

the same time. The test animals were killed on 12<sup>th</sup>, 16<sup>th</sup> and 20<sup>th</sup> day of pregnancy.

Results. The study of the ovaries morphology of pregnant rats at different stages of gestation in the control and experimental groups was performed by estimating basic structural components of the cortex and medulla organ. The results showed that in the rats of experimental group lead intoxication led to the emergence of a number of morphological changes in ovaries of various degree of severity. At all stages of gestation ovaries in the experimental group were covered with cubic epithelium, the height of which was comparable to the control. Unlike the control group, microvilli on the superficial epithelium were partially reduced. The structure and the degree of protein membrane showed not significant differences compared to the norm in relevant terms of the research. On the 12th day of gestation ovarian cortex exposed to lead acetate follicles was observed to be of different maturities, often oval or irregular shape. In following terms of the study we observed progression of follicle degeneration with the replacement of primordial follicles by connective tissue. Regression of primary follicles occurred through the formation atretic bodies in the form of wrinkled shiny membrane surrounded by tecocytes. All this led to the fact that at the 20th day of gestation in the ovarian parenchyma we observed a marked decrease the total content of the follicles and the predominance of yellow and atretic bodies. We can conclude that the process of follicular atresia during pregnancy in conditions of lead intoxication became intense and ahead of control. Against the background relative volume of corpora lutea we also observed growth of the vascular stream. Circulatory disorders appeared as a plethora of capillary-venous components of hemocirculation of various severity, perivascular edema, sludged erythrocytes in capillaries. Stroma cortex and medulla of rat ovaries of experimental group on the 12th day of pregnancy were characterized by friable connective tissue fibres perhaps due to its swelling. On the 16th day of gestation disorganization and thickening of fibrous stroma component occurred. The study has shown that the effect of lead intoxication causes rapid and active atresia of follicles, manifested in the reduction of the total content of follicle in rats ovaries, the size of corpora lutea, and their premature regression, as well as degeneration and reduction of content luteocytes, proliferation of ovaries stroma, hemodynamic disorders caused by severe damaging effect of lead acetate. All this leads to changes in hormonal balance and disorders of the reproductive function pregnant female rats.

УДК 616.379-008.64+ 616.3-02

**Костіцька І.О.**

## **ОПТИМІЗАЦІЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛІКУВАННЯ МОРФОЛОГІЧНИХ ПРОЯВІВ ДІАБЕТИЧНОГО ГАСТРОПАРЕЗУ**

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет», кафедра ендокринології

*Робота присвячена питанням вивчення морфофункціональних змін м'язової оболонки шлунка при експериментальному цукровому діабеті та його корекції. Встановлено, що на 56-у добу протікання стрептозотоцинового цукрового діабету у шлунку спостерігаються морфологічні ознаки діабетичного гастропарезу. Найбільш оптимальним лікуванням діабетичного гастропарезу, за даними наших досліджень, є комплексне застосування інсуліну і ексенатиду, яке забезпечує у хворих тварин нормалізацію глікемічного профілю упродовж доби без ризику розвитку гіпер- і гіпоглікемічних станів. Така комплексна терапія призводила до відновлення структурних елементів міжм'язового нервового сплетення, інтерстиціальних клітин Кахаля та гладких міоцитів м'язової оболонки шлунку, а як наслідок - до нормалізації моторно-евакуаторної функції шлунка, що свідчить про адекватність запропонованої терапії.*

Ключові слова: шлунок, міжм'язове сплетення, клітини Кахаля, стрептозотоциновий цукровий діабет, ексенатид, гларгін.

*У статті використано матеріал дисертаційного дослідження, яке виконується відповідно до плану Івано-Франківського національного медичного університету і є частиною 2 науково-дослідних робіт кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії «Оптимізація комплексного лікування морфологічних ушкоджень травної, ендокринної та сечосистемної систем при цукровому діабеті» (№ держ. реєстрації 0113U000769) та «Вікові особливості патоморфогенезу деяких органів нейроендокринної, серцево-судинної, травної та дихальної систем при цукровому діабеті» (№ держ. реєстрації 0116U003598).*

### **Вступ**

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. Витрати на лікування ЦД та його ускладнень для закладів охорони здоров'я всіх країн складають близько 10% національних бюджетів охорони здоров'я [6, 9]. Сучасна стратегія в лікуванні ЦД направлена на

корекцію хронічної гіперглікемії та підтримки низьких рівнів глікозильованого гемоглобіну (HbA<sub>1c</sub>). На жаль, на даний час при застосуванні існуючих цукрознижуючих препаратів, включаючи інсулін, не завжди можна досягнути зменшення вираженості судинних ускладнень та подолати інсулінорезистентність у хворих з ЦД 2-го типу [1], окрім того мало уваги клініцистами звертається на лікування таких ускладнень ЦД, як діабетичний гастропарез. Проте останній значно погіршує якість життя хворих, оскільки охоплює

безліч нейро-м'язових дисфункцій шлунка, включаючи аномалії шлункової скоротливості та міоелектричної діяльності [4, 7]. Тому перспективним у комплексному лікуванні ЦД є використання антидіабетичних препаратів, які б володіли нейропротекторною дією. Одним із таких середників є ексенатид. Він є агоністом глюкагоноподібного пептиду 1 (ГПП-1), забезпечує глюкозалежну секрецію інсуліну, знижує секрецію глюкагону, знижує масу тіла, нормалізує ліпідний обмін [2, 8], зупиняє процеси пошкодження нейронів при різних патологічних станах [11, 12]. Проте, в літературі ми не знайшли даних про його вплив на нервові волокна шлунку.

### **Мета дослідження**

Встановлення морфологічних змін нервового апарату, гладких міоцитів м'язової оболонки шлунка при стрептозототиновому діабеті та розробка методів їх корекції.

### **Матеріали та методи дослідження**

Матеріалом для дослідження послужив шлунок 19 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар вагою 180-220 г., які розподілялися на 5 груп: 1- контрольна (3 тварини), 2 - з стрептозототин-індукованим ЦД (4 тварин), 3 - з стрептозототин-індукованим ЦД, які отримували лікування ексенатидом (4), 4 - з стрептозототин-індукованим ЦД, які отримували лікування інсуліном (4), 5 - з стрептозототин-індукованим ЦД, які отримували лікування інсуліном та ексенатидом (4). 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, 4-ї і 5-ї груп з 14-го дня розвитку ЦД отримували антидіабетичну терапію: 3-я група отримувала ін'єкції ексенатиду (препарат Vyetta, Елі Ліллі, США) по 0,04 мкг/100 г маси тіла один раз на добу підшкірно, 4-а група - ін'єкції інсуліну гларгін («LantusSoloStar») в дозі 1 ОД/кг маси тіла/добу підшкірно ранком за 30 хвилин до годування, з наступним титруванням відповідно до рівня глюкози крові натще, 5-а група отримувала: підшкірні ін'єкції інсуліну гларгін («LantusSoloStar») в дозі 1 ОД/кг маси тіла/добу (ранком за 30 хвилин до годування, з наступним титруванням відповідно до рівня глюкози крові) та ввечері підшкірні ін'єкції ексенатиду («Vyetta», Елі Ліллі, США) в дозі 0,02 мкг/кг маси тіла/добу (за 30 хвилин до годування, попередньо розвівши: на 20 мкг препарату – 20 мл фізрозчину).

На 56 добу від початку експерименту забирали матеріал для дослідження. Евтаназію тварин проводили під тіопенталовим наркозом шляхом декапітації з наступним забором 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 «Accu-Chek» (Німеччина).

Рівень глікозильованого гемоглобіну  $HbA_{1c}$  визначали в лабораторії «Діагеб».

Утримання тварин та експерименти проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 2005), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених П'ятим національним конгресом з біоетики (Київ, 2013).

Для електронно-мікроскопічного методу дослідження шматочки стінки шлунка розмірами 1x1 мм 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. Навітонкі 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 «Image J» 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 ( $k/f_{я}$ ).

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**

На 56 добу експерименту в щурів 2-ї групи рівень глюкози зростає до  $20,09 \pm 2,94$  ммоль/л (контроль  $4,86 \pm 0,62$  ммоль/л,  $p=0,0339$ ),  $HbA_{1c}$  до  $10,61 \pm 1,24\%$  (контроль  $2,11 \pm 0,02\%$ ,  $p=0,0323$ ). У 3-, 4- та 5-й групах тварин застосування антидіабетичних препаратів призводило до достовірного зменшення рівня глюкози та  $HbA_{1c}$ , порівняно з 2-ю групою, відповідно до:  $10,98 \pm 0,95$  ммоль/л ( $p=0,0209$ ) та  $6,53 \pm 0,69\%$  ( $p=0,0209$ );  $8,28 \pm 0,97$  ммоль/л ( $p=0,0209$ ) та  $5,73 \pm 0,55\%$  ( $p=0,0209$ );  $5,64 \pm 0,75$  ммоль/л ( $p=0,0209$ ) та  $3,73 \pm 0,96\%$  ( $p=0,0209$ ). У 5-й групі рівні глюкози та  $HbA_{1c}$  були достовірно нижчими, порівняно з 3-ю і 4-ю групою, і статистично значимо не відрізнялись від контрольних показників. При цьому слід зазначити, що дані показники були достовірно меншими в 4-й групі, порівняно з 3-ю, проте в обох групах вони були достовірно вищими за контроль.

У тварин 2-ї групи на 56-у добу експерименту в міжм'язовому сплетенні за даними морфометрії площа нейронів та їх ядер достовірно збільшуються, при цьому коефіцієнт форми ядра також зростає (табл.), що вказує на набрякові зміни у ядрі і перикаріоні, та підтверджується на світлооптичному і електронно-мікроскопічному рівнях.

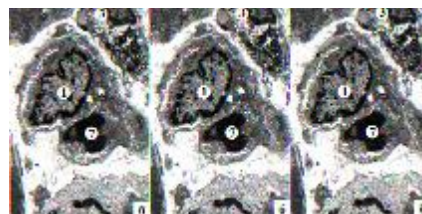
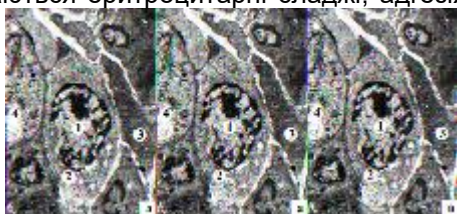
Таблиця  
Морфометричні показники нейронів між'язового сплетення шлунку  
при стрептозотоциновому діабеті та його корекції (M±m)

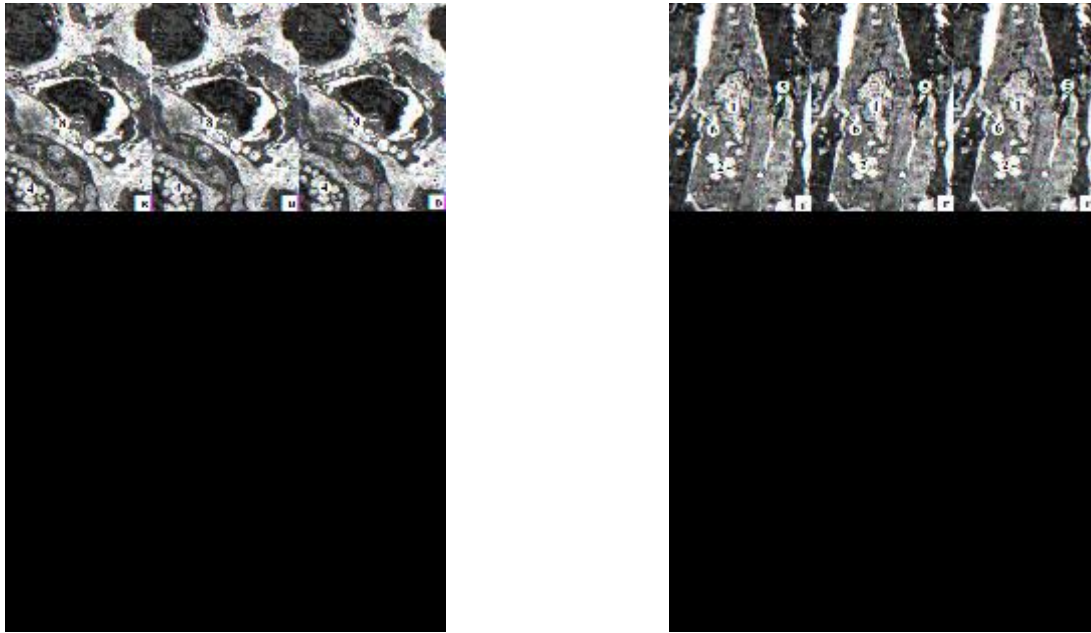
Групи тварин	Площа клітини (мкм <sup>2</sup> )	Площа ядра (мкм <sup>2</sup> )	К/ф ядра	ЯЦі
1	92,56±5,13	29,25±1,06	0,84±0,02	0,47±0,05
2	146,63±3,75 <sup>***</sup>	46,33±4,74 <sup>***</sup>	0,91±0,03 <sup>***</sup>	0,46±0,05
3	106,23±2,64 <sup>*.#,α</sup>	35,40±2,15 <sup>*.#,α</sup>	0,88±0,04 <sup>*,α</sup>	0,50±0,02
4	105,27±3,65 <sup>*.#,α</sup>	34,98±3,24 <sup>*.#,α</sup>	0,89±0,03 <sup>*,α</sup>	0,49±0,03
5	91,26±4,15 <sup>#,§,β</sup>	30,68±1,74 <sup>#,§,β</sup>	0,83±0,03 <sup>#,§,β</sup>	0,51±0,03 <sup>#</sup>

Примітка: \* - достовірна різниця, порівняно з 1-ю групою тварин, \* -  $p < 0,05$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ; # - достовірна різниця порівняно з 2-ю групою тварин, # -  $p < 0,05$ ; § - достовірна різниця порівняно з 3-ю групою тварин, § -  $p < 0,05$ ; β - достовірна різниця порівняно з 4-ю групою тварин, β -  $p < 0,05$ ; α - достовірна різниця порівняно з 5-ю групою тварин, α -  $p < 0,05$ .

У тварин 2-ї групи на напівтонких зрізах в нейронах відмічається центральний і периферійний хроматоліз, вакуолізація нейроплазми. На ультраструктурному рівні світлі нейрони руйнуються за рахунок коліквацийного некрозу. Ядра їх збільшені в об'ємі, світлі, мембранні органели зруйновані (рис. 1 а). У нейроплазмі виявляються мієліноподібні включення, гранули ліпофусцину, вакуолі. 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 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, 10] та з гіпоксією, яка виникає в зв'язку з розвитком діабетичної мікроангіопатії (рис. 1 б, в). У капілярах м'язової оболонки шлунку в просвіті спостерігаються еритроцитарні складжі, адгезія тро-

мбоцитів, лейкоцитів (рис. 1 б, в). В деяких капілярах просвіт щілиноподібної форми за рахунок значного набряку ендотеліоцитів (рис. 1 б). В ендотеліоцитах і перицитах відмічається виражена вакуольна дистрофія, яка проявляється каріопікнозом, каріолізісом, вакуолізацією цитоплазми, руйнуванням крист мітохондрій, структурних елементів гранулярної ендоплазматичної сітки і комплексу Гольджі. В окремих капілярах такі зміни в ендотеліоцитах є незворотного характеру, що призводить до руйнування стінки судин (рис. 1в). Базальна мембрана у капілярах значно потовщена, а перикапілярні простори розширені і заповнені колагеновими волокнами, тобто, спостерігаються явища капіляросклерозу. У 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.





**Рис. 1.** Ультраструктурна перебудова нейрона (а, е) і міоцитів (б, е) тварин 2-ї (а, б) і 3-ї (е, е) груп на 56 добу розвитку експериментального ЦД. Електронограми. Зб.: а, е) 4800, б) 6400, в) 4000.

1 – ядро, 2 – мітохондрії, 3 – інтерстиційна клітина Кахаля, 4 – вакуолі, 5 – меліноподібні вклучення, 6 – лізис міофіламентів, 7 – еритроцит, 8 – руйнування стінки капіляра.

В більшості інтерстиціальних клітин Кахаля відмічається каріорексис з подальшою фрагментацією ядра та утворенням апоптичних тілець (рис. 1 б). Цитоплазма їх підвищеної електронно-оптичної щільності, містить лізосоми, аутофагосоми та вакуолі (рис. 1 б, в). На зменшення кількості інтерстиціальних клітин Кахаля при ЦД вказують і інші дослідники [5], а за даними наших досліджень, це відбувається за рахунок їх апоптозу та коліквацийного некрозу. Такі деструктивні зміни цих клітин відіграють одну із головних ролей в розвитку діабетичного гастропарезу.

На тлі циркуляторної і гемічної гіпоксії спостерігаються деструктивні зміни у світлих і темних міоцитах стінки шлунка за типом гідропічної дистрофії і коліквацийного некрозу (рис. 1 г). Прослідковується інтерстиційний набряк та розростання сполучної тканини між міоцитами (рис. 1 г).

Проведене лікування у тварин 3-ї, 4-ї та 5-ї груп призвело до достовірного зменшення площі нейронів між'язового сплетення та їх ядер, порівняно з 2-ю групою тварин, які у тварин 5-ї груп статистично значимо не відрізнялися від показників контролю (табл.). Проте у тварин 3-ї і 4-ї груп вищевказані показники були достовірно вищими, ніж у 1-й 5-й групах, що може вказувати на деструктивні зміни в нейронах.

У тварин 5-ї груп нейрони, гліоцити, безмієлинові нервові волокна та клітини Кахаля між'язового сплетення шлунка на ультраструктурному рівні відновлювали свою ультраструктурну організацію (рис. 2). У більшості нейронів

між'язового сплетення шлунка цих груп тварин ми спостерігали гіпертрофію і гіперплазію гранулярної ендоплазматичної сітки, молоді мітохондрії, первинні і вторинні лізосоми, багато вільних рибосом і полісомальних розеток (рис. 2 а), що вказує на регенераційні процеси в цих клітинах та їх високу функціональну активність. Такі процеси у нейронах ми, насамперед, пов'язуємо із впливом ексенатиду, який має нейропротекторну дію [12]. У даної групи тварин світлі і темні міоцити повністю відновлювали свою ультраструктурну організацію і не відрізнялись від таких у контрольної групи (рис. 2 г).

У тварин 3-ї і 4-ї груп на ультраструктурному рівні більшість світлих нейронів мали звичайну будову, проте поряд з ними спостерігались нейрони у стані помірної вакуольної дистрофії, яка проявлялася руйнуванням внутрішньої мембрани мітохондрій, розширенням гранулярної ендоплазматичної сітки, збільшенням гетерохроматину в ядрі. Зустрічались темні функціонально активні нейрони, проте пікноморфних нейронів нам виявити не вдалося. У окремих клітинах Кахаля спостерігалась велика кількість лізосом, аутофагосом, що може вказувати на їх аутоліз, в інших звертала увагу гіперплазія і гіпертрофія гранулярної ендоплазматичної сітки. В окремих світлих і темних гладких міоцитах ми спостерігали: набухання і деструкцію мітохондрій, частина з яких перетворювалися у вакуолі. Проміжки між міоцитами розширені і заповнені пухкою сполучною тканиною.

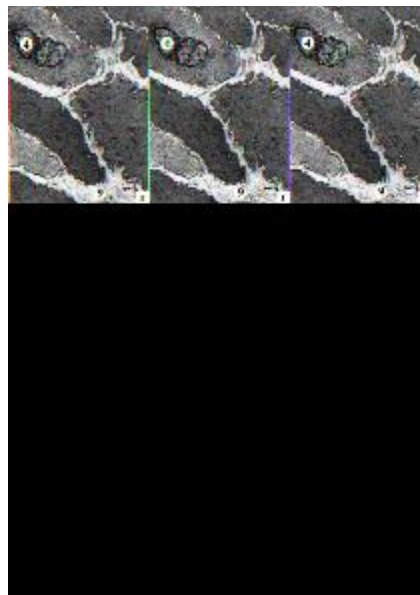


Рис. 2. Регенераційні процеси в м'язовій оболонці шлунка 5-ї групи щурів. Електроннограми. 3б.: а, в, г) 4800, б) 6400.  
1 – ядро нейрона, 2 – ядро нейролемоцита, 3 – ядро ендотеліоцита, 4 – ядро міоцита, 5 – ядро ендотеліоцита, 6 – мітохондрії, 7 – гранулярна ендоплазматична сітка, 8 – ядро інтерстиційної клітини Кахаля, 9 – інтерстиційний набряк.

На нашу думку, вищевказані зміни в м'язовій оболонці шлунка з однієї сторони вказують на часткову регенерацію досліджуваних структурних компонентів, з іншої сторони - декомпенсована діабетична мікроангіопатія призводить до циркуляторної і гемічної гіпоксії оточуючих її тканин. Враховуючи вищезазначене, можна прийти до висновку, що застосування ексенатиду і інсуліну гларгіну, в якості монотерапії упродовж 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 міжм'язового нервового сплетення та гладких міоцитів м'язової оболонки шлунку.

### Висновки

Застосування ексенатиду та інсуліну гларгіну в якості монотерапії діабетичного гастропарезу у щурів із стрептозотоциновим ЦД є недостатньо ефективним, оскільки дані препарати упродовж доби нездатні повністю забезпечити нормалізацію вуглеводного обміну. Тому проведення такої терапії упродовж 42-ох днів тільки частково відновлювало гісто-ультраструктурну організацію нейронів і безмієлінових нервових волокон міжм'язового нервового сплетення, інтерстиціальних клітин Кахаля і міоцитів м'язової оболонки шлунку, при цьому наявна була діабетична капілярнопатія, яка спричиняла гіпоксію досліджуваних структур.

Найбільш оптимальним лікуванням діабетич-

ного гастропарезу, за даними наших досліджень, є комплексне застосування інсуліну і ексенатиду, яке забезпечує у хворих тварин нормалізацію глікемічного профілю упродовж доби без ризику розвитку гіпер- і гіпоглікемічних станів. Така комплексна терапія призводила до відновлення структурних елементів міжм'язового нервового сплетення, інтерстиціальних клітин Кахалю та гладких міоцитів м'язової оболонки шлунку, а як наслідок - до нормалізації моторно-евакуаторної функції шлунку, що свідчить про адекватність запропонованої терапії.

### **Перспективи подальших досліджень**

Перспективними є дослідження застосування розробленої нами терапії експериментального діабетичного гастропарезу в клінічних умовах.

### **Література**

1. Ахметов А.С. Влияние терапии эксенатидом на различные показатели метаболизма и факторы риска диабетических осложнений у больных сахарным диабетом 2 типа / А.С. Ахметов // Русский медицинский журнал. - 2008. - №28. - С. 1862. - Режим доступа [http://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Vliyaniye\\_terapii\\_eksenatidom\\_na\\_razlichnyye\\_pokazateli\\_metabolizma\\_i\\_faktory\\_riska\\_d\\_iabeticheskikh\\_oslozhneniy\\_u\\_bolnykh\\_saharnym\\_diabetom\\_2\\_tipa/#ixzz4GRaUW3eV](http://www.rmj.ru/articles/endokrinologiya/Vliyaniye_terapii_eksenatidom_na_razlichnyye_pokazateli_metabolizma_i_faktory_riska_d_iabeticheskikh_oslozhneniy_u_bolnykh_saharnym_diabetom_2_tipa/#ixzz4GRaUW3eV).
2. 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.
3. Жураківська О.Я. Вираженість процесів апоптозу в крупноклітинних ядрах гіпоталамуса щурів різних вікових груп при ек-

- периментальному цукровому діабеті / О.Я. Жураківська, В.А. Левицький, В.А. Міськів [та ін.] // Актуальні питання медичної науки та практики – збірник наукових праць. – 2015. – Вип. 82, Т. 2, книга 2. – С. 124-132.
4. 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, І.В. Ковалюк // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2010. – № 1(12) – С. 105–107.
  5. Онисько Р.М. Діабетична гастропатія (огляд літератури) / Р.М. Онисько // Клінічна фізіологія та біохімія. – 2013 – № 1. – С. 57-65.
  6. Шлапак І.П. Інтенсивна терапія діабетичного кетоацидозу у хворих на ішемічний інсульт / І.П. Шлапак, О.А. Галушко // Острые и неотложные состояния в практике врача. – 2015. – № 1. – С. 8-12.
  7. Huilgol V. Acute effect of clonidine on gastric emptying in patients with diabetic gastropathy and controls / V. Huilgol, J. Evans, R. Hellman [et al.] // Aliment. Pharmacol. Ther. – 2002. – Vol. 16, № 5. – P. 945–950.
  8. Idom Th. Postprandial responses of incretin and pancreatic hormones in non-diabetic patients with end-stage renal disease / Th. Idom, F.K. Knop, M. Jorgensen et al. // Nephrology, dialysis, transplantation. - 2014. - Vol. 29, № 1. - P119-127.
  9. Jovanovic A. Stroke and diabetic ketoacidosis – some diagnostic and therapeutic considerations / A. Jovanovic, R.V. Stolic, D.V. Rasic [et al.] // Vasc. Health Risk Manag. – 2014. – Vol. 10. – P. 201–204.
  10. Juan P. Structural and Ultrastructural Analysis of Cerebral Cortex, Cerebellum and Hypothalamus from Diabetic Rats / P. Juan, Hern andez-Fonseca, Jaimar Rincon [et al.] // Experimental Diabetes Research. – 2009. – Vol. 2009. - P. 1–12.
  11. Lizard venom offers hope for Parkinson's disease patients [Електронний ресурс] // PhysOrg – 2010. – Режим доступу до ресурсу: <http://phys.org/news/2010-08-lizard-venom-parkinson-disease-patients.html>.
  12. Tatsuhiro Himeno. Beneficial Effects of Exendin-4 on Experimental Polyneuropathy in Diabetic Mice / Himeno Tatsuhiro, Hideki Kamiya, Keiko Naruse, Norio Harada, Nobuaki Ozaki // Diabetes. – 2011. – Vol. 60 (9). – P. 2397-2406.

### **Реферат**

#### **ОПТИМИЗАЦИЯ КОМПЛЕКСНОГО ЛЕЧЕНИЯ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ПРОЯВЛЕНИЙ ДИАБЕТИЧЕСКОГО ГАСТРОПАРЕЗА**

Костицкая И.А.

Ключевые слова: желудок, межмышечные сплетения, клетки Кахалю, стрептозотоцинового сахарный диабет, эксенатид, гларгин.

Работа посвящена вопросам изучения морфофункциональных изменений мышечной оболочки желудка при экспериментальном сахарном диабете и его коррекции. Установлено, что на пятьдесят шестой день протекания стрептозотоцинового сахарного диабета в желудке наблюдаются морфологические признаки диабетического гастропареза. Наиболее оптимальным лечением диабетического гастропареза, по данным наших исследований, является комплексное применение инсулина и эксенатиды, которое обеспечивает у больных животных нормализацию гликемического профиля в течение суток без риска развития гипер- и гипогликемических состояний. Такая комплексная терапия приводила к восстановлению структурных элементов межмышечного нервного сплетения, интерстициальных клеток Кахалю и гладких миоцитов мышечной оболочки желудка, а как следствие - к нормализации моторной функции желудка, что свидетельствует об адекватности предложенной терапии.

### **Summary**

#### **OPTIMIZATION OF INTEGRATED THERAPY OF MORPHOLOGICAL SIGNS OF DIABETIC GASTROPARESIS**

Kostitska I.O.

Key words: stomach, intermuscular plexus, interstitial cells of Cajal, streptozotocin-induced diabetes mellitus, exenatide, glargine.

The research work is devoted to the study of morpho-functional changes in the muscular membrane of the stomach in experimental diabetes mellitus and its correction. Morphological signs of diabetic gastroparesis in the stomach of animals were registered on the 56th day of the development of streptozotocin-induced diabetes mellitus. According to the results of our research, a combination of insulin and exenatide that provides normalization of glycemic profile throughout the day without intensifying the risk of hyper- and hypoglycemia is the most optimal treatment of diabetic gastroparesis. Such combination therapy results in the restoration of structural elements of the myenteric plexus, the interstitial cells of Cajal and smooth myocytes of the muscular membrane of the stomach and, consequently, normalizes the motor-evacuation function of the stomach proving the adequacy of the therapy proposed.