

DOI: 10.26693/jmbs03.03.053

УДК 616.379-008.64:616.132-076.4]-092.9

Цитовський М. Н., Криєко Ю. Я.,
Матешук-Вацеба Л. Р., Дмитрієв Г. М.

УЛЬТРАСТРУКТУРНІ ЗМІНИ СТІНКИ АОРТИ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕПТОЗОТОЦИНІНДУКОВАНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, кафедра нормальної анатомії, Україна

lvatseba@gmail.com

Метою даного дослідження було встановити ультраструктурні особливості ланок гемомікроциркуляторного русла стінки аорти білого щура в нормі та в динаміці перебігу експериментального цукрового діабету. За допомогою методу електронної мікроскопії встановлено, що стінка аорти білого щура побудована з трьох шарів – внутрішнього, представленого ендотеліальними клітинами, підендотеліальним шаром та внутрішньою еластичною мембраною; середнього, який складається з еластичних вікончастих мембран; зовнішнього-адвентиційного шару. Останній утворений пухкою сполучною тканиною з невеликою кількістю еластичних волокон, м'язових клітин та макрофагів. Судини гемомікроциркуляторного русла беруть свій початок від судин, розташованих в адвентиції, проникають зовнішню третину середнього шару і розгалужуються між зовнішнім та середнім шарами стінки аорти. Перші ультраструктурні зміни в організації стінки аорти та ланок її гемомікроциркуляторного русла спостерігаються вже за два тижні перебігу стрептозотоциніндукованого цукрового діабету і наростають протягом наступних термінів експерименту. Деструктивні зміни при цукровому діабеті проявляються перебудовою ультраструктури усіх шарів стінки аорти. Питання «бути, чи не бути» атеросклерозу на тлі розвитку цукрового діабету вирішується взаємодією дисліпопротеїдемії атерогенного характеру з судинною стінкою. Важливе місце в цих процесах займає ендотелій. Складні функціонально-адаптаційні можливості ендотелію забезпечують підтримання гомеостазу стінки судин на певному рівні і попереджують ушкодження клітин і волокон. Втрата цих механізмів призводить до порушення проникності судини, а саме компонентів плазми крові, та розвитку атеросклерозу або артеріосклерозу, в залежності від фактору, що викликає це ушкодження. Одними з ключових питань патогенезу атеросклеротичного ураження судинної стінки при цукровому діабеті є аналіз механізмів та

шляхів транспорту атерогенних ліпопротеїдів в судинну стінку через ендотелій, який виступає єдиним клітинним бар'єром між плазмою крові та інтимою судини. При поглибленому вивченні ультраструктури еластичного компоненту середнього шару аорти, спостерігалась втрата нормальної еластичної архітектури медії аорти. Були виявлені дезорганізовані та невпорядковані еластичні волокна, які з'єднують пластинчасті одиниці, що викликало локальне ослаблення стінки аорти. Робота є основою для подальших досліджень і морфологів, і клініцистів щодо розробки в перспективі нових методів діагностики, профілактики та лікування діабетичних ангіопатій у хворих на цукровий діабет.

Ключові слова: аорта, ультраструктура, цукровий діабет, щурі Вістар.

Зв'язок роботи, з науковими програмами, планами, темами. Стаття є фрагментом НДР «Структура органів та їх кровоносного русла в онтогенезі, під дією лазерного опромінення та фармацевтичних засобів, при порушеннях кровопостачання, реконструктивних операціях та цукровому діабеті», № державної реєстрації 0110U001854.

Вступ. Актуальність проблеми ЦД зумовлена значною поширеністю захворювання, а також тим, що він є основою для розвитку складних супутніх захворювань і ускладнень, ранньої інвалідизації та смертності [1, 3], є основним незалежним фактором ризику у розвитку серцево-судинних захворювань, що в свою чергу, безумовно прискорює розвиток атеросклерозу. Згідно даних Всесвітньої організації охорони здоров'я (ВООЗ) та Міжнародної Діабетичної Федерації (IDF), чисельність хворих на ЦД в світі у 1985 р. складала 30 млн. осіб серед дорослого населення віком 20–79 років; у 1995 р. – сягнула 135 млн. населення, у 2000 р. зросла до 150,9 млн. (4,6%), в 2003 р. – 194 млн. (5,1%), у 2010 р. – 285 млн. (6,4%), у 2011 р. – 366 млн. (8,3%), 2012 р. – 371 млн. (8,3%), а у 2013 р. –

382 млн. (8,3%), у 2017 р. – 425 млн. (8,5%) хворих на ЦД [3, 4, 7, 10, 15]. Прогнозується, що до 2030 р. кількість хворих на ЦД збільшиться до 552 млн. (9,9% або 1 хворий на ЦД на 10 здорових дорослих), а до 2035 р. – до 592 млн. (10,1%) [1, 2]. Одним з перших органів, який приймає «бій» з проявами ЦД є аорта, з залученням всіх її шарів, а також кровоносних судин мікроциркуляторного русла. Незважаючи на глибоке клінічне значення судинної патології у хворих на ЦД, наше розуміння відносно вкладу резистентності до інсуліну та гіперглікемії в атерогенезі не є повним. Незрозумілими лишаються молекулярні та клітинні зв'язки. Одним із перспективних напрямів дослідження змін ультраструктури органів за умов ЦД є використання експериментальних моделей [3].

Тому вивчення будови стінки аорти та ланок її ГМЦР в нормі та в динаміці перебігу експериментального ЦД на ультраструктурному рівні є актуальним до сьогоднішнього дня.

Метою дослідження було вивчення на ультраструктурному рівні морфології стінки аорти в нормі і стану кровоносних судин мікроциркуляторного русла аорти щура в динаміці перебігу експериментального стрептозотоциніндукованого інсулінозалежного ЦД.

Матеріал і методи дослідження. Матеріалом дослідження були статеві зрілі білі щурі-самці масою 180-200 г лінії «Вістар» в кількості N=32. Всі тварини знаходились в умовах віварію. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «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).

Експериментальний ЦД викликали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозоточину фірми «Sigma» із розрахунку 7 мг на 100 г маси тіла (приготованому на 0,1 моль цитратному буфері, рН = 4,5). Контроль – інтактні білі щурі лінії «Вістар» такої ж ваги, статі, віку. Розвиток ЦД протягом 2 тижнів контролювали за зростанням рівня глюкози в крові, яку вимірювали глюкозооксидазним методом. Дослідження проводили з другого тижня експерименту на тваринах з рівнем глюкози понад 13,48 ммоль на 1 л. У роботі використовували 3 групи тварин: 1) n=8 (5+3 контрольні) з ЦД, що розвинувся (2 тижнів після введення стрептозоточину); 2) n=8 (5+3 контрольні) з ЦД, що розвинувся (4 тижнів після введення стрептозоточину); 3) n=16 (10+6 контрольних) з ЦД, що розвинувся (6-8 тижнів після введення стрептозоточину).

При виконанні роботи використовувався метод електронної мікроскопії. Тварину виводили з експерименту шляхом передозування внутрішньоочеревинного наркозу з використанням тіопенталу натрію (з розрахунку 25 мг/кг). Відразу після смерті тварини здійснювався забір і стандартне проведення матеріалу для електронної мікроскопії. Матеріалом для електронномікроскопічного дослідження слугували шматочки висхідного відділу, дуги та низхідного відділу аорти. Ультратонкі зрізи готували на ультрамикротомі УЖТП-3 за допомогою скляних ножів. Для дослідження відбирали стрічки зрізів сріблястого або ніжно-цитринового кольору. Зрізи контрастували спочатку в 2% розчині уранілу ацетату, а потім цитрату свинцю. Вивчення і фотографування матеріалу проводили за допомогою мікроскопа УЕМВ-100 К при напрузі прискорення 75 кВ і збільшенні на екрані мікроскопа 1000-12400.

Результати досліджень та їх обговорення.

Перші прояви ангіопатій в структурах стінки аорти та ланках її ГМЦР виявляються вже за два тижні перебігу стрептозотоциніндукованого ЦД.

Характерний для ЦД розвиток атеросклеротичних змін в стінці судин, насамперед обумовлений надлишковим проникненням в ендотелій білків плазми, яка містить ліпопротеїди низької щільності та їх накопичення в субендотеліальному просторі. Крім того, має місце вибіркове захоплення внутрішньою оболонкою судин моноцитів. Цей процес прискорюється при гіперліпідемії. Гемодинамічний тиск сприяє ушкодженню ендотеліальної вистилки, а насамперед її глікокаліксу [2, 4, 7, 8, 9, 10].

На ранніх стадіях перебігу експериментального ЦД ми спостерігали початкові процеси руйнування глікокаліксу, розширення міжендотеліальних просторів, підвищення проникності інтими для ліпопротеїдів, проліферацію інтимоцитів (рис. 1).

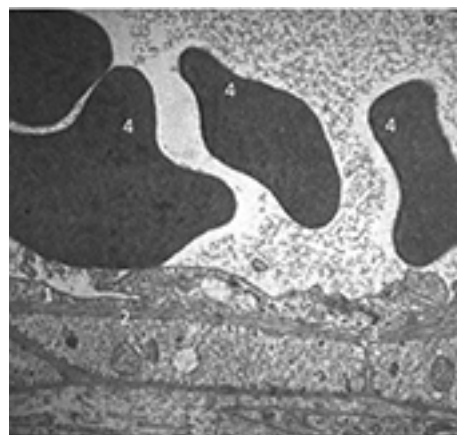


Рис. 1. Просвіт стінки аорти білого щура через 2 тижні перебігу експериментального стрептозотоциніндукованого ЦД. Електронна мікрофотографія. Зб.: x 4000:

- 1 – ендотеліальний шар; 2 – базальна мембрана;
- 3 – фенестри; 4 – еритроцити

Моноцити прикріплені до ендотелію, в місцях формування атероматозної бляшки відбувається експресія адгезивних молекул та продукція речовин, по типу селектинів, інтегринів та інтерлейкінів [11]. Вище згадані адгезивні молекули сприяють агрегації тромбоцитів та лімфоцитів, що в подальшому призводить до ушкодження ендотеліального шару, а фактори росту, що продукуються тромбоцитами, сприяють проліферації та активації секреторної активності гладких міоцитів. В субендотеліальному шарі моноцити диференціюються в макрофаги (рис. 2).



Рис. 2. Середня оболонка стінки аорти білого щура через 2 тижні перебігу експериментального стрептозотокіну-індукованого ЦД. Електронна мікрофотографія. 36.: x 4000:

1 – ядро фібробласта; 2 – деструкція еластичних волокон; 3 – динамічне руйнування колагенових волокон

Макрофаги збільшуються в розмірах, що призводить до зростання в їх складі клітинного білка, посилення процесів піноцитоза та фагоцитоза, підвищення утворення супероксидних аніонів, ферментів тощо. Крім того, спостерігаються процеси посиленого синтезу активних ліпідів, з'являються піноподібні клітини [4, 5]. З боку гладких міоцитів відмічаємо захват плазмених ліпідів та холестерину, і також перетворення в піноподібні клітини.

Вже починаючи з 4-го тижня перебігу експериментального ЦД ми відмічали розвиток стадії ліпоїдоза, з характерною для неї вогнищевою інфільтрацією ліпідами та ліпопротеїдами інтими, що призводить до появи жирових плям та смужок. Накопичення ліпідів спостерігалось в гладких міоцитах та макрофагах, які, як було вже сказано вище, отримали назву піноподібних або ксантомних клітин. Крім того, ліпідні включення візуалізуються й в ендотелії, що свідчить про інфільтрацію інтими ліпідами плазми крові. Еластичні мембрани набрякли та зруйновані. Ендотелій, що вкриває жирові смужки, стоншений, з ділянками випинання над скупчен-

ням піноподібних клітин, при цьому деякі з них щільно прилягають до клітин ендотеліального шару. Ліпіди зазвичай розташовані внутрішньоклітинно, а піноподібні клітини без явищ некрозу. Відмічається міграція гладких міоцитів в субендотеліальний простір, де відбувається захоплення деяких ліпопротеїдів з наступним перетворенням в біполярні ліпідні включення. Жирові смужки не створюють перепон кровотоку (рис. 3).

На пізніх термінах перебігу експериментального ЦД (через 6 і 8 тижнів експерименту) в стінці аорти нарастають явища прогресування атеросклеротичних змін.

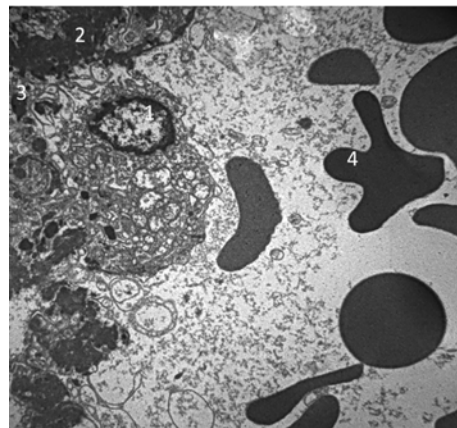


Рис 3. Деструкція внутрішньої оболонки аорти через 4 тижні перебігу експериментального стрептозотокіну-індукованого ЦД. Електронна мікрофотографія. 36.: x 4000:

1 – ядро макрофага; 2 – ендотеліоцит; 3 – формування ліпідної бляшки

Піноподібні клітини некротизують з вивільненням жирових компонентів та формуванням атеросклеротичної бляшки. Така загибель піноподібних клітин зумовлена цитотоксичною дією частинок ліпопротеїдів низької щільності, які накопичуються в інтимі аорти з утворенням грануломатозних вогнищ, до складу яких входять макрофаги, лімфоцити та багатоядерні клітини. Відбувається проліферація гладких міоцитів та синтез останніми сполучної тканини, яка в свою чергу оточує ліпідні маси, тим самим ізолюючи їх від сусідніх тканин. Серед аморфної речовини подекуди зустрічаються кристали холестерину, залишки сполучнотканинних волокон, детрити піноподібних клітин.

При електронній мікроскопії в середньому шарі стінки аорти виявляли ознаки втрати мікрофібрилярного компонента або заміщення аморфного компонента глибокими осміювальними включеннями з порушенням контакту з колагеновими фібрилами. В оточенні еластичних волокон і в основній речовині міжмембранних просторів переважали незрілі неорієнтовані колагенові фібрили з

осміофільно фібриноїдною дегенерацією і зникненням періодичності волокон, а також з'являлися поля повстаних мікрофібрил (рис. 4).

Зміни з боку гладких міоцитів були вогнищевими, а також у вигляді набряку і жирової дистрофії в цитоплазмі. Найбільші їхні зміни спостерігалися в середній і зовнішній частинах медії, де кількість була різко знижена, вони набували вигляду клітин-тіней, піддавалися некрозу з формуванням зон «клітинного спустошення». Електронно-мікроскопічно в міжмембранних просторах при втраті поздовжньої орієнтації гладком'язових клітин виявляються симпласти з тісним контактом базальних мембран і відтискуванням скорочувальних фібрил саркоплазми до периферії, їх фокальними некрозами у вигляді зон безструктурної осміофілії, з вакуолізацією мітохондрій, гладкої та зернистої сіток і появою клітин-тіней при дифузійній осміофілії саркоплазмою з невиразними органелами. У саркоплазмі окремих гладких міоцитів відзначалися ознаки гіперплазії гранулярної сітки з вузькими субмембранними зонами скорочувальних фібрил, що вказують на підвищену функціональну активність так званих клітин метаболічного типу.

Через 2 тижні перебігу експериментального ЦД з боку судинного компоненту ГМЦР стінки аорти ми спостерігали наступні зміни. Просвіти капілярів набувають неправильної форми, ендотеліоцити набрякли, з характерним випинанням в просвіт судини електроннощільних ядер (рис. 5).

Ядра набувають надмірно видовженої форми, з формуванням ядерної оболонкою численних випинів та інвагінацій. Без'ядерні ділянки ендотеліоцитів стоншені. Підвищується електроннооптична щільність капілярів, а кількість органел спадає. Щілини між сусідніми ендотеліоцитами розширені.

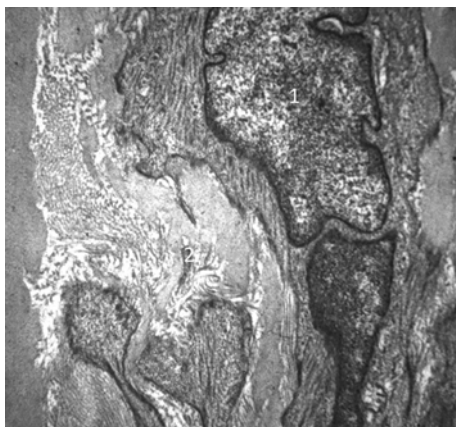


Рис. 4. Деструкція середньої оболонки аорти через 6 тижні перебігу експериментального стрептозотоніндукованого ЦД. Електронна мікрофотографія. Зб.: $\times 4000$:

1 – фібробласт; 2 – руйнування еластичних та колагенових волокон

Плазмолема формує поодинокі випини в просвіт капілярів.

Відмічається набряк і, як наслідок, потовщення базальної мембрани, яка втрачає чіткі зовнішні контури при збереженні своєї суцільності. Зв'язок перицитів з базальною мембраною збережений, але подекуди спостерігається його відшарування. Пучки колагенових волокон розпушені, з відшаруванням одного від другого проміжками аморфної речовини. Біля гемокапілярів виявляються мастоцити та набряк інтерстицію. Просвіти артеріол стінки аорти в цей термін експерименту трохи звужені. Спостерігається пошкодження деяких ендотеліоцитів артеріол, потовщення базальної та внутрішньої еластичної мембран, нечіткість контурів останніх. Ядра гладких міоцитів набувають паличкоподібної форми, контури їх рівні. Просвіти венул дещо розширені, структура стінки збережена.

Через 4 тижні перебігу експериментального ЦД в капілярах стінки аорти спостерігається часткове злушення ендотеліального шару і, як наслідок, часткове оголення базальної мембрани. Ядра ендотеліоцитів зруйновані, з випинанням у просвіт капілярів. Явища набряку судинної стінки посилюються, спостерігається потовщення та розволокнення базальної мембрани. В артеріолах, на периферії ендотеліоцитів виявляють пори. Цитоплазма гладких міоцитів характеризується середньою електроннооптичною щільністю, пучки міофібрил частково деструктуризовані. В адвентиційній оболонці артеріол спостерігається набряк та потовщення. Визначається значна кількість аморфної речовини між колагеновими волокнами. Просвіти венул набувають неправильної, подекуди зірчастої форми. В дрібних венулах стінки аорти зустрічаються пристілкові тромби.

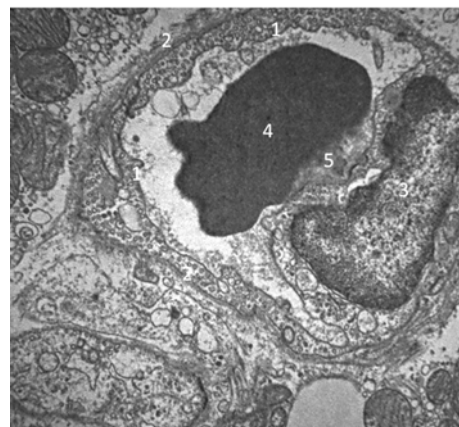


Рис. 5. Капіляр адвентиційної оболонки стінки аорти білого щура через 2 тижні перебігу експериментального стрептозотоніндукованого ЦД. Зб.: $\times 4000$:
1 – ендотеліальний шар; 2 – базальна мембрана;
3 – ядро ендотеліоцита; 4 – еритроцит; 5 – місце формування тромба

Через 6 тижнів перебігу експериментального ЦД спостерігаються явища руйнації значної кількості капілярів. Просвіт збережених капілярів звужений. В цих судинах ядра ендотеліоцитів надмірно видовжені, з конденсованим хроматином, ядерця відсутні (рис. 6).

У цитоплазмі ендотеліоцитів спостерігається зменшення кількості органел, мікропіноцитозні міхурці часто відсутні. Плазмолема утворює виступи в просвіт мікросудин. Базальна мембрана потовщена, без чітких границь. Ядра перичитів набувають видовженої форми з дрібними інвагінаціями, хроматин однорідний. Просвіти артеріол виповнені елементами крові. Зміни в стінці артеріол виявляються потовщенням ендотеліоцитів, великою кількістю органел в їх цитоплазмі, а саме мітохондрій та вільних рибосом, наявні центріолі. Ядерна оболонка утворює численні дрібні випини. Конденсований хроматин має дрібнозернистий вигляд. В гладких міоцитах середнього шару артеріол цитоплазма частково деструктуризована, середньої електроннооптичної щільності. Ділянки прикріплення міофібрил подекуди збережені.

Глибокими деструктивними змінами всіх ланок ГМЦР характеризується 8-й тиждень перебігу експериментального ЦД. Виявляються явища гіпоксії тканини, характерною ознакою якої є набування у збережених ендотеліоцитах стовпчастого стояння (рис. 7).

Глибоко в просвіт капіляра виступають ядромісні ділянки ендотеліоцитів. Плазмолема утворює довгі, подекуди закручені відростки, які випинаються у просвіт капіляра. Між суміжними, збереженими ендотеліоцитами міжклітинні щілини звужені, в апікальних та базальних контактах ендотеліоцитів

визначаються десмосоми. Електроннооптична щільність цитоплазми висока. Спостерігається набряк мітохондрій, частина їх з деструктивними кристами та пошкодженими мембранами. В цитоплазмі виявляються округлої форми електроннооптично щільні тільця. В ендотеліоцитах практично відсутні мікропіноцитозні міхурці, що свідчить про зменшення трансендотеліального транспорту. В ендотеліоцитах наявні ядра видовженої форми, ядерця відсутні. Містять конденсований хроматин, ядерні пори розширені. Для базальної мембрани характерне чергування ділянок зниженої та підвищеної електроннооптичної щільності, набряк перичитів. Їхні ядра електроннощільні, з деструктивним хроматином. Мітохондрії мають зруйновані кристи, ядерця не візуалізуються.

Капіляри відокремлені від оточуючих тканин прошарком гідрофільної аморфної речовини, що свідчить про значне зниження трофіки.

Висновок. В результаті проведеного нами дослідження були встановлені електронномікроскопічні особливості будови стінки аорти білого щура в нормі та в динаміці перебігу експериментального стрептозотоциніндукованого цукрового діабету. Через 4 тижні перебігу стрептозотоциніндукованого цукрового діабету виявлено глибокі зміни (формування атеросклеротичних бляшок, розширення міжендотеліальних просторів, утворення піноподібних клітин, вогнищева інфільтрація ліпідами внутрішньої оболонки стінки аорти, набряк еластичних мембран, міграція гладких міоцитів в субендотеліальний простір, втрата мікрофібрилярного компоненту, фібриноїдна дегенерація волокон, набряк ендотеліоцитів судин гемомікроциркуляторного русла, випинання електроннощільних ядер в

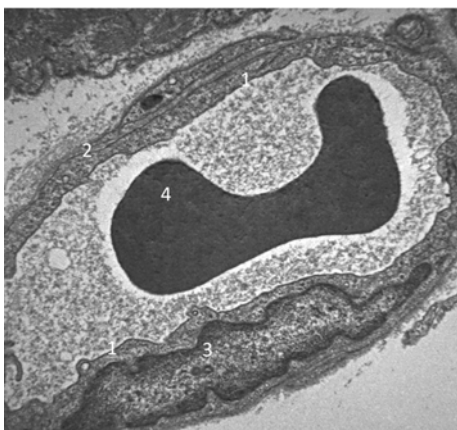


Рис. 6. Капіляр адвентиційної оболонки стінки аорти білого щура через 6 тижнів перебігу експериментального стрептозотоциніндукованого ЦД. Зб.: $\times 4000$:

- 1 – ендотеліальний шар; 2 – базальна мембрана;
- 3 – видовженої форми ядро ендотеліоцита з інвагінацією ядерної оболонки; 4 – еритроцит

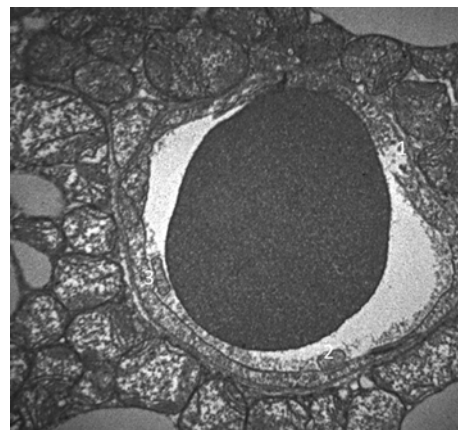


Рис. 7. Капіляр адвентиційної оболонки стінки аорти білого щура через 8 тижнів перебігу експериментального стрептозотоциніндукованого ЦД. Зб.: $\times 4000$:

- 1 – оголення базальної мембрани; 2 – стовпчасте стояння ендотеліоцита; 3 – десквамація фрагмента ендотеліоцита в просвіт капіляра

просвіт мікросудин, потовщення розшарування (декуди оголення) базальної мембрани) стінки аорти та судин її гемомікроциркуляторного русла, що засвідчили розвиток макро- та мікропатії.

Перспективи наукового пошуку. Отримані нові дані щодо змін будови стінки аорти та ланок її

гемомікроциркуляторного русла, вивчених на експериментальній моделі цукрового діабету на різних термінах, можуть мати практичне застосування у майбутніх дослідженнях, слугувати розробці нових діагностичних та профілактичних заходів щодо даної патології.

References

1. Tsytoivskyi MN. Statystychnyi, klinichnyi ta morfolohichniy aspekty vplyvu tsukrovoho diabetu na stan sertsevo-sudynnoi systemy. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya Medytsyna*. 2017; 1 (55): 168-77. [Ukrainian]
2. Saltykov BB, Velikov VK. Dinamicheskoe morfolohicheskoe nablyudeniye za razvitiem diabeticheskoy mikroangiopatii. *Arkhiv patologii*. 2000; 6: 42-6. [Russian]
3. Kikhtyak OP, Skrypnyk NV. Mozhlyvosti vidtvorenniya tsukrovoho diabetu v eksperymenty. *Eksperymentalna ta klinichna fiziolohiya ta biokhimiya*. 2004; 2: 118-20. [Ukrainian]
4. Yarek-Martynova IR, Shestakova MV. Sakharnyy diabet i endotelialnaya disfunktsiya. *Sakharnyy diabet*. 2004; 2: 48-52. [Russian]
5. Novikova EG, Titova GP, Galankina IE. Morfolohicheskie izmeneniya stenki aorty pri rasslaivayushchey anevrizme. *Arkhiv patologii*. 2013; 75 (6): 3-8. [Russian]
6. Yakovtsova II, Topchiy II, Danilyuk SV, Kirienko AN, Kirienko DA. Morfolohicheskie osobennosti stroeniya aorty, koronarnykh arteriy i miokarda pri khronicheskoy bolezni pochek. *ScienceRise. Medical science*. 2015; 12.3 (17): 66-71. [Russian]
7. Soguyko YuR, Krivko YuYa, Krikun EN, Novikov OO. Morfofunktsionalnaya kharakteristika pecheni krysa v norme i pri sakharnom diabete v eksperimente. *Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya: elektron nauch zhurn*. 2013; 1: 1-7. Available from: <http://dspace.bsu.edu.ru/handle/123456789/7642>. [Russian]
8. Matshuk-Vatseba LR, Sultan RYa. Osoblyvosti ultrastrukturnoi orhanizatsiyi epiteliyu slyzovoi obolonky yazyka za umov tsukrovoho diabetu v eksperymenty. *Naukovyi visnyk Uzhhorodskoho universytetu. Seriya Medytsyna*. 2016; 1: 24-8. [Ukrainian]
9. Hagan PG, Nienaber CA, Isselbacher EM, Bruckman D, Karavite DJ, Russman PL, et al. The international registry of acute aortic dissection (IRAD): new insights into an old disease. *JAMA*. 2000 Feb 16; 283 (7) :897-903. PMID: 10685714
10. Kemm AD, Lyusher TF, Serrius PV, Eds. *Bolezni serdtsa i sosudov. Rukovodstvo Evropeyskogo obshchestva kardiologov*: per s angl Shlyakhto EV. Moskva: GEOTAR-Media; 2011. 1480 c. [Russian]
11. Herrera RN, Miotti JA, Pereyra AS, Lobo MV, Ibarra MT, Tomé Guzmán AF. Marfan syndrome association with aortic dissection, venous thromboembolism and hyperhomocysteinemia. *Medicina (B Aires)*. 2012; 72 (6): 478-80.
12. Cury M, Zeidan F, Lobato AC. Aortic disease in the young: genetic aneurysm syndromes, connective tissue disorders, and familial aortic aneurysms and dissections. *Int J Vasc Med*. 2013 Jan 14; 2013: 267215. PMID: 23401778. PMCID: PMC3557640. DOI: 10.1155/2013/267215
13. Wang L, Zhang J, Fu W, Guo D, Jiang J, Wang Y. Association of smooth muscle cell phenotypes with extracellular matrix disorders in thoracic aortic dissection. *J Vasc Surg*. 2012 Dec; 56 (6): 1698-709. PMID: 22960022. DOI: 10.1016/j.jvs.2012.05.084
14. Nakashima Y, Shiokawa Y, Sueishi K. Alterations of elastic architecture in human aortic dissecting aneurysm. *Lab Invest*. 1990; 62 (6): 751-60. PMID: 2359259

УДК 616.379-008.64 :616.132-076.4]-092.9

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТЕНКИ АОРТЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СТРЕПТОЗОТОЦИНИНДУЦИРОВАННОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА **Цитовский М. Н., Кривко Ю. Я., Матешук-Вацеба Л. Р., Дмитриев Г. М.**

Резюме. Целью нашего исследования было установить ультраструктурные особенности звеньев гемомікроциркуляторного русла стенки аорты белой крысы в норме и в динамике протекания экспериментального сахарного диабета. С помощью метода электронной микроскопии установлено, что стенка аорты белой крысы состоит из трёх слоев – внутреннего, представленного эндотелиальными клетками, подэндотелиальным слоем и внутренней эластичной мембраной; среднего, который состоит из эластичных окончательных мембран; наружного - адвентициального слоя. Последний образован рыхлой соединительной тканью с небольшим количеством эластических волокон, мышечных клеток и макрофагов. Сосуды гемомікроциркуляторного русла берут свое начало от сосудов, расположенных в адвентиции, пронизывают внешнюю треть среднего слоя и разветвляются между наружным и средним слоями стенки аорты. Первые ультраструктурные изменения в организации стенки аорты и звеньев ее гемомікроциркуляторного

русла наблюдаются уже через две недели протекания стрептозотациндуцированного сахарного диабета и нарастают в течение следующих сроков эксперимента. Деструктивные изменения при сахарном диабете проявляются перестройкой ультраструктуры всех слоев стенки аорты. Вопрос «быть или не быть» атеросклерозу на фоне развития сахарного диабета решается взаимодействием дислиппротеидемии атерогенного характера с сосудистой стенкой. Важное место в этих процессах занимает эндотелий. Сложные функционально-адаптационные возможности эндотелия обеспечивают поддержание гомеостаза стенки сосудов на определенном уровне и предупреждают повреждение клеток и волокон. Потеря этих механизмов приводит к нарушению проницаемости сосуда, а именно компонентов плазмы крови, и развитию атеросклероза или артериосклероза, в зависимости от фактора, вызывающего это повреждение. Одними из ключевых вопросов патогенеза атеросклеротического поражения сосудистой стенки при сахарном диабете является анализ механизмов и путей транспорта атерогенных липопротеидов в сосудистую стенку через эндотелий, который выступает единственным клеточным барьером между плазмой крови и интимой сосуда. При углубленном изучении ультраструктуры эластичного компонента среднего слоя аорты, наблюдалась потеря нормальной эластичной архитектуры медиа аорты. Были обнаружены дезорганизованные и неупорядоченные эластичные волокна, которые соединяют пластинчатые единицы, что вызвало локальное ослабление стенки аорты. Работа является основой для дальнейших исследований и морфологов, и клиницистов при разработке в перспективе новых методов диагностики, профилактики и лечения диабетических ангиопатий у больных сахарным диабетом.

Ключевые слова: аорта, ультраструктура, сахарный диабет, крысы Вистар.

UDC 616.379-008.64 :616.132-076.4]-092.9

Ultrastructural Changes of the Aortic Walls in Conditions of Experimental Streptozotocin Induced Diabetes

Tsitovskiy M. N., Kryvko Iu. Ia., Mateshuk-Vatseba L. R., Dmytriv H. M.

Abstract. *The purpose of our study was to determine the ultrastructural peculiarities of the haemomicrocirculatory pathways of the aortic walls of the albino rat in the norm and in the course of experimental diabetes mellitus (DM).*

Materials and methods. Using the method of electron microscopy, it was established that the aortic wall is composed of three tissue layers: the inner layer represented by the endothelial cells, the sub-endothelial layer, and the internal elastic membrane; medial layer which consists of the external elastic membrane/lamina; and the external (outer) layer -adventitia. The latter is formed by the loose fibrous connective tissue with a small amount of collagen fibers, muscle cells and macrophages. Haemomicrocirculatory pathway vessels (HPV) start from the blood vessels located in the adventitia, penetrate the outer third of the medial layer and branch out between the outer and medial layers of the aortic wall.

Results and discussion. The first ultrastructural changes in the organization of the aortic wall and its parts of the HPV are observed after two weeks of the onset of streptozotocin induced diabetes and are gradually increasing with time. Destructive changes in diabetes are manifested by the restructuring of the ultrastructure of all layers of the aortic wall. The question "to be or not to be" for atherosclerosis is predetermined by the interaction of dislipoproteinemia of an atherogenic nature with the vascular wall. Endothelium plays an important role in these processes. Complex functional-adaptive features of the endothelium provide support of vascular homeostasis at a certain level and prevent damage to cells and fibers. Loss of these mechanisms leads to a violation of the vessel's permeability, namely, by the components of plasma, and the development of atherosclerosis or arteriosclerosis, depending on the factor causing this damage. One of the key issues in the pathogenesis of atherosclerotic lesions of the vascular wall in diabetes is the analysis of the mechanisms and routes of transport of atherogenic lipoproteins in the vascular wall through the endothelium, which acts as the only cell barrier between blood plasma and intima of the vessel. Studying the ultrastructure of the elastic component of the aorta medial layer, there was observed a loss of normal elastic architecture of the aortic mediums.

Conclusions. Disorganized and disordered elastic fibers were found that linked the lumbar units, which caused a local weakening of the aortic wall. This work is the basis for further research of morphologists and clinicians regarding the development of new diagnostic, preventive and treatment methods for diabetic angiopathy in patients with diabetes. The study is a part of the research work of the Lviv National Medical University named after Danylo Halytsky on "Morphological peculiarities of the haemomicrocirculatory pathway of the aortic wall of the rat in norm and in experimental diabetes mellitus".

Keywords: aorta, ultrastructure, diabetes mellitus, Wistar rat.

Стаття надійшла 02.03.2018 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування