

© О.І. Гладій, Я.Я. Боднар, 2017

УДК 616.127-091.8-02:616.153.857/.922]-092.9

О.І. ГЛАДІЙ, Я.Я. БОДНАР

*Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини, Тернопіль***ДИНАМІКА СУБМІКРОСКОПІЧНИХ ПРОЯВІВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПЕРУРИКЕМІЧНОЇ КАРДІОМІОПАТІЇ**

Проведено субмікроскопічне дослідження міокарда білих безпородних щурів-самців пубертатного та зрілого віку, яким проводили моделювання гіперурикемії. З'ясовано, що в тварин пубертатного віку гіперурикемія призводила до гіперфункції скоротливого міокарда, що проявлялась переважною гіперплазією ультраструктур і наростала з тривалістю експерименту. У зрілих тварин при змодельованих метаболічних порушеннях спостерігали розвиток дегенеративних змін міокарда, що відображався частковим або повним руйнуванням органел.

Ключові слова: міокард, гіперурикемія, ультраструктура, експеримент

Вступ. Проблема різноманітних порушень метаболічних процесів в організмі з маніфестацією у такі нозологічні одиниці, як метаболічний синдром, атеросклероз, цукровий діабет, подагру та інші є актуальною і сьогодні, що зумовлено фактами, оприлюдненими ВООЗ: у чверті дорослого населення світу спостерігається метаболічний синдром, люди з метаболічним синдромом мають у два рази більший ризик раптової смерті й у три рази більший ризик серцевого нападу або інсульту, хворі з метаболічним синдромом мають у п'ять разів більший ризик розвитку цукрового діабету 2-го типу, до 80 % з яких помирають від серцево-судинних захворювань [8, 11].

Щодо ураження серця при подагрі, та, зокрема, при гіперурикемічному синдромі, то станом на 2013 р. у світі було зареєстровано 5,8 млн. таких пацієнтів [9, 10]. Факторами, що найбільше впливають на захворюваність подагрою, вважають вік, стать та расову приналежність, останні пояснюються впливом статевих гормонів на метаболізм пуринів та різними генетичними детермінантами [5–7]. При огляді літературних джерел з обраної теми виявлено, що структурна перебудова серця на субклітинному рівні при підвищенні сечової кислоти в крові недостатньо вивчена та немає достеменно з'ясованих вікових особливостей цього процесу.

Мета дослідження. З'ясувати динаміку субмікроскопічних змін компонентів міокарда під впливом підвищеної концентрації сечової кислоти в крові експериментальних тварин залежно від тривалості моделі.

Матеріали та методи. Проведено дослідження сердець білих безпородних щурів-самців пубертатного та зрілого віку, яким проводили моделювання гіперурикемії протягом 15, 30 та 45 діб (по 6 особин 3-місячного та 12-місячного віку). Контрольні тварини кількісно і за віковими даними відповідали піддослідним і перебували на стандартному вигодовуванні віварію. Експериментально гіперурикемію моделювали за методикою Синяченко О.В. (1997) у нашій модифікації [4] шляхом утримання тварин на білко-

вій дієті. Склад корму включав суміш кров'янки з дріжджовим аутолізатом, молібденом та інозином. Протокол експерименту в розділах вибірки, утримання тварин, моделювання експериментальних моделей і виведення їх із досліду був складений відповідно до принципів біоетики, правил Належної лабораторної практики (GLP), а також відповідав вимогам, що викладені в положеннях «Європейської конвенції про гуманне ставлення до лабораторних тварин» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001) та вимог комісії з біоетики ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» (протокол 24 від 27 серпня 2014 р.). СК у сироватці крові визначали за загальноприйнятим біохімічним методом. Субмікроскопічну структуру міокарда вивчали на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К при різних збільшеннях. Для приготування мікропрепаратів тканину міокарда ЛШ фіксували впродовж 30 хв у 2,5–3 % розчині глутаральдегіду, 1 % розчині тетраокису осмію з подальшим зневодненням у спиртах та ацетоні за прийнятою схемою. Після дегідратації шматочки міокарда заливали в суміш епоксидних смол. Полімеризацію проводили при температурі +37°C упродовж 48 год. Ультратонкі зрізи отримували на ультрамікротомі, контрастували уранілацетатом та цитратом свинцю за методом Рейнольдса.

Результати досліджень та їх обговорення. У щурів пубертатного віку концентрація сечової кислоти достовірно перевищувала контрольні показники на 63,97 % ($p < 0,01$) при 15-добовому моделюванні, на 87,58 % ($p < 0,01$) – при 30-добовому та на 122,17 % ($p < 0,01$) – при 45-добовому, а в тварин зрілого віку на 56,8 % ($p < 0,01$), 82,74 % ($p < 0,01$) та 110,79 % ($p < 0,01$) відповідно.

Субмікроскопічні зміни в міокарді при метаболічних порушеннях характеризувались неспецифічністю, що стверджується наявністю ознак гіпертрофічних та дистрофічних процесів м'язових клітин та проліферацією сполучнотканинних елементів.

Різна тривалість моделей проявлялася від компенсаторного наростання функціональної активності міокарда на ранніх етапах експериментального порушення обміну до їх зриву і переходу в стадію виснаження в найпізніші терміни. При моделюванні гіперурикемії в щурів пубертатного віку в міокарді простежується гіпертрофія скоротливих елементів та поява великих мітохондрій з грубими,

щільно упакованими кристами. У тварин зрілого віку спостерігали зростання кількості сполучнотканинних елементів, а місцями – деструктивні явища кардіоміоцитів (рис. 1). Зростання функціонального стану міокарда зумовлює виражений набряк мітохондрій та саркоплазматичної сітки [2, 3]. Крім того, спостерігається внутрішньоклітинний і позаклітинний набряк.

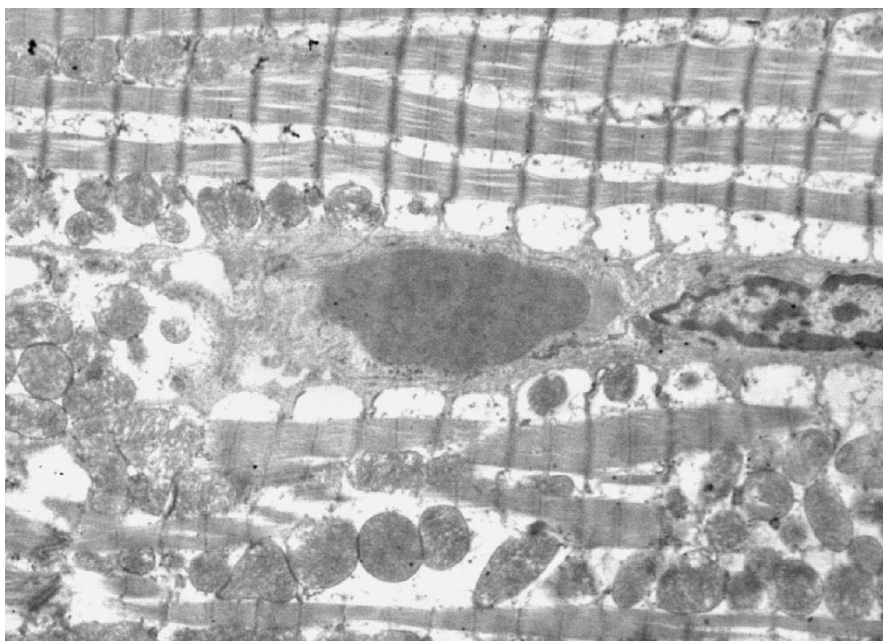


Рис. 1. Збільшені та частково зруйновані мітохондрії. Електронна фотографія міокарда білого щура-самця зрілого віку через 15 днів експерименту. Збільшення $\times 12000$.

Контури ядер кардіоміоцитів нечіткі з нечисленними інвагінаціями каріолеми. Міофібрили зберігали типову саркомерну будову, однак місцями спостерігали їх потовщення, а в зрілих тварин – і розволокнення. Виявлено виражений периваскулярний набряк. У просвіті судин – формені елементи крові розташовані ланцюжком – слагж-феномен. Ендотеліоцити помірно набрякли, цитоплазма їх просвітлена, містить чимало піноцитозних міхурців. У поширеному інтерстиціальному просторі візуалізувались лейкоцити, що підтверджує прозапальну активність сечової кислоти [1].

Із 30 доби експерименту спостерігали велику кількість мітохондрій з дугоподібним розташуванням крист та гомогенізованим матриксом, а в зрілих тварин – чимало органел з фрагментованими кристами (рис. 2).

У зрілих щурів моделювання гіперурикемії проявлялося більш вираженими деструктивними процесами поряд із посиленням енергетичної здатності клітини, які наростали з терміном експерименту. Міофібрили перебували в стані скорочення, місцями спостерігаються розриви міофіламентів та вогнища гомогенізації, між якими переважно у

виділі скупчень розташовані мітохондрії. Загальна кількість мітохондрій зменшена порівняно з молодими тваринами. Кристи їх деформовані, а в частини – зруйновані, а ці ділянки гомогенізовані. Гомогенізація матриксу коливалась від незначних розмірів до цілої мітохондрії. Подекуди виявляли набряклі мітохондрії без матриксу з пошкодженою зовнішньою мембраною.

У тварин цієї групи спостерігали периваскулярне склерозування міокарда внаслідок потовщених прошарків сполучнотканинних структур. Зрідка потовщені волокна колагену виявлялись і в стромі.

Через 45 днів експерименту в тварин пубертатного віку спостерігалися ознаки, що свідчать про виснаження компенсаторних процесів, а в зрілих тварин цього терміну експериментальна гіперурикемія зумовила розвиток виражених процесів декомпенсації в кардіоміоцитах. У міофібрилах спостерігаються зони перескорочення та значні ділянки гомогенізації, мітохондрії розташовуються переважно поодинокі, серед яких багато повністю зруйнованих, загальна їх кількість візуально менша порівняно з попереднім етапом експерименту (рис. 3).

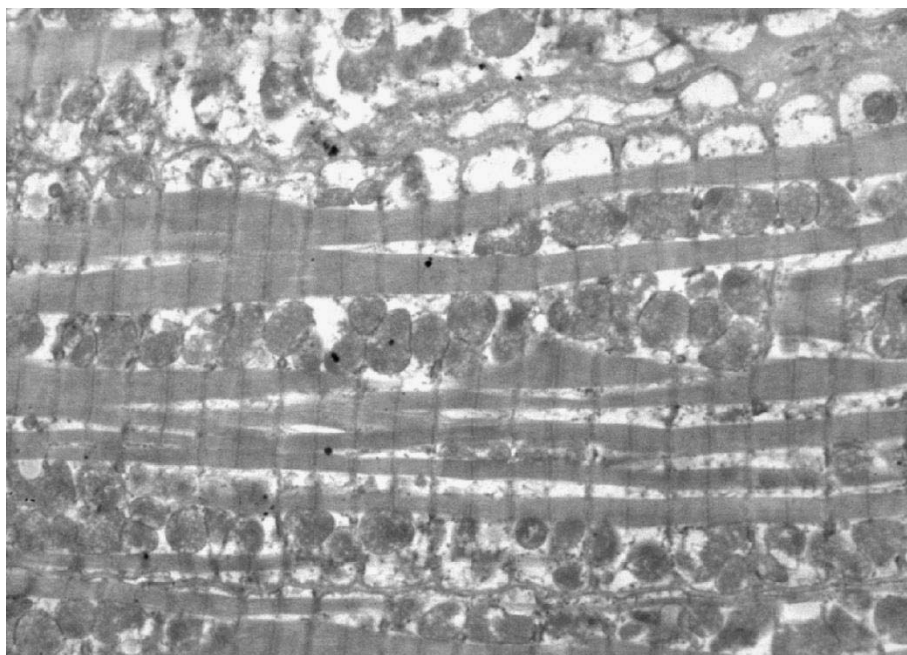


Рис. 2. Потовщені міофібрили та мітохондрії з гомогенізованим матриксом. Електронна фотографія міокарда білого щура-самця зрілого віку через 30 діб експерименту. Збільшення $\times 10000$.

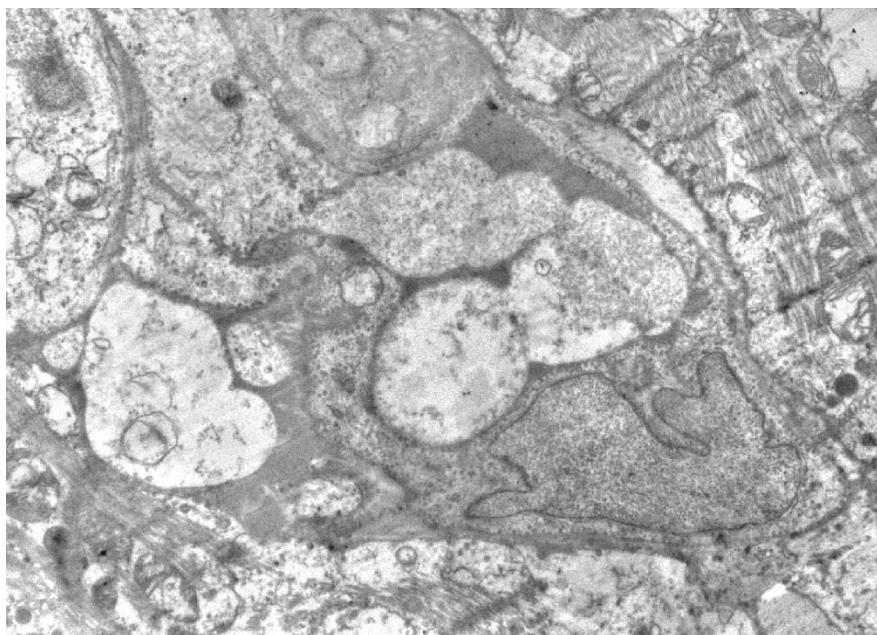


Рис. 3. Витончення та розволокнення міофібрил, зруйновані мітохондрії. Електронна фотографія міокарда білого щура-самця зрілого віку через 45 діб експерименту. Збільшення $\times 12000$.

Висновки. Гіперурикемія супроводжується альтеративними порушеннями в структурі міокарда, які стосуються усіх його компонентів та відображаються на всіх рівнях організації серця. Вираженість та характер цих порушень залежать від

віку тварини та тривалості експериментальної моделі. У щурів пубертатного віку ураження міокарда мають компенсаторно-приспосувальний характер, а у тварин зрілого віку – дегенеративно-дистрофічний.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

1. Боднар Р.Я. Електронномікроскопічні прояви урикемічної міокардіопатії / Р.Я. Боднар, Я.Я. Боднар, П.Я. Боднар // Матеріали науково-практичної конференції «Морфологія на сучасному етапі розвитку науки» (5–6 жовтня 2012 р., м. Тернопіль). — Тернопіль: Укрмедкнига, 2012. — С. 24–25.
2. Боднар Я.Я. Анализ ультраструктуры предсердных кардиомиоцитов крыс при алиментарной дегидратации миокарда // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. — 1990. — Т. 98, №5. — С. 50–55.

3. Вітер В.С. Субмікроскопічні зміни мікроциркуляторного русла міокарда при експериментальній термічній травмі / В.С. Вітер, К.С. Волков // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. — 2011. — №4. — С. 29—31.
4. Патент України № 97949 UA, G09B23/28, A61K35/14 Спосіб моделювання гіперурикемії / Я.Я. Боднар, О.І. Кріпка, І.І. Юрик / ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України» / Опубл. 10.04.2015; Бюл. № 7.
5. Association of hyperuricemia with conventional cardiovascular risk factors in elderly patients / T. Marotta, M. Liccardo, F. Schettini [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. — 2015. — Vol. 1, № 1. — P. 27—32.
6. Baliarsingh S. Serum uric acid level is an indicator of total cholesterol and low density lipoprotein cholesterol in men below 45 years in age but not older males / S. Baliarsingh, N. Sharma // Clin. Lab. — 2012. — № 58. — P. 545—50.
7. Choi H.K. Prevalence of the Metabolic Syndrome in individuals with Hyperuricemia / H.K. Choi, E.S. Ford // Am. J. Med. 2007. — Vol. 120. — P. 442—447.
8. IDF worldwide definition of the metabolic syndrome / Electronic resource / Mode of access: <http://www.idf.org/metabolic-syndrome>.
9. Kuwabara M. Hyperuricemia, Cardiovascular Disease and Hypertension / Masanari Kuwabara // Pulse. — 2015. — Vol. 3. — P. 242—252.
10. Serum uric acid and the risk of cardiovascular and renal disease / C. Borghi, E.A. Rosei, T. Bardin [et al.] // J. Hypertens. — 2015. — Vol. 33. — P. 1729—1741.
11. Wu L. Serum Uric Acid is A Marker of Inflammation and A Marker Predicting The Risk of Developing CVD, Stroke, Renal Failure and Cancer / L. Wu, J. Wu // J. Biomed. Lab. Sci. — 2008. — № 20. — P. 1—5.

O.I. GLADII, Ya.Ya. BODNAR

Ternopil State Medical University by I.Ya. Horbachevsky, Department of Pathological Anatomy with Dissection Course and Forensic Medicine, Ternopil

DYNAMICS OF SUBMICROSCOPIC MANIFESTATIONS OF EXPERIMENTAL HYPERURICEMIC CARDIOMYOPATHY

The study of pubertal and adult white male rats' hearts was conducted; there were experimentally modelled hyperuricemia. It was defined that in animals of pubertal period hyperuricemia led to myocardial hyperfunction, which manifested mainly by hyperplasia of different cellular ultrastructures. Among adult animals in modelled metabolic deviations could be noted degenerative myocardial changes that appeared as partial or total organelles destruction.

Key words: myocardium, hyperuricemia, ultrastructure, experiment

Стаття надійшла до редакції: 15.12.2016 р.