

ОРИГИНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Научная статья

УДК 576.311:611.132.1:618.39]–092.9:599.323.4
doi:10.18499/2225-7357-2025-14-4-63-69
1.5.22 – клеточная биология



Ультраструктурная характеристика внутренней оболочки стенки восходящей части аорты преждевременно рожденных крыс

О. Н. Серебрякова¹✉, В. В. Иванова¹, С. О. Кошуба¹, А. Д. Долбня¹,
Е. А. Геренг¹, И. В. Мильто^{1, 2}

¹Сибирский государственный медицинский университет, Томск, Россия

²Северский биофизический научный центр, Северск, Россия

Аннотация. Цель исследования – описать особенности ультраструктурной организации внутренней оболочки стенки восходящей части аорты крыс, рожденных раньше ожидаемого срока на 24 ч и сравнить их с аналогичными структурами крыс, рожденных в срок. **Материал и методы.** Исследование проведено на самцах и самках крыс Wistar, которые были разделены на 2 группы: контрольную группу (доношенные особи, срок гестации 22 суток, n=32) и опытную группу (крысы, рожденные на 24 ч раньше срока, срок гестации 21 сутки, n=22). Преждевременное рождение крыс опытной группы индуцировали подкожным введением мифепристона беременным самкам крыс Wistar за сутки до планируемого времени родов. Животных контрольной и опытной групп выводили на 1-, 2-, 4-, 8- и 24-й неделе постнатального периода развития асфиксий углекислым газом. Фрагменты стенки восходящей части аорты доношенных и недоношенных животных анализировали при помощи просвечивающего электронного микроскопа (трансмиссионная электронная микроскопия). **Результаты.** У преждевременно рожденных неполовозрелых животных в эндотелиоцитах внутренней оболочки стенки аорты определяются дегенеративные процессы в виде набухания органелл синтетического и энергетического аппаратов. В более позднем постнатальном периоде онтогенеза (4–8 недели) у половозрелых преждевременно рожденных крыс определяются тельца Вейбеля–Паладе, отсутствующие у доношенных крыс. В позднем постнатальном периоде онтогенеза у преждевременно рожденных крыс обнаруживается вакуолизация цитоплазмы эндотелиоцитов, а также утолщение субэндотелиального слоя, в котором обнаруживаются клетки, обладающие фиброластоподобной морфологией. С 4-й недели эксперимента обнаруживаются истончения и разрывы внутренней эластической мембранны стенки восходящей части аорты преждевременно рожденных крыс. **Заключение.** Преждевременное рождение приводит к развитию эндотелиальной дисфункции, характеризующейся дегенеративными процессами эндотелиоцитов, утолщением субэндотелиального слоя, а также повреждением внутренней эластической мембранны внутренней оболочки стенки восходящей части аорты.

Ключевые слова: преждевременное рождение; аорта; эндотелиоциты; крысы

Конфликт интересов: авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Финансирование: исследование выполнено при финансовой поддержке Российского научного фонда, проект № 24-25-0001.

Для цитирования: Серебрякова О.Н., Иванова В.В., Кошуба С.О., Долбня А.Д., Геренг Е.А., Мильто И.В. Ультраструктурная характеристика внутренней оболочки стенки восходящей части аорты преждевременно рожденных крыс // Журнал анатомии и гистопатологии. 2025. Т. 14, №4. С. 63–69. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2025-14-4-63-69>

ORIGINAL ARTICLES

Original article

Ultrastructural Characterization of the Inner Sheath of the Wall of the Ascending Part of the Aorta of Prematurely Born Rats

О. Н. Себрякова¹✉, В. В. Иванова¹, С. О. Кошуба¹, А. Д. Долбня¹,
Е. А. Геренг¹, И. В. Мильто^{1, 2}

¹Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

²Sever Biophysical Research Center, Seversk, Russia

Abstract. The aim of the study was to describe the peculiarities of the ultrastructural organization of the inner sheath of the wall of the ascending part of the aorta of rats born prematurely at 24 h and to compare them with similar structures of rats born at term. **Material and methods.** The study was performed on male and female Wistar rats, which were divided into 2 groups: control group (premature rats, gestational age 22 days, n=32) and experimental group (rats born 24 hours prematurely, gestational age 21 days, n=22). Premature birth

©Серебрякова О.Н., Иванова В.В., Кошуба С.О., Долбня А.Д., Геренг Е.А., Мильто И.В., 2025

of rats of the experimental group was induced by subcutaneous injection of mifepristone to pregnant female Wistar rats one day before the planned time of labor. Animals of control and experimental groups were bred at 1, 2, 4, 8 and 24 weeks of postnatal development by carbon dioxide asphyxia. Fragments of the wall of the ascending part of the aorta of preterm and premature animals were analyzed using a transmission electron microscope (transmission electron microscopy). **Results.** In prematurely born immature animals degenerative processes in the form of swelling of organelles of synthetic and energetic apparatuses are determined in endotheliocytes of the inner sheath of the aortic wall. In the later postnatal period of ontogenesis (4–8 weeks) in sexually mature prematurely born rats, Weibel-Pallade's corpuscles, absent in prematurely born rats, are detected. In the late postnatal period of ontogenesis, vacuolization of endotheliocyte cytoplasm and thickening of the subendothelial layer, in which cells with fibroblast-like morphology are detected in prematurely born rats. Thinning and ruptures of the internal elastic membrane of the wall of the ascending part of the aorta of prematurely born rats are detected from the 4th week of the experiment. **Conclusion.** Premature birth leads to the development of endothelial dysfunction characterized by degenerative processes of endotheliocytes, thickening of the subendothelial layer, and thinning of the internal elastic membrane.

Keywords premature birth; aorta; endotheliocytes; rats

Conflict of interests: the authors declare no conflict of interests.

Funding: the study was financially supported by the Russian Science Foundation (project No. 24-25-0001).

For citation: Serebryakova O.N., Ivanova V.V., Koshuba S.O., Dolbnya A.D., Gereng E.A., Mil'to I.V. Ultrastructural characterization of the inner sheath of the wall of the ascending part of the aorta of prematurely born rats. Journal of Anatomy and Histopathology. 2025. V. 14, №4. P. 63–69. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2025-14-4-63-69>

Введение

Преждевременное рождение связывают с высоким риском развития в постнатальном периоде онтогенеза сердечно-сосудистых заболеваний, лидирующих среди причин смерти во всем мире [19]. Ограничение времени внутриутробного развития плода вследствие преждевременного рождения может влиять на структуру и функции крупных артерий и сердца, однако механизмы этого влияния не определены [1, 18].

В связи с улучшением протоколов неонатального выхаживания и распространением экстракорпоральных методик, количество детей, рожденных экстремально недоношенными (23–27 недель гестации), растет с каждым годом. В результате нарастающей актуальности данной проблемы создаются экспериментальные модели преждевременного рождения на животных, так как исследование когорты недоношенных людей с помощью инвазивных методов невозможно по этическим соображениям [15, 17]. В связи с тем, что резкое снижение концентрации прогестерона в крови грызунов (мышей, крыс) приводит к активации сократительной активности матки, создана модель введение антигестагенных препаратов, при которой через сутки после введения препарата происходит родоразрешение [4]. Для моделирования недоношенности в нашем исследовании были выбраны крысы в связи с их коротким репродуктивным циклом, высокой плодовитостью, а также строением крупных артериальных сосудов, аналогичных таковым у человека.

Растет количество доказательств, подтверждающих влияние преждевременного рождения на формирование эндотелиальной дисфункции [2]. Повышенный внутриклеточный окислительный стресс, избыточное образование активных форм кислорода, нарушение высвобождение цитокинов и снижение образования оксида азота (NO) могут способ-

ствовать формированию эндотелиальной дисфункции в следствие преждевременного рождения [16].

Целью нашего исследования стало определение особенностей ультраструктурной организации внутренней оболочки стенки восходящей части аорты, крыс, рожденных на 24 ч раньше ожидаемого срока и сравнение их с аналогичными структурами крыс, рожденных в срок.

Материалы и методы исследования

Место и время проведения исследования. Исследование проведено в Сибирском государственном медицинском университете на базе лаборатории кафедры морфологии и общей патологии с 2021 по 2025 гг. Электронную микроскопию проводили на базе Института химической биологии и фундаментальной медицины в лаборатории микроскопических исследований.

Характеристика объекта исследования. Эксперимент выполнен на самцах и самках крыс Wistar (n=61).

Дизайн эксперимента. Для получения животных экспериментальных групп было использовано 8 самок крыс Wistar (3 месяца, вес 180 ± 20 г), находившихся на стадии проэструса полового цикла, который подтверждался микроскопическим исследованием влагалищных мазков. Самок рассаживали по отдельным клеткам и к каждой подсаживали на ночь по одному самцу крыс Wistar (2 месяца, вес 180 ± 20 г). На утро следующего дня делали влагалищные мазки самкам крыс и при обнаружении в мазке сперматозоидов, начинали отсчет беременности. Для моделирования преждевременного рождения, 4 самкам крыс за 48 часов до предполагаемых родов, вводили мифепристон (синтетический антигестаген, блокирующий действие прогестерона на уровне гестагеновых рецепторов). Две крысы, рожденные на 24 часа раньше

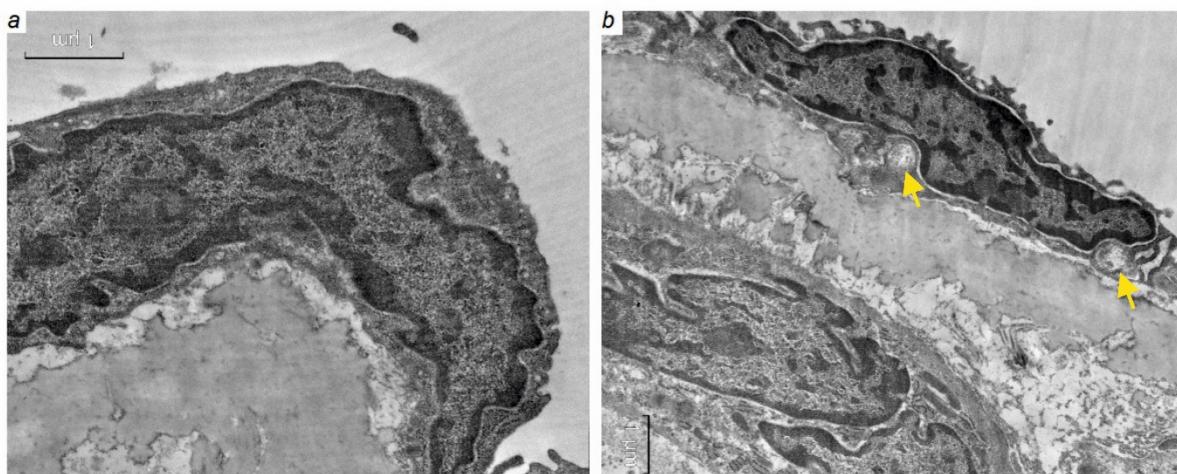


Рис. 1. Фрагмент внутренней оболочки стенки аорты крыс на 1-й неделе эксперимента; *a* – животное, рожденное в срок; *b* – животное, рожденное на 24 ч раньше ожидаемого срока. Набухание митохондрий, диффузное просветление их матрикса и деструкция крист (желтые стрелки, *1b*). ТЭМ, $\times 12000$.
Fig. 1. Fragment of the inner lining of the rat aortic wall at week 1 of the experiment; *a* – animal born at term; *b* – animal born 24 hours earlier than expected. Swelling of mitochondria and destruction of cristae (black arrows, *1b*). TEM, $\times 12000$.

срока, погибли в течение первых суток постнатального периода онтогенеза. Животные были рандомизированы на 2 группы: контрольная группа (крысы, рожденные в срок, 22 суток гестации, $n=32$) и опытная группа (крысы, рожденные на 24 ч раньше ожидаемого срока, 21 суток гестации, $n=29$). Животных выводили на 1-, 2-, 4-, 8- и 24-й неделе постнатального периода развития асфиксиией углекислым газом.

Методы. Для электронно-микроскопического исследования фрагменты восходящей части аорты крыс размером не более 3 мм³ фиксировали в 4% водном растворе параформальдегида (Serva, Германия) в течение суток, затем отмывали буфером Хэнкса с последующей полуторачасовой постфиксацией в 1% OsO₄ на холода. Фрагменты восходящей части аорты дегидрировали в этиловом спирте и заливали в смесь смол «Epon 812-Araldite 502-DDSA» (SPI Supplies, USA). На ультратоме Leica EM UC 7 (Leica, Австрия) готовили ультратонкие срезы (70 нм). Ультратонкие срезы помещали на гексагональные медные сетки и контрастировали уронилатетом, а также цитратом свинца, затем просматривали в электронном микроскопе JEM-1400 (JEOL, Япония) при ускоряющем напряжении 80 кВ. Фотосъёмку осуществляли на увеличении 5000, 8000, 12000, 15000. Для морфометрического анализа на электрононограммах измеряли толщину субэндотелиального слоя, а также толщину внутренней эластической мембранны внутренней оболочки стенки восходящей части аорты крыс в программе ImageJ/FIJI не менее чем в 10 полях зрения.

Статистический анализ. Статистическую обработку данных осуществляли с помощью пакета программ GraphPad Prism 8.4.1 (GraphPad Software, США). Количественные

данные представлены в виде медианы и квартилей Me (Q1;Q3). Проверку выборок для соответствия нормальному закону осуществляли с помощью критерия Шапиро-Уилка. Для выявления наличия статистической значимости применяли критерий Краскела-Уоллиса, затем использовали попарные сравнения непараметрическим критерием Манна-Уитни с поправкой Бонферрони для уменьшения ошибки множественных сравнений.

Этическая экспертиза. Исследование проведено в соответствии с Хельсинской декларацией и одобрено локальным этическим комитетом ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России (№ 8473/1 от 30.11.2020 г.).

Результаты и их обсуждение

Внутренняя оболочка стенки аорты доношенных животных на протяжении всего эксперимента имеет типичное строение и в течение эксперимента претерпевает некоторые изменения: округлые на 1- и 2-ю недели эксперимента эндотелиоциты к 4-й неделе уплощаются и их ядра вытягиваются вдоль направления потока крови. Базальная мембрана постнатально не изменяется, а тонкий субэндотелиальный слой состоящий из волокнистой соединительной ткани имеет незначительный прирост за счет тонких коллагеновых волокон.

На протяжении всего эксперимента во внутренней оболочке стенки аорты преждевременно рожденных крыс обнаруживаются морфологические признаки эндотелиальной дисфункции. В раннем постнатальном периоде онтогенеза (1–4 недели), (рис. 1) эндотелиоциты внутренней оболочки стенки аорты преждевременно рожденных крыс демонстрируют слабый клазматоз, также в их цитоплазме определяется набухание органелл син-

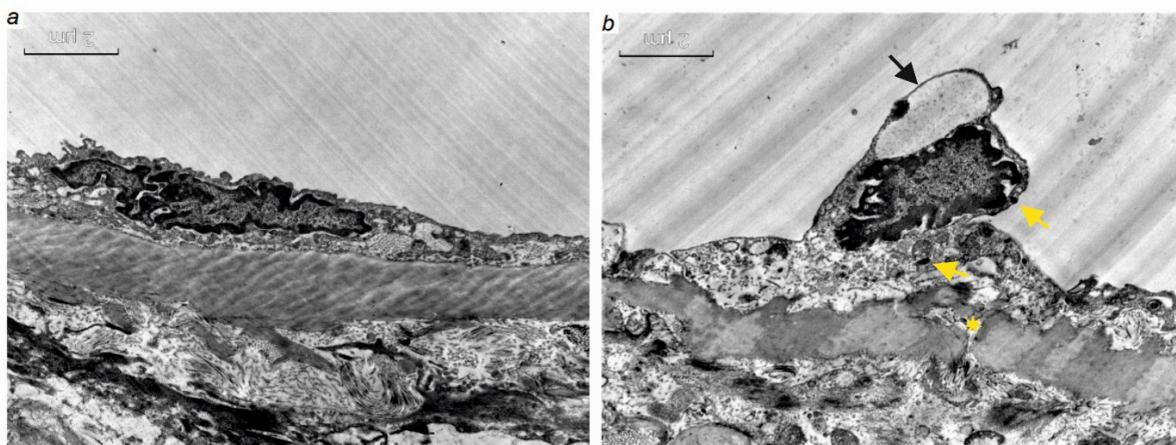


Рис. 2. Фрагмент внутренней оболочки стенки аорты крыс на 8-й неделе эксперимента: *a* – животное, рожденное в срок; *b* – животное, рожденное на 24 ч раньше ожидаемого срока. Вакуолизация цитоплазмы (черная стрелка, 2^б) и тельца Вейбеля-Паладе (желтые стрелки, 2^б). Фрагментация внутренней эластической мембранны (желтая звездочка, 2^б). ТЭМ, $\times 8000$.

Fig. 2. Fragment of the inner lining of the rat aortic wall at week 8 of the experiment: *a* – animal born at term; *b* – animal born 24 hours before the expected date. Vacuolization of the cytoplasm (black arrow, 2^б) and Weibel-Palade bodies (yellow arrows, 2^б). Fragmentation of the internal elastic membrane (yellow asterisk, 2^б). TEM, $\times 8000$.

Таблица 1/Table 1
Толщина субэндотелиального слоя внутренней оболочки стенки восходящей части аорты крыс, мкм, Me(Q₁;Q₃)
Thickness of the subendothelial layer of the inner lining of the wall of the ascending part of the aorta in rats, μm , Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя				
	1	2	4	8	24
Контрольная группа (доношенные животные)	0,2 (0,2; 0,3)	0,3 (0,2; 0,3)	0,3 (0,2; 0,4)	0,3 (0,2; 0,3)	1,0 (0,8; 1,1) a ($p < 0,001$)
Опытная группа (недоношенные на 24 ч животные)	0,3 (0,2; 0,3)	0,7 (0,5; 0,9) b ($p = 0,012$)	1,1 (1,0; 1,5) b ($p < 0,001$)	1,2 (0,8; 1,4) b ($p = 0,0018$)	3,3 (2,7; 4,1) a ($p = 0,004$) b ($p < 0,001$)

Примечание: а – отличие от показателя предыдущего срока животных этой же группы; б – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы.

тетического и энергетического аппаратов, отсутствующее в клетках доношенных животных.

С 4-й недели постнатального периода онтогенеза в эндотелиоцитах стенки аорты крыс, рожденных на 24 ч раньше ожидаемого срока, обнаруживаются тельца Вейбеля-Паладе, содержащие различные биоактивные вещества и являющиеся косвенным признаком наличия эндотелиальной дисфункции. Данные структуры предназначены для хранения эндотелина-1, Р-селектина, интерлейкина-8 и фактора фон Виллебранда и обнаруживаются в цитоплазме эндотелиоцитов при их активации. Гипоксия и окислительный стресс, сопровождающая преждевременное рождение, может способствовать активации эндотелия, которая с течением времени может приводить к эндотелиальной дисфункции [8]. Регулируемый экзоцитоз тельца Вейбеля-Паладе является ключевым фактором, посредством которого эндотелиальные клетки инициируют восстановление в ответ на различные повреждающие факторы [20]. Данные структуры обнаруживаются в эндотелиоцитах преждевременно рожденных крыс и в позднем постна-

тальном периоде онтогенеза, в то время как не обнаруживаются у доношенных животных на протяжении всего эксперимента.

С 8-й по 24-ю недели эксперимента дегенеративные процессы в эндотелиоцитах стенки аорты крыс опытной группы прогрессируют и в них обнаруживается выраженная вакуолизация цитоплазмы (рис. 2^б). Внутренняя эластическая мембрана преждевременно рожденных крыс демонстрирует разрывы и истончения (рис. 2^б).

Субэндотелиальный слой внутренней оболочки стенки аорты доношенных крыс визуализируются в виде тонкого рыхлого слоя коллагеновых волокон, который в течение эксперимента утолщается с 8-й по 24-ю недели. На протяжении всего эксперимента субэндотелиальный слой внутренней оболочки стенки аорты недоношенных животных больше в сравнении с аналогичным показателем доношенных крыс (табл.1). Наибольший прирост толщины субэндотелиального слоя обнаруживается в позднем постнатальном периоде онтогенеза (с 8-й по 24-ю неделю эксперимента). На 24-ю неделю эксперимента субэндотелиальный слой внутренней оболоч-

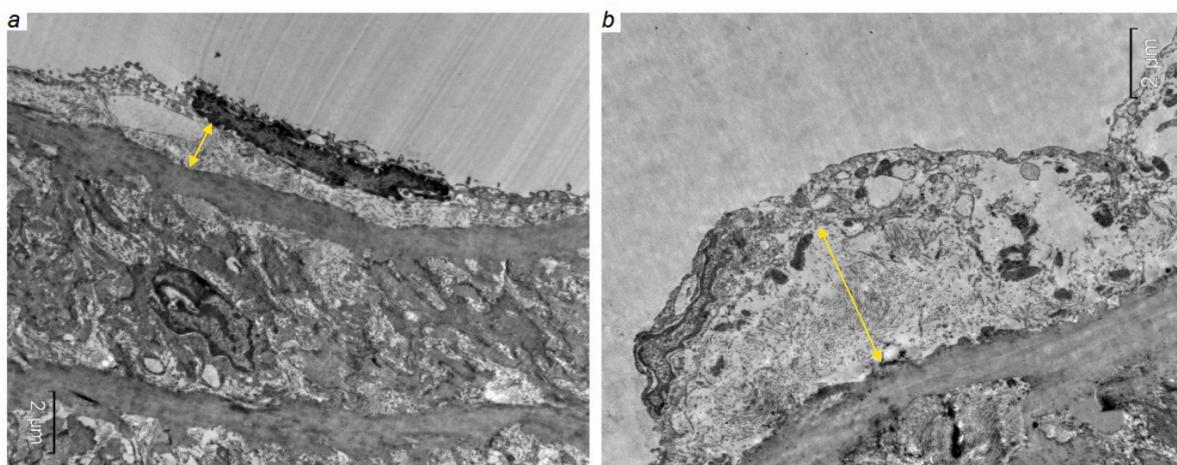


Рис. 3. Фрагмент внутренней оболочки стенки аорты крыс на 24-й неделе эксперимента: а – доношенное животное, б – животное, рожденное на 24 ч раньше срока. Утолщение субэндотелиального слоя внутренней оболочки стенки аорты (желтая двусторонняя стрелка, 3б). ТЭМ, $\times 6000$.

Fig. 3. Fragment of the inner lining of the aortic wall of rats at 24 weeks of the experiment: a – full-term animal, b – animal born 24 hours prematurely. Thickening of the subendothelial layer of the inner lining of the aortic wall (yellow two-sided arrow, 3b). TEM, $\times 6000$.

Таблица 2/Table 2

Толщина внутренней эластической мембранны стенки восходящей части аорты крыс, мкм, Me(Q₁;Q₃)
Thickness of the internal elastic membrane of the wall of the ascending part of the aorta in rats, μm , Me(Q₁;Q₃)

Экспериментальная группа	Срок эксперимента, неделя				
	1	2	4	8	24
Контрольная группа (доношенные животные)	1,3 (1,2;1,4)	2,2 (1,9; 2,4) a(p=0,014)	2,6 (2,4; 2,8)	2,5 (2,1; 2,8)	1,8 (1,6; 1,8)
Опытная группа (недоношенные на 24 ч животные)	1,0 (0,9; 1,1)	1,3 (1,2; 1,5) b (p=0,0171)	1,2 (1,2; 1,3) b (p=0,0017)	1,1 (1,0; 1,2) b (p<0,001)	1,3 (1,2; 1,4)

Примечание: а – отличие от показателя предыдущего срока животных этой же группы; б – отличие от соответствующего показателя крыс контрольной группы.

ки стенки аорты крыс опытной группы диффузно утолщен (рис. 3).

В субэндотелиальном слое внутренней оболочки стенки аорты преждевременно рожденных крыс обнаруживаются пучки зрелых коллагеновых волокон, а также клетки, обладающие фибробластоподобной морфологией. Наличие клеток в субэндотелиальном слое внутренней оболочки стенки аорты недоношенных крыс, может свидетельствовать о миграции гладких миоцитов из средней оболочки и формировании неоинтимы [10]. В позднем постнатальном периоде онтогенеза (24-я неделя эксперимента) в субэндотелиальном слое стенки аорты недоношенных животных обнаруживаются участки, заполненные безволокнистым аморфным веществом.

Внутренняя эластическая мембрана не формирует ветвлений и разделяет внутреннюю и среднюю оболочки стенки аорты крыс. Толщина внутренней эластической мембранны контрольных животных с 1-й по 4-ю недели увеличивается, после 4-й недели обнаруживается незначительное уменьшение ее толщины (табл. 2). Аналогичный показатель недоношенных крыс увеличивается с 1-й по 2-ю недели, а затем значимо не изменяется. Со 2-й по 24-ю недели эксперимента толщина внут-

ренней эластической мембранны недоношенных животных меньше, в сравнении с аналогичным показателем доношенных крыс. С 4-й недели эксперимента во внутренней эластической мембране стенки аорты преждевременно рожденных крыс обнаруживаются дегенеративные изменения: истончения, разволокнения и разрывы, а также снижение осмифильности.

Обнаруженные изменения в эндотелиоцитах стенки аорты преждевременно рожденных крыс в виде вакуолизации их цитоплазмы и клазматоза являются прямыми признаками их дисфункциональности, описанными в литературе [3]. Также показателем наличия дисфункции эндотелия является потеря эндотелиоцитами преждевременно рожденных крыс клеточной ориентации вдоль направления потока крови и приобретение ими шарообразной формы.

В литературе описано несколько вероятных механизмов влияния преждевременного рождения на формирование дисфункции эндотелия. Изменения поверхности просвета, окислительный стресс, дисбаланс факторов роста и нарушение регуляции проницаемости и сосудистого тонуса могут быть вероятными причинами эндотелиальной дисфункции в

которге недоношенных [6]. Значительно более низкие уровни витамина А, витамина Е и общий антиоксидантный статус в плазме крови обнаруживаются у недоношенных детей, чем у доношенных новорожденных [7]. Клинические исследования плазмы крови преждевременно рожденных детей выявляют дисбаланс между активностью окислительных и антиоксидантных систем, что приводит к повышению уровня свободных радикалов и дает стенке их сосудов подверженными окислительному стрессу [13].

В ряде клинических исследований показано, что количество эндотелиальных прегениторных клеток, участвующих в восстановлении внутренней оболочки стенки сосудов, значительно выше у недоношенных детей (препубертатный возраст) по сравнению с детьми, рожденными в срок, что указывает на возможный механизм отражающий связь недоношенности и повреждения внутренней оболочки сосудов [14]. Исследования, проведенные на молодых людях (18–20 лет), рожденных недоношенными, показали выраженную дисфункцию эндотелиальных прегениторных клеток, проявляющуюся большей их подверженности оксидативному стрессу, который сопровождает преждевременно рождение [9].

Масштабные эпидемиологические исследования указывают на связь недоношенности с нарушением эндотелий-зависимой вазодилатации начиная с раннего постнатального периода онтогенеза [5]. Эндотелиоциты оказывают влияние на вазомоторику через выделение NO и различных сосудосуживающих соединений (например, ингибитора синтазы NO – ADMA). Повышенный уровень ADMA в крови способствует эндотелиальной дисфункции и усугубляет вазоконстрикцию. В когорте молодых людей, рожденных недоношенными, выявляется повышенный уровень ADMA в плазме крови, который обратно коррелирует с гестационным возрастом [12].

Таким образом, преждевременное рождение является фактором риска не только для выживания новорожденных, но и для их будущего кардиометаболического здоровья [11].

Заключение

В результате ультраструктурного исследования внутренней оболочки стенки восходящей части аорты преждевременно рожденных крыс обнаружены прогрессирующие в течение эксперимента дегенеративные изменения эндотелиоцитов и внутренней эластической мембранны, а также утолщение субэндотелиального слоя. Выявленные изменения внутренней оболочки стенки аорты свидетельствуют о влиянии преждевременного рождения на формирование эндотелиальной дисфункции и неоинтимы в постнатальном периоде онтогенеза.

Список источников / References

1. Захарова С.Ю., Покусаева О.С. Результаты электрокардиографии у детей, родившихся в сроке сверхранних преждевременных родов. Вестник охраны материнства и младенчества. 2024;(1):117–129.
Zakharova SYu, Pokusaeva OS. Results of electrocardiography in children born in the period of very early premature birth. Bulletin of protection of motherhood and infancy. 2024;(1):117–129. (In Russ.).
2. Новикова Е.Г., Галанкина И.Е. Морфологические особенности возрастных изменений в стенке аорты при расслаивающей аневризме. Архив патологии. 2015;(77):1:18–22.
Novikova EG, Galankina IE. Morphological features of age-related changes in the aortic wall in dissecting aneurysm. Archives of pathology. 2015;(77):1:18–22. (In Russ.).
3. Кошев В.А., Богданов Л.А., Мухамадиев Р.А., Лазебная А.И., Степанов А.Д., Кутихин А.Г. Ультраструктурные признаки нормальных и дисфункциональных эндотелиальных клеток аорты крысы. Комплексные проблемы сердечно-сосудистых заболеваний. 2025;(13):4:191–203.
Koshelev VA, Bogdanov LA, Mukhamadiyev RA, Lazebnaya AI, Stepanov AD, Kutikhin AG. Ultrastructural features of normal and dysfunctional rat aortic endothelial cells. Complex Issues of Cardiovascular Diseases. 2025;(13):4:191–203. (In Russ.).
4. Кузьминых Т.У., Петросян М.А. Сравнительная оценка влияния синтетических антигестагенов на сроки наступления родовой деятельности крыс и постнатальное развитие потомства. Журнал акушерства и женских болезней. 2009;(58):2:34–39.
Kuz'minykh TU, Petrosyan MA. Comparative assessment of the effect of synthetic antigestagens on the timing of labor in rats and postnatal development of offspring. Journal of obstetrics and women's diseases. 2009;(58):2:34–39. (In Russ.).
5. Abdel Ghany E.A.G., Alsharany W., Ali A.A., Youness E.R., Hussein J.S. Anti-oxidant profiles and markers of oxidative stress in preterm neonates. Paediatrics and international child health. 2016;(36):2:134–140.
6. Amelio G.S., Provitera L., Raffaeli G., Tripodi M., Amodeo I., Gulden S., Cavallaro G. Endothelial dysfunction in preterm infants: The hidden legacy of uteroplacental pathologies. Frontiers in pediatrics. 2022;(10):1041919.
7. Banjac L., Banjac G., Kotur-Stevuljević J., Spasojević-Kalimanovska V., Gojković T., Bogavac-Stanojević N., Banjac G. Pro-oxidants and antioxidants in retinopathy of prematurity. Acta Clinica Croatica. 2018;57(3):458.
8. Bassareo P.P., Fanos V., Puddu M., Demuru P., Cadeddu F., Balzarini M., Mercurio G. Reduced brachial flow-mediated vasodilation in young adult ex extremely low birth weight preterm: a condition predictive of increased cardiovascular risk? The Journal of Maternal-Fetal Neonatal Medicine. 2017;(23):3:121–124.
9. Bertagnolli M., Xie L.F., Paquette K., He Y., Cloutier A., Fernandes R.O., Nuyt A.M. Endothelial colony-forming cells in young adults born preterm: a novel link between neonatal

- complications and adult risks for cardiovascular disease. *Journal of the American Heart Association.* 2018;(7)14:e009720.
10. Crisafulli A., Bassareo P.P., Kelleher S., Calcaterra G., Mercuro G. Factors predisposing to hypertension in subjects formerly born preterm: renal impairment, arterial stiffness, endothelial dysfunction or something else? *Current Hypertension Reviews.* 2020;(16)2:82–90.
11. Hofman P.L., Regan F., Cutfield W.S. Prematurity—another example of perinatal metabolic programming. *Hormone Research in Paediatrics.* 2006;(66)1:33–39.
12. Kavurt S., Demirel N., Bas A.Y., Ulubas Isik D., Ozcan B., Aydemir O. Increased ADMA levels are associated with poor pulmonary outcome in preterm neonates. *The Journal of Maternal-Fetal & Neonatal Medicine.* 2017;(30)7:864–869.
13. Lembo C., Buonocore G., Perrone S. Oxidative stress in preterm newborns. *Antioxidants.* 2021;(10)11:1672.
14. Markopoulou P., Papanikolaou E., Loukopoulos S., Galina P., Mantzou A., Siahandidou T. Increased circulating endothelial progenitor cells (EPCs) in prepubertal children born prematurely: a possible link between prematurity and cardiovascular risk. *Pediatric Research.* 2021;(90)1:156–165.
15. Nardiello C., Mizikova I., Morty R.E. Looking ahead: where to next for animal models of bronchopulmonary dysplasia? *Cell and Tissue Research.* 2017;(367)1:457–468.
16. Norman M., Martin H. Preterm birth attenuates association between low birth weight and endothelial dysfunction. *Circulation.* 2003;(108)8:996–1001.
17. Patel S.A., Winkel M., Ali M.K., Narayan, K.V., Mehta N.K. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. *Annals of internal medicine.* 2015;(163)4:245–253.
18. Rossi P., Tauzin L., Marchand E., Boussuges A., Gaudart J., Frances Y. Respective roles of preterm birth and fetal growth restriction in blood pressure and arterial stiffness in adolescence. *Journal of Adolescent Health.* 2011;48(5):520–522.
19. Salim S., Machin M., Patterson B.O., Onida S., Davies A.H. Global epidemiology of chronic venous disease: a systematic review with pooled prevalence analysis. *Annals of surgery.* 2021;(274)6:971–976.
20. Valentijn K.M., Driel L.F., Mourik M.J., Hendriks G.J., Arends T.J., Koster A. J., Valentijn J.A. Multigranular exocytosis of Weibel-Palade bodies in vascular endothelial cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology.* 2010;(116)10:1807–1816

Информация об авторах

✉ Серебрякова Ольга Николаевна – ассистент кафедры общей морфологии и патологии; Сибирский государственный медицинский университет; Московский тракт, 2, Томск, 634050, Россия;
oserebryakovan@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2924-0724>
Иванова Вера Владимировна – доцент кафедры общей морфологии и патологии; Сибирский государственный медицинский университет;
ivvera92@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2530-1112>
Кошибу Савелий Олегович – студент; Сибирский государственный медицинский университет;
sav-kosh@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0000-0924-1538>
Долбnya Андрей Дмитриевич – ассистент кафедры общей морфологии и патологии; Сибирский государственный медицинский университет;
adolbnya1@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0007-5310-6318>
Геренг Елена Андреевна – профессор кафедры общей морфологии и патологии; Сибирский государственный медицинский университет;
e-gereng@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7226-0328>
Мильто Иван Васильевич – профессор, зав. кафедрой общей морфологии и патологии; Сибирский государственный медицинский университет;
milto_bio@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9764-4392>

Information about the authors

✉ Ol'ga N. Serebryakova – teaching assistant at the Department of General Morphology and Pathology; Siberian State Medical University; Moskovskii trakt, 2, Tomsk, 634050, Russia;
oserebryakovan@gmail.com
<https://orcid.org/0000-0002-2924-0724>
Vera V. Ivanova – Associate Professor at the Department of General Morphology and Pathology; Siberian State Medical University;
ivvera92@rambler.ru
<https://orcid.org/0000-0002-2530-1112>
Savelii O. Koshuba – student; Siberian State Medical University;
sav-kosh@yandex.ru
<https://orcid.org/0009-0000-0924-1538>
Andrei D. Dolbnya – teaching assistant at the Department of General Morphology and Pathology; Siberian State Medical University;
adolbnya1@mail.ru
<https://orcid.org/0009-0007-5310-6318>
Elena A. Gereng – Professor at the Department of General Morphology and Pathology; Siberian State Medical University;
e-gereng@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0001-7226-0328>
Ivan V. Mil'to – Professor, Head of the Department of General Morphology and Pathology; Siberian State Medical University;
milto_bio@mail.ru
<https://orcid.org/0000-0002-9764-4392>

Статья поступила в редакцию 30.04.2025; одобрена после рецензирования 28.05.2025; принятая к публикации 25.12.2025.
Submitted 30.04.2025; Revised 28.05.2025; Accepted 25.12.2025.