

Список літератури

1. Гариб Ф. Ю. Микробиологическая диагностика дисбактериоза кишечника и его коррекция при помощи бактериальных препаратов «Ором» и «Бифидумбактерин-Л» / Ф. Ю. Гариб, И.Э. Норбаева, А.М-Т. Бектемиров [и др.]. - Методическая рекомендация. - Ташкент. - 1994. - 13 с.
2. Исмоилов С.Р. Нарушение активности пищеварительных ферментов поджелудочной железы на фоне сенсibilизации и их коррекция антигистаминными препаратами / И.Р. Исмоилов // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. - 2006. №1. - С 54-58.
3. Полосьянц О.Б. Антигистаминные препараты: от димедрола к телфасту. / О.Б. Полосьянц, Е.Г. Силина, Л.С. Намазова // Лечащий врач. - 2001. - №3, С.32-37.
4. Хоулт Дж. Краткий определитель бактерий Берги / Дж. Хоулт. - М.: «Мир». - 1994. - 496 с.
5. Шатерников В.А. Экспериментальное воспроизведение анафилаксии / В.А. Шатерников, И.Н. Марокко, Н.Н. Пятницкий [и др.] // Вопросы Питания. - 1982. №2. - С. 27-31.
6. Шахмарданов М.З. Важность ликвидации очага и синхронизации коррекции нарушений микрофлоры кишечника у больных шигеллезом / М. З. Шахмарданов, В. М. Бондаренко, Н. П. Исаева // Журнал микробиологии - 1998. - №6-С.71-73.
7. Hunter J.O. A review of the role of the gut microflora in irritable bowel syndrome and the effects of probiotics. / J. O. Hunter, J.A. Madden // Br. J. Nutr., - 2002. - Vol. 88 (suppl. 1). - 6 С.
8. Lowry O. H. Protein measurement with the folin phenol reagent. / O.H. Lowry, N. J. Rosenbrough, A. L. Farr [et al.] // J. Biol. Chem., - 1951. Vol.193. № 1. P.265-275.

Реферати

**ПОРУШЕННЯ НОРМАЛЬНОЇ МІКРОФЛОРИ
КИШЕЧНИКУ ЩУРІВ НА ТЛІ ХАРЧОВОЇ
АНАФИЛАКСИЇ І ЇХ КОРЕКЦІЯ**

Исмоилов С. Р., Каримова Д. Ш., Ахмедова Н. М., Ибадуллаев Б.

У дослідях на білих щурах на тлі експериментальної моделі харчової анафілаксії спостерігалися в помітній ступеня дисбіотичні порушення в нормальній мікрофлорі тонкого і товстого кишечника. Фенкарол та задитен, введені з лікувальною метою після анафілаксії, справляли помітний коригуючий дію на зазначені порушення. Виявлено, що по лікувальному ефекту фенкарол незначно перевершує задитен. Але, вони не зможуть достатньою мірою відновити спостережувані порушення в кишкової мікрофлорі, викликані анафілаксією

Ключові слова: харчова анафілаксія, мікрофлора кишечника, фенкарол, задитен .

Стаття надійшла 18.02.2014 р.

**DISTURBANCE OF NORMAL INTESTINAL FLORA
OF RATS ON A BACKGROUND OF FOOD
ANAPHYLAXIS AND THEIR CORRECTION**

Ismoilov S.R., Karimova D.SH., Ahmedova N.M., Ibadullaev B.

In experiments with white rats against experimental model of food anaphylaxis observed a marked degree disbiotic violations in the normal flora of the small and large intestines. Fencarole and zaditen, introduction for therapeutic purposes after anaphylaxis, had a notable effect on correctiny the violations. Revealed, that the effect of the treatment on fencarole slightly exceed zaditen. But, they can not sufficiently restore the observed irregularities in the intestines microflora induced anaphylaxis.

Key words: food anaphylaxis, intestinal microflora, fencarole, zaditen.

Рецензент Лобань Г.А.

УДК 611.814.1+616.379-008.64

О. Я. Жураківська

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

**МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ ДУГОПОДІБНОГО ЯДРА ГІПОТАЛАМУСА НА РАННІХ
СТАДІЯХ РОЗВИТКУ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДІАБЕТУ**

На 14-у добу розвитку стрептозотоцинового діабету в дугоподібному ядрі гіпоталамуса спостерігалися компенсаторно-приспосувальні процеси у відповідь на гіперглікемію, які характеризувалися морфологічними ознаками підвищення функціональної активності його нейронів, а саме, збільшенням площі нейронів, їх ядер, гіпертрофією білок-синтезуючого апарату і зростанням об'ємної щільності в них нейросекреторних гранул. На 28-у добу протікання експериментального цукрового діабету в нейронах відмічались дистрофічно-деструктивні зміни, які розвивались на тлі діабетичної мікроангіопатії і явищ сателітозу. Все це призводило до зменшення функціональної активності нейронів, що підтверджувалося достовірним зменшенням об'ємної щільності в них нейросекреторних гранул.

Ключові слова: дугоподібне ядро, стрептозотоциновий цукровий діабет.

Робота є фрагментом НДР "Морфофункціональна характеристика деяких органів та функціональних систем при цукровому діабеті в постнатальному періоді онтогенезу" (номер держреєстрації 0109U001106) та "Оптимізація комплексного лікування морфологічних ушкоджень травної, ендокринної та сечостатевої систем при цукровому діабеті" (номер держреєстрації 0113U000769).

Цукровий діабет (ЦД) є однією із важливих медико-соціальних проблем у цілому світі та першим серед ендокринних захворювань, де частота його сягає 70 %. У пошуках нових ефективних методів лікування і профілактики даного захворювання останнім часом велику увагу дослідників зосереджено на вивченні ролі нейропептидів гіпоталамуса та їхньої участі в регуляції функції панкреатичних острівців [7]. Так, нейрогормони середнього гіпоталамуса, зокрема дугоподібного ядра (ДЯ), впливають на екзо- і

ендокринну функції підшлункової залози. Подразнення ДЯ викликає виділення В-клітинами інсуліну [8], а нейропептид Y, який виділяється нейронами цього ядра, впливає на синтез і секрецію інсуліну через ядра блукаючого нерва, бере участь у регуляції процесів споживання їжі, секреції контрінсулярних гормонів, утилізації глюкози тканинами [2].

Метою роботи було встановлення морфофункціональних змін дугоподібного ядра гіпоталамуса на 14 та 28 доби розвитку стрептозототинового діабету.

Матеріал та методи дослідження. Матеріалом для дослідження послужив гіпоталамус 18 щурів-самців лінії Вістар 12-місячного віку, які розподілялися на 2 групи: контрольна (12 тварин), і експериментальна (6 тварин). У експериментальній групі цукровий діабет моделювали шляхом внутрішньоочеревинного введення стрептозототину (6 мг на 100 гр), контрольній групі тварин у еквівалентній дозі внутрішньоочеревинно вводили 0,1 М цитратний буфер з рН 4,5. Розвиток ЦД оцінювали за рівнем глюкози, яку визначали з краплі крові хвостової вени за допомогою тест-смужок на глюкометрі фірми "Accu-Chek" (Німеччина).

На 14, 28 добу від початку експерименту забирали матеріал для дослідження. Використали гістологічний (забарвлення за Нісслем), гістохімічний (альдегід-фуксином за Гоморі), електронно-мікроскопічний методи дослідження. Для останнього методу дослідження шматочки матеріалу фіксували у 2% розчині чотириокису осмію, проводили та контрастували за загально прийнятою методикою. Вивчення матеріалу проводили на електронному мікроскопі ПЕМ-125 К, при прискорюючій напрузі 75 кВ, з наступним фотографуванням при збільшеннях від 1200 до 12000 разів. Гістологічні препарати 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 "Image J" в ручному режимі із урахуванням збільшень. Структурні зміни на певному етапі дослідження аналізували в 50 полях зору і визначали чисельну щільність нейронів (ЧЩН), глії (ЧЩГ), капілярів (ЧЩК) і гліальний індекс (ГІ) на площі 0,01 мм² ДЯ. Визначались площа профільного поля нейронів, їх ядер і коефіцієнт форми (к/ф) останніх та ядерно-цитоплазматичний індекс (ЯЦІ). Нейросекреторний процес оцінювали за показниками об'ємної щільності нейросекреторних гранул у нейронах ($V_i = P_i / P_i$ [1]).

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

Результати дослідження та їх обговорення. На 14-у добу розвитку стрептозототинового діабету рівень глюкози зростає до 13,57±0,36 ммоль/л (контроль 5,29±0,18 ммоль/л, p<0,001), а на 28-у добу до 15,13±0,37 ммоль/л (p<0,001), що вказує на розвиток ЦД середнього ступеня важкості. На 14-у добу експерименту ядра нейронів просвітлюються і зміщуються на периферію перикаріона. Зерна тигроїда нерівномірно розподіляються в нейроплазмі. Вони утворюють скупчення по периферії перикаріона, тоді як навколо ядер, подекуди відмічається хроматоліз і дрібні вакуолі. На 28-у добу більшість нейронів набувають неправильної форми. Ядра світлих НК гіпохромні, а темних, навпаки, гіперхромні, контури останніх нечітко визначаються. Спостерігаються явища сателітозу, які проявляються скупченнями гліоцитів навколо змінених нейронів і капілярів, що підтверджується морфометрично, а саме, зростанням ГІ (табл. 1). Морфометрично відмічається зменшення чисельної щільності світлих нейронів, при цьому кількість темних і вакуолізованих збільшується (табл. 1). Спостерігається збільшення площі ядер нейронів ДЯ, порівняно з контролем (табл. 2).

Таблиця 1

Кількісні параметри структури ДЯ гіпоталамуса при експериментальному ЦД (X±sd, n=6)

Термін ЦД	Групи тварин	ЧЩН	ЧЩН			ЧЩГ	ЧЩК	ГІ
			світлі	темні	вакуолізовані			
14-а доба	дослід	14,2±2,39	11,3±0,43* [#]	2,3±0,13* [#]	2,9±0,17	11,8±0,27	1,6±0,24	0,78±0,02
	контроль	15,4±0,38	14,1±0,32	1,3±0,21	2,7±0,15	11,6±0,34	1,7±0,25	0,75±0,03
28-а доба	дослід	13,7±0,69*	11,3±0,58*	2,4±0,17*	3,7±0,18*	12,5±0,29	1,6±0,13	0,91±0,04* [#]
	контроль	15,2±0,31	14,1±0,25	1,1±0,12	2,6±0,15	11,3±0,28	1,7±0,23	0,74±0,04

П р и м і т к и : * - різниця між показниками контролю і дослідів тварин однієї вікової групи; # - різниця порівняно з показниками попереднього терміну експерименту, p<0,05.

Таблиця 2

Морфометричні показники нейронів ДЯ при експериментальному ЦД (X±sd, n=6)

Термін ЦД	Групи тварин	Площа ядра (мкм ²)	К/ф ядра	Площа клітини (мкм ²)	ЯЦІ
12-міс. щурі					
14 доба	дослід	87,78±1,91*	0,71±0,02	222,29±1,57	0,65±0,08*
	контроль	70,65±2,46	0,72±0,01	218,34±6,54	0,48±0,09
28 доба	дослід	88,37±1,58*	0,72±0,02	235,64±3,67*	0,61±0,04*
	контроль	71,43±1,52	0,71±0,02	216,59±1,37	0,49±0,06

П р и м і т к и . * - різниця між показниками контролю і дослідів, p<0,05.

На 14-у добу на ультраструктурному рівні в світлих нейронах ДЯ має місце гіпертрофія комплексу Гольджі: збільшення пухирців та вакуолей, серед яких інтенсивно утворюються програнули. Структурні

елементи комплексу Гольджі зустрічаються як у біляядерній зоні, так і в периферійних відділах нейроплазми. В останній, спостерігаються лізосоми, середнього розміру вакуолі, мультівезикулярні тільця та невелика кількість нейросекреторних гранул (НГ). Об'ємна щільність НГ зростає до $0,68 \pm 0,03\%$ (контроль $0,24 \pm 0,02\%$, $p < 0,01$). Слід відмітити, що не у всіх нейронах ДЯ відмічаються такі зміни. Частина НК залишається незмінною. У темних нейронах відмічається каріорексис. Каріолема утворює, глибокі інвагінації, перинуклеарний простір добре візуалізується. Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки розширені і заповнюють всю цитоплазму перикаріона. В нейроплазмі відмічається велика кількість НГ, які подекуди зливаються між собою, і лізосом.

Як і в світлих нейронах, об'ємна щільність НГ зростає до $2,34 \pm 0,12\%$ (контроль $1,89 \pm 0,13\%$, $p < 0,05$). Просвіти капілярів ДЯ заповнені еритроцитами і еритроцитарними сладжами. Найбільш виражених змін зазнають ендотеліоцити, в цитоплазмі яких спостерігається збільшення кількості піноцитозних пухирців і вакуолей, деструктивні зміни в мітохондріях. В ендотеліоцитах і перицитах відмічаються низької електронно-оптичної щільності ядра з маргінально розміщеним хроматином. Серед гліальних клітин виявлені однотипні зміни: розширення диктіосом комплексу Гольджі, зменшення рибосом на цистернах гранулярної ендоплазматичної сітки, наявність в цитоплазмі поодиноких вакуолей.

На 28-у добу розвитку експериментального ЦД майже у половини нейронів відмічаються низької електронно-оптичної щільності ядра. Їх оболонка утворює значні інвагінації, перинуклеарний простір розширений (рис. 1а). Спостерігається гіпоплазія комплексу Гольджі (зменшення кількості пухирців, диктіосом). Цистерни гранулярної ендоплазматичної сітки поодинокі, розширені. На їх поверхні зменшується кількість прикріплених рибосом. Нейроплазма низької щільності. У ній виявляються дрібні і великі вакуолі. Об'ємна щільність НГ, порівняно з попереднім терміном експерименту, зменшується до $0,34 \pm 0,02\%$ ($p < 0,05$). НГ скупчуються у відростках нейронів (рис. 1б).

У темних нейронах відзначається розширення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, які місцями об'єднуються з розширеним перинуклеарним простором. Ядра їх гіперхромні, з маргінально локалізованим гетерохроматином і значними інвагінації каріолеми. По всій нейроплазмі розсіяні лізосоми і поодинокі НГ. Об'ємна щільність останніх, у порівнянні з контролем і попереднім терміном спостереження, достовірно зменшується до $0,72 \pm 0,04\%$ ($p < 0,05$). У більшості мітохондрій відбувається просвітлення матриксу, руйнування крист (див. рис. 1б). В цей термін експерименту в просвіті капілярів спостерігаються адгезія тромбоцитів і еритроцитарні сладжі. Ядра ендотеліоцитів збільшені за об'ємом, з нерівномірним розташуванням хроматину.

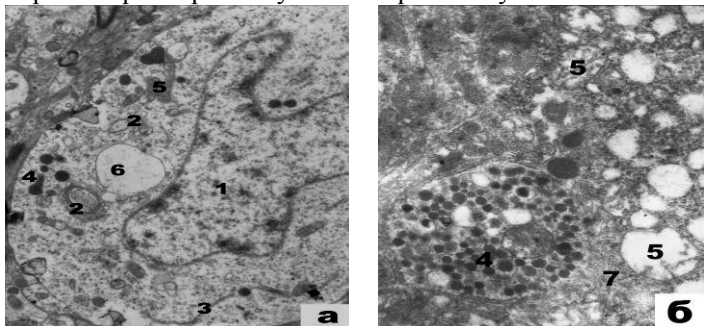


Рис. 1 Субмікроскопічні зміни ДЯ на 28 добу стрептозото-цинового діабету. Зб.: а) 6400; б) 12000. 1 – ядро світлого нейрона, 2 – комплекс Гольджі, 3 – гранулярна ендоплазматична сітка, 4 – нейросекреторні гранули, 5 – мітохондрії, 6 – вакуолі, 7 – темний нейрон.

У цитоплазмі спостерігається збільшення кількості піноцитозних пухирців і вакуолей. Мітохондрії неоднорідні: в одних спостерігається просвітлення матриксу і деструкція крист, в інших - ущільнення матриксу. Ядра ендотеліоцитів різко виступають в просвіт капіляра. Базальна мембрана нерівномірно потовщена. В перицитах спостерігається маргінальне розташування ядерного хроматину, в деяких мітохондріях відбувається розширення та фрагментація крист. В гліальних клітинах відзначаються вакуолізація цитоплазми і руйнування мембранних органел.

Таким чином на ранніх стадіях розвитку експериментального ЦД відмічаються ознаки підвищеної функціональної активності нейронів ДЯ, що підтверджується і достовірним збільшення об'ємної щільності НГ у 2-4 рази порівняно з контролем.

Такі морфофункціональні зміни ДЯ і інших дрібноклітинних ядер гіпоталамуса [4] та зростання об'ємної щільності НГ у зовнішній зоні СП [5] вказують на посилений синтез нейрогормонів, які безпосередньо впливають на аденогіпофіз. Іншими дослідниками на четвертому тижні розвитку стрептозотоцинового діабету відмічалось підвищення рівня кортиколиберину в крові [9], а імуногістохімічними методами доведено, що нейрони приشلучкового і дугоподібного ядер при цьому найбільше задіяні.

Високі рівні кортиколиберину впливають на аденогіпофіз. Так, за даними наших досліджень, в аденогіпофізі достовірно збільшується кількість кортикотропів у тварин різних вікових груп та їх функціональна активність, на що вказують ультраструктурна перебудова цих клітин і підвищення об'ємної щільності в них СГ [3]. Розвиток стрес-реакції, що проявлялося посиленням функціональної активності кортикотропів аденогіпофіза, яке збігалось із функціональним напруженням клітин пучкової зони наднирників та супроводжувалось підвищенням рівня кортизолу в периферійній крові, описано

іншими дослідниками при ЦД 2-го типу [6]. Ці автори вважають, що нейронами ДЯ гіпоталамуса і ендокриноцитами панкреатичних островців виділяється АКТГ 22-395, або інсулотропін, який викликає збільшення секреції інсуліну В-клітинами.

Висновки

1. На 14-у добу розвитку стрептозотоцинового діабету в ДЯ гіпоталамуса спостерігаються компенсаторно-приспосувальні процеси у відповідь на гіперглікемію, які характеризуються збільшенням площі нейронів, їх ядер і ЯЦІ, зростанням об'ємної щільності в них НГ.
2. Нам 28-у добу протікання експериментального цукрового діабету в нейронах ДЯ спостерігаються дистрофічно-деструктивні зміни, які розвиваються на тлі діабетичної мікроангіопатії і явищ сателітозу. Все це призводить до зменшення функціональної активності нейронів, що підтверджується достовірним зменшенням об'ємної щільності в них НГ.

Перспективи подальших досліджень. Перспективними є дослідження змін гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничкової системи при експериментальному цукровому діабеті що розширить і поглибить знання про патогенетичні механізми порушення нейрогуморальних процесів в організмі при даному захворюванні.

Список літератури

1. Алешин Б. В. Гистофизиология гипоталамо-гипофизарной системы / Алешин Б. В. – М.: Медицина. – 1971. – 439 с.
2. Валов С. Д. Влияние гуморальных факторов нонапептидергических центров гипоталамуса на гисто- и органотипические потенции пищеварительных желез различного генеза в условиях культивирования по Ф.М. Лазаренко / С. Д. Валов, А. А. Стадников // Морфология. – 2005. – Т. 128, № 6. – С. 50–54.
3. Жураківська О. Я. Особливості ультраструктурної організації кортикотропів при експериментальному цукровому діабеті в постнатальному періоді онтогенезу / О. Я. Жураківська, В. А. Левицький // Вісник національного медичного університету. – 2012. – №1. – С.33-36.
4. 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.
5. Жураковская О. Я. Возрастные особенности морфологии срединного возвышения нейрогипофиза при экспериментальном сахарном диабете / О. Я. Жураковская // Клиническая и экспериментальная морфология. – 2013. – №1. – С. 52-55.
6. Astort F. High glucose-induced changes in steroid production in adrenal cells / F. Astort, E. Repetto, C. Marti-nez Calejman [et al.] // Diabetes Metab. Res. Rev. – 2009. – № 25(5). – P. 477–486.
7. Alkemade A. AgRP and NPY expression in the human hypothalamic infundibular nucleus correlate with body mass index, whereas changes in O₂MSH are related to type 2 diabetes / A. Alkemade, C. X. Yi, L. Pei [et al.] // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2012. – Vol. 97, № 6. – P. 925–933.
8. Fioramonti X. Characterization of glucosensing neuron subpopulations in the arcuate nucleus: integration in neuropeptide Y and pro-opio melanocortin networks? / X. Fioramonti, S. Contié, Z. Song [et al.] // Diabetes. – 2007. – Vol. 56, № 5. – P. 1219–1227.
9. Revsin Y. Adrenal hypersensitivity precedes chronic hypercorticism in streptozotocin-induced diabetes mice / Y. Revsin, D. van Wijk, F. E. Saravia [et al.] // Endocrinology. – 2008. – Vol. 149, № 7. – P. 3531–3539.

Реферати

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ АРКВАТНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА НА РАННИХ СТАДИЯХ РАЗВИТИЯ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДИАБЕТА

Жураківська О. Я.

На 14-е сутки развития стрептозотоцинового диабета в аркватном ядре гипоталамуса наблюдались компенсаторно - приспособительные процессы в ответ на гипергликемию, которые характеризовались морфологическими признаками повышения функциональной активности его нейронов, а именно, увеличением площади нейронов, их ядер, гипертрофией белок - синтезирующего аппарата и увеличением объемной плотности в них нейросекреторных гранул. На 28-е сутки экспериментального сахарного диабета в нейронах отмечались дистрофически - деструктивные изменения, которые развивались на фоне диабетической микроангиопатии и явлений сателитоза. Все это приводило к уменьшению функциональной активности нейронов, что подтверждалось достоверным уменьшением объемной плотности в них нейросекреторных гранул.

Ключевые слова: аркватное ядро, стрептозотоциновый сахарный диабет.

Стаття надійшла 1.03.2014 р.

MORPHOFUNCTIONAL CHANGES OF ARCUATE NUCLEUS OF THE HYPOTHALAMUS AT EARLY STAGES OF STREPTOZOTOCIN- INDUCED DIABETES

Zhurakivska O.Ya.

On the 14th day of streptozotocin-induced diabetes in arcuate nucleus of the hypothalamus were observed compensatory-adaptive processes in response on hyperglycemia, which were characterized by increase of morphological features of its neurons functional activity, namely, the increase of neurons area, their nuclei, hypertrophy of the protein-synthesizing apparatus and increase of neurosecretory granules volume density in them. On the 28th day of experimental diabetes mellitus in neurons were observed dystrophic and destructive changes that developed on the background of diabetic microangiopathy and phenomena of satellitosis. All this leads to a decrease in the functional activity of neurons which is confirmed by significant decrease in volume density in them of neurosecretory granules.

Key words: arcuate nucleus, streptozotocin diabetes.

Рецензент Масловський С.Ю.