

УДК 616.37-008.-092.9-092:612.345:61:577.12

<https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/11>

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ГИПЕРГЛИКЕМИИ ПИЩЕВЫМ САХАРОМ

©**Шидаков Ю. Х.-М.**, SPIN-код: 9677-9338, академик и вице-президент Международной академии традиционной и экспериментальной медицины при Минздраве Кыргызской Республики, канд. мед. наук, Кыргызско-Российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан, yhidakov@mail.ru

©**Шарова Е. В.**, ORCID: 0000-0003-4302-0055, SPIN-код: 3711-2020, канд. биол. наук, Кыргызско-Российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан, shevkg@mail.ru

©**Абдумаликова И. А.**, SPIN-код: 8262-6197, канд. мед. наук, Кыргызско-Российский славянский университет, г. Бишкек, Кыргызстан, speleolog53@mail.ru

MORPHOFUNCTIONAL CHARACTERISTIC OF RAT PANCREAS IN EXPERIMENTAL HYPERGLYCEMIA USING FOOD SUGAR

©**Shidakov Yu.**, SPIN-code: 9677-9338, Academician and Vice-President of the International Academy of Traditional and Experimental Medicine at the Ministry of Health of the Kyrgyz Republic, M.D., Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan, yhidakov@mail.ru

©**Sharova E.**, ORCID: 0000-0003-4302-0055, SPIN-code: 3711-2020, Ph.D., Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan, shevkg@mail.ru

©**Abdumalikova I.**, SPIN-code: 8262-6197, M.D., Kyrgyz-Russian Slavic University, Bishkek, Kyrgyzstan, speleolog53@mail.ru

Аннотация. Экспериментальное моделирование сахарного диабета, вызванное воздействием аллоксана, стрептозотоцина, дитизона в различной дозировке и кратности введения не совсем эквивалентно по этиопатогенетическим механизмам развитию данной патологии у человека. Большой интерес представляют диет-индуцированное моделирование патологического процесса. Одним из самых важных и доступных донаторов глюкозы является пищевой сахар (сахароза). С целью изучения развития сахарного диабета у крыс пищевым сахаром, были сформированы 2 группы животных: контрольную (стандартный корм) и опытную (пищевой сахар, 30 г), у которых через 2 недели взяли кровь для биохимических исследований, а через месяц провели отбор гистологических препаратов поджелудочной железы. При систематическом приеме избыточного количества пищевого сахара через 2 недели произошел рост глюкозы в крови на 25%, в то же время уровень холестерина повысился в 3 раза. Через месяц исследования наблюдается углеводная дистрофия поджелудочной железы, сочетающаяся с вакуольной дистрофией органа и развитием очагов некроза и склероза. Кормление крыс в течение месяца пищевым сахаром может служить экспериментальной моделью углеводной дистрофии поджелудочной железы.

Abstract. Experimental modeling of diabetes mellitus, caused by exposure to alloxan, streptozotocin, dithizone in various dosages and the frequency of administration, is not entirely equivalent in etiopathogenetic mechanisms to the development of this pathology in humans. Of great interest are diet-induced modeling of the pathological process. One of the most important and affordable glucose donors is food sugar (sucrose). In order to study the development of diabetes mellitus in rats with food sugar, 2 groups of animals were formed: control (standard food) and



experimental (food sugar), which were taken blood for biochemical studies after 2 weeks, and a month later histological preparations of the pancreas were selected. With the systematic intake of excessive amounts of edible sugar, after 2 weeks there was an increase in blood glucose by 25%, while at the same time, cholesterol increased by 3 times. After a month of research, carbohydrate degeneration of the pancreas is observed, combined with vacuole organ dystrophy and the development of foci of necrosis and sclerosis. Feeding rats for a month with food sugar can serve as an experimental model of carbohydrate pancreatic dystrophy.

Ключевые слова: поджелудочная железа, сахарный диабет, морфология, апоптоз, некроз, гипергликемия, холестерин.

Keywords: pancreas, diabetes mellitus, morphology, apoptosis, necrosis, hyperglycemia, cholesterol.

Введение

Изучению состояния поджелудочной железы (ПЖ) при экспериментальных диабетах посвящено большое количество морфологических исследований [1–7].

Экспериментальное химическое моделирование сахарного диабета обычно вызывается воздействием аллоксана, стрептозотоцина, дитизона в различной дозировке и кратности введения [2, с. 13; 6, с. 46–49]. Механизм действия этих веществ заключается в деструкции β -клеток островков Лангерганса. При использовании аллоксан-стрептозотоциновых моделей, как правило, формируется СД 1 или смешанного типа. При аллоксан-индуцированном диабете Г. Н. Снигур с соавторами выявили некроз β -эндокриноцитов [4, с. 109]. Развитие стрептозотин-индуцированного диабета сопровождается как «некробиотическими процессами, так и апоптозом β -клеток островков Лангерганса разной выраженности» [4, с. 109]. В большинстве случаев в основе этих методов лежит острое разрушение или значительные метаболические нарушения β -клеток островков поджелудочной железы.

Гораздо больший интерес представляют диет-индуцированное моделирование патологического процесса. В естественной среде, чаще всего, развитие сахарного диабета 2 типа вызывается хроническим избытком углеводного питания. Эндокринологи значительную роль в развитии сахарного диабета 2 типа отводят простым углеводам, поставляющим значительные количества глюкозы в процессе их распада при переваривании в ЖКТ. Одним из самых важных и доступных донаторов глюкозы является пищевой сахар (сахароза), который в эволюционном процессе развития жизни стал повсеместно использоваться человеком в недалеком прошлом.

Избыток сахара вызывает нарушение углеводного обмена и развитие гипергликемии, способной инициировать биохимические и структурные изменения, характерные для СД 2 типа. Гипергликемия стимулирует уровень секреторной активности бета-клеток, приводя к истощению продукции инсулина, индуцирует процессы гликозилирования протеинов и липидов [2, с. 8; 8, с. 23; 9]. В результате нарушений углеводного обмена в клетках поджелудочной железы развиваются изменения липидного и белкового метаболизма. Повышение уровня глюкозы в крови усиливает инсулинорезистентность и приводит к снижению чувствительности β -клеток, вызывая нарушение секреции инсулина. Развивается порочный круг: повышение уровня глюкозы усиливает инсулинорезистентность, что способствует развитию еще более выраженной гипергликемии [10, с. 34; 11–14]. Гипергликемия сопровождается активацией процессов перекисного окисления, которые

приводят к избыточному образованию свободных радикалов, оказывающих цитотоксическое действие на клетки и ткани [2, с. 8].

Модель внутрибрюшинного введения глюкозы характеризуется отсутствием прямого повреждения островков Лангерганса поджелудочной железы, однако при высоких дозах внутрибрюшинного введения глюкозы вызывает расстройство водно-электролитного баланса, развитие обезвоживания и появление кристаллурии и камнеобразования в почках [2, с. 13–14].

Всасывание глюкозы из ЖКТ приводит к наибольшей стимуляции В-клеток и высвобождению инсулина, чем при поступлении глюкозы в кровь, минуя желудочно-кишечный тракт, что способствует созданию более продолжительной гипергликемии. Мы индуцировали гипергликемию у крыс путем естественного ежедневного перорального введения глюкозы несбалансированным углеводным рационом питания преимущественно сахаром в течение месяца.

Цель исследования: Изучить характер биохимических и структурных изменений поджелудочной железы крыс при несбалансированной углеводной диете пищевым сахаром.

Материалы и методы исследования

Работа выполнена на 14 белых беспородных крысах–самцах, весом 180–250 г, которые составили 2 группы: первую группу (n=7) кормили углеводами (пищевым сахаром 30 г), а вторую (n=7) — стандартным кормом (контроль). Пероральный прием несбалансированной диеты с пищевым сахаром позволил нам создать стойкую гипергликемию достаточно продолжительное время без прямого повреждающего действия на β -клетки поджелудочной железы.

Через 15 дней собрали кровь и отделили сыворотку. В сыворотке крови определили уровень холестерина и глюкозы энзиматическим колориметрическим методом с использованием тест-систем Vital (Россия). Полученные результаты обработали в программе SPSS16.0, достоверность различий определяли по t-критерию Стьюдента, при $P < 0,05$. Через месяц эксперимента провели отбор гистологических образцов. Кусочки поджелудочной железы фиксировали в 10% нейтральном формалине с последующим обезвоживанием в спиртах возрастающей концентрации, заливались парафином и готовили гистологические срезы толщиной 5-7 мкм. Готовые препараты окрашивали гематоксилин-эозином и изучали под микроскопом Olympus B×40 (Япония) с одновременной фотосъемкой и описанием обнаруженных изменений.

Содержание и использование лабораторных животных при проведении исследования соответствовало международным и национальным правилам по этическому обращению с животными.

Результаты и их обсуждение.

Биохимические исследования показали рост концентрации глюкозы в крови крыс через 2 недели приема сахара на 25,7% ($P < 0,05$) в опытной группе по сравнению с контрольной, при этом содержание глюкозы через 2 недели исследования находилось в пределах физиологической нормы (Рисунок 1). Аналогичные результаты получены С. С. Целуйко с соавторами. Содержание глюкозы крови у крыс в течение двух недель эксперимента повышалось, но показатели имели значительные колебания у разных животных. Достоверный рост и стабилизация уровня глюкозы у большинства крыс авторы отмечают на 4–5 неделе эксперимента [2, с. 15].

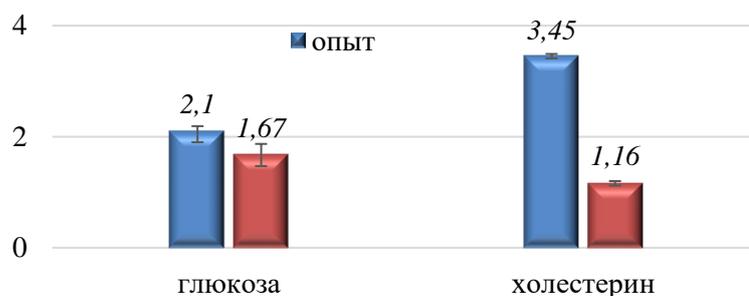


Рисунок 1. Показатели глюкозы и холестерина ($M \pm m$) у крыс при углеводной диете (сахаром).

Таким образом, к концу 2 недели эксперимента у крыс происходит вариабельное увеличение концентрации глюкозы в крови, но при этом ее уровень остается в пределах физиологической нормы. В клетках развиваются метаболические и физиологические нарушения, компенсируемые организмом. Часть избытка глюкозы используется для синтеза гликогена. Рост концентрации глюкозы индуцирует повышенную секрецию инсулина, который обеспечивает содержание глюкозы в крови в пределах нормы и стимулирует преобразование избыточной глюкозы в нейтральный жир. Цитоплазматический ацетил-КоА, образовавшийся в результате метаболизма глюкозы, служит субстратом в синтезе высших жирных кислот (ВЖК), которые упаковываются и запасаются в форме триацилглицеридов, но наиболее активно преобразуется в холестерин.

Согласно наших исследований концентрация холестерина в течение 2 недель выросла в 2,97 раза с высокой степенью достоверности ($P < 0,001$). На начальном этапе несбалансированного кормления крыс пищевым сахаром концентрация глюкозы поддерживается на физиологическом уровне благодаря ее трансформации в гликоген, триглицериды и холестерин. На стадии развития гипергликемии повышение уровня глюкозы в крови на 26,7% сопровождалось ростом концентрации холестерина в 2,97 раза.

Работы, рассматривающие структурно-функциональные особенности поджелудочной железы при нарушении углеводного обмена и толерантности к глюкозе, затрагивают, в основном, эндокринную часть железы [2–4, 7, 15].

В работе Л. А. Звенигородской и Н. Э. Хачатуряни отмечается тесная взаимосвязь эндо- и экзокринной функций поджелудочной железы ПЖ [16, с. 57]. Показано, что у больных с нарушениями эндокринной функции ПЖ отмечаются выраженные изменения внешнесекреторной функции ПЖ.

При обзорном рассмотрении гистологических препаратов поджелудочной железы крыс, находившихся в течение месяца на несбалансированном питании сахаром, мы также фиксировали изменения, как эндокринного, так и экзокринного аппаратов ПЖ (Рисунок 2).

Наблюдается увеличение размеров ацинусов экзокринной части поджелудочной железы. В этих ацинусах отмечается просветление цитоплазмы ациноцитов и перемещение их ядер к периферии. При этом наблюдается уменьшение ядер ациноцитов и их гиперхромия. В отдельных случаях ациноциты теряют свои ядра и превращаются в светлые пространства, заполненные смесью гликогена и липидов. В большинстве ацинусов не удается обнаружить центр ацинозной клетки, что может свидетельствовать об облитерации истоков протоков экзокринного аппарата поджелудочной железы. Это может быть связано с уменьшением функций ациноцитов, о чем свидетельствует уменьшение, либо полное исчезновение в их цитоплазме гранул зимогена. В конечном счете ациноциты превращаются в вакуоли, заполненные гликогеном, и напоминают структуру гликогеноза. Одновременно, в отдельных

ацинарных клетках обнаруживаются небольшие пустоты, четко ограниченные своеобразной мембраной, и картина напоминает гиалиноз ткани.

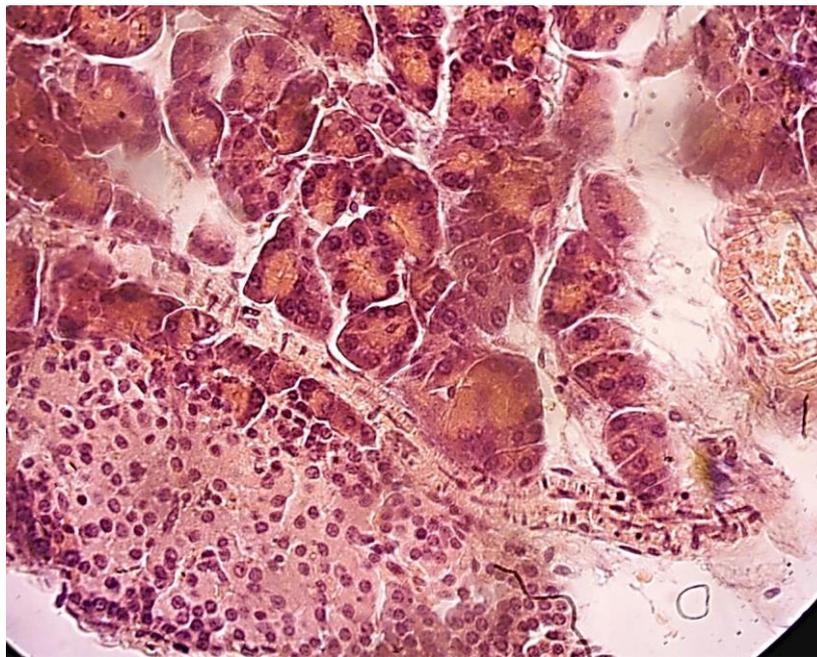


Рисунок 2. Поджелудочная железа крыс, находящихся на углеводном рационе (сахар), ув. ×400.

Характерной особенностью изменений эндокринного аппарата поджелудочной железы можно считать очаги мелких некрозов и мутного набухания со стороны эндокринного аппарата железы. Прежде всего, обращает на себя внимание резкое сокращение их количества, а также размеров в поле зрения микроскопа. Островки Лангерганса приобретают причудливую форму, подвергаются парциальному некрозу и начинают замещаться соединительной тканью (Рисунок 3). Таким образом, выраженное моделирование охватывает, как эндокринный, так и экзокринный аппарат поджелудочной железы.

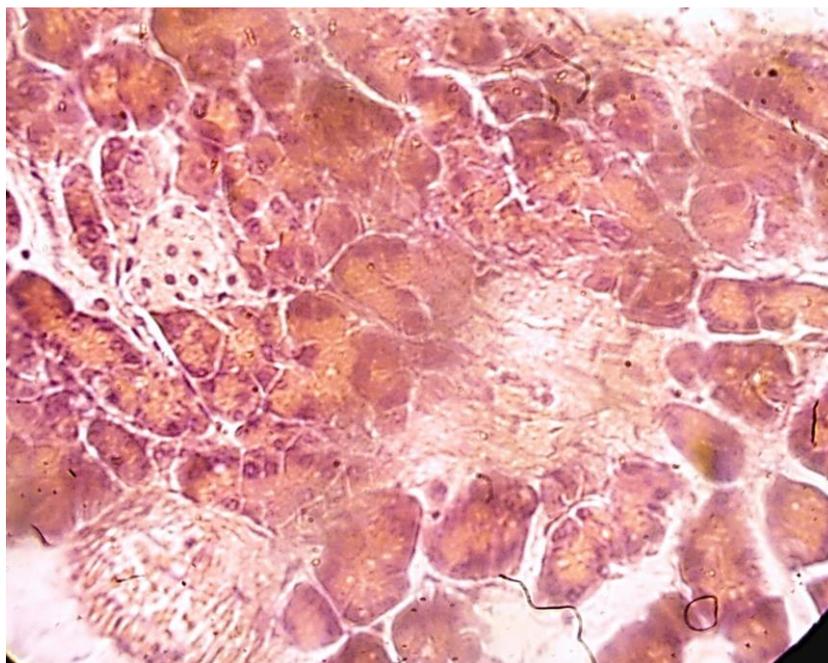


Рисунок 3. Атрофия островков Лангерганса, ув. ×400.

Наблюдаются существенные нарушения кровеносных сосудов органа, прежде всего, отмечается облитерация внутриорганных сосудов и замещение их соединительнотканными тяжами. Сохранившийся просвет сосудов наделен рыхлой стенкой, пропитанной глюкозой. Стенка сосудов выглядит набухшей, отечной, с захватом паравазального пространства.

Вывод

Кормление крыс в течение месяца пищевым сахаром вызывает изменения эндо- и экзокринного аппаратов и может служить экспериментальной моделью углеводной дистрофии поджелудочной железы.

Углеводная дистрофия поджелудочной железы сочетается с вакуольной дистрофией органа и развитием очагов некроза и склероза.

Список литературы:

1. Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Василенко Г. В. Изменение эндокринной части поджелудочной железы белых лабораторных крыс при сахарном диабете, адаптации к гипоксии и их сочетании (иммуноцитохимическое исследование) // Морфология. 1996. №1. С. 91-95.
2. Целуйко С. С., Красавина Н. П., Корнеева Л. С., Лашин С. В., Остронков В. С. Морфофункциональная характеристика поджелудочной железы и легкого при экспериментальной гипергликемии на фоне применения дигидрохверцетина. Благовещенск, 2017. 150 с.
3. Иванова В. Ф., Пузырев А. А. Структурно-функциональные изменения в поджелудочной железе белой крысы при введении глюкозы // Морфология. 2006. №1. С. 67-71.
4. Снигур Г. Л., Смирнов М. В., Шмидт М. Я., Почепцов М. П., Воронкова М. П. Сравнительные аспекты ультраструктурных изменений инсулоцитов панкреатических островков при экспериментальном диабете // Волгоградский научно-медицинский журнал. 2012. №1. С. 108-111.
5. Спасов А. А., Воронкова М. П., Снигур Г. Л., Чепляева Н. И., Чепрунова М. В. Экспериментальная модель сахарного диабета 2 типа // Биомедицина. 2011. №3. С. 12-18.
6. Самотруева М. А., Сергалиева М. У. Сахарный диабет: особенности экспериментального моделирования // Астраханский медицинский журнал. 2019. Т.14. №3. С. 45-57.
7. Никонова Л. Г. Структурно-функциональные особенности элементов поджелудочной железы у животных с различной толерантностью к глюкозе // Медицинский альманах. 2011. №5 (18). С. 160-163.
8. Древаль А. В., Мисникова И. В., Барсукова И. А. Механизмы нарушения обмена глюкозы у лиц с «предиабетом» // Ожирение и метаболизм. 2009. №4. С. 23-27.
9. Кендыш И. Н. Регуляция углеводного обмена. М.: Медицина, 1985. 271 с.
10. Аметов А. С. Инсулиносекреция и инсулинорезистентность: две стороны одной медали // Проблемы эндокринологии. 2002. Т. 48. №3. С. 31-37.
11. Балаболкин М. И., Клебанова Е. М. Роль инсулинорезистентности в патогенезе сахарного диабета типа 2 // Терапевтический архив. 2003. №1. С. 72-77.
12. Federici M., Hribal M., Perego L., Ranalli M., Caradonna Z., Perego C., Marlier L. N. et al. High glucose causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of Langerhans: a potential role for regulation of specific Bcl family genes toward an apoptotic cell death program // Diabetes. 2001. V. 50. №6. P. 1290-1301. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.6.1290>

13. Francini F., Del Zotto H., Gagliardino J. J. Effect of an acute glucose overload on islet cell morphology and secretory function in the toad // *General and comparative endocrinology*. 2001. V. 122. №2. P. 130-138. <https://doi.org/10.1006/gcen.2001.7617>

14. Faerch K., Borch-Johnsen K., Holst J. J., Vaag A. Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? // *Diabetologia*. 2009. V. 52. №9. P. 1714-1723. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1443-3>

15. Иванова В. Ф. Цитотомия многоядерных клеток эпителия в условиях эксперимента // *Морфология*. 2012. Т. 141. №1. С. 56-61.

16. Звенигородская Л. А., Хачатурян Н. Э. Функциональные и клиничко-морфологические изменения поджелудочной железы при метаболическом синдроме // *Consilium Medicum*. 2016. Т. 18. №8. С. 51-58.

References:

1. Kolesnik, Yu. M., Abramov, A. V. & Vasilenko, G. V. (1996). Change in the endocrine part of the pancreas of white laboratory rats with diabetes mellitus, adaptation to hypoxia and their joint (immunocytochemical study). *Morphology*, (1), 91-95. (in Russian).

2. Tseluyko, S. S., Krasavina, N. P., Korneeva, L. S., Lashin, S. V., & Ostronkov, V. S. (2017). Morphological and functional characteristics of the pancreas and lungs during experimental hyperglycemia with dihydroquercetin use. *Blagoveshchensk*. (in Russian).

3. Ivanova V. F., & Puzyrev A. A. (2006). Structural and functional changes in the pancreas of a white rat with glucose administration. *Morphology*, (1), 67-71. (in Russian).

4. Snigur, G. L., Smirnov, M. V., Schmidt, M. Ya., Pochepstov, M. P., & Voronkova, M. P. (2012). Comparative aspects of ultrastructural changes in pancreatic islet insulocytes in experimental diabetes. *Volgograd Scientific and Medical Journal*, (1), 108-111. (in Russian).

5. Spasov, A. A., Voronkova, M. P., Snigur, G. L., Cheplyaeva, N. I., & Cheprunova, M. V. (2011). An experimental model of type 2 diabetes mellitus. *Biomedicine*, (3), 12-18. (in Russian).

6. Samotrueva, M. A., & Sergaliev, M. U. (2019). Diabetes mellitus: features of experimental modeling. *Astrakhan Medical Journal*, 14(3), 45-57. (in Russian).

7. Nikonova, L. G. (2011). Structural and functional features of pancreatic elements in animals with glucose tolerance. *Medical Almanac*, (5), 160-163. (in Russian).

8. Dreval, A. V., Misnikova, I. V., & Barsukova, I. A. (2009). Mechanisms of impaired glucose metabolism in individuals with "prediabetes". *Obesity and metabolism*, (4), 23-27. (in Russian).

9. Kendysh, I. N. (1985). Regulation of carbohydrate metabolism. Moscow. (in Russian).

10. Ametov, A. S. (2002). Insulin secretion and insulin resistance: two sides of the same coin. *Problems of Endocrinology*, 48(3), 31-37. (in Russian).

11. Balabolkin, M. I., & Klebanova, E. M. (2003). The role of insulin resistance in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. *Therapist.archive*, (1), 72-77. (in Russian).

12. Federici, M., Hribal, M., Perego, L., Ranalli, M., Caradonna, Z., Perego, C., ... & Marlier, L. N. (2001). High glucose causes apoptosis in cultured human pancreatic islets of Langerhans: a potential role for regulation of specific Bcl family genes toward an apoptotic cell death program. *Diabetes*, 50(6), 1290-1301. <https://doi.org/10.2337/diabetes.50.6.1290>

13. Francini, F., Del Zotto, H., & Gagliardino, J. J. (2001). Effect of an acute glucose overload on islet cell morphology and secretory function in the toad. *General and comparative endocrinology*, 122(2), 130-138. <https://doi.org/10.1006/gcen.2001.7617>

14. Faerch, K., Borch-Johnsen, K., Holst, J. J., & Vaag, A. (2009). Pathophysiology and aetiology of impaired fasting glycaemia and impaired glucose tolerance: does it matter for prevention and treatment of type 2 diabetes? *Diabetologia*, 52(9), 1714-1723. <https://doi.org/10.1007/s00125-009-1443-3>

15. Ivanova, V. F. (2012). Cytotomy in Multinucleated Epithelial Cells under Experimental Conditions. *Morphology*, 141(1), 56-61. (in Russian).

16. Zvenigorodskaya, L. A., & Khachaturian, N. E. (2016). Functional, clinical and morphological transformations of the pancreas and metabolic syndrome. *Consilium Medicum*, 18(8), 51-58. (in Russian).

*Работа поступила
в редакцию 17.04.2020 г.*

*Принята к публикации
21.04.2020 г.*

Ссылка для цитирования:

Шидаков Ю. Х.-М., Шарова Е. В., Абдумаликова И. А. Морфофункциональная характеристика поджелудочной железы крыс при экспериментальной гипергликемии пищевым сахаром // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6. №5. С. 89-96. <https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/11>

Cite as (APA):

Shidakov, Yu., Sharova, E., & Abdumalikova, I. (2020). Morphofunctional Characteristic of Rat Pancreas in Experimental Hyperglycemia Using Food Sugar. *Bulletin of Science and Practice*, 6(5), 89-96. (in Russian). <https://doi.org/10.33619/2414-2948/54/11>