

# Ультроструктурный анализ изменений в папиллярной мышце сердца при моделировании поздних стадий сахарного диабета I типа

Володина А.В., Кобозева Л.П., Поздняков О.М.

ФГБУ НИИ общей патологии и патофизиологии РАМН, Москва, ул. Балтийская, 8. E-mail: opozdnyakov@rambler.ru

*Электронно-микроскопическое исследование папиллярной мышцы сердца крыс со стрептозотоциновой моделью сахарного диабета I типа выявило распространенные изменения в кардиомиоцитах, их сократительных элементах, митохондриях а также в вставочных дисках. В кровеносных капиллярах обнаружены деструктивно-дегенеративные изменения эндотелиоцитов. В целом изменения следует трактовать как выраженную микроангиопатию.*

**Ключевые слова:** экспериментальный сахарный диабет I типа, миокард, диабетическая микроангиопатия, вставочный диск

## Введение

В настоящее время сахарный диабет (СД) признан ВОЗ неинфекционной эпидемией. С каждым годом количество больных СД во всех странах мира неуклонно возрастает. Эксперты ВОЗ полагают, что число людей страдающих СД, к 2025 г. достигнет приблизительно 300 млн. Значительная доля из этого количества будет приходиться на больных диабетом 1-го типа (СД1) [6].

Известно, что тяжелые осложнения, сопутствующие этому заболеванию, являются причиной ранней инвалидизации и гибели больных. Несмотря на постоянное совершенствование лекарственных препаратов для лечения СД1 и СД2 терапия остается все еще недостаточно эффективна.

Хорошо известна связь СД с патологией сердечно-сосудистой системы. По своему характеру диабетические ангиопатии делятся на макро- и микроангиопатии. Однако для СД1 (инсулинозависимого диабета) специфичны именно микроангиопатии — поражение сосудов микроциркуляторного русла: артериол, прекапилляров, капилляров, посткапилляров и венул. Наиболее выраженные изменения при этой форме патологии наблюдаются в сосудах обменного звена — капиллярах.

Для разработки новых адекватных методов терапии сердечно-сосудистых осложнений при СД1 необходимо воспроизведение основных клинических и патоморфологических проявлений этого заболевания на экспериментальных животных.

## Материалы и методы

В данной работе была использована модель сахарного диабета I типа [2—4, 7]. Эксперименты были выполнены на 20 половозрелых крысах — самцах породы линии Вистар (в возрасте от 8—10 недель) с исходной массой тела 290—310 г. Все животные находились на стандартном рационе, имели свободный доступ к воде. Длительность эксперимента составила 20 недель от момента введения стрептозотоцина. СД I-типа моделировали путем однократного введения препарата «Sigma chemical» США в дозе 65 мг/кг внутрибрюшинно. Далее для продолжения эксперимента через 4 недели отобрали животных, у которых показатели гликемии натощак в течение 4 недель были

выше 15 ммоль/л (опытная группа). Контролем служила группа из шести интактных крыс (без СД).

Под наркозом (тиопентал натрия + эфир) экспериментальным крысам вскрывали грудную клетку, сердце животных обкладывали льдом и проводили забор папиллярной мышцы сердца. Мышцу фиксировали в 1%-ном растворе OsO<sub>4</sub> и заливали в аралдиг. Ультратонкие срезы, полученные с помощью ультратома, окрашивали уранил-ацетатом и цитратом свинца по Рейнольдсу и просматривали в электронном микроскопе «JEM 100S».

## Результаты и обсуждение

У крыс с СД I были обнаружены нарушения архитектоники кардиомиоцитов. Соотношение миофибрилл и митохондрий оказалось равным 1:2 или 1:3. Отдельные волокна были заполнены митохондриями, в которых просматривались единичные миофибриллы (рис. 1) [5]. Наблюдалась также локальный миоцитолит и пузырьвидные ядра с остатками хроматина в виде узкой полосы около ядерной оболочки, что может свидетельствовать о снижении синтеза белков. В интерстиции встречались коагулированные фрагменты клеток, единичные макрофаги, плазматические клетки, свободные эритроциты, фибробласты, коллагеновые волокна.

Известно, что наличие в миокарде вставочных дисков обуславливает тот факт, что миокард, имея клеточное строение, работает как функциональный синцитий, обеспечивая синхронную деятельность кардиомиоцитов. Однако в условиях сахарного диабета у животных обнаружены ультроструктурные изменения вставочных дисков: увеличение щели вставочного диска и его вакоулизация; большая часть нексусов разрушена; десмосомы в области прикрепления миофибрилл расширены и уплотнены. По обе стороны вставочного диска миофибриллы выглядят по-разному: с одной стороны они могут быть сокращены, а с другой — расслаблены, что свидетельствует о десинхронизации процессов сокращения и расслабления кардиомиоцитов (рис. 2).

Изучение микрососудов миокарда показало, что эндотелий большинства из них истончен, внутриклеточные органеллы практически не просматриваются. Дифференциация эндотелиоцитов на светлые и темные клетки отсутствует. Стенка большинства капилляров образована темными дегенеративно измененными эндотелиоцитами.

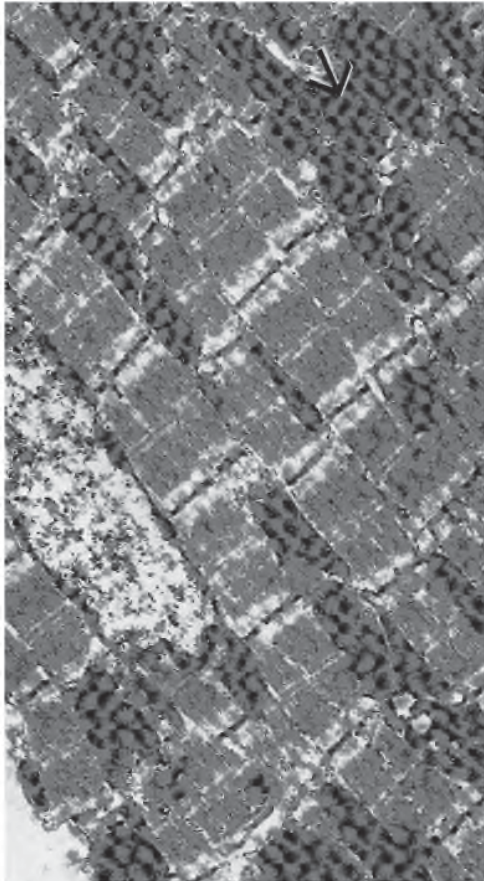


Рис. 1. Нарушение архитектоники кардиомиоцита. Оригинальное увеличение 15х.



Рис. 2. Дезорганизация (расширение) вставочных дисков (стрелка). Оригинальное увеличение 40х.

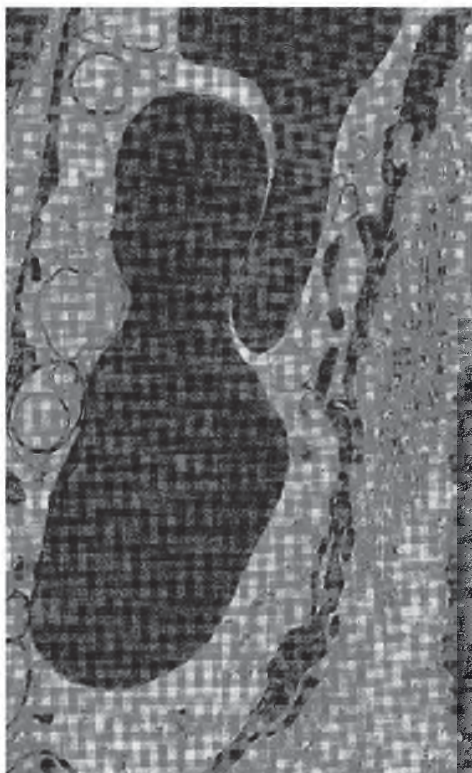


Рис. 3. Кровеносный капилляр, стенка которого образована «темными» истонченными клетками. Оригинальное увеличение 10х.



Рис. 4. Деструктивно-дегенеративные изменения эндотелия по типу коагуляционного некроза. Разрыв стенки капилляра (отмечено стрелками). Оригинальное увеличение 15х.



Деструктивно-дегенеративные изменения эндотелиоцитов протекают по типу коагуляционного некроза (рис. 3). В ряде сосудов целостность эндотелиальной выстилки нарушена (рис. 4). Наблюдается выраженный перикапиллярный отёк, в интерстиции — свободные клетки крови. В сохранившихся сосудах отмечается инвагинация клеточной поверхности, цитоклазмотоз, коагуляция белков плазмы крови. В просвете таких сосудов обнаружены тромбоцитарные агрегаты, гемолизированные эритроциты и другие признаки нарушения гемостаза.

Описанные изменения микрососудов следует трактовать как выраженную диабетическую микроангиопатию, приводящую к пролонгированию дистрофических процессов сердечной мышцы. Особого внимания также заслуживает состояние митохондриального аппарата [1].

#### Список литературы

1. Александров А.А. Диабетическое сердце: схватка за митохондрии // *Consilium medicum*. — 2003. — Т. 5. — №9. — С. 509—513.
2. Афанасьев С.А., Кондратьева Д.С., Попов С.В. Разработка модели сочетанной патологии сердечной недостаточности и са-

харного диабета 1-го типа в эксперименте // *Бюл. exper. биол. мед.* — 2012. — Т. 153, №4. — С. 523—526.

3. Егорова М.В., Афанасьев С.А., Попов С.В. Состояние митохондрий и гипертрофия сердца при развитии стрептозотопин-индуцированного диабета на фоне экспериментального инфаркта // *Сиб. мед. журнал (Томск)*. — 2011. — Т. 26, №3. — Вып. 1. — С. 119—124.

4. Егорова М.В., Крахмаль Н.В., Афанасьев С.А., Роговская Ю.В., Попов С.В. Сравнительный анализ изменений в структуре миокарда при раздельном и сочетанном постинфарктном и диабетическом поражении сердца // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — №7 (Ч. 1). — С. 77—82.

5. Лебкова Н.П., Клембовский А.И. Эволюционные проблемы митохондриальной патологии // *Патогенез*. — 2008. — №4. — С. 24—30.

6. Gillespie K.M. Type I diabetes: pathogenesis and prevention // *CMAJ*. — 2006. — Vol. 175, №2. — P. 165—170.

7. Nemoto O, Kawaguchi M, Yaoita H, Miyake K, Maehara K., Maruyama Y. Left ventricular dysfunction and remodeling in streptozotocin-induced diabetic rats // *Circ. J.* — 2006. — Mar. — Vol. 70(3). — P. 327—334.

Поступила 22.02.2014

## ***Ultrastructural analysis of the papillary muscles changes in heart in modeling of late stage type I diabetes***

**Volodina A.V., Kobozeva L.P., Pozdnyakov O.M.**

*Electron microscopic study of the papillary muscles of the heart in rats with streptozotocin model of type I diabetes revealed widespread changes in cardiomyocytes, their contractile elements, mitochondria as well as intercalated disks. In blood capillaries found degenerative-destructive changes of endothelial cells. In general, the changes should be considered as microangiopathy.*

**Key words:** *experimental diabetes mellitus type I, myocardium, diabetic microangiopathy*