

СТАН ТОНКОГО КИШЕЧНИКА У ЩУРІВ ІЗ ХРОНІЧНИМ ЕНТЕРОКОЛІТОМ НА ФОНІ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДІАБЕТУ: ПАТОБІОХІМІЧНІ ДАНІ

©Н. В. Ліснянська¹, М. І. Марущак¹, Л. М. Головатюк², Ю. М. Орел¹

¹ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського»

²Кременецька обласна гуманітарно-педагогічна академія імені Тараса Шевченка

РЕЗЮМЕ. Метою нашого дослідження було встановити морфологічні зміни стінки тонкої кишки тварин з цукровим діабетом, хронічним ентероколітом та їх поєднанням й обґрунтувати механізм їх розвитку.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 36 білих нелінійних самцях-щурах з дотриманням принципів Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин. Цукровий діабет моделювали шляхом однократного внутрішньоочеревинного введення тваринам стрептозоточину (Sigma Aldrich, США, в дозі 60 мг/кг маси тіла). Хронічний ентероколіт був відтворений шляхом вільного доступу тварин до 1,0 % розчину карагінану у питній воді протягом 1 місяця.

Результати. При гістологічному дослідженні стінки тонкого кишечника тварин з цукровим діабетом спостерігалися істотні структурні зміни. Відмічалось вкорочення і сплюснення ворсинок слизової оболонки, що свідчить про їх атрофію, в той же час крипти видовжувались, глибина їх збільшувалася.

При хронічному ентероколіті у щурів спостерігали виражені прояви запального процесу – поширену інфільтрацію слизової оболонки та підслизового шару нейтрофільними лейкоцитами з домішками лімфоцитів, гістіоцитів, еозинофілів.

Піддослідні тварини з хронічним ентероколітом на тлі цукрового діабету зазнавали комплексної патогенної дії гіперглікемії та карагінану, тому структурно-функціональні зміни тонкого кишечника у них характеризувалися більшим поліморфізмом.

Висновки. Аналіз наведених вище даних дає підстави зробити висновок, що при цукровому діабеті на фоні гіперпродукції активних форм кисню структурні зміни стінки тонкого кишечника білих щурів характеризуються превалюванням дистрофічних процесів, які можна вважати морфологічним відображенням ентеропатії. У тварин з хронічним ентероколітом високі концентрації фактора некрозу пухлин-альфа зумовлюють морфологічну картину запалення. При хронічному ентероколіті на фоні стрептозоточинового діабету спостерігається поєднання ознак ентеропатії та ентериту з максимальними значеннями показників активних форм кисню і фактора некрозу пухлин-альфа, при цьому ступінь вираженості патологічних змін був вищим, ніж при ізольованому моделюванні вказаних патологічних станів.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: хронічний ентероколіт; стрептозоточиновий діабет; морфологічні зміни; активні форми кисню; фактор некрозу пухлин-а; експеримент.

Вступ. Сучасні уявлення про фізіологічні механізми, які регулюють життєдіяльність клітини, диктують необхідність розгляду патологічних процесів з точки зору порушення внутрішньоклітинних молекулярних взаємодій. Згідно з даними літератури, мітохондріальна дисфункція і оксидативний стрес грають важливу роль у патогенезі хронічного ентероколіту (ХЕК) й цукрового діабету [1–4]. Порушення роботи будь-якої ділянки дихального ланцюга призводить до утворення активних форм кисню (АФО). На сьогодні доведено, що АФО безпосередньо включаються в сигнальні шляхи клітини, значно впливаючи на всі біологічні процеси, що відбуваються в фізіологічних і патологічних умовах. Характер впливу АФО визначається насамперед їх вмістом у клітині: незначне їх підвищення призводить до гіпоксійної адаптації з допомогою HIF1 α -опосередкованої регуляції, помірне збільшення їх концентрації веде до формування запальної відповіді, значне перевищення вмісту кисневих радикалів у клітині зумовлює формування пор у мембранах мітохондрій, акти-

вації ATG-4 гена з подальшою аутофагією і апоптозом [5, 6]. А. Phillip West і ін. (2011) показали, що АФО індукують вироблення прозапальних цитокінів у клітинах імунної системи за допомогою активації RIG-I-подібних рецепторів, міоген-активованих протеїназ й інфламасом [7]. Декілька років тому був виявлений механізм індукції синтезу АФО цитокіном TNF- α , при цьому останній чинить стимулювальну дію на Ca²⁺-залежний шлях утворення кисневих радикалів [7, 8].

Мета дослідження – встановити морфологічні зміни стінки тонкої кишки тварин з цукровим діабетом, хронічним ентероколітом та їх поєднанням й обґрунтувати механізм їх розвитку.

Матеріал і методи. Дослідження проведено на 36 білих нелінійних самцях-щурах, які утримувалися на стандартному раціоні віварію Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського. Під час роботи дотримувалися принципів Європейської конвенції із захисту лабораторних тварин. Піддослідних щурів поділили на три групи: 1 – тварини з цукровим

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

діабетом, 2 – тварини з хронічним ентероколітом, 3 – тварини з цукровим діабетом і хронічним ентероколітом. Цукровий діабет (СТД) моделювали шляхом однократного внутрішньоочеревинного введення тваринам стрептозотоцину (Sigma Aldrich, США, в дозі 60 мг/кг маси тіла) [9]. Безпосередньо перед введенням стрептозотоцин розчиняли в 0,1 молярному цитратному буфері (рН 4,5); контрольній групі вводили відповідну кількість цитратного буферу. В експерименті використовували тварин з рівнем глюкози не нижче 10,8 ммоль/л через 2 тижні після введення стрептозотоцину. Хронічний ентероколіт був відтворений шляхом вільного доступу тварин до 1,0 % розчину карагінану у питній воді протягом 1 місяця [10, 11]. Евтаназію тварин проводили шляхом пункції серця під глибокою анестезією, відповідно до вимог Комітету по догляду за тваринами [12].

Для мікроскопічного дослідження зразки тканин тонкого кишечника фіксували 1,5 % розчином глютарового альдегіду в 0,2 М какодилатному буфері (рН 7,2) при $t=4^{\circ}\text{C}$, протягом 1 год. Зразки промивали какодилатним буфером і додатково фіксували 2 % розчином чотириокису осмію в тому ж буфері протягом 1 год ($t = 4^{\circ}\text{C}$). Препарати відмивали від фіксаторів і зневоднювали в зростаючих концентраціях етилового спирту (50 %, 70 %, 90 % і 100 %). Додатково зневоднювали в 2 змінах окису пропілену і поміщали в епоксидну смолу Епон-812. Зрізи отримували за допомогою ультрамікротома УМТП-6, використовуючи алмазний ніж, контрастували 2 % розчином уранілацетату впродовж 15 хв і додатково цитратом свинцю за Рейнольдсом [13]. Зрізи переглядали і фотографували за допомогою електронного трансмісійного мікроскопа ПЕМ-100.

Для вимірювання рівня активних форм оксигену (АФО) в суспензії лейкоцитів крові використовували дихлорфлуоресцеїну діацетат (ДХФ-ДА) («Sigma Aldrich», USA), який є барвником із заблокованою флуоресценцією [14].

Концентрацію ФНП-а в сироватці крові вивчали методом твердофазового імуноферментного аналізу з використанням наборів фірми DRG (Німеччина) [15]. Для визначення цитокінів абсорбцію проб вимірювали на апараті «Stat Fax Plus», концентрацію ФНП-а виражали у пг/мл.

Отримані дані піддавали статистичній обробці [16].

Результати й обговорення. При гістологічному дослідженні стінки тонкого кишечника тварин 1 групи спостерігали істотні структурні зміни. Відмічали вкорочення і сплюснення ворсинок слизової оболонки, що свідчить про їх атрофію, в той же час крипти видовжувались, глибина їх збільшувалася. Якщо у інтактних тварин контрольної

групи ad oculos висота ворсинок приблизно вдвічі перевищувала глибину крипт, то при експериментальній гіперглікемії зазначене співвідношення істотно зменшувалося, відповідно рельєф слизової оболонки згладжувався. Клітини епітелію ворсин збільшувалися в розмірах за рахунок нерівномірної вакуолізації, спостерігалася посилена базофільність їх цитоплазми, контури клітин були розмитими, вільна облямівка подекуди не визначалася. Місцями відмічалася зміщення базально розташованих ядер епітеліоцитів у бік апікального краю клітин, що створювало картину псевдостратифікації одношарового ворсинкового епітелію. Мав місце набряк пухкої сполучної тканини власної пластинки слизової оболонки (рис. 1).

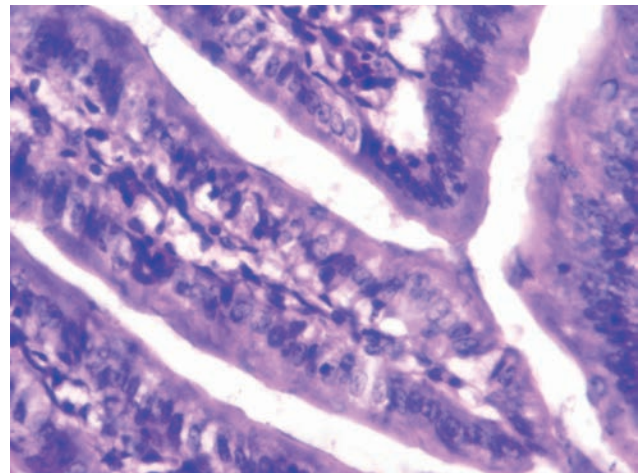


Рис. 1. Слизова оболонка тонкого кишечника білого щура при стрептозотоциновому діабеті. Вкорочення ворсинок, дистрофічні зміни епітелію, набряк сполучнотканинних елементів. Забарвлення гематоксином і еозином. Ок. 10, об. 20.

Морфологічна картина патологічних змін стінки тонкого кишечника білих щурів 2 експериментальної групи істотно відрізнялася від описаних вище. Розміри ворсинок дещо збільшувалися, порівняно з контрольною групою, що було обумовлено розвитком набряку. Серед клітин поверхневого епітелію спостерігали вогнищеві дистрофічні зміни, аналогічні виявлені у 1 експериментальній групі. Місцями, переважно в апікальних частинах ворсинок, візуалізувалися осередки десквамації епітеліоцитів, також у більшості полів зору зростала кількість міжепітеліальних лімфоцитів. Спостерігали виражені прояви запального процесу – поширену інфільтрацію слизової оболонки та підслизового шару нейтрофільними лейкоцитами з домішками лімфоцитів, гістіоцитів, еозинофілів (рис. 2).

Базальна мембрана контурувалася чітко, у ній також візуалізувалися клітинні скупчення, представлені переважно лімфоцитами та нейтро-

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

філами. У підслизовій основі відмічалися гемодинамічні розлади, набряк сполучнотканинних структур та вогнищева, переважно перивазальна, інфільтрація лімфоцитами, макрофагами, нейтрофільними лейкоцитами.

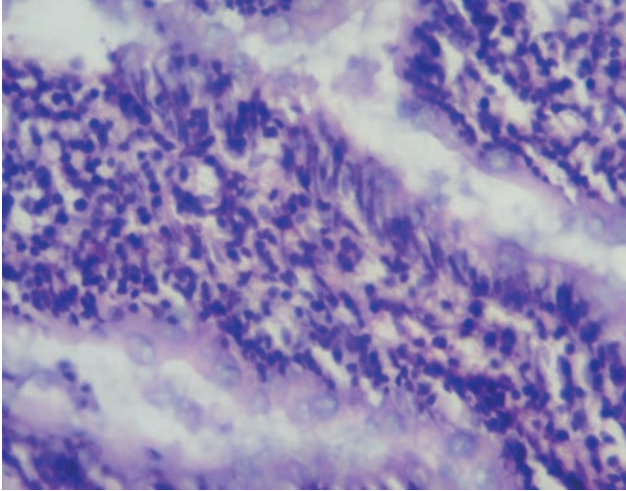


Рис. 2. Слизова оболонка тонкого кишечника білого щура при хронічному ентероколіті. Виражена дифузна запальна інфільтрація ворсинок, набряк, вогнищеві дистрофічні зміни епітелію. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок. 10, об. 20.

Піддослідні тварини 3 експериментальної групи зазнавали комплексної патогенної дії гіперглікемії та карагінану, тому структурно-функціональні зміни тонкого кишечника у них характеризувалися більшим поліморфізмом (рис. 3).

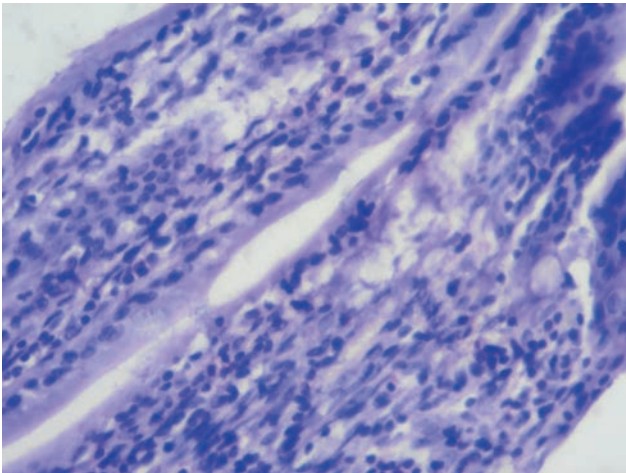


Рис. 3. Слизова оболонка тонкого кишечника білого щура при хронічному ентероколіті на тлі цукрового діабету. Дифузна запальна інфільтрація ворсинок, дистрофічні зміни епітелію, набряк і розволокнення сполучнотканинних структур. Забарвлення гематоксилином і еозином. Ок. 10, об. 20.

Ворсинки слизової оболонки виглядали вкороченими, крипти поглиблювалися. У цитоплазмі

більшості поверхневих епітеліоцитів визначалися осередки вакуолізації у вигляді оптично порожніх ділянок, які займали частину або й усю площу клітини. Розміри уражених клітин збільшувалися. Змінювалися тинкторіальні властивості ядер: в епітелії ворсинок вони часто були гіпохромними, у криптах навпаки – базофільність їх посилювалася. Останнє можна трактувати як ознаку інтенсифікації проліферативних процесів в частині епітеліальних клітин у відповідь на пошкодження слизової оболонки. Порушувалися міжклітинні зв'язки, контури клітин чітко не простежувалися, місцями не візуалізувалася вільна облямівка. Відмічалися осередки десквамації епітелію.

Паралельно із дистрофічними змінами також можна було спостерігати прояви ентериту. Визначалася поліморфноклітинна інфільтрація лімфоцитами, нейтрофілами, гістіоцитами і плазмацитами слизової оболонки і підслизового шару. Базальна мембрана епітелію помірно стовщувалася за рахунок набряку, її структурні елементи розшаровувалися. На деяких зрізах запальні інфільтрати візуалізувалися також і в м'язовій оболонці кишки, тут же відмічався набряк строми, гемодинамічні розлади.

У групі тварин з СТД встановлено зростання відсотка АФО в 3,03 раза, у групі з ХЕК – в 1,98 раза, а в групі з ХЕК на фоні СТД – в 3,45 раза, порівняно з контролем. При цьому відсоток АФО був найвищим у 3 дослідній групі. Відомо, що на фоні гіперглікемії активуються різні шляхи перетворення глюкози, в результаті чого відбувається гіперпродукція АФО [17–20]. Дестабілізація ліпідного бішару, порушення трансмембранної фосфоліпідної асиметрії призводять до зміни активності мембраноз'язаних ферментів й порушень структурно-функціональної цілісності мембран. Морфологічно це проявлялося вираженими дистрофічними процесами.

При хронічному ентероколіті, за даними дослідників, порушуються функції ендотелію, які проявляються активацією процесів вільнорадикального окиснення на фоні зниження активності антиоксидантної системи, що пояснює надмірну продукцію АФО [21]. Враховуючи поширену інфільтрацію слизової оболонки та підслизового шару нейтрофільними лейкоцитами при ХЕК, можемо припустити, що джерелом АФО є нейтрофільні гранулоцити. Проте при ХЕК основним ушкоджувальним фактором є гіперпродукція прозапальних цитокінів, оскільки нами встановлено, що концентрація ФНП-а у сироватці крові 2 дослідній групі підвищилася в 5,31 раза, тоді як у 1 дослідній групі – лише в 1,40 раза, порівняно з контролем. Це призводить до активації НАДФН-оксидаз, під впливом яких відбувається міграція

Огляди літератури, **оригінальні дослідження**, погляд на проблему

цитозольного комплексу до мембран та зв'язування його з цитохромом p558 з розвитком у нейтрофілах так званого кисневого спалаху [22].

Результати, отримані у 3 дослідній групі, дозволяють зробити висновок, що активація вільнорадикальних реакцій є важливим неспецифічним механізмом розвитку запалення тканин тонкої і товстої кишки на тлі цукрового діабету. Лабораторним підтвердженням поєднання морфологічних ознак при ХЕК на фоні СТД є найвищі показники АФО в клітинах крові (у 3,45 раза більше контролю) й концентрації ФНП-а (у 8,04 раза більше контролю).

Висновок. Аналіз наведених даних дозволяє зробити висновок, що при цукровому діабеті на

фоні гіперпродукції активних форм кисню структурні зміни стінки тонкого кишечника білих щурів характеризуються превалюванням дистрофічних процесів, які можна вважати морфологічним відображенням ентеропатії. У тварин з хронічним ентероколітом високі концентрації фактора некрозу пухлин-альфа зумовлюють морфологічну картину запалення. При хронічному ентероколіті на фоні стрептозотоцинового діабету спостерігається поєднання ознак ентеропатії та ентериту з максимальними значеннями показників активних форм кисню і фактора некрозу пухлин-альфа, при цьому ступінь вираженості патологічних змін був вищим, ніж при ізольованому моделюванні вказаних патологічних станів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Santhanam S. Mitochondrial electron transport chain complex dysfunction in the colonic mucosa in ulcerative colitis / S. Santhanam, S. Rajamanickam, A. Motamaru // *Inflamm. Bowel Dis.* – 2012. – Vol. 18, № 11. – P. 2158–2168.
2. Rezaie A. Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause / A. Rezaie, R. D. Parker, M. Abdollahi // *Dig. Dis. Sci.* – 2007. – Vol. 52, № 9. – P. 2015–2021.
3. Alzoughaibi M. A. Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease / M. A. Alzoughaibi // *World J. Gastroenterol.* – 2013. – Vol. 19, № 39. – P. 6540–6547.
4. Sadovnikova I. V. Klinicheskie proyavleniya endogennoy intoksikatsii i mehanizmyi metabolicheskoy zaschityi organizma pri hronicheskikh gepatitah u detey / I. V. Sadovnikova // *STM.* – 2011. – № 3. – P. 168–170.
5. Li X. Targeting mitochondrial reactive oxygen species as novel therapy for inflammatory diseases and cancers / X. Li, P. Fang, J. Mai // *J. Hematol. Oncol.* – 2013. – Vol. 6. – P. 1–19.
6. Порушення енергозабезпечення тканини печінки як один із механізмів аліментарного ожиріння / О. П. Мялюк, І. М. Кліщ, В. В. Заєць, М. М. Марущак // Наукові доповіді НУБіП України. – 2016. – № 58 (Лютий). – Режим доступу: http://nd.nubip.edu.ua/2016_1/5.pdf (назва з екрана).
7. West A. P. Mitochondria in innate immune responses / A. P. West, G. S. Shadel, S. Ghosh // *Nat. Rev. Immunol.* – 2011. – Vol. 11, № 6. – P. 389–402.
8. Dada L. A. Mitochondrial Ca²⁺ and ROS take center stage to orchestrate TNF- α -mediated inflammatory responses / L. A. Dada, J. I. Sznajder // *J Clin Invest.* – 2011. – Vol. 121, № 5. – P. 1683–1685.
9. Indomethacin inhibits thymic involution in mice with streptozotocin-induced diabetes / V. L. Ordodi, V. Păunescu, M. Ionac [et al.] // *Artificial organs.* – 2008. – Vol. 32 (1). – P. 66–70.
10. Moyana T. N. Carrageenan-induced intestinal injury in the rat – a model for inflammatory bowel disease / T. N. Moyana, J. M. Lalonde // *Ann. Clin. Lab. Sci.* – 1990. – Vol. 20 (6). – P. 420–426.
11. Патент 97322. Україна, МПК: G09B 23/28. Спосіб моделювання хронічного гастроентероколіту / Г. І. Губіна-Вакулюк, Н. Г. Колоусова, Т. О. Іваненко, Т. В. Горбач, В. О. Коробчанський; власник Харківський Нац. Мед. Ун-т. – № а201014510; заявл. 06.12.2010; опублік. 25.01.2012, Бюл. № 2. – 4 с.
12. Резніков О. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах / О. Резніков // *Ендокринологія.* – 2003. – Вип. 8 (1). – С. 142–145.
13. Растровая электронная микроскопия и рентгеновский анализ / Дж. Гоулдстейн, Д. Ньюбери, П. Эчлин [и др.]. – М.: Мир, 1984. – Книга 2. – С. 162–317.
14. Flow cytometric studies of oxidative product formation by neutrophils: a graded response to membrane stimulation / D. A. Bass, J. W. Parce, L. R. Dechatelet [et al.] // *J. Immunol.* – 1983. – № 130 (4). – P. 1910–1917.
15. Сенников С. В. Методы определения цитокинов / С. В. Сенников, А. Н. Силков // *Цитокины и воспаление.* – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 22–27.
16. Rebrova O. Yu. Statisticheskiy analiz meditsinskih daniy. Primenenie paketa prikladnyih programm STATISTICA / O. Yu. Rebrova. – М.: MediaSfera, 2002. – 312 с.
17. Buse M. G. Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status / M. G. Buse // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* – 2006. – Vol. 290, №1. – P. 1–8.
18. Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets / G. R. Drummond, S. Selemidis, K. K. Griendling, C. G. Sobey // *Nat. Rev. Drug Discov.* – 2011. – Vol. 10, № 6. – P. 453–471.
19. Giacco F. Oxidative stress and diabetic complications / F. Giacco, M. Brownlee // *Circ. Res.* – 2010. – Vol. 107, № 9. – P. 1058–1070.
20. Дрель В. Р. Основні механізми виникнення та розвитку діабетичних ускладнень: роль нітративного стресу / В. Р. Дрель // *Біологічні Студії.* – 2010. – Т. 4, № 2. – С. 141–158.
21. Гріднева С. В. Роль окису азоту і процесів ліпопероксидації у розвитку хронічного невиразкового ко-

літу / С. В. Гріднева // Сучасна гастроентерологія. – 2003. – № 2. – С. 43–46.

22. Активні форми кисню та їх роль у метаболізмі клітин / М. І. Колісник, Г. В. Колісник, Є. Нідзюлка,

В. В. Влізло / Інститут біології тварин УААН. – Режим доступу: <http://old.inenbiol.com/bt/2009/1/5.pdf> (назва з екрана).

REFERENCES

1. Santhanam, S., Rajamanickam, S., & Motamarri, A. (2012). Mitochondrial electron transport chain complex dysfunction in the colonic mucosa in ulcerative colitis. *Inflamm. Bowel Dis.*, 18 (11), 2158-2168.
2. Rezaie, A., Parker, R.D., & Abdollahi, M. (2007). Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause. *Dig. Dis. Sci.*, 52 (9), 2015-2021.
3. Alzoghbi, M.A. (2013). Concepts of oxidative stress and antioxidant defense in Crohn's disease. *World J. Gastroenterol.*, 19 (39), 6540-6547.
4. Sadovnikova, I.V. (2011). Klinicheskie proyavleniya endogennoy intoksikatsii i mekhanizmy metabolicheskoy zashchity organizma pri khronicheskikh gepatitakh u detey [Clinical manifestations of endogenous intoxication and mechanisms of metabolic protection of the body in chronic hepatitis in children]. *STM*, 3, 168-170 [in Ukrainian].
5. Li, X., Fang, P., & Mai, J. (2013). Targeting mitochondrial reactive oxygen species as novel therapy for inflammatory diseases and cancers. *J. Hematol. Oncol.*, 6, 1-19.
6. Mialiuk, O.P., Klishch, I.M., Zaiets, V.V., & Marushchak, M.I. (2016). Porushennia enerhozabezpechennia tkanyny pechinky yak odyin iz mekhanizmiv alimentarnoho ozhyrinnia [Violation of energy supply of liver tissue as one of mechanisms of nutritional obesity]. *Naukovi dopovidi NUBiP Ukrainy – Scientific Reports of NUBiP of Ukraine*, 58. Retrieved from http://nd.nubip.edu.ua/2016_1/2.pdf [in Ukrainian].
7. West, A.P., Shadel, G.S., & Ghosh S. (2011). Mitochondria in innate immune responses. *Nat. Rev. Immunol.*, 11 (6), 389-402.
8. Dada, L.A., & Sznajder, J.I. (2011). Mitochondrial Ca²⁺ and ROS take center stage to orchestrate TNF- α -mediated inflammatory responses. *J. Clin. Invest.*, 121 (5), 1683-1685.
9. Mic, A.A., Mic, F.A., Tatu, C.A., Ionac, M., Ordodi, V.L., & Paunescu, V.L. (2008). Indomethacin inhibits thymic involution in mice with streptozotocin-induced diabetes. *Artificial Organs*, 32 (1), 66-70.
10. Moyana, T.N., & Lalonde, J.M. (1990). Carrageenan-induced intestinal injury in the rat – a model for inflammatory bowel disease. *Ann. Clin. Lab. Sci.*, 20 (6), 420-426.
11. Hubina-Vakuliuk, H.I., Kolousova, N.H., Ivanenko, T.O., Horbach, T.V., Korobchanskyi, V.O. *Sposib modeliuвання khronichnoho gastroenterokolitu [Method of modeling chronic gastroenterocolitis]*. Patent Ukraina, № a201014510, 2012.
12. Reznikov, O. (2003). Zahalni etychni pryntsyipy eksperymentiv na tvarynakh [General ethical principles of experiments on animals]. *Endokrynolohiia – Endocrinology*, 8(1), 142-145 [in Ukrainian].
13. Gouldsteyn, Dzh., Nyuberi, D., Echlin, P., Dzhoy, D., Fiori, Ch., & Lifshin, E. (1984). *Rastrovaya elektronnyaya mikroskopiya i rentgenovskiy analiz [Raster electron microscopy and X-ray analysis]*. Moscow: Mir [in Ukrainian].
14. Bass, D.A., Parce, J.W., Dechatelet, L.R., Szejda, P., Seeds, M.C., & Thomas, M. (1983). Flow cytometric studies of oxidative product formation by neutrophils: a graded response to membrane stimulation. *J. Immunol.*, 130 (4), 1910-1917.
15. Sennikov, S.V., & Silkov, A.N. (2005). Metody opredeleniya tsitokinov [Methods for the determination of cytokines]. *Tsitokiny i vospalenie – Cytokines and Inflammation*, 4 (1), 22-27 [in Ukrainian].
16. Rebrova, O.Yu. (2002). *Statisticheskyy analiz meditsynskikh danykh. Primenenie paketa prikladnykh program STATISTICA [Statistical analysis of medical data. Application of software package STATISTICA]*. Moscow: MediaSfera [in Russian].
17. Buse, M.G. (2006). Hexosamines, insulin resistance, and the complications of diabetes: current status. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.*, 290 (1), 1-8.
18. Drummond, G.R., Selemidis, S., Griendling, K.K., & Sobey, C.G. (2011). Combating oxidative stress in vascular disease: NADPH oxidases as therapeutic targets. *Nat. Rev. Drug Discov.*, 10, 6, 453-471.
19. Giacco, F., & Brownlee, M. (2010). Oxidative stress and diabetic complications. *Circ. Res.*, 107, 9, 1058-1070.
20. Drel, V.R. (2010). Osnovni mekhanizmy vynyknennia ta rozvytku diabetichnykh uskladnen: rol nitratyvnogo stresu [The main mechanisms of the emergence and development of diabetic complications: the role of nitrate stress]. *Biologichni Studii – Biological Studios*, 4 (2), 141-158 [in Ukrainian].
21. Hridneva, S.V. (2003). Rol okysu azotu i protsesiv lipoperoksydatsii u rozvytku khronichnoho nevyrazkovoho kolitu [The role of nitric oxide and lipoperoxidation processes in the development of chronic non-ulcer colitis]. *Suchasna gastroenterolohiia – Modern Gastroenterology*, 2, 43-46 [in Ukrainian].
22. Kolisnyk, M.I., Kolisnyk, H.V., Nidziulka, Ye., & Vlizlo, V.V. Aktivni formy kysniu ta yikh rol u metabolizmi klityn [Active forms of oxygen and their role in cell metabolism]. *Instytut biologii tvaryn UAAN – Institute of Animal Biology of UAAS*. Available at: <http://old.inenbiol.com/bt/2009/1/5.pdf> [in Ukrainian].

СОСТОЯНИЕ ТОНКОГО КИШЕЧНИКА У КРЫС С ХРОНИЧЕСКИМ ЭНТЕРОКОЛИТОМ НА ФОНЕ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОГО ДИАБЕТА: ПАТОБИОХИМИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

©Н. В. Лиснянская¹, М. И. Марущак¹, Л. М. Головатюк², Ю. Н. Орел¹

¹Тернопольский государственный медицинский университет имени И. Я. Горбачевского

²Кременецкая областная гуманитарно-педагогическая академия имени Тараса Шевченко

РЕЗЮМЕ. Целью нашего исследования было установить морфологические изменения стенки тонкой кишки животных с сахарным диабетом, хроническим энтероколитом и их сочетанием и обосновать механизм их развития.

Материал и методы. Исследование проведено на 36 белых нелинейных самцах-крысах с соблюдением принципов Европейской конвенции по защите лабораторных животных. Сахарный диабет моделировали путем однократного внутрибрюшинного введения животным стрептозотцина (Sigma Aldrich, США, в дозе 60 мг/кг массы тела). Хронический энтероколит был воссоздан путем свободного доступа животных к 1,0 % водному раствору каррагинана в течение 1 месяца.

Результаты. При гистологическом исследовании стенки тонкого кишечника животных с сахарным диабетом наблюдались существенные структурные изменения. Отмечалось укорочение и уплощение ворсинок слизистой оболочки, что свидетельствует об их атрофии, в то же время крипты удлинялись, глубина их увеличивалась.

При хроническом энтероколите у крыс наблюдались выраженные проявления воспалительного процесса – распространенная инфильтрация слизистой оболочки и подслизистого слоя нейтрофильными лейкоцитами с примесью лимфоцитов, гистиоцитов, эозинофилов.

Подопытные животные с хроническим энтероколитом на фоне сахарного диабета испытывали комплексное патогенное действие гипергликемии и каррагинана, поэтому структурно-функциональные изменения тонкой кишки у них характеризовались большим полиморфизмом.

Выводы. Анализ приведенных выше данных позволяет сделать вывод, что при сахарном диабете на фоне гиперпродукции активных форм кислорода структурные изменения стенки тонкого кишечника белых крыс характеризуются преобладанием дистрофических процессов, которые можно считать морфологическим отражением энтеропатии. У животных с хроническим энтероколитом высокие концентрации фактора некроза опухолей-альфа обуславливают морфологическую картину воспаления. При хроническом энтероколите на фоне стрептозотцинового диабета наблюдается сочетание признаков энтеропатии и энтерита с максимальными значениями показателей активных форм кислорода и фактора некроза опухолей-альфа, при этом степень выраженности патологических изменений была выше, чем при изолированном моделировании указанных патологических состояний.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: хронический энтероколит; стрептозотциновый диабет; морфологические изменения, активные формы кислорода; фактор некроза опухолей-альфа; эксперимент.

STATE OF THE SMALL INTESTINE AT CHRONIC ENTEROCOLITIS COMBINED WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES IN RATS: PATHOBIOCHEMICAL DATA

©N. V. Lisnianska¹, M. I. Marushchak¹, L. M. Holovatiuk², Yu. M. Orel¹

¹I. Horbachevsky Ternopil State Medical University

²Taras Shevchenko Kremenets Regional Humanitarian Pedagogical Academy

SUMMARY. The aim of our study was to establish the morphological changes of the small intestine wall of animals with diabetes mellitus, chronic enterocolitis and their combination, and to justify the mechanism of their development.

Materials and Methods. The study was conducted on 48 white non-linear male rats in accordance with the principles of the European Convention for the Protection of Laboratories. Diabetes mellitus was modeled by a single intraperitoneal administration of streptozotocin to animals aged 2 months, (Sigma Aldrich, USA, at a dose of 60 mg/kg of body weight). Chronic enterocolitis was induced by a free access of animals to 1.0 % solution of carrageenan in drinking water for 1 month.

Results. In the histological examination of the small intestine walls of animals with diabetes were observed significant structural changes. It was noted shortening and flattening the villi of the mucous membrane, indicating their atrophy, while crypt elongation, their depth increased.

There were marked manifestations of the inflammatory process in chronic enterocolitis in rats – widespread infiltration of the mucous membrane and submucosal layer by neutrophilic leukocytes with admixture of lymphocytes, histiocytes, eosinophils.

Experimental animals with chronic enterocolitis on the background of diabetes suffered from a complex pathogenic effect of hyperglycemia and carrageenan, therefore, structural-functional changes of the small intestine were characterized by a large polymorphism.

Conclusions. The analysis of the data gives possibility to conclude that in diabetes mellitus against hyperproduction

Огляди літератури, оригінальні дослідження, погляд на проблему

of free oxygen radicals, structural changes in the small intestine wall of white rats are characterized by the prevalence of dystrophic processes, which can be considered like morphological reflection of enteropathy. In animals with chronic enterocolitis, high concentrations of the tumor necrosis factor determine the morphological picture of inflammation. In chronic enterocolitis combined with diabetes, there is a combination of signs of enteropathy and enteritis with the maximum values of the indicators of free oxygen radicals and tumor necrosis factor alpha and the degree of severity of pathological changes was higher than in the isolated models of these pathological states.

KEY WORDS: chronic enterocolitis; streptozotocin diabetes; morphological changes; free oxygen radicals; tumor necrosis factor alpha; experiment.

Отримано 10.08.2017