

ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ / ANATOMIC PATHOLOGY

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.64>

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ СЕРДЦА КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Научная статья

Иванова А.С.^{1,*}, Рачкова О.В.², Суханова Т.Ю.³

¹ORCID : 0000-0003-1038-7205;

^{1, 2, 3} Ивановский государственный медицинский университет, Иваново, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (asivanova[at]mail.ru)

Аннотация

Особенностью сахарного диабета является длительное, до нескольких лет, бессимптомное течение, во время которого нарушения обмена веществ уже возникают, но они не проявляются клинически. Также появляются первичные структурные и функциональные изменения внутренних органов. Для изучения наиболее ранних изменений внутренних органов при сахарном диабете может быть использовано только экспериментальное моделирование. Цель исследования – провести патоморфологическое исследование сердца, полученного у животных в разные сроки (3, 7, 14, 30 день) экспериментального сахарного диабета, вызванного аллоксаном моногидратом в дозе 135 мг/кг. Возникающая гипергликемия уже на 3-и сутки приводит к выраженным изменениям в сердце – полиморфности популяции кардиомиоцитов и значительному нарушению сосудистого русла этого органа. Полученные результаты свидетельствуют о появлении очень ранних морфологических изменений в сердце при экспериментальной гипергликемии.

Ключевые слова: сердце, ишемия, гипоксия, сахарный диабет, аллоксан.

MORPHOLOGICAL FEATURES OF RAT HEART IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Research article

Ivanova A.S.^{1,*}, Rachkova O.V.², Sukhanova T.Y.³

¹ORCID : 0000-0003-1038-7205;

^{1, 2, 3} Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russian Federation

* Corresponding author (asivanova[at]mail.ru)

Abstract

The specific feature of diabetes mellitus is a long, up to several years, asymptomatic course, during which metabolic disorders already occur, but they do not manifest themselves clinically. Primary structural and functional changes of internal organs also appear. Only experimental modelling can be used to study the earliest changes of internal organs in diabetes mellitus. The aim of the study was to perform pathomorphological research of the heart obtained in animals at different terms (3, 7, 14, 30 days) of experimental diabetes mellitus induced by alloxan monohydrate at a dose of 135 mg/kg. Emerging hyperglycaemia already on the 3rd day leads to pronounced changes in the heart – polymorphism of the cardiomyocyte population and significant disruption of the vascular channel of this organ. The obtained results indicate the appearance of very early morphological changes in the heart under experimental hyperglycemia.

Keywords: heart, ischaemia, hypoxia, diabetes mellitus, alloxan.

Введение

Сахарный диабет (СД) является очень распространенным заболеванием, основным звеном в патогенезе которого является абсолютный или относительный дефицит инсулина [1]. Основными мишенями негативного влияния сахарного диабета являются те клетки организма, в которые глюкоза проникает при содействии инсулина, то есть инсулин-зависимые. Среди них на первый план выходят те, у которых повышена потребность в энергии. К ним можно отнести миоциты, особенно сердечные. Инсулин необходим для облегченной диффузии глюкозы в клетки, ее фосфорилирования и использования на синтез аденозинтрифосфата в цикле Кребса. Особенностью СД является длительное, до нескольких лет, бессимптомное течение, когда нарушения обмена веществ уже возникают, но они не проявляются клинически. Однако появляются первичные структурные и функциональные изменения внутренних органов. Для изучения наиболее ранних изменений внутренних органов при СД может быть использовано только экспериментальное моделирование [2], [3].

Цель исследования – провести патоморфологическое исследование сердца крыс, полученных у животных в разные сроки экспериментального сахарного диабета.

Методы и принципы исследования

Исследование было одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО Ивановский ГМУ Минздрава России и проводилось в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных. Сахарный диабет воспроизводили по описанной методике [4]. Экспериментальным животным однократно подкожно вводили аллоксана моногидрат в дозе 135 мг/кг. Эта доза в наших предыдущих исследованиях приводила к развитию клинических признаков сахарного диабета [5]. Забор материала для исследования осуществляли в 4 срока: 1-я группа – через 3 дня после инъекции (n=10), 2-я группа – через 7 дней (n=10), 3-я группа – через 14 дней (n=10), 4-я группа – через 30 дней

(n=10). Также для оценки контрольных показателей были дополнительно исследованы интактные животные (n=10). Всего 50 крыс. Перед забором внутренних органов животные были наркотизированы раствором золетила, выводили их из эксперимента путем декапитации. Сердце при аутопсии извлекали целиком, помещали в 10% формалин для первичной фиксации на сутки. Затем осуществлялась макроскопическая оценка камер сердца с помощью горизонтальных разрезов. Далее выполняли вторичную фиксацию и обезвоживание. Полученные фрагменты сердца заливали парафином и изготавливали гистологические срезы толщиной 5-6 мкм на санном микротоме «Microm», которые окрашивали гематоксилином и эозином. При оценке патогистологического состояния миокарда определялась выраженность нарушений кровообращения, состояние кардиомиоцитов. Представленные в работе фотографии выполнены на микроскопе «Micros» MC-200 с цифровой окулярной камерой DCM 900. Развитие гипергликемии при введении аллоксана подтверждено путем измерения концентрации глюкозы в крови, данные были опубликованы [5]. Максимальная концентрация глюкозы наблюдалась на 3-й день эксперимента, далее ее уровень снижался, но оставался выше контрольных значений. Около 30% животных в 1-й - 4-й группах погибало, преимущественно в течение 1-й недели воздействия аллоксана. Гибель животных скорее всего была связана с развитием кетоацидотической комы (подтверждается патоморфологическими изменениями в головном мозге) в начальный период воздействия аллоксана.

Основные результаты и обсуждение

В контрольной группе сердце всех животных именно правильную форму, полости левого желудочка не содержала крови, в правом – незначительное количество крови. При микроскопическом исследовании в контрольных группах кардиомиоциты правого и левого желудочков одинаковой толщины с поперечной исчерченностью и равномерной окраской цитоплазмы. Нарушения кровообращения в ткани миокарда не отмечено (Рис. 1).

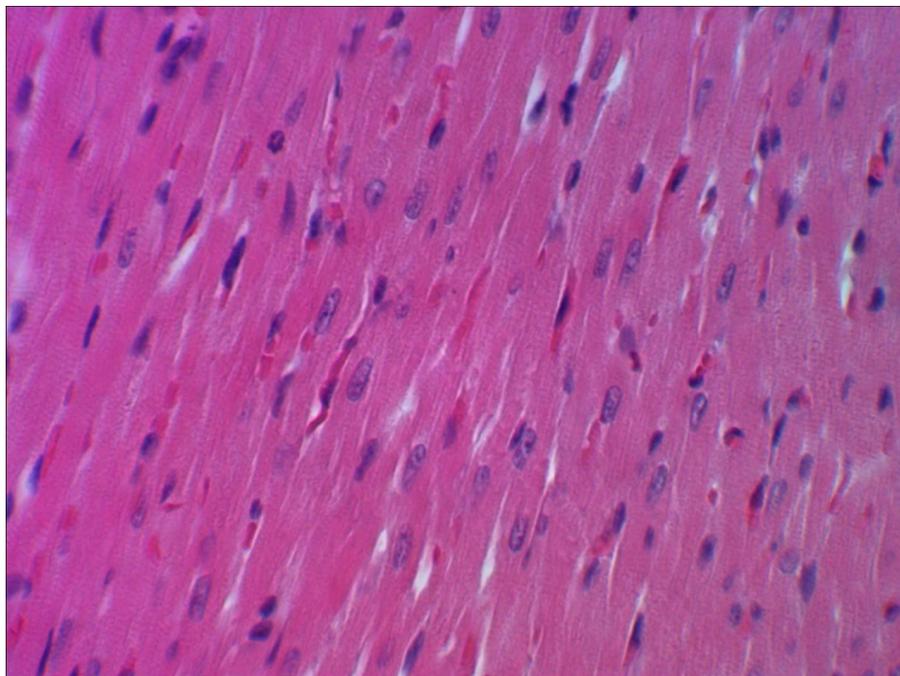


Рисунок 1 - Сократительные волокна миокарда левого желудочка равномерной окраски и толщины

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.64.1>

Примечание: окраска гематоксилином и эозином; увеличение x480

У крыс с гипергликемией в течение 3 дней сердце макроскопически не отличается от контрольной группы, но при гистологическом исследовании в капиллярах миокарда отмечается картина, характеризующаяся стазом и агрегацией эритроцитов (рис. 2). Эти нарушения периферического кровообращения могут быть связаны с гликированием мембран эритроцитов, что увеличивает взаимодействие красных клеток крови. Кроме того, гипергликемия при СД существенно нарушает функцию эндотелия [6], [7].

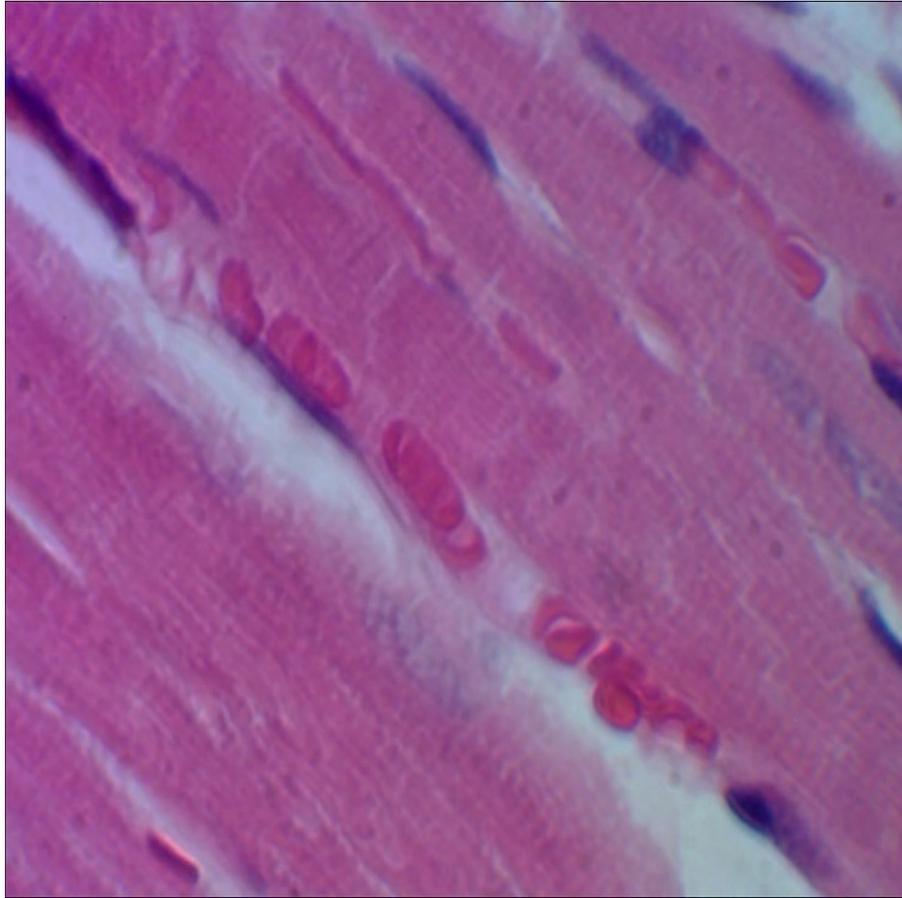


Рисунок 2 - Агрегация эритроцитов в капиллярах, периваскулярный отек
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.64.2>

Примечание: окраска гематоксилином и эозином; увеличение x1200

В частности, снижается выделение оксида азота, оказывающего сосудорасширяющее действие, при одновременной активации свободно радикальных процессов. Стенка сосуда относится к инсулиннезависимой ткани, поэтому в условиях повышения концентрации глюкозы в крови происходит накопление данного углевода в тканях сосудов, активация полиолового пути метаболизма, приводящее к набуханию стенки, и, следовательно, ее утолщению [8]. В результате существенно ухудшается периферическое кровообращение, что вызывает гипоксию миокарда.

Гипергликемия в течение 1 недели приводит к незначительному утолщению стенок правых отделов сердца. На микроскопическом уровне выявляются более существенные изменения в миокарде. В капиллярах нарастает агрегация эритроцитов. На фоне общего полнокровия отмечается спазм интрамуральных артерий, эндотелиальные клетки меняют свое расположение, отмечается периваскулярный отек стромы миокарда (рис. 3).

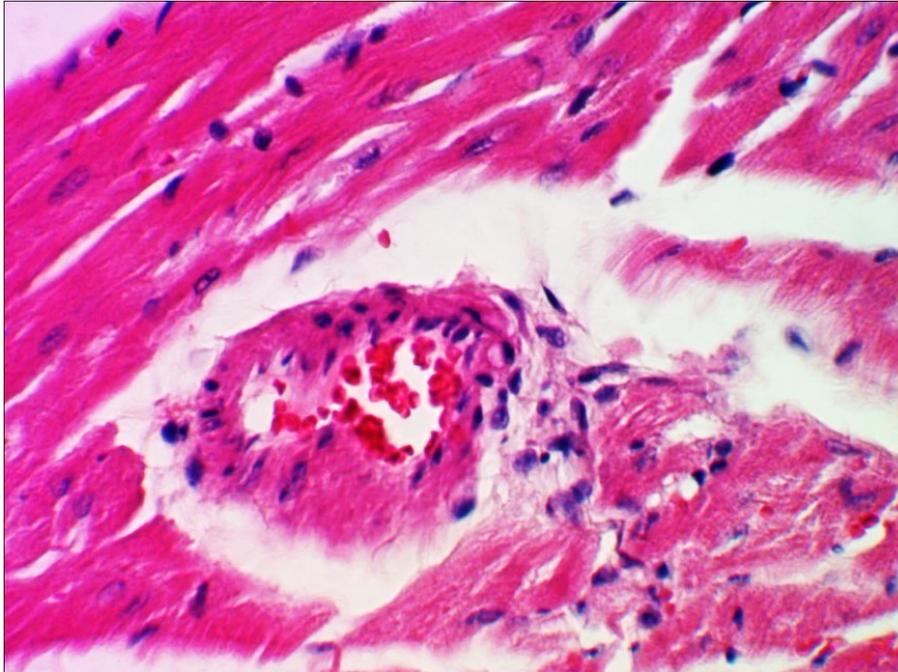


Рисунок 3 - Спазм коронарной артерии, периваскулярный отек
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.64.3>

Примечание: окраска гематоксилином и эозином; увеличение x480

На фоне выраженных расстройств кровообращения, отмечаются признаки ишемии в ткани, кардиомиоциты приобретают волнистую деформацию, ядра их сморщенные, смещены на периферию клеток (рис. 4).

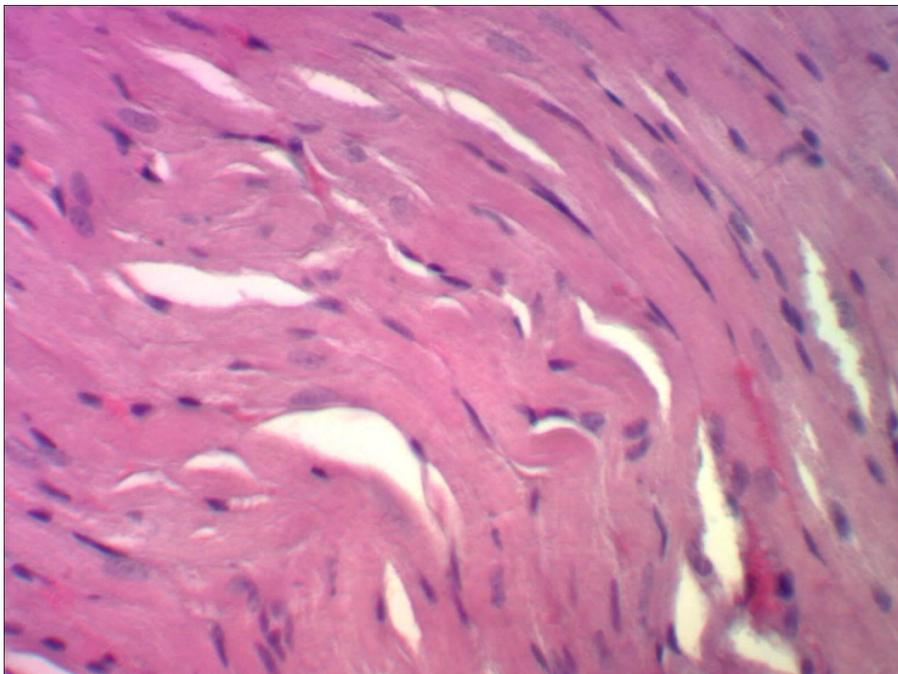


Рисунок 4 - Волнистая деформация кардиомиоцитов
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.64.4>

Примечание: окраска гематоксилином и эозином; увеличение: x480

Полученные изменения в ткани сердца являются отражением влияния сохраняющейся гипергликемии на стенку сосудов. Кроме уже описанного, можно добавить нарушение механизмов их регуляции, что проявляется спазмом

артериальных сосудов. Все эти особенности усиливают гипоксию и гипогликемию миокарда, приводя к гипоэнергетическому состоянию кардиомиоцитов, снижению в них процессов внутриклеточной регенерации, активации свободнорадикального повреждения клеточных мембран, метаболическому ацидозу, увеличению потребности в кислороде, формируя порочный круг, который в дальнейшем приведет к хронической сердечной недостаточности [9], [10].

На фоне гипергликемии в течение 2-х недель также не отмечается существенных макроскопических изменений. При этом, становятся еще более выраженными гистологические изменения в микроциркуляторном русле и повреждения кардиомиоцитов в виде их волнообразной деформации. При этом окраска миокарда в этих зонах характеризуется очаговой эозинофилией. Встречаются участки с фрагментацией и глыбчатым распадом клеток, в которых отмечается вакуольная дистрофия (рис. 5, 6).

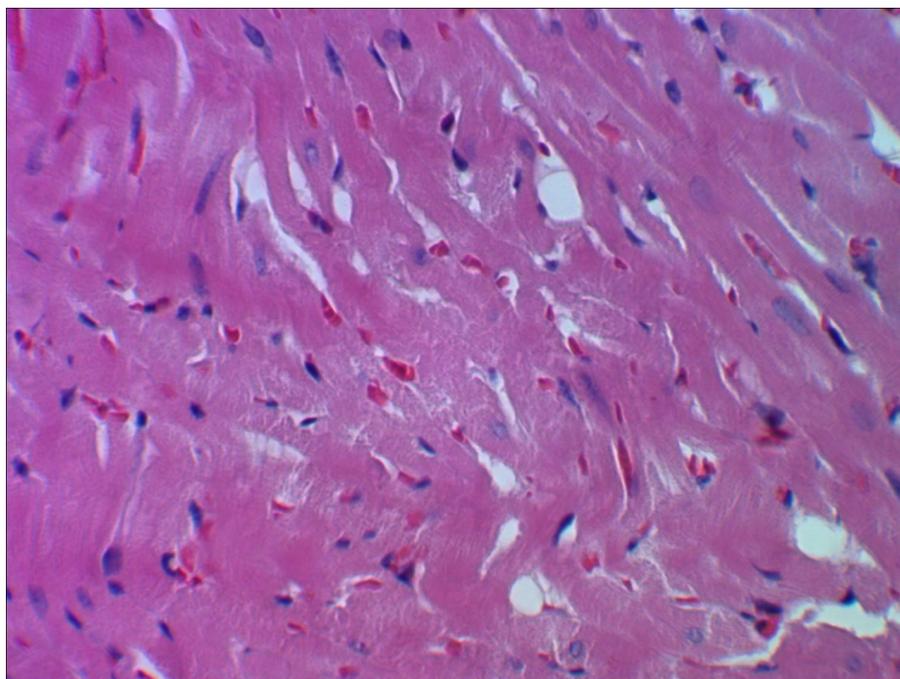


Рисунок 5 - Волнообразная деформация сократительных волокон с участками повышенной эозинофилии, отек стромы миокарда

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.64.5>

Примечание: окраска гематоксилином и эозином; увеличение x480

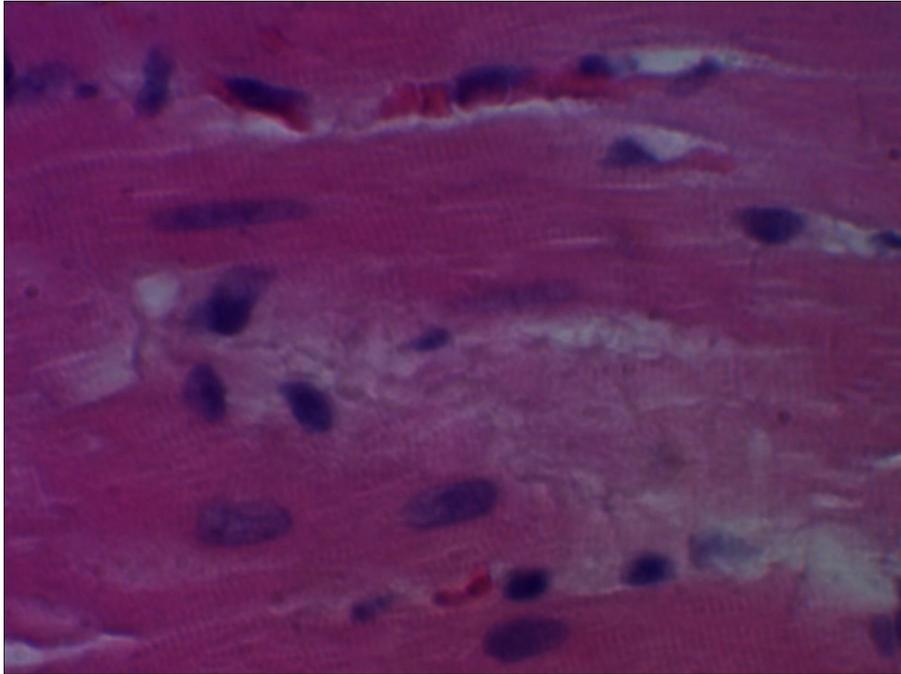


Рисунок 6 - Фрагментация, глыбчатый распад сократительных волокон
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.64.6>

Примечание: окраска гематоксилином и эозином; увеличение x1200

Гипергликемия в течение 1 месяца сопровождается утолщением стенок миокарда правых отделов сердца, при этом левые отделы существенно не изменены. Продолжает нарастать выраженность изменений кардиомиоцитов: волнообразная деформация, фрагментация и глыбчатый распад клеток (рис. 7).

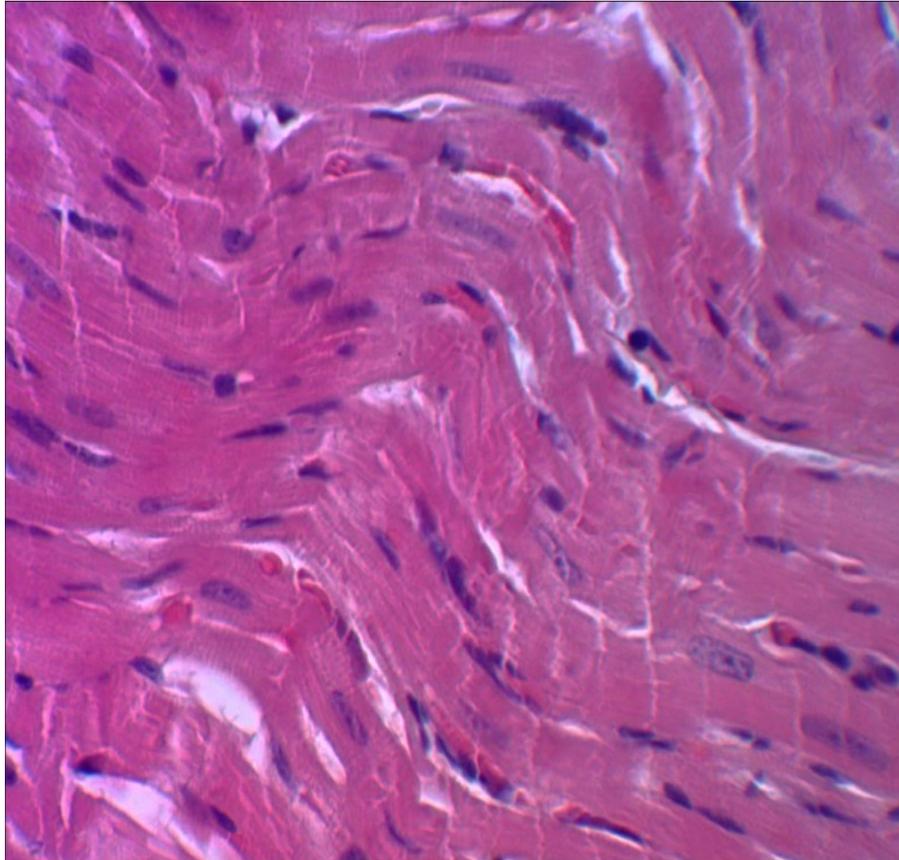


Рисунок 7 - Волнообразная деформация сократительных волокон с участками повышенной эозинофилии, отек стромы миокарда

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2024.146.64.7>

Примечание: окраска гематоксилином и эозином; увеличение $\times 480$

Заключение

Экспериментально вызванная хроническая гипергликемия приводит к выраженным изменениям в сердце – изменениям структуры кардиомиоцитов и значительному изменению сосудистого русла сердца, которые возникают уже на 3-и сутки повышения глюкозы в крови. Гипергликемия рано приводит к морфологическим изменениям сердца, что усиливает гипоксические нарушения в организме при сахарном диабете.

Конфликт интересов

Не указан.

Conflict of Interest

None declared.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Куденцова Л.А. Классификация сахарного диабета: новый взгляд на проблему / Л.А. Куденцова, Д.В. Давыдов, С.В. Чернавский и др. // Лечащий Врач. — 2022. — № 5-6 (25). — С. 84–90.
2. Зайцев К.В. Методические аспекты моделирования сахарного диабета в эксперименте / К.В. Зайцев, О.Б. Жукова, А.А. Гостюхина и др. // Инновации в науке. — 2018. — № 12. — С. 39–41.
3. Султанов Г.Н. Морфофункциональные изменения сосудов микроциркуляторного русла желудка на ранних этапах постнатального онтогенеза на фоне сахарного диабета / Г.Н. Султанов // Биология и интегративная медицина. — 2016. — № 3. — С. 20–27.
4. Уланова Т.В. Сравнение влияний новых соединений из группы 3-гидроксипиридина и мексидола на обменные процессы при индуцированном сахарном диабете / Т.В. Уланова, Е.А. Тужилкина, Н.С. Русейкин // Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. — 2019. — № 1 (49). — С. 104–109.

5. Остапенко Д.П. Динамика изменений показателей гемостаза при аллоксановом диабете в эксперименте / Д.П. Остапенко, О.В. Рачкова, Т.Ю. Суханова и др. // Современные проблемы науки и образования. — 2023. — № 4. — С. 78–86.
6. Вотякова О.И. Функциональные особенности эндотелиальной выстилки сосудов у детей с сахарным диабетом 1 типа / О.И. Вотякова, А.И. Рывкин, А.Ю. Тонеева // Вестник новых медицинских технологий. — 2006. — № 1 (XIII). — С. 166–167.
7. Никитенко Л.В. Сахарный диабет в сочетании с ишемической болезнью сердца / Л.В. Никитенко, С.А. Кожанова // The Scientific Heritage. — 2021. — № 69. — С. 30–35.
8. Михайличенко В.Ю. Патологические особенности сердца у крыс с экспериментальным сахарным диабетом, осложненным инфарктом миокарда / В.Ю. Михайличенко, А.А. Пилипчук // Крымский журнал экспериментальной и клинической медицины. — 2017. — № 1 (7). — С. 27–37.
9. Бочкарева Л.А. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа / Л.А. Бочкарева, Л.В. Недосугова, Н.А. Петунина и др. // Сахарный диабет. — 2021. — № 4 (24). — С. 334–341.
10. Петунина Н.А. Сердечная недостаточность и сахарный диабет: взгляд на коморбидность / Н.А. Петунина, И.В. Трухин, Л.В. Трухина и др. // Сахарный диабет. — 2019. — № 1 (22). — С. 79–87.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Kudentsova L.A. Klassifikatsija saharnogo diabeta: novyj vzgljad na problemu [Classification of diabetes mellitus: a new look at the problem] / L.A. Kudentsova, D.V. Davydov, S.V. Chernavskij et al. // The Attending Physician. — 2022. — № 5-6 (25). — P. 84–90. [in Russian]
2. Zajtsev K.V. Metodicheskie aspekty modelirovanija saharnogo diabeta v eksperimente [Methodological aspects of modeling diabetes mellitus in an experiment] / K.V. Zajtsev, O.B. Zhukova, A.A. Gostjuhina et al. // Innovations in science. — 2018. — № 12. — P. 39–41. [in Russian]
3. Sultanov G.N. Morfofunktsional'nye izmenenija sudov mikrotsirkuljatornogo rusla zheludka na rannih etapah postnatal'nogo ontogeneza na fone saharnogo diabeta [Morphofunctional changes in the vessels of the microcirculatory bed of the stomach in the early stages of postnatal ontogenesis against the background of diabetes mellitus] / G.N. Sultanov // Biology and integrative medicine. — 2016. — № 3. — P. 20–27. [in Russian]
4. Ulanova T.V. Sravnenie vlijanij novyh soedinenij iz gruppy 3-gidroksipiridina i meksidola na obmennye protsessy pri indutsirovannom saharnom diabete [Comparison of the effects of new compounds from the group of 3-hydroxypyridine and mexidol on metabolic processes in induced diabetes mellitus] / T.V. Ulanova, E.A. Tuzhilkina, N.S. Rusejkin // News of higher educational institutions. The Volga region. — 2019. — № 1 (49). — P. 104–109. [in Russian]
5. Ostapenko D.P. Dinamika izmenenij pokazatelej gemostaza pri alloksanovom diabete v eksperimente [Dynamics of changes in hemostasis parameters in alloxan diabetes in the experiment] / D.P. Ostapenko, O.V. Rachkova, T.Ju. Suhanova et al. // Modern problems of science and education. — 2023. — № 4. — P. 78–86. [in Russian]
6. Votjakova O.I. Funktsional'nye osobennosti endotelial'noj vystilki sudov u detej s saharnym diabatom 1 tipa [Functional features of the vascular endothelial lining in children with type 1 diabetes mellitus] / O.I. Votjakova, A.I. Ryvkin, A.Ju. Toneeva // Bulletin of new medical technologies. — 2006. — № 1 (XIII). — P. 166–167. [in Russian]
7. Nikitenko L.V. Saharnyj diabet v sochetanii s ishemicheskoj bolezn'ju serdca [Diabetes mellitus in combination with coronary heart disease] / L.V. Nikitenko, S.A. Kozhanova // The Scientific Heritage. — 2021. — № 69. — P. 30–35. [in Russian]
8. Mihajlichenko V.Ju. Patofiziologicheskie osobennosti serdca u krys s eksperimental'nym saharnym diabatom, oslozhnennym infarktomyokarda [Pathophysiological features of the heart in rats with experimental diabetes mellitus complicated by myocardial infarction] / V.Ju. Mihajlichenko, A.A. Pilipchuk // Crimean Journal of Experimental and Clinical Medicine. — 2017. — № 1 (7). — P. 27–37. [in Russian]
9. Bochkareva L.A. Nekotorye mehanizmy razvitiya vospalenija pri saharnom diabete 2 tipa [Some mechanisms of inflammation development in type 2 diabetes mellitus] / L.A. Bochkareva, L.V. Nedosugova, N.A. Petunina et al. // Diabetes mellitus. — 2021. — № 4 (24). — P. 334–341. [in Russian]
10. Petunina N.A. Serdechnaja nedostatochnost' i saharnyj diabet: vzgljad na komorbidnost' [Heart failure and diabetes mellitus: a look at comorbidity] / N.A. Petunina, I.V. Truhin, L.V. Truhina et al. // Diabetes mellitus. — 2019. — № 1 (22). — P. 79–87. [in Russian]