

А.Н. Лебединец, Н.А. Волошин, С.В. Чугин

## Динамика структурных компонентов сердца крыс в постнатальном периоде после внутриутробного воздействия антигенов различной природы

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** сердце, антенатальное воздействие антигенов, крысы.

Изучена динамика структурных компонентов сердца крыс после антенатального воздействия антигенов. Выявлено снижение доли кардиомиоцитов и увеличение доли соединительнотканного компонента в сроки с 1 по 60 сутки постнатального развития, вне зависимости от природы внутриплодно введенных антигенов.

### Динаміка структурних компонентів серця щурів у постнатальному періоді після внутрішньоутробної дії антигенів різної природи

О.М. Лебединець, М.А. Волошин, С.В. Чугин

Вивчено динаміку структурних компонентів серця щурів після антенатального впливу антигенів. Виявлено зниження частки кардіоміоцитів і збільшення частки сполучнотканинного компонента в терміни з 1 до 60 доби постнатального розвитку, незалежно від природи внутрішньооплодно введених антигенів.

**Ключові слова:** серце, антенатальний вплив антигенів, щури.

*Патологія.* – 2011. – Т.8, №2. – С. 43–45

### Dynamics of rat's heart structural components in postnatal period after different antenatal antigens introduction

A.N. Lebedinets, N.A. Voloshin, S.V. Chugin

The effect of rat's heart structural components changing at postnatal period after different antenatal antigens introduction was studied. It was noted the reduction of the cardiomyocytes percentage and increase of the connective tissue component percentage at the age 1 - 60 days of the postnatal development regardless of the intra-fetal injected antigen nature.

**Key words:** heart, antenatal antigen introduction, rats.

*Pathologia.* 2011; 8(2): 43–45

В течение последнего десятилетия отмечается ухудшение состояния репродуктивного здоровья населения Украины [1,2]; увеличивается частота патологического протекания беременности, что определяет возможность нарушения функции плаценты и антенатального воздействия на плод антигенов различной природы [3,4,5].

Согласно современным взглядам, сердечно-сосудистая патология детей и взрослых может развиваться на фоне структурных повреждений сердца в период внутриутробного развития [6,7]. В патогенезе многих заболеваний сердечно-сосудистой системы ведущую роль играет соединительнотканый компонент миокарда, он является наиболее динамичным компонентом в сердце в процессе морфогенеза и патогенеза, основная роль в нем принадлежит фибробластам [7–11].

Исследование морфологии сердца у детей после возможного воздействия антигенов различной природы в антенатальный период практически невозможно. С учетом данных о подобном характере становления структурной организации сердца человека и крысы [12], представляется целесообразным изучение динамики структурных компонентов сердца крысы после антигенного воздействия в антенатальный период.

#### Цель работы

Изучение динамики структурных компонентов сердца крыс в разные сроки постнатального периода после внутриутробного воздействия антигенов различной природы.

#### Материалы и методы исследования

Объектом исследования послужили сердца белых крыс линии Вистар шести возрастных групп: 1, 7, 14, 30, 45 и 60 сутки постнатального развития. Животные были распределены на 4 группы: I – интактные, крысам II и III группы на 18 сутки датируемой беременности внутриплодно вводили антиген по методу Н.А. Волошина [13]: во II группе иммуноглобулин человеческий для внутримышечного введения, в III группе – сплит-вакцину Ваксигрипп для профилактики гриппа инактивированную, в IV (контрольной) группе в те же сроки внутриплодно вводили раствор натрия хлорида 0,9%. При работе с экспериментальными животными руководствовались Европейской Конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18.03.86). Гистологические срезы изготавливали в плоскости, перпендикулярной длинной оси сердца, толщина срезов составляла 5–6 мкм. Окрашивание проводили гематоксилином и эозином. Подсчитывали структурные компоненты предсердий и желудочков с помощью визуального метода учета морфологических структур С.Б. Стефанова [14]. Всего оценено 2160 полей зрения (по 90 в каждой группе, в каждом сроке) при увеличении об. 40, ок. 7. Статистическую обработку материала проводили с подсчетом процентного содержания структуры в сердце, вычислением ошибки репрезентативности относительного показателя, *t*-критерия достоверности. Результаты считали достоверными при  $p < 0,05$ .

**Динамика соотношения структурных компонентов сердца интактных и экспериментальных животных в разные сроки постнатального развития**

Сутки	Группы	Структурные компоненты, ± m, %						
		эпикард	миокард	эндокард	соединительная ткань	сосуды	клапаны	проводящая система
1	I	5,6±0,99	47,8±2,15	6,3±1,05	15,9±1,58	14,1±1,50	1,7±0,55	8,7±1,21
	II	5,4±0,97	44,3±2,14	6,1±1,03	21,3±1,76 *	14,1±1,50	1,7±0,55	7,2±1,11
	III	5,2±0,95	43,9±2,14	5,9±1,02	21,5±1,77 *	14,6±1,52	1,5±0,52	7,4±1,13
	IV	5,4±0,97	47,4±2,15	6,5±1,06	15,7±1,57	14,6±1,52	1,9±0,58	8,5±1,20
7	I	5,9±1,02	46,1±2,15	6,5±1,06	16,9±1,61	15,2±1,54	1,9±0,58	7,6±1,14
	II	6,5±1,06	38,3±2,09 *	7,0±1,10	22,6±1,80 *	16,5±1,60	2,0±0,61	7,0±1,10
	III	6,1±1,03	39,3±2,10 *	6,5±1,06	23,0±1,81 *	15,9±1,58	2,0±0,61	7,2±1,11
	IV	6,1±1,03	45,9±2,15	6,7±1,07	17,2±1,63	15,0±1,54	2,0±0,61	7,4±1,13
14	I	5,2±0,95	51,5±2,15	5,7±1,00	13,7±1,48	14,6±1,52	2,0±0,61	7,2±1,11
	II	6,1±1,03	43,5±2,13 *	6,5±1,06	18,9±1,68 *	16,9±1,61	1,9±0,58	6,5±1,06
	III	5,7±1,00	39,3±2,10 *	6,5±1,06	20,2±1,73 *	19,8±1,72	2,2±0,63	6,3±1,06
	IV	5,0±0,94	51,9±2,15	5,9±1,02	14,1±1,50	14,3±1,51	2,2±0,63	6,7±1,07
30	I	3,5±0,79	57,4±2,13	4,8±0,92	12,8±1,44	13,9±1,49	2,2±0,63	5,4±0,97
	II	4,6±0,90	48,0±2,15 *	6,1±1,03	18,0±1,65 *	16,5±1,60	2,6±0,68	4,3±0,87
	III	4,3±0,87	47,4±2,15 *	5,7±1,00	19,3±1,70 *	17,0±1,62	2,4±0,66	3,9±0,83
	IV	3,7±0,81	56,7±2,13	4,6±0,90	13,1±1,45	14,1±1,50	2,2±0,63	5,6±0,99
45	I	2,8±0,70	60,7±2,10	3,7±0,81	11,9±1,39	14,1±1,50	2,0±0,61	4,8±0,92
	II	3,3±0,77	52,8±2,15 *	4,1±0,85	17,6±1,64 *	16,7±1,60	2,0±0,61	3,5±0,79
	III	3,9±0,83	52,4±2,15 *	5,2±0,95	16,7±1,60 *	16,7±1,60	2,2±0,63	3,7±0,81
	IV	3,0±0,73	60,2±2,11	3,9±0,83	11,5±1,37	14,3±1,51	2,2±0,63	5,0±0,94
60	I	2,8±0,70	62,6±2,08	3,5±0,79	11,3±1,36	12,8±1,44	2,2±0,63	4,8±0,92
	II	3,0±0,73	56,7±2,13	3,5±0,79	17,8±1,65 *	12,2±1,41	2,4±0,66	4,4±0,89
	III	3,1±0,75	57,0±2,13	3,3±0,77	18,0±1,65 *	12,0±1,40	2,2±0,63	4,3±0,87
	IV	3,1±0,75	62,0±2,09	3,9±0,83	11,1±1,35	13,1±1,45	2,0±0,61	4,6±0,90

Примечания: I – интактная группа, II – крысы, премированные иммуноглобулином, III – крысы, премированные вакциной, IV – контрольная группа (введение раствора натрия хлорида 0,9%); \* – достоверность результатов (экспериментальных групп, в сравнении с интактной и контрольной) при p<0,05

**Результаты и их обсуждение**

Данные соотношения структурных компонентов сердца в различных группах животных в разные сроки постнатального развития представлены в *таблице 1*.

В первые сутки жизни кардиомиоциты предсердий и желудочков небольших размеров, без преобладания толщины правого или левого желудочков. У антигенпремированных животных отмечается полнокровие внутрисердечных сосудов, особенно субэпикардальных (более выраженное у вакцинпремированных животных). В этих группах, в сравнении с животными интактной и контрольной групп, субэпикардальный слой соединительной ткани более выражен; во всех слоях чаще встречаются лимфоциты.

На 7 сутки отмечается нарастание доли соединительной ткани во всех группах, но достоверно более выраженное у антигенпремированных животных. Нарастание содержания соединительной ткани сердца в эти сроки не противоречит данным специальной литературы [11]. На 7 сутки уже определяется преобладание толщины миокарда левых отделов сердца во всех группах. У антигенпремированных животных сохраняется полнокровие сосудов, утолщение субэпикардального слоя с полнокровием его сосудов (более выраженное у вакцинпремированных животных).

На 14 сутки во всех группах значительно преобладает толщина левых отделов сердца, особенно левого желудочка (что сохраняется и все последующие сроки), в I и IV группах нарастает доля кардиомиоцитов,

которые становятся крупнее, в них выражены митозы; параллельно снижается доля соединительнотканного компонента. Такая же тенденция отмечается и в группах антигенпремированных животных, однако нарастание доли кардиомиоцитов менее выражено. В сравнении с интактной и контрольной группами, в этих группах отмечается достоверно более низкая доля кардиомиоцитов и достоверно более высокая соединительнотканного компонента. К сохраняющемуся утолщению субэпикардального слоя, полнокровию сосудов, более частой встречаемости лимфоцитов добавляется утолщение слоев внутрисердечных сосудов, более выраженное в группе вакцинпремированных животных.

На 30 и 45 сутки отмечается дальнейшее увеличение кардиомиоцитов в размерах, однако более выраженное у животных I и IV групп. В сравнении с ними в группах антигенпремированных животных сохраняется достоверно меньшее содержание кардиомиоцитов и достоверно большее соединительной ткани, утолщение субэпикардального слоя, полнокровие сосудов, меньшая толщина кардиомиоцитов, меньший размер их ядер, более выраженный соединительнотканый компонент с большей частотой встречаемости лимфоцитов, а также немного нарастает утолщение слоев сосудов как у иммуноглобулинпремированных, так и у вакцинпремированных животных.

На 60 сутки во всех группах кардиомиоциты крупных размеров, с выраженной исчерченностью, однако

сохраняется тенденция к более малым размерам кардиомиоцитов, меньшим размерам их ядер в группах антигенпремированных животных (они скорее соответствуют размерам кардиомиоцитов интактной и контрольной групп на 45 сутки). Однако доля кардиомиоцитов во II и III группах нарастает, сохраняется только тенденция к их более низкой доле в сравнении с I и IV группами. Одновременно и у вакцинпремированных, и у иммуноглобулинпремированных животных на 60 сутки выявляется большая толщина субэпикардального слоя соединительной ткани, утолщение слоев внутрисердечных сосудов, а так же сохраняется достоверно большее содержание соединительнотканного компонента в сравнении с интактной и контрольной группами.

Введение физиологического раствора не приводило к существенному изменению толщины эпикарда и эндокарда, изменениям кардиомиоцитов, сосудов; не выявлено также отличий в соотношении структур сердца в сравнении с интактными животными во всех сроках постнатального развития. Это может подтвердить отсутствие влияния операционного стресса во внутриутробном периоде на морфогенез сердца. Таким образом, изменения, выявленные в двух группах антигенпремированных животных, можно трактовать именно как влияние антигенного воздействия в период внутриутробного развития.

Выявленные изменения структурных компонентов сердца антигенпремированных животных практически не зависят от природы антигена, носят однотипный характер как при воздействии иммуноглобулина, так и при воздействии инактивированной противогриппозной вакцины. Однако у вакцинпремированных животных наблюдается более выраженное полнокровие сосудов в сроки с 1-х по 45 сутки, с исчезновением этого различия к 60 суткам.

По данным специальной литературы, у детей состояния с возможным антигенным воздействием в антенатальный период (внутриутробное инфицирование, резус-конфликт, гестозы) могут сопровождаться поражением сердца инфекционного и неинфекционного генеза [2,3,5–7,15]. Полученные данные о снижении площади, занимаемой кардиомиоцитами, при одновременном повышении доли соединительнотканного компонента, утолщении слоев внутрисердечных сосудов в группах антигенпремированных животных могут свидетельствовать об изменении процессов морфогенеза сердца, что позволяет предполагать возможность развития патологии сердца у детей после антигенного воздействия в антенатальном периоде.

#### Выводы

1. После внутриутробного введения антигенов различной природы наблюдается изменение соотношения структур сердца крыс с достоверным снижением площади, занимаемой кардиомиоцитами, в сроки с 7 по 45 сутки, и сохранением тенденции снижения этого

показателя до 60 суток постнатального развития на фоне достоверного повышения доли, занимаемой соединительнотканным компонентом.

2. Выявленные изменения структурных компонентов сердца антигенпремированных животных практически не зависят от природы антигена, носят однотипный характер и могут свидетельствовать об изменении процессов морфогенеза сердца.

#### Литература

1. Концепція державної програми «Репродуктивне здоров'я нації на 2006–2015 рр.» [Електронний ресурс] – Режим доступу: [www.moz.gov.ua/ua/main/?docID=3895](http://www.moz.gov.ua/ua/main/?docID=3895).
2. Экосистема великого промислового міста України та діти першого року життя / [О.М. Лук'янова, Ю.Г. Резніченко, Ю.Г. Антипкін та ін.] – Запоріжжя, 2005. – 222 с.
3. Внутрішньоутробні інфекції / [Ткаченко Ю.П., Леженко Г.О., Гиря О.М., Каменщик А.В.]. – Запоріжжя, 2005. – 48 с.
4. Стан плацентарного бар'єру при TORCH-інфекції та його зіставлення зі станом новонароджених / Т.К. Знаменська, О.І. Жданович, О.І. Єщенко // Перинатологія і педіатрія. – 2009. – №2 (38). – С. 30–34.
5. Итоги и перспективы научных исследований по проблеме внутриутробной инфекции новорожденных / И.И. Бочарова, А.Н. Аксенов, Н.Ф. Башанин [и др.] // Российский вестник акушер-гинеколога. – 2007. – №5. – С. 60–63.
6. *Волосовець О.П.* Сучасні досягнення та проблеми дитячої кардіоревматологічної служби України / О.П. Волосовець // Здоров'я ребенка. – 2006. – №1 (1). – С. 7–11.
7. *Гольєва Н.В.* Патологічна анатомія провідної системи серця плодів і новонароджених від матерів з артеріальною гіпертензією, пізнім гестозом, цукровим діабетом: автореф. дис. ... д-ра мед. наук: спец. 14.03.02 «Патологічна анатомія» / Н.В. Гольєва. – Харк. держ. мед. ун-т. – Харків, 2004. – 36 с.
8. *Горбунов А.А.* Соединительнотканый компонент миокарда: новый этап изучения давней проблемы / А.А. Горбунов // Морфология. – 2007. – Т. I, №4. – С. 6–12.
9. *Michela Nosedà Fibroblasts Inform the Heart: Control of Cardiomyocyte Cycling and Size by Age-Dependent Paracrine Signals / Michela Nosedà, Michael D. Schneider // Developmental Cell.* – 2009. – Vol.16, Issue 2. – P. 161.
10. *Baundino Troy A.* Cardiac fibroblasts: friend or foe? / Troy A. Baundino, Wayne Carver, Wayne Giles [et al] // Am. J. Physiol Heart Circ Physiol. – 2006. – №291. – P. H1015–H1026.
11. *Горбунов А.А.* Количественная онтогенетическая динамика соединительнотканых клеток в желудочковом миокарде крыс / А.А. Горбунов, И.В. Твердохлеб // Морфология. – 2008. – Т. II, №1. – С. 45–50.
12. Прикладная анатомия сердца / Козлов В.А., Маковецкий В.Д., Стебельский С.Е. и др.; под ред. В.А. Козлова. – Днепропетровск, 1996. – 173 с.
13. Внутриутробное введение антигена – фактор риска становлення органов новорожденных / Н.А. Волошин, А.А. Светлицкий, С.В. Чугин [и др.] // Патология. – 2008. – Т. 5, №4. – С. 23.
14. *Стефанов С.Б.* Ускоренный способ количественного сравнения морфологических признаков / С.Б. Стефанов, Н.С. Кухаренко. – Благовещенск: РИО Амурпримориздат, 1988. – 27 с.
15. Піввіковий досвід діагностики та лікування хвороб міокарда у дітей / В.С. Приходько, Г.С. Сенаторова, К.В. Сергієнко [та ін.] // Педіатрія, акушерство та гінекологія. – 2010. – №4. – С. 120.

#### Сведения об авторах:

Лебединец А.М., ассистент каф. госпитальной педиатрии и детских инфекционных болезней ЗГМУ.

Волошин Н.А., д. мед. н., профессор, зав. каф. анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ЗГМУ.

Чугин С.В., к. мед. н., ассистент каф. анатомии человека, оперативной хирургии и топографической анатомии ЗГМУ.

#### Адрес для переписки:

Лебединец Александра Николаевна. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского, 26, ЗГМУ.

Тел.: (061) 222 21 37. E-mail: cygnus10@yandex.ua