



ДИАБЕТ МАТЕРИ ПРИВОДИТ К НАРУШЕНИЮ СТРУКТУРНОЙ ОРГАНИЗАЦИИ КАРДИОМИОЦИТОВ ПОТОМСТВА В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ Завьялов С.Н.

Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия, e-mail: chegresssss@mail.ru

Для цитирования:

Завьялов С.Н. Сахарный диабет матери приводит к нарушению структурной организации кардиомиоцитов потомства в постнатальном онтогенезе. Морфологические ведомости. 2023;31(3):780. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(3\).780](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(3).780)

Резюме. Нередко у женщин с сахарным диабетом рождаются дети с диабетической фетопатией для которой характерна высокая частота дефектов развития сердечно-сосудистой системы. Целью исследования явился экспериментальный анализ структурно-функциональных особенностей сократительных кардиомиоцитов левого желудочка взрослого 70-дневного потомства, полученного от матерей с индуцированным до наступления беременности сахарным диабетом I типа. Сахарный диабет моделировали у взрослых половозрелых самок лабораторных крыс с помощью стрептозоцина. Гистологическому исследованию подвергали верхушку стенки левого желудочка их половозрелого потомства. Контрольной группой служили животные, полученные от матерей с неосложненной физиологической беременностью. В ходе исследования было установлено, что у опытных животных имеет место снижение удельной площади паренхимы миокарда левого желудочка с одновременным увеличением площади стромы, уменьшение числа сократительных кардиомиоцитов и их ядерно-цитоплазматического отношения, существенное снижение содержания двуядерных кардиомиоцитов и рост накопления в них гликогена. Полученные результаты позволяют сделать заключение о том, что экспериментальный сахарный диабет I типа беременных самок лабораторных крыс обуславливает нарушение структурно-функционального становления сократительного аппарата сердца их потомства и приводит к стойким структурным нарушениям миокарда в отдаленном периоде постнатального онтогенеза.

Ключевые слова: беременность, сахарный диабет, потомство, развитие сердца, кардиомиоциты, крысы

Статья поступила в редакцию 3 февраля 2023

Статья принята к публикации 6 марта 2023

MATERNAL DIABETES LEADS TO VIOLATION OF THE STRUCTURAL ORGANIZATION OF OFFSPRING CARDIOMYOCYTES IN POSTNATAL ONTOGENESIS Zav'yalov SN

South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia, e-mail: chegresssss@mail.ru

For the citation:

Zav'yalov SN. Maternal diabetes leads to violation of the structural organization of offspring cardiomyocytes in postnatal ontogenesis. Morphologicheskie Vedomosti – Morphological newsletter. 2023;31(3):780. [https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31\(3\).780](https://doi.org/10.20340/mv-mn.2023.31(3).780)

Summary. Often, women with diabetes mellitus give birth to children with diabetic fetopathy, which is characterized by a high incidence of defects in the development of the cardiovascular system. The aim of the study was an experimental analysis of the structural and functional features of the contractile cardiomyocytes of the left ventricle of 70-day-old adult offspring obtained from mothers with type I diabetes mellitus induced before pregnancy. Diabetes mellitus was modeled in adult sexually mature female rats using streptozotocin. The apex of the wall of the left ventricle of their sexually mature offspring was subjected to histological examination. The control group was animals obtained from mothers with uncomplicated physiological pregnancy. During the study, it was found that in experimental animals there is a decrease in the specific area of the parenchyma of the left ventricular myocardium with a simultaneous increase in the area of the stroma, a decrease in the number of contractile cardiomyocytes and their nuclear- cytoplasmic ratio, a significant decrease in the content of binuclear cardiomyocytes and the increase of accumulation of glycogen in them. The results obtained allow us to conclude that experimental type I diabetes mellitus in pregnant female laboratory rats causes a violation of the structural and functional formation of the contractile apparatus of the heart of their offspring and leads to persistent structural myocardial disorders in the late period of postnatal ontogenesis.

Keywords: pregnancy, diabetes mellitus, offspring, heart development, cardiomyocytes, rats

Article received 3 February 2023

Article accepted 6 March 2023

Введение. Актуальность настоящего исследования обусловлена, прежде всего, ростом заболеваемости сахарным диабетом, в том числе среди женщин фертильного возраста [1–3]. Многочисленными клиническими наблюдениями показано, что сахарный диабет матери оказывает неблагоприятное влияние на течение бе-

ременности и родов, а также на развитие и состояние плода [4–7]. У таких женщин часто рождаются дети с признаками поражения почек, мозга, с кишечными аномалиями, отмечается перинатальная смертность плода, в 5 раз чаще рождаются дети с пороками сердечно-сосудистой системы [8–10]. В то же время остается недо-

статочно изученным влияние сахарного диабета матери I типа на морфофункциональное становление сердечно-сосудистой системы плода.

Целью исследования явился анализ особенностей морфофункционального состояния сократительных кардиомиоцитов левого желудочка половозрелого потомства матерей с экспериментальным сахарным диабетом I типа.

Материалы и методы исследования. Работа с лабораторными животными проводилась в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или иных научных целях от 18.03.1986 г. Все исследуемые животные содержались в стандартных условиях экспериментально-биологической клиники (виварии) Южно-Уральского государственного медицинского университета. Эвтаназия животных проводилась методом декапитации под эфирным наркозом. Работа одобрена локальным этическим комитетом. Исследования проведены на белых лабораторных крысах самках линии Wistar и их половозрелом потомстве. У взрослых самок воспроизводили стрептозоциновый сахарный диабет I типа. Препарат вводили до беременности трижды с интервалом 7 суток по 20–25 мг/кг массы [11]. О развитии сахарного диабета свидетельствовал повышенный уровень содержания глюкозы в плазме крови ($32,56 \pm 2,44$ ммоль/л), сохранявшийся в течение более чем 3-х месяцев. Через 1 неделю после последней инъекции самок подсаживали к интактным самцам. Объектом исследования явилось потомство самок крыс с индуцированным до наступления беременности экспериментальным сахарным диабетом I типа на 70-е сутки постнатальной жизни (опытная группа). Эту группу составили 20 крысят из 20 пометов, группу сравнения (контрольную группу) составили 20 новорожденных крысят из 20 пометов интактных крыс. Обе группы были представлены только самцами. Гистологическому исследованию подвергали серийные срезы верхушки левого желудочка, окрашенные гематоксилином и эозином. На препаратах производили оценку содержания сократительных кардиомиоцитов в единице условной площади, а также

площади их цитоплазмы и ядер с последующим подсчетом ядерно-цитоплазматического отношения клеток. Кроме того, проводился подсчет числа двуядерных кардиомиоцитов. Для определения среднего гистохимического коэффициента, отражающего насыщенность сократительных кардиомиоцитов левого желудочка гранулярным гликогеном, гистологические срезы окрашивались реактивом Шиффа по Мак-Манусу. Измерение морфометрических показателей проводили с использованием программно-аппаратного комплекса «Видео Тест – Морфология 5.0». Статистическую обработку данных производили в виде переменных, представленных в виде медианы с интерквартильным размахом. Учитывая небольшую выборку животных, достоверность полученных результатов определялась при помощи непараметрического критерия Манна-Уитни. Результаты считали статистически значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследования и обсуждение. Прежде всего, нами установлено, что у половозрелого потомства самок крыс с экспериментальным сахарным диабетом I типа имеет место уменьшение удельной площади паренхимы левого желудочка. Этот показатель составил $85,9\%$ ($84,8\% \div 86,7\%$) в контрольной группе и $84,4\%$ ($83,9\% \div 84,9\%$) у опытных животных ($p < 0,001$). При этом удельная площадь соединительнотканного компонента миокарда верхушки левого желудочка у опытных животных статистически значимо увеличилась на $1,82\%$ по сравнению с животными, родившимися от интактных самок ($p < 0,002$). Значительных статистически значимых изменений в общем содержании сократительных кардиомиоцитов у животных контрольной и опытной групп нам установить не удалось. Этот показатель был равен $27,9\%$ ($26,4\% \div 28,7\%$) в контроле и 27% ($26,4\% \div 27,6\%$) в опыте ($p < 0,06$). Однако обращает на себя внимание тот факт, что сократительные кардиомиоциты левого желудочка половозрелых крыс, полученных от матерей со стрептозоциновым сахарным диабетом I типа, имели ярко выраженные признаки гипертрофии. Так, площадь последних составила 783 мкм^2 ($733 \div 835 \text{ мкм}^2$), что на 55 мкм^2 больше, чем площадь рабо-

чих кардиомиоцитов миокарда левого желудочка крыс контрольной группы ($p<0,005$). Более того, нами было установлено, что столь значимое отличие площади сократительных клеток миокарда обусловлено в первую очередь увеличением площади их цитоплазмы. У 70-дневных животных опытной группы этот показатель был равен 753 мкм^2 ($706\pm 807 \text{ мкм}^2$), у животных группы сравнения всего 701 мкм^2 ($638\pm 731 \text{ мкм}^2$, $p<0,005$). Площадь ядер при этом оставалась практически неизменной. Вышеуказанные факты обусловили изменение ядерно-цитоплазматического отношения сократительных кардиомиоцитов. Так, если у интактных крыс исследуемый показатель был равен $0,040$ ($0,038\pm 0,043$), то у крыс опытной группы ядерно-цитоплазматическое отношение сократительных кардиомиоцитов составило всего $0,038$ ($0,036\pm 0,4$, $p<0,04$). Значительное снижение этого показателя говорит о выраженных функциональных перестройках в сократительных клетках миокарда. Более того, это находит свое подтверждение на светооптическом уровне исследования, на котором нами было показано увеличение доли кардиомиоцитов с вакуолизированной цитоплазмой, а также клеток с признаками отека, проявляющимся в виде диффузных участков разрыхления и просветления цитоплазмы. Такие особенности цитофизиологии рабочих кардиомиоцитов миокарда левого желудочка 70-дневного потомства свидетельствуют о том, что негативное влияние экспериментального сахарного диабета материнского организма на морфофункциональное становление сократительного аппарата сердца носит значительный и, главное, стойкий характер.

Еще одним доказательством вышеуказанного является изменение количества доли двуядерных кардиомиоцитов, а также повышение уровня среднего гистохимического коэффициента содержания гликогена. Прежде всего, нами установлено, что у животных интактной группы количество двуядерных кардиомиоцитов оказалось равным $93,3\%$ ($91,6\pm 94\%$). При этом содержание этих клеток у опытных крыс в стенке левого желудочка оказалось достоверно сниженным на $3,02\%$ и составило $90,3\%$ ($88,8\pm 92,7\%$, $p<0,005$). В свою очередь исследование содержания гликогена позволило

установить статистически значимое увеличение среднего гистохимического показателя PAS-реакции в опыте до уровня – $2,64$ ($2,52\pm 2,7$), в то время как у интактных животных исследуемый показатель составил всего $2,44$ единицы ($2,4\pm 2,62$) ($p<0,010$). Столь резкое увеличение содержания гранул гликогена в цитоплазме кардиомиоцитов левого желудочка половозрелых крыс, полученных от матерей со стрептозоциновым сахарным диабетом I типа, может свидетельствовать о избыточном его отложении или незначительном расходе этого энергетического субстрата.

Анализируя полученные результаты и основываясь на данных литературы, можно предположить, что в основе выявленных нарушений структуры сократительных кардиомиоцитов сердца потомства матерей с экспериментальным сахарным диабетом I типа лежит гипергликемия и гиперкетонемия материнского организма [12-13]. Глюкоза и кетоновые тела в избыточной концентрации беспрепятственно проникают сквозь гемато-плацентарный барьер и тем самым обуславливают гипергликемию и гиперкетонемию в развивающемся организме [14]. Наличие избыточного уровня кетоновых тел в крови у эмбриона и плода само по себе является фактором, приводящим к целому комплексу нарушений со стороны практически всех систем жизнеобеспечения, а гипергликемия, в свою очередь, приводит к компенсаторному размножению инсулоцитов островков Лангерганса и, как следствие, гиперинсулиемии [15-18]. К моменту рождения плода, когда происходит отслоение плаценты и глюкоза более не поступает из материнского организма, гиперинсулиемия обуславливает возникновение резкого снижения уровня глюкозы в крови новорожденного, что, по мнению многих авторов, является одним из ключевых признаков возникновения нарушений со стороны сердечно-сосудистой системы [19].

Заключение. Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты позволяют сделать заключение о том, что экспериментальный сахарный диабет I типа матери обуславливает нарушение морфофункционального становления сократительных кардиомиоци-

тов левого желудочка половозрелого потомства, что находит свое отражение в

стойких изменениях цитофизиологии и морфологии этих клеток.

Литература References

1. Kozhevnikova SA, Budnevsky AV, Ovsyannikov ES i dr. Khronicheskaya obstruktsionnaya bolezni' legkikh i sakharny diabet: vzglyad na epidemiologiyu, patogeneticheskie mekhanizmy, lechenie. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. 2016;4(60):122–127. In Russian
2. Dedov II, Shestavova MV. Sakharny diabet: diagnostika, lechenie, profilaktika. Moskva: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011.- 808s. In Russian
3. Markova TN, Solov'yova YA, Pechenkina AV, Gorshkova AV. Sakharny diabet i beremennost': klinicheskie sluchai iz praktiki vracha-endokrinologa. Lechashchiy vrach. 2020;12:30–34. In Russian. DOI: 10.26295/OS.2020.96.34.006
4. Vityazeva II, Bogolyubov SV. Besplodny brak i vspomogatel'nye reproduktivnye tekhnologii pri sakharnom diabete. Sakharny diabet: ostrye i khronicheskie oslozheniya. Moskva: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011.- S. 410–431. In Russian
5. Shestakov MV, Severina AS, Dedov II. Giperglikemiya kak faktor riska sosudistykh oslozheniy diabeta. Sakharny diabet: ostrye i khronicheskie oslozheniya. Moskva: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011.- S. 59–81. In Russian
6. Dedov II, Shestavova MV. Sakharny diabet: ostrye i khronicheskie oslozheniya. Moskva: Meditsinskoe informatsionnoe agentstvo, 2011.- 408s. In Russian
7. Nikonova LV, Tishkovsky SV, Gadomskaya VI i dr. Sakharny diabet i beremennost'. Chast' II. Tehenie, taktika vedeniya patsientov. Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta. 2017;4(15):368–374. In Russian. DOI: 10.25298/2221-8785-2017-15-4-368-374
8. Piter-Kharmel E, Matur R. Sakharny diabet: diagnostika i lechenie. Moskva: Praktika, 2008.- 496s. In Russian
9. Mishchenko OI, Kryukov PM, Mozes KB i dr. Diabeticheskaya fetopatiya – patogenez, prognozirovanie, perinatal'nye i neonatal'nye iskhody. Mat' i ditya v Kuzbasse. 2020;1(80):4–9. In Russian. DOI: 10.24411/2686-7338-2020-10002
10. Samoshkina ES, Mukhina LY, Yaroslavtseva AV, Shirokova AA. Sostoyanie zdorov'ya novorozhdennykh detey, rozhdennykh ot materey s sakharnym diabetom. Sovremennye problemy nauki i obrazovaniya. 2022;(4):94. In Russian. DOI: 10.17513/spno.31893
11. Pozdnyakov OM, Kobozeva LP, Michunskaya AB i dr. Diabeticheskie oslozheniya u kryis pri dlitel'nykh srokakh modelirovaniya sakharnogo diabeta 1-go tipa. Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya. 2007;4:21–25. In Russian
12. Mitanchez D. Fetal and neonatal complications of gestational diabetes: perinatal mortality, congenital malformations, macrosomia, shoulder dystocia, birth injuries, neonatal outcomes. Journal de Gynecologie, Obstetrique et Biologie de la Reproduction. 2010;39(8 Suppl 2):189–199. DOI: 10.1016/S0368-2315(10)70046-6
13. Potin VV, Borovik NV, Tiselko AV. Insulinoterapiya bol'nykh sakharnym diabetom 1 tipa vo vremya beremennosti. Diabetes mellitus. 2009;12(1):39–41. In Russian. DOI: 10.34883/PI.2021.11.2.009
14. Kapustin RV, Onopriyuk AA, Arzhanova ON. Patofiziologiya platsenty i ploda pri sakharnom diabete. Zhurnal akusherstva i zhenskikh bolezney. 2018;6(67):79–92. In Russian
15. Bets OG. Makrosomiya, gigoplikiya, fiziologicheskaya nezrelost' kak proyavlenie diabeticheskoy fetopatii u donoshennykh novorozhdennykh. Regionalny vestnik. 2020;15(54):6–8. In Russian
16. Demidova TY, Ushanova FO. Patofiziologicheskie aspekty razvitiya gestatsionnogo sakharnogo diabeta. Meditsinskoe obozrenie. 2019;3(10):86–91. In Russian
17. Dedov II, Shestakova MV, Mayorov AY i dr. Algoritmy spetsializirovannoy meditsinskoy pomoshchi bol'nym sakharnym diabetom. Sakharny diabet. 2021;24(15):1–148. In Russian. DOI: 10.14341/DM12802
18. Sirotina ZV. Nekotorye aspekty neonatal'noy kardiologii. Zdravookhranenie Dal'nego Vostoka. 2017;3(73):80–94. In Russian
19. Sacks DA. The use of pharmacotherapy in pregnancies with suspected diabetic fetopathy. J Matern Fetal Neonatal Medicine. 2012;25(1):45–49. DOI: 10.3109/14767058.2012.626929

Автор заявляет об отсутствии каких-либо конфликтов интересов при планировании, выполнении, финансировании и использовании результатов настоящего исследования

The author declares that he have no any conflicts of interest in the planning, implementation, financing and use of the results of this study

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ

Завьялов Сергей Николаевич, ассистент кафедры гистологии, эмбриологии и цитологии, Южно-Уральский государственный медицинский университет, Челябинск, Россия;
e-mail: chegressss@mail.ru

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Sergey N. Zav'yalov, Assistant of the Department of Histology, Embryology and Cytology of the South Ural State Medical University, Chelyabinsk, Russia;
e-mail: chegressss@mail.ru