

УДК 611.62+616-092.9+616.379-008.64

Токарук Н. С.

## ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОСУДИН СЕЧОВОГО МІХУРА ЩУРІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

*Дослідження проведене з метою встановлення особливостей перебудови інтраорганних гемосудин сечового міхура при розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету. Гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином, а півтонкі – метиленовим синім. Досліджували також ультраструктурні зміни капілярів. Морфометрію гемосудин підуротеліального мікроциркуляторного русла проводили з використанням розробленого оригінального методу. Встановлено, що розвиток діабетичної мікроангіопатії сечового міхура щурів є неспецифічним універсальним процесом, який розвивається так само, як в інших органах. Специфічність розвитку стрептозотоциніндукованої діабетичної ангіопатії сечового міхура щурів визначається ступенем виразності неспецифічних судинних порушень і особливостями їх хронологічного перебігу, в якому ми виділяємо три періоди: ранній (14 – 28-а доби експерименту), проміжний (42-а доба) і кінцевий (56 – 70-а доби). Кожен з цих періодів має свої гістологічні, ультраструктурні та морфометричні характеристики.*

Ключові слова: гемосудини, мікроциркуляторне русло, сечовий міхур, цукровий діабет.

*У статті використано матеріал дисертаційного дослідження, яке виконується відповідно до плану Івано-Франківського національного медичного університету і є частиною 2-х науково-дослідних робіт кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії «Морфофункціональна характеристика деяких органів та функціональних систем при цукровому діабеті в постнатальному періоді онтогенезу» (№ держ. реєстрації 0109U001106) та «Оптимізація комплексного лікування морфологічних ушкоджень травної, ендокринної та сечостатевої систем при цукровому діабеті» (№ держ. реєстрації 0113U000769).*

### Вступ

Розповсюдженість цукрового діабету (ЦД) носить пандемічний характер. За даними International Diabetes Federation (IDF; <http://www.idf.org>) загальна кількість хворих на ЦД в усьому світі у 2030 році сягне 552 млн осіб. В Україні кількість хворих на цю хворобу збільшується на 5–7% щорічно і наприкінці 2012 року становила більше 1,3 млн осіб [11]. До специфічних ушкоджень сечової системи при ЦД відносять діабетичну цистопатію. Клінічно доведений зв'язок уродинамічних порушень при ЦД з мікросудинними ускладненнями, які об'єднуються в поняття діабетичної мікроангіопатії [7, 14, 16, 21]. Однак відсутні результати морфологічних досліджень, які підтверджують клінічні дані.

### Мета дослідження

Мета дослідження - встановити гістологічні, морфометричні та ультраструктурні особливості перебудови внутрішньоорганних гемосудин сечового міхура щурів при стрептозотоциновому ЦД.

### Об'єкт і методи дослідження

Дослідження проведене на 70-и дорослих щурах-самцях 1-річного віку лінії Wistar: 50-м моделювали цукровий діабет (по 10 на кожний термін) шляхом внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину (60 мг / кг маси тіла), розчиненого в 0,1 М цитратному буфері; 20 були контрольними щурами (по 4 на кожний термін), яким вводили тільки цитратний буфер. Забір ма-

теріалу проводили на 14, 28, 42, 56 і 70-ту доби перебігу ЦД. Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, а півтонкі – метиленовим синім. Електронно-мікроскопічне дослідження здійснювали згідно загальноприйнятих рекомендацій. Визначення діаметру просвіту і товщини стінок гемосудин підуротеліального мікроциркуляторного русла (ПМЦР) сечового міхура (СМ) проводили в ImageJv. 1.47 (NIH, USA, <http://imagej.nih.gov/ij>) [20] з використанням розробленого нами оригінального методу [6]. Використовували методи непараметричної статистики (Wilcoxon-Mann-Whitney test), які проводили в R v. 3.0 [19].

### Результати досліджень та їх обговорення

Виходячи з того, що у 80% випадків розвитку ЦД виникає дисфункція ендотеліальних клітин, яка є однією з головних складових мікроангіопатії і супроводжується зміною співвідношення вазодилататорів і вазоконстрикторів, що впливають на судинний тонус [15], ми визначали діаметр просвіту гемо судин ПМЦРСМ щурів. Результати морфометрії представлені в табл. 1.

Таблиця 1

Динаміка зміни діаметра просвіту гемосудин (мкм) ПМЦР СМ щурів на етапах розвитку ЦД (Mean±SD)

Тварини	Відділи підуротеліального МЦР		
	артеріола	капіляр	венула
14-а доба розвитку ЦД			
контрольні	9,94±2,87	6,76±2,10	16,81±3,60
діабетичні	13,80±3,83 <sup>***</sup>	8,82±1,70 <sup>***</sup>	18,91±3,40 <sup>**</sup>
28-а доба розвитку ЦД			
контрольні	9,65±2,89	7,24±2,03	16,96±3,30
діабетичні	12,96±3,99 <sup>***</sup>	8,58±2,01 <sup>***</sup>	19,19±3,84 <sup>**</sup>
42-а доба розвитку ЦД			
контрольні	10,33±3,06	7,04±1,92	16,37±3,25
діабетичні	10,16±1,08 <sup>####</sup>	7,43±1,40 <sup>####</sup>	21,71±2,10 <sup>***</sup> <sup>####</sup>
56-а доба розвитку ЦД			
контрольні	9,67±2,90	7,31±2,04	16,92±2,97
діабетичні	11,25±2,81 <sup>#</sup>	6,86±1,64 <sup>##</sup>	22,21±3,00 <sup>***</sup>
70-а доба розвитку ЦД			
контрольні	10,07±2,85	7,23±2,01	16,37±3,38
діабетичні	11,63±1,06 <sup>**</sup>	7,10±1,70	23,65±2,83 <sup>***</sup> <sup>#</sup>

Примітка: Mean±SD – середнє значення показника ± стандартне відхилення; статистично значима різниця з показниками контрольних тварин (p<0,05), \*\* (p<0,01), \*\*\* (p<0,001) і попереднім терміном – # (p<0,05), ## (p<0,01), ### (p<0,001).

Таблиця 2

Товщина стінки мікрогемосудин (мкм) ПМЦР СМ щурів на етапах розвитку ЦД (Mean±SD)

Тварини	Відділи підуротеліального МЦР		
	артеріола	капіляр	венула
Інтактні (норма)	7,28±2,09	1,37±0,33	3,25±1,38
14-а доба розвитку ЦД			
контрольні	7,25±2,18	1,39±0,35	3,21±1,41
діабетичні	7,59±2,81	1,22±0,40 <sup>**</sup>	2,83±1,20
28-а доба розвитку ЦД			
контрольні	7,32±1,98	1,36±0,32	3,26±1,32
діабетичні	9,56±1,92 <sup>***</sup> <sup>####</sup>	1,28±0,34	3,75±1,04 <sup>####</sup>
42-а доба розвитку ЦД			
контрольні	6,88±2,03	1,35±0,32	3,08±1,28
діабетичні	9,63±3,05 <sup>***</sup>	1,52±0,37 <sup>####</sup>	3,82±0,92 <sup>**</sup>
56-а доба розвитку ЦД			
контрольні	7,25±2,05	1,39±0,33	3,24±1,36
діабетичні	7,50±2,47 <sup>##</sup>	1,58±0,55 <sup>*</sup>	3,17±1,35 <sup>##</sup>
70-а доба розвитку ЦД			
контрольні	7,28±2,02	1,35±0,31	3,27±1,42
діабетичні	7,54±4,02	1,68±0,69 <sup>*</sup>	3,28±1,77

Примітка: Mean±SD – середнє значення показника ± стандартне відхилення; статистично значуща різниця з показниками контрольних тварин (p<0,05), \*\* (p<0,01), \*\*\* (p<0,001) і попереднім терміном – # (p<0,05), ## (p<0,01), ### (p<0,001).

Враховуючи також те, що при ЦД часто виникає як набряк, так і десквамація ендотелію мікрогемосудин, гіпертрофія і деструкція гладком'язових клітин судин [12], ми визначали товщину стінок мікрогемосудин. Результати морфометрії представлені в табл. 2.

На 14-ту добу досліджу діаметр просвіту артеріол вказаного русла збільшується в 1,38 рази (p<0,001) у порівнянні з контролем, що пов'язано з наступним. По-перше, встановлено, що ендотеліальна дисфункція розвивається з ранніх етапів розвитку ЦД [17]. По-друге, на первинну гіперглікемію ендотелій артерій і артеріол спочатку відповідає підвищенням вивільненням оксиду азоту (II), який є ключовим медіатором вазодилатації [1,15]. У цей термін ми виявили також розширення просвіту гемокапілярів в 1,30 разів (p<0,001) у порівнянні з контролем, але механізм їх вазодилатації інший, ніж артеріол. Скоріше

всього, це пов'язано зі збільшенням гідродинамічного тиску в капілярній сітці за рахунок розширення артеріол [10]. Зі збільшенням об'єму циркулюючої крові в капілярному руслі ми пов'язуємо також зменшення в 1,14 рази (p<0,01) товщини стінки капілярів у порівнянні з контролем, тобто в результаті її перерозтягнення. Ми вважаємо, що незначне (в 1,12 рази; p<0,01) розширення внутрішнього діаметра венул, також пов'язано з підвищеним гідродинамічним тиском.

Потовщення в 1,15 разів (p<0,001) основної перетинки гемокапілярів у порівнянні з контролем ми спостерігали вже на 14-ту добу досліджу. На цей термін рівень глюкози в крові діабетичних щурів зріс в 2,60 рази (p<0,01) [13]. Беззаперечно, що гіперглікемія вже в цей термін розвитку ЦД запускає глікозилування різних білків основної перетинки [5,9], на що опосередковано

вказує зростання, у порівнянні з контролем, вмісту глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>) крові в 3,48 рази ( $p < 0,01$ ).

Реологічні порушення на початку виражаються агрегацією еритроцитів у вигляді «монетних стовпів», далі їх адгезією і діapedезом [2]. Ці патологічні зміни пов'язують із HbA<sub>1c</sub>. Еритроцити, які містять такий гемоглобін, мають змінений поверхневий s-потенціал, що спричиняє їх складж і аглютинацію [9]. Результати наших досліджень збігаються зі ствердженнями автора. Так, на 14-ту добу спостереження еритроцитарні складжі ми спостерігали тільки в окремих венулах слизової оболонки СМ.

На 14-ту добу дослідіу появляється набряк стінки СМ, який наростає до 28-ї доби [13]. Інтерстиційна рідина найбільше нагромаджується між пучками гладких міоцитів і навколо судин. На нашу думку, причиною цих набряків є розши-

рення артеріол і обструкція більшості венул еритроцитарними складжами. Ці зміни призводять до підвищення фільтраційного тиску, що є класичним прикладом розвитку інтерстиційного набряку за Е. Старлінгом [4, 10].

Починаючи з 28-ї доби розвитку ЦД виявляється тільки тенденція до звуження просвіту артеріол і капілярів ( $p > 0,05$ ), але їх просвіт ще залишається більшим за контроль в 1,34 і 1,18 разів (в обох випадках  $p < 0,001$ ). Водночас основна перетинка капілярів стає товстішою за норму в 1,53 рази ( $p < 0,001$ ), що ми пов'язуємо із зростанням, у порівнянні з 14-ю добою, рівня глюкози в крові в 1,46 рази ( $p < 0,001$ ), яка посилює процеси глікозилювання білків перетинки, на що непрямо вказує підвищення вмісту HbA<sub>1c</sub> в 1,20 рази ( $p < 0,001$ ). У цей період, коли вміст HbA<sub>1c</sub> стає більшим за контроль в 4,12 рази ( $p < 0,01$ ), складжі виявляються в більшості венул ПМЦР.

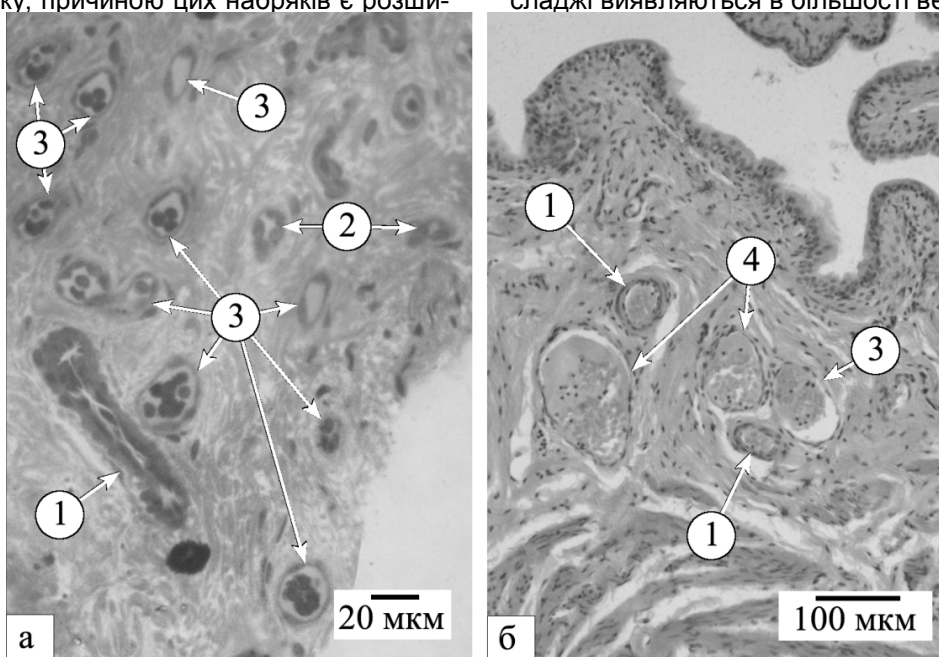


Рис. 1. Гемосудини стінки СМ на 28-му і 56-ту доби перебігу ЦД. 1 – артерії, 2 – артеріоли, 3 – венули, 4 – вени. Забарвлення: а – метиленовий синій; б – гематоксилін і еозин.

Так, на рис. 1а видно, що із 10-и венул, які попали в зріз, у 8-и венулах наявна різного ступеня агрегація еритроцитів. Відомо, що агрегація еритроцитів звужує просвіт гемосудин, створює турбулентність, сповільнює течію крові і збільшує її в'язкість. Все це призводить до порушення мікроциркуляції і розвитку циркуляторної гіпоксії [2, 4, 10], яка поглиблює метаболічні ураження.

З 28-ї доби розвитку ЦД відбувається збільшення товщини стінок мікросудин усіх відділів ПМЦР і на 42-гу добу, у порівнянні з контролем, потовщується стінка артеріол в 1,40, капілярів – в 1,13 і венул – в 1,24 разів (в усіх випадках  $p < 0,01$ ), що є наслідком набухання їх ендотеліоцитів. Це пояснюється тим, що транспорт глюкози в ендотеліальні клітини здійснюється переносниками глюкози, робота яких не залежить від впливу інсуліну. Тому дисфункція ендотелію су-

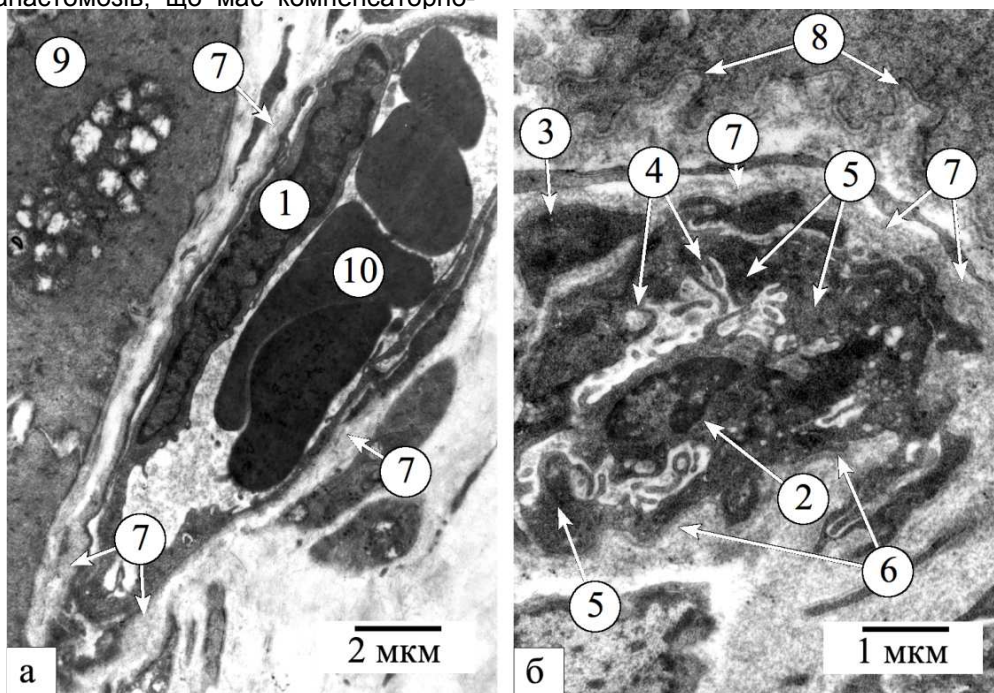
дин при стрептозотоциновому ЦД пов'язана з переважанням його глюкозою [3]. Результати наших досліджень підтверджують думку попередніх авторів [13]. Так, рівень глюкози крові діабетичних щурів у ці періоди дослідіу зростає, у порівнянні з контролем, відповідно, в 3,78 і 4,77 разів ( $p < 0,01$ ) і на 42-у добу становить  $24,98 \pm 2,16$  ммоль/л. Доведено, що за таких умов активізується сорбітоловий шлях перетворення глюкози, що збільшує утворення осмотично активного сорбітолу [4, 5, 7, 10], який нагромаджується в ендотеліоцитах, затримує Na<sup>+</sup> і спричиняє їх набухання.

На 42-гу добу дослідіу внутрішній діаметр артеріол, у порівнянні з попереднім терміном, зменшується ще більше – в 1,27 рази ( $p < 0,001$ ). Часто спостерігаються спазмовані судини. Це зумовлено тривалою гіперглікемією, яка знижує

здатність ендотеліоцитів судин синтезувати вазодилататори [1, 15]. За іншим механізмом змінюються діаметри просвіту гемокапілярів і венул. Так, якщо на 28-му добу просвіт як капілярів, так і венул, у порівнянні з попереднім терміном, значимо не міняється ( $p > 0,05$ ), то на 42 добу досліджу, у порівнянні з 28-ю, діаметр просвіту венул стає більшим в 1,13 разу ( $p < 0,001$ ), а артеріол і капілярів – зменшується відповідно в 1,27 і 1,15 разу ( $p < 0,001$ ). Така перебудова мікрогемосудин з одночасним розширенням просвіту венулярного відділу МЦР і звуженням артеріолярного і капілярного могла відбутися тільки за участі відкриття артеріовенозних і артеріоловенулярних анастомозів, що має компенсаторно-

захисне значення, оскільки забезпечує скидання крові в дренажувачі венулярно-венозні судинні системи [8]. Такі судинні анастомози ми спостерігали на 42-добу перебігу ЦД в слизовій оболонці СМ щурів, а І. І. Савка – у цей же термін в яечку [12].

На 42-гу добу розвитку ЦД виявляється цілий ряд патоморфологічних процесів. Основна перетинка, у порівнянні з нормою, не тільки розширюється в 1,63 разу ( $p < 0,001$ ), але й дезорганізується. Спостерігається плазматичне просякання капілярів. Сладжі еритроцитів зустрічаються не тільки у венулярному відділі ПМЦР, але й в артеріолах та капілярах (рис. 2а).



**Рис. 2.** Ультраструктурна будова гемокапілярів ПМЦР стінки СМ на: а – 42-гу добу розвитку ЦД (агрегація еритроцитів); б – 56-ту добу (клазматоз ендотелію). 1 – ядро ендотеліоцита (Ен.), 2 – пролабування в просвіт капіляра деструктивно зміненого ядра Ен., 3 – дезорганізовані ядра перицитів, 4 – мікроворсинки і клапаноподібні структури, 5 – острівці цитоплазми, 6 – помірно розширена основна перетинка (ОП) Ен., 7 – значно розширена і редулькована ОП Ен., 8 – ОП уротелію, 9 – гладкий міоцит, 10 – еритроцит.

На електронно-мікроскопічному рівні відмічаються як дистрофічні, так і деструктивні зміни ендотеліоцитів (рис. 2б). На нашу думку, вказані патологічні зміни чітко простежуються саме в цей період тому, що маніфестують процеси не ферментативного глікозилювання білків, на що опосередковано вказує підвищення в крові діабетичних щурів рівня глюкози в 4,75 ( $p < 0,01$ ) і вмісту HbA<sub>1c</sub> в 4,59 ( $p < 0,01$ ) разів у порівнянні з контролем. До посилення патологічних метаболічних процесів призводить циркуляторна гіпоксія, наявність якої підтверджують еритроцитарні сладжі і вазоконстрикція артеріол та дрібних артерій. Вищевказані зміни дослідники розглядають як виражену мікроангіопатію [1, 2, 5, 9, 15, 18]. Окрім того, у цей термін спостереження ми відмітили зменшення інтерстиційних набряків, що пов'язуємо зі спазмом артеріол і їх обструк-

цією сладжами, що створює прекапілярну констрикцію, яка знижує тиск капілярної фільтрації і зменшує об'єм інтерстиційної рідини [4].

На 56 і 70-ту доби досліджу, у порівнянні з контролем, спостерігається помірне розширення артеріол в 1,16 ( $p < 0,05$ ) і в 1,15 ( $p < 0,01$ ) разів, а венул – у більшій мірі, відповідно, в 1,31 і 1,44 разів ( $p < 0,001$ ). Як вказує В. Ф. Ганонг, у більшості тканин розширення судин зумовлене зниженням тонузу вазоконстрикторних нервів [4]. Відомо, що гемосудини іннервуються постгангліонарними симпатичними волокнами. Ці волокна, як і їх нейрони, гіперглікемія уражає з тієї причини, що основним переносником глюкози в нейрони та їх відростки є GLUT3, а в гліальні клітини, у тому числі у шванноцити – GLUT1 [4], які не є інсулінозалежними. При стрептозотоциновому ЦД це спричиняє надмірне нагромадження глюкози

в нейронах і нейролемоцитах, активацію альдозоредуктази, надмірне утворення сорбіту і порушення аксонального транспорту та загибелі шванноцитів [4, 5, 7]. На підтвердження об'єктивності цього судження наведемо результати дослідження Г. С. Болеевой, яка встановила, що розширення артерій нирки щурів на 6-й тиждень стрептозотоцинового ЦД обумовлено зменшенням їх нейрогенного тонуусу внаслідок порушення симпатичної іннервації [3]. Ми не заперечуємо також думки, що спочатку діабетична мікроангіопатія уражає *vasa nervorum* [16], які живлять пучки постангліонарних безмієлінових симпатичних волокон, спричиняючи в них патологічні зміни.

На 56 і 70-ту доби гіперглікемія в діабетичних щурів не наростає ( $p > 0,05$ ); дуже в'яло, у порівнянні з 42-ю добою, збільшується вміст в крові  $HbA_{1C}$ , всього в 1,17 разу ( $p < 0,01$ ). При цьому, товщина основної перетинки капілярів до 70-ї доби досліду зростає в 1,98 разу ( $p < 0,001$ ) і стає більшою за норму в 3,22 разу ( $p < 0,001$ ). Ці зміни основної перетинки пояснюються тривалістю (28 діб) впливом високої та стабільної гіперглікемії і посиленням циркуляторної гіпоксії, на що вказують нестихаючі процеси агрегації. На електронно-мікроскопічному рівні відмічається поглиблення як дистрофічних, так і деструктивних змін ендотеліоцитів (рис. 26). У цей термін, коли вміст  $HbA_{1C}$  був найбільшим, ми спостерігали генералізацію сладж-синдрому, спочатку у власній пластинці слизової (56-а доба; рис. 16), а на 70-ту добу – в усіх оболонках СМ.

Набряки, які виникають на 56 – 70-ту доби досліду, спричинені високою, стабільною і тривалою (28 діб) гіперглікемією, яка безпосередньо підвищує проникливість судинної стінки внаслідок гіперосмолярності крові [4]. Гіперосмолярна плазма крові викликає зменшення розмірів ендотеліоцитів, у результаті їх дегідратації, і, як наслідок, розриви чи розширення міжклітинних сполучень між ними до такого ступеня, що в екстравазальний простір можуть проходити білки плазми і формені елементи крові [4, 5]. Тому в цей період ми бачили ділянки з діапедезом еритроцитів і виражене плазматичне просякання гемосудин. Гіперосмолярністю крові можна пояснити, на наш погляд, також зменшення товщини стінки артеріол і венул на 56-ту добу досліду, у порівнянні з попереднім терміном, відповідно в 1,28 і 1,21 ( $p < 0,01$ ) разів, але від контролю їх товщина не відрізняється ( $p > 0,05$ ). Гіперосмолярна плазма проходить через розширені міжендотеліальні сполучення в позасудинний простір і осмотично активні молекули глюкози плазми крові викликають дегідратацію не тільки інтими, але й медії та адвентиційної оболонки. На 70-ту добу товщина стінки артеріол і венул не відрізняється як від попереднього терміну, так і контролю ( $p > 0,05$ ). Натомість, у капілярах у ці терміни спостереження, у порівнянні з 42-ю добою, товщина стінки дещо збільшується, але

незначно ( $p > 0,05$ ), і залишається більшою за контрольні показники відповідно в 1,14 і 1,24 ( $p < 0,05$ ) (табл. 2).

Важливим було порівняти наші результати з результатами дослідження Т. Л. Котика [18], який на ультраструктурному рівні проводив морфометрію гемокапілярів піднижньощелепної залози щурів при стрептозотоциновому ЦД тою ж оригінально методикою, що і ми. Встановлено, що наші дані збігаються з даними вказаного автора за розвитком патологічних процесів, але не в часі і не за величиною морфометричних показників.

Провівши порівняльний аналіз наших результатів з результатами інших дослідників, можемо стверджувати, що розвиток діабетичної мікроангіопатії СМ щурів є неспецифічним універсальним процесом, який розвивається так само, як в інших органах. До таких неспецифічних ознак ми відносимо: 1) реакцію судинного тонуусу артеріального відділу МЦР на гіперглікемію, яка на початкових етапах проявляється вазодилатацією, пізніше – вазоконстрикцією, а наприкінці – вторинним невrogenним розширенням артеріол; 2) розширення гемокапілярів у ранні періоди, що пов'язано з підвищенням гідродинамічного тиску, з подальшим звуженням їх просвіту у результаті набряку стінки; 3) розширення венулярного відділу МЦР, яке на початкових стадіях спричинене підвищеним гідростатичним тиском, потім – розширенням артеріало-венулярних анастомозів, у подальшому – паралітичною їх вазодилатацією; 4) сладж-синдром, який виявляється спочатку у венулах, а потім в артеріолах і капілярах; 5) потовщення і дезорганізацію основної перетинки гемокапілярів, наростання яких корелює з рівнем і тривалістю гіперглікемії; 6) набряки різного генезу: на ранніх етапах інтерстиційні, які пов'язані з підвищенням фільтраційного тиску; починаючи з проміжного періоду і до кінця експерименту – набухання ендотеліоцитів, що спричинено переваженням клітин глюкозою, а також плазматичне просякання гемокапілярів, що є наслідком підвищення проникливості судинної стінки.

### Висновки

Таким чином, розвиток стрептозотоцину-індукованої діабетичної ангіопатії СМ щурів визначається ступенем виразності неспецифічних судинних порушень і особливостями їх хронологічного перебігу, в якому ми виділяємо три періоди. Ранній (14 – 28-а доби), який характеризується вазодилатацією артеріол, незначним розширенням капілярів і венул, нарастаючими інтерстиційними набряками і утворенням сладжів тільки у венулах. Проміжний (42-а доба) є періодом вазоконстрикції артеріол, відкриттям артеріоловенулярних анастомозів, подальшим розширенням венул, вираженим розвитком сладж-синдрому і значимими ультраструктурними змінами ендотелію. Ключовими ознаками кінцевого періоду (56 – 70-а доби), є невrogenна вазоди-

латація артеріоло-венулярного відділу МЦР, генералізація процесів агрегації еритроцитів, значне потовщення і дезорганізація основної перетинки капілярів, виражене плазматичне просякання, поглиблення патологічних ультраструктурних змін.

### Перспективи подальших досліджень

Оскільки основним морфологічним субстратом термінальної стадії діабетичної мікроангіографії є гіаліноз судинної стінки, доцільним було би визначити ліпогіалін гістохімічним методом і підтвердити результат біохімічним.

### Література

1. Балаболкин Н. И. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете / Н. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремнская // Сахарный диабет. – 1999. – № 1. – С. 2 – 8.
2. Блишак Н. Б. Диабетичні ангиопатії / Н. Б. Блишак // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 74 – 77.
3. Бoleeva Г. С. Регуляторные изменения артерий почек у крыс при сахарном диабете 1 типа : автореф. дис. на соискание научной степени канд. биол. наук : спец.03.03.01 «Физиология» / Г. С. Бoleeva. – М., 2013. – 24 с.
4. Ганонг В. Ф. Физиология людини: підручник / В. Ф. Ганонг; перекл. з англ. [наук. ред. перекладу М. Гжегоцький, В. Шевчук, О. Заячківська]. – Львів : БаК, 2002. – 784 с.
5. Кіхтяк О. П. Патохімічні аспекти розвитку ангиопатій при цукровому діабеті / О. П. Кіхтяк, А. Т. Кіхтяк // Львівський медичний часопис. – 2006. – Т. 12, № 1. – С. 137 – 144.
6. Котик Т. Л. Дослідження гемосудин піднижньощелепної залози та сечового міхура з використанням оригінального морфометричного аналізу / Т. Л. Котик, Н. С. Токарук // Галицький лікарський вісник. – 2015. – Т. 22, № 2. – С. 49 – 53.
7. Кузьмин И. В. Патогенетические основы развития диабетической цистопатии / И. В. Кузьмин, Н. О. Шабудина // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 4. – С. 92 – 98.
8. Куприянов В. В. Микроциркуляторное русло / В. В. Куприянов, Я. Л. Караганов, В. И. Козлов. – М. : Медицина, 1975. – 216 с.
9. Пальтов Є. В. Морфологічні зміни стінок судин гемомікроциркуляторного русла на фоні діабетичних парондопатій (огляд літератури) / Є. В. Пальтов, Ю. Я. Кривко, В. Б. Фік [та ін.] // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2008. – Т. 42, № 2. – С. 81 – 86.
10. Патофізіологія : підручник / [М. Н. Зайко, Ю. В. Биць, Г. М. Бутенко та ін.]; за ред. М. Н. Зайка і Ю. В. Биць. – [3-є вид.]. – К. : Медицина, 2010. – 704 с.
11. Проект концепції державної цільової соціальної програми «Цукровий діабет на період до 2018 року» // Международный эндокринологический журнал. – 2013. – Т. 56, № 8. – С. 169 – 173.
12. Савка І. І. Морфологія яєчка щура та його судинного русла в нормі та при стрептозототиніндукованому цукровому діабеті : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук : спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / І. І. Савка. – Львів, 2014. – 20 с.
13. Токарук Н. С. Динаміка морфофункціональних змін сечового міхура щура за умов експериментального цукрового діабету / Н. С. Токарук // Галицький лікарський вісник. – 2015. – Т. 22, № 3 (частина 2). – С. 95 – 99.
14. Дедов И. И. Урологические и андрологические заболевания при сахарном диабете / И. И. Дедов, Д. Г. Курбатов, Р. В. Роживанов [и др.] // Урология. – 2009. – № 4. – С. 74 – 78.
15. Ярек-Мартынова И. Р. Сахарный диабет и эндотелиальная дисфункция / И. Р. Ярек-Мартынова, М. В. Шестакова // Сахарный диабет. – 2004. – № 2. – С. 48 – 52.
16. Brown J. S. Diabetic cystopathy—What does it mean? / J. S. Brown // The Journal of Urology. – 2009. – Vol. 181, № 1. – P. 13 – 14.
17. Forbes J. M. Mechanisms of diabetic complications / J. M. Forbes, M. E. Cooper // Physiological reviews. – 2013. – Vol. 93, № 1. – P. 137–88.
18. Kotyk T. Features of ultrastructural restructuring of hemocapillaries of the submandibular gland in rats in case of diabetes mellitus features of ultrastructural restructuring of hemocapillaries of the submandibular gland in rats in case of diabetes mellitus / T. Kotyk // Journal of education, health and sport. – 2015. – Vol. 5, № 10. – P. 284 – 290.
19. Core Team R. R: a language and environment for statistical computing / R Core Team. — Vienna, Austria : R Foundation for Statistical Computing, 2015.

20. Schneider C. A. Nih image to imagej: 25 years of image analysis / C. A. Schneider, W. S. Rasband, K. W. Eliceiri // Nature Methods. – 2012. – Vol. 9, № 7. – P. 671–675.
21. Esteghamati A. The association between urodynamic findings and microvascular complications in patients with long-term type 2 diabetes but without voiding symptoms / A. Esteghamati, A. Rashidi, A. Nikfallah, A. Yousefzadeh // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2007. – Vol. 78, № 1. – P. 42 – 50.

### References

1. Balabolkin N. I. Patogenez angiopatij pri saharnom diabete / N. I. Balabolkin, E. M. Klebanova, V. M. Kreminskaja // Saharnyj diabet. – 1999. – № 1. – S. 2 – 8.
2. Blishhak N. B. Diabetichni angiopatij / N. B. Blishhak // Klinichna anatomija ta operativna hirurgija. – 2012. – T. 11, № 2. – S. 74 – 77.
3. Boleeva G. S. Reguljatornye izmenenija arterij pochek u krys pri saharnom diabete 1 tipa : avtoref. dis. na soiskanie nauchnoj stepeni kand. biol. nauk : spec.03.03.01 «Fiziologija» / G. S. Boleeva. – M., 2013. – 24 s.
4. Ganong V. F. Fiziologija ljudini: pidruchnik / V. F. Ganong; perekl. z angl. [nauk. red. perekladu M. Gzhegoc'kij, V. Shevchuk, O. Zajachkiv's'ka]. – L'viv : BaK, 2002. – 784 s.
5. Kihťjak O. P. Patohimichni aspekti rozvitku angiopatij pri cukrovomu diabete / O. P. Kihťjak, A. T. Kihťjak // L'viv's'kij medichnij chasopis. – 2006. – T. 12, № 1. – S. 137 – 144.
6. Kotik T. L. Doslidzhennja gemosudin pidnizhn'oshhelepnoї zalozj ta sechovogo mihura z vikoristannjam original'nogo morfometričnogo analizu / T. L. Kotik, N. S. Tokaruk // Galic'kij likars'kij visnik. – 2015. – T. 22, № 2. – S. 49 – 53.
7. Kuz'min I. V. Patogeneticheskie osnovy razvitija diabetičeskoj cistopatij / I. V. Kuz'min, N. O. Shabudina // Jeksperimental'naja i kliničeskaja urologija. – 2014. – № 4. – S. 92 – 98.
8. Kuprijanov V. V. Mikroциркуляторное русло / V. V. Kuprijanov, Ja. L. Karaganov, V. I. Kozlov. – M. : Medicina, 1975. – 216 s.
9. Pal'tov Є. V. Morfofunkcional'ni zmini stinok sudin gemomikrocirkuljatornogo rusla na foni diabetičnih parondopatij (ogljad literaturi) / Є. V. Pal'tov, Ju. Ja. Krivko, V. B. Fik [ta in.] // Eksperimental'na ta klinična fiziologija i biohimija. – 2008. – T. 42, № 2. – S. 81 – 86.
10. Patofiziologija : pidruchnik / [M. N. Zajko, Ju. V. Bic', G. M. Butenko ta in.]; za red. M. N. Zajka i Ju. V. Bicja. – [3-є vid.]. – K. : Medicina, 2010. – 704 s.
11. Proekt koncepcij derzhavnoї cil'ovoї social'noї programi «Cukrovij diabet na period do 2018 roku» // Mezhdunarodnyj jendokrinologičeskij zhurnal. – 2013. – T. 56, № 8. – S. 169 – 173.
12. Savka I. I. Morfologija jaečka shhura ta jogo sudinnogo rusla v normi ta pri streptozotocinindukovanomu cukrovomu diabete : avtoref. dis. na zdobuttja nauk. stupenja kand. med nauk : spec. 14.03.01 «Normal'na anatomija» / I. I. Savka. – L'viv, 2014. – 20 s.
13. Tokaruk N. S. Dinamika morfofunkcional'nih zmin sechovogo mihura shhura za umov eksperimental'nogo cukrovogo diabetu / N. S. Tokaruk // Galic'kij likars'kij visnik. – 2015. – T. 22, № 3 (chastina 2). – S. 95 – 99.
14. Dedov I. I. Urologičeskie i andrologičeskie zabolevanija pri saharnom diabete / I. I. Dedov, D. G. Kurbatov, R. V. Rozhivanov [i dr.] // Urologija. – 2009. – № 4. – S. 74 – 78.
15. Jarek-Martynova I. R. Saharnyj diabet i jendotelial'naja disfunkcija / I. R. Jarek-Martynova, M. V. Shestakova // Saharnyj diabet. – 2004. – № 2. – S. 48 – 52.
16. Brown J. S. Diabetic cystopathy—What does it mean? / J. S. Brown // The Journal of Urology. – 2009. – Vol. 181, № 1. – P. 13 – 14.
17. Forbes J. M. Mechanisms of diabetic complications / J. M. Forbes, M. E. Cooper // Physiological reviews. – 2013. – Vol. 93, № 1. – P. 137–88.
18. Kotyk T. Features of ultrastructural restructuring of hemocapillaries of the submandibular gland in rats in case of diabetes mellitus features of ultrastructural restructuring of hemocapillaries of the submandibular gland in rats in case of diabetes mellitus / T. Kotyk // Journal of education, health and sport. – 2015. – Vol. 5, № 10. – P. 284 – 290.
19. Core Team R. R: a language and environment for statistical computing / R Core Team. — Vienna, Austria : R Foundation for Statistical Computing, 2015.
20. Schneider C. A. Nih image to imagej: 25 years of image analysis / C. A. Schneider, W. S. Rasband, K. W. Eliceiri // Nature Methods. – 2012. – Vol. 9, № 7. – P. 671–675.
21. Esteghamati A. The association between urodynamic findings and microvascular complications in patients with long-term type 2 diabetes but without voiding symptoms / A. Esteghamati, A. Rashidi, A. Nikfallah, A. Yousefzadeh // Diabetes Research and Clinical Practice. – 2007. – Vol. 78, № 1. – P. 42 – 50.

**Реферат**

ХАРАКТЕРИСТИКА ГЕМОСОСУДОВ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ КРЫС ПРИ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Токарук Н. С.

Ключевые слова: гемососуды, микроциркуляторное русло, мочевого пузыря, сахарный диабет.

Исследование проведено с целью установления особенностей перестройки интраорганных гемососудов мочевого пузыря при развитии стрептозотоцинового сахарного диабета. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином и эозином, а полутонкие – метиленовым синим. Исследовали также ультраструктурные изменения капилляров. Морфометрию гемососудов подуротелиального микроциркуляторного русла проводили с использованием разработанного оригинального метода. Установлено, что развитие диабетической микроангиопатии мочевого пузыря крыс является неспецифическим универсальным процессом, который развивается так же, как и в других органах. Специфичность развития стрептозотоцининдуцированной диабетической ангиопатии мочевого пузыря крыс определяется степенью выраженности неспецифических сосудистых нарушений и особенностями их хронологического течения, в котором мы выделяем три периода: ранний (14 – 28-е сутки эксперимента), промежуточный (42-е сутки) и конечный (56 – 70-е сутки). Каждый из этих периодов имеет свои гистологические, ультраструктурные и морфометрические характеристики.

**Summary**

CHARACTERISTICS OF HEMOVESSELS OF URINARY BLADDER IN RATS UNDER DIABETES MELLITUS

Токарук Н.С.

Key words: hemovessels, microcirculatory bed, urinary bladder, diabetes mellitus.

The study was carried out to determine the peculiarities of remodelling hemovessels of the urinary bladder in the development of streptozotocin-induced diabetes mellitus. Histological sections were stained with hematoxylin and eosin, and semithin ones with methylene blue. Ultrastructural changes in capillaries were also studied. Morphometry of hemovessels of suburotehlial microvasculature was performed using an ingenious method. It has been established that the development of diabetic microangiopathy of the rats' urinary bladder is non-specific universal process that develops in the same way as in other organs. Specificity of the development of streptozotocin-induced diabetic angiopathy of the rats' urinary bladder is determined by the degree of severity of non-specific vascular disorders and peculiarities of their chronological dynamics, in which we distinguish three periods: early (14<sup>th</sup>– 28<sup>th</sup> day of the experiment), intermediate (42<sup>nd</sup> day) and final (56<sup>th</sup>–70<sup>th</sup> day). Each of these periods has its own histological, ultrastructural and morphometric characteristics.