

2. Методики морфологічних досліджень : Монографія / Багрий М.М., Діброва В.А., Попадинець О.Г., Гришук М.І. ; за ред. Багрія М.М., Діброва В.А. – Вінниця : Нова книга, 2016. – 328 с.
3. Giannoni C.M. Intracranial complications of sinusitis / C.M. Giannoni, M.G. Stewart, E.L. Alford // Laryngoscope. – 1997. – V 107. – N 7. – P 863-867.
4. Kennedy D. W. Pathogenic factors in chronic rhinosinusitis./ D.W. Kennedy // Amer. J. Rhinology - 2000. -A- 110.
5. Mortimore S. The Groote Schuur hospital classification of the orbital complications of sinusitis / S. Mortimore , P.J. Wormald // J. Laryngol. Otol. – 1997. – V. 111. – N 8. – P. 719-723.

Реферати

ОСОБЕННОСТИ ЭКСПРЕССИИ РЕЦЕПТОРОВ CD 68 В В СЕРОЗНЫХ ЖЕЛЕЗАХ СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ЛОБНОЙ ПАЗУХИ ЧЕЛОВЕКА

Довбня Ю.Н., Пронина Е.Н., Ерошенко Г.А.

В статье представлен иммуногистохимический анализ локализации и степени экспрессии интегрального трансмембранного гликопротеина CD 68 в собственной пластинке слизистой оболочки лобной пазухи человека. Установлен очень сильный уровень экспрессии маркера свободными макрофагами, которые локализовались диффузно в соединительной ткани, а также окружали концевые отделы и протоки. Неожиданной оказалась стойкая (на всех стенках лобной пазухи с уменьшением от 3 до 1 баллов соответственно на нижней, передней и задней стенках) экспрессия CD 68 в цитоплазме сероцитив концевых отделов. Очень слабая реакция секрета в просветах выводных протоков подтверждает полученные данные по концевым отделам.

Ключевые слова: лобная пазуха человека, CD 68, макрофаги, железы.

Стаття надійшла 10.06.2016 р.

FEATURES OF CD 68 RECEPTOR EXPRESSION IN THE SEROUS GLANDS OF THE FRONTAL SINUS MUCOSA

Dovbnya Y.N., Pronina E.N., Yeroshenko G.A.

The investigation presents an analysis of immunohistochemical localization and degree of expression of the integral transmembrane glycoprotein CD 68 in the lamina propria of human frontal sinus mucosa. Installed very strong level of expression of the free macrophages marker, which are diffusely localized in the connective tissue and surrounds the end-pieces and ducts. Surprisingly founded stable (in all walls of the frontal sinus with a decrease by 3 to 1 points, respectively, on the lower, front and posterior walls) expression of CD 68 in the cytoplasm of the serocytes of end-pieces. Very weak secretion response in the lumens of excretory ducts confirms findings by the end-pieces.

Keywords: human frontal sinus, CD 68, macrophages, glands.

Рецензент Старченко І.І.

УДК 616.379-008.64+ 616.3-02

І. О. Косицька

Івано-Франківський національний медичний університет, м. Івано-Франківськ

ПЕРСПЕКТИВИ ЗАСТОСУВАННЯ ЕКСЕНАТИДУ В ЛІКУВАННІ ДІАБЕТИЧНОГО ГАСТРОПАРЕЗУ

Дослідження проведено на 22 статевозрілих щурах-самцях лінії Вістар, які розподілялися на 3 групи: 1 – контрольна (6 тварин), 2 – 8 тварин з стрептозотоциновим цукровим діабетом (ЦД) (модельовали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотоцину в дозі 6 мг на 100 г), 3 – 8 лікованих тварин з стрептозотоциновим ЦД (з 14-го дня розвитку ЦД отримували ін'єкції ексенатиду (препарат «Баста») по 0,04 мкг/100 г маси тіла один раз на добу підшкірно). Діабетичний гастропарез у щурів спостерігається на 56 добу перебігу стрептозотоцинового ЦД і морфологічно проявляється: деструктивними змінам нейронів між'язового сплетення (вакуольна дистрофія, апоптоз); аксональною дегенерацією безмієлінових нервових волокон; апоптозом та некрозом інтерстиціальних клітин Кахалія; вакуольною дистрофією міоцитів та розвитком діабетичної мікроангіопатії. Застосування ексенатиду в ранні терміни розвитку ЦД (до 28-ї доби) призводить до нормалізації глікемічного профілю та відновлення структурної організації складових компонентів між'язового нервового сплетення та гладких міоцитів м'язової оболонки шлунка та свідчить про адекватність запропонованої терапії. Проте застосування ексенатиду в якості монотерапії упродовж 1,5 місяців призводить до: зростання рівня глюкози і HbA1c, деструктивних змін нейронів і клітин Кахалія між'язового нервового сплетення та гладких міоцитів м'язової оболонки шлунку. Враховуючи проведені дослідження, можна стверджувати, що застосування ексенатиду, в якості монотерапії при діабетичному гастропарезі є доцільним тільки в ранні терміни захворювання, а в пізні – тільки в комбінації з іншими антидіабетичними середниками.

Ключові слова: шлунок, клітини Кахалія, діабетичний гастропарез, ексенатид, стрептозотоциновий цукровий діабет.

Робота є фрагментом НДР “Оптимізація комплексного лікування морфологічних ушкоджень травної, ендокринної та сечостатевої систем при цукровому діабеті” (номер держреєстрації 0113U000769) та “Вікові особливості патоморфогенезу деяких органів нейроендокринної, серцево-судинної, травної та дихальної систем при цукровому діабеті” (номер держреєстрації 0116U003598).

Актуальність проблеми цукрового діабету (ЦД) зумовлена значною поширеністю захворювання та тим що він є базою для розвитку складних супутніх захворювань та ускладнень, ранньої інвалідності та смертності. Одним із ускладнень ЦД є діабетичний гастропарез, який охоплює безліч нейром'язових дисфункцій шлунка, включаючи аномалії шлункової скоротливості й міоелектричної діяльності у пацієнтів, що погіршує якість їх життя [7, 10]. На даний час

лікування ЦД та його ускладнень спрямоване на корекцію гіперглікемії, регенерацію та покращення функції інсулоцитів. До таких препаратів можна віднести ексенатид, який є агоністом глюкагоно-подібного пептиду 1 (ГПП-1) і відноиться до гормонів-інкретиноміметиків [1, 8]. Дані клінічних досліджень свідчать про те, що терапія ексенатидом забезпечує достовірне поліпшення контролю глікемії, знижує секрецію глюкагону, знижує масу, нормалізує ліпідний обмін у хворих на ЦД 2-го типу [4, 6]. Окрім того, ГПП-1 знижує моторику шлунку і зменшує всмоктування глюкози після їжі, впливає на ядра гіпоталамуса викликаючи швидке відчуття насиченості, нівелює інсулінорезистентність периферійних тканини у хворих на ЦД 2-го типу, попереджує розвиток остеопорозу і остеопенії. Окрім того, в експериментальних дослідженнях, доведено, що ексенатид зупиняє процеси пошкодження нейронів у чорній речовині середнього мозку за рахунок взаємодії із рецепторами на їх поверхні [2, 8]. Проте в літературі не достатньо даних про вплив ексенатиду на нервовий апарат шлунку.

Метою роботи було встановлення морфологічних змін нервового апарату шлунку та його гладких м'язів при стрептозототициновому діабеті та його корекції.

Матеріал та методи дослідження. Матеріалом для дослідження послужив шлунок 22 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар вагою 180-220 г., які розподілялися на 3 групи: 1- контрольна (6 тварин), 2 - з стрептозототин-індукованим ЦД (8 тварин), 3 - з стрептозототин-індукованим ЦД, які отримували лікування ексенатидом (8). Стрептозототин-індукований ЦД моделювали шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозототину (6 мг на 100 гр маси тіла), контрольній групі тварин у еквівалентній дозі внутрішньоочеревинно вводили 0,1 М цитратний буфер з рН 4,5. Тварини 3-ї групи з 14-го дня розвитку ЦД отримували ін'єкції ексенатиду (препарат «Баєта») по 0,04 мкг/100 г маси тіла один раз на добу підшкірно. На 28 та 56 добу від початку експерименту забирали матеріал для дослідження. Евтаназію тварин проводили під тіопенталовим наркозом шляхом декапітації з наступним заборою крові в пробірку для біохімічних досліджень. Розвиток ЦД оцінювали за рівнем глюкози, яку визначали з краплі крові хвостової вени за допомогою тест-смужок на глюкометрі фірми «Ассу-Чес» (Німеччина). Рівень глікозильованого гемоглобіну (HbA1C) визначали в лабораторії «Діамеб».

Для електронно-мікроскопічного методу дослідження шматочки стінки шлунку розмірами 1x1 мм фіксували у 2% розчині чотириокису осмію, проводили та контрастували за загально прийнятою методикою. Вивчення матеріалу проводили на електронному мікроскопі ПЭМ-125 К, при прискорюючій напрузі 75 кВ, з наступним фотографуванням при збільшеннях від 1200 до 12000 разів. Напівтонкі зрізи, забарвлені 2% р-ном метиленового синього, вивчали під світловим мікроскопом МС 300 (ТХР) та фотографували за допомогою Digital camera for microscope DCM 900. Морфометрію здійснювали на вказаних препаратах за допомогою програмного забезпечення NIH USA «ImageJ» в ручному режимі із урахуванням збільшень. Структурні зміни на певному етапі дослідження аналізували в 50 полях зору і визначали площу профілю нейронів, та їх ядер, ядерно-цитоплазматичний індекс (ЯЦІ), коефіцієнт форми ядра (к/фя).

Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою статистичного пакету Stat.Soft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 6. Використали непараметричні методи дослідження.

Результати дослідження та їх обговорення. У щурів 3-ї групи через два тижні лікування ексенатидом рівень глюкози достовірно знизився до $9,03 \pm 0,94$ ммоль/л ($p=0,0209$), порівняно з 2-ю групою тварин (рівень глюкози в крові становить $15,46 \pm 1,59$ ммоль/л), проте дані показники є достовірно вищими ніж у контрольній групі тварин ($5,03 \pm 0,08$ ммоль/л, у всіх випадках $p=0,0339$). У тварин 3-ї групи знизився і рівень HbA1c до $5,57 \pm 0,25\%$ ($p=0,0202$), порівняно з 2-ю групою ($8,82 \pm 0,86\%$), проте такі рівні HbA1c у 3-й групі тварин є вищими за контрольні показники (контроль – $2,40 \pm 1,04\%$, $p=0,0339$), проте знаходяться в межах допустимої норми.

У тварин 2-ї групи на 28-у добу експерименту в міжм'язовому сплетенні відмічається достовірно збільшення площі профілю нейронів та їх ядер (табл. 1), порівняно з контрольними показниками, при цьому площа профілю ядер нейронів достовірно зменшується. На ультраструктурному рівні в перикаріонах більшості нейронів візуалізуються: нейральні мікротрубочки і нейронитки, овальної форми мітохондрії з редукованими кристами, розширені цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки (ГЕС), поодинокі дрібні вакуолі і лізосоми. Ядра помірної електронної щільності з дифузно розсіяними гранулами еухроматину і 1-2 електронно щільними ядерцями. Ядерна оболонка утворює значні інвагінації. У міжм'язовому сплетенні зустрічаються пікноморфні нейрони. Такі морфометричні і ультраструктурні зміни нейронів з однієї сторони вказують на їх підвищену функціональну активність [9, 13], що очевидно пов'язано

з поліфагією та постійною моторикою шлунку для евакуації харчових мас, з іншої – тут спостерігаються явища вакуольної дистрофії, які можуть носити незворотній характер. В безмієлінових нервових волокнах аксоплазма є низької електронно-оптичної щільності, в якій наявні мітохондрії з просвітленим матриксом зруйнованими кристами. Цитоплазма нейролемоцитів характеризується збільшенням кількості і розмірів ельцгольцівських тілець і ГЕС.

Таблиця 1

Морфометричні показники нейронів між'язового сплетення шлунку при стрептозотоциновому діабеті та його корекції (M±m)

Примітки:* - достовірна різниця, порівняно з 1-ю групою тварин, * -p<0,05, ** -p<0,01, ***-p<0,001;# - достовірна різниця між

Групи тварин	Площа клітини (мкм2)	Площа ядра, (мкм2)	К/ф ядра	ЯЦІ
28 доба				
1	90,81±5,42	29,65±1,06	0,83±0,02	0,49±0,05
2	106,33±2,81***	34,52±1,19***	0,75±0,05***	0,78±0,02
3	94,03±3,54	30,51±1,54	0,82±0,03	0,48±0,02
56 доба				
1	92,56±5,13	29,25±1,06	0,84±0,02	0,47±0,05
2	146,93±3,75***, ###, §	46,33±4,74***, ###, §	0,91±0,03*, ###, §	0,46±0,05
3	106,23±2,64***, ###, §	35,4±2,15***, ###, §	0,88±0,02*, ###, §	0,5±0,02

тваринами з 2-ї і 3-ї груп, # - p<0,05, ## - p<0,01, ### - p <0,001; § - достовірна різниця між тваринами однієї групи у різні терміни спостереження p<0,05.

В інтерстиціальних клітинах Кахаля ядра неправильної форми з переважання гетерохроматину, зустрічаються лізосоми, аутофагосоми, поодинокі дрібні вакуолі. У міоцитах виявлені зворотні дистрофічні зміни у мітохондріях. У судинах гемомікроциркуляторного русла виявляються еритроцитарні складжі, адгезія еритроцитів і тромбоцитів та початкові явища діабетичної мікроангіопатії.

У тварин 3-ї групи на 28-у добу експерименту у між'язовому сплетенні площа нейронів та їх ядер достовірно зменшується, порівняно з 2-ю групою тварин і статистично значимо не відрізняється від показників контролю (див. табл. 1). Нейрони, гліоцити, безмієлінові нервові волокна та клітини Кахаля між'язового сплетення відновлюють свою ультраструктурну організацію, проте в окремих світлих нейронах спостерігаються явища вакуольної дистрофії. В світлих міоцитах інколи простежуються окремі деструктивно-змінені мітохондрії. В капілярах нерідко можна спостерігати складжі еритроцитів у вигляді монетних стовпчиків. Таким чином, застосування ексенатиду при стрептозотоцин-індукованому ЦД призводить до відновлення структурних елементів між'язового нервового сплетення та гладких міоцитів м'язової оболонки шлунку, а як наслідок, нормалізує моторно-евакуаторну функцію шлунку та свідчить про адекватність запропонованої терапії.

На 56 добу експерименту у тварин у тварин 2-ї групи рівень глюкози продовжує зростати і становить 20,09±2,94 ммоль/л (контроль - 4,86±0,62 ммоль/л, p=0,0339), зростає і рівень HbA1c до 10,97±0,95% (контроль – 2,11±0,02%, p=0,0323). На тлі різко вираженого некомпенсованого цукрового діабету патологічні зміни у нервовому апараті та м'язовій оболонці шлунку наростають. За даними морфометрії площа нейронів та їх ядер достовірно збільшуються, порівняно з попереднім терміном експерименту. При цьому коефіцієнт форми ядра, також, зростає, що вказує на набрякові зміни у ядрі і клітини та підтверджується на світлооптичному і електронно-мікроскопічному рівнях. На напівтонких зрізах в нейронах відмічається центральний і периферійний хроматоліз, вакуолізація нейроплазми. На ультраструктурному рівні світлі нейрони руйнуються за рахунок колікваційного некрозу. Ядра їх збільшені в об'ємі, світлі, мембранні органели зруйновані (рис. 1 а). У нейроплазмі виявляються мієліноподібні включення, гранули ліпофусцину. Поряд з деструктивно зміненими зустрічаються темні «пікноморфні» нейрони з апоптичними тільцями, а також нейрони з збереженою ультраструктурою. Проте останні є поодинокими. Такі морфологічні зміни нейронів пов'язані з гіпоксією, яка виникає в зв'язку з розвитком діабетичної мікроангіопатії, а також, з порушенням метаболічних процесів, оскільки при низьких рівнях інсуліну відбуваються порушення синтезу білків у нейронах головного мозку і пошкодження нейрофіламентів, що призводить до діабетичної енцефалопатії [3, 5, 11, 12]. В цитоплазмі нейролемоцитів спостерігаються лізосоми, аутофагосоми. Аксоплазма безмієлінових нервових волокон містить поодинокі мітохондрії зі зруйнованими кристами та багато нейрофіламентів, що вказує на затримку аксонного транспорту при ЦД [7, 10].

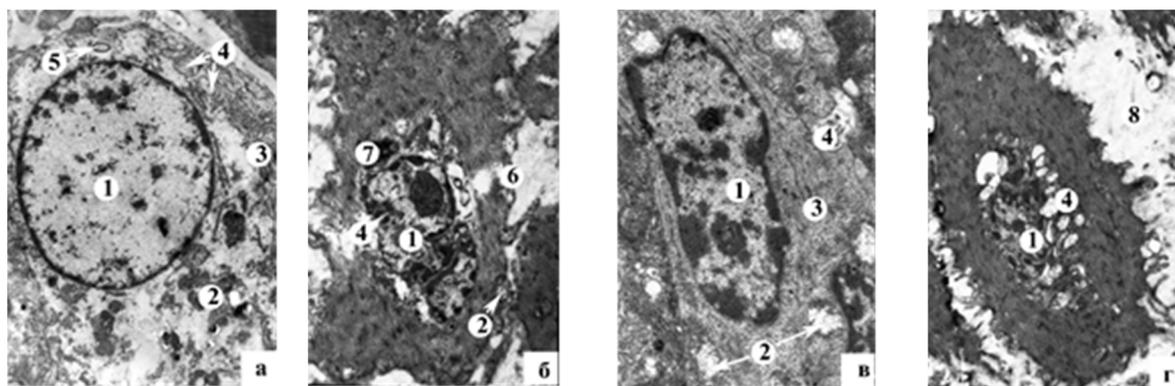


Рис. 1. Ультраструктурна перебудова нейрона (а, в) і міоцитів (б, г) тварин 2-ї (а, б) і 3-ї (в, г) груп на 56 добу розвитку експериментального ЦД. Електронोगрамі. Зб.: а, г) 6400, б, в) 8000. 1 – ядро, 2 – мітохондрії, 3 – гранулярна ендоплазматична сітка, 4 – вакуолі, 5 – м'єліноподібні включення, 6 – лізис міофіламентів, 7 – аутофагосома, 8 – інтерстиційний набряк.

В більшості інтерстиціальних клітин Кахаля відмічається каріорексис з подальшою фрагментацією ядра та утворенням апоптичних тілець. Цитоплазма їх підвищеної електронно-оптичної щільності, містить лізосоми, аутофагосоми та вакуолі. На зменшення кількості інтерстиціальних клітин Кахаля при ЦД вказують і інші дослідники [3, 10], а за даними наших досліджень це відбувається за рахунок їх апоптозу та колікваційного некрозу. На тлі циркуляторної і гемічної гіпоксії спостерігаються деструктивні зміни в міоцитах стінки шлунку за рахунок гідропічної дистрофії і колікваційного некрозу (рис. 1 б). Прослідковується інтерстиційний набряк та розростання сполучної тканини між міоцитами (рис. 1в).

У 3-ї групи тварин з експериментальним ЦД, які отримували щоденні ін'єкції ексенатиду, порівняно з 2-ю групою тварин рівень глюкози достовірно знижується до $10,97 \pm 0,94$ ммоль/л ($p=0,0209$), проте дані показники є вдвічі вищими ніж у контрольній групі тварин ($p=0,0339$). У тварин 3-ї групи, порівняно з 2-ю групою, знизився і рівень HbA1c до $6,53 \pm 0,69\%$ ($p=0,0202$), проте такі рівні HbA1c є вищими за контрольні показники ($p=0,0323$). За даними морфометричного аналізу у тварин 3-ї групи, порівняно з 2-ю групою тварин, площа нейронів та їх ядер є достовірно меншою, проте не відповідає контрольним показникам (див. табл. 1).

На ультраструктурному рівні більшість світлих нейронів знаходиться стані помірної вакуольної дистрофії (рис. 1в), яка проявляється: руйнуванням внутрішньої мембрани мітохондрій, розширенням ГЕС, збільшенням гетеро хроматину в ядрі. В міоцитах виявляються: набухання і деструкція мітохондрій, частина з яких перетворюються у вакуолі та розташовуються навколо ядра (рис. 1 г), розширення цистерн ГЕС і комплексу Гольджі. Проміжки між міоцитами розширені і заповнені пухкою сполучною тканиною. Враховуючи вище зазначене, можна прийти до висновку, що застосування ексенатиду впродовж 1,5 міс при стрептозотоцин-індукованому ЦД є доцільним тільки в комбінації з іншими антидіабетичними середниками, оскільки не призводить до нормалізації хронічної глікемії, а як наслідок, спостерігаються деструктивні зміни структурних компонентів між'язового нервового сплетення та гладких міоцитів м'язової оболонки шлунку.

Висновок

Діабетичний гастропарез у щурів спостерігається на 56 добу перебігу експериментального ЦД і морфологічно проявляється: деструктивними змінам нейронів між'язового сплетення (вакуольна дистрофія, апоптоз); аксональною дегенерацією безмієлінових нервових волокон; апоптозом та некрозом інтерстиціальних клітин Кахаля; вакуольною дистрофією міоцитів та розвитком діабетичної мікроангіопатії. Застосування ексенатиду в ранні терміни розвитку експериментального ЦД (до 28-ї доби) призводить до нормалізації глікемічного профілю та відновлення структурної організації складових компонентів між'язового нервового сплетення та гладких міоцитів м'язової оболонки шлунку та свідчить про адекватність запропонованої терапії. Проте застосування ексенатиду в якості монотерапії упродовж 1,5 міс. призводить до: зростання рівня глюкози і HbA1C, деструктивних змін структурних компонентів між'язового нервового сплетення та гладких міоцитів м'язової оболонки шлунку. Враховуючи проведені дослідження, можна стверджувати, що застосування ексенатиду, в якості монотерапії при діабетичному гастропарезі є доцільним тільки в ранні терміни захворювання, а в пізні – тільки в комбінації з іншими антидіабетичними середниками.

Перспективи подальших досліджень. Перспективними є подальші дослідження змін з боку нервового апарату шлунку при цукровому діабеті, які стануть теоретичною основою для розробки і патогенетичного обґрунтування заходів, направлених на корекцію та попередження розвитку діабетичного гастропарезу.

Список літератури

1. Аметов А. С. Клинические аспекты эффективности инкретиновой терапии (WNT-патогенетический путь и полиморфизм гена TCF7L2) / А. С. Аметов, Л. Л. Камынина, З. Г. Ахмедова // Рос. мед. журнал. - 2016. - Том 22, № 1. - С. 47-51.
2. Жураковская О. Я. Изменения структуры вентромедиального ядра гипоталамуса крыс разного возраста при экспериментальном сахарном диабете / О. Я. Жураковская // Морфология. - 2013. - Т. 143, №1. - С. 16-22.
3. Жураківська О. Я. Вираженість процесів апоптозу в крупноклітинних ядрах гіпоталамуса щурів різних вікових груп при експериментальному цукровому діабеті / О.Я. Жураківська, В.А. Левицький, В.А. Міськів [та ін.] // Актуальні питання медичної науки та практики – збірник наукових праць. – 2015. - Випуск 82, том 2, книга 2. - С. 124-132.
4. Марциник Е. Н. Влияние инкретин-опосредованной терапии на механизмы инсулиновой резистентности у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Е. Н. Марциник, Л. Н. Пастарус, Т. В. Чурсинова // Ліки України. - 2014. - № 10. - С. 14-15.
5. Нечіпай Ж. А. Зміни моторно-евакуаторної функції шлунка та порушення функцій ендотелію у хворих на діабетичну гастропатію / Ж.А. Нечіпай, О.С. Хухліна, О.В. Андрусак [та ін.] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2010. - № 1(12) – С. 105–107.
6. Никонова Н. В. Физиологические эффекты инкретинов при сахарном диабете 2-го типа / Н. В. Никонова, И. П. Дорошкевич // Ж-л Гроденского государственного медицинского университета. - 2013. - №1. - С. 18-21.
7. Онисько Р. М. Діабетична гастропатія (огляд літератури) / Р. М. Онисько // Клінічна фізіологія та біохімія. - 2013 – №1. - С. 57-65.
8. Паньків В. И. Инкретины: новая веха в лечении сахарного диабета 2-го типа. Возможности ситаглиптина в достижении компенсации сахарного диабета 2-го типа / В. И. Паньків // - Международный эндокринологический журнал. - 2011. - №6 (38). - С. 72-81.
9. Amol S. Myenteric Ganglionitis in Gastroparesis / Amol Sharma, Henry P. Parkman, Rebecca Thomas // Gastroenterology. - 2011. - Vol. 140, Issue 5. - P. S-71.
10. Camilleri M. The Stomach in Diabetes: From Villain to Ally / M. Camilleri // Clinical Gastroenterology and Hepatology. - 2009. - Vol. 7, Issue 3. - P.285–287.
11. Idorn Th. Postprandial responses of incretin and pancreatic hormones in non-diabetic patients with end-stage renal disease / Th. Idorn, F.K. Knop, M. Jorgensen [et al.] // Nephrology, dialysis, transplantation. - 2014. - Vol
12. Gumy L. F. Hyperglycaemia inhibits Schwann cell proliferation and migration and restricts regeneration of axons and Schwann cells from adult murine DRG / L. F. Gumy, E. T. W. Bampton, A. M. Tolkovsky // Molecular and Cellular Neuroscience. - 2008. -Vol. 37, № 2. - P. 298–311.
13. Purna C. Kashyap Carbon Monoxide Reverses Diabetic Gastroparesis in NOD Mice / Purna C. Kashyap, Kyoung Moo Choi, Matthew S. Lurken [et al.] // Gastroenterology. - 2009. - Vol. 136, Issue 5. - P. A-75. Gumy L. F. .29, № 1. - P119-127.

Реферати**ПЕРСПЕКТИВЫ ПРИМЕНЕНИЯ ЭКСЕНАТИДА В ЛЕЧЕНИИ ДИАБЕТИЧЕСКОГО ГАСТРОПАРЕЗА****Костицкая И. А.**

Исследование проведено на 22 половозрелых крысах-самцах линии Вистар, которые были распределены на 3 группы: 1 - контрольная (6 животных), 2 - 8 животных с стрептозотоциновым сахарным диабетом (СД) (моделировали однократным внутрибрюшинным введением стрептозотоцина в дозе 6 мг на 100 г), 3 - 8 леченных животных с стрептозотоциновым СД (с 14-го дня развития СД получали инъекции эксенатида (препарат «Баэта») по 0,04 мкг / 100 г массы тела один раз в сутки подкожно). Диабетический гастропарез у крыс был диагностирован на 56 сутки течения стрептозотоцинового СД и морфологически проявляется: деструктивными изменениям нейронов межмышечного сплетения (вакуолярная дистрофия, апоптоз) аксональной дегенерацией безмиелиновых нервных волокон; апоптозом и некрозом интерстициальных клеток Кахаля; вакуолярная дистрофией миоцитов и развитием диабетической микроангиопатии. Применение эксенатида в ранние сроки развития СД (до 28-х суток) приводит к нормализации гликемического профиля и восстановление структурной организации составляющих компонентов межмышечного нервного сплетения и гладких миоцитов мышечной оболочки желудка и свидетельствует об адекватности предложенной терапии. Однако применение эксенатида в качестве монотерапии в течение 1,5 месяцев приводит к возрастанию уровня глюкозы и HbA1C, деструктивных изменений нейронов и клеток Кахаля межмышечного нервного сплетения и гладких миоцитов мышечной оболочки желудка. Учитывая проведенное исследование, можно утверждать, что применение эксенатида, в качестве монотерапии при диабетическом гастропарезе целесообразно только в ранние сроки заболевания, а в поздние - только в сочетании с другими гипогликемическими средствами.

Ключевые слова: желудок, клетки Кахаля,**PROSPECTS OF EXENATIDE IN THE TREATMENT OF DIABETIC GASTROPARESIS****Kostitska I. O.**

The research was carried out on 22 mature male Wistar rats. They were divided into 3 groups: 1 – the control group (6 animals), 2 – 8 animals with streptozotocin-induced diabetes mellitus (DM) (modeled with a single intraperitoneal injection at a dose of 6 mg per 100 g), 3 – 8 treated animals with streptozotocin-induced diabetes mellitus (DM) (since the 14-th day of DM development were treated with the injection of exenatide (Byetta) of 0.04 mcg / 100g body weight once a day subcutaneously). Diabetic gastroparesis is observed in rats on the 56-th day of streptozotocin-induced diabetes and is morphologically manifested in: destructive changes in the neurons of intermuscular plexus (vacuolar dystrophy, apoptosis); axonal degeneration of unmyelinated nerve fibers; apoptosis and necrosis of the interstitial cells of Cajal; vacuolar dystrophy of myocytes and the development of diabetic microangiopathy. The usage of exenatide in the early stages of DM development (till the 28-th day) leads to normalization of glycemic profile and restoration of the structural organization of the components of intermuscular nerve plexus and smooth myocytes of stomach muscle membrane and demonstrates the adequacy of the proposed treatment. However, the usage of exenatide as monotherapy during 1,5 months leads to: the increase of glucose level and HbA1c, destructive changes of neurons and interstitial cells of Cajal of intermuscular nerve plexus and smooth myocytes of stomach muscle membrane. Taking into consideration the conducted research, it can be asserted that the usage of exenatide as monotherapy in diabetic gastro paresis is appropriate only in the early stages of the disease, and in the late ones – only in combination with other antidiabetic drugs.

Key words: stomach, interstitial cells of Cajal,

диабетический гастропарез, эксенатид, стрептозоточиновый сахарный диабет.

diabetic gastro paresis, exenatide, streptozotocin-induced diabetes mellitus.

Стаття надійшла 10.06.2016 р.

Рецензент Білаш С.Мю

УДК 611.161:611.611:57.012.4:616.441-008.64

Ю. Ю. Кузьменко, Л. О. Стеченко
 Національний медичний університет ім. О. О. Богомольця, м. Київ

ІМУНОГІСТОХІМІЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ НИРКИ ЩУРІВ ПРИ ВРОДЖЕНОМУ І НАБУТОМУ ГІПОТИРЕОЗІ ТА ЗА УМОВ ЗАМІСНОЇ ГОРМОНОТЕРАПІЇ

У статті представлений аналіз імуногістохімічного виявлення локалізації і рівня експресії ядерного антигену проліферативної активності клітин (PCNA) та проапоптичного протеїну Вах у постнатальному онтогенезі нирок на різних етапах розвитку вродженого та набутого гіпотиреозу та при застосуванні L- тироксину і його комбінації з кальцитоніном. За результатами дослідження було встановлено, що при збільшенні терміну дефіциту гормонів щитоподібної залози у щурів з вродженим та набутим гіпотиреозом рівень експресії PCNA в нирках збільшується, особливо на стадії декомпенсації. Це ж стосується і експресії Вах. Представництво продукту експресії PCNA у 100 добових щурів після тиреоїдектомії виражено в значно меншій мірі, ніж у тварин, що отримували корегуючі засоби.

Ключові слова: нефрон, імуногістохімія, гіпотиреоз, ядерний антиген проліферативної активності клітин.

Робота є фрагментом НДР «Морфофункціональний стан органів, найбільш чутливих до дефіциту гормонів щитоподібної залози за умов гіпотиреозу та його корекції», № держреєстрації 0106U004081.

Проблема попередження розвитку патологічних змін при гіпотиреозі набуває все більшого значення в Україні. Це зумовлено, насамперед, залежністю ураження щитоподібної залози від погіршення екологічного положення. Тиреоїдна дисфункція супроводжує розвиток структурних змін багатьох органів і систем організму. В тому числі призводить до порушення функції нирок [12], які, з одного боку, відіграють важливу роль у регуляції метаболізму та видаленні тиреоїдних гормонів, а з іншого – є одним з органів-мішеней для них [8]. Гіпотиреоз частіше розвивається і прогресує повільно, викликаючи значні зміни функції нирок. Попередні дослідження дозволяють припустити високу частоту субклінічного та маніфестного гіпотиреозу серед хворих з термінальною стадією захворювань нирок [10], Відомості про характер, механізми виникнення, клінічну важливість ниркових дисфункцій при гіпотиреозі малочисельні і суперечливі [16]. Замісна фармакотерапія, яка базується на лікуванні L-тироксином, не забезпечує повноцінної якості життя гіпотиреоїдних хворих. Експериментальними дослідженнями останніх років доведено, що лікування L-тироксином тиреоїдектомованих щурів не попереджує формування морфо-функціональних змін у серці, яєчнику, головному мозку, а зсуває їх у часі [1, 5]. Причиною недостатності монотерапії гіпотиреозу може бути дефіцит іншого гормону щитоподібної залози – кальцитоніну, так як відомо, що у людей з післяопераційним гіпотиреозом його вміст знижується [3]. Структурні зміни у нирці при гіпотиреозі та після його корекції недостатньо вивчені.

Метою роботи було вивчення імуногістохімічного виявлення локалізації і рівня експресії ядерного антигену проліферативної активності клітин (PCNA) та антигенів Вах в нирках на різних етапах розвитку вродженого та набутого гіпотиреозу та за умов замісної гормонотерапії.

Матеріал та методи дослідження. Матеріалом для досліджень були нирки 18 білих щурів лінії Вістар. Догляд за тваринами та проведення усіх маніпуляцій притримувалися згідно положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1985). Стан набутого гіпотиреозу моделювали хірургічним методом: шляхом проведення тотальної тиреоїдектомії згідно розробленій схемі “Спосіб моделювання гіпотиреозу у щурів” [3] і вивчали через 14, 35, 50 та 100 діб після операції. Вроджений гіпотиреоз у тварин моделювали шляхом пригнічення щитоподібної залози за допомогою тиреостатика – мерказоліла. Стан гіпотиреозу визначали за вмістом рівня вільного тироксину у плазмі крові імуноферментним методом на приборі «Sunrise RC» фірми TEKAN у контрольних щурів, щурів із вродженим та набутим гіпотиреозом, гіпотиреоїдних щурів після лікування при виведенні їх з експерименту. Імуногістохімічно виявляли: 1) рівень експресії ядерного антигену проліферативної активності клітин (PCNA) непрямим стрептавидін-пероксидазним методом за допомогою первинних та вторинних Kit моноклональних антитіл (фірма DAKO, Данія) до антигену PCNA; 2) рівень експресії антигенів Вах непрямим стрептавидін-пероксидазним методом за допомогою первинних та вторинних антитіл до антигену Вах (фірма DAKO, Данія) на депарафінованих зрізах нирки.