

DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.151.26>

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ЛЕГКИХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Научная статья

Иванова А.С.^{1,*}, Рачкова О.В.², Суханова Т.Ю.³

¹ORCID : 0000-0003-1038-7205;

^{1, 2, 3} Ивановский государственный медицинский университет, Иваново, Российская Федерация

* Корреспондирующий автор (asivanova[at]mail.ru)

Аннотация

Исследования дыхательной системы при сахарном диабете (СД), описанные в литературе, касаются развернутой его клинической картины, но известно, что между ранними нарушениями углеводного обмена и постановкой большого диагноза проходят годы и даже десятилетия. Оценить наиболее ранние изменения при СД представляется возможным только в экспериментальных исследованиях. Цель работы – изучить динамику патоморфологических изменений легких крыс при экспериментальном СД. Моделирование СД осуществляли с помощью однократного введения аллоксана моногидрата подкожно в дозе 135 мг/кг. Забор материала осуществляли на 3-й, 7-й, 14-й и 30-й день после введения аллоксана. Полученные результаты свидетельствуют, что дефицит инсулина приводит к появлению в легочной ткани многочисленных очагов ателектазов, сочетающихся с участками эмфиземы и изменений сосудистого русла при сохранении общего строения ткани. Обширные зоны инфильтрации обнаруживаются в перибронхиальной соединительной ткани и стенках альвеол. Таким образом, уже на раннем этапе развития СД появляются существенные морфологические изменения легочной ткани, что усиливает гипоксию при дефиците инсулина.

Ключевые слова: сахарный диабет, легкие, эмфизема, ателектазы.

MORPHOLOGICAL SPECIFICS OF LUNGS IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Research article

Ivanova A.S.^{1,*}, Rachkova O.V.², Sukhanova T.Y.³

¹ORCID : 0000-0003-1038-7205;

^{1, 2, 3} Ivanovo State Medical University, Ivanovo, Russian Federation

* Corresponding author (asivanova[at]mail.ru)

Abstract

Studies of the respiratory system in diabetes mellitus (DM) described in the literature are concerned with its clinical picture, but it is known that years and even decades pass between the early disturbances of carbohydrate metabolism and the patient's diagnosis. It is possible to evaluate the earliest changes in DM only in experimental studies. The aim of the work was to examine the dynamics of pathomorphological changes in rat lungs in experimental DM. DM modelling was carried out by a single subcutaneous administration of alloxan monohydrate at a dose of 135 mg/kg. The material was sampled on the 3rd, 7th, 14th and 30th day after alloxan administration. The results obtained show that insulin deficiency leads to the appearance of numerous foci of atelectasis in the lung tissue, combined with areas of emphysema and changes in the vascular bed, while preserving the general structure of the tissue. Extensive zones of infiltration are found in the peribronchial connective tissue and walls of alveoli. Thus, already at the early stage of DM development there are significant morphological changes in lung tissue, which increases hypoxia in insulin deficiency.

Keywords: diabetes mellitus, lungs, emphysema, atelectasis.

Введение

Сахарный диабет (СД) – заболевание, основным патогенетическим фактором которого является недостаточность инсулина. Дефицит инсулина может быть вызван как непосредственным повреждением поджелудочной железы, так и развитием инсулинорезистентности [1]. В современной классификации сахарного диабета выделяют эти два типа, а также ряд других, например, связанный с генетическими нарушениями, гестационный и пр. Количество больных сахарным диабетом в нашей стране и в мире постоянно увеличивается. На 1 января 2024 года в Российской Федерации зарегистрировано более 5 млн пациентов с СД, а новых случаев за год более 215 тыс. Однако в реальности количество больных намного больше, что связано с поздней диагностикой заболевания [2]. При СД происходит нарушение всех видов обмена веществ и энергии. В результате страдают все органы и системы организма [3]. Наиболее чувствительными являются так называемые «органы-мишени» сахарного диабета – нервная система, сердечно-сосудистая система, почки, сетчатка [4]. Однако часто больные с СД предъявляют жалобы на респираторные симптомы, и риск возникновения заболеваний дыхательной системы у них выше, чем в общей популяции [5]. Исследования дыхательной системы, описанные в литературе, касаются развернутой клинической картины СД, но известно, что между ранними нарушениями углеводного обмена и постановкой большого диагноза «сахарный диабет» проходят годы и даже десятилетия. Также мало учитывается динамика изменений легочной ткани при прогрессировании СД. Оценить наиболее ранние изменения при СД представляется возможным только в экспериментальных исследованиях, когда известно время воздействия иницирующего фактора, повреждающего инсулярный аппарат поджелудочной железы.

Цель исследования – изучить динамику патоморфологических изменений легких крыс при экспериментальном сахарном диабете.

Методы и принципы исследования

Исследование проводилось на 50 белых беспородных крысах-самцах, находящихся в стандартных условиях вивария, в соответствии с Европейской конвенцией о защите позвоночных животных. Имеется разрешение локального Этического комитета на его проведение. Экспериментальное моделирование сахарного диабета осуществляли с помощью однократного введения аллоксана моногидрата (производитель – фирма ДиаМ) подкожно в дозе 135 мг/кг [6]. Эта модель является второй по частоте использования после стрептозоциновой модели. Механизм действия аллоксана связан с селективным повреждением бета-клеток островков Лангерганса и развитием инсулинзависимого сахарного диабета. Для оценки динамики изменений в легких забор материала осуществляли на 3-й, 7-й, 14-й и 30-й день после введения аллоксана. На каждом из сроков наблюдения использовали группу по 10 животных, всего 40 с моделью сахарного диабета и 10 контрольных. Эвтаназия осуществлялась под золетиловым наркозом путем декапитации. Легкие забирали целиком и помещали в 10% забуференный формалин для первичной фиксации. После вторичной фиксации осуществляли обезвоживание 99% изопропиловым спиртом. Фрагменты легких заливали в парафин и на санном микротоме «Microtom» изготавливали срезы толщиной 5 – 6 мкм. Срезы окрашивали гематоксилином и эозином. Фотографирование микропрепаратов проводили на микроскопе «Micros» МС-200 с цифровой окулярной камерой DCM 900. При оценке легких исследовалось состояние бронхиального дерева, альвеол, а также сосудистого русла.

Концентрация глюкозы в плазме крови определяли глюкозооксидазным методом, используя набор ООО «Ольвекс диагностика» (Россия) для количественного определения содержания глюкозы в сыворотке или плазме крови человека энзиматическим колориметрическим методом без депротеинизации. Статистическая обработка результатов измерения глюкозы в крови проводилась в программе Statistica 13, использовали непараметрический критерий Манна-Уитни. Статистически значимыми считали различия при $p < 0,05$.

Основные результаты и обсуждение

Введение аллоксана в описанной дозировке приводило к гибели около 30% животных в первую неделю эксперимента. Концентрация глюкозы достоверно ($p < 0,05$) увеличивалась во все сроки исследования и составляла на 3-й день после введения аллоксана 72,0 мМ, на 7-й – 21,7 мМ, на 14-й – 18,8 мМ, на 30-й – 14,8 мМ при 9,4 мМ у крыс контрольной группы.

Во всех наблюдениях контрольной группы легкие крысы имели правильную конфигурацию, Правое легкое имело форму конуса, усеченного продольно, форма левого – приближается к треугольной. При микроскопическом исследовании в контрольных группах легочная ткань, внутридолевые бронхи имеют типичное строение. Межалвеолярные перегородки с многочисленными кровеносными капиллярами без признаков расстройства кровообращения. В перибронхиальной строме содержатся преимущественно малые лимфоциты. Бронхи и бронхиолы имеют фестончатый вид (Рис. 1).

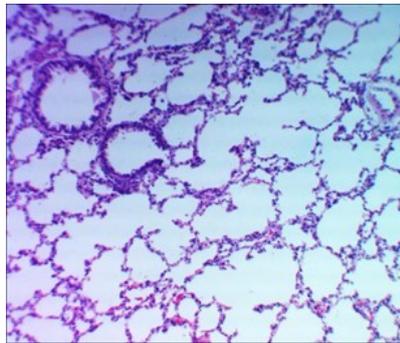


Рисунок 1 - Контрольная группа
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.151.26.1>

Примечание: альвеолы легких расправлены, просвет бронхиол свободен, кровенаполнение капилляров стромы равномерное; окраска гематоксилином и эозином; увеличение $\times 120$

Макроскопически легкое у экспериментальных животных при гипергликемии в течение 3 и 7 дней не изменялось, в сравнении с контролем. На микроскопическом уровне у крыс с гипергликемией в течение 3 дней в легких отмечается замедление движения эритроцитов в капиллярах и венах. Эти нарушения периферического кровообращения могут быть связаны с гликированием мембран эритроцитов, что увеличивает взаимодействие красных клеток крови. Кроме того, гипергликемия при СД существенно нарушает функцию эндотелия [7]. В легочной ткани появляются участки очаговой эмфиземы, увеличивается кровенаполнение микрососудов межалвеолярных перегородок, имеются признаки очаговой лейкоцитарной инфильтрации. Увеличивается толщина стенок альвеол (рис. 2).

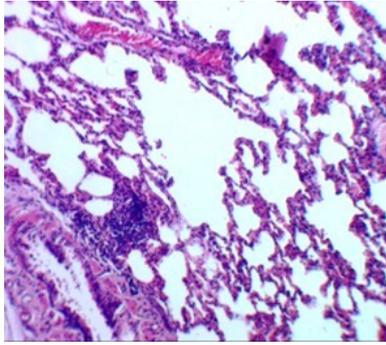


Рисунок 2 - 3-и сутки после введения аллоксана
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.151.26.2>

Примечание: в легких венозное полнокровие, очаговая эмфизема, лейкоцитарная инфильтрация межальвеолярных перегородок; окраска гематоксилином и эозином; увеличение x120

Эти изменения можно объяснить как гликозилированием белков легочной соединительной ткани, что приводит к их деструкции, так и повреждением стенки сосудов [8].

В легком крысы при гипергликемии в течение 1 недели отмечается очаговый бронхоспазм, сохраняется лейкоцитарная инфильтрация перибронхиальной ткани. Одновременно усиливаются расстройства кровообращения – нарастает венозное полнокровие, строма межальвеолярных перегородок с лейкоцитарной инфильтрацией, выявляются участки ателектазов, сочетающиеся с преимущественно расположенными в субплевральных зонах очагами выраженной эмфиземы с истончением и разрывом перегородок (рис. 3, 4).

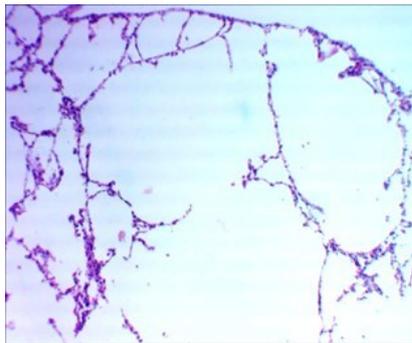


Рисунок 3 - 7-е сутки после введения аллоксана
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.151.26.3>

Примечание: в легких очаговая эмфизема; окраска гематоксилином и эозином; увеличение x 120

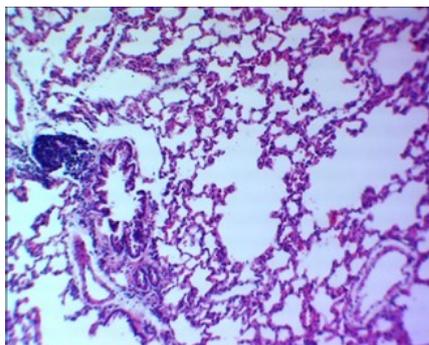


Рисунок 4 - 7-е сутки после введения аллоксана
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.151.26.4>

Примечание: бронхоспазм, лейкоцитарная инфильтрация стромы легкого; увеличение x120

Морфологические особенности состояния гладких миоцитов легких отражают нарушения вегетативной регуляции, вероятно, за счет повреждения нервной ткани избытком глюкозы. Эти изменения могут быть связаны с тем, что образующиеся в условиях гипергликемии в большом количестве активные формы кислорода стимулируют выработку провоспалительных цитокинов, что вызывает непосредственное повреждение паренхимы легких, а также дополнительно активирует лейкоциты, приводя к развитию асептического воспаления и, следовательно, замещению ее соединительной тканью [9], [10].

Макроскопически легкое животных на 2 неделе эксперимента и через 1 месяц уплотняется, приобретает сероватую окраску с участками красно-коричневого цвета. Микроскопические изменения легочной ткани на фоне гипергликемии в течение 2-х недель сохраняются. Бронхи спазмированы, в просвете – незначительное количество слизи. Перибронхиальная соединительная ткань с лейкоцитарной инфильтрацией. В сосудах имеются признаки венозного полнокровия (рис. 5, 6).

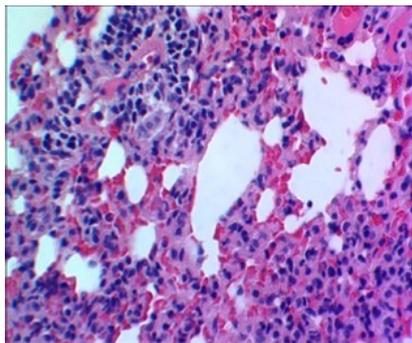


Рисунок 5 - 14-е сутки после введения аллоксана
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.151.26.5>

Примечание: в легких венозное полнокровие, очаговые кровоизлияния, чередование очагов ателектазов и эмфиземы, лейкоцитарная инфильтрация; окраска гематоксилином и эозином; увеличение: x480

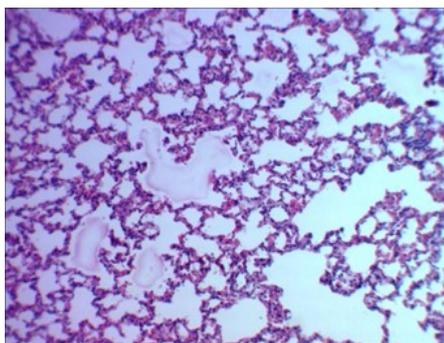


Рисунок 6 - 14-е сутки после введения аллоксана
DOI: <https://doi.org/10.60797/IRJ.2025.151.26.6>

Примечание: венозное полнокровие, очаговая эмфизема, интраальвеолярный отек стромы легкого; окраска гематоксилином и эозином; увеличение x120

Выраженность ателектазов и эмфиземы нарастает, выявляется интраальвеолярный отек, увеличивается толщина стенок альвеол.

Гипергликемия в течение 1 месяца вызывает еще более выраженные изменения структуры бронхов, альвеолярной ткани и сосудистого русла. Бронхиальное дерево частично в спавшемся состоянии, в просвете отмечается повышенное скопление слизи. Имеются признаки лейкоцитарной инфильтрации стенок бронхов. В респираторном отделе альвеолы частично в спавшемся состоянии, их стенки утолщены, что сочетается с эмфизематозно расширенными альвеолами. Кровообращение существенно изменено. Отмечается выраженная гиперемия, множество очагов кровоизлияний.

Заключение

Экспериментально вызванная хроническая гипергликемия приводит к появлению в легочной ткани многочисленных очагов ателектазов, сочетающихся с участками эмфиземы и изменений сосудистого русла при сохранении общего строения ткани. Обширные зоны инфильтрации обнаруживаются в перибронхиальной соединительной ткани и стенках альвеол. Полученные результаты свидетельствуют об еще одной важной мишени влияния хронической гипергликемии – легочной ткани, что усиливает гипоксические нарушения в организме при сахарном диабете.

Конфликт интересов

Не указан.

Рецензия

Все статьи проходят рецензирование. Но рецензент или автор статьи предпочли не публиковать рецензию к этой статье в открытом доступе. Рецензия может быть предоставлена компетентным органам по запросу.

Conflict of Interest

None declared.

Review

All articles are peer-reviewed. But the reviewer or the author of the article chose not to publish a review of this article in the public domain. The review can be provided to the competent authorities upon request.

Список литературы / References

1. Куденцова Л.А. Классификация сахарного диабета: новый взгляд на проблему / Л.А. Куденцова, Д.В. Давыдов, С.В. Чернавский [и др.] // Лечащий врач. — 2022. — № 5-6 (25). — С. 84–90.
2. Дедов И.И. Эпидемиологические характеристики сахарного диабета в Российской Федерации: клинико-статистический анализ по данным регистра сахарного диабета на 01.01.2021 / И.И. Дедов, М.В. Шестакова, О.К. Викулова // Сахарный диабет. — 2021. — № 24 (3). — С. 204–221.
3. Шарофова М.У. Сахарный диабет: современное состояние вопроса (часть 1) / М.У. Шарофова, Ш.С. Сагдиева, С.Д. Юсуфи // Вестник Авиценны. — 2019. — № 21 (3). — С. 502–512.
4. Кудрякова С.В. Распространенность осложнений сахарного диабета по данным регистра / С.В. Кудрякова, Ю.И. Сунцов, С.Г. Рыхкова // Проблемы эндокринологии. — 1995. — № 41 (4). — С. 8–11.
5. Урясьев О.М. Взаимосвязь заболеваний легких и сахарного диабета / О.М. Урясьев, Л.В. Твердова, М.А. Приступа // Наука молодых. — 2024. — № 12 (3). — С. 468–477.
6. Остапенко Д.П. Динамика изменений показателей гемостаза при аллоксановом диабете в эксперименте / Д.П. Остапенко, О.В. Рачкова, А.С. Иванова [и др.] // Современные проблемы науки и образования. — 2023. — № 4. — С. 78.
7. Вотякова О.И. Функциональные особенности эндотелиальной выстилки сосудов у детей с сахарным диабетом 1 типа / О.И. Вотякова, А.И. Рывкин, А.Ю. Тонеева // Вестник новых медицинских технологий. — 2006. — № 1 (XIII). — С. 166–167.
8. Недомолкина С.А. Особенности поражения легких при сахарном диабете / С.А. Недомолкина, А.В. Великий, А.П. Волюнкина // Эндокринология: новости, мнения, обучение. — 2015. — № 2. — С. 86–87.
9. Бочкарева Л.А. Некоторые механизмы развития воспаления при сахарном диабете 2 типа / Л.А. Бочкарева, Л.В. Недосугова, Н.А. Петунина // Сахарный диабет. — 2021. — № 24 (4). — С. 334–341.
10. Zheng H. Potential Biochemical Mechanisms of Lung Injury in Diabetes / H. Zheng, J. Wu, Z. Jin // Aging Dis. — 2017. — № 8 (1). — P. 7–16.

Список литературы на английском языке / References in English

1. Kudentsova L.A. Klassifikatsiya saharnogo diabeta: novyj vzgljad na problemu [Classification of diabetes mellitus: a new look at the problem] / L.A. Kudentsova, D.V. Davydov, S.V. Chernavskij [et al.] // Attending Physician. — 2022. — № 5-6 (25). — P. 84–90. [in Russian]
2. Dedov I.I. Epidemiologicheskie harakteristiki saharnogo diabeta v Rossijskoj Federatsii: kliniko-statisticheskij analiz po dannym registra saharnogo diabeta na 01.01.2021 [Epidemiological characteristics of diabetes mellitus in the Russian Federation: clinical and statistical analysis based on the diabetes mellitus registry data as of 01.01.2021] / I.I. Dedov, M.V. Shestakova, O.K. Vikulova // Diabetes Mellitus. — 2021. — № 24 (3). — P. 204–221. [in Russian]
3. Sharofova M.U. Saharnyj diabet: sovremennoe sostojanie voprosa (chast' 1) [Diabetes mellitus: current state of the issue (part 1)] / M.U. Sharofova, Sh.S. Sagdieva, S.D. Jusufi // Avicenna Bulletin. — 2019. — № 21 (3). — P. 502–512. [in Russian]
4. Kudrjakova S.V. Rasprostranennost' oslozhnenij saharnogo diabeta po dannym registra [Prevalence of complications of diabetes mellitus according to the registry data] / S.V. Kudrjakova, Ju.I. Suntsov, S.G. Ryzhkova // Problems of Endocrinology. — 1995. — № 41 (4). — P. 8–11. [in Russian]
5. Urjas'ev O.M. Vzaimosvjaz' zabolevanij legkih i saharnogo diabeta [The relationship between lung diseases and diabetes mellitus] / O.M. Urjas'ev, L.V. Tverdova, M.A. Pristupa // Science of the Young. — 2024. — № 12 (3). — P. 468–477. [in Russian]
6. Ostapenko D.P. Dinamika izmenenij pokazatelej gemostaza pri alloksanovom diabete v eksperimente [Dynamics of changes in hemostasis parameters in alloxan diabetes in the experiment] / D.P. Ostapenko, O.V. Rachkova, A.S. Ivanova [et al.] // Modern Problems of Science and Education. — 2023. — № 4. — P. 78. [in Russian]

7. Votjakova O.I. Funktsional'nye osobennosti endotelial'noj vystilki sosudov u detej s saharnym diabetom 1 tipa [Functional features of the endothelial lining of blood vessels in children with type 1 diabetes mellitus] / O.I. Votjakova, A.I. Ryvkin, A.Ju. Toneeva // Bulletin of New Medical Technologies. — 2006. — № 1 (XIII). — P. 166–167. [in Russian]
8. Nedomolkina S.A. Osobennosti porazhenija legkih pri saharnom diabete [Features of lung damage in diabetes mellitus] / S.A. Nedomolkina, A.V. Velikij, A.P. Volynkina // Endocrinology: News, Opinions, Training. — 2015. — № 2. — P. 86–87. [in Russian]
9. Bochkareva L.A. Nekotorye mehanizmy razvitija vospalenija pri saharnom diabete 2 tipa [Some mechanisms of inflammation development in type 2 diabetes mellitus] / L.A. Bochkareva, L.V. Nedosugova, N.A. Petunina // Diabetes Mellitus. — 2021. — № 24 (4). — P. 334–341. [in Russian]
10. Zheng H. Potential Biochemical Mechanisms of Lung Injury in Diabetes / H. Zheng, J. Wu, Z. Jin // Aging Dis. — 2017. — № 8 (1). — P. 7–16 .