

## ОСОБЕННОСТИ СТРОЕНИЯ СТЕНКИ ВОСХОДЯЩЕЙ ЧАСТИ АОРТЫ ПРЕЖДЕВРЕМЕННО РОЖДЕННЫХ КРЫС

© 2023 г. О. Н. Серебрякова<sup>1, \*</sup>, В. В. Иванова<sup>1</sup>, И. В. Мильто<sup>1, 2</sup>

<sup>1</sup>Кафедра морфологии и общей патологии Сибирского государственного медицинского университета Минздрава России, Томск, 634050 Россия

<sup>2</sup>Отдел молекулярной и клеточной радиобиологии ФГБУН «Северский биофизический научный центр» ФМБА России, Северск, 636013 Россия

\*E-mail: oserebryakovan@gmail.com

Поступила в редакцию 23.05.2023 г.

После доработки 29.06.2023 г.

Принята к публикации 11.07.2023 г.

Преждевременное рождение оказывает выраженное влияние на все системы организма, в том числе на сердечно-сосудистую систему, которая претерпевает существенные адаптивные изменения в раннем постнатальном периоде онтогенеза. Всестороннее понимание последствий преждевременного рождения необходимо для обеспечения ранней профилактики, выявления и лечения отдаленных неблагоприятных последствий этого эффекта для здоровья. Целью данного исследования была оценка влияния преждевременного рождения на строение стенки восходящей части аорты крыс. В работе представлены результаты гистологического и морфометрического анализа стенки восходящей части аорты крыс Вистар, рожденных на 21 и 21.5 сут беременности (полный срок беременности составляет 22 сут). В стенке восходящей части аорты преждевременного рожденных крыс обнаруживаются признаки эластолиза и нарушение параллельного расположения эластических окончательных мембран. Показано, что преждевременное рождение приводит к уменьшению удельного объема эластических волокон и увеличению коллагеновых волокон в средней оболочке стенки восходящей части аорты преждевременно рожденных крыс.

**Ключевые слова:** аорта, преждевременное рождение, эластин, коллаген, крысы

**DOI:** 10.31857/S0041377123060081, **EDN:** PODDDN

По данным Всемирной организации здравоохранения в 2020 г. недоношенными (т.е. на сроке менее 37 полных недель беременности) родились 13.4 млн детей, что составляет более одной десятой от числа всех детей, родившихся в мире за этот год (Lawn et al., 2023).

Одним из основных процессов во внутриутробной и неонатальной жизни, способствующих увеличению риска хронических заболеваний во взрослом возрасте, является нарушение процессов адаптации (Nuyt et al., 2017). Адаптация к изменению условий существования затрагивает весь организм новорожденного и нацелена на повышение его шансов на выживание, но в связи с уменьшением продолжительности внутриутробного периода развития, ресурсов организма становится недостаточно. Преждевременный переход сердечно-сосудистой системы к функционированию в атмосферных условиях приводит к формированию морфологических особенностей сосудистой стенки вследствие незавершенности ее пренатального морфогенеза.

Гипертоническая болезнь является одной из самых часто встречаемых сердечно-сосудистых патологий в развитых странах. Одним из предикторов

развития гипертонической болезни является ремоделирование сосудистой стенки, вследствие увеличения ее жесткости. Уменьшение количества и деградация эластических волокон в стенке аорты, уменьшение отношения эластических волокон к коллагеновым в результате избыточного синтеза коллагена гладкими миоцитами сосудистой стенки может привести к морфологическим и функциональным нарушениям сердечно-сосудистой системы (Tsamis et al., 2013). Наблюдения показывают, что уменьшение времени внутриутробного развития, связанное с преждевременным рождением, сопровождается повышением артериального давления и увеличением жесткости артерий как в раннем, так и в позднем постнатальном периоде онтогенеза, но патогенез этих изменений не полностью известен (Vertagnolli et al., 2016).

Целью настоящего исследования была оценка влияния преждевременного рождения на строение стенки восходящей части аорты крыс. Модели на животных незаменимы для определения механизмов, ответственных за патогенетические процессы, связанные с преждевременным рождением, а также необходимы для нахождения потенциальных мише-

ней для превентивного вмешательства. В связи высокой плодовитостью и сравнительно коротким пренатальным периодом онтогенеза крысы являются подходящим модельным животным для исследования недоношенности. У разных пород лабораторных крыс срок беременности варьирует от 21 до 23 сут (Picut et al., 2018). Продолжительность пренатального периода онтогенеза у крыс Вистар в норме составляет 22 сут, плодный период начинается с 18 сут и занимает 4 сут. В связи с коротким плодным этапом пренатального периода развития, преждевременное рождение на 12 и 24 ч раньше срока оказывает существенное влияние на постнатальное развитие организма крысы (Тоуноно et al., 1999).

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДИКА

**Дизайн исследования.** Эксперимент проводили на 84 крысах-самцах Вистар, из которых формировали 3 группы: контрольная группа (доношенные животные, 22 сут беременности,  $n = 30$ ), 1 группа (недоношенные на 12 ч крысы, 21.5 сут беременности,  $n = 28$ ) и 2 группа (недоношенные на 24 ч крысы, 21 сут беременности,  $n = 26$ ). Более выраженная степень недоношенности (более 1 сут) у крыс приводит к преждевременному рождению нежизнеспособного потомства. Для получения потомства, к самкам крыс (3-х месячных весом  $180 \pm 20$  г), находившимся на стадии проэструса полового цикла, подсаживали на ночь самцов крыс Вистар (2-х месячных весом  $180 \pm 20$  г). На следующие сутки, самкам с утра делали влагалищные мазки и при обнаружении в мазке сперматозоидов начинали отсчет первых суток беременности.

Индукцию преждевременных родов осуществляли подкожным введением самкам крыс мифепристона (1 мл, 10 мг на 1 кг массы тела; Sigma-Aldrich, США) за 48 ч (группа 2, недоношенные на 24 ч) и 36 ч (группа 1, недоношенные на 12 ч) до предполагаемого срока родов. Выведение потомства из эксперимента осуществляли на 1, 2, 4, 8 и 24 нед. постнатального периода онтогенеза асфиксией  $\text{CO}_2$ . В контрольной группе на каждом сроке выводили по 6 животных, в 1 группе по 6 животных на 1, 2, и 4 нед. эксперимента и по 5 животных на 8 и 24 нед. постнатального периода онтогенеза, во 2 группе на 1 нед. эксперимента было выведено 6 крыс, на остальные сроки — по 5.

Фрагменты восходящей части аорты крыс промывали физиологическим раствором и фиксировали в 10%-ном водном растворе нейтрального формалина (рН 7.4) (БиоВитрум, Россия) в течение 24 ч для последующего гистологического и морфометрического исследования.

Животных содержали в стандартных условиях вивария с 12-часовой продолжительностью светового дня и свободным доступом к пище и воде. Протокол исследования одобрен этическим коми-

тетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 8473/1 от 30.11.2020 г.).

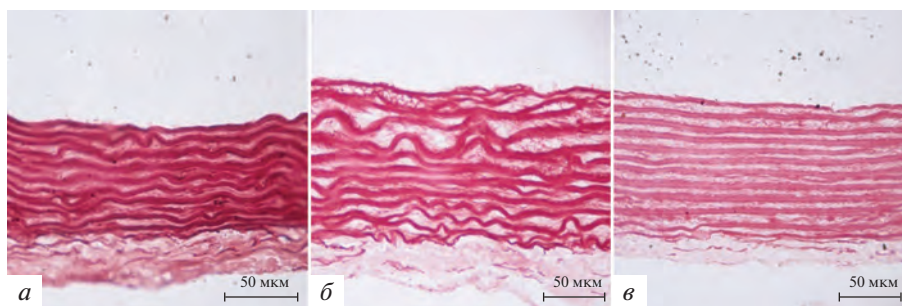
**Гистологическое исследование.** После фиксации в формалине фрагменты восходящей части аорты преждевременно рожденных крыс промывали в проточной воде, проводили через Isoprер (БиоВитрум, Россия) и заливали в парафиновую смесь HISTOMIX (БиоВитрум, Россия). Из парафиновых блоков на автоматическом ротационном микротоме HM 355S (Thermo Fisher Scientific, США) готовили гистологические срезы (толщина 4 мкм), которые депарафинизировали в ксилоле, довели до дистиллированной воды и окрашивали водным раствором гематоксилина Джилла (БиоВитрум, Россия) и водным раствором эозина (БиоВитрум, Россия) по 3 мин, орсеином (ПанЭко, Россия) по методу Унны–Тенцера с дифференцировкой в 1%-ном солянокислом спирте, а также по методу Массона с использованием анилинового синего для верификации коллагеновых волокон (ЭргоПродакшн, Россия). С помощью светового микроскопа Axioscope 40 (Zeiss, Германия) оценивали строение стенки восходящей части аорты, фотосъемку проводили при помощи цифровой камеры CanonG5 (Canon, Китай).

**Морфометрическая и статистическая обработка данных.** На поперечно ориентированных срезах восходящей части аорты, окрашенных гематоксилином и эозином, в программе ImageJ измеряли толщину комплекса внутренней и средней оболочек (в мкм) не менее чем в 10 полях зрения для каждого животного.

На гистологических срезах восходящей части аорты, окрашенных орсеином, в программе ImageJ вычисляли удельный объем эластических волокон во внеклеточном матриксе средней оболочки не менее чем в 5 полях зрения для каждого животного.

На гистологических срезах восходящей части аорты, окрашенных по методу Массона, в программе ImageJ вычисляли удельный объем коллагеновых волокон во внеклеточном матриксе средней оболочки не менее чем в 5 полях зрения для каждого животного.

Статистическую обработку полученных данных производили с помощью статистического пакета GraphPad Prism 9.0. Данные представляли в виде медианы, а также первого и третьего квартилей — Me (Q25; Q75). Проверку на нормальность распределения количественных данных осуществляли с помощью критерия Шапиро–Уилка, сравнение внутри групп для оценки динамики проводили с помощью критерия Манна–Уитни. Определение статистической значимости различий между тремя группами проводили с помощью дисперсионного анализа непараметрическим критерием Краскела–Уоллиса с последующим post-hoc тестом Бонферрони для уменьшения ошибки множественных сравнений. Различия считали статистически значимыми при уровне ошибки  $p < 0.05$ .



**Рис. 1.** Стенка восходящей части аорты крыс на 8 нед. постнатального периода онтогенеза. *a* – Контрольная группа (доношенные животные, рожденные на 22 сут беременности); *б* – 1 группа (недоношенные животные, рожденные на 21.5 сут беременности); *в* – 2 группа (недоношенные животные, рожденные на 21 сут беременности). Окраска орсеином по методу Унны–Тенцера.

## РЕЗУЛЬТАТЫ

**Характеристика средней оболочки стенки восходящей части аорты крыс.** Средняя оболочка стенки аорты крыс состоит из интерстициальных клеток (гладких миоцитов и миофибробластов), коллагеновых и эластических волокон. Структурные компоненты средней оболочки равномерно концентрически ориентированы, образуя слои эластических окончательных мембран, которые формируют каркас средней оболочки и обеспечивают эластичность ее стенки при растяжении сосуда. На 1 нед. постнатального периода онтогенеза, средняя оболочка стенки восходящей части аорты крыс всех групп состоит из тонких извилистых эластических мембран, разделенных слоями гладких миоцитов с округлыми ядрами, также определяются митотически делящиеся клетки. На 2 нед. постнатального периода онтогенеза эластические мембраны средней оболочки стенки восходящей части аорты крыс всех групп утолщаются, в группе контрольных животных они также начинают выпрямляться и формировать эластические окончательные мембраны за счет ветвлений между соседними мембранами. К концу 4 нед. постнатального периода онтогенеза в средней оболочке стенки восходящей части аорты крыс контрольной группы определяются толстые и ровные эластические окончательные мембраны, разделенные одним слоем веретеновидных гладких миоцитов. В аналогичный срок в средней оболочке стенки восходящей части аорты крыс 1 и 2 групп визуально определяются более тонкие эластические окончательные мембраны. На 8 нед. постнатального периода онтогенеза в стенке восходящей части аорты преждевременно рожденных крыс 1 и 2 групп наблюдается выраженное снижение орсеинофилии эластических окончательных мембран. Эластические окончательные мембраны средней оболочки восходящей части аорты крыс 1 и 2 группы визуально тоньше, определяются локальные разрывы и разволокнения, в сравнении с контрольной группой в аналогичный срок (рис. 1).

**Анализ толщины комплекса внутренней и средней оболочек стенки восходящей части аорты крыс.** Дан-

ный морфометрический параметр является частым предиктором развития сердечно-сосудистых патологий во взрослом возрасте (Аверкин и др., 2020). Толщина комплекса внутренней и средней оболочек стенки восходящей части аорты крыс недоношенных на 12 ч (1 группа) меньше, чем у крыс контрольной группы с 1 по 4 нед. постнатального периода онтогенеза (табл. 1). На 1 нед. эксперимента аналогичный морфометрический показатель у недоношенных на 24 ч крыс в среднем больше, чем у контрольных животных и крыс 1 группы, что вероятно связано с повышенной извитостью эластических мембран и увеличенным расстоянием между ними. Со 2 по 4 нед. эксперимента толщина комплекса внутренней и средней оболочек стенки восходящей части аорты крыс, рожденных преждевременно на 24 ч, меньше по сравнению с контрольными животными в аналогичные сроки.

**Анализ удельного объема эластических волокон в средней оболочке стенки восходящей части аорты.** Окрашивание орсеином по методу Унны–Тенцера позволяет селективно выявить эластические волокна на гистологических срезах аорты. На 1 нед. эксперимента у недоношенных крыс 1 и 2 групп удельный объем эластических волокон в два раза меньше в сравнении с контрольными животными. У преждевременно рожденных крыс 1 и 2 групп на протяжении всего эксперимента удельный объем эластических волокон в средней оболочке стенки восходящей части аорты меньше по сравнению с контрольной группой (рис. 2). Удельный объем эластических волокон в средней оболочке стенки восходящей части аорты крыс во 2 группе меньше, чем в 1 группе со 2 по 24 нед. эксперимента.

**Анализ удельного объема коллагеновых волокон в средней оболочке стенки восходящей части аорты.** Окрашивание по методу Массона обеспечивает селективное выявление коллагеновых волокон анилиновым синим (рис. 3). На протяжении всего эксперимента у крыс всех групп наблюдается увеличение удельного объема коллагеновых волокон в средней оболочке стенки восходящей части аорты. У прежде-

**Таблица 1.** Динамика толщины комплекса внутренней и средней оболочек (в мкм) стенки восходящей части аорты доношенных (контрольная группа) и недоношенных животных, рожденных через 21.5 сут (12 ч недоношенности) и 21 сут (24 ч недоношенности)

Группа	Срок эксперимента, неделя				
	1	2	4	8	24
Контрольная группа	63.09 (60.77; 63.9)	105.76 (100.86; 108.41) <sup>a</sup>	118.08 (112.52; 121.31) <sup>a</sup>	108.78 (108.87; 109.49) <sup>a</sup>	122.41 (119.89; 123.99) <sup>a</sup>
1 группа (12 ч)	51.55 (43.78; 57.45) <sup>b</sup>	85.18 (80.45; 93.78) <sup>a, b</sup>	99.36 (92.79; 107.47) <sup>b</sup>	117.67 (107.15; 127.22)	116.66 (107.79; 117.96)
2 группа (24 ч)	65.41 (64.63; 65.51) <sup>c</sup>	84.65 (80.76; 86.92) <sup>a, b</sup>	89.93 (78.58; 89.65) <sup>b</sup>	105.69 (92.56; 109.96)	89.21 (71.93; 89.35)

Результаты представлены в виде медианы, в скобках указаны значения первого и третьего квартилей (Q1; Q3). <sup>a</sup> – отличие от показателя предыдущего срока этой же группы; <sup>b</sup> – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; <sup>c</sup> – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы.  $p < 0.05$ .

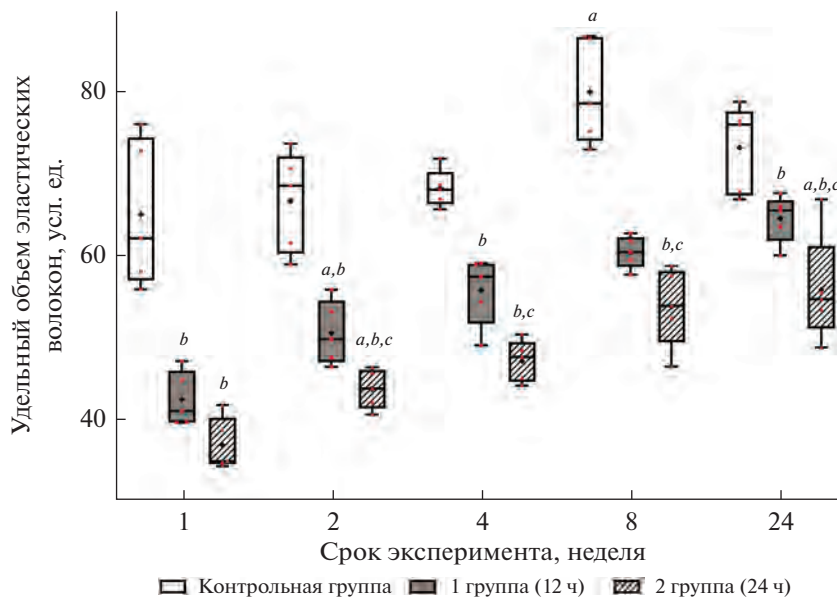
временно рожденных крыс 1 группы со 2 по 24 нед. эксперимента удельный объем коллагеновых волокон в средней оболочке стенки восходящей части аорты больше в сравнении с контрольной группой на аналогичных сроках (рис. 4). На протяжении всего эксперимента удельный объем коллагеновых волокон средней оболочки стенки восходящей части аорты преждевременно рожденных крыс 2 группы больше, чем у доношенных животных.

**Анализ соотношения удельного объема эластических и коллагеновых волокон в средней оболочке стенки восходящей части аорты.** Отношение удельного объема эластических волокон к коллагеновым в

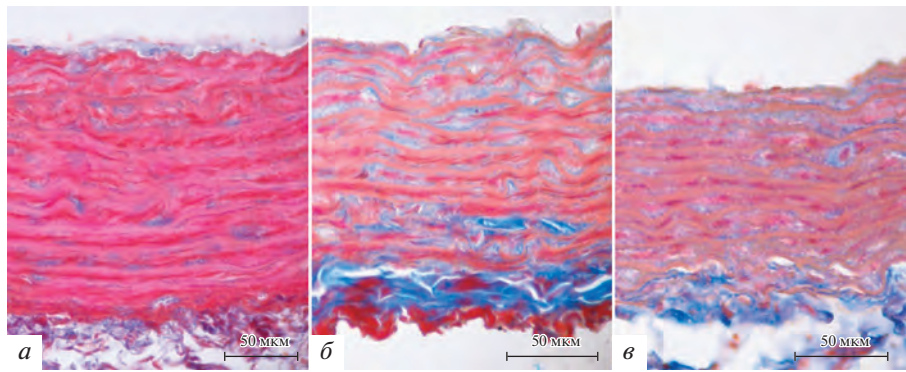
средней оболочке стенки восходящей части аорты крыс всех групп на протяжении всего эксперимента снижается. У преждевременно рожденных крыс 1 и 2 групп на протяжении всего эксперимента отношение эластических волокон к коллагеновым в средней оболочке стенки восходящей части аорты меньше, чем у контрольных животных (рис. 5).

## ОБСУЖДЕНИЕ

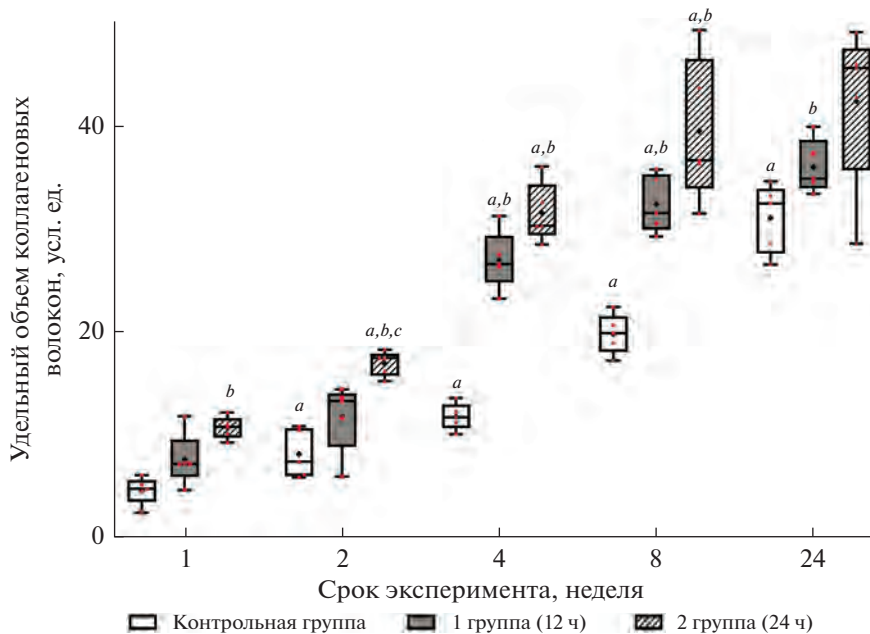
Количество и пространственная ориентация коллагеновых и эластических волокон в стенке аорты играет важную роль в поддержании ее структуры и



**Рис. 2.** Динамика удельного объема эластических волокон в средней оболочке стенки восходящей части аорты доношенных (контрольная группа) и недоношенных животных, рожденных через 21.5 сут (1 группа) и 21 сут (2 группа). Результаты представлены в виде медианы (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей, плюсы показывают среднее значение показателя. <sup>a</sup> – Отличие от показателя предыдущего срока этой же группы; <sup>b</sup> – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; <sup>c</sup> – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы.  $p < 0.05$ .



**Рис. 3.** Стенка восходящей части аорты крыс на 24 нед. постнатального периода онтогенеза. *a* – Контрольная группа (доношенные животные, рожденные на 22 сут беременности); *б* – 1 группа (животные, рожденные на 21.5 сут беременности); *в* – 2 группа (животные, рожденные на 21 сут беременности). Окраска по методу Массона. Коллагеновые волокна окрашены анилиновым синим. Визуально заметно преобладание коллагеновых волокон в средней оболочке стенки восходящей части аорты крыс 1 и 2 групп, по сравнению с контрольными животными.

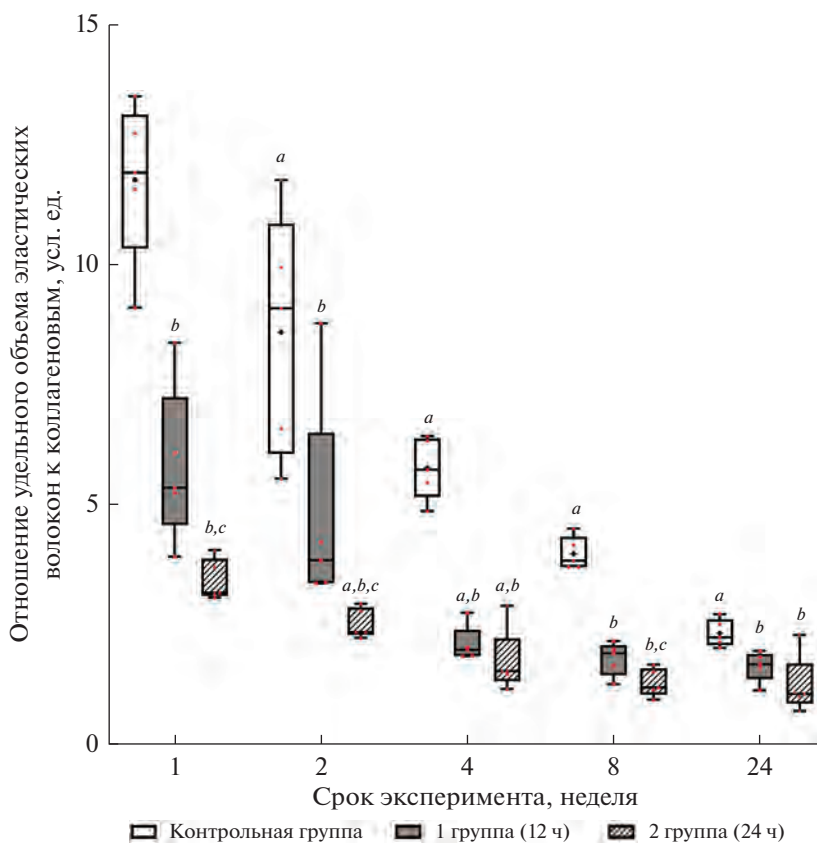


**Рис. 4.** Динамика удельного объема коллагеновых волокон в средней оболочке стенки восходящей части аорты доношенных (контрольная группа) и недоношенных животных, рожденных через 21.5 сут (1 группа) и 21 сут (2 группа). Результаты представлены в виде медианы (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей, плюсы показывают среднее значение показателя. *a* – Отличие от показателя предыдущего срока этой же группы; *b* – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; *c* – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы,  $p < 0.05$ .

эластических свойств. Соотношение волокон внеклеточного матрикса средней оболочки в различных частях стенки аорты неодинаково (Concannon et al., 2020). Наибольшее количество эластических волокон определяется в средней оболочке стенки восходящей части аорты и уменьшается по мере удаления от сердца, к брюшному отделу нисходящей части аорты, в стенке которой преобладают коллагеновые волокна (Sokolis et al., 2012; Liyanage et al., 2022). Доля эластических волокон по сравнению с коллагеновыми является основным фактором, определяющим

жесткость артерий, являющейся маркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний и артериальной гипертензии, в частности (O'Rourke et al., 2002; Chatmethakul et al., 2019). Экспериментальные исследования на животных подтверждают снижение отношения эластических волокон к коллагеновым при артериальной гипертензии (Arribas et al., 2006).

Синтез эластина интерстициальными клетками в стенке аорты начинается на раннем этапе плодного периода развития, но протекает наиболее интенсивно на 36–40 нед. беременности у человека и на 20–22 сут у



**Рис. 5.** Динамика отношения удельного объема эластических волокон к коллагеновым в средней оболочке стенки восходящей части аорты доношенных (контрольная группа) и недоношенных животных, рожденных через 21.5 сут (1 группа) и 21 сут (2 группа). Результаты представлены в виде медианы (Me), первого (Q1) и третьего (Q3) квартилей, плюсы показывают среднее значение показателя. *a* – Отличие от показателя предыдущего срока этой же группы; *b* – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы; *c* – отличие от соответствующего показателя крыс 1 группы,  $p < 0.05$ .

крыс, после этого скорость его синтеза быстро снижается и становится чрезвычайно медленной, особенно в зрелом возрасте (Martyn et al., 1997). Преждевременное рождение нарушает сосудистый эластогенез в стенке артерий и постнатальные адаптивные механизмы не способны восстановить скорость и объем этого процесса. Таким образом, растяжимость артерий эластического типа уменьшается, что способствует развитию артериальной гипертензии в более позднем возрасте (Cho, 2022). Настоящее исследование подтверждает данные о том, что средняя оболочка стенки восходящей части аорты преждевременно рожденных крыс содержит меньшее количество эластических волокон, чем у доношенных особей. В позднем постнатальном периоде у преждевременно рожденных крыс в стенке восходящей части аорты обнаруживаются локальные разрывы и истончения эластических окончатых мембран, отсутствующие у доношенных животных того же возраста, что свидетельствует о нарушении формирования эластического каркаса средней оболочки стенки аорты в раннем постнатальном периоде онтогенеза. Обнаруженное уменьшение толщины внутренней и средней оболочек стенки восходящей части аорты недоно-

шенных животных на начальных неделях эксперимента, вероятно, связано с повышенной извитостью и нарушением параллельности эластических мембран, формирующихся в раннем постнатальном периоде онтогенеза.

Клинические исследования показывают, что изменения структуры стенки аорты человека начинают проявляться в популяции преждевременно рожденных людей, начиная с детского возраста, и усугубляются по мере взросления. Исследования популяции детей, рожденных недоношенными или с очень низкой массой тела при рождении, показали повышение у них артериального давления, что способствует увеличению риска развития артериальной гипертензии в более позднем возрасте (de Jong et al., 2012; Novi et al., 2016). Показано, что именно преждевременное рождение, а не низкая масса тела в результате задержки роста плода при рождении в срок, является причиной повышения артериального давления и жесткости артерий у преждевременно рожденных подростков (Rossi et al., 2011). Выяснено, что мужской пол и ограничение роста плода являются факторами, усугубляющими влияние преждевременных

родов на артериальное давление и жесткость аорты уже в подростковом возрасте (Liefke et al., 2023). В более позднем возрасте ( $\geq 60$  лет) стенка аорты людей, страдающих гипертонической болезнью, имеет тенденцию как к повышенному содержанию коллагеновых волокон, так и к пониженному содержанию эластических волокон по сравнению с аортами людей того же возраста, не страдающих артериальной гипертензией (Tsamis et al., 2013). По результатам нашего исследования, представляется возможным сделать вывод о том, что степень увеличения содержания коллагена в средней оболочке стенки восходящей части аорты коррелирует со степенью недоношенности. Вероятно, усиленный синтез коллагенового компонента в средней оболочке стенки аорты недоношенных крыс является компенсаторным механизмом поддержания архитектуры внеклеточного матрикса в ответ на недостаточное количество эластического компонента.

Экспериментальные исследования показывают, что транзиторное неонатальное воздействие высокого уровня кислорода, как модель преждевременного рождения, приводит к изменениям сосудистой стенки (снижению соотношения эластин/коллаген и сдвигу баланса в сторону повышенного отложения коллагена), которые связаны с повышенной ригидностью стенки сосуда в позднем постнатальном периоде онтогенеза (Huyard et al., 2014). Результаты настоящего исследования подтверждают, что преждевременное рождение способствует изменению отношения эластических волокон к коллагеновым в средней оболочке стенки восходящей части аорты в пользу последних.

Можно заключить, что преждевременное рождение способствует ремоделированию средней оболочки стенки восходящей части аорты вследствие увеличения коллагенового и уменьшения эластического компонента ее внеклеточного матрикса. Таким образом, одной из важнейших задач современной превентивной медицины становится нахождение вариантов профилактики риска развития сердечно-сосудистых заболеваний в когорте преждевременно рожденных людей.

#### ФИНАНСИРОВАНИЕ РАБОТЫ

Исследование выполнено в рамках государственного бюджетного финансирования.

#### СОБЛЮДЕНИЕ ЭТИЧЕСКИХ СТАНДАРТОВ

Содержание, питание, уход и выведение животных из эксперимента осуществляли в соответствии с Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных (приказ № 755 от 12.08.1987 г.) и Федерального Закона РФ “О защите животных от жестокого обращения” от 01.01.1997 г. Протокол исследования одобрен этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 8473/1 от 30.11.2020).

#### КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы декларируют отсутствие конфликтов интересов.

#### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- Аверкин Н.С., Федорова М.Г., Латынова И.В., Столяров А.П., Харитонов Е.А.* 2020. Взаимосвязь между отдельными морфометрическими параметрами артериальной стенки и их зависимость от возраста. Известия высших учебных заведений. Поволжский регион. Медицинские науки. Т. 2. № 54. С. 99. (Averkin N.S., Fedorova M.G., Latorynova I.V., Stolyarov A.P., Kharitonov E.A. 2020. The interrelation between the individual morphometric parameters of the arterial wall and their dependence on age. University proceedings. Volga region. Medical sciences. V. 2. P. 99.)
- Arribas S.M., Hinek A., Gonzalez M.C.* 2006. Elastic fibers and vascular structure in hypertension. *Pharmacol. Ther.* V. 111. P. 771.
- Bertagnolli M., Luu T., Lewandowski A., Leeson P., Nuyt A.-M.* 2016. Preterm birth and hypertension: is there a link? *Curr. Hypertens. Rep.* V. 18: 28. <https://doi.org/10.1007/s11906-016-0637-6>
- Chatmethakul T., Roghair R.D.* 2019. Risk of hypertension following perinatal adversity: IUGR and prematurity. *J. Endocrinol.* V. 242. P. T21.
- Cho M.H.* 2022. Hypertension in adulthood is programmed during the perinatal period. *Clin. Exp. Pediatr.* V. 65. P. 494.
- Concannon J., Dockery P., Black A., Sultan S., Hynes N., McHugh P.E., Moerman K.M., McGarry J.P.* 2020. Quantification of the regional bioarchitecture in the human aorta. *J. Anat.* V. 236. P. 142.
- de Jong F., Monuteaux M.C., van Elburg R.M., Gillman M.W., Belfort M.B.* 2012. Systematic review and meta-analysis of preterm birth and later systolic blood pressure. *Hypertension.* V. 59. P. 226.
- Hovi P., Vohr B., Ment L.R.* 2016. Blood pressure in young adults born at very low birth weight: adults born preterm international collaboration. *Hypertension.* V. 68. P. 880.
- Huyard F., Zydorczyk C., Castro M.M., Cloutier A., Bertagnolli M., Sartelet H., Germain N., Comte B., Schulz R., DeBlois D., Nuyt A.M.* 2014. Remodeling of aorta extracellular matrix as a result of transient high oxygen exposure in newborn rats: implication for arterial rigidity and hypertension risk. *PLoS One.* V. 9. e92287.
- Lawn J., Ohuma E., Bradley E.* 2023. Small babies, big risks: global estimates of prevalence and mortality for vulnerable newborns to accelerate change and improve counting. *Lancet.* V. 401. P. 1707.
- Liefke J., Steding-Ehrenborg K., Sjöberg P., Ryd D., Morsing E., Arheden H., Ley D., Hedström E.* 2023. Higher blood pressure in adolescent boys after very preterm birth and fetal growth restriction. *Pediatr. Res.* V. 93. P. 2019.
- Liyanaige L., Musto L., Budgeon C., Ruttly G., Biggs M., Saratzis A., Vorp D.A., Vavourakis V., Bown M., Tsamis A.* 2022. Multimodal structural analysis of the human aorta: from valve to bifurcation. *Eur. J. Vasc. Endovasc. Surg.* V. 63. P. 721.
- Martyn C.N., Greenwald S.E.* 1997. Impaired synthesis of elastin in walls of aorta and large conduit arteries during early development as an initiating event in pathogenesis of systemic hypertension. *Lancet.* V. 350. P. 953.

- Nuyt A.M., Lavoie J., Mohamed I., Paquette K., Luu T.M.* 2017. Adult consequences of extremely preterm birth: cardiovascular and metabolic diseases risk factors, mechanisms, and prevention avenues. *Clin. Perinatol.* V. 44. P. 315.
- O'Rourke M.F., Staessen J.A., Vlachopoulos C., Duprez D., Plante G.E.* 2002. Clinical applications of arterial stiffness; definitions and reference values. *Am. J. Hypertens.* V. 15. P. 426.
- Picut C.A., Ziejewski M.K., Stanislaus D.* 2018. Comparative aspects of pre- and postnatal development of the male reproductive system. *Birth Defects Res.* V. 110. P. 190.
- Rossi P., Tazuin L., Marchand E., Boussuges A., Gaudart J., Frances Y.* 2011. Respective roles of preterm birth and fetal growth restriction in blood pressure and arterial stiffness in adolescence. *J. Adolesc. Health.* V. 48. P. 520.
- Sokolis D.P., Krithais E.P., Giagini A.T., Lampropoulos K.M., Papadodima S.A., Iliopoulos D.C.* 2012. Biomechanical response of ascending aortic aneurysms: association with structural remodeling. *Comput. Methods Biomech. Biomed. Engin.* V. 15. P. 231.
- Toyono M., Ito T., Harada K., Tamura M., Takada G.* 1999. Morphological adaptation of the cardiovascular system in fetal rats during late gestation. *Tohoku J. Exp. Med.* V. 188. P. 299.
- Tsamis A., Krawiec J.T., Vorp D.A.* 2013. Elastin and collagen fibre microstructure of the human aorta in ageing and disease: a review. *J. R. Soc. Interface.* V. 10. e20121004.

## Structural Features of Ascending Aorta Wall in Premature Born Rats

O. N. Serebryakova<sup>a, \*</sup>, V. V. Ivanova<sup>a</sup>, and I. V. Milto<sup>a, b</sup>

<sup>a</sup>*Department of Morphology and General Pathology, Siberian State Medical University, Tomsk, 634050 Russia*

<sup>b</sup>*Department of Molecular and Cellular Radiobiology, Seversk Biophysical Research Center, Federal Medical and Biological Agency of Russia, Seversk, 636013 Russia*

\*e-mail: oserebryakovan@gmail.com

Preterm birth has a pronounced effect on all body systems, including the cardiovascular system, which undergoes significant adaptive changes in the early postnatal period of ontogenesis. A comprehensive understanding of the consequences of preterm birth is essential to ensure early prevention, detection and treatment of long-term adverse health effects. The aim of our study was to evaluate the effect of preterm birth on the structure of the wall of the ascending aorta in preterm rats. The paper presents the results of histological and morphometric analysis of ascending aorta wall in Wistar rats born on the 21st and 21.5 days of pregnancy (the total gestation period is 22 days). In ascending aorta wall of preterm born rats, signs of elastolysis and a violation of the parallelism of the elastic fenestrated membranes are found. It has been shown that preterm birth leads to a decrease in the specific volume of elastic fibers and an increase in collagen fibers in the middle shell of ascending aorta wall in prematurely born rats.

**Keywords:** aorta, preterm birth, elastin, collagen, rats