

УДК 616.12:611.018.835:611.89:611.013.395

Ю.В. Спакіна

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины», г. Днепропетровск

## НЕКОТОРЫЕ АСПЕКТЫ СОПРЯЖЕННОГО РАЗВИТИЯ НЕРВНОЙ И ПРОВОДЯЩЕЙ СИСТЕМ СЕРДЦА

Были исследованы сердца эмбрионов человека с 4 по 10 неделю эмбрионального развития. Для идентификации проводящих кардиомиоцитов использовали антитела к белкам нейрофиламентов (NF, LabVision) и к нейрегулину (neuregulin, LabVision). Было установлено, что развитие нервной и проводящей систем сердца в эмбриональном периоде сопряжено во временном и индуктивном аспектах. Степень дифференцировки структурных компонентов проводящей системы сердца имеет позитивную корреляционную связь с показателем относительного объема нервных волокон на их территории. Направление роста волокон в составе пучка Гиса зависит от вектора распространения нервных волокон в межжелудочковой перегородке. Клетки волокон Пуркинье экспрессируют нейрегулин, который паракринным способом регулирует развитие нервной системы.

**Ключевые слова:** проводящая система сердца, кардиомиоциты, нейрофиламенты, нейрегулин, эмбрион человека.

Несмотря на то, что проблема развития проводящей системы сердца тревожит умы исследователей уже не одно десятилетие, некоторые ее аспекты остаются на стадии дискуссионности. Например, источник происхождения проводящих кардиомиоцитов или причины и механизмы развития дополнительных проводящих путей [3,6,7]. Одним из вопросов подобного рода является взаимосвязь развития проводящей и автономной нервной системы сердца. Известно, что в патогенезе аритмий сердца большое значение имеет вегетативная нервная система. Аритмии сердца могут возникнуть при частичном или полном прекращении обеспечения вегетативной нервной системой работы проводящей системы сердца вследствие резких изменений функционального состояния нервных клеток, волокон и ганглиозных сплетений в составе, в первую очередь, синусного и предсердно-желудочкового узлов [2,4]. Тем не менее, в информационном поле существует крайне ограниченное количество исследований, посвященных изучению вопроса параллельного гистогенеза нервной и проводящей систем сердца [5,8], вследствие чего этот аспект кардиогенеза остается малоисследованным и потому актуальным.

**Целью** работы было изучение взаимосвязи развития нервной и проводящей систем эмбрионального сердца человека.

**Материал и методы исследования.** Были исследованы сердца эмбрионов человека в период от 4 до 10 недели после оплодотворения. Для изучения структур проводящей и нервной систем сердца использовали антитела к белкам триплета нейрофиламентов (NF, LabVision) и антитела к нейрегулину (neuregulin, LabVision). Количественные данные были подвержены статистическому анализу с вычислением тетракорического показателя взаимосвязи [1].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Развитие проводящей системы сердца начинается с 4-й недели эмбрионального развития человека, а именно с момента обособления примордия синусного узла. Другими словами, формирование синусного узла – старт в развитии проводящей системы сердца. Как выяснилось в ходе нашего исследования одновременно с закладкой синусного узла в зоне его формирования появляются нервные элементы, которые мы выявляли по высокой степени накопления антител к нейрофиламентам (рис. 1).

По нашему мнению, эти два события взаимосвязаны не только временным фактором, но и первый является результатом индуктивного влияния второго. Эта теория подкрепляется следующими аргументами. 1. Среди клеток на территории узла мы не нашли NF-позитивных кардиомиоцитов, в то время как NF является известным маркером проводящих клеток сердца (его недостатком является его неспецифичность в отношении проводящей системы, однако от нервных волокон его отличает менее выраженная степень экспрессии). Это, кроме всего прочего, свидетельствует против теории развития главного пейсмекерного центра из клеток нервного гребня. 2. По мере увеличения относительного объема нервных волокон в составе формирующегося узла усиливалась степень дифференцировки проводящих клеток ( $r_{++}=0,57$ ).

При анализе вектора распространения нервных волокон вглубь сердца мы установили, что он совпадает с пространственно-временным вектором закладки компонентов проводящей системы: предсердно-желудочкового узла, пучка Гиса и волокон Пуркинье (рис. 2).

При изучении морфологических событий во время формирования дистальной (желудочковой) части пучка Гиса мы установили, что происходит избыточное образование тяжелей проводящих кардиомиоцитов, часть из которых, в центральном участке межжелудочковой перегородки, остаются «слепыми» по причине меньшего его насыщения нервными волокнами.

При исследовании формирования волокон Пуркинье нами были выявлены клетки, которые метились одновременно двумя иммуногистохимическими маркерами – NF и neuregulin. Первый экспрессировался на уровне клеток проводящей системы, что свидетельствовало о принадлежности маркер-позитивных кластеров к прекурсорам клеток волокон Пуркинье (рис. 3 А); второй маркировал те же группы клеток, что и NF (рис. 3Б), причем их гистоморфология была идентичной окружающим кардиомиоцитам, т.е. дубль-позитивные клетки были ничем иным, как кардиомиоцитами. Нейрегулин, по данным литературы [9], является фактором эндокардиального

происхождения, который способствует процессам развития нервной и проводящей систем сердца, что еще раз подтверждает нашу теорию о сопряженном их развитии.

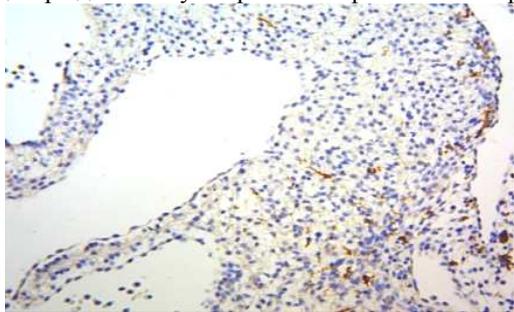


Рис. 1. Участок закладки синусного узла человека на 6 неделе эмбрионального сердца человека. Насыщен нервными волокнами (коричневый цвет). Обработка NF, окраска гематоксилином. Ув.:  $\times 400$ .

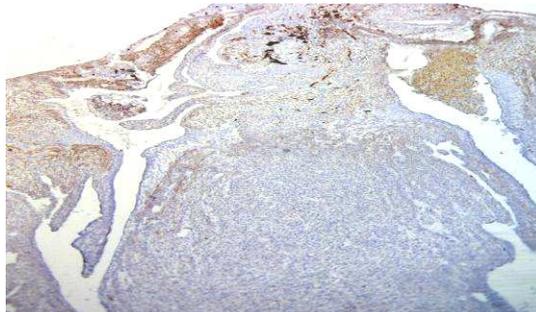


Рис. 2. NF накапливаются в сердце человека на 9 неделе эмбрионального развития в структурах нервной и проводящей систем. Ув.:  $\times 100:1$  – межжелудочковая перегородка; 2 – синусно-предсердный узел; 3 – предсердно-желудочковый узел; 4 – полость правого предсердия; 5 – нервное сплетение.

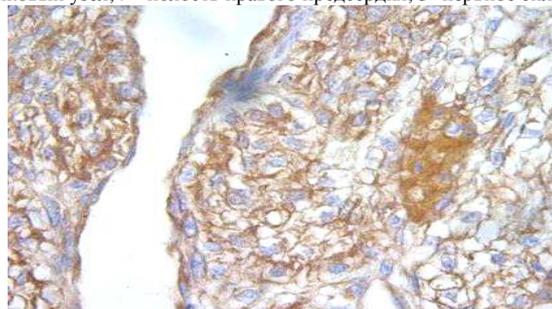
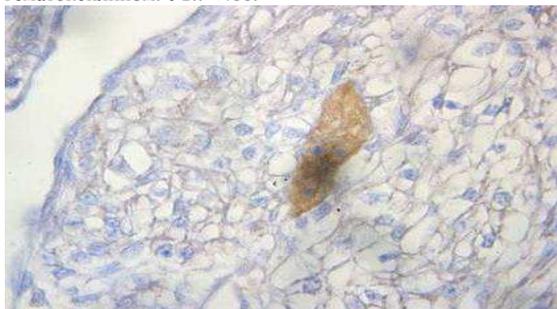


Рис. 3. Участок стенки правого желудочка сердца человека на 8 неделе эмбрионального развития: А – обработка NF; Б – обработка антителами к нейрегулину. Ув.:  $\times 400$ .

### Выводы

1. Развитие нервной и проводящей систем сердца в эмбриональном периоде сопряжено во временном и индуктивном аспектах.
2. Степень дифференцировки структурных компонентов проводящей системы сердца имеет позитивную корреляционную связь с показателем относительного объема нервных волокон на их территории.
3. Направление роста проводящих волокон в составе пучка Гиса зависит от вектора распространения нервных волокон в межжелудочковой перегородке.
4. Клетки волокон Пуркинье экспрессируют нейрегулин, который паракринным способом регулирует развитие нервной системы.

### Литература

1. Антомонов М. Ю. Математическая обработка и анализ медико-биологических данных / М. Ю. Антомонов // -К., 2006.-558 с.
2. Аритмии сердца. Терапевтические и хирургические аспекты : [библиотека врача специалиста].- М. : ГЭОТАР Медиа, 2009. - 400 с.
3. Коровина Н.А. Клиническое значение малых аномалий развития сердца у детей / А. А. Тарасова, Т. М. Творогова // Лечащий врач.-2005.- № 4.-С. 47-49.
4. Кушаковский М.С. Аритмии сердца : Расстройства сердечного ритма и проводимости. Причины, механизмы, электрокардиографическая и электрофизиологическая диагностика, клиника, лечение / М.С. Кушаковский // -СПб. : ООО «Издательство «Фолиант», 2007.-672 с.
5. Crick S. Innervation of the human cardiac conduction system. A quantitative immunohistochemical and histochemical study / S. Crick, J. Wharton, M. Sheppard // Circulation.-1994.-Vol. 89.-P. 1697-1708.
6. Christoffels V. Development of the pacemaker tissues of the heart / V. Christoffels, G. Smits, A. Kispert [et al.] // Circ. Res.-2010.-Vol. 106, № 2.- P. 240-254.
7. Gurjarpadhye A. Cardiac neural crest ablation inhibits compaction and electrical function of conduction system bundles / A. Gurjarpadhye, K. Hewett, C. Justus [et al.] // Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.- 2007.-Vol. 292, № 3.- P. 1291-1300.
8. Hildreth V. Cells migrating from the neural crest contribute to the innervation of the venous pole of the heart / V. Hildreth, S. Webb, L. Bradshaw [et al.] // J. Anat.-2008.-Vol. 212, № 1.- P. 1-11.
9. Patel R. Endothelin-1 and Neuregulin-1 convert embryonic cardiomyocytes into cells of the conduction system in the mouse / R. Patel, L. Kos // Dev. Dyn.-2005.-Vol. 145.-P. 452-459.

### Реферати

#### ДЕЯКІ АСПЕКТИ СПРЯЖЕНОГО РОЗВИТКУ НЕРВОВОЇ ТА ПРОВІДНОЇ СИСТЕМ СЕРЦЯ

Сілкiна Ю. В.

Були досліджені серця ембріонів людини з 4 по 10 тижень ембріонального розвитку. Для ідентифікації провідних кардіоміоцитів використовували антитіла до білків нейрофіламентів (NF, LabVision) та до нейрегуліну (neuregulin, LabVision). Було встановлено, що розвиток нервової та провідної систем серця в ембріональному періоді спряжені в термінологічному та індукційному аспектах. Ступінь диференціювання структурних компонентів провідної системи серця має позитивний кореляційний зв'язок із показником відносного об'єму нервових волокон

#### SOME ASPECTS OF DEVELOPMENTAL CONJUGATION OF HEART'S NERVOUS AND CONDUCTIVE SYSTEMS

Silkina Yu.V.

We investigated the human embryonic heart since 4<sup>th</sup> until 10<sup>th</sup> weeks. Conductive cardiomyocytes identified via polyclonal antibodies: NF (LabVision) and neuregulin (LabVision). It is else one evidence about development conjugation of the nervous and conduction systems in the heart. So, the degree of the heart's conductive system structural components differentiation has a positive correlation with the relative volume index of nerve fibers that it includes. The growth direction of the atrioventricular bundle fibers depends on the vector

на їхній території. Напрямок росту волокон у складі пучка Гіса залежить від вектора розповсюдження нервових волокон у між шлуночкові перегородці. Клітини волокон Пуркінє експресують нейрегулін, який паракринним способом регулює розвиток нервової системи.

**Ключові слова:** провідна система серця, кардіоміоцити, нейрофіламенти, нейрегулін, ембріон людини.

Стаття надійшла 12.04.2013 р.

distribution of nerve fibers in the interventricular septum. Purkinje fibers express neuregulin that paracrine way regulates of the heart's nervous system development.

**Key words:** conductive system, heart, cardiomyocytes, neurofilaments, neuregulin, human embryo.

Рецензент Костиленко Ю.П.

УДК 576.31:616.12:57.043:612.018

Т.В. Шканд<sup>1</sup>, Н.А. Чиж<sup>1</sup>, О.В. Наумова<sup>2</sup>, Б.П. Сандомирский<sup>1</sup>  
 Інститут проблем криобіології та криомедицини НАН України, Харківський національний  
 медичний університет, м. Харків

## МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ СЕРДЦА КРЫС В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО НЕКРОЗА МИОКАРДА

Для правильного понимания патогенетических механизмов некроза миокарда, разработки методов профилактики и лечения необходимо его экспериментальное исследование на различных моделях. В статье представлена динамика морфологических изменений в миокарде после криовоздействия на сердце в течение 15 и 30 с, перевязки левой коронарной артерии и введения токсических доз адреналина.

Установлено, что криовоздействие на сердце приводило к появлению некротической зоны в миокарде без ишемической фазы воспаления, при этом глубина поражения сердечной мышцы напрямую зависела от длительности криовоздействия. Перевязка коронарной артерии способствовала формированию ишемического некроза миокарда в зоне бассейна лигированного сосуда с ярко выраженными дисциркуляторными нарушениями. Очаговое поражение миокарда, возникающее после введения токсических доз адреналина, было сосредоточено вокруг артериальных сосудов, что в последствие приводило к периартериальной пролиферации фибробластов и формированию грануляционной ткани.

**Ключевые слова:** сердце, криовоздействие, некроз, адреналин, репарация.

*Работа является фрагментом НИР в ИПКиК НАН Украины согласно темы №72 «Влияние низких температур та екстрактів серця і селезінки на процеси невротизації і регенерації міокарду, судин хряща», Державний реєстраційний номер теми 0112U003133.*

Распространенность сердечнососудистых заболеваний по данным популяционных исследований неуклонно растет [2, 4, 7]. Инфаркт миокарда (ИМ) является одним из грозных осложнений ИБС, которое приводит к инвалидизации и смертности населения [4, 7, 8]. Это диктует необходимость дальнейшего изучения механизмов развития данной патологии с целью улучшения профилактики и лечения ИМ. Для этого исследования по изучению патогенеза и протекания ИМ должны базироваться на адекватных экспериментальных моделях.

Различия в механизмах повреждения и гибели кардиомиоцитов при разных видах неблагоприятных воздействий обуславливают неодинаковый характер реактивных изменений со стороны паренхимы и стромы миокарда [3, 9]. Несмотря на внимание исследователей к проблеме репаративной регенерации миокарда при его очаговых поражениях, ряд аспектов этой проблемы, в частности, касающихся особенностей паренхиматозно-стромальных взаимоотношений, остается недостаточно изученным.

**Целью** работы было изучение морфологических особенностей развития некроза и ремоделирования сердца после повреждения миокарда на моделях механической перевязки левой коронарной артерии, крионекроза сердечной мышцы и токсического воздействия на миокард адреналином.

**Материал и методы исследования.** В работе использовали 105 белых половозрелых беспородных крыс массой 200-250 г. Оперативные вмешательства проводили под эфирным ингаляционным наркозом на спонтанном дыхании. Ишемический некроз миокарда (ИМ) моделировали путем перевязки нисходящей ветви левой коронарной артерии проленовой нитью №6.0 на границе верхней и средней трети сосуда [1]. Криовоздействие на стенку левого желудочка производили азотным инструментом с диаметром аппликатора 3мм при температуре рабочей поверхности аппликатора – 195° С [6]. Для формирования токсического поражения миокарда подкожно вводили адреналин в дозе 0,5мг/100г животного с предварительной инъекцией кетамина (3,25мг/100г животного) внутривентриально [5]. Методом случайной выборки экспериментальные животные были разделены на 4 группы (табл. 1).

Таблица №1

**Распределение экспериментальных животных по группам**

| Группы                                     | Кол-во животных |
|--|-----------------|
| 1 группа – Норма (интактные) Контроль      | 5               |
| 2 группа подгруппа А – Криодеструкция 15 с | 25              |
| 2 группа подгруппа Б – Криодеструкция 30 с | 25              |
| 3 группа – Перевязка коронарной артерии    | 25              |
| 4 группа – Введение адреналина             | 25              |

Из эксперимента животных выводили через 1 час, на 1-е, 7-е, 14-е и 30-е сутки путем декапитации под наркозом согласно принципам биоэтики, изложенных в Хельсинской декларации и Законе Украине «О защите животных от жестокого отношения» (N 1759 VI от 15.12.2009).