

DOI: 10.26693/jmbs03.03.012

УДК 611.12.018.1+616.12-091.8]:612.65:57.087.1:599.323.4

Григор'єва О. А., Чернявський А. В.

ДИНАМІКА ТОВЩИНИ СТІНОК ШЛУНОЧКІВ ТА МІЖШЛУНОЧКОВОЇ ПЕРЕГОРОДКИ СЕРЦЯ ЩУРІВ В РАНЬОМУ ПІСЛЯНАТАЛЬНОМУ ПЕРІОДІ В НОРМІ ТА ПІСЛЯ ВНУТРІШНЬОПЛІДНОГО ВПЛИВУ ДЕКСАМЕТАЗОНУ

Запорізький державний медичний університет, Україна

yati66691@gmail.com

Мета дослідження – вивчити динаміку товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньоплідного впливу дексаметазону. В роботі використані морфометричні та статистичні методи. Встановлено, що після внутрішньоплідного введення дексаметазону у новонароджених щурів спостерігається потовщення стінок правого та лівого шлуночків та міжшлуночкової перегородки у порівнянні з контрольною групою, тенденція до збільшення протягом першого тижня, та їх стоншення до кінця першого місяця, що може бути обумовлено зниженням проліферативної активності кардіоміоцитів і, як наслідок - зменшенням їхньої популяції.

Ключові слова: морфогенез, серце, внутрішньоплідний вплив, глюкокортикоїд.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Робота є фрагментом науково-дослідницької роботи кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії «Реактивність органів новонароджених після дії антигенів та факторів різної природи у внутрішньоутробному періоді», № державної реєстрації 0115U003875.

Вступ. За даними МОЗ України хвороби серця та кровообігу у дітей займають одне з перших місць у світі за поширеністю [2]. В структурі захворювань серцево-судинної системи у дітей значну частину займають стани та функціональні порушення, пов'язані з дисплазією сполучної тканини серця, розвиток якої обумовлюється низкою чинників, одним з яких є несприятливий вплив різних факторів на плід у антенатальному періоді розвитку [1].

Згідно даних чинних клінічних протоколів України (Наказ МОЗ № 624 від 03.11.2008 р.) синтетичний глюкокортикостероїдний гормон дексаметазон призначається вагітним жінкам у третьому три-

местрі при загрозі передчасних пологів, для покращення дозрівання системи сурфактанту у плода, попередження розвитку респіраторного дистрес-синдрому новонароджених або при високому ризику природженої дисфункції кори надниркових залоз. Однак, в останнє десятиліття предметом активних дискусій є доцільність та безпечність застосування синтетичних глюкокортикоїдів у вагітних, зважаючи на можливий несприятливий вплив дексаметазону на здоров'я плода і, зокрема, на серце майбутньої дитини. [3, 4] Було досліджено вплив синтетичних глюкокортикоїдів на серце новонароджених щурів і встановлено, що введення дексаметазону на першу, другу та третю добу після народження призводить до достовірного підвищення відносної маси серця, передчасного дозрівання кардіоміоцитів та зниження їх проліферативної активності [5, 6]. Однак, морфологічні зміни, що відбуваються в серці після внутрішньоутробної дії дексаметазону залишаються не вивченими.

Мета дослідження: вивчити динаміку товщини стінок шлуночків та міжшлуночкової перегородки серця щурів в ранньому післянатальному періоді в нормі та після внутрішньоплідного впливу дексаметазону.

Об'єкт і методи дослідження. В роботі було досліджено 144 серця білих лабораторних щурів з 1-ої по 45-ої доби життя. Всі тварини були розділені на 3 групи: I група - інтактні щури, II – контрольна група тварин, котрим на 18 добу антенатального розвитку було введено одноразово чрезматково, чрезоболонково, внутрішньоплідно у міжлопаткову ділянку фізіологічний розчин у кількості 0,05 мл. III – експериментальна група щурів, котрим на 18 добу антенатального розвитку було введено одноразово чрезматково, чрезоболонково, внутрішньоплідно у міжлопаткову ділянку 0,05 мл розчину Дексаметазону у розведенні 1:40. Виведення тварин з експерименту та забір матеріалу проводили на 1, 3, 5, 9, 14, 21, 30 та 45 добу після

народження з дотриманням правил «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Фіксацію гістологічного матеріалу проводили у 10% нейтральному розчині формаліну з подальшим зневодненням у висхідній батареї спиртів та формуванням парафінових блоків. Зрізи товщиною 4 мкм забарвлювалися гематоксиліном та еозином з заключенням у бальзам. Вимірювання товщини проводили у програмі AxioVision 4.8. Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики в програмі MS Excel та Statistica. Різницю між двома середніми оцінювали за допомогою t-критерію Стьюдента та вважали статистично достовірною, якщо $p \leq 0,05$. Числові дані результатів дослідження представлені у вигляді «середнє±похибка середньої».

Результати дослідження. Встановлено: у новонародженої тварини інтактної та контрольної групи товщини стінок правого (ПШ), лівого (ЛШ) шлуночків та міжшлуночкової перегородки (МШП) становлять 218,83±7,21, 481,78±5,25, 349,82±6,23 та 221,34±4,59, 486,44±7,62 та 358,95±4,44 мкм відповідно. Протягом наступних 45-ти діб ці показники збільшуються поступово, але у кожному випадку можна виділити періоди найбільшого збільшення товщини стінки. Так, для ПШ цей момент припадає на перші три доби, коли стінки товстяться на 64,09 мкм в інтактних тварин і на 65,81 мкм – у контрольних (табл. 1), а товщини ЛШ та МШП найбільш різко збільшуються з 3-ої по 5-ту добу в обох групах: ЛШ на 115,06 в інтактній та на 124,12 мкм в контрольній (табл. 2), МШП – на 194,33 та 211,74 мкм відповідно (табл. 3). Загалом, до 45-ої доби стінки ПШ та ЛШ збільшуються майже вдвічі в обох групах (до 899,27±5,68 мкм в інтактній та до 369,24±4,34 мкм в контрольній), а МШП – у 2,5 рази (до 872,96±10,45 та 866,07±9,42 мкм відповідно).

Як бачимо, показники в інтактній та контрольній групах на всіх термінах достовірно не відрізняються, що виключає оперативне втручання як можливу причину отриманих змін.

В експериментальній групі у новонароджених тварин та на п'яту добу після народження товщина стінки ПШ становить 288,32±5,18 та 358,19±4,31 мкм і є достовірно більшою, ніж в контрольних тварин (221,34±4,59 та 338,05±8,15 мкм), що може бути обумовлено передчасним дозріванням кардіоміоцитів. Така тенденція тримається протягом перших двох тижнів, після чого відмінності зникають, а на

45-ту добу навіть стає тонше за контрольну групу (табл. 1), що може бути пов'язаним із зниженням проліферативної активності кардіоміоцитів і, як наслідок - зменшенням їхньої популяції [6].

Таблиця 1 – Товщина стінки правого шлуночка, мкм

Доба життя	Інтактна група	Контрольна група	Експериментальна група
1	218,83±7,21	221,34±4,59	288,32±5,18* (P≤0,05)
3	282,92±7,08	287,15±3,97	277,12±5,78
5	336,10±5,38	338,05±8,15	358,19±4,31* (P≤0,05)
9	356,98±2,61	352,31±7,41	369,29±9,05
14	357,64±4,09	348,43±8,63	359,94±7,49
21	369,33±5,35	363,47±4,98	360,04±5,20
30	358,94±8,45	364,45±9,03	363,35±6,61
45	372,75±15,34	369,24±4,34	351,86±2,71

Примітка: * показники статистично достовірні порівняно з контрольною групою.

Таблиця 2 – Товщина стінки лівого шлуночка, мкм

Доба життя	Інтактна група	Контрольна група	Експериментальна група
1	481,78±5,25	486,44±7,62	535,34±5,53* (P≤0,05)
3	509,44±4,37	506,90±9,75	588,29±10,19* (P≤0,05)
5	624,50±5,99	631,03±6,07	619,47±13,44
9	761,48±5,12	763,50±6,07	718,33±11,25
14	776,62±9,52	770,41±7,86	724,04±12,78
21	782,82±4,85	777,63±4,55	730,01±9,62
30	862,90±5,00	857,28±8,24	852,31±5,98
45	899,27±5,68	890,87±9,71	909,35±6,33

Примітка: * показники статистично достовірні порівняно з контрольною групою.

Таблиця 3 – Товщина міжшлуночкової перегородки, мкм

Доба життя	Інтактна група	Контрольна група	Експериментальна група
1	349,82±6,23	358,95±4,44	446,53±4,84* (P≤0,05)
3	387,59±5,82	384,89±4,16	451,86±4,37* (P≤0,05)
5	581,92±8,44	596,63±6,17	489,59±4,57
9	636,20±3,46	641,89±4,81	578,03±5,49
14	693,04±9,27	687,04±5,21	618,36±6,02
21	728,36±8,92	719,46±3,99	661,71±5,42
30	782,73±6,06	771,37±5,65	754,69±3,74
45	872,96±10,45	866,07±9,42	860,68±4,40

Примітка: * показники статистично достовірні порівняно з контрольною групою.

Товщина стінки ЛШ достовірно більше на першу та третю добу у експериментальних тварин (535,34±5,53 та 588,29±10,19 мкм), ніж у тих, котрим вводили фізіологічний розчин (486,44±7,62 та 506,90±9,75), а починаючи з 5-ої доби вона стає меншою. Така тенденція тримається до 45-ої доби, коли ці відмінності нівелюються (табл. 2).

Аналогічна ситуація спостерігається у динаміці товщини МШП: у новонароджених тварин та на третю добу після народження перегородка товще в експериментальній групі (446,53±4,84 та 451,86±4,37 мкм) у порівнянні з контрольною (358,95±4,44 та 384,89±4,16) після чого спостерігається її стоншення до 45-ої доби (табл. 3).

Висновки

1. В динаміці зросту стінок серця інтактних та контрольних тварини можна виділити періоди прискорення їх стовщення: для ПШ – перші три доби (на 64,09 та 65,81 мкм відповідно), для ЛШ та МШП – з 3-ої по 5-ту добу (на 115,06 та 194,33 мкм в інтактній, на 124,12 та 211,74 мкм в контрольній групі).

2. Після внутрішньоплідного введення дексаметазону у новонароджених щурів спостерігається потовщення стінок ПШ (288,32±5,18 мкм), ЛШ (535,34±5,53 мкм) та МШП (446,53±4,84) у порівнянні з контрольною групою (221,34±4,59, 486,44±7,62 та 358,95±4,44 мкм відповідно), тенденція до збільшення протягом першого тижня, та їх стоншення до кінця першого місяця, після чого ці відмінності зникають;
3. Можна припустити, що ці зміни обумовлені зниженням проліферативної активності кардіомиоцитів і, як наслідок – зменшенням їхньої популяції, що може привести до зниження скорочувальної функції міокарду і стати передумовою для розвитку серцево-судинних захворювань в майбутньому.

Перспективи подальших досліджень. В подальшому планується дослідження змін у співвідношенні м'язових та сполучнотканинних компонентів у міокарді серця щурів в нормі та після внутрішньоплідного введення дексаметазону.

References

1. Galaktionova MYu, Kobeleva EA, Mironova OI. Osobennosti tsentralnoy gemodinamiki detey s sindromom displazii soedinitelnoy tkani serdtsa. *Pediatricheskie aspekty displazii soedinitelnoy tkani. Dostizheniya i perspektivy: Rossiyskiy sbornik nauchnykh trudov s mezhdunarodnym uchastiem*. 2013; 3: 225-34. [Russian]
2. Melnichuk LV. Problemni pitannya diagnostiki ta likuvannya vrodzhenikh vad u ditey. *Klinichna anatomiya ta operativna khirurgiya*. 2015; 14 (4): 26-9. [Ukrainian]
3. Shaytarova AV, Khramova EB, Suplotova LA. Diskussionnye voprosy vliyaniya glyukokortikoidnoy terapii beremennykh na zdorove detey. *Voprosy sovremennoy pediatrii*. 2011; 10 (2): 82-5. [Russian]
4. Rog-Zielinska EA, Richardson RV, Denvir MA, Chapman KE. Glucocorticoids and foetal heart maturation; implications for prematurity and foetal programming. *J Mol Endocrinol*. 2014 Apr; 52 (2): 125-35. PMID: 24299741. DOI: 10.1530/JME-13-0204
5. Maresha S. Gay, Chiranjib Dasgupta, Yong Li, Angela Kanna, Lubo Zhang Dexamethasone induces cardiomyocyte terminal differentiation via epigenetic repression of cyclin d2 gene. *J Pharmacol Exp Ther*. 2016 Aug; 358: 190-8. DOI: <https://doi.org/10.1124/jpet.116.234104>
6. Maresha S. Gay, Yong Li, Fuxia Xiong, Thant Lin, Lubo Zhang. Dexamethasone treatment of newborn rats decreases cardiomyocyte endowment in the developing heart through epigenetic modifications. *PLoS ONE*. 2015 Apr; 10 (4): e0125033. DOI: 10.1371/journal.pone.0125033

УДК 611.12.018.1+616.12-091.8]:612.65:57.087.1:599.323.4

ДИНАМИКА ТОЛЩИНЫ СТенок ЖЕЛУДОЧКОВ И МЕЖЖЕЛУДОЧКОВОЙ ПЕРЕГОРОДКИ СЕРДЦА КРЫС В РАННЕМ ПОСТНАТАЛЬНОМ ПЕРИОДЕ В НОРМЕ И ПОСЛЕ ВНУТРИПЛОДНОГО ВОЗДЕЙСТВИЯ ДЕКСАМЕТАЗОНА

Григорьева Е. А., Чернявский А. В.

Резюме. Цель исследования – изучить динамику толщины стенок желудочков и межжелудочковой перегородки сердца крыс в раннем постнатальном периоде в норме и после внутриплодного воздействия дексаметазона. В работе использованы морфометрические и статистические методы. Установлено, что после внутриплодного введения дексаметазона у новорожденных крыс наблюдается утолщение стенок правого и левого желудочков и межжелудочковой перегородки по сравнению с контрольной группой, тенденция к увеличению в течение первой недели, и их истончение к концу первого месяца, что может быть обусловлено снижением пролиферативной активности кардиомиоцитов и, как следствие – уменьшением их популяции.

Ключевые слова: морфогенез, сердце, внутриплодное воздействие, глюкокортикоид.

UDC 611.12.018.1+616.12-091.8]:612.65:57.087.1:599.323.4

DYNAMICS OF VENTRICULAR WALL AND INTERVENTRICULAR SEPTUM THICKNESS OF RAT'S HEART IN THE EARLY POSTNATAL PERIOD IN NORMAL CONDITIONS AND AFTER INTRANATAL INJECTION OF DEXAMETHASONE

Hryhorieva O. A., Cherniavskiy A. V.

Abstract. A significant part of cardiovascular system diseases in children is occupied by conditions and functional disorders associated with dysplasia of the heart connective tissue, which is caused by a number of factors, one of which is the adverse effect of various factors on the fetus in the antenatal period of development. The synthesized glucocorticosteroid dexamethasone is administered to pregnant women in the third trimester from risk of preterm delivery, to improve the surfactant system maturation in the fetus, to reduce the incidence of respiratory distress syndrome in newborns. The safety of using synthetic glucocorticoids in pregnant women is the subject of active discussions due to possible adverse effects of dexamethasone on the development of the fetus and, in particular, on the heart of the future child.

The purpose of this research is to study the dynamics of the ventricles walls thickness and interventricular septum of the rats' heart in the early postnatal period in normal conditions and after intranatal injection of dexamethasone.

Materials and methods. Three groups of rats were examined in the research: the first one included intact animals; the second was comprised of experimental animals, who were injected by dexametazone by intrauterine, transcutaneous approach after conducting a median laparotomy of pregnant rat at the 17th day of pregnancy; the third group was formed by control animals, who were injected by saline solution in equal volume, by the same way, at the same day. Rats' hearts were analyzed from birth up to the 45th day of life. Morphometric and statistic methods have been used during the research.

Results and discussion. It was defined that after intrauterine fetal exposure of dexamethasone in newborns and on the 5th day after birth thickness of the right ventricle wall was significantly higher than in saline control group, due to possible premature cardiomyocytes maturation. This tendency lasted for the first two weeks, after that the differences equalized, and at the 45th day of experiment it became even thinner than in control group. This fact may be caused by decreasing of the cardiomyocytes' proliferative activity and, as a consequence, by decreasing of their population. The thickness of the left ventricular wall was significantly higher during the first and the third day in experimental animals in comparison with those injected with the saline, and from the 5th day it became smaller. This tendency continued until the 45th day after birth, when these differences equalized. A similar situation was observed in the dynamics of the thickness of the interventricular septum: in newborn animals and on the 3rd day after birth, the septum was thicker in the experimental group compared with the control, where it decreased until the 45th day.

Conclusions. The intrauterine fetal administration of dexamethasone leads to thickening of the right and left ventricles walls and interventricular septum in newborn rats. The tendency to increase during the first week and their thinning by the end of the first month was observed. This may be caused by the decreasing of the proliferative activity of cardiomyocytes and consequential decreasing of their population.

Keywords: morphogenesis, heart, intrauterine fetal exposure, dexamethasone.

Стаття надійшла 27.02.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування