

УДК 616.071+616.379-08.64

Ю.Л. Ткачук

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ГЕМОМІКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛА КІРКОВОЇ РЕЧОВИНИ НАДНИРНИКІВ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

Досліджували надниркові залози 10 щурів-самців із змодельованим цукровим діабетом (ЦД). На 28-му добу перебігу ЦД розвиваються початкові ознаки діабетичної мікроангіопатії. На 42-гу добу зміни в гемомікроциркуляторному руслі вказують на розвиток діабетичної мікроангіопатії, яка характеризується звуженням просвіту судин артеріальної і обмінної їх ланок та дилатацією емісної ланки. Морфологічно діабетична мікроангіопатія проявляється набряком і руйнуванням мембранних структур ендотеліоцитів, потовщенням базальної мембрани, порушенням кровотоку.

Ключові слова: щури, наднирники, діабетичні мікроангіопатії, мікросудини.

На даний час цукровий діабет (ЦД) є однією з найбільш актуальних проблем клінічної медицини, що зумовлено значною поширеністю, клінічним поліморфізмом, тяжкістю ускладнень. Найбільш небезпечним для життя ускладненням ЦД є ураження судин, що розвиваються у 80–100 % хворих і нерідко визначають прогноз захворювання, а також працездатність і тривалість життя хворих. Розповсюдженість як мікро-, так і макроангіопатій збільшується з віком хворих і тривалістю діабету, зростає смертність від судинних ускладнень [1]. Згідно статистичних даних ВООЗ, за останні 90 років смертність від судинних ускладнень зросла з 21,2 до 77,0 % [2]. В літературі досить добре описані діабетичні ангіопатії нижніх кінцівок, «діабетична стопа» [3], проте, незважаючи на численні дослідження, на даний момент в доступній нам літературі достовірних даних про морфологічні зміни гемомікроциркуляторного русла наднирників при ЦД ми не знайшли. Тому метою даного дослідження стало встановлення морфологічних змін гемомікроциркуляторного русла наднирників при експериментальному ЦД.

Матеріал і методи. Досліджено надниркові залози 10 щурів-самців лінії Вістар 12-місячного віку. Тварин поділили на дві групи: контрольну (4 тварини) і експериментальну (6 тварин). В експериментальній групі тварин ЦД моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення стрептозоточину на цит-

ратному буфері [4], контрольній групі тварин у еквівалентній дозі внутрішньоочеревинно вводили 0,1 М цитратний буфер з рН 4,5. На 28-му і 42-гу добу від початку експерименту забирали матеріал для дослідження. Розвиток ЦД контролювали за щоденним визначенням глюкози в крові, яку вимірювали із краплі крові хвостової вени за допомогою тест-смужок на глюкометрі фірми «Accu Chec» (ФРН). Концентрацію HbA1c гемоглобіну в крові визначали за допомогою діагностичного набору «ACCENT-200 HbA1c DIRECT» (PZ Cormay S.A., Польща).

Були використані гістологічний (забарвлення гематоксилін-еозином), ін'єкційний (ін'єкція судин паризькою синьою) та електронно-мікроскопічний методи дослідження. Для електронно-мікроскопічного дослідження шматочки матеріалу фіксували у 2%-вому розчині чотириокису осмію, проводили та контрастували за загальноприйнятим методом. Матеріал вивчали на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К при прискорювальній напрузі 75 кВ з наступним фотографуванням при збільшеннях від 1 200 до 12 000 разів. Напівтонкі зрізи товщиною 1 мкм забарвлювали 1%-вим розчином метиленової синьки. Гістологічні препарати і напівтонкі зрізи вивчали під світловим мікроскопом МС 300 (ТХР) та фотографували за допомогою Digital camera for microscope DCM 900. Морфометрію здійснювали на вказаних препаратах за допомогою про-

© Ю.Л. Ткачук, 2014

грамного забезпечення NIH USA «Image J» в ручному режимі з урахуванням збільшень. Цифрові дані статистично обробили.

Результати та їх обговорення. На 28-му добу розвитку експериментального ЦД рівень глюкози зростає до $(15,62 \pm 0,31)$ ммоль/л, у контролі $(5,16 \pm 0,15)$ ммоль/л, $p < 0,001$; глікозильованого гемоглобіну до $(8,15 \pm 0,18)$ %, у контролі $(2,05 \pm 0,07)$ %, $p < 0,001$. На ін'єкційних препаратах наднирникових залоз відмічається достовірно звуження артеріальної та розширення венозної частини гемомікроциркуляторного русла (таблиця). В артеріолах і венулах люмінальна поверхня плазмолемі ендотеліоцитів утворює різної форми випини в просвіті судин, що сприяє розвитку мікроклазматозу і є однією із причин порушення мікроциркуляції. Внутрішня еластична мембрана артеріол є нерівномірно звивистою, утворює глибокі складки, на верхівках яких знаходяться набряклі ядра ендотеліоцитів, що випинають у просвіт судин. Гладком'язові клітини змінюють своє розташування на поперечне до поздовжньої вісі судин. У деяких із них відмічаються каріопікноз і деструкція крист мітохондрій.

цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки й комплексу Гольджі. Люмінальна поверхня ендотеліоцитів утворює численні мікрівідростки, складки, мікрворсинки. Деякі з цих структур відшаровуються в просвіт капіляра, тобто спостерігається мікроклазматоз. Такі зміни люмінальної поверхні ендотеліоцитів трактуються авторами по-різному. Одні пов'язують це із захопленням матеріалу з просвіту судин [5], інші – з реактивними змінами ендотелію, які пов'язані зі змінами кровотоку [2]. Периферійна зона ендотеліоцита різної товщини: потовщені ділянки, які містять цитоплазму з органелами і мікропіноцитозні пухирці, чергуються з фенестрами, а подекуди утворюються пори. Така структурна перебудова ендотеліоцитів, на нашу думку, з однієї сторони, вказує на підвищений транседеліальний обмін, з іншої – є відповіддю на гіперглікемію, що призводить до зростання рівня глікозильованого гемоглобіну, а це, у свою чергу, до зміни кровотоку (еритроцитарні складжі, адгезія еритроцитів і тромбоцитів до ендотеліоцитів).

На 42-гу добу розвитку експериментального ЦД рівень глюкози в крові зростає до

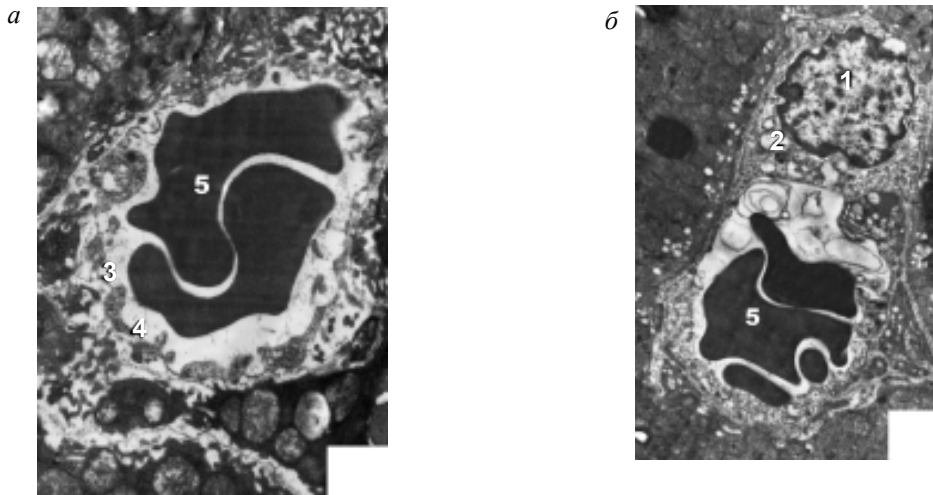
Діаметр судин гемомікроциркуляторного русла наднирників упродовж розвитку експериментального ЦД, (M±m) мкм

Мікросудини	Групи тварин		
	контрольна	на 28-му добу	на 42-гу добу
Артеріоли	25,72±0,28	22,43±0,31**	20,12±0,37 ^{∞#}
Прекапіляри	14,78±0,62	13,32±0,56*	12,24±0,46*#
Капіляри			
клубочкові	6,56±0,24	5,78±0,26**	5,12±0,28 ^{∞#}
пучкові	7,84±0,22	6,23±0,18**	5,56±0,21 ^{∞#}
сітчасті	13,39±0,56	11,29±0,76**	10,57±0,68 [∞]
Посткапіляри сітчастої зони	23,72±1,12	25,73±1,13	27,12±0,98*
Венули сітчастої зони	38,72±1,13	40,13±1,24	42,24±1,09*

Примітка. * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; [∞] $p < 0,001$; достовірна різниця з показником контрольної групи. # $p < 0,05$; достовірна різниця з показником попереднього терміну спостереження.

На ультраструктурному рівні в просвіті капілярів усіх зон кіркової речовини наднирників виявляються еритроцитарні складжі (рисунк, а). При цьому найбільш виражених змін зазнають ендотеліоцити, в цитоплазмі яких спостерігаються просвітлення матриксу мітохондрій і фрагментація їх крист, розширення

$(16,23 \pm 0,35)$ ммоль/л, $p < 0,001$, глікозильованого гемоглобіну до $(9,78 \pm 0,25)$ %, $p < 0,001$. В артеріальній ланці кровоносного русла виявляються ділянки слабо ін'єковані, місцями з'являються судини, що містять ділянки зі стоншеними стінками, в результаті чого відбувається процес формування мікроаневризми.



Ультраструктурні зміни капілярів кіркової речовини наднирників на 28-му (а) та 42-гу (б) добу перебігу експериментального ЦД, $\times 6000$ та 4800 відповідно:

1 – ядро ендотеліоцита, 2 – вакуолі, 3 – фенестри, 4 – пори, 5 – еритроцити

Величина просвіту судин приносної і обмінної ланки гемомікроциркуляторного русла продовжує зменшуватись (таблиця), тоді як посткапілярів і венул достовірно збільшується порівняно з контрольними показниками. На ультраструктурному рівні в ендотеліоцитах і міоцитах артеріол і венул найбільш виражених змін зазнають мітохондрії. Більшість з них мають просвітлений матрикс, дезорганізовані кристи, в деяких відмічається повне руйнування внутрішньої мітохондріальної перегородки з утворенням вакуоль.

В капілярах у цей термін експерименту спостерігаються еритроцитарні складжі, тромбоцитарні та змішані клітинні агрегати, виражений мікроклазматоз. Більшість дослідників вважає, що такі зміни кровотоку при ЦД є наслідком глюкозування гемоглобіну, що підтверджується і нашими даними, внаслідок чого еритроцити змінюють свій поверхневий S-заряд. Це призводить до істинного капілярного стазу, складжу та аглютинації еритроцитів, а в подальшому до мікротромбозу, який створює місцеву циркуляторну і гемічну гіпоксію та призводить до активації каскаду молекулярних механізмів ушкодження клітинних мембран [2, 4]. За даними наших досліджень, ядра ендотеліоцитів світлі, а їх оболонка утворює значні інвагінації (рисунок, б). В цитоплазмі цих клітин низької електронно-оптичної щільності містяться різних розмірів вакуолі, більшість мембранних органел зруйновані.

Місцями відмічається десквамація ендотеліоцитів з оголенням базальної мембрани. Факторами пошкодження мембран ендотеліальних клітин вважають кетоацидоз і глюкозування N-кінців трансмембранних протеїнів, що призводить до зниження синтезу ними вазодилаторів (оксиду азоту і простагліцинів) [3, 6]. Виникаючий при цьому спазм артеріол поглиблює гіпоксію і відповідно вільнорадикальне пошкодження клітинних мембран. Важливим фактором ураження ендотелію при ЦД є сорбітоловий шлях метаболізму глюкози, що пов'язаний з активацією альдоредуктази з подальшим накопиченням сорбітолу в ендотеліальних клітинах, що призводить до осмотичного набряку і руйнування останніх [6, 7]. Базальна мембрана значно потовщена і гомогенізована. Перикапілярні простори розширені й містять елементи сполучної тканини (фіброласти, колагенові волокна).

Таким чином, на 28-му добу перебігу експериментального ЦД розвиваються початкові ознаки діабетичної мікроангіопатії, що характеризуються звуженням артеріальної і розширенням венозної ланки гемомікроциркуляторного русла всіх зон наднирників, дистрофічно-деструктивними змінами ендотеліоцитів капілярів. На 42-гу добу експерименту зміни в гемомікроциркуляторному руслі вказують на розвиток діабетичної мікроангіопатії, яка характеризується звуженням просвіту судин артеріальної і обмінної їх ланок та дилатацією

емнісної ланки. Морфологічно діабетична мікроангіопатія проявляється набряком і руйнуванням мембранних структур ендотеліоцитів, потовщенням базальної мембрани, порушенням кровотоку.

Література

1. Боровкова О.С. Питання патогенезу діабетичних ангіопатій / О.С. Боровкова, А.Г. Іфтодій // Буковинський медичний вісник. – 2006. – Т. 10. – № 2. – С. 132–135.
2. Ефимов А. Диабетические ангиопатии: этиология и патогенез / А. Ефимов, Н. Зуева, Н. Скробонская // Ліки. – 2004. – № 11. – С. 36–38.
3. Lawall H. Diabetic foot syndrome / H. Lawall, H. Reike // Internist (Berl). – 2009. – Vol. 50, № 8. – P. 936–944.
4. Жураківська О.Я. Нейрогліокапілярні співвідношення гіпоталамуса при експериментальному цукровому діабеті / О.Я. Жураківська // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Т. 2, Вип. 2. – С. 87–89.
5. Пашковська Н.В. Морфологія ендотелію судин стовбура головного мозку при діабетичній енцефалопатії / Н.В. Пашковська, І.С. Давиденко // Клінічна анатомія та оперативна хірургія – 2008. – Т. 7, № 1. – С. 20–24.
6. Кашкалда Д.А. Перекисное окисление липидов и состояние системы антиоксидантной защиты при инсулинзависимом сахарном диабете у детей и подростков / Д.А. Кашкалда, Н.В. Филиппова, Л.Д. Никитина // Ендокринологія. – 2001. – Т. 6, № 1. – С. 37–43.
7. Mogylnytska L.F. Serum levels of endothelin-1 in obese and non-obese patients with type 2 diabetes mellitus / L.A. Mogylnytska, B.N. Mankovsky // Diabetes metabolism research and reviews. – 2003. – Vol. 19, № 2. – P. 1.

Ю.Л. Ткачук

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ГЕМОМИКРОЦИРКУЛЯТОРНОГО РУСЛИ КОРКОВОГО ВЕЩЕСТВА НАДПОЧЕЧНИКОВ ПРИ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Исследовали надпочечные железы 10 крыс-самцов с моделированным сахарным диабетом (СД). На 28-е сутки течения СД развиваются начальные признаки диабетической микроангиопатии. На 42-е сутки изменения в гемомикроциркуляторном русле указывают на развитие диабетической микроангиопатии, которая характеризуется сужением просвета сосудов артериального и обменного их звеньев. Морфологически диабетическая микроангиопатия проявляется отеком и разрушением мембранных структур эндотелиоцитов, утолщением базальной мембраны, нарушением кровотока.

Ключевые слова: крысы, надпочечники, диабетические микроангиопатии, микрососуды.

Yu.L. Tkachuk

MORPHOLOGICAL CHANGES HEMOMICROCIRCULATORY VESSELS OF ADRENAL CORTEX IN STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

10 rats-males probed adrenal glands with the designed saccharine diabetes (SD). The initial signs of diabetic microangiopathy develop on the 28th days of flow of SD. On the 42th days change in a hemomicrocirculatory river-bed specify on development of diabetic microangiopathy which is characterized narrowing of road clearance of vessels arterial and exchange their links. Morphologically a diabetic microangiopathy shows up an edema and destruction of diaphragm structures of endotheliocytes, bulge of basal membrane, violation of blood stream.

Key words: rats, adrenal glands, diabetic microangiopathies, microvessels.

Поступила 19.04.14