

© Борис Р.Я., 2011

УДК 611.77:611.161]-019:616.379-008.64-092.4/9

ЯКІСНО-КІЛЬКІСНІ ЗМІНИ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА ШКІРИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

Р.Я.Борис

Кафедра нормальної анатомії (зав. – д. мед. н. Ю.Я.Кривко) Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького

Резюме. Наведена морфологічна характеристика ангіоархітекτονіки шкіри щура при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті. Доведено, що ланки гемомікроциркуляторного русла шкіри у динаміці експериментального діабету зазнають патологічних змін, що виражаються значним звуженням, а згодом дилатацією всіх судин.

Ключові слова: гемомікроциркуляторне русло, шкіра, цукровий діабет.

Актуальність проблеми цукрового діабету (ЦД) зумовлена його значною поширеністю у світі – близько 70% від усіх ендокринних захворювань [1]. ЦД є основою для розвитку тяжких поєднаних захворювань та ускладнень, ранньої інвалідності та смертності [2, 3]. У літніх людей захворюваність на ЦД становить близько 10-15%. У 2000 році кількість хворих на ЦД становила 175 млн., а згідно з прогнозом Міжнародного інституту діабету (Мельбурн) до 2030 року ця цифра сягатиме 300 млн. [4]. Одними з найпоширеніших ускладнень ЦД є ретинопатія, нефропатія, нейропатія [5, 6], ангіопатія нижніх кінцівок [7, 8], синдром діабетичної стопи [9]. Проте у фаховій літературі недостатньо висвітлені відомості про зміни судин шкіри при ЦД, що й було предметом даного дослідження.

Мета дослідження: вивчити зміни ланок гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР) шкіри при експериментальному стрептозотоциновому ЦД.

Матеріал і методи. Експеримент проведений на 20 статевозрілих білих щурах-самцях масою 120-150 г, яких утримували на стандартній дієті з вільним доступом до їжі та води. Евтаназію проводили методом передозу-

вання внутрішньочеревного наркозу з використанням тіопенталу (25 мг/кг) з дотриманням загальних етичних принципів гуманного ставлення до експериментальних тварин [10]. Препарування виконували задля доступу до черевної частини аорти для ін'єкції судинного русла шкіри. Проводили розтин передньої черевної стінки, мобілізували аорту, накладали лігатуру нижче черевного стовбура, проколювали передню стінку аорти, випускали порцію крові і вводили скляну канюлю, яку ззовні фіксували шовковою лігатурою. Ін'єкцію проводили за допомогою шприца (20 мл), з'єданого з канюлею гумовим перехідником, аж до відчуття пружних поштовхів поршня шприца. Для приготування ін'єкційної маси змішували коларгол і воду у співвідношенні 1:1, дану суміш проводили через фільтрувальний папір. Для заповнення артеріального русла використовували 10-15 мл суміші. Після завершення ін'єкції на аорту накладали лігатуру. Через декілька хвилин проводили забір ділянки шкіри для виготовлення препарату, який досліджували за допомогою світлової мікроскопії. Отриманий матеріал зберігали у розчині гліцерину. Препарати вивчали і фотографували під мікроскопом МБИ-1. Для прове-

дення морфометричного аналізу ГМЦР шкіри щура вимірювали внутрішні діаметри судин за допомогою окулярної лінійки. Вимірювання діаметрів проводили на фоторепродукціях просвітлених препаратів. Дійсний діаметр судин установлювали за допомогою окуляра-мікрометра за формулою: $D = d \times K$, де D – дійсний діаметр судини; d – замірний діаметр судини; K – коефіцієнт окулярної лінійки. Ціну поділки в окуляр-мікрометрі (K) визначали за стандартною сіткою камери Горяєва. Згідно з паспортом довжина сторони малого квадрата становить 50 мкм. При збільшенні 8 x 1 ціна поділки (K) становить 100 мкм (0,1 мм), а при збільшенні 8 x 2 – 50 мкм (0,05 мм).

Результати дослідження та їх аналіз. Через 2 тижні перебігу стрептозотоцинового ЦД мікросудини гіподерми ще мають притаманну для здорової шкіри геометричну орієнтацію, формуючи при цьому широкопетлясте сплетення. При морфометричному дослідженні виявлено, що в гіподермі спинки тварини середній діаметр артеріол та венул становить 76,19±0,17 та 149,12±2,16 мкм відповідно. Артеріоли гіподерми більш звивисті, супроводжуються розширеними венулами. При цьому діаметр артеріол трохи зменшується у шкірі спинки – до 69,45±0,27 мкм, у шкірі лапок – до 58,95±0,19 мкм, тобто в ділян-

ці шкіри спинки середній діаметр артеріол стає нижчим від контрольних значень, тоді як у шкірі лапок показники близькі до норми. Венулярна сітка деформована, подекуди з аневризматичними випинами. Середній діаметр венул у шкірі спинки становить 141,11±1,09 мкм, у шкірі лапок – 126,35±1,03 мкм.

У сітчастому шарі спостерігається підсилення судинного рисунка, звивистість артеріол, подекуди їх виражене скупчення. Виявляється значне зменшення їхнього калібру, особливо у шкірі спинки, артеріолярне сплетення дрібнопетлясте, добре ін'єковане (рис. 1). Одночасно спостерігаються зміни судинних стінок у вигляді різноманітних випинів та розширень. Венули анастомозують між собою, мають чимало аневризматичних випинів. Середній діаметр просвіту артеріол у шкірі спинки становить 43,75±0,05 мкм, у шкірі лапок – 39,22±0,04 мкм. Діаметр венул збільшується відповідно до 119,35±0,81 та 113,38±0,68 мкм, що вже перевищує норму.

У сосочковому шарі шкіри спинки артеріоли практично такого ж калібру, як у контрольних тварин, тоді як у шкірі лапок вони трохи звужені відносно контролю. Середній діаметр артеріол у сосочковому шарі шкіри спинки сягає показників норми (18,23±0,76 мкм), тоді

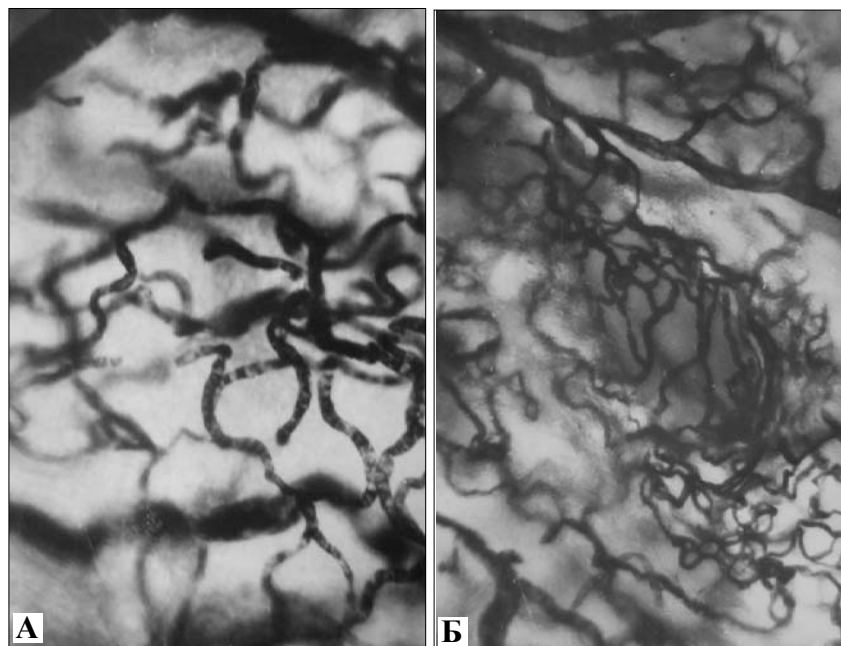


Рис. 1. Субдермальне судинне сплетення шкіри білого щура з 2-тижневим перебігом експериментального цукрового діабету. Венули шкіри спинки (А), артеріолярне сплетення шкіри лапок (Б). Ін'єкція судин коларголом. Мікропрепарати. Зб.: ок. 10, об. 20.

як у шкірі лапок відбувається незначне звуження просвіту ($10,88 \pm 0,61$ мкм). При цьому вони формують інтенсивне дрібнопетлясте звивисте

артеріолярне сплетення (рис. 2). Вени також розширені порівняно з попередніми термінами, звивисті та деформовані. Діаметр венул шкіри

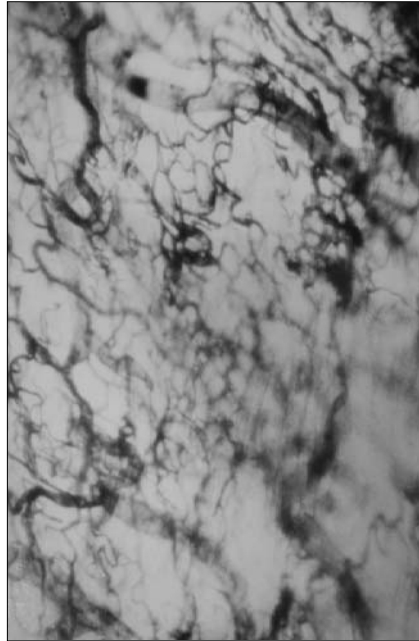


Рис. 2. Субпапілярне артеріолярне сплетення шкіри лапок білого щура через 2-тижневим перебігом експериментального цукрового діабету. Ін'єкція судин коларголом. Мікропрепарат. Зб.: ок. 10, об. 40.



Рис. 3. Артеріолярне сплетення гіподерми спинки білого щура через 4 тижні розвитку експериментального цукрового діабету. Ін'єкція судин коларголом. Мікропрепарат. Зб.: ок. 10, об. 40.



Рис. 4. Субпапілярне судинне сплетення шкіри білого щура через 4 тижні розвитку експериментального цукрового діабету. Ін'єкція судин коларголом. Мікропрепарат. Зб.: ок. 10, об. 40.

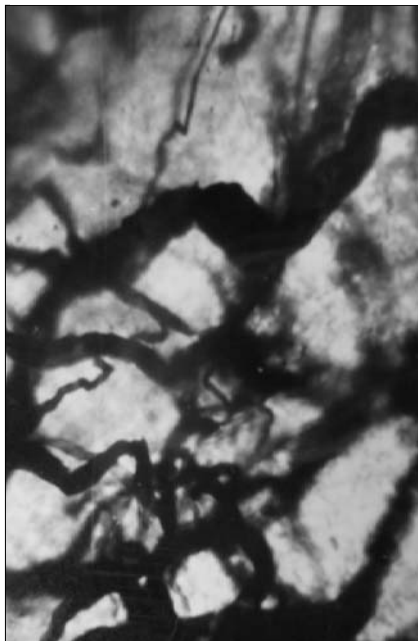


Рис. 5. Гіподермальне артеріолярне сплетення шкіри спинки щура через 6 тижнів розвитку експериментального цукрового діабету. Ін'єкція судин коларголом. Мікропрепарат. Зб.: ок. 10, об. 40.

спинки також наближається до контролю ($76,04 \pm 0,12$ мкм), тоді як у шкірі лапок вже трохи збільшується ($58,36 \pm 0,09$ мкм). Кровоносні капіляри незначно зменшуються у діаметрі, однак у шкірі спинки все ще сягають контрольних значень ($7,17 \pm 0,03$ мкм), як і в шкірі лапок, де середній діаметр сягає нормальних значень ($6,0 \pm 0,12$ мкм). Отже, через 2 тижні розвитку стрептозотоцинового ЦД зміни в шкірі незначні, однак починають прогресивно розвиватися.

Через 4 тижні в гіподермі можна спостерігати вже звужені артеріоли. При цьому вони добре ін'єксовані і рівномірно розподілені (рис. 3). Венули розширюються і стають звивистими. Виявляються розширення різної конфігурації. Середній діаметр артеріол становить у шкірі спинки – $63,36 \pm 0,19$ мкм, у шкірі лапок – $50,34 \pm 0,12$ мкм. Венули мають діаметр $143,05 \pm 1,85$ мкм у шкірі спинки і $120,34 \pm 1,25$ мкм – у шкірі лапок.

У сітчастому шарі субдермальне артеріолярне сплетення чітке. Артеріоли звужені, звивисті, підвищеної щільності. Венули розширюються, спостерігаються варикозні деформації їхніх стінок. Середній діаметр артеріол субдермального сплетення шкіри спинки становить $43,65 \pm 0,12$ мкм, шкіри лапок – $36,25 \pm 0,09$ мкм, венул – $117,54 \pm 1,10$ та $112,15 \pm 0,76$ мкм відповідно; венулярна сітка деформована.

У сосочковому шарі артеріоли, що формують субпапілярне сплетення, також звужуються. Збільшується їх звивистість і щільність. Формується дрібнокомірчасте сплетення. Венули значно ширші, ніж у попередньому терміні експерименту. Вони мають нерівні, деформовані стінки (рис. 4). Середній діаметр артеріол субпапілярного сплетення шкіри спинки становить $16,15 \pm 0,11$ мкм, а шкіри лапок – $11,02 \pm 0,03$ мкм (показник незначно нижчий від контрольного рівня). Просвіт венул становить відповідно $82,01 \pm 0,02$ та $63,32 \pm 0,12$ мкм, а капілярів – $6,23 \pm 0,03$ та $4,98 \pm 0,06$ мкм.

Отже, через 4 тижні перебігу експериментального ЦД у піддослідних тварин спостерігається початок перебудови всіх ланок ГМЦР шкіри щура, що характеризується деструктивними змінами ангиографічного рисунка, зокрема капілярних сплетень, петлі яких втрачають мереживоподібний рисунок. Сплетення стають грубопетлястими та розширеними, місцями "обламані" з поодинокими капілярними зв'язками. Відбувається часткова деструкція ка-

пілярів та розширення венулярного компоненту кровопостачання шкіри. У цей період з'являється дуже багато артеріоловенулярних анастомозів, тому кров з артеріол відразу переходить у венули, оминаючи зруйновані капіляри, і, відповідно, зменшується опір току крові на рівні капілярної сітки. Поява цих анастомозів свідчить про початок включення компенсаторних процесів організму, тобто такою перебудовою мікросудин шкіра намагається адаптувати ГМЦР до функціональних потреб організму.

Через 6 тижнів розвитку стрептозотоцинового ЦД в гіподермальном артеріолярному сплетенні виявляються судини значно дрібнішого калібру, ніж у нормі. Вони стоншені та випрямлені, втрачають притаманну їм рівномірність розподілу внаслідок зменшення їх концентрації. Артеріоли формують розріджене великопетлясте сплетення. Венули, що супроводжують артеріоли, трохи розширюються. Вони широко анастомозують між собою, мають аневризматичні розширення (рис. 5). Просвіт артеріол сильно звужується (середній діаметр у шкірі спинки – $55,73 \pm 0,12$ мкм, у шкірі лапок – $43,25 \pm 0,09$ мкм). Середній діаметр венул становить $145,26 \pm 1,28$ мкм у шкірі спинки та $126,55 \pm 1,89$ мкм – у шкірі лапок.

У сітчастому шарі дерми артеріолярне і венулярне сплетення стають великопетлястими. У сосочковому шарі також спостерігається активне звуження та деформація стінок артеріолярних мікросудин. Одночасно збільшуються звивистість і щільність мікросудин зі зміною стінок у вигляді різноманітних випинів і розширень. При цьому середній діаметр артеріол сітчастого шару становить $41,05 \pm 0,11$ мкм у шкірі спинки і значно звужений просвіт артеріол ($29,36 \pm 0,06$ мкм) у шкірі лапок. У сосочковому шарі показники становлять відповідно $12,47 \pm 0,03$ та $11,02 \pm 0,01$ мкм. Венули збільшуються у діаметрі до $128,23 \pm 0,11$ мкм у сітчастому шарі шкіри спинки і до $122,64 \pm 0,15$ мкм – у шкірі лапок. У сосочковому шарі діаметр венул становить: $78,23 \pm 0,10$ мкм – у шкірі спинки та $59,18 \pm 0,07$ мкм – у шкірі лапок. По ходу капілярів сосочкового шару виявляються звужені ділянки, що чергуються з розширеними. Деякі з них мають деформовані контури. Середній діаметр капілярів у шкірі спинки становить $5,33 \pm 0,02$ мкм, у шкірі лапок – $4,18 \pm 0,02$ мкм.

Отже, через 6 тижнів перебігу стрептозо-

тоцинового ЦД зазнають деструктивної перебудови всі ланки ГМЦР шкіри щура, водночас включаються всі компенсаторні та адаптивні процеси в організмі: розширення вен сприяє збільшенню ємності венулярної ланки ГМЦР, а звивистість артеріол забезпечує зменшення си-

ли пульсового поштовху в цих судинах. Також спостерігаються ангуляризація та саккуляризація судин, утворення артеріоловенулярних анастомозів, активація яких сприяє посиленню юкстакапілярного кровотоку і розвантаженню капілярних сіток від надлишкової кількості кро-

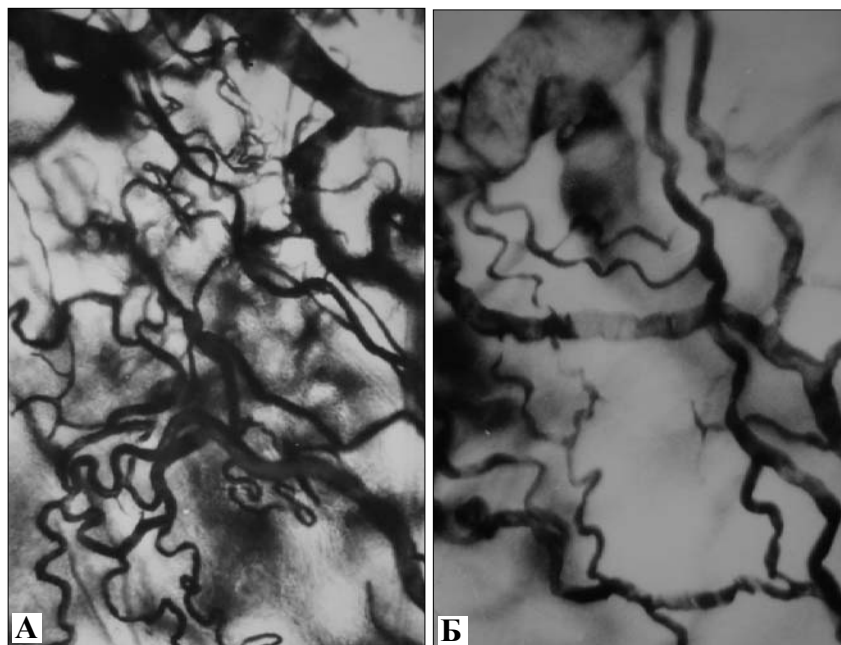


Рис. 6. Розширені та деформовані артеріоли гіподермального сплетення шкіри лапок (А) та пошкоджене венулярне сплетення гіподерми шкіри спинки (Б) білого щура з 8-тижневим експериментальним цукровим діабетом. Ін'єкція судин коларголом. Мікропрепарати. Зб.: ок. 10, об. 20.

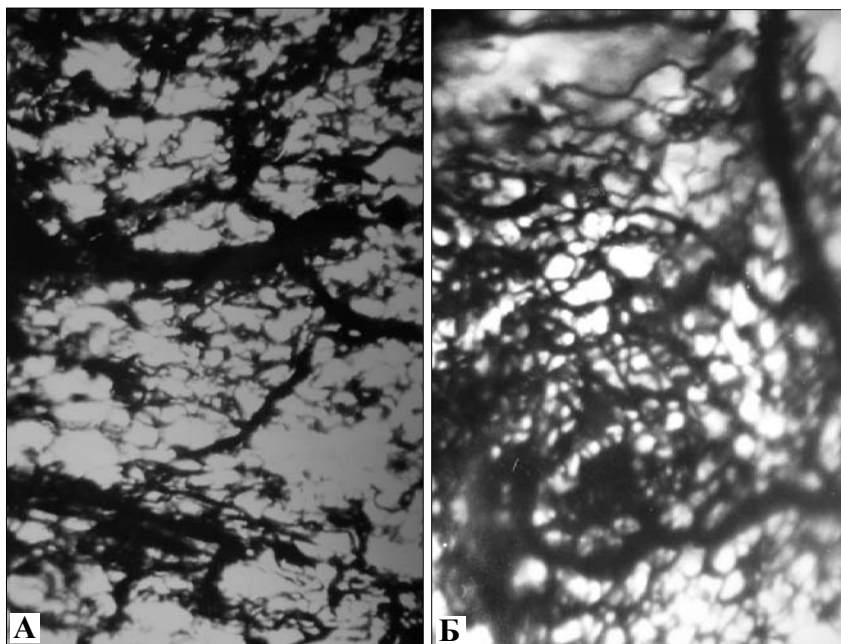


Рис. 7. Деформування та часткове руйнування капілярної сітки у шкірі спинки (А) та лапок (Б) білого щура з 8-тижневим експериментальним цукровим діабетом. Ін'єкція судин коларголом. Мікропрепарати. Зб.: ок. 10, об. 40.

ві, та зменшення амплітуди пульсуючих коливань крові на вході в мікроциркуляторне русло. Тобто, анастомози слугують пристроями, що нівелюють локальні перепади тиску в судинах. Але, незважаючи на всі активні компенсаторні процеси, які відбуваються в цей період, ГМЦР шкіри шура в цілому вже зруйноване, наростають процеси вазоконстрикції артеріолярного, капілярного та венулярного русел.

Через 8 тижнів розвитку стрептозотоцинового ЦД в гіподермі спостерігається значне розширення артеріолярного та венулярного сплетень порівняно з контролем. При цьому артеріоли добре ін'єкуються, мають звивисту форму та деформовані стінки, подекуди спостерігається деяке скупчення судин, що супроводжуються розширеними венулами, стінки яких бухтоподібно випинаються (рис. 6). При їх морфометричному дослідженні встановлено, що середній діаметр просвіту артеріол гіподерми спинки становить $78,65 \pm 0,17$ мкм, венул – $145,09 \pm 0,78$ мкм. У шкірі лапок діаметр мікросудин відповідно набуває таких значень: $62,22 \pm 0,10$ та $143,19 \pm 1,75$ мкм.

У сітчастому шарі мікросудини чіткі, визначається дріднопетлясте артеріолярне сплетення з розширеними, значно деформованими венулами, їх бухтоподібними випинами. Середній діаметр артеріол у шкірі спинки і лапок перевищує нормальні показники і становить $52,45 \pm 0,15$ та $49,66 \pm 0,11$ мкм відповідно. Венули збільшуються в діаметрі до $120,25 \pm 1,19$ мкм у шкірі спинки та аж до $122,17 \pm 0,92$ мкм – у шкірі лапок.

У сосочковому шарі артеріоли розширені, з деформованими стінками. Венули також розширені, з випинами. Капіляри широкі, деформовані, добре ін'єкуються, подекуди спостерігається часткова руйнація капілярного русла (рис. 7). У шкірі спинки діаметр артеріол значно збільшується – аж до $27,16 \pm 0,03$ мкм, капілярів – до $15,33 \pm 0,07$ мкм, венул – до $78,27 \pm 0,25$ мкм. У шкірі лапок артеріоли набувають діаметра

$17,36 \pm 0,05$ мкм, капіляри – $11,17 \pm 0,01$ мкм, венули – $52,53 \pm 0,16$ мкм.

Отже, зміни ГМЦР через 8 тижнів розвитку стрептозотоцинового ЦД наростають і стають незворотними. Спостерігаються глибокі генералізовані порушення ангіоархітектоніки шкіри. Виявляються облітеровані, подекуди навіть зруйновані капіляри, що в подальшому призводить до повної атрофії та декомпенсації капілярного компонента ГМЦР, капілярна сітка ніби розривається на окремі дрібні фрагменти, внаслідок чого артеріолярне русло повністю бере на себе все навантаження кровотоку, тобто кров з розширених артеріол потрапляє через згадувані нами артеріоловенулярні анастомози у дуже розширені венули, минаючи капіляри. Внаслідок патологічного процесу вражаються не тільки малі, але й великі судини, в яких виявляється ангіопатія. Тобто, можна стверджувати, що патологічний процес набуває незворотних деструктивних змін: потовщена судинна стінка не справляється зі звичним кровонаповненням і не може забезпечити нормальне та адекватне кровопостачання шкіри. Надмірне розширення венулярного компонента призводить до застою венозної крові.

Висновки та перспективи подальших досліджень. 1. Через 4 тижні розвитку експериментального цукрового діабету в гіподермі виявляються звужені артеріоли та розширені і звивисті венули, з'являється багато артеріоловенулярних анастомозів. 2. Через 6 тижнів експерименту зазнають деструктивної перебудови всі ланки ГМЦР шкіри, включаються компенсаторні та адаптивні процеси в організмі. 3. Через 8 тижнів зміни ГМЦР наростають і стають незворотними: розвиваються глибокі генералізовані порушення ангіоархітектоніки шкіри аж до повної атрофії та декомпенсації капілярного компонента. 4. Результати даного дослідження можуть бути основою для вивчення та лікування патології шкіри, зокрема її судин, при цукровому діабеті.

Література

1. Прудіус П.Г. Епідеміологія та економіка цукрового діабету / П.Г.Прудіус, О.В.Северин, Н.В.Письменна // *Ендокринологія*. – 2000. – Т. 5, № 1. – С. 109-114.
2. Вернигородський В.С. Морфологічні зміни серцево-судинної системи при цукровому діабеті (огляд) / В.С.Вернигородський, В.В.Біктіміров, С.В.Вернигородський // *Вісн. морфол.* – 2000. – Т. 6, № 2. – С. 348-349.
3. Салтыков Б.Б. Динамическое морфологическое наблюдение за развитием диабетической микроангиопатии / Б.Б.Салтыков, В.К.Великов // *Арх. патол.* – 2000. – Т. 62, № 6. – С. 42-46.
4. Салтыков Б.Б. Иммуноморфологические изучение диабетической микроангиопатии / Б.Б.Салтыков, В.К.Великов // *Арх. патол.* – 2000. – Т. 62, № 2. – С. 5-9.
5. Сергієчко О.О. Діабетичні нейропатії /

Сергієнко О.О., Єфімов А.С., Кривко Ю.Я. – Львів-Київ: Атлас, 2003. – 212 с. 6. Boulton A. Diabetic neuropathy prevention and treatment of its complications / A.Boulton, R.Malik // *Ann. Intern. Med.* – 1998. – Vol. 11. – № 3. – P. 181-192. 7. American Diabetes Association: Peripheral arterial disease in people with diabetes // *Diabetes Care.* – 2003. – Vol. 26. – P.3333-3341. 8. Hopfner R.L. Endothelin: emerging role in diabetic vascular complications / R.L.Hopfner;V.L.Gopalakrishnan // *Diabetologia.* – 1999. – Vol. 42, № 12 – P. 1383-1394. 9. Удовиченко О.В. Патогенетическая роль диабетической микроангиопатии в развитии синдрома диабетической стопы / О.В.Удовиченко, М.Б.Анфищеров, А.Ю.Токмакові // *Пробл. ендокринолог.* -2001. – Т. 47, № 2. – С. 39-45. 10. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // *Ендокринологія.* – 2003. – Т. 8, № 1. – С. 142-143.

КАЧЕСТВЕННО-КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КОЖИ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Резюме. Приведена морфологическая характеристика ангиоархитектоники кожи крысы при стрептозотоциновом сахарном диабете. Доказано, что звенья гемомикроциркуляторного русла кожи в динамике экспериментального диабета испытывают патологических изменений, проявляющихся значительным сужением, а в дальнейшем дилатацией всех сосудов.

Ключевые слова: гемомикроциркуляторное русло, кожа, сахарный диабет.

QUALITATIVE-QUANTITATIVE CHANGES OF THE HEMOCIRCULATORY BED OF THE SKIN IN EXPERIMENTAL STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES MELLITUS

Abstract. The paper presents a morphological characteristic of the angioarchitectonics of the rat skin in case of streptozotocin-induced diabetes mellitus. It has been corroborated that the components of the hemocirculatory bloodstream of the skin in the dynamics of experimental diabetes undergo pathological changes, manifesting by a considerable narrowing and further by a dilatation of all the vessels.

Key words: hemocirculatory bed, skin, diabetes mellitus.

Danylo Halyts'kyi National Medical University (L'viv)

Надійшла 15.06.2011 р.
Рецензент – проф. К.С.Волков (Тернопіль)