

**СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА ЕНДОКРИНОЦИТІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ
ПРИ ЛІКУВАННІ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ
ЕКСЕНАТИДОМ ТА ІНСУЛІНОМ****ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (м. Івано-Франківськ)****iv1707r@i.ua**

Висвітлені у статті дослідження є складовою частиною науково-дослідних робіт кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії Івано-Франківського національного медичного університету: «Оптимізація комплексного лікування морфологічних ушкоджень травної, ендокринної та сечостатевої систем при цукровому діабеті» (№ державної реєстрації 0113U000769) та «Морфофункціональна характеристика деяких органів та функціональних систем при цукровому діабеті в постнатальному періоді онтогенезу» (№ державної реєстрації 0109U001106).

Вступ. Анатомічна будова підшлункової залози щурів при експериментальному цукровому діабеті (ЕЦД) на сьогоднішній день достатньо досліджена [2,3]. Проте важливо знати, як змінюється ультраструктура ендокриноцитів острівців під впливом різних препаратів, що може служити базою для впровадження схем лікування цукрового діабету в клінічну практику. Для нормалізації вуглеводного обміну в терапії ЕЦД ми використовували інсулін гларгін (Лантус). Препарат являється синтетичним аналогом інсуліну людини пролонгованої 24-годинної дії. Завдяки трьом ДНК-модифікаціям інсуліну, забезпечується стабільний глюкозознижувальний ефект, тривале всмоктування з місця ін'єкції та безпиковий характер дії [7-9]. Для активації відновних процесів в структурі ендокриноцитів ми застосовували ексенатид (Баєта) [4]. Препарату властивий інкретиновий ефект, він покращує глюкозозалежну секрецію інсуліну, позитивно впливає на стан інсуліноцитів острівців. Ексенатид є аналогом ГПП-1, що продукується L-клітинами тонкої кишки. Проте, на відміну від ГПП-1, ексенатид не руйнується під дією ферменту DPP-4 [1,5,6].

Зважаючи на те, що вплив препаратів на ультраструктуру ендокринної частини підшлункової залози вивчено недостатньо, **метою** нашої **роботи** було встановити особливості структурної перебудови ендокриноцитів підшлункової залози щурів при лікуванні стрептозотоцинового цукрового діабету ексенатидом та інсуліном.

Об'єкт і методи дослідження. Догляд за тваринами, їх утримання та постановка експерименту проводилися відповідно до «Загальних етичних

принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

В роботі використовувались дві групи лабораторних тварин. Перша – контрольна, щурам цієї групи моделювали ЕЦД шляхом внутрішньоочеревинного введення стрептозотоцину. Друга – експериментальна, тваринам якої з 14 доби експерименту розпочинали медикаментозну терапію індукованого стрептозотоцином діабету (ранком п/ш вводили інсулін гларгін, а ввечері – ексенатид). Матеріалом для дослідження була підшлункова залоза 20-и щурів-самців лінії Вістар, яку відпрепарували під час контрольних заборів на 28 та 42 доби експерименту.

Фіксацію матеріалу, виготовлення парафінових і епонових блоків виконували у відповідності до уніфікованих методик. Для вивчення структурних компонентів підшлункової залози гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, використовували також електронно-мікроскопічний метод дослідження. Гістологічні препарати вивчали під світловим мікроскопом MC 300, фотографування мікропрепаратів підшлункової залози відбувалося за допомогою Digital camera for microscope DCM 900. Електронно-мікроскопічні дослідження проводили на мікроскопі ПЕМ-125 К (з напругою 75 кВ). Ідентифікацію структурних компонентів підшлункової залози проводили згідно з Міжнародною гістологічною термінологією. Оцінювали середню кількість острівців на 1 мм², середню площу острівців (мкм²), середню кількість інсуліноцитів, глюкагоноцитів та їх співвідношення. Отримані результати статистично опрацьовували.

Результати дослідження та їх обговорення.

За даними макро- та мікроскопічних досліджень в обох групах тварин екзокринна частина підшлункової залози щурів достовірно не відрізнялася. Паренхіма мала часточкову будову, представлена ацинусами та вивідними протоками. Екзокриноцити, що входили до складу ацинусів, конічної форми. В них можна було простежити зональність цитоплазми: у навіколоядерній зоні – базofilію, у зимогенній зоні – ацидофілію цитоплазми. В цитоплазмі

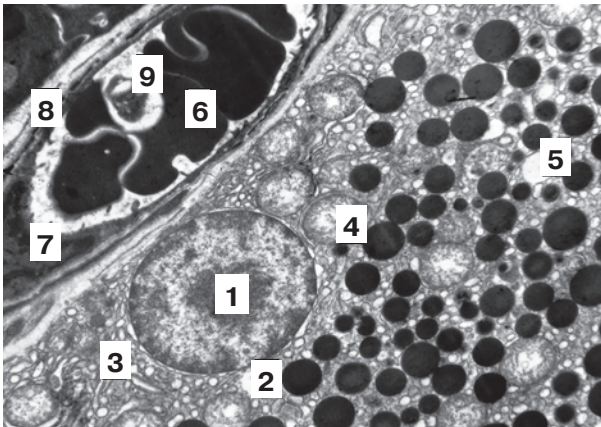


Рис. 1. Фрагмент цитоплазми екзокриноцита підшлункової залози щура на 28 добу розвитку ЕЦД при лікуванні ексенатидом та інсуліном.
1 – ядро, 2 – навколяядерний простір, 3 – ендоплазматична сітка, 4 – мітохондрія, 5 – гранула зимогену, 6 – стаз еритроцитів, 7 – ядро ендотеліоцита, 8 – основна перетинка, 9 – тромбоцит.
Електроннограма. 36. x 4000.

візуалізувалася велика кількість гранул зимогену (рис. 1).

На 28-у добу експерименту застосування ексенатиду та інсуліну в терапії цукрового діабету показало, що середня кількість острівців на 1 мм² складала 3,54±0,17, а середня площа острівців – (5703,14±468,21) мкм², співвідношення інсуліноцитів/глюкагоноцитів – 3,24±0,03. Рівень глюкози крові, у порівнянні з нелікованими тваринами, знизився і становив (8,56±0,25) ммоль/л. Ультраструктурно, під впливом лікування відмічали початкові ознаки відновних змін ендокринної частини підшлункової залози. Виявляли незначне зменшення кількості ендокриноцитів із вираженими патологічними змінами мембранних органел, порівняно з контролем. Проте багато інсуліноцитів зберігали ознаки вакуолізації в цитоплазмі, їх секреторні гранули різної форми і величини, багато порожніх гранул. В цей термін звертала на себе увагу деформація комплексу Гольджі, зокрема розширення проксимальної та дистальної трубчасто-мішкуватої сітки, набухання трубочок, мішечків та пухирців Гольджі, що свідчить про гіперфункцію білоксинтезуючого апарату в умовах ЕЦД (рис. 2).

Після введення ексенатиду та інсуліну на 42-у добу експерименту рівень глюкози в крові тварин складав (8,84±0,25) ммоль/л, середня кількість острівців на 1 мм² становила – 4,81±0,36, а середня площа острівців – (6121,41±681,18) мкм², співвідношення інсуліноцитів/глюкагоноцитів – 3,72±0,38. Ультраструктурно, збільшувалась кількість інсуліноцитів, за рахунок чого зростала площа острівців. У цитоплазмі багатьох ендокриноцитів візуалізувався добре розвинений білок синтезуючий апарат (комплекс Гольджі, гранулярна ендоплазматична сітка, і секреторні гранули), відмічалися початкові ознаки повернення морфо-функціонального стану інсуліноцитів до такого ж у нормі, що може бути доказом компенсаторно-відновних процесів. В на-

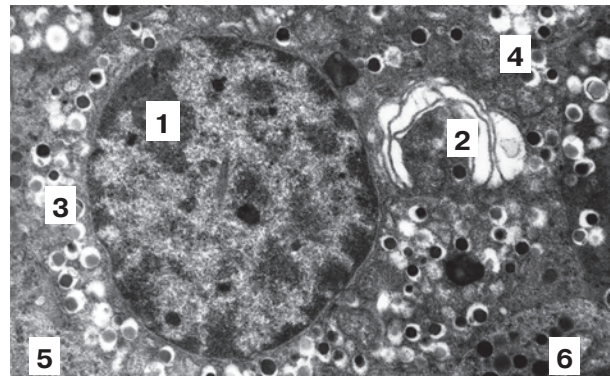


Рис. 2. Ультраструктурні зміни комплексу Гольджі в цитоплазмі інсуліноцита щура на 28 добу розвитку ЕЦД при лікуванні ексенатидом та інсуліном.
1 – ядро, 2 – комплекс Гольджі, 3 – секреторні гранули інсуліноцита, 4 – мітохондрія, 5 – цитоплазма, 6 – секреторні гранули глюкагоноцита.
Електроннограма. 36. x 8000.

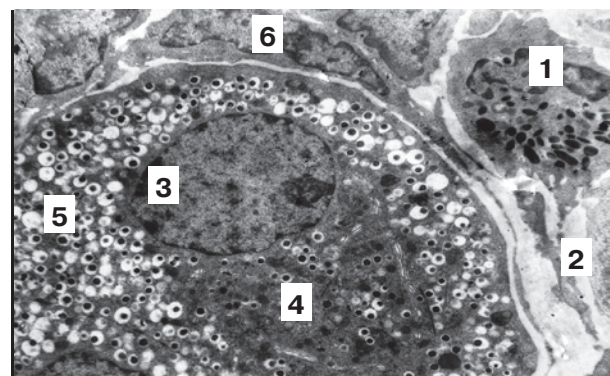


Рис. 3. Еозинофіл в навколоострівцевій сполучній тканині підшлункової залози поблизу інсуліноцита на 42 добу розвитку ЕЦД при лікуванні ексенатидом та інсуліном.
1 – еозинофіл, 2 – навколоострівцева сполучна тканина, 3 – ядро інсуліноцита, 4 – цитоплазма, 5 – секреторні гранули, 6 – фіброblast.
Електроннограма. 36. x 4000.

вколоострівцевій сполучній тканині лімфоцити не визначалися, проте подекуди можна було зустріти поодинокі еозинофіли (рис. 3).

Висновки. Медикаментозна терапія ексенатидом та інсуліном гларгін позитивно впливала на морфофункціональний стан острівців підшлункової залози щурів з ЕЦД на 28-у та 42-у доби експерименту. Відновлення острівців відбувалося за рахунок збільшення середньої площі острівців (мкм²), середньої кількості острівців на 1 мм², зростання співвідношення інсуліноцитів/глюкагоноцитів впродовж медикаментозної терапії індукованого діабету, порівняно з контролем.

Перспективи подальших досліджень. Пошук нових шляхів корекції цукрового діабету потребує комплексного підходу. Тому в подальшому ми досліджуватимемо вплив тривалого лікування експериментального цукрового діабету на стан острівців підшлункової залози.

Література

1. Анциферов М. Коррекция метаболических нарушений при сахарном диабете 2 в сочетании с ожирением на фоне терапии эксенатидом / М. Анциферов, О. Котешкова, В. Ситников // Врач. – 2009. – № 5. – С. 29-33.
2. Кайдашев И.П. Аутоиммунные повреждения панкреатических островков при сахарном диабете / И.П. Кайдашев // Клінічна імунологія, алергологія, інфектологія. – 2013. – № 1. – С. 12-15.
3. Міськів В.А. Особенности будови панкреатичних островців у статевозрілих щурів та їх перебудова при експериментальному цукровому діабеті 1-типу / В.А. Міськів // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Т. 2, № 2. – С. 185-187.
4. Селезнева Е.В. Современные представления о морфогенезе и регенерации островкового аппарата поджелудочной железы / Е.В. Селезнева // Вестник неотложной и восстановительной медицины. – 2005. – Т. 6, № 1. – С. 151-154.
5. Effects of exenatide (exendin-4) on glycemic control over 30 weeks in sulfonylurea-treated patients with type 1 diabetes / J.B. Buse, R.R. Henry, J. Han [et al.] // Diabetes Care. – 2004. – Vol. 27. – P. 2628-2635.
6. Exenatide therapy in obese patients with type 2 diabetes mellitus treated with insulin / P. Viswanathan, A. Chaudhuri, R. Bhatia [et al.] // Endocr. Pract. – 2007. – Vol. 13, № 5. – P. 444-450.
7. Garg S. Rapid-acting insulin analogues in Basal-bolus regimens in type 1 diabetes mellitus / S. Garg, F.J. Ampudia-Blasco, M. Pfohl // Endocr Pract. – May-Jun 2010. – Vol. 16, № 3. – P. 486-505.
8. Heine R.J. Exenatide versus insulin glargine in patients with suboptimally controlled type 2 diabetes: a randomized trial / R.J. Heine, L.F. Van Gaal, D. Johns [et al.] // Ann. Intern. Med. 2005. – Vol. 143, № 8. – P. 559-569.
9. Suissa S. Long-term effects of insulin glargine on the risk of breast cancer / S. Suissa, L. Azoulay, S. Dell'aniello [et al.] // Diabetologia. Sep 2011. – Vol. 54, № 9. – P. 2254-2262.

УДК 616-092.9+591.437+616-08+616.379-008.64

СТРУКТУРНА ПЕРЕБУДОВА ЕНДОКРИНОЦІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЛІКУВАННІ СРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ЕКСЕНАТИДОМ ТА ІНСУЛІНОМ

Іванців О. Р., Попович Ю. І., Багрій М. М., Міськів В. А.

Резюме. Досліджено вплив медикаментозної корекції стрептозотоцинового цукрового діабету на морфофункціональний стан підшлункової залози. Встановлено, що при введенні ексенатиду та інсуліну на 28-у та 42-у доби експерименту покращується вуглеводний обмін і посилюються відновні процеси в островцях підшлункової залози. Доказом цього є зростання середньої площі островців (мкм²), середньої кількості островців на 1 мм², співвідношення інсуліноцитів/глюкагоноцитів впродовж експерименту і часткове відновлення типової ультраструктурної організації ендокриноцитів островців підшлункової залози.

Ключові слова: структурна перебудова, підшлункова залоза, лікування, інсулін та ексенатид, цукровий діабет.

УДК 616-092.9+591.437+616-08+616.379-008.64

СТРУКТУРНАЯ ПЕРЕСТРОЙКА ЭНДОКРИНОЦИТОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ ПРИ ЛЕЧЕНИИ СРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО САХАРНОГО ДИАБЕТА ЭКСЕНАТИДОМ И ИНСУЛИНОМ

Иванцов О. Р., Попович Ю. И., Багрий М. М., Миськив В. А.

Резюме. Исследовано влияние медикаментозной коррекции стрептозотоцинового сахарного диабета на морфофункциональное состояние поджелудочной железы. Установлено, что при введении эксенатида и инсулина на 28 и 42 сутки эксперимента улучшается углеводный обмен и усиливаются восстановительные процессы в островках поджелудочной железы. Доказательством этого является рост средней площади островков (мкм²), среднего количества островков на 1 мм², соотношения инсулиноцитов/глюкагоноцитов в течение эксперимента и частичное обновление типичной ультраструктурной организации эндокриноцитов островков поджелудочной железы.

Ключевые слова: структурная перестройка, поджелудочная железа, лечение, инсулин и эксенатид, сахарный диабет.

UDC 616-092.9+591.437+616-08+616.379-008.64

STRUCTURAL REARRANGEMENT OF ENDOCRINOCYTES OF PANCREAS IN EXENATID AND INSULIN THERAPY OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

Ivantsiv O. R., Popovych Yu. I., Bagriy M. M., Miskiv V. A.

Abstract. Today the anatomic structure of rats' pancreas in experimental diabetes (ED) is sufficiently studied. However, it is important to know how the ultrastructure of islets of endocrinocytes is changed under the influence of various drugs. It can serve as a basis for implementing treatment regimen of diabetes in clinical practice. To normalize carbohydrate metabolism in therapy of ED Insulin glargine was used. The drug is a synthetic analogue of human insulin with the prolonged 24-hour action. With three DNA modifications of insulin a sustained glucose-reduced effect, prolonged action and absorption from the injection site is provided. To activate the regenerative processes in the endocrinocytes Exenatid was used. It has incretin effect and also improves glucose-dependent secretion of insulin and affects islets of beta cells. Exenatid is an analogue of GLP-1, which is produced by L-cells of the small intestine. However, unlike GLP-1 Exenatid is not destroyed under the influence of DPP-IV enzyme. Therefore, the drug therapy effect of streptozotocin-induced diabetes on morphofunctional state of pancreas was investigated. Two groups of experimental animals were used for the study. In the first – control group, the rats were stimulated with ED by intraperitoneal streptozotocin introduction. In the second – experimental group,

during the 14th day therapy of streptozotocin-induced diabetes was started (in the morning Insulin glargine intradermal introduction was done, in the evening – Exenatid was introduced). Study Material was the pancreas of 20 Wistar male rats, prepared during the 28th and 42nd days of the experiment. According to macro- and microscopic studies in both groups of animals the exocrine part of the pancreas of rats did not significantly differ. Exenatid and Insulin glargine therapy had positive effect on morphofunctional state of the pancreatic islets of rats with ED. It was established that the Exenatid and Insulin glargine introduction during the 28th and the 42nd days of the experiment improved carbohydrate metabolism. The recovery processes in the islets of pancreas were enhanced. The evidence of this were the increase in the average area of islets (μm^2), the average number of islets per 1 mm^2 , the ratio beta/alpha cells during the experiment and partial restoration of typical ultrastructural arrangement of endocrinocytes of the pancreatic islets. The number of beta cells showed ultrastructural increase; thereby the growing area of islets became enlarged. In the cytoplasm of many endocrinocytes a well developed protein synthesizing apparatus (Golgi apparatus, granular endoplasmic reticulum and secretory granules) was seen. The initial signs of recur of beta cell's morphofunctional state to the same as in a norm were noticed. All these may be the evidence of restorative compensation processes.

Keywords: structural rearrangement, pancreas, therapy, Insulin and Exenatid, diabetes.

Рецензент – проф. Проніна О. М.

Стаття надійшла 18.03.2016 року