

О. В. Ткачук, М. Р. Хара*, С. С. Ткачук, М. В. Дікал***, М. В. Сторожук****, В. Д. Сорохан*****, М. Д. Перепелюк*******

*Кафедри анестезіології та реаніматології (зав. – проф. В. М. Коновчук) закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці; *патологічної фізіології (зав. – проф. О. В. Денефіль) закладу вищої освіти Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль; **фізіології імені Я. Д. Кіришенблата (зав. – проф. С. С. Ткачук); ***біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії (зав. – доц. Н. П. Григор'єва); ****дерматовенерології (зав. – проф. О. І. Денисенко); *****інфекційних хвороб та епідеміології (зав. – проф. В. Д. Москалюк) *****патологічної фізіології (зав. – проф. Ю. Є. Роговий) закладу вищої освіти Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці*

ГІСТОЛОГІЧНА ТА УЛЬТРАСТРУКТУРНА ХАРАКТЕРИСТИКА СУДИН МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ, УСКЛАДНЕНИМ ГОСТРИМ ПОРУШЕННЯМ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВОТОКУ В БАСЕЙНІ СОННИХ АРТЕРІЙ

Резюме. Відомо, що ризик серцевих захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) у 2-3 рази вищий, ніж у загальній популяції. Тяжкі серцево-судинні ускладнення (ССУ) вважають основними причинами смерті пацієнтів із ЦД. Крім ЦД до появи ССУ призводять гострі ішемічні інсульти («синдром інсульту та серця»). У хворих на ЦД ішемічні інсульти трапляються у 2-6 разів частіше порівняно з особами без діабету, тому слід очікувати, що така поєднана патологія може поглиблювати структурно-функціональні зміни міокарда та його судинного русла, однак це питання залишається практично недослідженим.

Мета роботи. Встановити гістологічні та ультраструктурні еквіваленти пошкодження судин міокарда лівого шлуночка при ускладненні цукрового діабету гострим порушенням церебрального кровообігу.

Матеріал і методи. ЦД моделювали однократним внутрішньочеревним уведенням стрептозоточину (Sigma, США, 60 мг/кг маси тіла) двомісячним щурам. У шестимісячних щурів контрольної групи та тварин із ЦД із рівнем глікемії вище 10 ммоль/л здійснювали 20-хвилинну оклюзію обох сонних артерій із наступним відновленням кровотоку. На 12-ту добу посішемічного періоду після евтаназії забирали міокард лівого шлуночка, фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну й після відповідної гістологічної проводки заливали в парафін, робили гістологічні зрізи завтовшки 10-15 мкм, зафарбовували їх гематоксиліном і еозином та за допомогою світлооптичного мікроскопа Біолам Ломо С11 вивчали гістологічну будову гемокапілярів. Для електронно-оптичних досліджень міокард упродовж години фіксували у 2,5% розчині глютаральдегіду (рН 7,3-7,4), після передбаченої методикою проводки заливали в суміш епоксидних смол і аралдиту. На ультрамікротомі УМПТ-7 готували ультратонкі зрізи, забарвлювали 1% водним розчином уранілацетату, контрастували цитратом свинцю та за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К вивчали електроннопрозорість, форму і структуру гемокапілярів. Усі дослідження проводили з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р., Директиви ЄЕС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Результати. Гістологічні дослідження встановили глибокі порушення структурної організації артерій, артеріол та вен міокарда лівого шлуночка як при ЦД, так і після ішемії-реперфузії головного мозку. Ці порушення стосуються всіх шарів судинної стінки: ендотеліоцитів, середньої гладком'язової оболонки, адвентиції, а також периваскулярних ділянок. Індекс Вогенворта артерій та артеріол достовірно збільшений порівняно з показниками тварин групи контролю приблизно в однаковій мірі при обох змодельованих станах. Найбільш глибокі порушення структурної організації судин міокарда лівого шлуночка, які призвели до порушення кровопостачання стінки серця, виявлено при ускладненні ЦД ішемією-реперфузією головного мозку. Це підтверджено морфометрично: індекс Вогенворта артерій збільшений на 63% відносно по-

казника норми, на 15 і 25% – стосовно параметрів при окремо модельованих діабеті та ішемії-реперфузії відповідно ($p < 0,01$), що свідчить про адитивний ефект поєднаної патології. Електронно-мікроскопічно в гемокапілярах міокарда лівого шлуночка щурів із ЦД та ішемічно-реперфузійним ушкодженням головного мозку встановлено порушення товщини базальної мембрани, нечіткість ядерних мембран із глибокими інвагінаціями каріолеми, зменшення кількості ядерних пор, що засвідчує низьку функціональну активність ядер ендотеліоцитів; у цитоплазмі – мала кількість органел та піноцитозних пухирців і кавеол, що відображає порушення транскапілярного обміну. Найбільш чисельними та суттєвими описані зміни гемокапілярів міокарда виявлено при ускладненні ЦД каротидною ішемією-реперфузією.

Висновки. Цукровий діабет та ішемія-реперфузія головного мозку спричиняють глибоку гістологічну та субмікроскопічну дезорганізацію структурних компонентів артерій, артеріол та вен міокарда лівого шлуночка, що засвідчує порушення транскапілярного обміну. Найбільш чисельними та суттєвими зміни гемокапілярів міокарда виявлено при ускладненні ЦД ішемією-реперфузією.

Ключові слова: цукровий діабет, ішемія-реперфузія головного мозку, судини міокарда лівого шлуночка.

Клінічні спостереження засвідчують, що ризик серцевих захворювань у пацієнтів із цукровим діабетом (ЦД) у 2-3 рази вищий, ніж у загальній популяції [1, 2]. Тяжкі серцево-судинні ускладнення (ССУ) вважають основними причинами смерті у пацієнтів із діабетом, причому найпоширенішим видом ССУ є діабетична кардіоміопатія (ДКМП) [3-4]. Метаболічні порушення при ДКМП стають причиною генерування субстратів та індукторів/тригерів загибелі кардіоміоцитів, а також активують сигнальні молекули, що прискорюють розвиток ДКМП та її перехід у серцеву недостатність [3-6]. Саме ДКМП є тим ССУ, на яке припадає буквально понад 80% смертей від діабету [7]. Хоча ДКМП є поширеним явищем, його клінічна діагностика досить складна, оскільки для розвитку явної ДКМП потрібні роки. Тому значна увага надається експериментальним дослідженням патогенезу ДКМП, які дали змогу продемонструвати, що морфологічними еквівалентами діабетичного серця є інтерстиційний фіброз і гіпертрофія міоцитів [9]. Доведено, що основним механізмом пошкодження міокарда при діабеті є глікозилювання білків, у тому числі і судинного русла міокарда [3, 6]. Внаслідок цього відбувається потовщення базальної мембрани судин, зниження щільності капілярів, підвищення їх проникності, збільшення позаклітинного простору [5, 6].

Крім ЦД до появи ССУ призводять нейрокардіогенні механізми, що мають місце після інсульту. Тяжкі ССУ виникають у 10-20% пацієнтів упродовж перших кількох днів після інсульту, запускаючи континуум порушень [10, 11]. Гострий ішемічний інсульт може призвести до різних серцевих ускладнень, відомих як «синдром інсульту та серця», який включає пошкодження міокарда, гострий коронарний синдром, дисфункцію лівого шлуночка, аритмії та навіть раптову серцеву смерть [12, 13].

«Синдром інсульту та серця» відображає інтегровану концептуальну основу, яка узагальнює

нейрокардіогенні механізми, що призводять до цих серцевих подій після інсульту. Локальні церебральні та системні медіатори, які спричиняють вегетативну дисфункцію та посилення запалення, можуть призвести до змін метаболізму кардіоміоцитів, порушення регуляції тканинних популяцій лейкоцитів та мікросудинних змін [12-14].

Судинні та метаболічні порушення при ЦД створюють підґрунтя для розвитку ішемії головного мозку, тому не дивно, що у хворих на ЦД гострі порушення церебрального кровотоку ішемічного генезу трапляються у 2-6 разів частіше порівняно з подібними показниками в осіб того ж віку без порушень вуглеводного обміну [14]. Отже, слід очікувати, що така поєднана патологія може поглиблювати структурно-функціональні зміни міокарда та його судинного русла, однак це питання залишається практично недослідженим.

Мета дослідження: встановити гістологічні та ультраструктурні еквіваленти пошкодження судин міокарда лівого шлуночка при ускладненні цукрового діабету гострим порушенням церебрального кровообігу.

Матеріал і методи. ЦД моделювали однократним внутрішньочеревним уведенням стрептозотоцину (Sigma, США, 60 мг/кг маси тіла) двомісячним щурам [15]. Тривалість діабету – чотири місяці. У шестимісячних щурів контрольної групи та тварин із ЦД із рівнем глікемії вище 10 ммоль/л здійснювали 20-хвилинну оклюзію обох сонних артерій із наступним відновленням кровотоку. Після декапітації під каліпсоловим наркозом на 12-ту добу постішемічного періоду забирали міокард лівого шлуночка, фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну й після відповідної гістологічної проводки заливали в парафін, робили гістологічні зрізи завтовшки 10-15 мкм, зафарбовували їх гематоксиліном і еозином та за допомогою світлооптичного мікроскопа Биолам Ломо С11

вивчали гістологічну будову гемокапілярів. Оцінку функціонального стану судин проводили шляхом розрахунку індекса Вогенворта [16]. Статистичну значимість відмінностей морфометричних показників оцінювали за t-критерієм Стьюдента для незалежних виборок. Дані представлені у вигляді середніх арифметичних та стандартного відхилення.

Для електронно-оптичних досліджень міокард упродовж години фіксували у 2,5% розчині глютаральдегіду (рН 7,3-7,4), перенесли в буферний розчин, промивали впродовж 20-30 хв, здійснювали одноступінчасту фіксацію 1% розчином чотириокису осмію на буфері Міллонга, а потім – дегідратацію в спиртах і ацетоні та заливали в суміш епоксидних смол і аралдиту. На ультрамікромомі УМПТ-7 готували ультратонкі зрізи, забарвлювали 1% водним розчином ураніацетату, контрастували цитратом свинцю [17] та за допомогою електронного мікроскопа ПЕМ-125К вивчали електроннопрозорість, форму і структуру гемокапілярів.

Усі дослідження проводили з дотриманням Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовують в експериментах та інших наукових цілях, від 18.03.1986 р., Директиви ЄС № 609 від 24.11.1986 р. і наказу МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р.

Результати дослідження та їх обговорення.

У щурів із ЦД просвіти артерій лівого шлуночка заповнені аглютинованими клітинами крові. Стінка артеріол склеротично змінена, вистелена несучільним ендотелієм із глибокими інвагінаціями, містить перескорочені гладком'язові клітини, набряклу адвентиційну оболонку. Периваскулярна сполучна тканина набрякла, з розволоknеними фіброзними структурами (рис. 1).

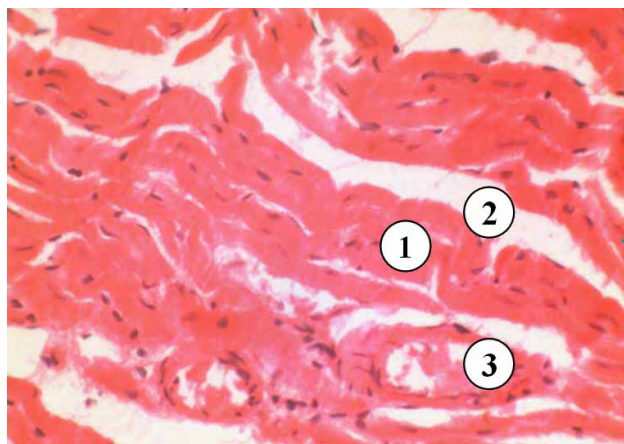


Рис. 1. Гістологічний стан міокарда щура при цукровому діабеті. Хвилясте розташування м'язових волокон (1), набряклі прошарки сполучної тканини (2), склеротично змінена артеріола (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 200х

Індекс Вогенворта артерій достовірно збільшений відносно показників норми в 1,30 раза, а артеріол – у 2 рази ($p < 0,05$). Це зумовлено звуженням просвіту і потовщенням їх стінки. Просвіти вен розширені, зі стазом формених елементів крові. Їх стінка втрачає структурованість; унаслідок набряку ендотелію, часткової десквамації окремих клітин порушена суцільність внутрішньої оболонки. Люменальна поверхня ендотеліальних клітин утворює вип'ячування цитоплазми в просвіт судин.

У міокарді щурів із гострим порушенням мозкового кровотоку артерії кровонаповнені, їх просвіт містить аглютиновані формені елементи крові і фібрилярні структури (рис. 2). Індекс Вогенворта артерій збільшується на 31% ($p < 0,001$), а артеріол – на 126% ($p < 0,001$) відносно норми. Ендотелій має хвилястий вигляд, місцями зруйнований. Набряклі ендотеліоцити з пікнотично зміненими ядрами формують випинання в просвіт судини. Середня оболонка утворена перескороченими гладкими міоцитами з ядрами видовженої форми та інтенсивно оксифільною цитоплазмою. Розширена адвентиція зливається з периваскулярною ділянкою, вона утворена набряклою міжклітинною речовиною і пошкодженими волокнистими структурами сполучної тканини. Деструктивні зміни вен зумовлюють порушення крововідтоку. Просвіти їх значно розширені, заповнені еритроцитами. Стінка вистелена набряклими ендотеліоцитами з пікнотичними ядрами. Потовщена адвентиційна оболонка утворена набряклою сполучною тканиною, наявні значні периваскулярні простори.

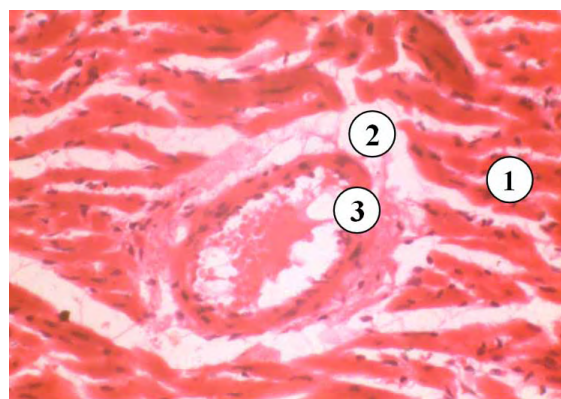


Рис. 2. Морфологічні зміни міокарда при каротидній ішемії. Уцільнені м'язові волокна (1), набрякла сполучна тканина (2), склеротично змінена артерія (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 200х

Найбільш глибокі порушення структурної організації судин міокарда лівого шлуночка виявлено при ускладненні ЦД ішемією-реперфузією головного мозку (рис. 3.) Морфометрично встановлено, що площа судин більша стосовно показника в інтактних тварин (на 24%, $p < 0,001$).

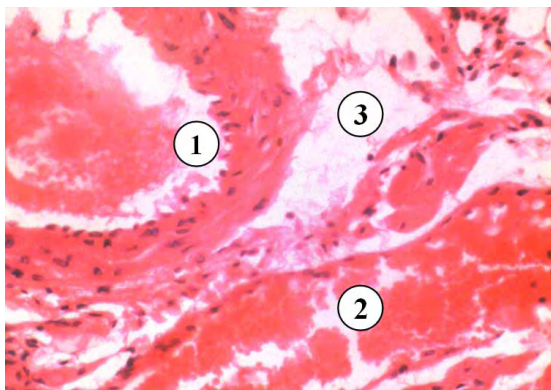


Рис. 3. Гістологічний стан міокарда щура при цукровому діабеті та каротидній ішемії. Артерія (1), розширена вена (2), периваскулярний набряк (3). Забарвлення гематоксиліном і еозином. Зб. 200^x

Виявлено також ознаки порушення кровопостачання стінки серця. Наявні артерії як із розширеним, заповненим елімінованими еритроцитами та іншими форменими елементами крові, так і звуженим просвітом. Значно розширені і кровонаповнені вени, стінка їх витончена. Внутрішня оболонка артерій вистелена місцями несущільним шаром ендотелію, багато ендотеліоцитів – у набряклому стані, вони утворюють випинання в просвіт судин, містять пікнотично змінені ядра. Стінки артерій потовщені внаслідок скорочення гладких міоцитів середньої оболонки і набряку сполучної тканини адвентиційної оболонки. Це підтверджено морфометрично: індекс Вогенворта артерій збільшений

на 63% відносно показника норми, на 15% і 25% – стосовно параметрів при окремо модельованих діабеті та ішемії-реперфузії відповідно ($p < 0,01$), що свідчить про адитивний ефект поєднаної патології. Судини мікроциркуляторного русла міокарда також змінені: стінки артеріол вистелені набряклим ендотелієм із пікнотично ущільненими ядрами.

Електронно-мікроскопічно в міокарді лівого шлуночка щурів із ЦД ядра ендотеліоцитів мають поодинокі, місцями глибокі інвагінації каріолеми. Гетерохроматинові осміофільні ділянки локалізовані вздовж каріолеми, центральна частина каріоплазми електроннопрозора. Ядерні мембрани нечіткі, перинуклеарний простір локально розширений, а ядерні пори виявляються погано. Це свідчить про низьку функціональну активність ядер ендотеліоцитів. На люменальній поверхні ендотеліоцитів мало мікрворсинок, наявні окремі цитоплазматичні випинання. Характерним є невисокий уміст у їх цитоплазмі піноцитозних пухирців і кавеол (рис. 4). Такий стан цитоплазми ендотеліоцитів відображає порушення транскапілярного обміну. Базальна мембрана гемокапілярів нерівномірної товщини, з ділянками потовщень. Інтерстиційний простір збільшений, набряклий, електроннопрозорий, має вакуолеподібні структури, фрагменти фібрил, більшу частину інтерстицію займає аморфний компонент. Спостерігаються деструктивно змінені, подібні до фіброblastів клітини.

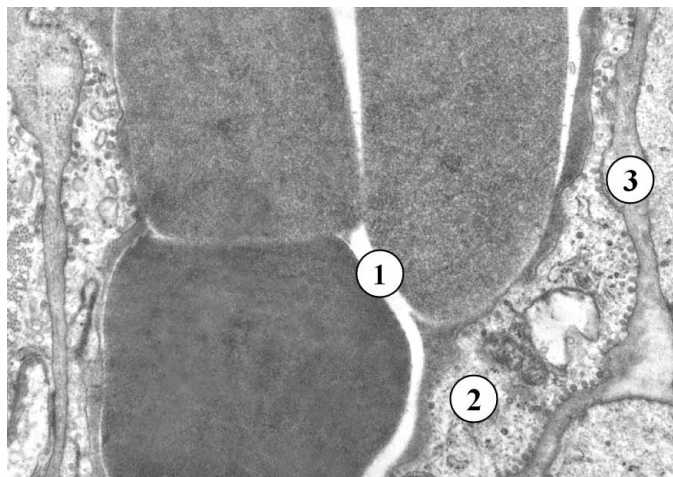


Рис. 4. Фрагмент гемокапіляра міокарда щура при цукровому діабеті. Просвіт капіляра (1), цитоплазма ендотеліоцита (2), базальна мембрана (3). Зб. 10 000^x

У міокарді лівого шлуночка щурів після каротидної ішемії-реперфузії електронномікроскопічно виявлено як широкі, кровонаповнені, заповнені еритроцитами капіляри, так і гемокапіляри зі звуженими просвітами. Цитоплазматична частина ендотеліоцитів набрякла, електроннопрозора, з малою кількістю органел та піноцитозних пухирців.

Парануклеарно наявні окремі гіпертрофовані мітохондрії, що мають просвітлений матрикс і частково редуковані кристи. Невеликі каналці гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерни комплексу Гольджі розширені. Базальна мембрана кровонесних капілярів нерівномірна, має потовщені ділянки, контури її нечіткі (рис. 5).

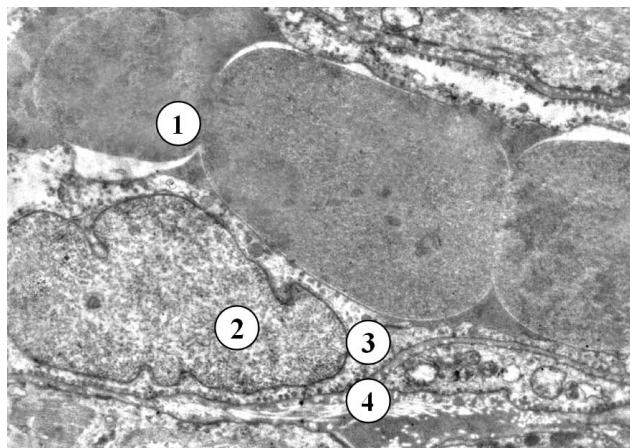


Рис. 5. Фрагмент кровоносного капіляра міокарда щура при каротидній ішемії. Просвіт капіляра (1), ядро (2) і цитоплазма ендотеліоцита (3), базальна мембрана (4). Зб. 9 00^x

Найсуттєвіші субмікроскопічні зміни гемокапілярів міокарда виявлено при ускладненні ЦД каротидною ішемією-реперфузією (рис. 6).

Цитоплазма ендотеліоцитів місцями набрякла, електроннопрозора, в інших ділянках – ущільнена, осміофільна, в ній погано виявляються фенестри.

Порушується цілісність органел, зустрічаються ділянки цитоплазми без органел або з фрагментами мітохондрій та компонентів ендоплазматичної сітки. Мітохондрій мало, їх матрикс осміофільний, кристи частково пошкоджені, погано контуруються. Базальна мембрана місцями потовщена.

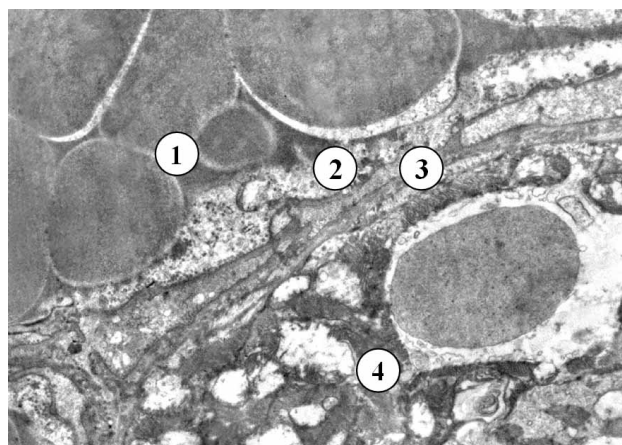


Рис. 6. Субмікроскопічні зміни кровоносного капіляра міокарда щура при ускладненні цукрового діабету каротидною ішемією-реперфузією. Просвіт капіляра з еритроцитами (1), цитоплазматична ділянка ендотеліоцита (2), базальна мембрана (3), саркоплазма кардіоміоцита (4). Зб. 6000^x

Отже, на підставі проведеного дослідження можна стверджувати, що описані в літературі численні сигнальні шляхи, що забезпечують несприятливі наслідки ЦД та ішемії головного мозку для структурно-функціональних змін міокарда [2-5, 10-13], включають також і порушення структури його судинного русла, що може, у свою чергу, поглиблювати існуючі зміни.

Висновки. 1. Цукровий діабет та ішемія-реперфузія головного мозку спричиняють глибоку

гістологічну та субмікроскопічну дезорганізацію структурних компонентів артерій, артеріол та вен міокарда лівого шлуночка, яка засвідчує порушення транскапілярного обміну. 2. Найбільш чисельними та суттєвими зміни гемокапілярів міокарда виявлено при ускладненні цукрового діабету церебральною ішемією-реперфузією.

Перспективи подальших досліджень.

Планується дослідження маркерів клітинної загибелі у серці щурів зазначених експериментальних груп.

Список використаної літератури

1. Tarquini R, Pala L, Brancati S, Vannini G, De Cosmo S, Mazzocchi G, Rotella CM. Clinical Approach to Diabetic Cardiomyopathy: A Review of Human Studies. *Curr Med Chem.* 2018;25(13):1510-24. doi: 10.2174/0929867324666170705111356.

2. Wang LF, Li Q, Wen K, Zhao QH, Zhang YT, Zhao JL, et al. CD38 Deficiency Alleviates Diabetic Cardiomyopathy by Coordinately Inhibiting Pyroptosis and Apoptosis. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2023[cited 2025 Jul 09];24(21):16008. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10650707/pdf/ijms-24-16008.pdf> doi: 10.3390/ijms242116008.
3. Wei J, Zhao Y, Liang H, Du W, Wang L. Preliminary evidence for the presence of multiple forms of cell death in diabetes cardiomyopathy. *Acta Pharm Sin B*. 2022;12(1):1-17. doi: 10.1016/j.apsb.2021.08.026.
4. Cai L, Tan Y, Holland B, Wintergerst K. Diabetic Cardiomyopathy and Cell Death: Focus on Metal-Mediated Cell Death. *Cardiovasc Toxicol*. 2024;24(2):71-84. doi: 10.1007/s12012-024-09836-7.
5. Ritchie RH, Abel ED. Basic mechanisms of diabetic heart disease. *Circ Res*. 2020;126(11):1501-25. doi: 10.1161/circresaha.120.315913.
6. Hu X, Bai T, Xu Z, Liu Q, Zheng Y, Cai L. Pathophysiological fundamentals of diabetic cardiomyopathy. *Compr Physiol*. 2017;7(2):693-711. doi: 10.1002/cphy.c160021.
7. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res*. 2018;122(4):624-38. doi: 10.1161/circresaha.117.311586.
8. Huo JL, Feng Q, Pan S, Fu WJ, Liu Z, Liu Z. Diabetic cardiomyopathy: Early diagnostic biomarkers, pathogenetic mechanisms, and therapeutic interventions. *Cell Death Discov [Internet]*. 2023[cited 2025 Jul 11];9(1):256. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10362058/pdf/41420_2023_Article_1553.pdf doi: 10.1038/s41420-023-01553-4.
9. Xu H, Yu Z, Zhu J, Liu H, Chen X, Jiang J, et al. Types of cell death in diabetic cardiomyopathy: insights from animal models. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai)*. 2024;57(5):681-9. doi: 10.3724/abbs.2024213.
10. Prashob PS, Amrut BR, Mohankumar KC. A Prospective Study Of Cardiac Complications In Acute Ischaemic Stroke With Special Reference To Ventricular Dysfunction. *Int J Acad Med Pharm*. 2022;4(5):532-4. doi: 10.47009/jamp.2022.4.5.110.
11. Nolte CH, Endres M, Scheitz JF. Myocardial injury in acute ischemic stroke. *Clinical and Translational Neuroscience [Internet]*. 2021[cited 2025 Jul 11];5(1). Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/2514183X211018543> doi: 10.1177/2514183X211018543.
12. Scheitz JF, Sposato LA, Schulz-Menger J, Nolte CH, Backs J, Endres M. Stroke-Heart Syndrome: Recent Advances and Challenges. *J Am Heart Assoc [Internet]*. 2022[cited 2025 Jul 09];11(17): e026528. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9496419/pdf/JAH3-11-e026528.pdf> doi: 10.1161/jaha.122.026528.
13. Méloux A, Béjot Y, Rochette L, Cottin Y, Vergely C. Brain-Heart Interactions During Ischemic Processes: Clinical and Experimental Evidences. *Stroke*. 2020;51(2):679-86. doi: 10.1161/strokeaha.119.027732.
14. Noh J. The connection between diabetes mellitus and stroke: a brief review review. *Cardiovasc Prev Pharmacother*. 2025;7(2):55-60. doi: 10.36011/cpp.2025.7.e7.
15. Леньков ОМ. Перекисне окиснення ліпідів та антиоксидантний захист у корі головного мозку і гіпокампі за умов двобічної каротидної ішемії-реперфузії при експериментальному цукровому діабеті в самців-щурів. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2009;8(2):44-6.
16. Багрії ММ, Діброва ВА, редактори. *Методики морфологічних досліджень*. Вінниця: Нова книга; 2016. 328 с.
17. Reynolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol*. 1963;17(1):208-12. doi: 10.1083/jcb.17.1.208.

References

1. Tarquini R, Pala L, Brancati S, Vannini G, De Cosmo S, Mazzoccoli G, Rotella CM. Clinical Approach to Diabetic Cardiomyopathy: A Review of Human Studies. *Curr Med Chem*. 2018;25(13):1510-24. doi: 10.2174/0929867324666170705111356.
2. Wang LF, Li Q, Wen K, Zhao QH, Zhang YT, Zhao JL, et al. CD38 Deficiency Alleviates Diabetic Cardiomyopathy by Coordinately Inhibiting Pyroptosis and Apoptosis. *Int J Mol Sci [Internet]*. 2023[cited 2025 Jul 09];24(21):16008. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10650707/pdf/ijms-24-16008.pdf> doi: 10.3390/ijms242116008.
3. Wei J, Zhao Y, Liang H, Du W, Wang L. Preliminary evidence for the presence of multiple forms of cell death in diabetes cardiomyopathy. *Acta Pharm Sin B*. 2022;12(1):1-17. doi: 10.1016/j.apsb.2021.08.026.

4. Cai L, Tan Y, Holland B, Wintergerst K. Diabetic Cardiomyopathy and Cell Death: Focus on Metal-Mediated Cell Death. *Cardiovasc Toxicol.* 2024;24(2):71-84. doi: 10.1007/s12012-024-09836-7.
5. Ritchie RH, Abel ED. Basic mechanisms of diabetic heart disease. *Circ Res.* 2020;126(11):1501-25. doi: 10.1161/circresaha.120.315913.
6. Hu X, Bai T, Xu Z, Liu Q, Zheng Y, Cai L. Pathophysiological fundamentals of diabetic cardiomyopathy. *Compr Physiol.* 2017;7(2):693-711. doi: 10.1002/cphy.c160021.
7. Jia G, Hill MA, Sowers JR. Diabetic cardiomyopathy: an update of mechanisms contributing to this clinical entity. *Circ Res.* 2018;122(4):624-38. doi: 10.1161/circresaha.117.311586.
8. Huo JL, Feng Q, Pan S, Fu WJ, Liu Z, Liu Z. Diabetic cardiomyopathy: Early diagnostic biomarkers, pathogenetic mechanisms, and therapeutic interventions. *Cell Death Discov [Internet].* 2023[cited 2025 Jul 11];9(1):256. Available from: https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10362058/pdf/41420_2023_Article_1553.pdf doi: 10.1038/s41420-023-01553-4.
9. Xu H, Yu Z, Zhu J, Liu H, Chen X, Jiang J, et al. Types of cell death in diabetic cardiomyopathy: insights from animal models. *Acta Biochim Biophys Sin (Shanghai).* 2024;57(5):681-9. doi: 10.3724/abbs.2024213.
10. Prashob PS, Amrut BR, Mohankumar KC. A Prospective Study Of Cardiac Complications In Acute Ischaemic Stroke With Special Reference To Ventricular Dysfunction. *Int J Acad Med Pharm.* 2022;4(5):532-4. doi: 10.47009/jamp.2022.4.5.110.
11. Nolte CH, Endres M, Scheitz JF. Myocardial injury in acute ischemic stroke. *Clinical and Translational Neuroscience [Internet].* 2021[cited 2025 Jul 11];5(1). Available from: <https://journals.sagepub.com/doi/epub/10.1177/2514183X211018543> doi: 10.1177/2514183X211018543.
12. Scheitz JF, Sposato LA, Schulz-Menger J, Nolte CH, Baks J, Endres M. Stroke-Heart Syndrome: Recent Advances and Challenges. *J Am Heart Assoc [Internet].* 2022[cited 2025 Jul 09];11(17): e026528. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC9496419/pdf/JAH3-11-e026528.pdf> doi: 10.1161/jaha.122.026528.
13. Méloux A, Béjot Y, Rochette L, Cottin Y, Vergely C. Brain-Heart Interactions During Ischemic Processes: Clinical and Experimental Evidences. *Stroke.* 2020;51(2):679-86. doi: 10.1161/strokeaha.119.027732.
14. Noh J. The connection between diabetes mellitus and stroke: a brief review review. *Cardiovasc Prev Pharmacother.* 2025;7(2):55-60. doi: 10.36011/cpp.2025.7.e7.
15. Lien'kov OM. Perekysne okysnennia lipidiv ta antyoksydantnyi zakhyst u kori holovnoho mozku i hipokampi za umov dvobichnoi karotydnoi ishemii-reperfuzii pry eksperymental'nomu tsukrovomu diabeti v samtsiv-schuriv [Lipid peroxidation and antioxidant protection in the cerebral cortex and hippocampus under conditions of bilateral carotid ischemia-reperfusion in experimental diabetes mellitus in male rats]. *Clinical and experimental pathology.* 2009;8(2):44-6. [in Ukrainian].
16. Bahrii MM, Dibrova VA, redaktory. *Metodyky morfolohichnykh doslidzhen' [Methods of morphological research].* Vinnytsia: Nova knyha; 2016. 328p. [in Ukrainian].
17. Reinolds ES. The use of lead citrate at high pH as an electronopaque stain in electron microscopy. *J Cell Biol.* 1963;17(1):208-12. doi: 10.1083/jcb.17.1.208.

HISTOLOGICAL AND ULTRASTRUCTURAL CHARACTERISTICS OF THE VESSELS OF THE LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM OF RATS WITH EXPERIMENTAL DIABETES COMPLICATED WITH ACUTE DISRUPTION OF CEREBRAL BLOOD FLOW IN THE BASIN OF CAROTIOUS ARTERIES

Abstract. The risk of the heart disease in patients with diabetes mellitus (DM) is known to be 2-3 times higher than in the general population. Severe cardiovascular complications (CVC) are considered to be the main causes of death in patients with DM. With the exception of DM, acute ischemic strokes («stroke and heart syndrome») lead to the appearance of CVC. In patients with diabetes, ischemic strokes occur 2-6 times more often than in individuals without diabetes, so it should be expected that such a combined pathology can deepen structural and functional changes in the myocardium and its vascular bed, but this issue remains practically unexplored.

Purpose of the work. To study the histological and ultrastructural equivalents of damage to the left ventricular myocardial vessels in diabetes mellitus complicated by acute cerebral circulation disorders.

Material and methods. Diabetes mellitus was modeled by a single intraperitoneal streptozotocin injection (Sigma, USA, 60 mg/kg body weight) to two-month-old rats. In six-month-old rats of the control group and DM animals with a glycemia level above 10 mmol/l, a 20-minute occlusion of both carotid arteries with subsequent

restoration of blood flow was performed. On the 12th day of the post-ischemic period after euthanasia, the left ventricular myocardium was taken, fixed in a 10% neutral formalin solution and, after appropriate histological wiring, embedded in paraffin, histological sections 10-15 μm thick were made, stained with hematoxylin and eosin, and the histological structure of hemocapillaries was studied using a Biolam Lomo C11 light-optical microscope. For electron-optical studies, the myocardium was fixed in a 2.5% glutaraldehyde solution (pH 7.3-7.4) for an hour, and after the wiring provided for by the method, embedded in a mixture of epoxy resins and araldite. Ultrathin sections were prepared on an ultramicrotome, stained with 1% aqueous uranyl acetate solution, contrasted with lead citrate, and electron transparency, shape, and structure of hemocapillaries were studied by means of transmission electron microscope 125K. All studies were conducted in compliance with the Council of Europe Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experiments and Other Scientific Purposes of 18.03.1986, EEC Directive No. 609 of 24.11.1986, and Order of the Ministry of Health of Ukraine No. 690 of 23.09.2009.

Results. Histological studies determined profound structural abnormalities in the arteries, arterioles, and veins of the left ventricular myocardium both in diabetes mellitus and after cerebral ischemia-reperfusion. These abnormalities pertain to all layers of the vascular wall: endothelial cells, middle smooth muscle layer, adventitia, and perivascular areas. The Wogenworth index of arteries and arterioles was significantly increased in comparison with the control group animals to approximately the same extent in both simulated conditions. The most profound structural abnormalities in the left ventricular myocardial vessels were found in diabetes mellitus complicated by cerebral ischemia-reperfusion, which caused signs of impaired blood supply to the heart wall. This was confirmed morphometrically: the Vaughnworth index of arteries increased 63% relative to the norm, 15 and 25% relative to the parameters in separately modeled diabetes and ischemia-reperfusion, respectively ($p < 0.01$), which indicates an additive effect of the combined pathology. Electron microscopy in the hemocapillaries of the left ventricular myocardium of rats with diabetes and ischemic-reperfusion brain injury revealed a violation of the thickness of the basement membrane, indistinct nuclear membranes with deep invaginations of the karyolemma, a decrease in the number of nuclear pores, which indicates a low functional activity of the endothelial cell nuclei; in the cytoplasm – a small number of organelles and pinocytotic vesicles and caveolae, which reflects a violation of transcapillary exchange. The most numerous and significant changes in myocardial hemocapillaries were found in the case of DM complicated by carotid ischemia-reperfusion.

Conclusions. Diabetes mellitus and cerebral ischemia-reperfusion cause profound disturbances in the histological and submicroscopic organization of the structural components of the arteries, arterioles and veins of the left ventricular myocardium, which indicate impaired transcapillary metabolism. The most numerous and significant changes in myocardial hemocapillaries were found in the case of DM complicated by ischemia-reperfusion.

Key words: diabetes mellitus, cerebral ischemia-reperfusion, left ventricular myocardial vessels.

Відомості про авторів:

Ткачук Олексій Володимирович – доктор медичних наук, доцент кафедри анестезіології та реаніматології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4046-5561>;

Хара Марія Романівна – доктор медичних наук, професор, професор кафедри патологічної фізіології закладу вищої освіти Тернопільський національний медичний університет імені І. Я. Горбачевського, м. Тернопіль, Україна. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6028-9876>.

Ткачук Світлана Сергіївна – доктор медичних наук, завідувач кафедри фізіології ім. Я. Д. Кіршенבלата Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4237-1902>.

Дікал Мар'яна Вікторівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8335-6237>.

Сторожук Марина Вікторівна – кандидат медичних наук, асистент кафедри дерматовенерології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5153-6815>.

Сорохан Василь Денисович – кандидат медичних наук, доцент кафедри інфекційних хвороб та епідеміології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6329-124>.

Перепелюк Марія Дмитрівна – кандидат медичних наук, старший викладач кафедри патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9860-9794>.

Information about authors:

Tkachuk Oleksii V. – Doctor of Medical Sciences, Assistant Professor of the Department of Anesthesiology and Reanimatology of the higher education institution of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0002-4046-5561>.

Khara Maria R. – MD, PhD, SD, Professor, Professor of the Department of Pathological Physiology of the I. Horbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6028-9876>.

Tkachuk Svitlana S. – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of the Department of Physiology named Ya. D. Kirshenblat of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-4237-1902>.

Dikal Mariana V. – PhD, Associate Professor of the Department of Bioorganic and Biological Chemistry and Clinical Biochemistry of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-8335-6237>.

Storozhuk Maryna V. – Candidate of Medical Sciences, Assistant of the Department of Dermatovenereology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-5153-6815>.

Sorokhan Vasyl D. – PhD (Medicine), Associate Professor of the Department of Infectious Diseases and Epidemiology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-6329-124>.

Perepeliuk Mariia D. – Candidate of Medical Sciences, Senior Teacher of the Department of Pathophysiology of the Bukovinian State Medical University, Chernivtsi. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0001-9860-97>.

Надійшла 04.06.2025 р.