DOI: 10.26693/jmbs05.06.072

УДК 616.5-003.93:616-001-616-001.41-091.6

Макимова О. С., Муравський Д. В., Ткач Г. Ф.

СТРУКТУРНІ ОСОБЛИВОСТІ РЕПАРАТИВНОЇ РЕГЕНЕРАЦІЇ ШКІРИ ЩУРІВ ЗРІЛОГО ВІКУ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ

Сумський державний університет, Україна

alenamaksimova@ukr.net

Цукровий діабет є одним із поширених захворювань у світі, що цілком обґрунтовано трактується як неінфекційна пандемія. Рани є одним з найбільш частих травматичних ушкоджень, становлять істотну частку хірургічної патології та є серйозною медичною проблемою в усьому світі. Порушення вуглеводного обміну негативно впливає на процес регенерації ран, який може бути тривалим та важко піддаватися лікуванню. Проблема відновлення втраченого шкірного покриву при пошкодженнях різної етіології досі, як і раніше залишається актуальною.

Метою роботи було вивчити мікроструктурні та планіметричні особливості процесу посттравматичної регенерації шкіри у щурів зрілого віку із хронічною гіперглікемією організму.

Для дослідження було використано 60 лабораторних білих щурів-самців зрілого віку: контрольна група; дослідна група (тварини зі змодельованою хронічною гіперглікемією організму). Хронічну гіперглікемію моделювали шляхом введення стрептозотину (40 мг/кг) та нікотинової кислоти (1 мг/кг). Травму відтворювали шляхом вирізання клапоть шкіри у міжлопатковій ділянці спини з використанням трафарету з круглим отвором діаметром 1,5 см. Вивчення морфологічних та планіметричних особливостей регенерації шкіри проводили на 7, 14 та 21 добу після нанесення травми. Світлову мікроскопію проводили з використанням мікроскопа Olympus BH-2 (Японія), планіметричний аналіз – за допомогою програми «Digimizer». Статистичне опрацювання здійснювали за допомогою пакета програм SPSS-17.

Встановлено, що процес відновлення шкіри у щурів зрілого віку із хронічною гіперглікемією має незавершений характер та виявляє себе порушенням процесів ангіогенезу, епітелізації, кератинізації та реорганізації сполучної тканини у повноцінну дерму. Показано, що основними планіметричними особливостями процесу посттравматичної регенерації шкіри щурів із хронічною гіперглікемією є зниження швидкості загоєння ранових дефектів, та як, наслідок затримання зменшення площі рани на всіх термінах дослідження.

Найбільшою швидкістю регенерації ран у тварин із хронічною гіперглікемією була на 21-шу добу дослідження та становила $(7,69 \pm 1,97)$ мм²/добу, тоді як у щурів контрольної групи, швидкість заго-

єння ран у кінці експерименту була найменшою та склала $(2,87 \pm 0,32)$ мм²/добу. Показники швидкості чітко корелювали за динамікою загоєння ранових дефектів у обох групах.

Ключові слова: шкіра, рана, хронічна гіперглікемія, планіметрія.

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота виконана згідно з планом наукових досліджень Сумського державного університету МОН України і є складовою частиною науково-дослідної теми кафедри морфології Сумського державного університету МОН України «Морфофункціональні аспекти порушення гомеостазу організму», № державної реєстрації 0118U006611.

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) є одним із поширених захворювань у світі, що цілком обґрунтовано трактується як неінфекційна пандемія. Кількість осіб із даною патологією щоденно стрімко зростає [1-3]. За даними ВООЗ, ЦД збільшує смертність в 2-3 рази й суттєво скорочує тривалість життя. При цьому кількість хворих щорічно збільшується в усіх країнах на 5-7%, а кожні 12-15 років подвоюється. Саме такі показники змушують лікарів говорити про неінфекційну пандемію щодо діабету [4].

Рани є одним з найбільш частих травматичних ушкоджень, становлять істотну частку хірургічної патології та є серйозною медичною проблемою в усьому світі [5-8]. Процес загоєння рани має важливе значення для нормальної життєдіяльності організму. Він являє собою прояв біологічної адаптації, без якої складні багатоклітинні організми не змогли б виникнути у процесі еволюції [9]. Порушення вуглеводного обміну негативно впливає на процес регенерації ран, який може бути тривалим та важко піддаватися лікуванню [10-13].

Проблема відновлення втраченого шкірного покриву при пошкодженнях різної етіології досі, як і раніше залишається актуальною [14-16].

Метою даної роботи було вивчити мікроструктурні та планіметричні особливості процесу посттравматичної регенерації шкіри у щурів зрілого віку із хронічною гіперглікемією організму.

Матеріал та методи дослідження. Для дослідження було використано 60 лабораторних білих щурів-самців зрілого віку (7-9 місяців): 30 щурів – контрольна група; 30 щурів – дослідна група (тва-

рини зі змодельованою хронічною гіперглікемією організму (ХГ)).

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (2006, ст. 26), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Моделювання ХГ у тварин дослідної групи проводили наступним чином. Протягом двох тижнів щури вживали 10 % водний розчин фруктози. Після цього кожній тварині було одноразово виконане внутрішньоочеревинне введення стрептозотоцину на цитратному буфері (рН буфера – 4,5; доза стрептозотоцину – 40 мг/кг) та ніотинової кислоти (1 мг/кг). Після 60-и діб від відтворення ХГ щурам дослідної та контрольної груп була змодельована механічна травма шкіри під загальним кетаміновим знеболенням. Травму відтворювали шляхом вирізання клапота шкіри міжлопаткової ділянки спини з використанням трафарету з круглим отвором діаметром 1,5 см. Вивчення морфологічних та планіметричних особливостей регенерації шкіри проводили на 7, 14 та 21 добу після нанесення травми.

З метою вивчення мікроскопічної будови відпрепаровані ділянки шкіри з візуальним дефектом фіксували у 10 % розчині нейтрального формаліну, потім зневоднювали у спиртах зростаючої концентрації та проводили заливку в парафін. З одержаних препаратів робили зрізи на санному мікротомі MC-2 та забарвлювали гематоксилін-еозином та метиленовим синім. Світлову мікроскопію проводили з використанням мікроскопу Olympus BH - 2 (Японія).

Планіметричний аналіз поверхні рани здійснювали шляхом фотографування травмованої ділянки шкіри з мікролінійкою одразу після нанесення рани та на 7, 14, 21 добу. Обчислювання

площі ранової поверхні (мм²) проводили з використанням універсальної обчислювальної програми «Digimizer». Швидкість загоєння рани розраховували за формулою: $V = S_0/S_1 \cdot t$ (мм²/добу), де S_0 – площа поверхні рани при попередньому вимірі (мм²); S_1 – площа поверхні рани при даному вимірі (мм²); t – кількість діб між першим та наступним виміром (доба).

Статистичну обробку даних проводили із використанням пакету програм SPSS-17. Безперервні дані представлені у вигляді середньої арифметичної (M) та середнього квадратичного відхилення (SD). Величини на нормальність розподілу перевіряли за допомогою критерію Колмогорова-Смірнова. Визначення достовірності відмінностей між вибірками проводили із використанням параметричного критерію Ст'юдента (t) для дох незалежних вибірок. Відмінність вважали достовірною, якщо значення P не перевищувало 0,05 (P < 0,05).

Результати дослідження та їх обговорення.

На 7-му добу експерименту травмована ділянка щурів контрольної групи була заповнена грануляційною тканиною з великою кількістю жирових клітин. Кровоносні судини мали неповноцінні стінки, спостерігалися крововиливи у крайових зонах регенерату. У товщі молодої грануляційної тканини виявлялися осередки скупчення лімфоцитів, поодинокі макрофаги та нейтрофіли (рис. 1А). На 14-ту добу експерименту місце дефекту було вистелено новим епітелієм. При чому у ньому добре диференціювалися всі шари, однак, вони мали свої особливості. Клітини базального шару були різних розмірів, мали витягнуту форму та місцями розміщувалися у два шари. Добре спостерігалися міжклітинні проміжки. Кератиноцити шипуватого шару не мали чіткого паралельного розташування. Цитоплазма клітин містила великі, прозорі ядра з одним, іноді двома ядерцями. Місяцями між клітинами відмічалася порушення міжклітинних зв'язків, внаслідок чого утворювалися пустоти. Зернистий шар був представлений одним пластом

Рис. 1. Ділянка дефекту шкіри щура зрілого віку контрольної групи:

А – на 7-му добу регенерації; В – на 14-ту добу регенерації; С – на 21-шу добу регенерації.
А, С – забарвлення гематоксилін-еозином, В – забарвлення метиленовим синім. А, В, С – 36. x 400

клітини. Вони містили невелику кількість гранул та розміщувалися більш щільно, порівняно з клітинами шипуватого шару. Роговий шар, також, добре простежувався, але сполучення між корнеоцитами не було міцним. Спостерігалися пустоти (рис. 1В). На 21-шу добу дослідження місце дефекту було вистелено повноцінною шкірою. У базальному шарі відмічалася велика кількість мітозів на різних стадіях. Клітини мали різні форми, розміри, а сполучення між ними було більш щільне ніж у попередньому терміні дослідження. Товщини шипуватого та зернистого шарів, також були більшими ніж на 14-ту добу. У шипуватому шарі клітини мали однакові розміри, овальну або круглу форму, світле ядро та велику за площею цитоплазму. Зернисті кератиноцити містили значну кількість гранул кератогіаліну. При цьому клітини, які розміщувалися ближче до рогових корнеоцитів не мали ядер, їх кількість була меншою, ніж у нижніх шарах. Частина клітини була зруйнованою, а навколо них спостерігалися скупчення гранул кератину та клітинних залишків (рис. 1С).

На 7-му добу експерименту у щурів зрілого віку із ХГ організму місце травми було заповнено запальним інфільтратом та грануляційною тканиною. Спостерігалися лейкоцити, лімфоцити, макрофаги та залишки клітинного та тканинного детриту. Інтенсивність проростання кровоносними судинами була менша порівняно з контролем. При цьому, судини утворювали хаотичну мережу з усіх типів відразу. Щільність їх була набагато меншою, порівняно з контрольною групою. Вони були нестабільними, незрілими, не мали повноцінної базальної мембрани та перичитів, міжендотеліальні пори були значно збільшені. Крім того біля крайових ділянок дефекту під епідермісом спостерігалися значні крововиливи внаслідок неспроможності судинної стінки. Проростання нового епідермісу під струпом відбулось незначно. Базальні клітини ближче до цілісної шкіри мали однакові розміри та форму, щільно розміщувалися один біля одного. Ближче до центру дефекта базаліоцити були біль-

ших розмірів, мали велику світлу цитоплазму. Місцями відзначалися ділянки руйнування контактів між клітинами. Також, у новоутвореному епідермісі базальна мембрана не була повноцінною. Повної диференціації кератиноцитів базального шару у шипуваті та зернисті клітини на 7-му добу експерименту не відбулося (рис. 2А). На 14-ту добу експерименту у щурів зрілого віку із ХГ заміщення місця дефекту епідермісом відбулось краще ніж у попередньому терміні дослідження. Але, клітини базального шару не мали міцного зчеплення, за рахунок чого утворювалися широкі міжклітинні проміжки та базаліоцити розміщувалися без певного порядку. Утворення повноцінної базальної мембрани не відбулось, внаслідок чого спостерігалось проникнення базальних клітин у товщу нижче лежачої сполучної тканини. Крім того на межі між епідермісом та дермою спостерігалися капіляри зі зруйнованими стінками та локальні крововиливи. У цих місцях базальний шар був порушений. Між клітинами шипуватого та зернистого шарів чіткої межі не прослідковувалося. Між шипуватими кератиноцитами спостерігалися нейтрофіли та залишки зруйнованих клітин. Зернистий шар був утворений малою кількістю зернистих клітин, які руйнуючись формували тонкий роговий шар (рис. 2В). На 21-шу добу дослідження дефект шкіри був заповнений новим епідермісом. Однак, він був неоднорідної товщини. Базальна мембрана не була повноцінною, за рахунок чого базальні клітини проникали у товщу нижче лежачої дерми та скупчувалися під нею. Шипуватий шар містив два, три, а зернистий - один, два ряди корнеоцитів. Цитоплазма зернистих клітин мала невелику кількість гранул. Спостерігалися концентричні агрегати кератина. У корнеоцитах рогового шару спостерігалися збережені ядра та органели клітин. При цьому товщина рогового шару була різною. Колагенові волокна у дермі мали однаковий напрямок, фібробласти розміщувалися вздовж волокон. Щільність судин була набагато меншою, порівняно з контрольною групою (рис. 2С).

Рис. 2. Ділянка дефекту шкіри щура зрілого віку із змодельованою хронічною гіперглікемією
А – на 7-му добу регенерації; **В** – на 14-ту добу регенерації; **С** – на 21-шу добу регенерації.
 Забарвлення гематоксилін-еозином. **А, С** – 36. x 200, **В** – 36. x 400

Площа ранової поверхні на 7-му добу, після завдання травми, у щурів **групи контролю** складала $(88,34 \pm 12,43)$ мм², а швидкість загоєння рани $(12,92 \pm 1,87)$ мм²/добу. На 14-ту добу площа рани була $(21,54 \pm 2,45)$ мм², при швидкості регенерації $(9,54 \pm 1,43)$ мм²/добу. Площа ранової поверхні на 21-шу добу становила $(1,42 \pm 0,2)$ мм², а швидкість загоєння рани $(2,87 \pm 0,32)$ мм²/добу (рис. 3, 4).

Рис. 3. Динаміка показників площ ранових поверхонь тварин груп порівняння

Примітка: * – статистично значуща достовірність відмінності між групами порівняння.

Рис. 4. Динаміка показників швидкості загоєння рани тварин груп порівняння

Примітка: * – статистично значуща достовірність відмінності між групами порівняння.

Площа ранової поверхні на 7-му добу дослідження у щурів зрілого віку **із ХГ організму** була $(131,84 \pm 19,11)$ мм², при швидкості загоєння рани $(3,12 \pm 0,82)$ мм²/добу. Площа рани на 14-ту добу становила $(98,95 \pm 16,64)$ мм², при швидкості регенерації $(4,69 \pm 1,43)$ мм²/добу. На 21-шу добу площа ранової поверхні складала $(45,13 \pm 6,05)$ мм², при швидкості загоєння рани $(7,69 \pm 1,97)$ мм²/добу (рис. 3 та 4).

Обговорення отриманих результатів. Цукровий діабет часто ускладнює перебіг загоєння ран та збільшує ризик розвитку їх хронізації. Це

створює значну загрозу здоров'ю, а нерідко і життя пацієнтів [1, 17-19].

Рановий процес на фоні ЦД має певні особливості, що характеризуються різко вираженими мікроциркуляторними розладами, наявністю мікротромбів, формуванням складж-феноменів, дистрофічними та некротичними процесами, перевагою запального процесу над репаративним, пригніченням клітинної проліферації [20].

На думку Yixiao Dong та його колег, регенерація рани, у осіб з підвищеним рівнем глюкози в крові, порушується на всіх фазах загоєння. Як правило, хронічна гіперглікемія приводить до аномального ангіогенезу, стійкого запалення, неадекватного утворення грануляційної тканини та зниження вмісту колагену та глікозаміногліканів [21-23].

У даному дослідженні виявлено, що за впливу ХГ проростання кровоносними судинами регенерату було малоінтенсивним, судини утворювали хаотичну мережу з усіх типів відразу. Вони були нестабільними, незрілими, не мали повноцінної базальної мембрани та перичитів, міжэндотеліальні пори були значно збільшені. Крім того біля крайових ділянок дефекту під епідермісом спостерігалися значні крововиливи внаслідок неспроможності судинної стінки.

Швидкість епітелізації рани залежить також і від збережених залишків базальної мембрани з базальними кератиноцитами епідермісу, клітин волосяних фолікулів та сальних залоз. При поверхневому пошкодженні шкіри без порушення базальної мембрани і верхівок сосочків, регенерація шкіри завжди проходить без утворення рубців. Це досягається шляхом посиленої проліферації базальних кератиноцитів. При пошкодженні шкіри із зачіпанням верхівок сосочків, внаслідок якого пошкоджується базальна мембрана і капіляри поверхневої судинної мережі, регенерація шкіри, як правило, проходить без утворення рубців і протікає за рахунок збережених фрагментів базальної мембрани, клітин волосяних фолікулів і епітелію сальних залоз. При такому загоєнні кератиноцити починають активно ділитися і спрямовуватися на дно рани, а також переходять з країв. Спочатку створюється одиночний шар клітин, а потім багатошаровий, під яким проходить завершення регенерації шкіри. При пошкодженні шкіри нижче епідермісу, на кордоні сосочкового і сітчастого шару дерми, регенерація шкіри майже завжди проходить з утворенням рубця. Рубці при такому пошкодженні можуть бути нормотрофічними, атрофічними, гіпертрофічними або келоїдними. При глибокому пошкодженні шкіри з руйнуванням нижче розташованих тканин, таких як підшкірножирова клітковина, м'язи, регенерація шкіри протікає з формуванням деформуючих рубців [24].

У даному дослідженні в обох групах у кінці експерименту спостерігали формування нового епідермісу. Однак, у тварин, яким моделювали ХГ, він мав різну товщину на всьому своєму протязі. Базальна мембрана не була повноцінною, за рахунок чого базальні клітини проникали у товщу нижче лежачої дерми та скупчувалися під нею. Шипуватий та зернистий шари складалися ділянками із одного, двох або трьох шарів кератиноцитів. У товщі зернистого та рогового шарів спостерігалися концентричні агрегати кератину. У корнеоцитах рогового шара спостерігалися збережені ядра та органели клітин.

Е. Ф. Ефімов та А. В. Хорошкевич у своїх дослідженнях з'ясували, що в регенератах шкіри пацієнтів, які страждають на ЦД є прояви паренхіматозного диспротейноза та жирової дистрофії, що відображає порушення тканинного метаболізму у даної категорії хворих і є фактором для виникнення ранових ускладнень. Перебіг ранового процесу у пацієнтів, які страждають на ЦД, характеризується пролонгуванням фази запалення і затримкою регенеративних процесів, відсутністю тенденції до значного зниження кількості нейтрофілів на 7-9 добу, одиничних фібробластів на 5-ту добу і значного підвищення їх числа на 9-11-у добу у ранових відбитках у динаміці [25]. Результати цитологічного дослідження дозволяють об'єктивізувати уявлення про перебіг ранового процесу у даній категорії пацієнтів і своєчасно виявляти відхилення від нормального ходу загоєння і розвиток ранових ускладнень.

У даному дослідженні також спостерігали пролонгування фази запалення і затримку відновних

процесів у тварин із хронічною гіперглікемією організму. У цих тварин відбувалось зниження швидкості загоєння ран із слабкою тенденцією до її наростання у кінцеві терміни експерименту. У групі контролю, навпаки, швидкість загоєння ран була більшою на початкових термінах дослідження, а наприкінці знижувалась. Показники швидкості чітко корелювали за динамікою загоєння ранових дефектів у обох групах.

Висновки. Встановлено, що процес відновлення шкіри у щурів зрілого віку із ХГ має незавершений характер та виявляє себе порушенням процесів ангіогенезу, епітелізації, кератинізації та реорганізації сполучної тканини у повноцінну дерму. Показано, що основними планіметричними особливостями процесу посттравматичної регенерації шкіри щурів із ХГ є зниження швидкості загоєння ранових дефектів, та як, наслідок затримання зменшення площі рани на всіх термінах дослідження. Найбільшою швидкість регенерації ран у тварин із ХГ була на 21-шу добу дослідження та становила $(7,69 \pm 1,97)$ мм²/добу, тоді як у щурів контрольної групи, швидкість загоєння ран у кінці експерименту була найменшою та склала $(2,87 \pm 0,32)$ мм²/добу. Показники швидкості чітко корелювали за динамікою загоєння ранових дефектів у обох групах.

Перспективи подальших досліджень полягають у вивченні мікро- та ультраструктурних особливостей посттравматичної регенерації шкіри щурів зрілого віку із хронічною гіперглікемією та застосування збагаченої тромбоцитами плазми.

References

1. Global report on diabetes. World Health Organization, in 2006. 2019. Available from: <https://www.who.int/news-room/factsheets/detail/diabetes/>
2. Asfandiyarova NS. Smertnost pri sakharnom diabete [Mortality in diabetes mellitus]. *Sakharnyi diabet*. 2015; 18(4): 12-21. [Russian] doi: 10.14341/DM6846
3. IDF Diabetes Atlas. 2013. Available from: <https://www.idf.org/aboutdiabetes/type-2-diabetes.html>
4. Smirnov AV, Nakula MA. Sakharnyy diabet 1-go tipa u detey i podrostkov: etiopatogenez, klinika, lecheniye [Diabetes mellitus type 1 in children and adolescents: etiopathogenesis, clinical picture, treatment]. *Lechashchiy vrach*. 2015; 6: 31-36. [Russian]
5. Injuries: a call for public health action in Europe. An update using the 2015 global health estimates. World Health Organization. 2017. Available from: <https://www.euro.who.int/ru/publications/abstracts/injuries-a-call-for-public-health-action-in-europe-2017>.
6. Fomina PD. *Khirurgichni khvorobi* [Surgical diseases]. Pidruchnyk dlya likarya za speczialnistyu Zagalna praktika - simejna mediczina. K: Biblioteka Zdorov'ya Ukrayini; 2015. 496 s. [Ukrainian]
7. Sen CK, Gordillo GM, Roy S, Kirsner R, Lambert L, Hunt TK, et al. Human skin wounds: a major and snowballing threat to public health and the economy. *Wound Repair Regen*. 2009; 3: 763-771. doi: 10.1111/j.1524-475X.2009.00543.x
8. Mehanni S, Ibrahim N, Hassan A, Rashed L. New Approach of Bone Marrow-Derived Mesenchymal Stem Cells and Human Amniotic Epithelial Cells Applications in Accelerating Wound Healing of Irradiated Albino Rats. *Int. J Stem Cells*. 2013; 6(1): 45-54. doi: 10.15283/ijsc.2013.6.1.45
9. Sorg H, Tilkorn D.J, Hager S, Hauser J, Mirastschijski U. Skin Wound Healing. *Eur Surg Res*. 2017; 58: 81-94. doi: 10.1159/000454919

10. Demidova-Rice TN, Hamblin MR, Herman IM. Acute and impaired wound healing: pathophysiology and current methods for drug delivery, part 1: normal and chronic wounds: biology, causes and approaches to care. *Adv Skin Wound Care*. 2012; 25(7): 304-314. doi: 10.1097/01.ASW.0000416006.55218.d0
11. Meaume S, Perez J, Rethore V, Sebbane G, Dompormartin A, Bressieux JM, et al. Management of chronic wounds with an innovative absorbent wound dressing. *J Wound Care*. 2012; 21(7): 315-22. doi: 10.12968/jowc.2012.21.7.315
12. Mironov VI, Frolov AP, Gilyova II. Uchenie o ranah, istoriya, razvitie, perspektivy (chast' 1) [The doctrine of wounds, history, development, prospects (part 1)]. *Sibirskij medicinskij zhurnal*. 2010; 4: 118-22. [Russian]
13. Duzhij ID, Kislyakov VP, Popadinec' VM, Golubnichij SO, Nikolaenko AS. Do problemi likuvannya trofichnih virazok nizhnih kincivok [On the problem of treating trophic ulcers of the lower extremities]. *Harkivska hirurgichna shkola*. 2017; 1(82): 96-9. [Ukrainian]
14. Sukhova DS, Bol'shakova OV. Regenerativnye vozmozhnosti kozhi [Regenerative capabilities of the skin]. *Mezhdunarodnyj studencheskij nauchnyj vestnik*. 2018; 5. [Russian]. Available from: <https://www.eduherald.ru/ru/article/view?id=18950>
15. Weng T, Wu P, Zhang W, Zheng Y, Li Q, Jin R, et al. Regeneration of skin appendages and nerves: current status and further challenges. *J Transl Med*. 2020; 18(1): 53. doi: 10.1186/s12967-020-02248-5
16. Greaves NS, Iqbal SA, Baguneid M, Bayat A. The role of skin substitutes in the management of chronic cutaneous wounds. *Wound Repair Regen*. 2013; 21(2): 194-210. doi: 10.1111/wrr.12029
17. Bencza TM. Khronicheskie oslozhneniya sakharnogo diabeta: racionalnye podkhody k diagnostike i lecheniyu [Chronic complications of diabetes mellitus: rational approaches to diagnosis and treatment]. *Liki Ukraini*. 2015; 4(25). [Russian]
18. Dedova II, Shestakova MV. *Sakharnyi diabet: ostrye i khronicheskie oslozhneniya* [Diabetes mellitus: acute and chronic complications]. M: OOO «Izdatelstvo «Medicinskoe informatsionnoe agentstvo»; 2011. 480 s. [Russian]
19. Shtemberg LV, Franczeva AP. Sostoyanie problemy patogeneza, etiologii i diagnosticheskikh kriteriev sakharnogo diabeta 1 tipa [State of the problem of pathogenesis, etiology and diagnostic criteria of type 1 diabetes mellitus]. *Mezhdunarodnyi zhurnal prikladnykh i fundamentalnykh issledovaniy*. 2014; 9. [Russian]
20. Luczevich OE, Tamrazova OB, Shikunova AY. Sovremennyy vzglyad na patofiziologiyu i lechenie gnojnykh ran [A modern view of the pathophysiology and treatment of purulent wounds]. *Khirurgiya*. 2011; 5: 72-77. [Russian]
21. Dong Y, Rodrigues M, Kwon SH, Li X, Sigen A, Brett EA, et al. Acceleration of diabetic wound regeneration using an in situ-formed stem-cell-based skin substitute. *Advanced Healthcare Materials*. 2018; 7: 1-9. doi: 10.1002/adhm.201800432
22. Mirza RE, Fang MM, Novak ML, Urao N, Sui A, Ennis WJ, et al. Macrophage PPAR γ and impaired wound healing in type 2 diabetes. *J Pathol*. 2015; 236: 433-444. doi: 10.1002/path.4548
23. Khanna S, Biswas S, Shang Y, Collard E, Azad A, Kauh C, et al. Macrophage dysfunction impairs resolution of inflammation in the wounds of diabetic mice. *PLoS One*. 2010; 5: e9539. doi: 10.1371/journal.pone.0009539
24. Gramkova II, Maksimova ER. Regeneratsiya kozhi [Skin regeneration]. *Bulletin of Medical Internet Conferences*. 2017; 7: 266. [Russian]
25. Efimov EV, Khoroshkevich AV. Osobennosti ranevogo protsessa na fone sakharnogo diabeta [Features of the wound process against the background of diabetes mellitus]. *Rany i ranevye infekcii. Zhurnal im prof BM Kostyuchyonka*. 2015; 2(30): 30-35. [Russian] doi: 10.17650/2408-9613-2015-2-3-30-35

УДК 616.5-003.93:616-001-616-001.41-091.6

СТРУКТУРНЫЕ ОСОБЕННОСТИ РЕПАРАТИВНОЙ РЕГЕНЕРАЦИИ КОЖИ КРЫС ЗРЕЛОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ

Максимова Е. С., Муравский Д. В., Ткач Г. Ф.

Резюме. Сахарный диабет является одним из распространенных заболеваний в мире, вполне обоснованно трактуется как неинфекционная пандемия. Раны являются одним из наиболее частых травматических повреждений, которые составляют существенную долю хирургической патологии и являются серьезной медицинской проблемой во всем мире. Нарушение углеводного обмена негативно влияет на процесс регенерации ран, который может быть длительным и тяжело поддаваться лечению. Проблема восстановления утраченного кожного покрова при повреждениях различной этиологии до сих пор, по-прежнему остается актуальной. Поэтому, целью работы было изучить микроструктурные и планиметрические особенности процесса посттравматической регенерации кожи у крыс зрелого возраста с хронической гипергликемией организма.

Исследование проведено на 60 лабораторных белых крыс-самцов зрелого возраста: контрольная группа; исследовательская группа (животные с смоделированной хронической гипергликемией организма). Хроническую гипергликемию моделировали путем введения стрептозотоцина (40 мг/кг) и

никотиновой кислоты (1 мг/кг). Травму воспроизводили путем вырезания лоскута кожи в межлопаточной области спины с использованием трафарета с круглым отверстием диаметром 1,5 см. Изучение морфологических и планиметрических особенностей регенерации кожи проводили на 7, 14 и 21 сутки после нанесения травмы. Световую микроскопию проводили с использованием микроскопа Olympus BH-2 (Япония), планиметрический анализ - с помощью программы «Digimizer». Статистическую обработку осуществляли с помощью пакета программ SPSS-17. Установлено, что процесс восстановления кожи у крыс зрелого возраста с хронической гипергликемией имеет незавершенный характер и проявляется нарушением процессов ангиогенеза, эпителизации, кератинизации и реорганизации соединительной ткани в полноценную дерму. Показано, что основными планиметрическими особенностями процесса посттравматической регенерации кожи крыс с хронической гипергликемией является снижение скорости заживления раневых дефектов, и как, следствие задержания уменьшения площади раны на всех сроках исследования.

Наибольшей скоростью регенерации ран у животных с хронической гипергликемией была на 21-е сутки исследования и составляла $(7,69 \pm 1,97)$ мм²/сутки, тогда как у крыс контрольной группы, скорость заживления ран в конце эксперимента была наименьшей и составила $(2,87 \pm 0,32)$ мм²/сутки. Показатели скорости четко коррелировали с динамикой заживления раневых дефектов в обеих группах.

Ключевые слова: кожа, рана, хроническая гипергликемия, планиметрия.

UDC 616.5-003.93:616-001-616-001.41-091.6

Structural Features of Skin Reparative Regeneration of Mature Rats under the Chronic Hyperglycemia

Maksymova O. S., Muravsky D. V., Tkach G. F.

Abstract. Diabetes is one of the most common condition in the world which is rightly interpreted as a non-infectious pandemic. The wounds are one of most common traumatic injuries, constitute a significant proportion of surgical pathology and are a serious medical problem throughout the world. The disruption of the carbohydrate exchange has a negative impact on the healing process, which can be long and difficult to treat. The problem of repaired damaged skin of various etiologies remains relevant today.

The purpose of our research was to study the microstructural and planimetric features of the skin reparative regeneration of mature rats under the chronic hyperglycemia.

Material and methods. The study was conducted on 60 white laboratory mature rats: a control group, a group of animals with chronic hyperglycemia of the body. The chronic hyperglycemia was simulated by the single intraperitoneal administration of streptozotocin (40 mg/kg) and nicotinic acid (1 mg/kg). The wound was formed by cutting out a piece of skin in the interscapular region. The studies were performed on the 7, 14 and 21 days after trauma. The light microscopy was performed using an Olympus BH-2 microscope (Japan), the planimetric analysis was performed using the morphometric program "Digimizer". The statistical analysis was performed using the SPSS-17 software package.

Results and discussion. The study results showed that the process of the skin regeneration of mature rats with the chronic hyperglycemia is of the unfinished character and reveals as a violation of the epithelialization process, angiogenesis, keratinization and reorganization of connective tissue into a full-fledged dermis. The main features of the process of post-traumatic skin regeneration of rats with chronic hyperglycemia are the prolongation of the reduction of wound area at the all study stages. The wound healing rate in the rats with the chronic hyperglycemia was the largest on the 21st day of the experiment and was (7.69 ± 1.97) mm² / day, while in control rats the wound healing rate at the end of the experiment was the lowest and amounted to (2.87 ± 0.32) mm² / day. The wound healing rate were clearly correlated with the dynamics of wound healing in both groups.

Conclusion. In our study, we also observed a prolongation of the inflammatory phase and delayed recovery processes in animals with chronic hyperglycemia. In these animals there was a decrease in the rate of wound healing with a weak tendency to increase it at the end of the experiment. In the control group, on the contrary, the rate of wound healing was higher in the initial stages of the study, and decreased in the end. Speed rates were clearly correlated with the dynamics of wound defect healing in both groups.

Keywords: skin, wound, chronic hyperglycemia, planimetry.

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Стаття надійшла 23.10.2020 р.

Рекомендована до друку на засіданні редакційної колегії після рецензування