АНАТОМИЯ ЧЕЛОВЕКА

УДК 616.379-008.64:616.127
DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).203-210
Поступила в редакцию / Received 26.03.2025

ГРНТИ 76.29.37+76.29.30
Специальность ВАК 3.3.1.; 3.3.2.
Принята к публикации / Accepted 04.07.2025

Научная статья

ОЦЕНКА НЕКОТОРЫХ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ МИОКАРДА НА ФОНЕ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА

Шевцова Л. М.[1], Прошин А. В.[1, 2], Присяжнюк С. Л.[1, 3]

[1] Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия)
[2] Городская клиническая больница имени В. В. Вересаева (Москва, Россия)
[3] Областной клинический онкологический диспансер (Великий Новгород, Россия)

Аннотация. В статье приводятся результаты исследования морфофункциональных изменений миокарда, степени их выраженности на фоне экспериментального сахарного диабета. Авторами использована модель стрептозотоцинового сахарного диабета, развивающегося после однократного интраперитонеального введения диабетогенной дозы, количественно определённой опытным путём. Выполнен комплексный анализ структурных изменений кардиомиоцитов, соединительнотканного и сосудистого компонентов в условиях экспериментального сахарного диабета, проведено гистологическое, морфометрическое и иммуногистохимическое исследование миокарда крыс линии Wistar, дана статистическая оценка полученных результатов исследования. Так выявлено, что на фоне моделируемой патологии, кардиомиоциты претерпевают значительные морфофункциональные изменения, выражавшиеся, в частности, в снижении ядерно-цитоплазматического индекса. Стрептозотоциновый сахарный диабет приводил к накоплению в миокарде продуктов перекисного окисления липидов с одновременным снижением ферментов системы антиоксидантной защиты. Значительно возрастала объёмная плотность коллагеновых волокон в интерстициальном и периваскулярном пространствах, что приводило к развитию фиброза. Увеличение индекса Керногана демонстрировало изменения в сосудистой стенке: утолщение медии и уменьшение внутреннего диаметра сосудов приводило к нарушениям тканевой оксигенации в миокарде. Наблюдаемые на фоне экспериментального сахарного диабета морфофункциональные изменения миокарда свидетельствуют о сдвиге адаптивно-компенсаторных процессов в сторону декомпенсации и развитии миокардиодистрофических процессов.

Ключевые слова: *экспериментальный сахарный диабет, стрептозотоцин, миокард, коллаген 1 и 3 типа, ПОЛ.*

Для цитирования: Шевцова Л. М., Прошин А. В., Присяжнюк С. Л. Оценка некоторых морфофункциональных изменений миокарда на фоне экспериментального сахарного диабета // Вестник НовГУ. 2025. 2 (140). 203–210. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).203-210

Research Article

EVALUATION OF SELECTED MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN THE MYOCARDIUM IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Shevtsova L. M.[1], Proshin A. V.[1, 2], Prisyazhnyuk S. L.[1, 3]

[1] Yaroslav-the-Wise Novgorod State University (Veliky Novgorod, Russia)
[2] V. V. Veresaev city clinical hospital (Moscow, Russia)
[3] Regional clinical oncological dispensary (Veliky Novgorod, Russia)

Abstract. The article presents the results of a study on morphofunctional changes in the myocardium and the degree of their severity in the context of experimental diabetes mellitus. The authors used a streptozotocin-induced diabetes model, which develops after a single intraperitoneal injection of an experimentally determined

diabetogenic dose. A comprehensive analysis was conducted of the structural changes in cardiomyocytes, connective tissue, and vascular components under experimental diabetes mellitus. Histological, morphometric, and immunohistochemical examinations of the myocardium were performed in Wistar rats, and the results were statistically evaluated. The study revealed that under the modeled pathology, cardiomyocytes undergo significant morphofunctional changes, expressed in particular by a decrease in the nucleus-to-cytoplasm ratio. Streptozotocin-induced diabetes led to the accumulation of lipid peroxidation products in the myocardium, accompanied by a reduction in the activity of antioxidant defense enzymes. There was a significant increase in the volume density of collagen fibers in the interstitial and perivascular spaces, resulting in fibrosis development. An increase in the Kernohan index demonstrated changes in the vascular wall: thickening of the media and a reduction in the inner diameter of blood vessels led to impaired tissue oxygenation in the myocardium. The morphofunctional changes in the myocardium observed under experimental diabetes mellitus indicate a shift of adaptive-compensatory processes toward decompensation and the development of myocardial dystrophy.

Keywords: *experimental diabetes mellitus, streptozotocin, myocardium, type II and II collagen, lipid peroxidation system.*

For citation: Shevtsova L. M., Proshin A. V., Prisyazhnyuk S. L. Evaluation of selected morphofunctional changes in the myocardium in experimental diabetes mellitus // Vestnik NovSU. 2025. 2 (140). 203–210. DOI: 10.34680/2076-8052.2025.2(140).203-210

Введение

Сахарный диабет (СД) и патология сердечно-сосудистой системы (ССС) являются одной наиболее актуальных проблем современной медицины. По данным ВОЗ в 2022 г. диабетом страдали 14% взрослого населения планеты в возрасте от 18 лет и старше, что на 7% больше, чем в 1990 г. [1]. В Российской Федерации по состоянию на 01.01.2023 СД болеют более 5 млн человек, и с каждым годом этот показатель увеличивается [2]. СД вызывает снижение оксигенации миокарда, развитие макро- и микроангиопатий, фиброзов [3], приводит к морфофункциональным специфическим изменениям кардиомиоцитов (КМЦ) в условиях гипоксии и гипогликемии [4, 5].

Особую актуальность в современных исследованиях уделяется изучению морфофункциональных изменений клеточных и тканевых компонентов миокарда, определению интенсивности и качества тканевой оксигенации миокарда и уточнению механизмов этих изменений [6].

Цель данной работы – уточнение морфофункциональных изменений тканей сердца, а также определение степени выраженности этих изменений в условиях экспериментального стрептозотоцинового сахарного диабета, анализ возможных кардиоспецифических признаков морфологической адаптации и дезадаптации при развитии данной патологии.

Материалы и методы

Опыты были выполнены на 130 самцах крыс линии Wistar с массой тела 180–210 г. Содержание крыс и выведение их из эксперимента осуществляли в соответствии с современными правилами и требованиями. Экспериментальный

диабет моделировали однократным (внутрибрюшинным) введением стрептозотоцина в диабетогенной дозе 70 мг/кг. В основу модели легли собственные экспериментальные разработки и анализ литературных источников [7, 8]. Контрольная группа животных содержалась в стандартных условиях вивария. Развитие диабета верифицировали по уровню глюкозы в сыворотке крови, снижению массы тела, развитию полидипсии и полиурии. Проводили определение иммунореактивного инсулина в плазме крови. Глюкозоинсулиновый индекс (ГИИ) вычисляли как отношение концентрации глюкозы в ммоль/л к концентрации иммунореактивного инсулина (ИРИ) в мкЕд/мл. Выявляли активность ферментов перекисного окисления липидов (ПОЛ) по динамике концентрации в плазме крови малонового диальдегида (МДА). Активацию антиоксидантной защиты (АОЗ) клеток оценивали по активности каталазы и супероксиддисмутазы. Содержание коллагена 1 и 3 типов выявляли по интенсивности экспрессии по 5-балльной шкале. Животные были выведены из эксперимента на 21-е (СД21) сутки после введения стрептозотоцина. Сердца фиксировали в 10% растворе забуференного формалина не более 24 ч. Проводка и заливка проводилась по стандартной методике. Ультратонкие срезы миокарда окрашивали гематоксилин-эозином (Г+Э) и по Ван-Гизону (В-Г). Дополнительным критерием развития гипоксии миокарда служили препараты, окрашенные по методике Ли в собственной модификации. На срезах тканей сердца подсчитывали объемную плотность стромального и паренхиматозного компонентов и сосудов. Вычисляли ядерно-цитоплазматическое отношение (ЯЦО). Определяли индекс Керногана. Статистическую значимость оценивали при помощи t-критерия Стьюдента при 95% и доверительной вероятности ($p \leq 0,05$). Достоверность различий средних величин оценивали с помощью критерия Манна–Уитни. Проводили корреляционный анализ. Полученные статистические данные обрабатывались с использованием программ Microsoft Excel (2007), Statistica 10.0.

Результаты и обсуждение

Гистологическая картина миокарда животных группы СД21 показала значительные морфологические изменения миокарда. Отмечалось разволокнение, интерстициальный отёк и волнообразный ход функциональных волокон (рисунок 1). Пучки коллагеновых волокон в основном были сконцентрированы в интерстициальном пространстве и вокруг сосудов (рисунок 2).

Основные популяции клеток были представлены фибробластами, тучными клетками и макрофагами. Последние были единичными и встречались в периваскулярном пространстве. Среди рабочих кардиомиоцитов (КМЦ) наблюдались как гипертрофированные, так и атрофированные. Миофибриллы претерпели контрактурные изменения, наблюдались КМЦ с явлениями их пересокращения. Плотность КМЦ составляет 63,3±0,5 об.%. На долю

соединительной ткани пришлось 19,7±0,5 об.% соответственно. Имел место отек, некоторые КМЦ – с признаками гипертрофии. В части сердечных миоцитов наблюдалось просветление саркоплазмы, появление светлых вакуолей. Были выявлены значительные структурные изменения сосудистой стенки: утолщение медии – в основном за счёт спазма гладкомышечных клеток, нарушение адгезии эндотелиоцитов, десквамация отдельных клеток в просвет сосуда. Также отмечалось и утолщение адвентиции за счёт периваскулярного накопления коллагеновых волокон. Стенка кровеносных сосудов утолщена, в основном за счёт медии. Гладкомышечные клетки – с признаками гипертрофии, встречались миоциты с округлыми ядрами. Компенсаторные механизмы замещения измененных функциональных волокон проявлялись в увеличении объемной плотности волокнистого компонента, выявлены признаки очагового и интерстициального фиброзирования (рисунок 2). Часть сосудов расширены, полнокровны. Встречались сосуды с признаками вазоконстрикции. Клетки эндотелия – набухшие, выступали в просвете сосудов (рисунок 3).

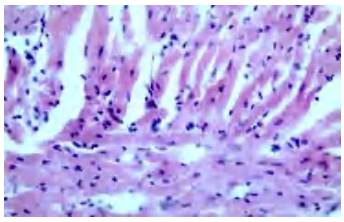


Рисунок 1. Микрофото гистологического препарата миокарда СД21: окраска гематоксилин-эозином (Х400)

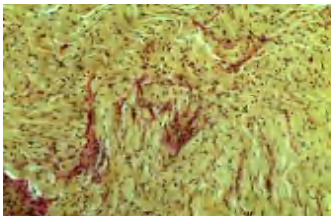


Рисунок 2. Микрофото гистологического препарата миокарда СД21: окраска по Ван-Гизону (Х200)

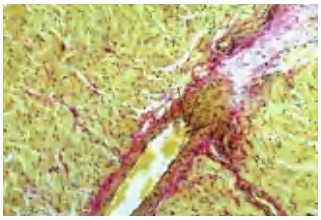
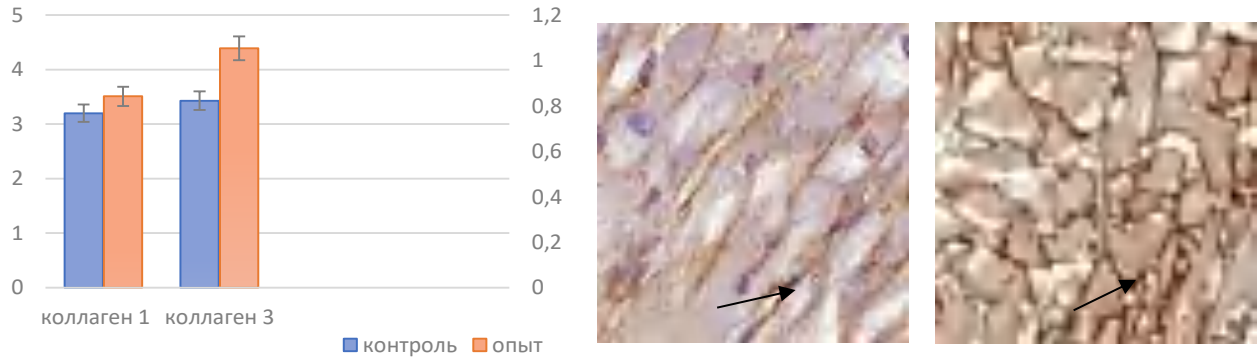


Рисунок 3. Микрофото гистологического препарата миокарда СД21. Клетки эндотелия: окраска по Ван-Гизону (Х200)

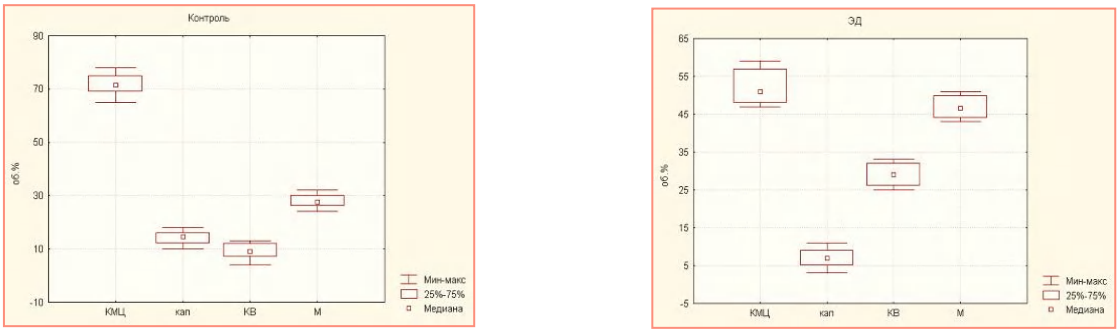
На фоне стрептозотоцинового сахарного диабета увеличивается содержание коллагена 1 и 3 типа, с превалированием коллагена 3 типа в 2,8 раз (рисунок 4).



а) б) в)

Рисунок 4. Соотношение коллагена 1 и коллагена 3: а) количественное соотношение, б) экспрессия коллагена 1 типа при ЭСД, в) интенсивная экспрессия коллагена 3 при ЭСД (иммуногистохимическое исследование, Х100)

Данные морфометрического анализа показывают значительные уменьшения площади ядра и объема саркоплазмы кардиомиоцитов на фоне сахарного диабета – в 1,7 и 2,3 раза соответственно, что является причиной уменьшения ядерно-цитоплазматического индекса в экспериментальной группе в 1,2 раза по сравнению с контролем. Динамика паренхиматозно-стромальных отношений «кардиомиоциты/матрикс» (КМЦ/М) демонстрирует снижение этого индекса в 2 раза при экспериментальном диабете (рисунки 5а и 5б).



а) б)

Рисунок 5. Стромально-паренхиматозные отношения в миокарде: а) в норме, б) при СД21

Стрептозотоциновый диабет приводит к значимым изменениям окислительно-восстановительного гомеостаза. Сравнительный анализ состояния ПОЛ и АОЗ показал, что содержание диеновых конъюгатов (ДК) в тканях миокарда у контрольных животных составило 0,85±0,05 Е/г ткани, а МДА – 0,691±0,031 нмоль/500 мг в час. Активность ферментов антиоксидантной защиты, в частности супероксиддисмутазы (СОД) составила 1,82±0,11 ед/мин.мг белка. В экспериментальной группе СД21 наблюдалось значительное повышение содержание продуктов ПОЛ на 215% и 126% соответственно. Отмечено, что активность ферментов АОЗ при ЭСД снижалась: на 87% ($p<0,05$, по сравнению с интактной группой) (таблица 1).

Таблица 1. Содержание продуктов ПОЛ и ферментов АОЗ в тканях сердца у крыс линии Wistar в контроле, при экспериментальном сахарном диабете

Серия эксперимента (n=180)	ДК, мк.моль/г ткани	МДА, нмоль/500 мг ткани	СОД, ед.актив/мг белка	КАТ, ед.актив/мг белка
Контроль, n=50	0,87 ± 0,05	0,695 ± 0,041	1,71 ± 0,14	0,233 ± 0,015
ЭСД, n=70	1,89 ± 0,05*	1,536 ± 0,032*	0,32 ± 0,05*	0,068 ± 0,005*

Примечание: * – $p<0,05$, по сравнению с контролем

Для морфометрического исследования сосудистой стенки и вычисления индекса Керногана были выбраны 10 полей зрения в каждом срезе. Так, в миокарде на фоне стрептозотоцинового диабета увеличивается толщина стенок сосудов артериального звена, при этом изменяются внутренний и наружный диаметры,

статистически значимо растёт индекс Керногана – в 2,3 раза по сравнению с контрольной группой, что может привести к нарушению тканевой оксигенации миокарда. Отмечено значительное увеличение толщины стенок артерий в миокарде экспериментальной группы – на 83,6% по сравнению с контрольным миокардом. Внутренний диаметр сосудов в среднем уменьшился на 7,92%, при этом наружный диаметр увеличился за счет увеличения толщины медии.

Таким образом, экспериментальный диабет вызывает значимые ответные реакции миокарда, которые приводят к развитию адаптивных и патологических реакций КМЦ, гладких миоцитов стенок и эндотелия сосудов, активирует процессы коллагеногенеза.

Заключение

В результате проведенного исследования были сделали следующие выводы.

1. Экспериментальный сахарный диабет приводит к характерным метаболическим нарушениям в миокарде, что является причиной значительных морфофункциональных перестроек КМЦ и компонентов межклеточного вещества.

2. Статистически значимо (на 53%) увеличивается индекс Керногана ($U=3,587$, $p<0,001$) по сравнению с аналогичным индексом интактного миокарда.

3. Показатель ЯЦО в экспериментальной группе снизился и составил 0,63 (в контрольной группе этот коэффициент составил 0,91, $p\leq0,05$).

4. Стрептозотоциновый сахарный диабет способствует росту коллагена 1 и 3 типа, которые приводят к очаговому интерстициальному и периваскулярному фиброзу.

5. Динамика паренхиматозно-стромальных отношений (КМЦ/М) демонстрирует снижение паренхиматозно-стромального индекса в 2 раза на фоне экспериментального стрептозотоцинового сахарного диабета.

6. Гистоморфометрические показатели сосудистой стенки на фоне экспериментального сахарного диабета объективно влияют на реактивность всех компонентов миокарда и демонстрируют сдвиг адаптивно-компенсаторных процессов в сторону декомпенсации и развития миокардиодистрофических процессов.

Список литературы

1. Всемирная организация здравоохранения. Информационный бюллетень «Диабет» (14.11.2024). URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes (Дата обращения: 12.02.2025).

2. Дедов И. И., Шестакова М. В., Викулова О. К., Железнякова А. В., Исаков М. А., Сазонова Д. В., Мокрышева Н. Г. Сахарный диабет в Российской Федерации: динамика эпидемиологических показателей по данным Федерального регистра сахарного диабета за период 2010–2022 гг. // Сахарный диабет. 2023. 26 (2). 104–123. DOI: 10.14341/DM13035

3. Иванова В. В., Серебрякова О. Н., Суходоло И. В., Мильто И. В. Соотношение удельного объема коллагена I и III типа в миокарде левого желудочка преждевременно родившихся крыс // Клиническая и экспериментальная морфология. 2024. 13 (2). 44–52. DOI: 10.31088/CEM2024.13.2.44-52

4. Гольдшмид А. Е., Балакшина Н. А., Еремина Ю. С., Полубояринова И. В., Фадеев В. В. Структурные и функциональные особенности изменения миокарда в патогенезе диабетической кардиомиопатии при сахарном диабете 1 типа // РМЖ. 2022. 1. 15–19.

5. Пивоварова А. И., Соболева Г. Н., Стукалова О. В., Терновой С. К. Перфузия миокарда у пациентов с сахарным диабетом по данным стресс-МРТ сердца с аденозинтрифосфатом // Евразийский кардиологический журнал. 2024. 1. 86–91. DOI: 10.38109/2225-1685-2024-1-86-91

6. Старченко А. Д., Лискова Ю. В., Стадников А. А. Система окситоцин-окситоциновые рецепторы – новый патогенетический механизм в развитии диабетического фенотипа сердечной недостаточности с сохраненной фракцией выброса у женщин // Рациональная фармакотерапия в кардиологии. 2024. 20 (4). 378–385. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3078

7. Деревянко И. А., Новаковская С. А., Кузнецова И. В. Гистологические и ультраструктурные изменения миокарда в динамике экспериментального сахарного диабета // Весці Нацыянальнай акадэміі навук Беларусі. Серыя медыцынскіх навук. 2017. 1. 60–65.

8. Самотруева М. А., Сергалиева М. У. Сахарный диабет: особенности экспериментального моделирования // Астраханский медицинский журнал. 2019. 14 (3). 45–57. DOI: 10.17021/2019.14.3.45.57

References

1. The World Health Organization. The Diabetes Newsletter (14.11.2024). URL: https://www.who.int/ru/news-room/fact-sheets/detail/diabetes (Accessed: 12.02.2025). (In Russian).

2. Dedov I. I., Shestakova M. V., Vikulova O. K., Zheleznyakova A. V., Isakov M. A., Sazonova D. V., Mokrysheva N. G. Diabetes mellitus in the Russian Federation: dynamics of epidemiological indicators according to the Federal Register of Diabetes Mellitus for the period 2010–2022 // Diabetes mellitus. 2023. 26 (2). 104–123. DOI: 10.14341/DM13035 (In Russian).

3. Ivanova V. V., Serebryakova O. N., Sukhodolo I. V., Milto I. V. Type I/III collagen ratio in the left ventricular myocardium of prematurely born rats // Clinical and experimental morphology. 2024. 13 (2). 44–52. DOI: 10.31088/CEM2024.13.2.44-52 (In Russian).

4. Goldshmid A. E., Balakshina N. A., Eremina Yu. S., Poluboyarinova I. V., Fadeev V. V. Structural and functional patterns of myocardial changes in the pathogenesis of diabetic cardiomyopathy in type 1 diabetes mellitus // RMJ. 2022. 1. 15–19. (In Russian).

5. Pivovarova A. I., Soboleva G. N., Stukalova O. V., Ternovoy S. K. Myocardial perfusion in patients with diabetes mellitus according to stress CMR with adenosine triphosphate // 2024. 1 (46). 86–91. DOI: 10.38109/2225-1685-2024-1-86-91 (In Russian).

6. Starchenko A. D., Liskova Yu. V., Stadnikov A. A. The oxytocin-oxytocin receptors system – a new pathogenetic mechanism in the development of diabetic phenotype of heart failure with preserved ejection fraction in women // Rational pharmacotherapy in cardiology. 2024. 20 (4). 378–385. DOI: 10.20996/1819-6446-2024-3078 (In Russian).

7. Derevyanko I. A., Novakovskaya S. A., Kuznetsova I. V. Histological and ultrastructural state of the myocardium in the dynamics of experimental diabetes // Proceedings of the National Academy of Sciences of Belarus. Medicine series. 2017. 1. 60–65. (In Russian).

8. Samotrueva M. A., Sergalieva M. U. Diabetes mellitus: features of experimental modelling // Astrakhan medical journal. 2019. 14 (3). 45–57. DOI: 10.17021/2019.14.3.45.57 (In Russian).

Информация об авторах

Шевцова Любовь Михайловна – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0005-1505-3783, Lyubov.Shevtsova@novsu.ru

Прошин Андрей Владимирович – доктор медицинских наук, профессор, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого (Великий Новгород, Россия), хирург, Городская клиническая больница имени В. В. Вересаева (Москва, Россия), ORCID: 0009-0000-6387-9436, Andrey.Proshin@novsu.ru

Присяжнюк Светлана Леонидовна – старший преподаватель, Новгородский государственный университет имени Ярослава Мудрого; заведующий отделением, Областной клинический онкологический диспансер (Великий Новгород, Россия), ORCID: 0009-0004-0687-7177, patnovonko1@mail.ru