

УДК 616.36-002:615.322

Л. Д. ЧЕБОТАР, О. Л. ГАРКОВИЧ, В. В. ЛАБЕНКО

м. Миколаїв

ГІСТОЛОГІЧНА СТРУКТУРА МІОКАРДУ В УМОВАХ ДОВГОТРИВАЛОГО ВПЛИВУ МЕЛАТОНІНУ

У роботі представлено результати вивчення довготривалого впливу мелатоніну на гістологічну структуру міокарду. Виявлено наявне розростання сполучної тканини серця, помилкове розташування кардіоміоцитів один біля другого, каріорексис, затримка мітозів у метафазі.

Ключові слова: гіпермелатонінемія, міокард, загальний гістологічний огляд, патології мітозу.

Постановка проблеми. Адаптація організму до несприятливих дій, особливо стресового навантаження, вимагає широкого діапазону функціональних можливостей і адекватного переключення важливих фізіологічних систем на новий режим життєдіяльності. При цьому особливої уваги заслуговує серцево-судинна система, стан якої з одного боку, відображає хід і ефективність адаптаційних процесів та пристосувальні можливості організму, з іншого боку ця система вважається однією із найчутливіших до стресів різної природи.

Ключовою ланкою в патогенезі серцево-судинних захворювань є зміна балансу у прооксидантно-антиоксидантній системі. Підсилення процесів вільнорадикального окислення ліпідів є фундаментальним виявом негативної дії стресу [2].

За участі мелатоніну шишкоподібна залоза відіграє провідну роль у керуванні адаптивними реакціями організму на зміни зовнішніх умов середовища і внутрішнього гомеостазу [3]. У людей як і у тварин, зміни фотоперіоду зумовлюють зміни тривалості нічного синтезу мелатоніна, що, у свою чергу, перебудовує ендогенні ритми організму відповідно до змін навколишнього середовища. Будь-який стресовий вплив на організм викликає дезорганізацію біологічних ритмів різного періоду. Тому дослідження у цьому напрямку є актуальними. Проте на сьогодні залишаються незгодженими наукові дані про короткотривалий та довготривалий вплив нейрогормону мелатоніну на морфофункціональний стан серця.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Протягом багатьох років, з часу відкрит-

тя (1958), мелатонін є об'єктом експериментальних досліджень, в яких були показані унікальні біологічні властивості. Було відкрито мелатонінвмісних клітин у слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту (Райхлин, Кветной, 1974) [2]. Результати досліджень привернули увагу дослідників, що розробляють актуальні питання хрономедицини. Вперше можливість вивчення та застосування мелатоніну в клініці було зазначено в публікації 1992 р. (С. І. Ранопорт, Н. К. Маліновська) [6].

Слідом за цим з'явився великий цикл робіт, які були присвячені ролі мелатоніну в патогенезі виразкової хвороби, гіпертонічної хвороби, порушеннях сну [2; 3]. В останні роки з'являються рекомендації щодо застосування індольного гормону епіфіза мелатоніну як геропротектора та антиканцерогена. Однак дані експериментальних досліджень з цього питання досить суперечливі. Мало вивчене питання про безпеку його тривалого застосування. У ряді робіт [3; 4] розглянуті такі найважливіші генетичні аспекти біології мелатоніну, як вплив генетичних факторів на біосинтез гормону (профілі експресії генів, що кодують ферменти біосинтезу мелатоніну), профілі експресії рецепторів мелатоніну і так званих «годинних генів», генетичні механізми, що лежать в основі роботи циркадного осцилятора, а також здатність мелатоніну впливати на експресію генів у органах мішенях.

Відомо, що епіфіз перетворює закодовану в нервових імпульсах інформацію про тривалість фотоперіоду в гуморальну відповідь у вигляді рівня циркулюючого мелатоніну. У міру старіння секреція мелатоніну знижується, що має численні наслідки для нейроендо-

кринної системи, головним чином у зв'язку з репродуктивними функціями і реакціями на стрес, а також для імунної системи і канцерогенів.

Отже, пінеальна залоза і гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова системи – є ключовими ланками адаптаційної системи організму. Пінеальна залоза пристосовує функціонування організму до змін освітленості навколишнього середовища, а гіпоталамо-гіпофізарно-адреналова система головним чином організовує захисну реакцію організму на екстремальні впливи.

Однак, незважаючи на різнобічне використання цього гормону, механізми його впливу на адаптацію організму остаточно не з'ясовано. Нині вивчення вище зазначених питань проводиться на субклітинному та молекулярному рівнях, причому істотна увага приділяється процесам, пов'язаним із вільнорадикальним окисленням та його участю у внутрішньоклітинній редокс-сигналізації. Мелатонін вважають потужним адаптогеном, а механізм адаптаційної реакції під впливом мелатоніну пов'язують із гальмуванням мітозів, інактивацією гіпоталамо-гіпофізарно надниркової осі, яка відповідальна за розвиток загального адаптаційного синдрому [3].

Можливо, дія мелатоніну носить «корегувальний» характер: гормон підключається до ендокринної регуляції тільки в разі різких відхилень в роботі надниркових залоз.

В експерименті стрес-протекторний вплив МТ проявляється в запобіганні утворення виразок шлунка та зменшенню виразності стресової реакції серцево-судинної системи в нічний час доби [1].

В інших дослідженнях показано [2; 3; 4], що при старінні відбувається неухильне зниження продукції епіфізом МТ, що в свою чергу, може сприяти підвищенню активності симпатoadреналової системи, надлишкової реактивності серцево-судинної системи при стресі.

Отже, дані літератури свідчать про здатність основного епіфізарного гормону мелатоніну змінювати центральні нейромедіаторні процеси, оптимізувати ендокринний, імунний статус організму. Епіфіз здатний забезпечувати коригуючу модуляцію центральних й периферичних ендокринних механізмів.

Постановка завдання. Метою роботи було виявлення гістологічних та морфометричних змін міокарду, життєвого циклу кардіоміоцитів в експерименті при довготривалому впливі мелатоніну.

Матеріали та методи досліджень. Досліди проведені на 12 статевозрілих білих щурах-самцях лінії Wistar середньою масою 220–260 г. Інтактну групу склали щури умовної норми. Експериментальну групу склали щури, які отримували внутрішньо-шлунково о 8 годині ранку кожен добу суспензію з дозою мелатоніну 0,3 мг на кг маси тіла на день, тривалість досліду була 55 діб (модель гіпермелатоніемії).

Для гістологічного дослідження використовувалися гістологічні препарати лівого шлуночка серця, передсердь, перегородки; фарбування проводили гематоксиліном та еозином за [7; 8; 9]. Мітози обчислювали окремо в 100 полях зору лівого шлуночку, результати виражали в мітотичному індексі. На препаратах шукали патологічні мітози, де виявляли панівні форми, згідно [1; 5].

Результати дослідження та їх обговорення. За результатами одержаних даних, встановлено що у всіх інтактних щурів на передній стінці лівого шлуночку серця були наявні тільки кардіоміоцити звичайної форми, які сполучаючись між собою, утворювали м'язові волокна. М'язові волокна мали звивистий хід щільно прилягаючі один до одного. Між волокнами наявні міжм'язові простори. Відмічалось, що серцеві волокна складаються з окремих клітин кардіоміоцитів міцно сполучених кінець до кінця, тобто серцеві м'язові волокна є ланцюгами кардіоміоцитів. Кордони між сумісними міоцитами наявні в полі зору світлового мікроскопу при малому збільшенні у вигляді вставних дисків. Кожен кардіоміоцит має одно або зрідка два ядра, які розташовані аксіально (рис. 1). Подекуди наявні набряки строми міокарда, нерівномірне забарвлення кардіоміоцитів. В деяких полях зору зустрічалися одиничні ділянки мірцитолізу, які викликали описані дефекти (рис. 2). Кінцевою причиною цих дефектів можливі стреси сумісного існування щурів. Відмічена фрагментація м'язових волокон з різко вираженою поперековою посмугованіс-

ттю м'язових волокон, іноді посилена повздовжня їх фібрилярність з нерівномірним фарбуванням.

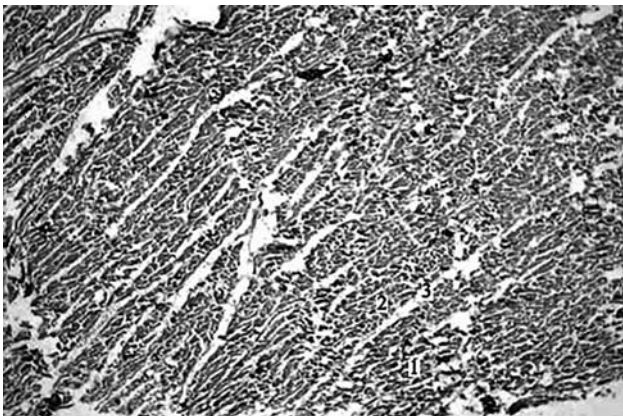


Рис. 1. Структура міокарду щурів інтактної групи.
Забарвлення гематоксилін, еозин.
Збільшення: Об. \times 4. Ок. 10 \times :
1 – кардіоміоцити; 2 – м'язові волокна;
3 – міжм'язові простори

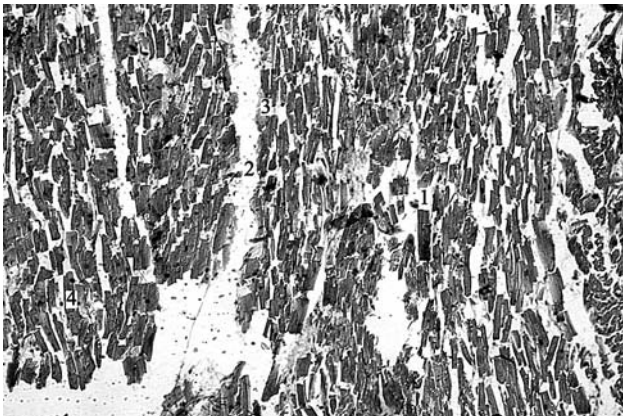


Рис. 2. Ділянки фрагментації в міокарді щурів інтактної групи.
Забарвлення гематоксилін, еозин.
Збільшення: Об. \times 10. Ок. 10 \times :
1 – кінцевий лізіс міофібрил; 2 – помірний набряк стромы міокарду; 3 – нерівномірне поглинання барвника кардіоміоцитами;
4 – нормальне м'язове волокно

Мітотичні поділи були незначними у всіх полях зору гістологічних препаратів. Патологічних мітозів не зустрічалось. Основна маса кардіоміоцитів в мітозі знаходилася у метафазі, хоча були наявні інші фази мітозу. Відхилень від фаз нормального мітозу не відмічалось. Наявність двоядерних кардіоміоцитів свідчить більш про адаптацію до умов безперервного функціонування серця, ніж про порушення цитотомії.

Мітотичний індекс складає 3,8%, причому метафазно-профазний індекс був 2,9. У фазах мітозу відсоток клітин складав: 18,5%

у профазі, 46,4% у метафазі, 14,6% у анафазі, 20,5% у телофазі. У міокарді лівого шлуночка не вдалося знайти локуси зі стовбуровими клітинами.

При морфологічному дослідженні гістологічних препаратів серця щурів з гіпермелатонінемією не було виявлено осередків пошкодження кардіоміоцитів, запальних процесів у міокарді.

Мікроскопічно, особливо у між шлункової перегородці, м'язові волокна мають характерну картину. Замість паралельного розташування, кардіоміоцити утворюють вузликові завірюхи, іноді вони розташовуються перпендикулярно по відношенню один до одного. Останні являли собою, при забарвленні гематоксиліном та еозином, одиничні клітини з конденсованою цитоплазмою, зморщеним ядром (каріорексис), іноді з ознаками розпаду його на глибки (каріолізис). Мембрана цих клітин була збережена, що дозволяє опосередковано стверджувати про наявність апоптозу (рис. 3). Апоптоз часто виникає при дії факторів низької інтенсивності, що можливо пов'язати з довготривалою дією надлишку мелатоніну.

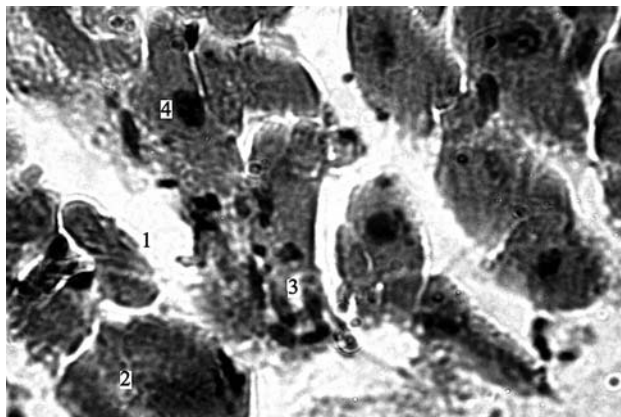


Рис. 3. Зміни в кардіоміоцитах при довготривалому впливі мелатоніну.
Забарвлення гематоксилін, еозин.
Збільшення: Об. \times 100. Ок. 10 \times :
1 – зміна форми кардіоміоцитів; 2 – конденсація цитоплазми; 3 – розпад ядер кардіоміоцитів;
4 – хромосомний міст

По всіх полях зору гістологічних препаратів серця щурів даної групи зустрічались різні стадії розвитку молоді сполучної тканини. Процес дозрівання активувався по мірі резорбції некротичних мас і мітозів в сполучно-тканинних та ендотеліальних клітинах, а

також у клітинах ендотелію ендокарду. Ці зміни можуть свідчити про явища кардіосклерозу, яке може бути ініційовано як метаболічними змінами у кардіоміоцитах, так і змінами агрегатного стану крові.

Мітозів м'язових клітин при гіпермелатоніемії щурів, на відміну від випадку гіпомелатоніемії, було значно менше (рис. 4). Мітотичний індекс при гіпермелатоніемії склав 4,2%, причому метафазо-профазний індекс – 6,8. У фазах мітозу відсоток клітин складав: профаза – 10,6%, метафаза – 69,23%, анафаза – 2,1%, телофаза – 18,1%.

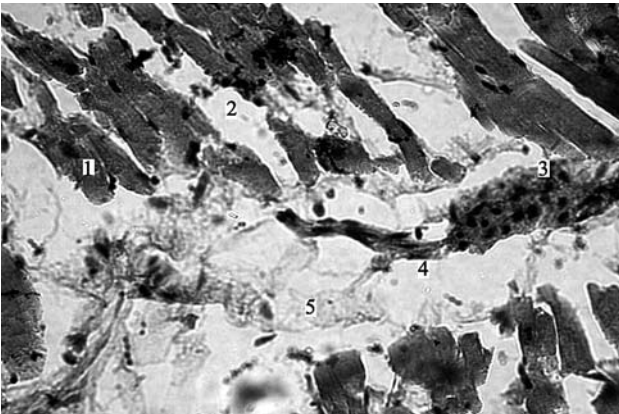


Рис. 4. Формування молоді сполучної тканини в серці щурів в умовах довготривалого впливу мелатоніну.

Забарвлення гематоксилін, еозин.

Збільшення: Об. × 40. Ок. 10 ×:

- 1 – кардіоміоцит; 2 – міжм'язові простори;
3 – скупчення фібробластів; 4 – фіброцит;
5 – колагенові волокна

Фіналом заживання осередків пошкодження, під впливом токсинів стінки серця, явився рубець. Дуже важливим при регенерації міокарду є питання про кінцевий результат відновлювального процесу, але ці дані у сучасній літературі мало досліджені. На основі ультраструктурних змін кардіоміоцитів припускають, що шляхи регенерації передсердь та шлуночків серця різні. Підтвердження даного положення ми отримали після комплексного морфологічного аналізу гістологічних препаратів міокарду в усіх групах експериментальних тварин.

Таким чином, при довготривалій хронічній гіпермелатоніемії наявне розростання сполучної тканини, помилкове розташування кардіоміоцитів один біля другого, каріорексис, затримка мітозів у метафазі. У попередній роботі [10] ми встановили, що в даних

умовах дослідження мелатонін не змінював прооксидантної ланки, але посилював антиоксидантну, згідно збільшення активності каталази та вмісту відновленого глутатіону у серці. Але на неблагополуччя в стані серця вказує дисбаланс активностей маркерних ферментів серця у сироватці крові – збільшення лактатдегідрогеназної та зменшення креатинфосфокіназної. Це може вказувати на порушення кардіоміоцитів.

Висновки та перспективи подальших досліджень. Проведені морфологічні дослідження свідчать, що довготривале введення мелатоніну призводить до змін гістологічної структури міокарду, а саме: спостерігається розростання сполучної тканини серця, помилкове розташування кардіоміоцитів один біля другого, каріорексис, затримка мітозів у метафазі. Доцільність проведення робіт на вказану тему мотивується актуальністю подальшої конкретизації знань щодо механізмів впливу мелатоніну в умовах стрес-реакції та обґрунтування способів корекції з урахуванням гістологічних та біохімічних показників.

Список використаних джерел

1. Алов И. А. Цитофизиология и патология митоза / И. А. Алов — М.: Медицина, 1972. — 262 с.
2. Влияние пептидных биорегуляторов и мелатонина на показатели биологического возраста, продолжительность жизни и развитие новообразований у мышей / [В. Н. Анисимов, В. Х. Хавинсон, Н. Ю. Заварзина и др.] // Успехи геронтологии. — 2000. — № 4. — С. 80—83.
3. Арушанян Э. Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мезга / Э. Б. Арушанян // Успехи физиол. наук. — 1996. — № 27(3). — С. 31—50.
4. Дорогой А. П. Мелатонин – основной гормон передней доли эпифиза (шишковидной залози). Биологичне і клінічне значення гормону в кардіологічній практиці / Дорогой А. П. // Укр. кардіол. журн. — 2006. — № 2. — С. 96—102.
5. Казанцева И. А. Патология митоза в опухолях человека / И. А. Казанцева. — Новосибирск: Наука, 1981. — 144 с.
6. Малиновская Н. К. Мелатонин: вчера, сегодня, завтра // Клин. мед. — 2002. — № 80(6). — С. 71—73.
7. Методические указания к изучению темы «Применение микро-ЭВМ для кардиометрической оценки состояния тканей человека при патологических процессах» / А. П. Гасюк и др. — Полтава. — 1985. — 16 с.
8. Микроскопическая техника. Руководство для врачей и лаборантов / Под ред. Саркисова Д. С. и Перова Ю. Л. — М.: Медицина, 1996. — 544 с.
9. Пирс Э. Гистохимия / Э. Пирс. — М.: ИЛ, 1962. — 962 с.
10. Чеботар Л. Д. Эффекты хронической гипермелатоніемії / Л. Д. Чеботар, О. І. Цебржиский // Вісник Луганського національного педагогічного університету імені Тараса Шевченка. — 2006. — № 13 (18). — С. 139—144.

L. D. CHEBOTAR, A. L. GARKOVICH, V. V. LABENKO

Mykolaiv

**HISTOLOGICAL STRUCTURE INFARCTION
IN THE LONG-TERM IMPACT OF MELATONIN**

The article presents the results of studying the long-term effects of chalk on the fineness of the histological structure of the myocardium. Defined proliferation of connective tissue of the heart, wrong location cardiomyocytes one beside the other, karyorrhexis, the delay of mitosis in metaphase.

Key words: gipermelatoninemiya, myocardium, common histological review, the pathology of mitosis.

Л. Д. ЧЕБОТАРЬ, А. Л. ГАРКОВИЧ, В. В. ЛАБЕНКО

Николаев

**ГИСТОЛОГИЧЕСКАЯ СТРУКТУРА МИОКАРДА В УСЛОВИЯХ
ДОЛГОВРЕМЕННОГО ВЛИЯНИЯ МЕЛАТОНИНА**

В работе представлены результаты изучения длительного влияния мелатонина на гистологическую структуру миокарда. Выявлено разрастание соединительной ткани сердца, ошибочное расположение кардиомиоцитов один около другого, кариорексис, задержка митозов в метафазе.

Ключевые слова: гипермелатонинемия, миокард, общий гистологический обзор, патологии митоза.

Стаття надійшла до редколегії 06.06.2014

УДК 611.819

В. С. ЧЕРНО, К. М. ЯКИМ

м. Миколаїв

**СТРУКТУРНА ОРГАНІЗАЦІЯ МІЖПЕЧЕРИСТИХ ПАЗУХ
ТВЕРДОЇ ОБОЛОНИ ГОЛОВНОГО МОЗКУ
ОСНОВИ ЧЕРЕПА СОБАКИ**

В даній статті вивчено особливості гістологічної структури стінок міжпечеристих пазух твердої оболони головного мозку собаки. Надано аналіз топографічному і кількісному складу клітинних елементів. Дане дослідження зумовлене необхідністю доповнити морфологічні уявлення щодо структурної організації міжпечеристих пазух.

Ключові слова: пазухи, пазушні структури, тверда оболонка головного мозку, собака.

Постановка проблеми. Серед захворювань органів голови з ураженням судин головного мозку на першому місці виступають черепно-мозкові травми, що часто супроводжуються ушкодженням пазух з подальшим крововиливом, який нерідко закінчується летальним наслідком. Тому оперативні втручання на цій ділянці потребують постійного вдосконалення і вирішення проблем пов'язаних з зупинкою кровотечі. Як відомо для розробки методів та удосконалення операційної техніки в експерименті використовують лабораторних тварин. Ці організми залучають і для вивчення дії різних хімічних речовин, в тому числі і лікарських. Це відбувається з одною метою: впровадження отриманих результатів на благо людини. Тому вивчення фізіологічних відправлень та морфологічних

особливостей тих чи інших систем лабораторних тварин в нормі набуває суттєвого значення.

Аналіз останніх досліджень та публікацій. Вивченню цієї проблеми було присвячено багато досліджень ХХ та ХХІ століття. Індивідуальну мінливість пазух твердої оболони головного мозку (ТОГМ) було висвітлено в роботах Бекова Д. Б. [1]. Структурна організація стінок пазух ТОГМ у дорослих людей була детально досліджена такими вченими як Среселі М. А. і Большаков О. П. [8]. Вовк Ю. М. [2,3] та співавтори вивчали морфометрію і краніо-топографічні відносини пазух ТОГМ. Індивідуальну анатомічну мінливість пазушного стоку та великих пазух твердої мозкової оболони потиличного відділу голови людини, а також морфологічні осо-