

О.К. Синах

КП «Слобожанська центральна лікарня»  
Слобожанське, Дніпропетровська область, Україна

Надійшла: 22.01.2025

Прийнята: 12.03.2025

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.57-66>

УДК: 616.5-003.871:618.173]-07-092

## ПОРІВНЯЛЬНА МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА СТАНУ ШКІРИ ХВОРИХ НА КЛІМАКТЕРИЧНУ КЕ- РАТОДЕРМІЮ

Synakh O.K.  Comparative morphological characteristics of the skin condition in patients with climacteric keratoderma.

ME "Slobozhanska Central Hospital", Slobozhanske, Dnipropetrovsk region, Ukraine.

**ABSTRACT. Background.** Modern data on structural transformations of the epidermis and dermis indicate significant changes in the composition of the skin in patients with climacteric keratoderma, however, problematic issues of pathomorphogenesis of damage to the epithelial, microvascular and connective tissue components of the skin remain unsolved and require a substantiated solution. **The aim** of this study was to determine the morphological changes of the epithelial, connective tissue and microcirculatory components of the skin in patients with climacteric keratoderma. **Methods.** Using light-optical and transmission electron microscopy, a study of the skin condition of the foot and gluteal region in women of three groups was conducted. The first group (control) consisted of women aged 21 to 40 years without manifestations of menopause, keratoderma and other dermatological diseases. The second group (comparison group) included patients aged 50 to 65 years in the climacteric period without clinical signs of keratoderma. The third clinical group consisted of patients aged 50 to 68 years, who were diagnosed climacteric keratoderma with a disease duration of 4 to 21 years. **Results and conclusion.** The morphological analysis performed using modern research methods allowed us to identify a number of systemic and local structural changes in the skin, which characterize the restructuring of epithelial and extraepithelial cells of the epidermis, as well as microvascular and connective tissue components of the dermis in patients with climacteric keratoderma. It has been proven that under conditions of estrogen deficiency, the hyperkeratosis process in patients of this group is not associated with the proliferative activity of keratinocytes, but depends on local changes in the morpho-functional state of epidermal cells of monocytic origin (Langerhans cells), fibroblasts of the papillary layer of the dermis and their reaction to microcirculation damage.

**Key words:** climacteric keratoderma, skin, morphology, epidermis, dermis, microcirculation, morphometry.

Synakh OK. [Comparative morphological characteristics of the skin condition in patients with climacteric keratoderma]. Morphologia. 2025;19(1):57-66. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2025.1.57-66>

 Synakh O.K. 0000-0002-6626-7723

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

### Вступ

Сучасні відомості про зміни шкіри при розвитку КК свідчать, що в основі структурних перебудов епідермісу і дерми внаслідок активації даного захворювання лежать ускладнення епідермальної десквамації, порушення епідермально-дермальних взаємовідношень та комплекс перетворень мікроциркуляторного і сполучнотканинного компонентів дерми [1-3].

Під час гістологічного дослідження шкіри у хворих на КК спостерігалися наступні перебудови: всі шари епідермісу були збережені, зазначалося потовщення епідермісу, помірний акантоз, яскраво виражений гіперкератоз, в окремих випадках – невеликий вогнищевий паракератоз і спонгіоз, помірний папіломатоз. Дерма була набрякла, у верхній частині, переважно периваскулярно,

були розташовані невеликі лімфогістіоцитарні інфільтрати [4-6].

Показано, що для КК Хакстхаузена характерними є зміни профілю продукції цитокератину 16 й інволюкрину, наростання дистрофічних змін у клітинах епідермісу, порушення ліпідного обміну, яке супроводжується появою у їхній цитоплазмі ліпідних включень. Виникнення у клітинах при патологічних умовах жирових відкладень може мати двояке походження: ендогенне, у вигляді жирової дегенерації структур, що містять ліпіди, і жирова інфільтрація екзогенними ліпідами. Водночас, в ізольованому роговому шарі фосfolіпіди не визначаються, їх заміщають цераміди, холестерин, вільні жирні кислоти. Таке співвідношення і розподіл ліпідів в епідермісі значною мірою забезпечують його бар'єрну функцію, зок-

рема, водонепроникний бар'єр, адгезію і десквамацію корнеоцитів. Виявлені при КК Хакстхаузена грубі порушення ліпідного обміну можуть бути однією з ланок патогенезу цього захворювання. В умовах дефіциту естрогенів, напевно, відбувається порушення співвідношення фосфоліпідів, нейтральних ліпідів, керамідів та холестеринсульфату, який значною мірою забезпечує адгезивні властивості корнеоцитів. У нормі в роговому шарі під впливом стероїдсульфатази відбувається його десульфатування й утворення холестерину. У результаті, зменшуються сили адгезії і відбувається десквамація корнеоцитів. Порушення ліпідного обміну призводить до зміни міжкорнеального цементу і, внаслідок цього, – збільшення сил адгезії та зниження десквамації [7, 8].

З віком виявляється складна морфо-функціональна організація епідермісу, а також взаємодія клітин у процесі кератинізації, регенерації і в забезпеченні захисту від дії зовнішніх факторів та тлі інволютивних змін. Крім того, структурні основи інволютивних змін шкіри полягають в ушкодженні системи мікроциркуляції, яке включає порушення структури внутрішньососочкових капілярних петель за рахунок локальних розширень гемокapілярів у внутрішньососочковому просторі та звуження початкових і кінцевих сегментів петель, дезорганізацію артеріолярних компонентів ГМЦР у складі сосочкового і сітчастого шарів дерми, а також ушкодження дренажної ланки мікроциркуляції за рахунок змін фібрилярного каркасу мікрооточення в зоні підсосочкових венозних сплетень [9-12].

На сьогодні очевидною є важливість подальшого вивчення субстрату інволюції шкіри у жінок – її структури, де одне з найважливіших місць посідає система гемомікроциркуляції. Саме ця система найбільш чітко реагує на численні ушкоджувальні впливи, вона визначає гістогенетичні закономірності перетворень шкіри з часом, саме вона є найчутливішим компонентом дерми, який відповідає за стан епітеліальних, нервових і сполучнотканинних структур шкіри за умов дії локальних і системних патологічних процесів [13, 14]. За даними наукової літератури, естрогени стимулюють проліферацію клітин епітелію, пігментацію шкіри, призводять до зменшення пото- і саловиділення, відіграють важливу роль у формуванні ліпідного профілю шкіри. У хворих на КК у дермі відзначається помірний набряк, який супроводжується набряком колагенових волокон і судин з ознаками підвищеної функціональної активності клітин ендотелію. За умов дефіциту естрогенів зменшується проліферативна активність клітин і, ймовірно, порушується їхня десквамація [15, 16].

Отже, сучасні відомості про структурні перетворення епідермісу і дерми свідчать про суттєві зміни у складі шкіри хворих на КК, проте проблемні питання патоморфогенезу ушкоджень епітеліального, мікросудинного і сполучнотканинного компонентів шкіри, їх залежність від локалізації

та кількісна оцінка морфологічних змін залишаються й досі не розкритими й потребують обґрунтованого вирішення.

**Метою** даного дослідження було визначення морфологічних змін епітеліального, сполучнотканинного та мікроциркуляторного компонентів шкіри у хворих на клімактеричну кератодермію.

#### **Матеріали та методи**

Морфологічне дослідження стану шкіри проводили у жінок трьох груп. Першу групу (контрольну) складала 7 жінок віком від 21 до 40 років без проявів клімаксу, кератодермій та інших дерматологічних захворювань. До другої групи (групи порівняння) увійшли 11 пацієнток віком від 50 до 65 років у клімактеричному періоді без клінічних ознак кератодермії. Третю клінічну групу складала 15 пацієнток віком від 50 до 68 років, у яких діагностовано КК з тривалістю захворювання від 4 до 21 року. Дослідження проводили відповідно до моральних і правових вимог згідно з наказом МОЗ України №66 від 13 лютого 2006 р., етичним стандартам та Гельсінській декларації прав пацієнтів. Усі пацієнти перед початком дослідження надавали інформовану згоду на його проведення.

Для гістологічного вивчення структури епідермісу і сполучнотканинної основи шкіри у кожної пацієнтки досліджували біоптати розміром 2×2×4 мм, взяті з ділянок стопи та верхнього зовнішнього квадранту сідниці. У хворих на КК біоптати шкіри стопи отримували з візуально визначених ділянок гіперкератозу. Зразки шкірних біоптатів фіксували у рідині Буена, обробляли у висхідній концентрації етанолу та виготовляли парাপластові блоки за стандартною методикою. Зрізи тканини виготовляли завтовшки 5-7 мкм та фарбували гематоксиліном-еозином, за Масоном, За Пачіні, за Ван-Гізоном, за Вейгертом, конго червоним за Матсуура, за Маллорі-Слінченком. Використовували загально прийняті стандарти гістологічних процедур [17, 18].

Проведення кількісного морфологічного дослідження здійснювали з використанням програмного пакету ImageJ 1,47v [19, 20] із застосуванням загальних принципів морфометричного аналізу [21].

Для ультраструктурного аналізу зразки шкіри протягом 2 годин фіксували при +2°C в 2,5%-ному розчині глютарового альдегіду, виготовленому на 0,2М фосфатному буфері (pH 7,4). Матеріал переносили для постфіксації в 1%-ний забуферений (pH 7,4) розчин тетроксиду осмію ("SPI", США) на 1 годину. Зневоднювали зразки за допомогою пропіленоксиду в розчинах зростаючої концентрації. Для виготовлення епоксидних блоків використовували композицію епон-аралдіт. Напівтонкі зрізи завтовшки 1 мкм забарвлювали метиленовим синім і основним фуксином. Для електронномікроскопічного дослідження виготовлення ультратонких зрізів прово-

дили на ультрамікромомі УМТП-6М. Зрізи контрастували за Рейнольдсом при кімнатній температурі протягом 30 хвилин [22]. Дослідження проводили за допомогою трансмісійного електронного мікроскопа ПЕМ-100-01 («SELMI», Україна) при напрузі прискорення 65-90 кВ і первинних збільшеннях від 3000 до 15000. У цілому, електронномікроскопічне дослідження проводили за стандартною схемою [23].

У кількісному морфологічному дослідженні вивчали відносний об'єм всіх елементів ГМЦР у сосочковому та сітчастому шарах дерми окремо для кожного шару, а також зовнішній діаметр артеріол підсосочкової сітки, венул поверхневого та глибокого підсосочкових сплетень, внутрішньососочкових капілярів та основи внутрішньососочкових капілярних петель, максимальну і мінімальну загальну товщину базального, остистого та зернистого шарів епідермісу. Також розраховували чисельну щільність ядер кератиноцитів, мітотичні індекси (МІ) кератиноцитів, ендотеліальних клітин мікросудин, перицитів, гладких міоцитів і фібробластів.

Отримані кількісні дані піддавали біостатистичній обробці з визначенням вірогідності розходжень між вибірками проводили на основі критерію t Стюдента. У тому випадку, якщо отримане в дослідженні емпіричне розподілення не відповідало нормальному закону, оцінку відмінностей між вибірками проводили за допомогою непараметричних критеріїв за стандартною технікою [24]. При проведенні статистичної обробки всі розрахунки виконували в оболонці електронної таблиці Excel із застосуванням ліцензійної програми STATISTICA (версія 6.1; серійний номер AGAR 909 E415822FA).

### Результати та їх обговорення

Морфологічне дослідження стану шкіри у жінок без клінічних ознак кератодермії в клімактеричному періоді виявило типові інволютивні зміни епідермісу. Зокрема, на поверхні згладжених сосочків спостерігалось нерівномірне стоншення епідермісу в порівнянні з контрольною групою як у шкірі стопи, так і в сідничній ділянці (рис. 1, 2). Клітини базального, остистого та зернистого шарів над верхівками сосочків значно поступалися за розмірами кератиноцитам у складі шкіри жінок віком від 21 до 40 років без проявів клімаксу. У групі порівняння остисті кератиноцити нормальної форми складали 5-8 рядів незалежно від локалізації досліджуваних ділянок шкіри. Клітини зернистого шару мали типову ромбoidну або полігональну форму, поблизу складок формуючи потовщення 8-10 рядів. Кількість кератиносом була невеликою. Апоптотичні фігури виявлялися без істотних порушень.

Співвідношення клітин по шарах епідермісу з віком залишалось без патологічних ознак, проте мало суттєві локальні особливості. У тонкій шкірі сідничної ділянки жінок контрольної групи і групи порівняння загальна товщина епідермісу

становила від 80 до 135 мкм; у товстій шкірі стопи вона сягала 400-600 мкм переважно за рахунок рогового та блискучого шарів кератиноцитів, що відображає нормальні гісто-фізіологічні особливості шкіри. В клімактеричному періоді спостерігалась обмежена синтетична активність базальних кератиноцитів з незмінними ядрами, роговий шар виявлявся дещо стоншеним, корнеоцити групувалися у фрагменти нерівномірної товщини. Базальна мембрана епідермісу була без патологічних змін і мала згладжений контур. Проявів акантозу, паракератозу та кератогіалінозу не спостерігалось. Стан дермо-епідермального розмежування відповідав віковій нормі.

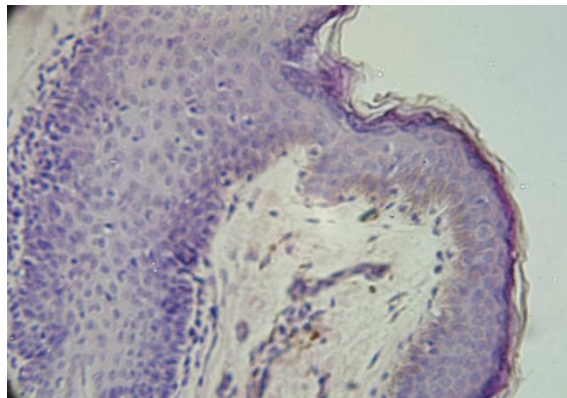


Рис. 1. Гістологічний зріз шкіри сідничної ділянки жінки контрольної групи віком 27 років. Забарвлення за Ван-Гізеном,  $\times 200$ .

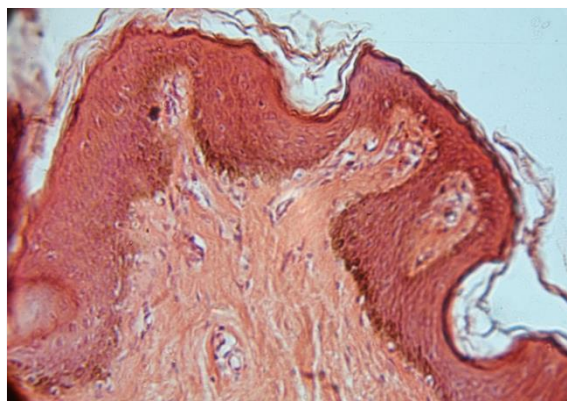


Рис. 2. Гістологічний зріз шкіри стопи жінки групи порівняння віком 55 років. Забарвлення конго червоним за Матсуура,  $\times 100$ .

У хворих на КК патоморфологічні зміни епідермісу в ушкоджених ділянках шкіри стопи суттєво перебільшували за своєю інтенсивністю інволютивні перебудови, що спостерігалися в осіб групи порівняння, а також помітно відрізнялись від змін, що визначалися в шкірі сідничної ділянки. На тлі дефіциту естрогенів в основній клінічній групі виявлялися ознаки виразного акантозу, гіпер- і паракератозу, спонгіозу та екзоцитозу кератиноцитів ушкоджених ділянок стопи (рис. 3). Товщина рогового та блискучого шарів значно та

нерівномірно зростала у порівнянні з групою жінок без КК, в той час як клітини гермінативних шарів епідермісу виглядали як невеликі гетероморфні утворення зі значною кількістю апоптотичних тілець.

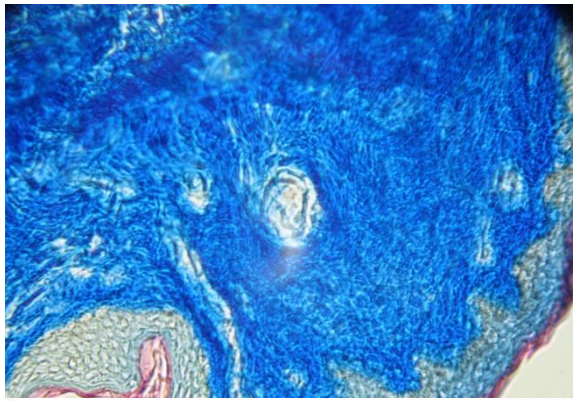


Рис. 3. Гістологічний зріз шкіри стопи жінки основної клінічної групи віком 52 роки. Ділянка тріщини епідермісу. Забарвлення за Пачіні,  $\times 200$ .

У біоптатах шкіри стопи пацієнток з КК виявлялися групи різних конфігурацій згладженого дермо-епідермального з'єднання, що вказувало на поєднання загальних інволютивних перебудов зі специфічними для КК гіперкератичними змінами. Базальні мембрани епідермісу зазнавали набряку, потовщення, фрагментації. Над верхівками невисоких дермальних сосочків виявлялися ознаки ущільнення рядів корнеоцитів, в окремих ділянках – розшарування і відшарування епідермісу від базальної мембрани з її оголенням. Також у складі епідермісу ушкоджених ділянок шкіри стопи спостерігалися зони трансудації та помірної лейкоцитарної інфільтрації у вигляді дрібних осередків. Зменшені за розмірами епідермоцити базального, остистого і зернистого шарів набували зміненої полігональної форми внаслідок міжклітинного і внутрішньоклітинного набряку і часто містили пічкноформні ядра в оточенні зони перинуклеарної дистрофії цитоплазми.

У шкірі сідничної ділянки жінок віком від 50 до 65 років без клінічних ознак кератодермії структура епідермісу і стан його гермінативної зони, загалом, відповідали ознакам вікової норми, хоча й відрізнялися від гістологічної картини, що спостерігалася у шкірі стопи. У сідничній ділянці хворих основної клінічної групи морфологічна будова епідермісу була такою ж, як й у жінок групи порівняння, що вказувало на відсутність системного ушкодження епітеліального компоненту шкіри на тлі дефіциту естрогенів за умов наявності КК.

За даними морфометричного дослідження, у жінок віком від 50 до 65 років без клінічних ознак кератодермії спостерігалася суттєве зниження МІ кератиноцитів у порівнянні з групою контролю: у шкірі стопи – на 32,0 % ( $p < 0,05$ ), сідничної ділянки – на 30,9 % ( $p < 0,05$ ). При цьому розрізнення

значень проліферативної активності клітин епідермісу між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідниці були відсутні. Аналогічна тенденція була характерною у групі пацієнток з КК. МІ шкіри стопи та сідничної ділянки у даній клінічній групі поступався контрольним значенням на 27,0 % ( $p < 0,05$ ) і на 23,6 % ( $p < 0,05$ ) відповідно, не відрізняючись істотно від значень параметра у групі порівняння та не виявляючи локальних розбіжностей у шкірі стопи та сідниці. Наведені дані свідчать про відсутність гіперпластичних процесів у епідермісі у хворих на КК та віддзеркалюють загальне пригнічення проліферації кератиноцитів з віком.

При вивченні чисельної щільності ядер кератиноцитів у жінок у клімактеричному періоді без клінічних проявів КК досліджуваний параметр значно перевищував показники контрольної групи: у шкірі стопи – на 48,1 % ( $p < 0,05$ ), у сідничній ділянці – на 40,2 % ( $p < 0,05$ ). Значення показника між ділянками шкіри стопи та сідниці не виявлялися. У пацієнток з КК спостерігалися схожі зміни. Чисельна щільність ядер кератиноцитів шкіри на стопі у даній клінічній групі перевищувала контрольні величини на 52,8 % ( $p < 0,05$ ), у сідничній ділянці – на 52,1 % ( $p < 0,05$ ). При цьому варіювання параметра у ділянках стопи та сідниці не відрізнялися статистично значущою мірою від значень показника у групі порівняння. Отже, зміни досліджуваного параметра, що відображає відстань між ядрами кератиноцитів і відповідно, в оборотній залежності, їх розміри, не залежали від наявності гіперкератозу та локалізації патоморфологічних змін.

Максимальна загальна товщина базального, остистого та зернистого шарів епідермісу у жінок віком від 50 до 65 років без КК значно поступалася показникам контрольної групи: у шкірі стопи – на 30,4 % ( $p < 0,05$ ), сідничної ділянки – на 28,6 % ( $p < 0,05$ ). Розрізнення значень показника у досліджуваних ділянках шкіри стопи та сідниці не виявлялися. У групі пацієнток з КК спостерігалися схожі зміни. Максимальна товщина гермінативного шару епідермісу стопи та сідничної ділянки у даній клінічній групі поступалася контрольним значенням на 37,6 % ( $p < 0,05$ ) і на 36,8 % ( $p < 0,05$ ) відповідно, не відрізняючись істотно у ділянках стопи та сідниці, а також від значень параметра у групі порівняння.

При вивченні мінімальної загальної товщини базального, остистого та зернистого шарів епідермісу спостерігався значний градієнт параметра між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідничної ділянки у всіх трьох групах дослідження. Зокрема, в контрольній групі товщина гермінативного шару епідермісу у шкірі стопи перевищувала відповідний показник шкіри сідниці на 63,9 % ( $p < 0,05$ ), у групі порівняння – на 73,2 % ( $p < 0,05$ ), в основній клінічній групі – на 65,2 % ( $p < 0,05$ ). При цьому значення параметра в групі порівняння поступалися контрольному рівню на

33,9 % ( $p < 0,05$ ) та 37,4 % ( $p < 0,05$ ) в епідермісі стопи та сідниці відповідно. Аналогічні за напрямом зміни відзначалися у хворих на КК: зменшення параметра у шкірі стопи становило 29,8 % ( $p < 0,05$ ), у шкірі сідничної ділянки – 30,4 % ( $p < 0,05$ ).

На напівтонких зрізах, виготовлених з епоксидних блоків, у складі гермінативної зони епідермісу визначалися клітини неепітеліального походження – меланоцити, клітини Лангерганса і клітини Меркеля. Меланоцити локалізувалися між кератиноцитами базального шару у шкірі сідничної ділянки; їх щільність значно варіювала у кожній з трьох досліджуваних груп і не залежала від віку жінок або наявності кератодермічного процесу. В епідермісі шкіри стопи меланоцити не виявлялися. Клітини Лангерганса визначалися на межі між базальним та остистим шарами епідермісу. У жінок контрольної групи їхня частка складала не більше 3% від клітинної популяції та не розрізнялася в товстій шкірі стопи і тонкій шкірі сідничної ділянки (рис. 4).

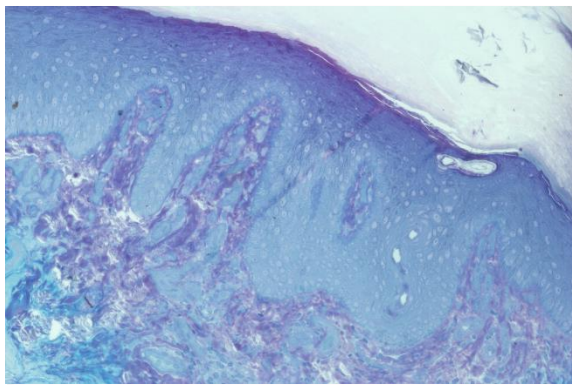


Рис. 4. Напівтонкий зріз дермо-епідермального сполучення шкіри стопи жінки контрольної групи віком 35 років. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином,  $\times 100$ .

У жінок віком від 50 до 65 років без клінічних ознак кератодермії кількість клітин Лангерганса помітно збільшувалася в обох досліджуваних локалізаціях шкіри (рис. 5). У третій клінічній групі на тлі КК спостерігалася важлива особливість: у шкірі сідничної ділянки щільність епідермальних моноцитів складала 6-8% клітин гермінативної зони, в той час як у шкірі стопи виявлялися лише поодинокі клітини Лангерганса невеликого розміру з ознаками обмеженої функціональної активності.

Клітини Меркеля візуалізувалися в базальному шарі епідермісу, утворюючи дотикові меніски на межі дермо-епідермального з'єднання (рис. 6). Їх щільність у шкірі стопи жінок контрольної групи значно перевищувала таку в шкірі сідничної ділянки, що характерно для нормального локального градієнта. У жінок групи порівняння даний градієнт зберігався, проте кількість клітин

Меркеля істотно знижувалася, відображаючи вікову інволюцію сенсорного апарату шкіри. В основній клінічній групі на тлі розвитку КК відзначалася майже повна редукція дотикових менісків у шкірі стопи, в той час як у сідничній ділянці вони зберігалися на рівні вікової норми.

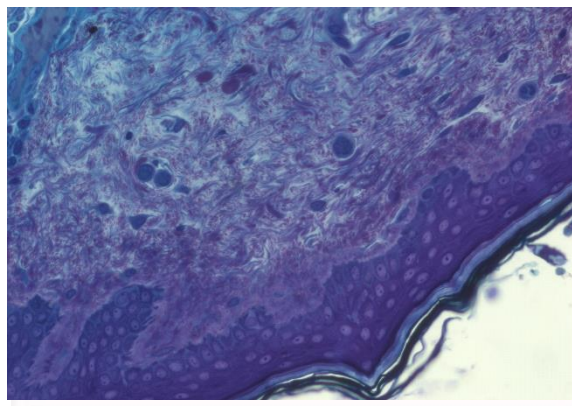


Рис. 5. Напівтонкий зріз дермо-епідермального сполучення шкіри стопи жінки групи порівняння віком 58 років. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином,  $\times 200$ .

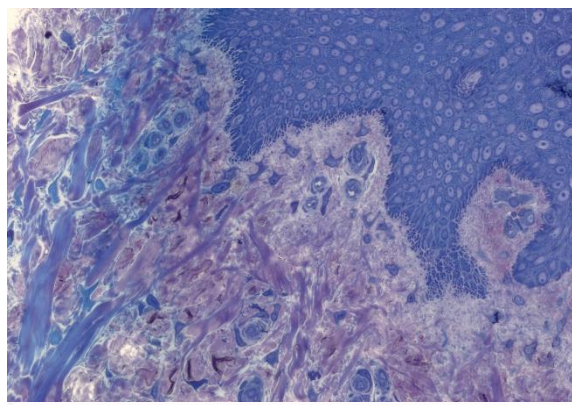


Рис. 6. Напівтонкий зріз дермо-епідермального сполучення шкіри стопи жінки основної клінічної групи віком 56 років. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином,  $\times 200$ .

При використанні трансмісійної електронної мікроскопії встановлено, що на тлі клімактеричних змін у жінок без КК у цитоплазмі базальних кератиноцитів відбувалася деструкція мітохондріальних крист, причому ступінь кристолізу в шкірі стопи помітно перевищував зміни, що спостерігалися в сідничній ділянці. З віком зростали ознаки порушення міжклітинних контактних структур остистого і зернистого шарів епідермісу, відзначалося різке зростання рівня вакуолізації клітин гермінативної зони у порівнянні з морфологічною картиною контрольної групи. У жінок групи порівняння поряд з ушкодженням мітохондрій спостерігалися численні порушення тонофібрил та інших органел кератиноцитів в обох досліджуваних локалізаціях.

У хворих на КК ультраструктурні зміни епідермісу сідничної ділянки не відрізнялися суттєво

від загальних інволютивних перетворень, які спостерігалися у жінок групи порівняння. Навроти, під час електронно-мікроскопічного дослідження шкіри стопи були зазначені зміни базальної мембрани у вигляді ділянок нерівномірної товщини й набухання. У клітинах базального і шипуватого шарів спостерігалися ознаки гідропічної дистрофії: помірне розрідження нуклеоплазми, перинуклеарний набряк, численні дрібні вакуолі у цитоплазмі, набухання гранулярної цитоплазматичної сітки та мітохондрій. У цитоплазмі кератиноцитів шипуватого та зернистого шарів з'являлася також значна кількість ліпідних включень і поодиноких утворень, що нагадували мієлінові фігури. У роговому шарі ліпідні включення зберігалися. Іноді визначалися залишки ядер і кератогалінових гранул. Сам кератин мав неоднорідну структуру, відстані між лусочками були розширені і заповнені аморфним електроннощільним матеріалом.

Дослідження сполучнотканинної основи шкіри щодо відносного об'єму судин ГМЦР у складі сосочкового шару дерми виявило вагомий відмінності параметра між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідничної ділянки у жінок контрольної групи. У дермі стопи практично здорових осіб величина параметра перевищувала відповідний показник шкіри сідниці на 40,3 % ( $p < 0,05$ ). Значення параметра в групі порівняння не відрізнялися суттєво за локалізацією, проте значно поступалися контрольним величинам: у шкірі стопи – на 31,9 % ( $p < 0,05$ ), у сідничній ділянці – на 20,5 % ( $p < 0,05$ ), що вказує на певне зменшення гемомікроциркуляторних структур у складі сосочків дерми з віком. Більш складними виявилися зміни відносного об'єму судин ГМЦР у хворих на КК. Зокрема, шкіра сідничної ділянки містила мікросудини у такому ж об'ємі, що й у жінок групи порівняння, проте поступалася контрольному значенню на 19,0 % ( $p < 0,05$ ). В ушкодженій шкірі стопи на тлі КК відносний об'єм мікросудин не відрізнявся суттєво від контрольного значення, але значно перевищував відповідний показник групи жінок без ознак КК (на 32,3 %;  $p < 0,05$ ). Також у хворих на КК спостерігалася істотна різниця параметра між шкірою сідничної ділянки та стопи (56,2 %;  $p < 0,05$ ). На наш погляд, переважання відносного об'єму ГМЦР у шкірі сосочків стопи пов'язано не з розвитком компенсаторних змін мікроциркуляції, а з явищами набряку стінки мікросудин.

У складі сітчастого шару дерми відносний об'єм судин ГМЦР у групі порівняння значно перевищував контрольні значення незалежно від локалізації: у шкірі стопи – на 52,8 % ( $p < 0,05$ ), у шкірі сідничної ділянки – на 50,3 % ( $p < 0,05$ ). При цьому в групі контролю величини показника не розрізнялися в досліджених локалізаціях. Аналогічно відрізнєння по локалізаціях були відсутні в групі жінок без КК. Навпроти, у пацієток з КК патоморфологічні зміни суттєво залежали від локалізації шкіри. Відносний об'єм судин ГМЦР у

шкірі стопи на 75,8 % ( $p < 0,05$ ) перевищував відповідне значення у шкірі сідничної ділянки. Крім того, вміст мікросудин сітчастого шару дерми стопи на тлі КК у 2,6 разів перевищував контрольне значення та був на 72,1 % ( $p < 0,05$ ) вищим за значення показника у групі порівняння. При цьому зміни параметра у шкірі сідничної ділянки не відрізнялися від таких у жінок без КК.

Морфометрія зовнішнього діаметру артеріол підсосочкової сітки дерми не виявила вагомих відмінностей параметра між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідничної ділянки у жінок контрольної групи, а також у групі порівняння, проте віковий фактор обумовлював значне зростання параметра. Зокрема, у жінок з клімаксом відзначалося збільшення діаметру артеріол як у складі дерми стопи (на 39,4 %;  $p < 0,05$ ), так і в шкірі сідничної ділянки (на 44,2 %;  $p < 0,05$ ) у порівнянні з контрольною групою. У групі хворих на КК параметр шкіри стопи не відрізнявся у статистично вагомому ступені від контрольної величини, проте значно поступався показнику групи порівняння – на 25,6 % ( $p < 0,05$ ). При цьому зовнішній діаметр артеріол підсосочкової сітки у сідничній локалізації на 41,1 % ( $p < 0,05$ ) перевищував величину, що визначалася у шкірі стопи хворих даного контингенту.

Дослідження зовнішнього діаметру венул підсосочкових сплєтєнь показало схожі зміни. У нашому дослідженні не було виявлено різниці між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідничної ділянки у жінок контрольної групи, а також у групі жінок з клімаксом без клінічних проявів гіперкератозу, проте віковий фактор обумовлював значну редукцію параметра. У жінок з клімаксом відзначалося зменшення зовнішнього діаметру венул у складі дерми стопи (на 23,7 %;  $p < 0,05$ ) та в шкірі сідничної ділянки (на 25,1 %;  $p < 0,05$ ) у порівнянні з контрольним рівнем. У групі хворих на КК параметр шкіри стопи не відрізнявся у статистично вагомому ступені від контрольної величини, проте значно перевищував відповідні показники групи порівняння – на 31,9 % ( $p < 0,05$ ). При цьому зовнішній діаметр венул підсосочкових сплєтєнь у сідничній локалізації на 23,9 % ( $p < 0,05$ ) поступався величині, що визначалася у шкірі стопи хворих основної клінічної групи.

Зовнішній діаметр внутрішньососочкових гемокapілярів у групі порівняння значно перевищував контрольні значення незалежно від локалізації: у шкірі стопи – на 46,3 % ( $p < 0,05$ ), у шкірі сідничної ділянки – на 39,6 % ( $p < 0,05$ ). При цьому в групі контролю величини показника не розрізнялися в досліджених локалізаціях. Аналогічно відрізнєння по локалізаціях були відсутні в групі жінок без КК. Навпроти, у пацієток з КК патоморфологічні зміни суттєво залежали від локалізації шкіри. Зовнішній діаметр внутрішньососочкових гемокapілярів у шкірі стопи на 38,1 % ( $p < 0,05$ ) перевищував відповідне значення у шкірі

сідничної ділянки. Крім того, досліджуваний параметр сосочків дерми стопи на тлі КК майже вдвічі перевищував контрольне значення та був на 33,1 % ( $p < 0,05$ ) вищим за значення показника у групі порівняння. При цьому зміни параметра у шкірі сідничної ділянки не відрізнялися від таких у жінок без клінічних проявів гіперкератозу.

Зовнішній діаметр гемокапілярів в основі капілярних петель у групі порівняння значно поступався контрольним значенням незалежно від локалізації: у шкірі стопи – на 20,6 % ( $p < 0,05$ ), у шкірі сідничної ділянки – на 26,8 % ( $p < 0,05$ ). При цьому в групі контролю величини показника не розрізнялися в досліджених локалізаціях. Відрізнєння по локалізаціях не спостерігалися ні в контрольній групі, ні в групі жінок без КК. В основній клінічній групі на тлі КК патоморфологічні зміни суттєво залежали від локалізації шкіри. Відносний об'єм судин ГМЦР у шкірі стопи на 20,9 % ( $p < 0,05$ ) поступався відповідному значенню у шкірі сідничної ділянки. Крім того, вміст мікросудин сітчастого шару дерми стопи на тлі КК на 47,1 % ( $p < 0,05$ ) поступався контрольному значенню та був на 33,3 % ( $p < 0,05$ ) нижчим за значення показника у групі порівняння. Зміни параметра у шкірі сідничної ділянки не відрізнялися від таких у жінок групи порівняння.

Дослідження МІ ендотеліальних клітин мікросудин ГМЦР дерми виявило вагомий відмінності параметра між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідничної ділянки у жінок контрольної групи та групи порівняння. У контрольній групі проліферативна активність ендотеліоцитів у дермі стопи перевищувала відповідний показник шкіри сідниці на 64,0 % ( $p < 0,05$ ), у групі порівняння – на 60,0 % ( $p < 0,05$ ). Значення параметра в групі порівняння не відрізнялися суттєво від контрольного рівня незалежно від локалізації. Також не виявлялося статистично вагомих відрізнєнь проліферативної активності ендотеліальних клітин шкіри сідничної ділянки між трьома досліджуваними групами жінок. У складі ушкодженої шкіри стопи хворих на КК величина МІ ендотеліоцитів на 69,0 % ( $p < 0,05$ ) поступалася контрольному рівню та на 65,5 % ( $p < 0,05$ ) – значенню групи порівняння.

При вивченні МІ перицитів у складі мікросудин ГМЦР дерми спостерігався значний градієнт параметра між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідничної ділянки у всіх трьох групах дослідження. Зокрема, в контрольній групі проліферативна активність перицитів у шкірі стопи перевищувала відповідний показник шкіри сідниці на 55,6 % ( $p < 0,05$ ), у групі порівняння – на 72,1 % ( $p < 0,05$ ), в основній клінічній групі – на 209,1 % ( $p < 0,05$ ). При цьому значення параметра в групі порівняння не відрізнялися суттєво від контрольного рівня. Також не виявлялося статистично вагомих відрізнєнь проліферативної активності перицитів шкіри сідничної ділянки між трьома досліджуваними групами жінок. Навпроти, у шкірі

стопи хворих на КК величина МІ перицитів на 81,2 % ( $p < 0,05$ ) перевищувала контрольний рівень та на 93,3 % ( $p < 0,05$ ) переважала над величиною групи порівняння.

За даними морфометрії, у жінок віком від 50 до 65 років без клінічних ознак кератодермії спостерігалось суттєве зниження МІ гладких міоцитів мікросудин ГМЦР у порівнянні з групою контролю: у шкірі стопи – на 35,6 % ( $p < 0,05$ ), сідничної ділянки – на 38,9 % ( $p < 0,05$ ). При цьому розрізнєння значень проліферативної активності міоцитів між досліджуваними ділянками шкіри стопи та сідниці були відсутні. Аналогічна тенденція була характерною у групі пацієнток з КК. МІ гладких міоцитів стінки мікросудин шкіри стопи та сідничної ділянки у даній клінічній групі поступався контрольним значенням на 44,7 % ( $p < 0,05$ ) і на 43,7 % ( $p < 0,05$ ) відповідно, не відрізняючись істотно від значень параметра у групі порівняння та не виявляючи локальних розбіжностей у шкірі стопи та сідниці. Означені зміни вказують на певні обмеження компенсаторних перебудов стінки ГМЦР дерми, що мають системний інволютивний характер та не залежать від локалізації досліджуваних ділянок шкіри або наявності кератодермії.

За даними гістологічного та ультраструктурного дослідження, у жінок у клімактеричному періоді без ознак кератодермії дерма сідничної ділянки містила переважно фіброцити з обмеженою функціональною активністю, в той час як у шкірі стопи спостерігалися активні фібробласти, хоча і з меншою чисельною щільністю. Ці дані суттєво відрізнялися від тих, що спостерігалися в контрольній групі (рис. 7, 8).

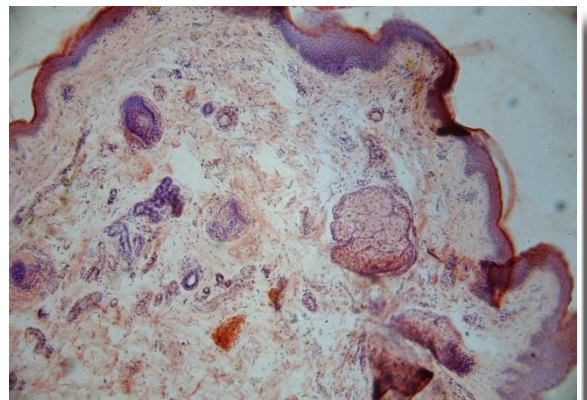


Рис. 7. Стан дерми шкіри сідничної ділянки жінки контрольної групи віком 35 років. Гістологічний зріз. Забарвлення за Ван-Гізеном,  $\times 100$ .

При цьому встановлене зменшення зовнішнього діаметра венул, на наш погляд, було наслідком двох загальнотканинних інволютивних змін шкіри – стоншення обох шарів дерми і зовнішнього стискання безм'язових мікросудин ущільненим фібрилярним каркасом сполучнотканинного мікрооточення. Наведені інволютивні зміни,

що обумовлені розростанням колагенового матриксу навколо основи капілярних петель, супроводжувались перикапілярним набряком, ознаками стази і складжування еритроцитів, а також помірною навколосудинною лімфоцитарною інфільтрацією (рис. 9).

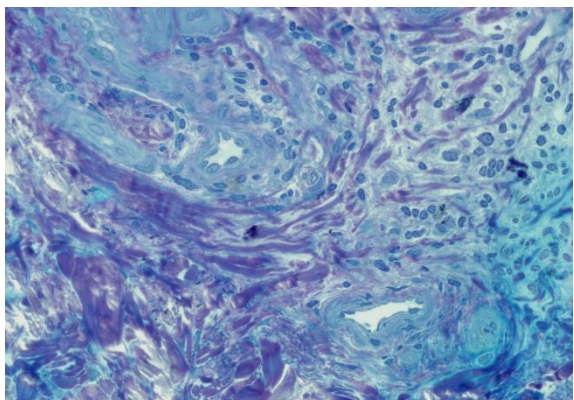


Рис. 8. Напівтонкий зріз дерми стопи жінки контрольної групи віком 31 рік. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином,  $\times 400$ .

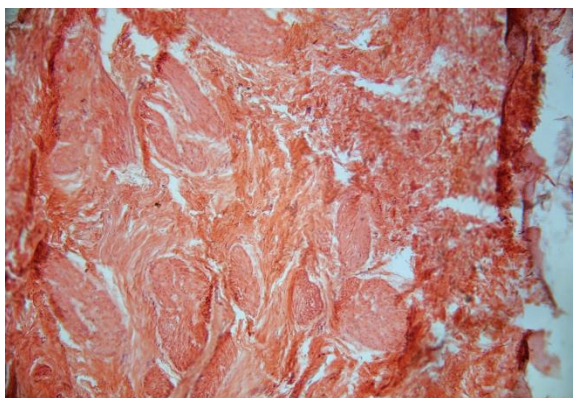


Рис. 9. Стан дерми шкіри стопи жінки групи порівняння віком 59 років. Гістологічний зріз. Забарвлення конго червоним за Матсуура,  $\times 200$ .

Співвідношення між гетерохроматином і еухроматином у складі ядер фібробластів, яке є одним з критеріїв транскрипційної діяльності клітин, виявляло тенденцію до зростання у жінок групи порівняння як у шкірі стопи, так і в сідничній ділянці. Заслугує на увагу той факт, що щільність колагенових волокон залишалася без істотних змін (рис. 10).

Враховуючи дані щодо зменшення щільності фібробластів та обмеження їх синтетичної активності, можна заключити, що на тлі дефіциту естрогенів відбувалося накопичення стабільного, але інертного колагену, що супроводжувалося значним пригніченням його оновлення. Зазначені ультраструктурні особливості фібрилярного компонента були характерними для обох досліджуваних локалізацій. Вікові особливості еластичної сітки дерми виявлялися в редукції фібрил, що в групі порівняння мала системний характер.

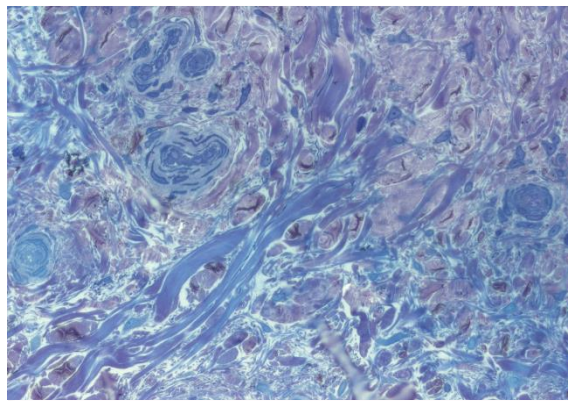


Рис. 10. Напівтонкий зріз дерми шкіри стопи жінки групи порівняння віком 57 років. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином,  $\times 400$ .

У жінок основної клінічної групи (хворі на КК віком від 50 до 68 років) стан сполучнотканинного компонента шкіри сідничної ділянки не відрізнявся істотно від тих інволютивних змін, що спостерігалися у відповідних за віком жінок групи порівняння (рис. 11, 12).

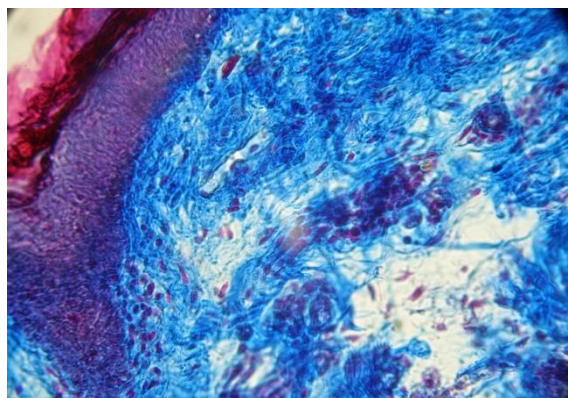


Рис. 11. Стан дерми та дермо-епідермального сполучення в шкірі стопи жінки основної клінічної групи віком 52 роки. Гістологічний зріз. Забарвлення резорцин-фуксин-гемалауном,  $\times 400$ .

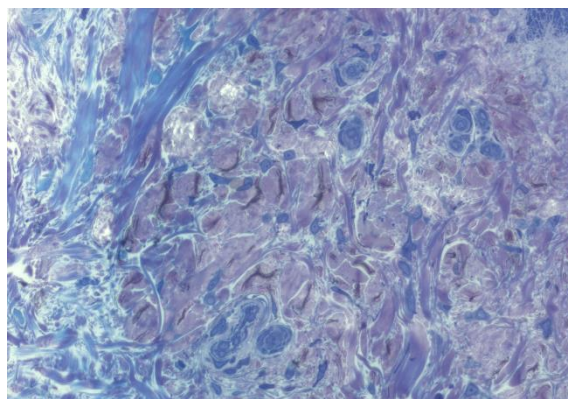


Рис. 12. Напівтонкий зріз дерми шкіри стопи жінки основної клінічної групи віком 59 років. Забарвлення метиленовим синім і основним фуксином,  $\times 400$ .

У складі дерми стопи на тлі КК до інволютивних перетворень долучалися суттєві патоморфологічні зміни, специфічні для кератодермічного процесу. Зокрема, поряд із збільшенням зовнішнього діаметра артеріол, венул і гемокапілярів обох шарів дерми відбувалося звуження їх внутрішнього просвіту за рахунок різкого набряку стінки мікросудин. Відносно групи порівняння більш виразними ставали прояви перикапілярного набряку, стази і складжування еритроцитів у всіх елементах ГМЦР. У складі периваскулярних інфільтратів виявлялася велика кількість лімфоцитів, гістіоцитів, тканинних базофілів у стані дегрануляції.

Запальна інтерстиційна інфільтрація охоплювала переважну площу сосочків і розповсюджувалася на сітчастий шар дерми. На відміну від групи порівняння, відбувалося різке зростання ознак проліферації фібробластів та їх функціональної активності. В ядрах фібробластів значно зростала частка деконденсованого хроматину. На наш погляд, це можна пояснити відповіддю клітин на поглиблення гіпоксичного стану шкіри стопи у хворих даного контингенту за умов гіперкератозу. При цьому ультраструктура колагенових волокон та їх комплексів зазнавала істотних ушкоджень за рахунок розпушення, набряку та потовщення, втрати нормальної поперечної посмугованості. Еластинові волокна виглядали як короткі поліморфні фрагменти, що вказувало на значну деструкцію еластичної сітки обох шарів дерми, що пов'язано з метаболічними особливостями еластину на тлі різкого обмеження кровопостачання та змін кисневого статусу тканин шкіри

стопи у хворих на КК.

#### **Підсумок**

Проведений морфологічний аналіз за допомогою сучасних методів дослідження дозволив визначити низку системних і локальних структурних змін шкіри, які характеризують перебудови епітеліальних і позаепітеліальних клітин епідермісу, а також мікросудинного і сполучнотканинного компонентів дерми у хворих на КК. Доведено, що за умов дефіциту естрогенів гіперкератичний процес у пацієнтів даного контингенту не пов'язаний з проліферативною активністю кератиноцитів, а залежить від локальних змін морфо-функціонального стану епідермальних клітин моноцитарного походження (клітин Лангерганса), фібробластів сосочкового шару дерми та їх реакцією на ушкодження мікроциркуляції.

#### **Перспективи подальших досліджень**

Наступним етапом вивчення морфологічних особливостей шкіри у хворих на клімактеричну кератодермію буде доцільним проведення імуногістохімічного визначення патогномонічних і прогностичних маркерів.

#### **Інформація про конфлікт інтересів**

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

#### **Джерела фінансування**

Роботу проведено в рамках науково-дослідної теми «Гістогенез компонентів серцево-судинної системи людини та лабораторних тварин в нормі та за умов експерименту» (номер державної реєстрації 0118U004730).

### **Літературні джерела References**

1. Pierard-Franchimont C. Climacteric skin ageing of the face – a prospective longitudinal comparative trial on the effect of oral hormone replacement therapy. *Maturitas*. 1999;32:87-93.
2. Has C, Technau-Hafsi K. Palmoplantar keratoderms, clinical and genetic aspects. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2016;149(2):3-142.
3. Lovgren ML, McAleer MA, Irvine AD, Wilson NJ, Tavadia S, Schwartz ME, Cole C, Sandilands A, Smith F, Zamiri M. Mutations in desmoglein1 cause diverse inherited palmoplantar keratoderma phenotypes: implications for genetic screening. *Br J Dermatol*. 2017;176(5):1345-50.
4. Enta T. Keratoderma climactericum. *Can. Fam. Physician*. 1996;42:629-31.
5. Itin PH, Fistarol SK. Palmoplantar keratoderms. *Clin Dermatol*. 2005;23(1):15-22.
6. Bergman R, Hershkovitz D, Fuchs D, Indelman M, Gadot Y, Sprecher E. Disadhesion of epidermal keratinocytes: a histologic clue to palmoplantar keratoderms caused by DSG1 mutations. *J Am Acad Dermatol*. 2010;62(1):107-13.
7. Deschamps P, Leroy D, Pedailles S, Mandard JC. Keratoderma climactericum (Haxthausen's disease): clinical signs, laboratory findings and etretinate treatment in 10 patients. *Dermatologica*. 1986;172(5):258-62.
8. Raone B, Raboni R, Patrizi A. Alitretinoin: a new treatment option for hereditary punctate palmoplantar keratoderma (Brauer-Buschke-Fischer syndrome). *J Am Acad Dermatol*. 2014;71(2):48-9.
9. Kubo A, Oura Y, Hirano T, Aoyama Y, Sato S, Nakamura K. Collapse of the keratin filament network through the expression of mutant keratin 6c observed in a case of focal plantar keratoderma. *J Dermatol*. 2013;40(7):553-7.
10. Buka GYu, Dasyuk TYe, Dasyuk IJ, Tverdokhlib IV. [Quantitative morphological assessment of the temporal region skin in different age categories of women with additional internal pathology]. *Morphologia*. 2024;18(4):22-31. Ukrainian.
11. Tverdokhlib IV, Makarchuk OI. [Morphological characteristics of temporal area skin in patients with an additional pathology on age aspect].

Morphologia. 2015;9(3):83-8. Ukrainian.

12. Makarchuk OI, Silkina YuV, Tverdokhlib IV. [Morphological analysis of temporal area skin in patients with an additional pathology on age aspect]. Morphologia. 2020;14(4):35-41. Ukrainian.

13. Sakiyama T, Kubo A. Hereditary palmoplantar keratoderma "clinical and genetic differential diagnosis". J Dermatol. 2016;43(3):264-74.

14. Guerra L, Castori M, Didona B, Castiglia D, Zambruno G. Hereditary palmoplantar keratodermas. Part I. Non-syndromic palmoplantar keratodermas: classification, clinical and genetic features. J Eur Acad Dermatol Venerol. 2018;32(5):704-19.

15. Irisawa R, Yamazaki M, Yamamoto T, Tsuboi R. A case of porokeratosis plantaris palmaris et disseminata and literature review. Dermatol Online J. 2012;18(8):5-15.

16. Akbar A, Prince C, Payne C, Fasham J, Ahmad W, Baple EL, Crosby AH, Harlalka GV, Gul A. Novel nonsense variants in SLURP1 and DSG1 cause palmoplantar keratoderma in Pakistani families. Med Genet. 2019;20(1):145-52.

17. Mulish M, Welsh U. (Eds.). Romeis Mikroskopische technic. Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag; 2010. 551 p. <https://doi.org/10.1007/978-3-8274-2254-5>

18. Suvarna SK, Layton C, Bancroft GD. (Eds.). Bancroft's Theory and Practice of Histological Techniques, 8th Edition. Elsevier; 2019. 558 p. <https://doi.org/10.1016/B978-0-7020-6864-5.00008-6>

19. Collins TJ. ImageJ for microscopy. Bio-Techniques. 2007;43:25-30.

20. Poslavska OV. [Determination of linear dimensions and square surfaces areas of morphological objects on micrographs using ImageJ software]. Morphologia. 2016;10(3):377-81. Ukrainian.

21. Méndez-Vilas A, Rigoglio NN, Mendes Silva MV. Current microscopy contributions to advances in science and technology. Badajoz : Formatex, 2012. 1523 p.

22. Hayat MA. Principles and techniques of electron microscopy: Biological applications [4th ed.]. Cambridge : Cambridge University Press; 2000. 543 p.

23. Kuo J. Electron microscopy: methods and protocols. Totowa, New Jersey : Humana Press Inc; 2007. 608 p.

24. Hruziova TS, Lekhan VM, Ohniov VA, Haliienko LI, Kriachkova LV, Palamar BI, et al. [Biostatistics]. Vinnytsia : New Book; 2020. 384 p. Ukrainian.

#### **Синах О.К. Порівняльна морфологічна характеристика стану шкіри хворих на клімактеричну кератодермію.**

**Актуальність.** Сучасні відомості про структурні перетворення епідермісу і дерми свідчать про суттєві зміни у складі шкіри хворих на клімактеричну кератодермію, проте проблемні питання патоморфогенезу ушкоджень епітеліального, мікросудинного і сполучнотканинного компонентів шкіри залишаються й досі не розкритими й потребують обґрунтованого вирішення. **Метою** даного дослідження було визначення морфологічних змін епітеліального, сполучнотканинного та мікроциркуляторного компонентів шкіри у хворих на клімактеричну кератодермію. **Методи.** За допомогою світлооптичної та трансмісійної електронної мікроскопії проведено дослідження стану шкіри стопи і сідничної ділянки у жінок трьох груп. Першу групу (контрольну) склали жінки віком від 21 до 40 років без проявів клімаксу, кератодермій та інших дерматологічних захворювань. До другої групи (групи порівняння) увійшли пацієнтки віком від 50 до 65 років у клімактеричному періоді без клінічних ознак кератодермії. Третю клінічну групу склали пацієнтки віком від 50 до 68 років, у яких діагностовано клімактеричну кератодермію з тривалістю захворювання від 4 до 21 року. **Результати та підсумок.** Проведений морфологічний аналіз за допомогою сучасних методів дослідження дозволив визначити низку системних і локальних структурних змін шкіри, які характеризують перебудови епітеліальних і позаепітеліальних клітин епідермісу, а також мікросудинного і сполучнотканинного компонентів дерми у хворих на клімактеричну кератодермію. Доведено, що за умов дефіциту естрогенів гіперкератичний процес у пацієнтів даного контингенту не пов'язаний з проліферативною активністю кератиноцитів, а залежить від локальних змін морфо-функціонального стану епідермальних клітин моноцитарного походження (клітин Лангерганса), фібробластів сосочкового шару дерми та їх реакцією на ушкодження мікроциркуляції.

**Ключові слова:** клімактерична кератодермія, шкіра, морфологія, епідерміс, дерма, мікроциркуляція, морфометрія.