок серця характеризувалася хаотичним розміщенням дрібніших гранул, зменшенням кількості безмембранних форм, що вказувало на зрив процесів компенсації і гальмування процесів виведення гормонів з клітин.

Гістохімічне дослідження біогенних амінів правого передсердя і лівого шлуночка тварин обох вікових груп на заключному етапі експерименту свідчило про поглиблення "десимпатизації" міокарда, тобто про різке виснаження вмісту катехоламінів і зменшення щільності адренергічних нервових волокон. Встановлено, що їх щільність у щурів дорепродуктивного віку порівняно з контрольними даними стала в 2,3 раза меншою у правому передсерді і в 4 рази меншою в лівому шлуночку. У тварин репродуктивного віку щільність адренергічних волокон у правому передсерді також стала менше контрольних даних, однак лише в 1,3 раза, а в лівому шлуночку залишилася на 25,6 % вищою від даних контролю. Зниження щільності адренергічних нервових сплетень у серці спричиняє збільшення чутливості кардіоміоцитів до екзогенних катехоламінів, сприяючи тим самим появі додаткових вогнищ некрозу, і є прогностично несприятливою ознакою розвитку аритмій і серцевої недостатності (Швалев В.Н., 1999; Мишнев О.Д. и др., 2005).

Ознаки дегенерації і зменшення щільності були виявлені і при дослідженні холінестеразопозитивних нервових волокон. Так, вони стали більш короткими і тонкими та

займали меншу площу. Щільність їх у тварин репродуктивного віку у правому передсерді була в 1,6 раза меншою від контрольних значень, у лівому шлуночку – в 1,5 раза. У тварин дорепродуктивного віку щільність волокон у правому передсерді в 3,5 раза була меншою від величини контролю, у лівому шлуночку – в 2 рази. Слід вказати, що зниження щільності адренергічних і холінергічних нервових сплетень може бути пов'язано як зі зменшенням кількості судин, так і з розвитком периваскулярного склерозу.

Показники кардіоінтервалограми у цей термін дослідження свідчили про подальше збільшення участі холінергічних впливів у регуляції ритму серця і зниження активності симпатичного відділу автономної нервової системи.

Отже, отримані нами результати комплексного структурно-функціонального дослідження серця при стрептозотоциніндукованій стійкій гіперглікемії на заключному етапі експерименту свідчили про деструктивний характер ремоделювання серця з більш вираженими ознаками декомпенсації у тварин дорепродуктивного віку.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання, що полягає у з'ясуванні вікових закономірностей ремоделювання серця, зумовленого стійкою стрептозотоциніндукованою гіперглікемією на органному, тканинному, клітинному та субклітинному рівнях його структурної організації шляхом застосування комплексу макро- і мікрометричного, гістологічного, гістохімічного та електронно-мікроскопічного досліджень.

1. Від тривалості стійкої експериментальної гіперглікемії залежить тип і характер ремоделювання серця. При гіперглікемії тривалістю один місяць у тварин до- і репродуктивного віку ремоделювання серця відбувається за гіпертрофічним типом і має пристосувально-компенсаторний характер. Тривала (три місяці) гіперглікемія призводить до декомпенсації серця та розвитку дилатаційного ремоделювання, що стверджується зростанням площ ендокардіальних поверхонь шлуночків: лівого на 17,5 % та правого на 7,4 % у тварин дорепродуктивного віку і у щурів репродуктивного віку, відповідно, на 12,5 і 5,4 %.

2. Особливістю реорганізації міокарда на тканинному рівні при тривалій (три місяці) стрептозотоциніндукованій гіперглікемії є зміна стромально-кардіоміоцитарних відношень, що виражається зменшенням відносного об'єму кардіоміоцитів на 3,9 % і судин на 16 % відносно показників вікового контролю у статевозрілих тварин і, відповідно, на 6,6 та 17,2 % у щурів дорепродуктивного віку, зростанні площі фіброзу і стромально-кардіоміоцитарного індексу – на 27,0 і 19,6 % у тварин репродуктивного віку і на 42,6 та 43,4 % – у щурів дорепродуктивного віку.

3. Щільність розташування адренергічних нервових сплетень міокарда залежить від тривалості гіперглікемії та неоднозначна у тварин різного віку. У тварин обох вікових груп, після транзиторного збільшення щільності адренергічних нервових сплетень у перший місяць експерименту, вже на другому місяці стійкої гіперглікемії вона зменшується. Наприкінці експерименту у щурів дорепродуктивного віку відмічено зниження щільності адренергічних нервових волокон в 2,3 раза у правому передсерді і в 4 рази у лівому шлуночку. У тварин репродуктивного віку відносна площа адренергічних нервових волокон у правому передсерді зменшилася в 1,3 раза, однак в лівому шлуночку залишилася на 25,6 % вищою від контрольних даних.

4. Експериментальна стійка гіперглікемія тривалістю один місяць у щурів обох вікових груп призводить до зниження щільності розташування холінергазопозитивних нервових волокон міокарда. При тривалій (три місяці) гіперглікемії у щурів дорепродуктивного віку щільність холінергазопозитивних нервових сплетень у правому передсерді зменшилася в 3,5 раза, у лівому шлуночку – в 2 рази; у тварин репродуктивного віку – у правому передсерді в 1,6 раза, у лівому шлуночку – в 1,5 раза.

5. При стійкій гіперглікемії тривалістю один місяць у тварин обох вікових груп переважає активність симпатичної ланки автономної нервової системи, в наступні терміни експерименту домінує активність парасимпатичної ланки.

6. Стрептозотоніндукована стійка гіперглікемія у тварин обох вікових груп призводить до неспецифічної реорганізації скоротливого, енергетичного і ядерного апаратів кардіоміоцитів та зміни структури капілярів міокарда лівого шлуночка і вушок серця. На субмікроскопічному рівні більш виражених змін при гіперглікемії зазнають кардіоміоцити тварин дорепродуктивного віку. При короткочасній гіперглікемії спостерігається активація секреторної функції ендокринних кардіоміоцитів, що підтверджується збільшенням кількості гранул, у віддалені терміни експерименту – її виснаження, на що вказує зменшення кількості гранул.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Трач Росоловська С. В. Вікові особливості вегетативної регуляції серцевого ритму щурів в динаміці стрептозотоніндукованого цукрового діабету / С. В. Трач Росоловська, Я. Я. Боднар // Проблеми екології та медицини. – 2010. – Т. 14, № 5-6. – С. 42–46. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, систематизовано матеріал, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку).*

2. Трач Росоловська С. В. Вікові особливості ремоделювання лівого шлуночка у щурів при стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті за даними гістостереометричного дослідження серця / С. В. Трач Росоловська // Вісник морфології. – 2011. – Т. 17, № 2. – С. 293–298.

3. Трач Росоловська С. В. Структурні зміни автономної іннервації міокарда щурів різного віку при стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті / С. В. Трач Росоловська, Я. Я. Боднар // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Т. 2 (88), вип. 3. – С. 192–198. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, систематизовано матеріал, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку).*

4. Боднар Я. Я. Морфометричні показники міокарда лівого шлуночка щурів різного віку при експериментальному цукровому діабеті / Я. Я. Боднар, С. В. Трач Росоловська // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2011. – № 1 (14). – С. 28–33. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, систематизовано матеріал, проаналізовано результати, підготовлено статтю до друку).*

5. Трач Росоловська С. В. Морфометрична оцінка ремоделювання серця щурів різного віку в динаміці стрептозотоциніндукованого цукрового діабету / С. В. Трач Росоловська // Вісник наукових досліджень. – 2011. – № 3 (64). – С. 91–95.

6. Субмікроскопічне дослідження ендокринних кардіоміоцитів при експериментальному цукровому діабеті / С. В. Трач Росоловська, В. В. Кульбіцька, Р. Я. Боднар, О. О. Росоловський // XIV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 13-15 квітня 2010 р. : матеріали конгр. – Тернопіль, 2010. – С. 265. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, здійснено аналіз і обробку його результатів, підготовлено роботу до друку).*

7. Масо- і морфометрична оцінка серця щурів в різні терміни тривалості експериментального цукрового діабету / С. В. Трач Росоловська, В. В. Кульбіцька, О. О. Росоловський, Ю. А. Свередюк // XIII Конгрес світової федерації українських лікарських товариств, 30 вересня – 03 жовтня 2010 року : матеріали конгр. – Львів – Київ – Чікаго, 2010. – С. 686 *(Здобувач провела морфометричні дослідження, здійснила обробку їх результатів та підготувала роботу до друку).*

8. Трач Росоловська С. В. Масометрична оцінка серця щурів в динаміці експериментального цукрового діабету / С. В. Трач Росоловська // Здобутки та перспективи внутрішньої медицини : міжобласна науково-практична конференція, 27-28 жовтня 2010 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2010. – С. 73–74.

9. Трач Росоловська С. В. Морфометричні особливості ремоделювання серця щурів у динаміці стрептозотоциніндукованого цукрового діабету / С. В. Трач Росоловська // Здобутки клінічної і експериментальної медицини / Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних

факторів на організм : 3 науково-практична конференція, присвячена 100-річчю з дня народження проф. Е. Н. Бергера, 4-5 листопада 2010 р. : матеріали конф. – 2010. – № 2 (13). – С. 148–149.

10. Трач Росоловська С. В. Стан вегетативної регуляції серцевого ритму щурів різних вікових груп при стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті / С. В. Трач Росоловська, Т. В. Коваль // Актуальні питання сучасної медицини : Міжнародна наукова конференція студентів та молодих вчених, 24-26 березня 2011 р. – Харків : ХНУ імені В. Н. Каразіна, 2011. – С. 192. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, здійснено аналіз його результатів, підготовлено роботу до друку).*

11. Трач Росоловська С. В. Аналіз структурної перебудови ендокринних кардіоміоцитів в динаміці стрептозотоциніндукованого цукрового діабету / С. В. Трач Росоловська, Т. В. Коваль // Актуальні проблеми клінічної, експериментальної, профілактичної медицини, стоматології та фармації : 73 міжнародна науково-практична конференція молодих вчених, 13-15 квітня 2011 р. : матеріали конф. – Донецьк : Каштан, 2011. – С. 312. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, здійснено аналіз його результатів, підготовлено роботу до друку).*

12. Трач Росоловська С. Гістостереометричний аналіз ремоделювання лівого шлуночка серця щурів різних вікових груп за умов стрептозотоциніндукованого цукрового діабету / Світлана Трач Росоловська, Олександр Іваськевич // XV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих вчених, 27-29 квітня 2011 р. : матеріали конгр. – Тернопіль, 2011. – С. 310. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, систематизовано матеріал, здійснено аналіз і обробку його результатів, підготовлено роботу до друку).*

13. Трач Росоловська С. В. Вікові особливості перебігу пристосувально-компенсаторних та альтеративних змін в міокарді при стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті / С. В. Трач Росоловська, Я. Я. Боднар // Здобутки клінічної та експериментальної медицини : LV підсумкова науково-практична конференція, 9 червня 2011 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. – С. 151–152.

14. Трач Росоловська С. В. Гістоструктура міокарда при експериментальному цукровому діабеті / С. В. Трач Росоловська // Морфологічні аспекти мікроциркуляції в нормі та патології : науково-практична конференція, 17-18 червня 2011 р. : матеріали конф. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. – С. 167–168.

15. Трач Росоловська С. В. Вікові особливості автономної іннервації міокарда щурів при експериментальному цукровому діабеті / С. В. Трач Росоловська // Український науково-медичний журнал / Актуальні питання сучасної медицини : III (65) Міжнародний науково-практичний конгрес студентів та молодих вчених, 12-14 жовтня 2011 р. : матеріали конгр. – 2011. – № 1. – С. 282–283.

АНОТАЦІЯ

Трач Росоловська С.В. Вікові особливості ремоделювання серця при експериментальній гіперглікемії. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія. – Державний вищий навчальний заклад "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського" МОЗ України, Тернопіль, 2012.

Комплексним морфологічним дослідженням з'ясовано особливості ремоделювання серця у щурів дорепродуктивного і репродуктивного віку при експериментальній стійкій гіперглікемії. Встановлено, що одномісячна гіперглікемія у тварин обох вікових груп викликає розвиток компенсаторної гіпертрофії міокарда. Тривала (три місяці) гіперглікемія призводить до суттєвих змін макро- і мікрометричних параметрів серця, які більш виражені у тварин дорепродуктивного віку, його декомпенсації та ремоделювання за дилатаційним типом. На субклітинному рівні при гіперглікемії відмічається неспецифічна реорганізація скоротливого, енергетичного і ядерного апаратів кардіоміоцитів та зміна структури капілярів міокарда лівого шлуночка і вушок серця. При короткочасній гіперглікемії спостерігається активація секреторної функції ендокринних кардіоміоцитів вушок серця, при тривалій – її виснаження. Показано, що стійка гіперглікемія призводить і до структурних змін автономних нервів міокарда, вираженість яких залежить від її тривалості. Щільність розташування адренергічних нервових сплетень у перший місяць дослідження збільшується, а надалі зменшується. Щільність холінергічних нервових волокон прогресивно зменшується в динаміці експерименту. Більш виражені кількісні зміни автономної іннервації міокарда при гіперглікемії виявляються у тварин дорепродуктивного віку.

Ключові слова: експериментальна гіперглікемія, серце, щури, вік, морфологія.

АННОТАЦИЯ

Трач Росоловская С.В. Возрастные особенности ремоделирования сердца при экспериментальной гипергликемии. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 – нормальная анатомия. – Государственное высшее учебное заведение "Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я. Горбачевского" МЗ Украины, Тернополь, 2012.

В диссертации представлены результаты исследования возрастных особенностей ремоделирования сердца у животных с экспериментальной гипергликемией.

Работа выполнена на самцах белых лабораторных крыс до- и репродуктивного возраста (неполовозрелых и половозрелых). Экспериментальную хроническую гипергликемию моделировали путем однократного внутрибрюшинного введения стрептозотоцина в дозе 6 мг на 100 г массы тела. У всех животных проводили мониторинг массы тела и уровня глюкозы крови на протяжении всего эксперимента. Влияние гипергликемии на морфофункциональное состояние сердца оценивали комплексно по данным кардиоинтервалометрии, масо-планиметрии, гистологического, гистохимического, электронно-микроскопического методов. Для количественной оценки была применена морфометрия.

Проведенные исследования позволили установить, что при хронической гипергликемии отмечается прогрессирующее снижение массы тела животных обеих возрастных групп, однако у неполовозрелых крыс оно было более значительное.

При стойкой гипергликемии длительностью один месяц ремоделирование сердца осуществляется по гипертрофическому (компенсаторному) варианту, о чем свидетельствуют показатели масо-планиметрии, морфометрии кардиомиоцитов и их ядер. Вместе с тем, согласно данным стереометрического анализа, отмечается компенсаторное увеличение относительной плотности сосудов и соединительнотканного компонента, что свидетельствует о сохранности трофической функции стромы и подтверждается высокими значениями индекса трофики кардиомиоцитов. При гистологическом и электронно-микроскопическом исследовании морфологические изменения миокарда имели гетерогенный характер, который проявлялся в наличии как гипертрофированных, так и кардиомиоцитов с признаками выраженной деструкции. В миокарде ушек сердца визуально отмечалось увеличение количества секреторных гранул, среди которых основную массу составляли молодые и зрелые формы. Последние локализовались не только в околядерной области, но и в других участках клетки, что свидетельствовало об активации эндокринной функции ушек сердца при гипергликемии.

Комплексным морфологическим исследованием на этом сроке эксперимента установлены гетерогенные изменения холинергической и адренергической иннервации миокарда правого предсердия и левого желудочка. У животных обеих возрастных групп отмечалось увеличение относительной плотности адренергических нервных волокон и уменьшение плотности холинэстеразоположительных, что свидетельствовало об усилении симпатического влияния на функцию миокарда в ответ на гипергликемию. Это подтверждено данными кардиоинтервалометрии, при которой зарегистрировано увеличение частоты сердечных сокращений.

При хронической гипергликемии длительностью два месяца морфометрические параметры у животных до- и репродуктивного возраста были неоднозначны. У первых на этом сроке эксперимента отмечалось увеличение показателей пространственных характеристик желудочков

сердца при сохранности диаметра и относительной плотности кардиомиоцитов, у вторых – пространственная характеристика камер сердца не изменилась, однако наблюдалось увеличение диаметра кардиомиоцитов и незначительное снижение их относительной плотности.

Длительная (на протяжении трёх месяцев) гипергликемия приводит к декомпенсации сердца. Более выраженные изменения его макро- и микрометрических параметров отмечены у неполовозрелых крыс. Развитие дилатационного варианта ремоделирования сердца подтверждается увеличением площади эндокардиальных поверхностей желудочков у животных обеих возрастных групп. Реорганизация миокарда на тканевом уровне при длительной (три месяца) гипергликемии выражается в уменьшении относительной плотности сосудов и кардиомиоцитов, увеличении площади фиброза и стромально-кардиомиоцитарного индекса.

При проведении микроскопического и электронно-микроскопического исследований на заключительном этапе эксперимента у крыс обеих возрастных групп отмечали усугубление выявленных ранее гемомикроциркуляторных нарушений и деструктивных изменений кардиомиоцитов. В миокарде развивался диффузный кардиосклероз. Субмикроскопическая реорганизация секреторного аппарата кардиомиоцитов ушек сердца характеризовалась хаотическим размещением более мелких гранул, уменьшением количества безмембранных форм, что свидетельствовало о срыве процессов компенсации и торможении выведения гормонов из клеток.

При гистохимическом исследовании биогенных аминов миокарда правого предсердия и левого желудочка на третьем месяце хронической гипергликемии определялось усугубление "десимпатизации" миокарда у животных обеих возрастных групп, что свидетельствовало о резком истощении катехоламинов и уменьшении относительной плотности адренергических нервных волокон. Признаки дегенерации и уменьшение плотности отмечены при исследовании холинэстеразоположительных нервных волокон. Более выраженные количественные изменения автономной иннервации миокарда на всех этапах эксперимента были у неполовозрелых крыс. Показатели кардиоинтервалометрии на этом сроке исследования свидетельствовали об увеличении участия холинергических влияний в регуляции ритма сердца и снижении активности симпатического отдела автономной нервной системы.

Ключевые слова: экспериментальная гипергликемия, сердце, крысы, возраст, морфология.

SUMMARY

Trach Rosolovska S.V. Age-related peculiarities of heart remodeling in case of experimental hyperglycemia. – Manuscript.

The thesis for obtaining the scientific degree of a Candidate of Medical Sciences in speciality 14.03.01 – Normal Anatomy. – State Higher Educational Establishment “I.Ya. Horbachevsky Ternopil State Medical University” Ministry of Public Health of Ukraine, Ternopil, 2012.

Heart remodeling peculiarities in case of experimental permanent hyperglycemia have been ascertained in mature and immature animals by the complex morphological research. It has been established that month-long hyperglycemia in both age groups causes the development of compensatory myocardial hypertrophy. Long-term hyperglycemia (for three months) leads to the considerable changes of macrometric and micrometric heart parameters, which are more expressed in the immature rats, and to heart decompensation and remodeling according to the dilatational type. Non-specific reorganization of myofibrillar, mitochondrial and nuclear apparatus of cardiomyocytes and changes of myocardial capillary structure of left ventricle and heart auricles have been revealed on subcellular level. Activation of endocrine cardiomyocyte secretory function of heart auricles has been observed in case of short-term hyperglycemia and its exhaustion – in case of long-term hyperglycemia. It has been shown that permanent hyperglycemia results in structural changes of autonomic myocardial nerves and their expression depends on hyperglycemia duration. Density of adrenergic nerve plexuses disposition was increasing during the first month of research and was decreasing during further terms. Density of cholinesterase-positive nerve fibers was progressively decreasing during the experiment. It has been revealed that quantitative changes of autonomic myocardial innervation in case of hyperglycemia are more expressed in the immature animals.

Key words: experimental hyperglycemia, heart, rats, age, morphology.