

DOI: 10.21802/gmj.2018.4.12

УДК:616-092.9+611.1+616.62+616.379-008.64

Токаруч Н.С., Юрах А.О.³, Пукач І.В., Юрах Г.Ю.¹, Дмитренко А.С.²**Перебудова внутрішньоорганних кровоносних судин сечового міхура при експериментальному цукровому діабеті**

Кафедра анатомії людини, кафедра гістології, цитології та ембріології¹, кафедра фізичного виховання та здоров'я²
Івано-Франківський національний медичний університет
Відділ ендоскопічної урології та літотрипсії
ДУ «Інститут урології НАМН України»³

Резюме. Мета: дати гістологічну, морфометричну та ультраструктурну характеристику інтраорганних гемосудин сечового міхура щурів на етапах перебігу стрептозотоцинового діабету.

Матеріал і методи.

Використано 70 щурів-самців лінії Wistar; цукровий діабет моделювали стрептозотоцином (60 мг / кг маси тіла); забирали матеріал на 14, 28, 42, 56 і 70-ту доби досліді; проводили гістологічне, морфометричне та електронно-мікроскопічне дослідження.

Результати.

Визначені мікроскопічні, морфометричні та ультраструктурні особливості перебудови інтраорганних гемосудин сечового міхура щурів при розвитку стрептозотоцинового діабету.

Висновки:

1) діабетична мікроангіопатія сечового міхура є неспецифічним процесом, специфічність якого визначається ступенем виразності судинних порушень, які характеризуються таким: а) зміною судинного тонуусу артерій, що проявляється спочатку їхньою дилатацією, далі зменшенням просвіту, а потім вторинним розширенням; б) перебудовою базальної мембрани гемокапілярів, яка до кінця досліді потовщується в 3,22 раза, стає дезорганізованою і пластинчастою; в) реологічними порушеннями крові, які на 14-у добу досліді виражаються в складках в окремих венулах, на 28-у – у більшості венул, на 42-у – також у капілярах, а на 56–70-у – спостерігається генералізація складж-синдрому в усіх оболонках сечового міхура; 2) діабетична ангіопатія супроводжується набряками різного генезу: інтерстиційні – збільшуються до 28-ї доби досліді, а з 42-ї – зменшуються; з 42-ї доби наростає плазматичне просякання периваскулярної сполучної тканини; набухання ендотеліоцитів виявляється на 28–42-у доби розвитку діабету.

Ключові слова: сечовий міхур, інтраорганні гемосудини, мікроциркуляторне русло, стрептозотоциновий діабет.

Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.

Серед ушкоджень сечової системи при цукровому діабеті виділяють специфічні ушкодження, до яких належать діабетична нефропатія і діабетична цистопатія (ДЦ). ДЦ в клініці називають ще діабетичною дисфункцією сечового міхура (СМ) [33]. Небезпечна для життя діабетична нефропатія досліджується всебічно. Натомість ДЦ отримала куди менше уваги, незважаючи на те, що вона знижує якість життя хворих, ускладнює перебіг цукрового діабету і вимагає великих затрат на лікування. Попри значну кількість публікацій з етіології і патогенезу ДЦ, дане питання ще далеке від вирішення [10, 19, 20, 23, 24, 26, 30, 31, 33, 37, 41, 44, 46].

Необхідно зауважити, що результати більшості наукових досліджень щодо вивчення ДЦ базуються на клінічних, патофізіологічних, біохімічних, біомеханічних, електроміографічних і сонографічних даних. Однак, морфологічні підтвердження даних результатів відсутні. Слід відмітити, що в доступній нам україно- і російськомовній медико-біологічній літературі ми знайшли вкрай обмаль робіт, в яких би вивчалася морфологія СМ при цукровому діабеті. Разом із цим, результати досліджень, які представлені в англійськомовних джерелах, є неоднозначними і часто суперечливими. Урахо-

вуючи те, що на даний час в Україні та країнах Європи і Північної Америки цукровий діабет не є показанням для проведення біопсії СМ у хворих, єдиним і раціональним напрямом дослідження морфології СМ при ДЦ є використання експериментальних моделей цукрового діабету, на що вказують ряд авторів [25, 32, 36, 42]. Із великої кількості експериментальних моделей цукрового діабету у наукових дослідженнях найчастіше використовують алоксанову і стрептозотоцинову моделі. Із цих двох – стрептозотоцинову модель використовують удвічі частіше [27]. Останнє пов'язано з тим, що алоксан погано дозується, нестійкий у розчині і має значний нейро- і нефротоксичний вплив [12, 35].

При цукровому діабеті завжди розвивається діабетична мікроангіопатія різних проявів і різних ступенів важкості, яка має значущий вплив на розвиток функціональних ушкоджень та реорганізацію структурних компонентів різних тканин та органів [2, 3, 5, 6, 8, 11, 14, 15, 16, 17, 21, 22, 28, 29, 34, 43, 45].

Незважаючи на те, що діабетична мікроангіопатія досліджувалася багатьма авторами, на сьогодні залишаються маловивченими питання щодо особливості її розвитку в стінці СМ. Наявні тільки результати нечисленних клінічних робіт [9, 18, 20, 40], які не систематизовані, суперечливі і морфологічно не підтверджені. Відсутні також дані про морфометричні зміни внутрішньоорганних мікрогемосудин СМ на етапах перебігу експериментального цукрового діабету, зокрема стрептозотоцинового діабету (СД).

Мета дослідження: дати гістологічну, морфометричну та ультраструктурну характеристику інтраорганних гемосудин СМ щурів на етапах перебігу СД.

Матеріал і методи дослідження

Експеримент проводили згідно з наказом Міністерства освіти і науки, молоді та спорту України № 249 від 01.03.2012 р. «Порядок проведення науковими установами дослідів, експериментів на тваринах», згідно з основними біоетичними нормами Гельсінської декларації, яка прийнята Генеральною асамблеєю, Конвенцією Ради Європи про права людини та біомедицину (1977 р.), відповідним положенням ВООЗ, Міжнародним кодексом медичної етики (1983 р.), Директивою 2010/63/EU Європейського Парламенту та Ради Європи про захист тварин, що використовуються з науковою метою.

Дослідження проведено на 70-и однорічних щурах-самцях лінії Wistar: 50-м моделювали цукровий діабет (по 10 на кожний термін) внутрішньоочеревинним введенням стрептозотоцину (60 мг / кг маси тіла), розчиненим в 0,1 М цитратному буфері; 20 були контрольними щурами (по 4 на кожний термін), яким вводили тільки цитратний буфер. Спостереження проводили на 14, 28, 42, 56 і 70-ту доби перебігу ЦД. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксином і еозином, а півтонкі – метиленовим синім. Електронно-мікроскопічне дослідження здійснювали згідно з загальноприйнятими рекомендаціями. Визначення діаметру просвіту і товщини стінок гемосудин підуротеліального гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР) СМ проводили в ImageJ v. 1.47 (NIH, USA, <http://>

image.nih.gov/ij) [39] з використанням розробленого нами оригінального методу [7]. Використовували методи непараметричної статистики (Wilcoxon-Mann-Whitney test), які проводили в R v. 3.0 [38].

Результати дослідження та їх обговорення

На 14-у добу розвитку СД спостерігається різного ступеня розширення просвіту артерій, артеріол і капілярів як м'язової, так і слизової оболонки СМ. На кінець 2-го тижня перебігу СД інші дослідники також спостерігали розширення просвіту внутрішньониркових артерій і приносячих клубочкових артеріол [21], капілярів піднижньощелепної залози [34], міжчасточкових артерій і синусоїдних капілярів печінки [16], капілярів гіпоталамуса і гіпофіза [6]. Розширення просвіту вен є також різним: одні вени розширюються помірно, інші мають внутрішній діаметр, більший за контроль приблизно в 3 рази. Просвіт судин заповнений плазмою і форменими елементами крові, в основному еритроцитами. Відмічається набряк деяких ділянок пухкої сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки і підслизового прошарку. У цей термін досліду на півтонких зрізах СМ можна побачити в окремих венулах поодинокі невеликі «монетні стовпчики» еритроцитів, що вказує на початок формування сладж-синдрому. Так, на рис. 1 б із 4 венул, які потрапили в зріз, невеликий сладж видно тільки в одній. В артеріях і артеріолах сладжі не спостерігаються.

При морфометрії діаметр просвіту артеріол підуротеліального ГМЦР збільшується в 1,38 рази ($p < 0,001$), гемокapілярів – в 1,30 рази ($p < 0,001$), а венул – тільки в 1,12 рази ($p < 0,01$). При цьому, товщина стінки значимо зменшується в 1,14 рази ($p < 0,01$) тільки в гемокapілярах. Розширення просвіту дрібних артерій і артеріол на початкових етапах розвитку СД пов'язане з розвитком ендотеліальної дисфункції [17, 28], при якій первинна гіперглікемія стимулює підвищене вивільнення ендотелієм артеріол оксиду азоту (NO), що є ключовим медіатором вазодилатації [1]. Розширення просвіту капілярів та венул і стоншення стінки перших ми пов'язуємо зі збільшенням об'єму циркулюючої крові в судинному руслі, тобто з їхнім перерозтягненням за рахунок збільшення гідродинамічного тиску [13].

Артеріоли, венули та капіляри за ультраструктурною будовою мало чим відрізняються від таких судин контрольних та інтактних тварин. Базальна мембрана (БМ) капілярів звичної будови, в окремих ділянках її щільна пластинка дещо розпушена. Товщина БМ становить $(85,76 \pm 30,52)$ нм і є в 1,15 рази ($p < 0,001$) ширшою, порівняно з нормою.

На 28-у добу від початку індукції СД (рис. 2) спостерігаються артерії із розширеним просвітом різного ступеня. Водночас трапляються спазмовані артеріоли. Дилатація вен також різноманітна. Часто виявляються ділянки з інтерстиційним набряком. Агрегація еритроцитів наростає, але в артеріолах сладжі не виявляються. На півтонкому зрізі (див. рис. 1 в) видно, що з 7 венул еритроцитарні сладжі виявляються в 6. Морфометрично у цей термін діаметр просвіту артеріол і капілярів підуротеліального ГМЦР залишається більшим за контроль, відповідно в 1,34 і 1,18 рази ($p < 0,001$), а товщина стінки артеріол, у порівнянні з попереднім терміном, збільшується в 1,26 рази ($p < 0,001$) і стає більшою за контроль у 1,31 рази ($p < 0,001$). Стінка капіляра не відрізняється від норми і контролю ($p > 0,05$). Венули продовжують розширюватися і діаметр їхнього просвіту стає більшим за контроль у 1,13 рази ($p < 0,001$), а їхня стінка потовщується в

1,15 рази ($p < 0,05$).

Еритроцитарні сладжі у венулах виявляються також на ультраструктурному рівні (рис. 3 а). Люмінальна плазмалема капілярів підуротеліального ГМЦР (рис. 3 б) вирізняється збільшеною кількістю товстих коротких виростів, частина з яких має стоншення ніжку, що вказує на початок мікроклазматозу. Мітохондрій небагато, вони гомогенізовані і різної електронної щільності. В ендотеліоцитах капілярів добре виражений КГ, ГрЕС. Вільних рибосом достатньо. Піноцитозних пухирців багато. Міжэндотеліальні сполучення проглядаються добре. Товщина БМ капілярів становить $(113,70 \pm 58,36)$ нм, вона є ширшою за норму в 1,53 рази ($p < 0,001$).

На 42-у добу експерименту поліморфізм у перебудові гемосудин СМ продовжує наростати. Часто в адвентиції і в м'язовій оболонці виявляються спазмовані артерії з набрякливою стінкою (рис. 4). На півтонких зрізах на 42-у добу досліду (див. рис. 1 г) переважно спостерігаються також спазмовані дрібні артерії та артеріоли. Тут же візуалізуються поодинокі судини з нормальним діаметром просвіту.

У даний термін спостереження діаметр просвіту артеріол, у порівнянні з попереднім терміном, зменшується в 1,27 рази ($p < 0,001$) і не відрізняється від контролю ($p > 0,05$), але товщина їхньої стінки залишається більшою за контроль в 1,40 рази ($p < 0,001$). Зменшується, у порівнянні з 28-ю добою досліду, також діаметр просвіту капілярів в 1,15 рази ($p < 0,001$) і теж не відрізняється від контролю ($p > 0,05$). Товщина їхньої стінки збільшується, у порівнянні з попереднім терміном, в 1,19 рази ($p < 0,001$) і стає більшою за контроль в 1,13 рази ($p < 0,01$). При цьому, товщина стінки венул залишається більшою за контроль в 1,24 рази ($p < 0,01$). Ми вважаємо, що причиною потовщення стінки артеріол, капілярів і венул є набухання їхнього ендотелію. Це пояснюється тим, що транспорт глюкози в ендотеліоцити здійснюється переносниками глюкози, робота яких не залежить від впливу інсуліну. Тому ендотелій судин при СД перевантажується глюкозою [4]. Нами встановлено, що рівень глюкози в крові діабетичних щурів на 42-у добу досліду зростає в 4,77 рази і становить $(24,98 \pm 2,16)$ ммоль/л. За таких умов активізується сорбітоловий шлях перетворення глюкози, що веде до нагромадження в ендотеліоцитах осмотично активного сорбітолу, затримки Na^+ і набухання ендотеліальних клітин [10].

Продовжують розширюватися венули, діаметр їхнього просвіту збільшується, у порівнянні з попереднім терміном, у 1,13 рази ($p < 0,001$) і стає більшим за контроль в 1,33 рази ($p < 0,001$). Така перебудова судин ГМЦР з одночасним розширенням просвіту венул і звуженням капілярів могла відбуватися тільки за участі артеріоло-венулярних анастомозів, які розширилися і скинули кров у венули. Такі судинні анастомози на 42-у добу перебігу СД І. І. Савка [15] спостерігала в ячку, а інші дослідники – в шкірі та сідничому нерві в більш ранні терміни розвитку СД [3, 11, 18].

Просвіт артеріол починає звужуватися із 28-ї до 42-ї доби досліду, часто спостерігаються спазмовані артеріоли і дрібні артерії – це спричинила висока гіперглікемія, яка знижує здатність ендотеліоцитів синтезувати вазодилатори [1, 22, 29]. На 28-у і 42-у доби від початку розвитку СД зменшення діаметру просвіту міжчасточкових артерій і приносячих клубочкових артеріол нирки спостерігали П. Б. Покотило [14], а артеріол і капілярів різних шарів шкіри – Р. Я. Борис [3].

На ультраструктурному рівні в спазмованих артеріолах

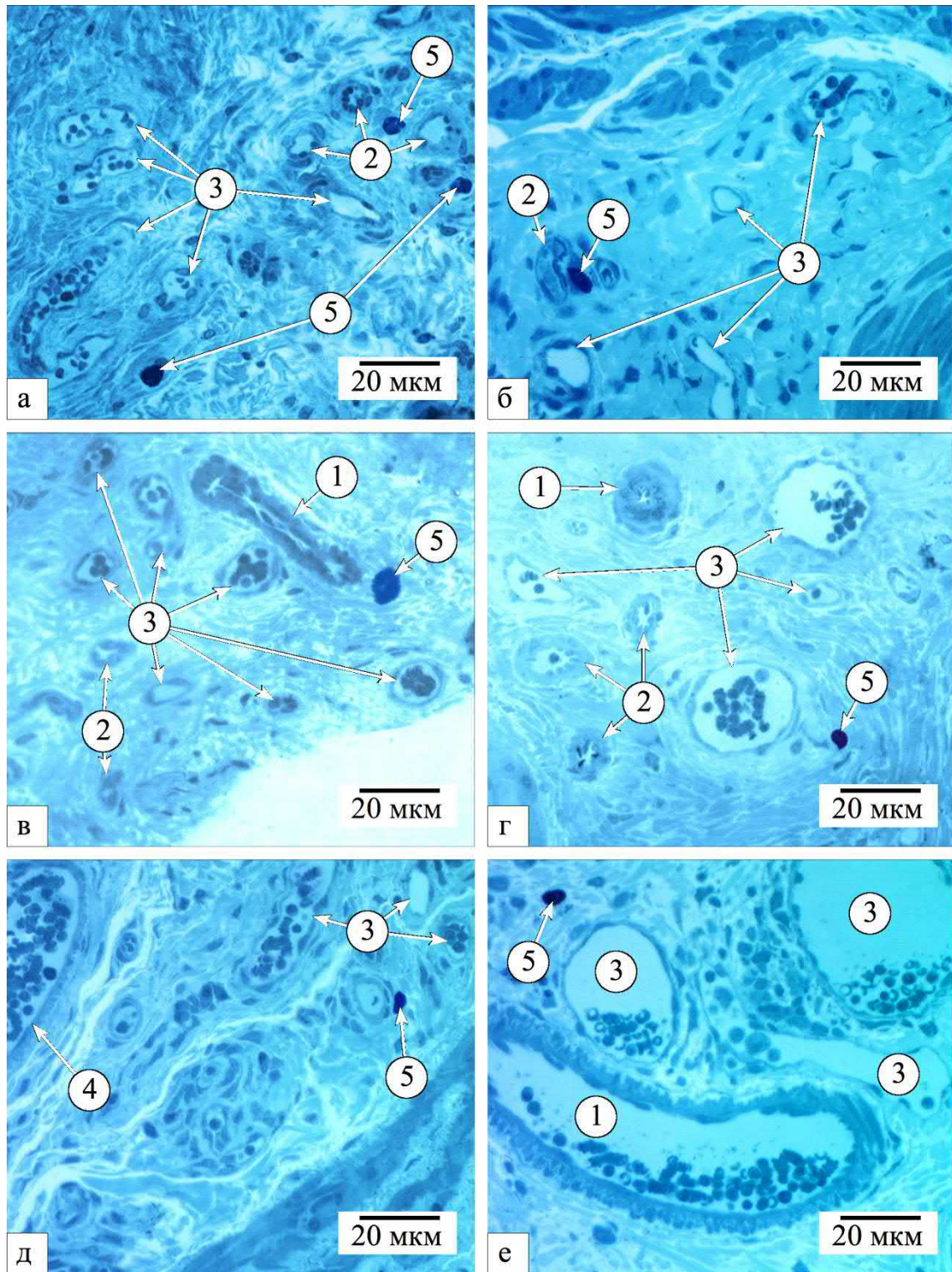


Рис. 1. Судини кровоносного русла стінки СМ щурів у нормі (а) і на 14- (б), 28- (в), 42- (г), 56- (д), 70-у (е) доби експерименту. Півтонкі зрізи. Забарвлення метиленовим синім. Мікрофотографії. Збільшення: об.40, ок. 10.
Позначення: 1 – артерії; 2 – артеріоли; 3 – венули; 4 – вени; 5 – мастоцити

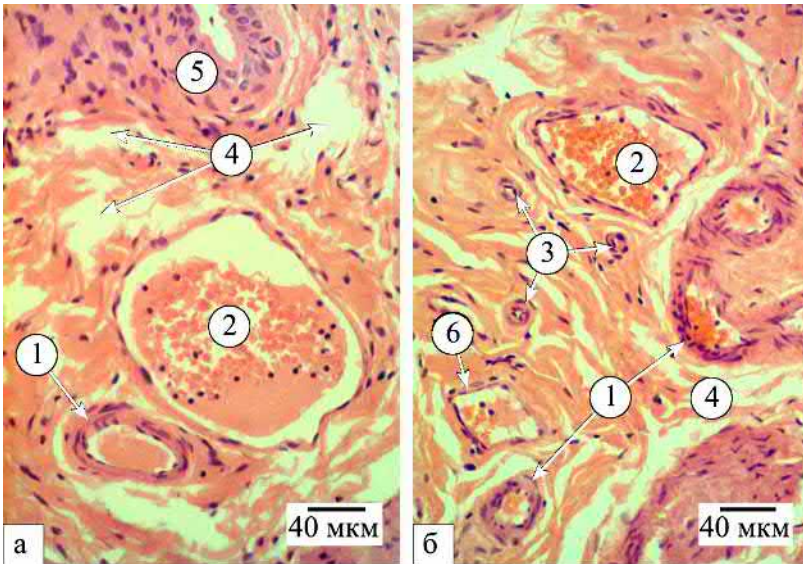


Рис. 2. Різний ступінь розширення артерій і вен слизової (а) і м'язової (б) оболонок сечового міхура на 28-у добу спостереження. Забарвлення гематоксилином і еозином. Мікрофотографії. Збільшення: об. 20, ок. 10. Позначення: 1 – артерії; 2 – вени; 3 – спазмовані артеріоли; 4 – інтерстиційний набряк; 5 – уротелій; 6 – венула

цитоплазма більшості ендотеліоцитів електроннощільна (рис. 5 а). Гетерохроматин їхніх ядер розміщений маргінально. БМ ендотелію звивиста, поширена, із локальними деструкціями. Еритроцитарні складжі виявляються в розширених капілярах (рис. 5 б). Ультраструктурно серед капілярів трапляються функціонуючі та капіляри з вираженими дистрофічними явищами. У зоні органел ендотеліоцитів функціонуючих капілярів виявляються: мітохондрії, ГрЕС, КГ, вільні рибосоми. Піноцитозних пухирців багато, БМ потовщена, в окремих ділянках розпушена. Капіляри з вираженою дистрофією ендотеліоцитів характеризуються електроннощільною цитоплазмою, маргінальним гетерохроматином, бідністю органел, помірною кількістю піноцитозних пухирців. Упродовж цього терміну в багатьох капілярах спостерігається мікроклазматоз різного ступеня. БМ гемокапілярів стає ширшою за норму в 1,63 раза ($p < 0,001$) і становить $(120,90 \pm 44,85)$ нм.

На 56-у добу спостереження в стінці СМ часто виявляються помірно розширені артерії і надмірно розширені вени з повнокров'ям (рис. 6 а). Просвіт як перших, так і других часто зайнятий еритроцитарними масами і невеликою кількістю плазми крові. У більшості ділянок власної пластинки слизової оболонки і підслизового прошарку СМ спостерігається генералізація складж-синдрому у венулах і артеріолах. На півтонких зрізах (див. рис. 1 д) виявляється повнокров'я вен і еритроцитарні складжі у венулах.

Морфометрично на 56-у добу досліді, порівняно з попереднім терміном, збільшується просвіт артеріол підуротеліального ГМЦР у 1,11 раза ($p < 0,05$), капілярів – зменшується в 1,08 раза ($p < 0,01$), а венул – не змінюється ($p > 0,05$). При цьому просвіт артеріол і венул стає більшим, порівняно з контролем, відповідно в 1,16 раза ($p < 0,05$) і 1,31 раза ($p < 0,001$), у капілярів – не відрізняється ($p > 0,05$). Товщина стінки артеріол і венул, порівняно з попереднім терміном, зменшується, відповідно, у 1,28 раза ($p < 0,01$) і 1,21 раза ($p < 0,01$) і перестає відрізнятися від контролю ($p > 0,05$). Водночас товщина стінки капілярів залишається

більшою за контроль в 1,14 раза ($p < 0,05$).

На електронномікроскопічному рівні в цей термін серед капілярів підуротеліального ГМЦР спостерігаються двоякі капіляри – із перевагою дистрофічних і перевагою деструктивних явищ. У перших – цитоплазма різної електронної щільності, у ній багато електроннощільних ділянок. У цитоплазмі можна ідентифікувати мітохондрії зі зруйнованими гребенями, вакуолі, піноцитозні пухирці. Ядерна оболонка утворює інвагінації. Найвні в невеликій кількості локальні потовщення цитоплазми і мікрровирости. Найбільшою відмінністю цих капілярів, у порівнянні з капілярами у попередні терміни спостереження, є пластинчастість їхньої БМ. В інших капілярах переважають явища деструкції. Їхня цитоплазма електроннощільна, органили не визначаються, наявні піноцитозні пухирці і вакуолі різної величини. Стінка капілярів різної ширини, у ній переважають масивні локальні потовщення цитоплазми і різної товщини та довжини мікрровирости. Ядро ендотеліоцита деструктивно змінене, електроннощільне, яке з частиною цитоплазми значно пролабує в просвіт капіляра. БМ капілярів значно поширена,

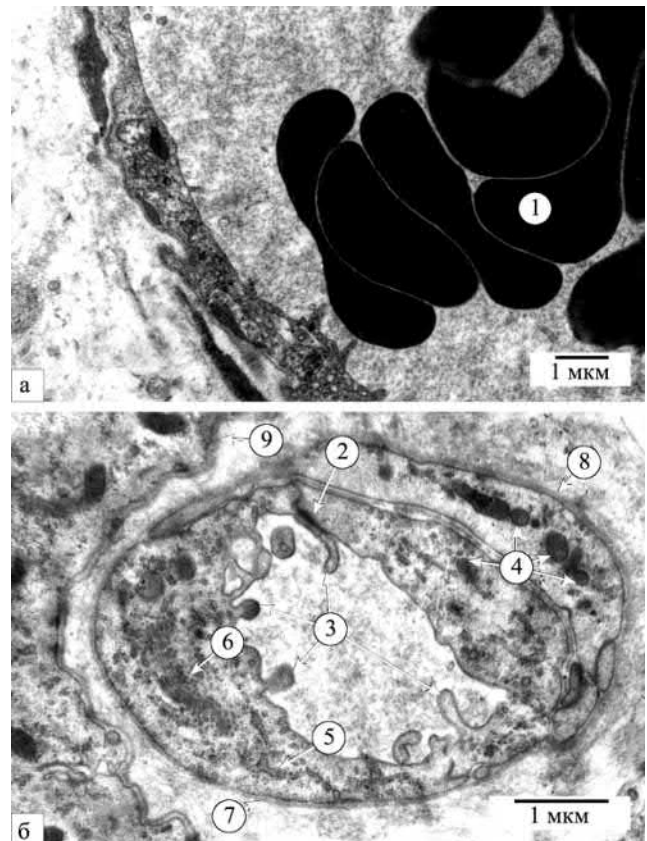


Рис. 3. Складжі еритроцитів у просвіті венули (а) та велика кількість мікрровиростів у капілярі підуротеліального гемо-мікроциркуляторного русла (б) на 28-у добу досліді. Електронні мікрофотографії. Збільшення: $\times 6400$ (а); $\times 8000$ (б).

Позначення: 1 – еритроцитарні складжі; 2 – міжэндотеліальне сполучення; 3 – парусоподібні вирости; 4 – мітохондрії; 5 – розширені цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки; 6 – виражений комплекс Гольджі; 7 – базальна мембрана ендотелію; 8 – відросток перичита; 9 – базальна мембрана уротелію

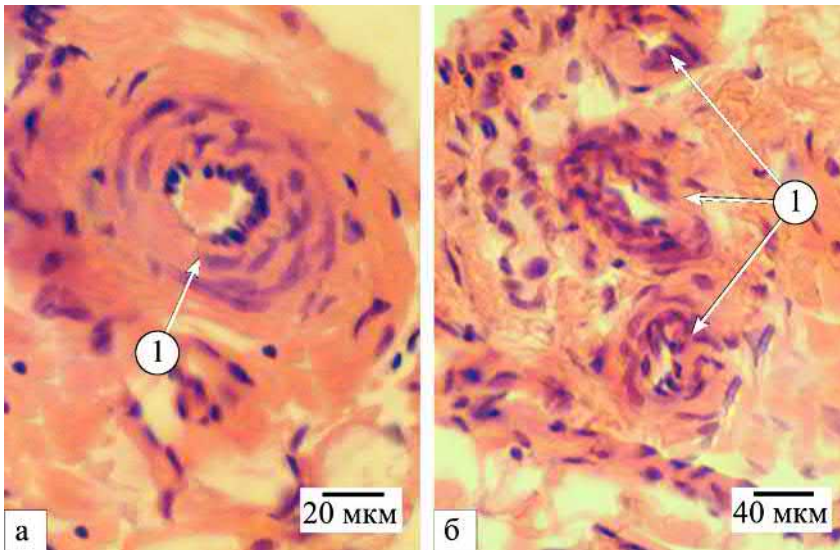


Рис. 4. Спазовані артерії з набряклими стінками в адвентиції (а) і м'язовій оболонці (б) сечового міхура на 42-у добу дослідю. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Мікрофотографії. Збільшення: об. 40, ок. 10 (а); об. 20, ок. 10 (б). Позначення: 1 – артерії

пластинчаста, переривиста. У більшості капілярів відмічається виражений клазматоз. У багатьох навколосудинних ділянках спостерігається виражене плазматичне просякання. Товщина БМ складає $(137,67 \pm 79,99)$ нм і є більшою за норму в 1,85 раза ($p < 0,001$). Вона хоч і потовщується, порівняно з попереднім терміном, у 1,14 раза, але це збільшення не є значимим ($p > 0,05$) у результаті значної мінливості цієї морфометричної ознаки.

Через 70 діб від початку індукції СД генералізація сладж-синдрому відбувається в артеріолах і венулах усіх оболонок СМ. На півтонких зрізах виявляються сладжі в розширених венулах і повнокров'я – в артеріях (див. рис. 1 а та б). Відомо, що агрегація еритроцитів спричиняє розвиток циркуляторної гіпоксії [2].

Морфометрично на 70-у добу дослідю просвіт артеріол підуротеліального ГМЦР стає більшим за контроль в 1,15 раза ($p < 0,01$), венул – в 1,44 раза ($p < 0,001$), а товщина їхніх стінок не відрізняється від контролю ($p > 0,05$). Діаметр просвіту капілярів не змінюється ($p > 0,05$), але товщина їхньої стінки стає більшою за контроль у 1,24 раза ($p < 0,05$).

Помірне розширення артеріол і венул на 56–70-у доби розвитку СД пов'язане зі зниженням тонузу вазоконстрикторних симпатичних нервів [4], в яких гіперглікемія спричиняє надмірне нагромадження глюкози, активацію альдозоредуктази і утворення сорбіту, що призводить до загибелі нейроцитів і порушення аксонного транспорту [4, 10].

Ультраструктурно БМ капілярів стає в багатьох ділянках пластинчастою (рис. 7 а). Її товщина в цей термін становить $(239,36 \pm 115,75)$ нм. Вона потовщується, порівняно з попереднім терміном у 1,74 раза ($p < 0,001$), а порівняно з нормою – в 3,22 раза ($p < 0,001$). Наростають деструктивні процеси в гемосудинах, багато капілярів піддаються тотальному руйнуванню (рис. 7 б). Спостерігається наростання плазматичного просякання периваскулярної сполучної тканини.

Однією з головних ланок розвитку діабетичної мікроангіопатії вважають перебудову БМ гемокапілярів [5, 43, 45],

що корелює з рівнем і тривалістю гіперглікемії. Ми встановили, що незначне її потовщення спостерігається вже на 14-у добу дослідю, а до 70-ї вона стає більшою за норму в 3,22 раза. Із 42-ї доби дослідю виявляється дезорганізація її структури, а на 56–70-у доби БМ стає пластинчастою. Ці зміни БМ пов'язані з неферментативним глікозилюванням її білків, що запускає і посилює гіперглікемія впродовж розвитку СД [8, 9, 45], на що в нашому дослідю вказує зростання вмісту глікозилюваного гемоглобіну, починаючи з 14-ї доби і до кінця експерименту.

На ультраструктурному рівні з 42-ї доби розвитку СД ми виявили виражені дистрофічні зміни ендотеліоцитів, які наростали до кінця експерименту, коли з'являлися ознаки їхньої деструкції. На такі процеси, які маніфестують із 42-ї доби розвитку СД, указують ряд дослідників [2, 3, 34]. До посилення цих патологічних процесів призводить вазоконстрикція артеріол та дрібних артерій і циркуляторна гіпоксія, наявність якої підтверджують еритроцитарні сладжі. Вище-

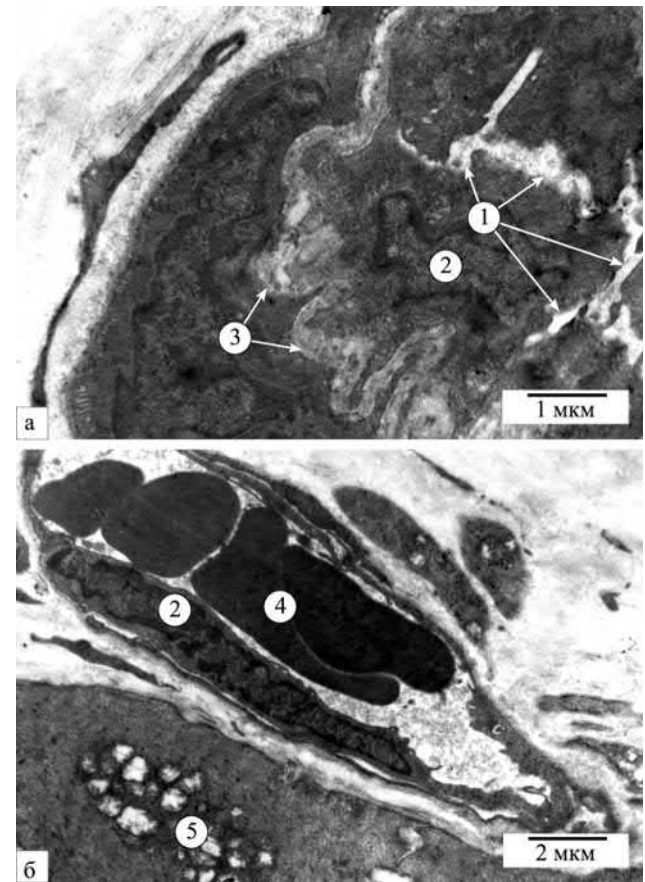


Рис. 5. Спазована артеріола (а) і капіляр з еритроцитарним сладжем (б) на 42-у добу дослідю. Електронні мікрофотографії. Збільшення: $\times 9600$ (а); $\times 4800$ (б).

Позначення: 1 – звужений просвіт артеріоли; 2 – ядро ендотеліоцита; 3 – звивиста базальна мембрана ендотеліо артеріоли з локальними деструкціями; 4 – сладж у просвіті капіляра; 5 – вакуольна дистрофія гладкого міоцита

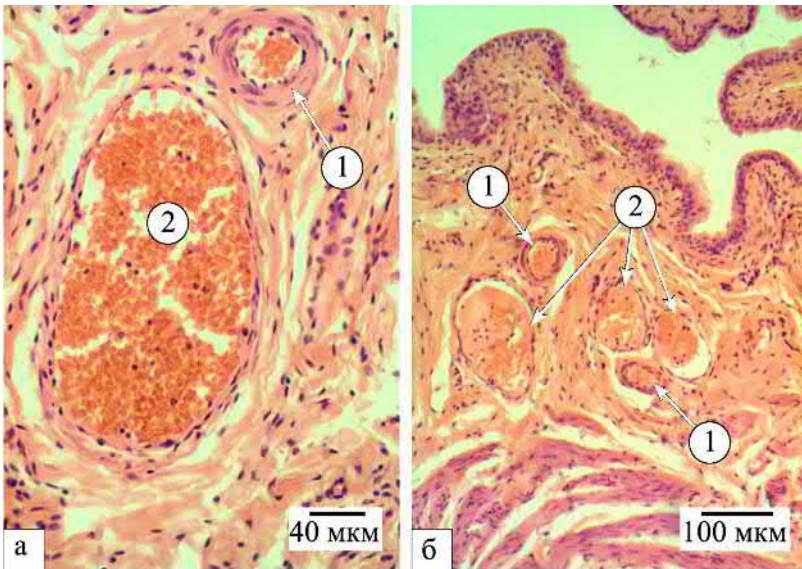


Рис. 6. Повнокров'я розширених судин підслизового прошарку сечового міхура на 56-у (а) і 70-у (б) доби досліді. Мікрофотографії. Забарвлення гематоксилином і еозином. Збільшення: об. 20, ок. 10 (а); об. 10, ок. 10 (б). Позначення: 1 – артерія; 2 – вена

вказані зміни, а також зміни БМ капілярів дослідники розглядають як виражену діабетичну мікроангіопатію [1, 2, 34].

Висновки

1. Розвиток діабетичної мікроангіопатії СМ шурів є неспецифічним універсальним процесом, який розвивається подібно, як у інших органах. Специфічність розвитку стрептозотиніндукованої діабетичної ангіопатії СМ визначається ступенем виразності неспецифічних судинних порушень і особливостями їхнього хронологічного перебігу: а) однією з головних ланок розвитку діабетичної мікроангіопатії СМ є зміна судинного тонуусу його артеріол, що проявляється на 14-у добу досліді їхньою дилатацією, на 28–42-у – поступовим зменшенням просвіту, аж до спазму окремих артеріол, а на 56–70-у – вторинним їхнім розширенням; б) другою з головних ланок – є перебудова БМ гемокапілярів. Незначне її потовщення спостерігається вже на 14-у добу досліді, а до 70-ї вона стає більшою за норму в 3,22 раза; із 42-ї доби досліді виявляється дезорганізація БМ, а на 56–70-у доби – найбільш характерною ознакою в її перебудові є пластинчастість; в) реологічні порушення крові є третьою з основних ланок розвитку діабетичної мікроангіопатії СМ, на 14-у добу досліді вони виражаються невеликими «монетними стовпчиками» еритроцитів в окремих венулах, на 28-у – сладжами в більшості венулах, а на 42-у – також у капілярах; на 56–70-у доби спостерігається генералізація сладж-синдрому в артеріолах і венулах спочатку підслизового прошарку СМ, а на 70-у – в усіх його оболонках.

2. Набряки різного генезу є характерними проявами діабетичної мікроангіопатії СМ. Інтерстиційні набряки його стінки збільшуються до 28-ї доби досліді, а на 42-у добу – зменшуються. У період 42–70-ї доби наростають явища плазматичного просякання периваскулярної сполучної тканини. Набухання ендотеліоцитів найвиразніше виявляється на 28-у і 42-у доби розвитку СД.

Перспективи подальших досліджень

Плануємо подальше вивчення інтраорганних гемосудин СМ при експериментальному цукровому діабеті II типу.

Література

1. Балаболкин Н. И. Патогенез ангиопатий при сахарном диабете / Н. И. Балаболкин, Е. М. Клебанова, В. М. Кремінская // Сахарный диабет. – 1999. – № 1. – С. 2 – 8.
2. Блищак Н. Б. Діабетичні ангіопатії / Н. Б. Блищак // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2012. – Т. 11, № 2. – С. 74 “ 77.
3. Борис Р. Я. Якісно-кількісні зміни гемомікроциркуляторного русла шкіри при експериментальному стрептозотиніновому цукровому діабеті / Р. Я. Борис // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2011. – Т. 10, № 3. – С. 11 – 17.
4. Ганонг В. Ф. Фізіологія людини: підручник / В. Ф. Ганонг; перекл. з англ. [наук. ред. перекладу М. Гжегоцький, В. Шевчук, О. Заячківська]. – Львів: БаК, 2002. – 784 с.
5. Джалілова Е. А. Ультраструктурна характеристика капілярної ланки лівих відділів серця білих шурів у нормі та на ранніх термінах перебігу стрептозотинінового цукрового діабету / Е. А. Джалілова, Ю. Я. Кривко /

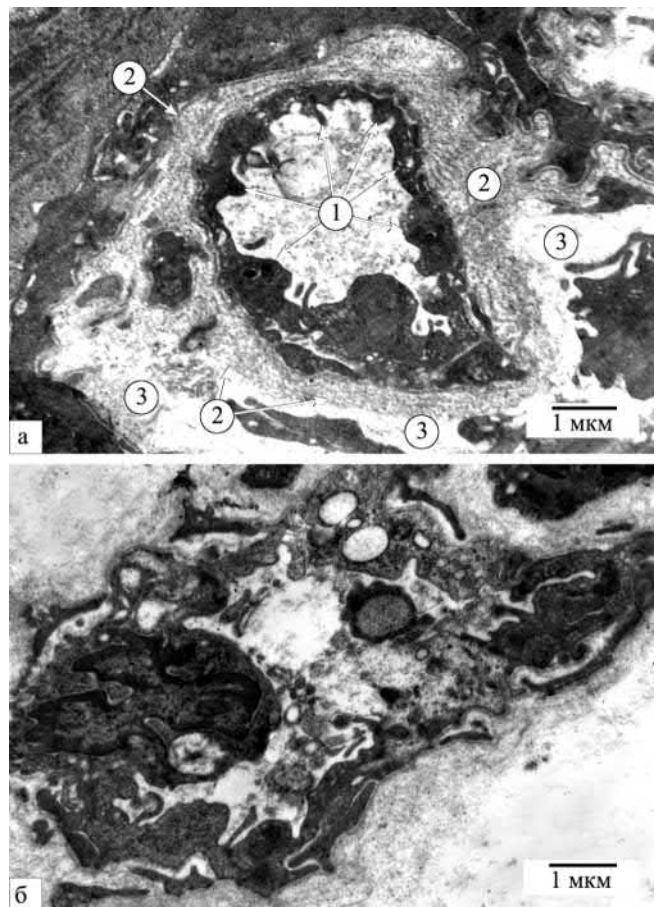


Рис. 7. Пластинчаста базальна мембрана капіляра (а) і тотальна деструкція стінки капіляра (б) на 70-у добу досліді. Збільшення: 48000. Позначення: 1 – мікрровирости і локальні потовщення цитоплазми; 2 – пластинчаста БМ капіляра; 3 – ділянки плазматичного просякання

/ Галицький лікарський вісник. – 2010. – Т. 17, № 2, ч. 2. – С. 51 – 53.

6. Жураківська О. Я. Морфофункціональний стан гіпоталамо-гіпофізарної системи в постнатальному періоді онтогенезу в нормі та при експериментальному цукровому діабеті : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня докт. мед наук : спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / О. Я. Жураківська. – Івано-Франківськ, 2013. – 35 с.

7. 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.

8. Крутиков Е. С. Изменение показателей капилляроскопии у больных сахарным диабетом 1-го типа при развитии хронических осложнений / Е. С. Крутиков, В. А. Житова, М. С. Крутикова // Международный эндокринологический журнал. – 2014. – Т. 2, №58. – С. 40 – 44.

9. Кузьмин И. В. Исследование микроциркуляции в стенке мочевого пузыря у женщин с диабетической цистопатией / И. В. Кузьмин, М. Н. Слесаревская, Н. О. Шабудина // Урологические ведомости. – 2012. – Т. 2, № 3. – С. 14 – 17.

10. Кузьмин И. В. Патогенетические основы развития диабетической цистопатии / И. В. Кузьмин, Н. О. Шабудина // Экспериментальная и клиническая урология. – 2014. – № 4. – С. 92 – 98.

11. Матківський Р. М. Морфологія сідничого нерва та його мікроциркуляторного русла в нормі та при експериментальному цукровому діабеті: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед наук : спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / Р. М. Матківський. – Вінниця, 2010. – 19 с.

12. Орловский М. А. Экспериментальные исследования сахарного диабета 1 типа: причины меж и внутривидовых к диабетогенным факторам (обзор литературы и собственных исследований) / М. А. Орловский // Журнал АМН України. – 2006. – Т. 12, № 2. – С. 255 – 268.

13. Патологія: 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.

14. Покотило П. Б. Ангіоархітектоніка нирки щура в нормі та при експериментальному цукровому діабеті : автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед наук : спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / П. Б. Покотило. – Львів, 2013. – 19 с.

15. 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.

16. Согуйко Ю. Р. Морфологічні особливості структури печінки в нормі та при експериментальній діабетичній гіперглікемії: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед наук : спец. 14.03.01 «Нормальна анатомія» / Ю. Р. Согуйко. – Львів, 2014. – 19 с.

17. Эндотелиальная дисфункция в развитии диабетической кардиомиопатии у больных сахарным диабетом 1 типа / Ю. Б. Бельчина, Л. К. Соколова, Н. Д. Тронько [и др.] // Эндокринология. – 2013. – Т. 18, № 1. – С. 44 – 49.

18. Шабудина Н. О. Особенности уродинамических нарушений у больных с диабетической цистопатией / Н. О. Шабудина, И. В. Кузьмин, А. С. Аль-Шукри // Медицинский вестник Башкортостана. – 2013. – Т. 8, № 2. – С. 168 – 172.

19. Alves C. Autonomic bladder dysfunction in an adolescent with type 1 diabetes / C. Alves, M. M. Sobral // J. Pediatr. Endocrinol. Metab. – 2010. – Vol. 23, №4 – P. 401 – 402.

20. Brown J. S. Diabetic cystopathy – What does it mean? / J. S. Brown // J. Urology. – 2009. – Vol. 181, № 1. – P. 13 – 14.

21. Carmines P. K. The renal vascular response to diabetes / P. K. Carmines // Cur. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2010. – Vol. 19, № 1. – P. 85 – 90.

22. Diabetes mellitus is associated with low secretion rates of immunoglobulin a in saliva / J. Oikawa, S. Ukawa, H. Ohira [et al.] // J. Epidemiol. – 2015. – Vol. 25, № 7. – P. 470 – 474.

23. Diabetic cystopathy: A review / Z. Yuan, Z. Tang, C. He, W. Tang // J. of Diabetes. 6 2015. 6 Vol. 7. 6 P. 442 – 447.

24. Diabetic cystopathy: do we recognise this in our patients? / B. Jose, E. Karampini, M. Pucci [et al.] // Pract. Diab. Int. – 2011. – Vol. 28, №3. – P. 129 – 131.

25. Effects of streptozotocin-induced diabetes on bladder and erectile (dys)function in the same rat in vivo / G. J. Christ, Y. Hsieh, W. Zhao [et al.] // BJU International. – 2006. – № 97. – P. 1076 – 1082.

26. Ellenbroek J. H. A systematic review of urinary bladder hypertrophy in experimental diabetes: Part 2. Comparison of animal models and functional consequences / J. H. Ellenbroek, E. A. Inan, M. C. Michel // Neurourology and Urodynamics. 6 2018. 6 July. 6 P. 1 – 15.

27. Etuk E. U. Animals models for studying diabetes mellitus / E. U. Etuk // Agric. Bio. J. N. Am. – 2010. – Vol. 1, № 2. – P. 130 – 134.

28. Forbes J. M. Mechanisms of diabetic complications / J. M. Forbes, M. E. Cooper // Physiol. R. – 2013. – Vol. 93, № 1. – P. 137 – 188.

29. Fowler M. J. Microvascular and macrovascular complications of diabetes / M. J. Fowler // Clin. Diabetes. – 2011. – Vol. 29, № 3. – P. 116 – 122.

30. Functional and Morphological Alterations of the Urinary Bladder in Type 2 Diabetic FVB^{db/db} Mice / L. Wu, X. Zhang, N. Xiao [et al.] // J Diabetes Complications. 6 2016. 6 Vol. 30, № 5. 6 P. 778 – 785.

31. Gomez C. S. Bladder dysfunction in patients with diabetes / C. S. Gomez, P. Kanagarajah, A. E. Gousse // Curr. Urol. Rep. – 2011. – Vol. 12, № 6. – P. 419 – 426.

32. Hill S. R. Diabetes mellitus and female lower urinary tract symptoms: a review / S. R. Hill, A. M. Fayyad, G. R. Jones // Neuro-urol. Urodynam. – 2008. – № 27. – P. 362 – 368.

33. Impact of diabetes mellitus on bladder uroepithelial cells / A. T. Hanna-Mitchell, G. W. Ruiz, F. Danechgarri [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2013. – Vol. 304, № 2. – P. 84 – 93.

34. Kotyk T. Features of ultrastructural restructuring of hemocapillaries of the submandibular gland in rats in case of diabetes mellitus / T. Kotyk // J. Educ. Health Sport. – 2015. – Vol. 5, № 10. – P. 284 – 290.

35. Lenzen S. The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes / S. Lenzen // Diabetologia. – 2008. – Vol. 51, № 2. – P. 216 – 226.

36. Long term evaluation of functional and morphological bladder alterations on alloxan-induced diabetes and aging. Experimental study in rats / A. A. Rodrigues, H. J. Suaid, S. J. Tucci [et al.] // Acta Cirurgica Brasileira. – 2008. – Vol. 23 (Suppl. 1). – P. 53 – 58.

37. Michel M. C. Are blood vessels a target to treat lower urinary tract dysfunction? / M. C. Michel, R. Chess-Williams, S. S. Hegde // Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol. – 2015. – Vol. 388, № 7. – P. 687 – 694.

38. R Core Team R: a language and environment for statistical computing / R Core Team. — Vienna, Austria : R Foundation for Statistical Computing, 2015.

39. 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.

40. 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 [et al.] // Diabetes Res. Clin. Pract. – 2007. – Vol. 78, № 1. – P. 42 – 50.

41. Tissue Specific Dysregulated Protein Subnetworks in Type 2 Diabetic Bladder Urothelium and Detrusor Muscle / S. E. Tomechko, L. Guiming, T. Mingfang [et al.] // Molecular & Cellular Proteomics. – 2015. – Vol. 14, № 3. – P. 635 – 645.

42. Type I diabetes in the BB rat: a polygenic disease / R. Wallis, K. Wang, L. Marandi [et al.] // Diabetes. – 2009. – Vol. 58, № 12. – P. 1201 – 1215.

43. Ultrastructural features of retinal capillary basement membrane thickening in diabetic swine / S. E. Lee, W. Ma, E. M. Rattigan [et al.] // Ultrastruct. Pathol. – 2010. – Vol. 34, № 1. – P. 35 – 41.

44. Urodynamic profile of diabetic patients with lower urinary tract symptoms: association of diabetic cystopathy with autonomic and peripheral neuropathy / R. Bansal, M.M. Agarwal, M. Modi [et al.] // Urology. – 2011. – Vol. 77, № 3. – P. 699 – 705.

45. Vojtkov J. Diabetic microangiopathy – etiopathogenesis, new possibilities in diagnostics and management / J. Vojtkov, M. iljakov, P. Bbnov in // Microangiopathy. – InTech, 2012. – P. 37 – 66.

46. Wang Y. Novel insights into development of diabetic bladder disorder provided by metabolomic analysis of the rat nondiabetic and diabetic detrusor and urothelial layer / Y. Wang, G. G. Deng, K. P. Davies // Am J. Physiol Endocrinol Metab. - 2016. - Vol. 311, № 2. - P. 471 – 479.

N.S. Tokaruk, A.O. Yurakh³, I.V. Pukach, H.Yu. Yurakh¹, A.S. Dmytrenko²

Reorganization of Intraorganic Blood Vessels of the Bladder in Experimental Diabetes Mellitus

Department of Human Anatomy, Department of Histology¹, Department of Physical Education and Health²

SHEI «Ivano-Frankivsk National Medical University»

Department of endoscopic urology and lithotripsy

GA «Institute of Urology of National Academy of Medical Sciences of Ukraine»³

Email: pukachilona9@gmail.com

Abstract. Objective: To give histologic, morphometric and ultrastructural characteristics of intraorganic hemovessels of the urinary bladder of rats at the stages of streptozotocin diabetes.

Material and methods.

There were used 70 Wistar male rats; diabetes mellitus was modeled with streptozotocin (60 mg / kg of body weight); material was taken on 14, 28, 42, 56 and 70-th day of experiment; histological, morphometric

and electron microscopic research was performed.

Results

The microscopic, morphometric and ultrastructural peculiarities of transformation of intraorganic blood vessels of rats' bladder during streptozotocin diabetes were detected.

Conclusions:

1) the bladder diabetic microangiopathy is nonspecific process, the specificity of which is determined by the degree of expressiveness of vascular disorders which are characterized by these: a) the change of arteriolar vascular tone manifesting itself initially by dilatation, then by decrease of the lumen, then by secondary expansion; b) reconstruction of hemocapillar basal membrane, which becomes thicker 3.22-fold by the end of the experiment, disorganized and lamellar; c) blood rheological disturbances expressed in sludges in particular venules on the 14th day of experiment, on the 28th – in most venules, on the 42nd – also in capillaries, on the 56-70-th generalized sludge syndrome of all bladder layers appears; 2) diabetic angiopathy is accompanied with swelling of different genesis: interstitial one increases till the 28th day of experiment, since the 42nd it decreases; since the 42nd day plasma percolation of perivascular connective tissue increases; swelling of endotheliocytes appears on the 28-42th day of diabetes.

Key words: *urinary bladder, intraorganic blood vessels, microcirculation, streptozotocin diabetes.*

Надійшла: 03.12.2018

Завершено рецензування: 10.12.2018

Прийнята до друку: 13.12.2018