

6. Перехрестенко В.А., Авраменко В.Г. Вплив диметоату на показники центральної нервової системи щурів і активність холинестерази при субхронічному надходженні в організм // Тези доп. VI Міжнар. наук.-практ. конференції "Актуальні проблеми токсикології. Безпека життєдіяльності людини". – К., 2005. – С. 32.
7. Циганенко О.І. Еколого-гігієнічна система охорони здоров'я населення України від негативного впливу нітратів харчових продуктів: Автореф. дис... д.мед.наук: 03.00.16. – К., 1994. – 37 с.

ГИГИЕНИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ИНДИВИДУАЛЬНОЙ ВОСПРИИМЧИВОСТИ К ИЗОЛИРОВАННОМУ И КОМБИНИРОВАННОМУ ВЛИЯНИЮ ДИМЕТОАТА И НИТРАТА НАТРИЯ

Е.П.Коротун, Л.И.Власык

Резюме. В эксперименте на половозрелых белых крысах с разным типом ацетилирования изучались особенности интоксикации диметоатом, нитратом натрия и их комбинированного воздействия на уровне пороговых доз. Показано, что "быстрый" тип ацетилирования является биомаркером предрасположенности к интоксикации указанными токсикантами, что проявляется более значительной метгемоглобинемией, угнетением активности холинэстеразы крови и признаками поражения печеночной ткани.

Ключевые слова: диметоат, нитрат натрия, биомаркер восприимчивости, биомаркер эффекта.

HYGIENIC ASSESSMENT OF INDIVIDUAL SUSCEPTIBILITY TO AN ISOLATED AND COMBINED INFLUENCE OF DIMETOAT AND SODIUM NITRATE

O.P.Korotun, L.I.Vlasyk

Abstract. The peculiarities of dimetoat and sodium nitrate intoxication and their combined action at the level of threshold doses have been studied in an experiment on sexually mature nonlinear albino rats with a diverse type of acetylation. It has been shown, that a "rapid" acetylation type is a biomarker of susceptibility to intoxications with the mentioned compounds which is manifested by greater methemoglobinemia, inhibited choline esterase activity in blood and signs of hepatic tissue lesion.

Key words: dimetoat, sodium nitrate, susceptibility biomarker, effect biomarker.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)
Research Institute of Medical and Ecological Problems (Chernivtsi)

Рецензент – д.мед.н. О.К.Колоскова

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol.12, №1.–P.109-113

Надійшла до редакції 11.01.2008 року

УДК 616.127-005.4-089.811

Л.В.Боднар

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ ПРОВІДНОЇ СИСТЕМИ СЕРЦЯ ПРИ ГОСТРІЙ КОРОНАРНІЙ НЕДОСТАТНОСТІ

Державний патолого-анатомічний Центр України (нач. – к.мед.н. М.Д.Андрєєв), м. Хмельницький
Кафедра патологічної анатомії (зав. – проф. І.О.Михайлюк) Івано-Франківського державного медичного університету

Резюме. Стаття присвячена вивченню субмікроскопічної організації структурних компонентів провідної системи серця при гострій коронарній недостатності. Представлені дані впливають з експериментального дослідження, проведеного на 30 тваринах і ґрунтуються на порівнянні ультраструктурних змін провідної систе-

ми серця у тварин з модельованою гострою ішемією міокарда та тварин контрольної групи.

Ключові слова: ультраструктурні зміни, провідна система серця, гостра коронарна недостатність, провідні міоцити.

Вступ. Надзвичайно актуальною при гострій коронарній недостатності залишається проблема раптової серцевої смерті [3, 4], найбільш вірогідною причиною якої є фатальні аритмії та фібриляція шлуночків [2]. Недостатньо вивченим і дискусійним є питання про роль провідної системи серця (ПСС) у розвитку даних порушень ритму та провідності. Висловлюють думку про відносне значення

ПСС у генезі раптової серцевої смерті за неспецифічності змін у складових елементах, рідкість виникнення в них незворотних змін [1]. Інші дослідники в 70-100 % випадків знаходять виражену патологію спеціалізованих міоцитів [5]. Така розбіжність, на нашу думку, пов'язана з тим фактом, що зміни елементів ПСС при гострій ішемії міокарда вивчалися переважно на світлооптичному рівні, тоді як дослі-

дження на субклітинному рівні є поодинокими і носять поверхневий, узагальнюючий характер.

Мета дослідження. Визначити ультраструктурні зміни провідної системи серця при гострій коронарній недостатності в експерименті.

Матеріал і методи. З метою вивчення ультраструктури тканинних компонентів ПСС проведений експеримент на 30 тваринах – статевозрілих самцях безпородних білих щурів масою 180-200 г. Шляхом перев'язки низхідної гілки лівої коронарної артерії на межі верхньої та середньої її третин викликалася гостра ішемія міокарда в 15 тварин. Евтаназію виконували шляхом повітряної емболії через 15 хв, на 24 год та на 3-ю добу після виконання операції.

Для електронномікроскопічного дослідження шматочки тканини фіксували у 1,6 % розчині глутарового альдегіду на 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,4) на 1,5 год при постійному перемішуванні при температурі +4°C. Шматочки промивали в 0,1 М фосфатному буфері (рН 7,4) впродовж 18-20 год при температурі +4°C і фіксували в 2 % розчині тетраоксиду осмію (OsO₄) впродовж 1,5 год. Після цього шматочки зневоднювали в серії спиртів зростаючої концентрації, інкубували в окису пропілену (1 год), витримували в суміші епону та окису пропілену (співвідношення 1:1) протягом 1,5 год, після чого утримували в суміші епонів при температурі + 37°C впродовж 2 год. Шматочки розміщували в поліетиленові капсули, які заповнювали свіжою порцією суміші епонів, і полімеризували при 60°C протягом 24 год. Виготовлення суміші епонів із вихідних компонентів, а також введення каталізатора полімеризації ДМР-30 проводили за методом Лафта. Напівтонкі (1 мкм) та ультратонкі (50 нм) зрізи виготовляли на ультрамікротомі Tesla BS-490A з використанням скляних ножів. Напівтонкі зрізи монтували на предметних скельцях і забарвлювали в суміші, що містить рівні частини 1 % розчину метиленового синього і 1 % розчину бури з подальшою світловою мікроскопією. Після вибору ділянки прицільно виточували "піраміду". Ультратонкі зрізи розміщували на мідні сіточки, попередньо вкриті формваровою плівкою. Для покращання якості зображення проводили подвійне контрастування тканини ураніл ацетатом і цитратом свинцю за методом Рейнольдса. Вивчення ультраструктури клітин ПСС проводили в електронному мікроскопі УЕМБ-100В (Японія) при прискорюючій напрузі 75 кВ з подальшим фотографуванням на ядерні та діапозитивні пластинки при збільшенні від 1000 до 40 000.

Результати дослідження та їх обговорення. При електронномікроскопічному дослідженні структур ПСС виявлено зміни в усіх тканинних компонентах: м'язових волокнах, сполучній тканині, мікроциркуляторному руслі, нервових волокнах.

М'язовий компонент представлений кардіоміоцитами трьох типів: пейсмейкерними клітинами (Р-клітинами), перехідними клітинами та клі-

тинами Пуркінє [1]. Ці типи клітин розрізняються за формою, величиною, цитоархітектонікою. Зафіксовані ультраструктурні зміни спеціалізованих міоцитів залежали від терміну аноксії міокарда та топографічної зони; у дистальному напрямку вираженість патоморфологічних змін зростала.

На 15 хв аноксії (рис. 1, рис. 2) в окремих провідних міоцитах спостерігалось пошкодження клітинної та внутрішньоклітинних мембран: вогнищево сарколема ставала розмитою; субсарколемально з'являлися множинні піноцитозні міхурці, ядерна оболонка втрачала свою двоконтурність, гомогенізувалася. Матрикс мітохондрій ставав просвітленим, кристи дезорганізовувалися, з'являлися окремі електроннощільні включення. Не прослідковувалося характерного чергування міофібрил та мітохондрій. У міофібрилах мало місце потовщення Z-дисків, деяке посилення анізотропії А-дисків без вкорочення ізотропних дисків. У цитоплазмі збільшувалася кількість лізосом, мембрана яких втрачала двоконтурність, з'являлися ліпідні краплі, осміофільні тільця; кількість гранул глікогену зменшувалася. Окремі цистерни саркоплазматичної сітки (СПС) розширювалися.

На 24 год ішемії (рис. 3) спостерігалася виражена деструкція міоцитів: контури сарколеми втрачали чіткість, з'являлися ділянки зниженої щільності, субсарколемально спостерігалася значна кількість піноцитозних міхурців. Нуклеолема втрачала двоконтурність; в ядрі мала місце агрегація ядерного хроматину. Значна кількість цистерн СПС розширювалася. У міофібрилах виявлялося посилення анізотропії А-дисків зі зближенням І-дисків; окремі саркомери гомогенізувалися. Кристи мітохондрій були дезорганізованими, матрикс їх просвітлений, з наявністю гранульованих осадів. У цитоплазмі з'являлися множинні лізосоми, мембрана яких була дезорганізованою.

Патогенез виявлених пошкоджень спеціалізованих міоцитів у експериментальній групі тварин, гостра ішемія міокарда яких змодельована, можна пояснити наступним: стресова ситуація, якою, безумовно, є гостра коронарна недостатність, веде до збудження вищих симпатичних центрів, що детермінують стресову реакцію і, як наслідок, до багатократного збільшення концентрації катехоламінів у крові. Під дією великих доз катехоламінів у міокарді відбувається зниження вмісту глікогену, причому ця мобілізація глікогенного резерву не супроводжується активацією ресинтезу глікогену; відбувається різке зниження кількості гранул глікогену – глікосом, в яких реалізується як гліколіз, так і біосинтез цього полісахариду. Безумовно, гліколіз постачає незначну кількість АТФ, необхідний клітині, оскільки мітохондрії міоцита утилізують, крім глікогену, жирні кислоти, лактат, піруват; однак та порція АТФ, що утворюється внаслідок гліколізу, використовується Са-АТФ-азою Са-насосу.

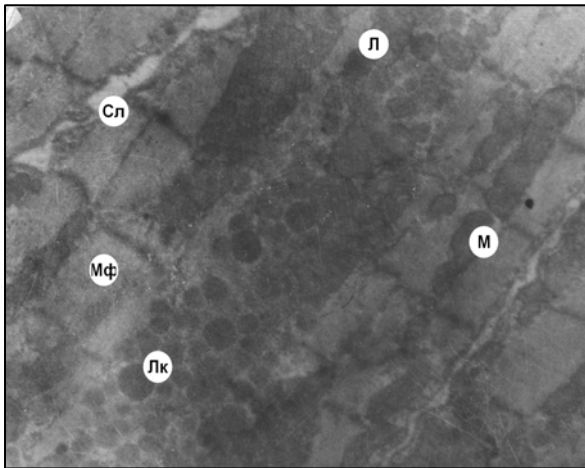


Рис. 1. Міоцити передсердно-шлуночкового вузла щура на 15 хв аноксії міокарда. ВД – вставний диск, Д – десмосомоподібний контакт, Мф – міофібрили, М – мітохондрії, Сл – сарколема, ПМ – піноцитозні міхурці. Зб. x20000

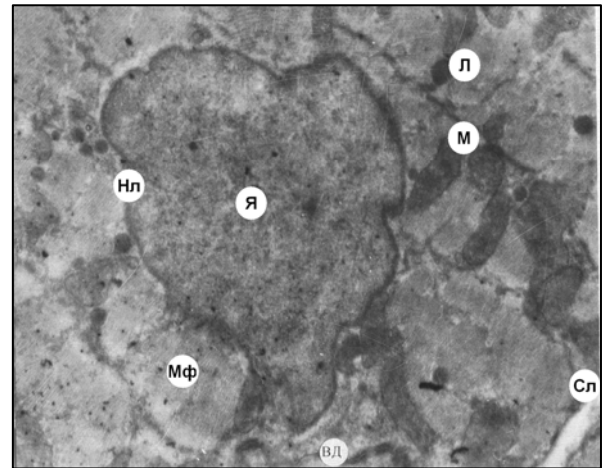


Рис. 2. Міоцит передсердно-шлуночкового вузла щура на 15 хв аноксії міокарда. М – мітохондрії, Мф – міофібрили, Сл – сарколема, Нл – нуклеолема, ВД – вставний диск, Я – ядро, Л – лізосоми. Зб. x20000

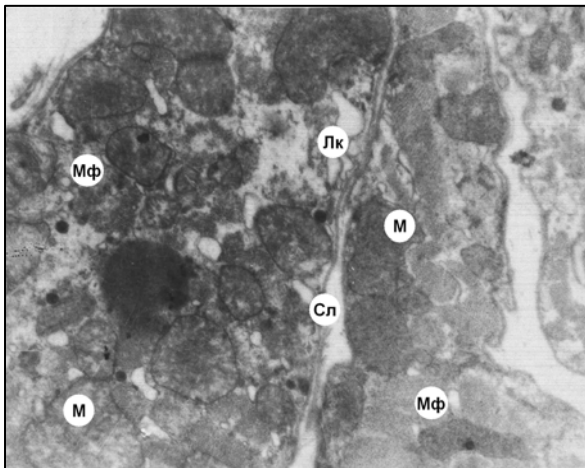


Рис. 3. Міоцит передсердно-шлуночкового вузла щура на 24 год аноксії міокарда. М – мітохондрії, Мф – міофібрили, Сл – сарколема, Л – лізосоми, Лк – ліпідні краплі, КВ – колагенові волокна, Z – Z-диск. Зб. x20000

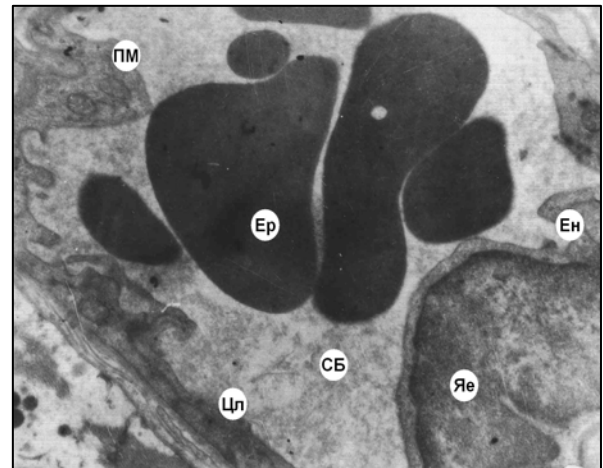


Рис. 4. Венаула синусно-передсердного вузла щура на 24 год аноксії міокарда. Ен – ендотеліоцит, Ер – еритроцит, ПМ – піноцитозні міхурці, Яе – ядро ендотеліоцита, Цл – цитолема, СБ – сегрегація білків плазми. Зб. x30000

Описані функціональні зсуви внаслідок порушення гліколізу найбільш вираженими є в тих відділах серця, енергозабезпечення яких у найбільшому ступені визначається гліколізом; таким відділом, безумовно, є ПСС, у клітинах якої мітохондрії представлені в значно меншій кількості, ніж у скоротливих міоцитах. Ця система в найбільшій мірі зазнає повторних стресорних впливів, що обов'язково мають місце впродовж життя. Катехоламіни через аденілатциклазу і активний кальмодулін активують основні процеси оновлення ліпідного бішару мембран, тобто збільшують активність фосфоліпаз, ліпаз, перекисного окиснення ліпідів, що веде до підвищення вмісту в крові жирних кислот та лізофосфатидів. При тяжких і довготривалих стресорних впливах ці чинники призводять не тільки до оновлення, але й до пошкодження біомембран, при надмірному накопиченні можуть руйнувати або інактивувати мембранні білки – ферменти, рецептори, канали проникливості.

Пошкодження зазнають як клітинні, так і внутрішньоклітинні мембрани. У сарколемі міоцитів локалізована система адренорецептор-аденілатцик-

лаза, через яку реалізується при ішемії міокарда ефект надлишку катехоламінів – зміна активності сарколемальних ліпідозалежних ферментів, наприклад, Na,K-АТФ-ази, яка складає основу функціонування Na-K-наосу м'язових клітин і відіграє вирішальну роль у підтримці концентраційних градієнтів Na⁺ та K⁺ між саркоплазмою та позаклітинним середовищем. Результатом зменшення концентраційного градієнта Na⁺ може бути зниження активності Na, Ca-обмінного механізму.

Активізація катехоламінами перекисного окиснення ліпідів призводить до пошкодження інших ферментних мембранних систем транспорту іонів, зокрема Ca-наосу сарколеми та СПС; призводить до значного зниження здатності мембран СПС акумулювати Ca²⁺, що зумовлено не тільки зниженням активності Ca-АТФ-ази, відповідальної за транспорт Ca²⁺, але й збільшенням проникливості для іонів Ca²⁺ пошкоджених мембран СПС. Даний механізм веде до накопичення Ca²⁺ у саркоплазмі міоцитів і є загальною ланкою патогенезу різних форм пошкодження м'язових клітин, у тому числі і провідних міоцитів, є причи-

ною, так званого, кальцієвого механізму пошкодження [2, 4]. Перекисне окиснення ліпідів має пошкоджувальний вплив на мембрани лізосом. У результаті ланцюгової реакції відбувається збільшення проникливості мембран для Ca^{2+} , надлишок якого у свою чергу активує фосфоліпази. Виникає замкнене коло.

Виявлені патоморфологічні зміни, викликані підвищенням концентрації катехоламінів внаслідок гострої ішемії, є характерними не тільки для міоцитів ПСС та скоротливого міокарда, але й стосуються гладеньком'язових клітин судинної стінки. Крім спастичних реакцій, характерних для судинної стінки, у мікроциркуляторному руслі спостерігався різкий набряк ендотеліальних клітин, виражений піноцитоз, що свідчить про активацію мембранного транспорту, вказуючи на лабілізацію лізосом [5]. Такі зміни призводять до локальної ішемії провідної тканини в макроскопічно незмінених зонах міокарда.

Ультраструктурний аналіз стінки вузлових артерій виявив пошкодження цілісності ендотелію з його вогнищевою десквамацією. Форма ендотеліоцитів була варіабельною – від сплющеної до циліндричної з випинанням у просвіт судин. У цитоплазмі ендотеліоцитів з'являлися ліпідні включення, піноцитозні міхурці. В окремих випадках спостерігалися в парануклеарній зоні та периферичних відділах цитоплазми ендотеліоцитів тільця Вейбеля-Паладе, що деякі автори трактують як результат порушення системи згортання крові.

Порушення кровопостачання провідної тканини за рахунок мікроциркуляторного русла також може стати причиною деструкції спеціалізованих міоцитів. Існують дані про те, що кількість капілярів на одиницю площі зрізу міокарда при ішемічній хворобі серця зменшується в 9-12 разів [5]. У системі мікроциркуляції мали місце гострі порушення у вигляді зменшення просвіту мікросудин та застійних явищ (рис. 4). Зменшення просвіту відбувалося за рахунок набряку ендотеліальних клітин, хоча спостерігалися й сплющені ендотеліоцити. Як і у вузлових артеріях, в ендотелії мікросудин виявлялися ліпідні включення та тільця Вейбеля-Паладе. Люмінальна поверхня ендотеліальних клітин мала множинні інвагінації та вирости, субсарколемально спостерігалася значна кількість піноцитозних міхурців, що свідчить про підвищення трансмембранного транспорту, лабілізацію лізосом.

Застійні явища з агрегацією еритроцитів та тромбоцитів спостерігалися часто; просвіт окремих мікросудин за рахунок набряку ендотеліоцитів був звуженим, не містив формених елементів. У випадках зменшення швидкості кровотоку із застійними явищами спостерігалася пристінкове скупчення білків плазми крові, у тому числі і внутрішньосудинного фібрину; така сегрегація білків плазми часто поєднувалася з агрегацією еритроцитів, які набували амебоїдної форми, що може свідчити про дефект їх мембран [5]. Доста-

тно часто спостерігалася скупчення в просвіті мікросудин значної кількості гранулоцитів, в основному – нейтрофілів, висока в'язкість цитоплазми яких, а також здатність до адгезії.

Ультраструктурні зміни стромального компонента спостерігалися у вигляді фрагментації колагенових волокон, розволокнення їх фібрил, порушення комплексації фібрил. Еластичні волокна зазнавали фрагментації, витончення, мультиплікації. Клітини строми були представлені переважно фібробластами, окремими лімфоцитами, гістіоцитами.

Не залишився інтактним і нервовий апарат серця, що представлений безмієліновими та мієліновими нервовими волокнами, їх еферентними терміналами. Поряд з інтактними виявлялися малозмінені та деструктивно змінені нервові волокна. Альтеративні зміни мали вигляд набряку осьових циліндрів безмієлінових нервових волокон із фрагментацією нейрофіламентів та мікротрубочок. В окремих мієлінових нервових волокнах при збереженому осьовому циліндрі спостерігалася деструкція мієлінової оболонки; в інших волокнах – пошкодження аксона зі збереженням мієлінової оболонки; іноді ці процеси поєднувалися. У нервових волокнах виявлялися ліпідні включення, що деякі автори пов'язують із деструкцією мієліну, а також повідомляють про те, що викид катехоламінів із нервових сплетень серця сприяє ліполізу. До ішемічних пошкоджень нейроцитів слід віднести і набухання мітохондрій із підвищенням осміофільії цитоплазми, вогнищеву лізосомальну реакцію. Виявлені зменшення кількості синаптичних міхурців у нервових терміналах та набряк синаптичної щілини можуть призводити до погіршення чи блоку нервово-м'язової передачі.

Висновки

1. Ультрамікроскопічні зміни в органелах окремих міоцитів провідної системи серця залежать від терміну аноксії міокарда.

2. Гострі порушення мікроциркуляції відбувалися за рахунок набряку ендотеліоцитів, у цитоплазмі яких з'являлися множинні піноцитозні міхурці, та фактичного зменшення просвіту розширених судин внаслідок пристінкової сегрегації білків плазми та агрегації формених елементів крові.

3. Виявлено пошкодження нервових елементів у вигляді набряку осьових циліндрів безмієлінових нервових волокон, деструкції мієлінової оболонки мієлінових нервових волокон із пошкодженням, чи без пошкодження аксона, появи ліпідних включень у волокнах; зменшення кількості синаптичних міхурців та набряку синаптичної щілини.

Перспективи подальших досліджень пов'язані з екстраполяцією результатів даного експериментального дослідження з оцінкою визначених змін у людини.

Література

1. Грицина І.В. Патоморфологія провідної системи серця при коронарній хворобі серця і дилататійній кардіоміопатії: Дис... канд.мед.наук. – Львів, 2002. – 158 с.
2. Добровольський В.В., Задорожна Т.Д., Король А.П. Ультраструктурні характеристики ішемічного та реперфузійного ушкодження міокарда, його попередження за допомогою аспізолу // Вісн. морфол. – 2001. – Т. 7, № 1. – С. 106-109.
3. Жуковський Я.З. Інфаркт міокарда у жінок молодого віку // Гал. лікар. вісник. – 2000. – Т. 7, № 2. – С. 5-9.
4. Кактурский Л.В. Внезапная сердечная смерть: современное состояние проблемы // Арх. патол. – 2005. – № 3. – С. 8-11.
5. Павлович Е.Р. Сравнительный ультраструктурный анализ капилляров проводящего и сократительного миокарда синоаурикулярной области сердца у внезапно умерших от коронарной болезни сердца и алкогольной кардиомиопатии // Арх. патол. – 2000. – № 2. – С. 13-19.
6. Серцево-судинні захворювання / За ред. чл.-кор. АМН України, проф. В.М.Коваленка та проф. М.І.Лугая // Довідник. – Київ.: Тов. "Здоров'я України", 2005. – 542 с.

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМЫ СЕРДЦА ПРИ ОСТРОЙ КОРОНАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Л.В.Боднарь

Резюме. Стаття посвящена изучению субмикроскопической организации структурных компонентов проводящей системы сердца при острой коронарной недостаточности. Представленные данные истекают из экспериментального исследования, проведенного на 30 животных и основываются на сравнении ультраструктурных изменений проводящей системы у животных при моделировании острой ишемии миокарда и животных контрольной группы.

Ключевые слова: ультраструктурные изменения, проводящая система сердца, острая коронарная недостаточность, проводящие миоциты.

ULTRASTRUCTURAL CHANGES OF THE HEART CONDUCTION SYSTEM IN ACUTE CORONARY FAILURE

L.V.Bodnar

Abstract. The paper deals with the study of the submicroscopic organization of the structural components of the heart conduction system in acute myocardial infarction. The presented findings result from an experimental research conducted on 30 animals and are based on a comparison of ultrastructural changes of the heart conduction system in animals with simulated acute myocardial ischemia and animals of the control group.

Key words: ultrastructural changes, heart conduction system, acute myocardial infarction, heart conduction myocytes.

Ukraine's State Pathology Centre (Khmel'nyts'kyi)
State Medical University (Ivano-Frankiv's'k)

Рецензент – проф. І.С.Давиденко

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol.12, №1.–P.113-117

Надійшла до редакції 3.12.2007 року

УДК 616.61-008-64:616-001.8

С.П.Пасевич, І.І.Заморський

ДИНАМІКА ЗМІН ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ В НИРКАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ ВПЛИВУ ХРОНІЧНОЇ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ

Кафедра фармакології (зав. – проф. І.І.Заморський) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Досліджено дію гіпоксії (модель хронічної гіпобаричної гіпоксії, еквівалентної висоті 4000 м над рівнем моря, тривалістю по 2 год щодня від 1-го до 4-го тижня) на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в нирках за вмістом малонового альдегіду (МА) та активністю глутатіонпероксидази (ГП) у дорослих самців білих щурів. Встановлено, що хронічна гіпобарична гіпоксія в динаміці її розвитку призводить до погіршення стану прооксидантно-антиоксидантної

рівноваги в нирках: відбувається накопичення продукту пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) – МА – максимально на 4-му тижні експерименту, проте виснаження резервів антиоксидантної системи (за активністю ГП) максимально виражене вже на 3-му тижні експерименту.

Ключові слова: хронічна гіпобарична гіпоксія, нирки, малоновий альдегід, глутатіонпероксидаза.