

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність проблеми. Проблема цукрового діабету (ЦД) надзвичайно актуальна для України. За даними Центру медичної статистики, станом на 1 січня поточного року в нашій країні загальна кількість хворих на цукровий діабет становить 1,18 млн. осіб, у тому числі 7666 дітей віком до 18 років. З усіх випадків ЦД, що виникають у дитячому та підлітковому віці, майже 90 відсотків припадає на діабет першого типу (Тронько Н.Д. та ін., 2006). Не зважаючи на величезну кількість досліджень щодо лікування і профілактики ЦД 1-го типу, рівень захворюваності і смертності продовжує зростати (Кузишин О.В. та ін., 2010). В зв'язку з цим актуальними є експериментальні дослідження, які дозволяють встановити основні патоморфологічні механізми уражень ендокринного апарату підшлункової залози при ЦД та розробляти адекватні методи фармакологічної корекції.

На даний час існує багато моделей експериментального ЦД (Колесник Ю.М. и др., 2004; von Herrath M. et al., 2009), проте саме від вибору моделі, її етіологічної і патогенетичної відповідності захворюванню людини залежать успішність не тільки теоретичної медицини, але і клінічних досліджень. Одними із таких моделей є генетично обумовлені моделі ЦД (Willcox A. et al., 2009). Проте, не зважаючи на значний внесок досліджень на генетично-модифікованих лініях тварин у розуміння механізмів патогенезу ЦД, їх роль не слід переоцінювати. Відомо, що ЦД I-го типу жорстко генетично-детермінований є лише в 6-7 % випадків, тоді як в інших випадках захворювання розвивається без суттєвої спадкової схильності (Sherry N.A. et al., 2006). Окрім того, не у всіх носіїв діабет-асоційованих алелів в подальшому розвивається діабет (Kaizer E.C. et al., 2007). Однією з найпоширеніших моделей вивчення ЦД є стрептозотоцинова. При цій моделі вивчені міжвидові та внутрішньовидові відмінності резистентності до стрептозотоцину (Колесник Ю.М. и др., 2009; Song M.Y. et al., 2009). Проте, питання вікових особливостей патоморфологічних змін панкреатичних острівців при стрептозотоциновому діабеті залишилися маловивченими.

Вище викладене визначає необхідність проведення наукових досліджень, які складають предмет даної роботи і обґрунтовують її актуальність.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота виконана відповідно до плану науково-дослідних робіт ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» і є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини «Морфофункціональна характеристика деяких органів та систем при цукровому діабеті в постнатальному періоді онтогенезу» (номер держреєстрації 0109U001106), яка фінансується

МОЗ України. У її виконанні автору належать отримані результати щодо вікових змін будови та кровопостачання панкреатичних островців у тварин в умовах норми та експериментального ЦД, що слугувало підґрунтям дисертації.

Мета дослідження – встановити закономірності будови та кровопостачання панкреатичних островців щурів різного віку в нормі та при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті.

Завдання дослідження:

1. Вивчити особливості структурної організації панкреатичних островців 3-х, 12-ти та 24-місячних щурів-самців у нормі.
2. Дослідити на різних рівнях особливості ангіоархітектоніки панкреатичних островців щурів різного віку в нормі.
3. Розробити спосіб моделювання стрептозотоцинового ЦД для тварин різного віку і визначити в їх крові рівень глюкози в нормі та при ЦД.
4. Встановити особливості якісних і кількісних змін у будові та кровопостачанні панкреатичних островців щурів різного віку при експериментальному ЦД.
5. Дослідити в крові щурів різного віку основні показники рівня перекисного окиснення ліпідів і активності антиоксидантної системи в нормі та при експериментальному ЦД.

Об'єкт дослідження – вікові особливості структурних змін підшлункової залози при ЦД.

Предмет дослідження – особливості будови і кровопостачання панкреатичних островців, рівень глюкози, малонового діальдегіду та активність каталази 3-х, 12-ти та 24-місячних щурів у нормі та в різні терміни розвитку стрептозотиніндукованого експериментального ЦД.

Методи дослідження: гістологічні – для з'ясування структурних змін в підшлунковій залозі при експериментальному ЦД; електронно-мікроскопічний – для встановлення ультраструктурних змін у клітинах панкреатичних островців; біохімічні – для встановлення рівня глюкози в крові та змін в антиоксидантній системі крові; морфометричний – для кількісної оцінки структурних змін у підшлунковій залозі; математичної статистики – для об'єктивізації та інформативності отриманих результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Наукове дослідження розширює та поглиблює знання про кількісний склад і особливості будови панкреатичних островців та їх кровопостачання у щурів різного віку. Враховуючи хронобіологічні закономірності морфофункціональних параметрів різних ланок гемомікроциркуляторного русла (ГМЦР) та ендокриноцитів панкреатичних островців в постнатальному періоді онтогенезу у щурів, нами вперше розроблений і запатентований метод моделювання ЦД за допомогою стрептозотину у тварин різного віку (патент № 62966). Вперше впроваджено методику до- та після експериментальної підготовки тварин (рацпропозиція №1/2585).

Вперше в динаміці морфофункціональної перебудови панкреатичних островців підшлункової залози під час розвитку стрептозотоциніндукованого діабету виділено 3 стадії: 1) виражених деструктивних змін (2-4 тиждень експерименту), 2) компенсаторно-приспосувальних процесів (4-10 тиждень експерименту), 3) декомпенсації (8-10 тиждень експерименту). Доведено, що такі зміни ендокриноцитів панкреатичних островців у тварин різного віку характеризуються хронологічною дисперсією, тобто виникають у різні терміни після моделювання ЦД, зокрема, у 3-місячних тварин 3-ї стадії не виявлено.

Якісні і кількісні зміни ендокриноцитів панкреатичних островців в процесі розвитку ЦД супроводжуються збільшенням у крові рівня глюкози. Вперше встановлений взаємозв'язок між загальною кількістю В-клітин та періодом розвитку стрептозотоцинового ЦД, який є зворотнім, тобто із збільшенням тривалості ЦД кількість В-клітин зменшується. Проте, слід зазначити, що вірогідним такий зв'язок є тільки для щурів 12-ти і 24-місячного віку ($p < 0,01$). Новими є дані про кількісні та якісні зміни різних ланок ГМЦР панкреатичних островців щурів різного віку. Вперше досліджено зміни у антиоксидантній системі крові у процесі розвитку експериментального ЦД у тварин різного віку.

Практичне значення отриманих результатів. Результати дослідження є теоретичною базою для розуміння морфологічних основ патогенезу ЦД у віковому аспекті. Отримані нові наукові результати можуть використовуватися при обґрунтуванні вибору тактики лікування хворих різного віку. Розширено розуміння реакції ендокриноцитів і ланок ГМЦР при формуванні компенсаторно-приспосувальних змін у панкреатичних островцях на введення стрептозотоцину в залежності від віку тварин.

Викладені в дисертації теоретичні дані впроваджені в навчальний процес і науково-дослідну роботу кафедр нормальної анатомії, гістології, цитології та ембріології, оперативної хірургії та топографічної анатомії, ендокринології, патологічної фізіології, патологічної анатомії ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет»; нормальної анатомії Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького; анатомії людини Дніпропетровської державної медичної академії; анатомії людини Донецького національного медичного університету ім. М. Горького; анатомії людини Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; анатомії людини ДЗ «Луганський державний медичний університет»; анатомії людини Буковинського державного медичного університету; анатомії людини Кримського державного медичного університету ім. С.І. Георгієвського; анатомії людини медичного інституту СумДУ; анатомії людини Запорізького державного медичного університету; анатомії людини ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського»; анатомії людини та гістології медичного факультету Ужгородського національного університету.

Отримані результати знайшли своє відображення в інформаційному листі № 197-2012 «Морфологічні критерії уражень різних органів та систем при експериментальному цукровому діабеті»

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведено аналіз літературних джерел із даної проблеми, здійснено патентно-інформаційний пошук, визначено мету і завдання. Самостійно виконано експериментальне дослідження – проведено статистичну обробку отриманих цифрових даних, оформлено розділи дисертації. Висновки та практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником. Підготовка до друку наукових праць проведена здобувачем особисто. У наукових працях, що опубліковані в співавторстві, участь здобувача є визначальною.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи доповідались на: Міжнародній науковій конференції студентів та молодих вчених «Молодь - медицині майбутнього» (Одеса, 2008 р.); науково-практичній конференції «Актуальні проблеми функціональної морфології та інтегративної антропології» (Вінниця, 2009 р.); «Прикладні аспекти морфології» (Вінниця, 2009 р.); «Прикладні аспекти морфології», присвяченій пам'яті професора Б.В. Шутки (Івано-Франківськ, 2010 р.); 78-ій, 79-ій, 80-ій міжвузівській науковій конференції студентів та молодих вчених «Працюємо, творимо, презентуємо» (Івано-Франківськ, 2009-2011 р.р.).

Публікації. За темою дисертації опубліковано 22 наукові роботи, з яких 7 статей у фахових наукових виданнях (із них 3 – одноосібно), 13 робіт – у матеріалах наукових конгресів і конференцій, отримано один патент України на корисну модель та одне свідоцтво на раціоналізаторську пропозицію.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 183 сторінках (150 сторінок основного тексту) і складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, двох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел, який включає 303 найменування (з них 152 кирилицею, 151 латиницею). Дисертація ілюстрована 66 рисунками та 14 таблицями.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Для дослідження використали 180 білих щурів-самців лінії Wistar 3-х, 12-ти, та 24-місячного віку. Для проведення експерименту тварин було поділено на дві групи: перша – інтактна (45 тварин), друга – експериментальна (135 тварин), у яких моделювали експериментальний ЦД із дослідженням ланок ГМЦР та структури панкреатичних островців на 2-й, 4-й, 6-й, 8-й та 10-й тиждень експерименту, із них 45 тварин послужили контролем. Моделювання експериментального ЦД здійснювали одноразовим внут-

рішньоочередивним введенням стрептозотоцину фірми "SIGMA Chemical" США, який готували на 0,1 М цитратному буфері з рН 4,5 у різних дозах для тварин різного віку (патент на корисну модель № 62966). При цьому ми спостерігали поступове вірогідне зростання рівня глюкози, який визначали у краплі крові з хвостової вени за допомогою тест-смужок на глюкометрі фірми "Ассус-Сес" (Німеччина). Контрольній групі тварин вводили 0,1 М цитратний буфер з рН 4,5 у відповідних дозах. Всі експерименти виконували у повній відповідності до вимог комісії з біоетики ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (протокол № 57/11 від 18 жовтня 2011 р.) та закону України про захист тварин від жорстокого поводження від 15 грудня 2009 року № 1759-VI.

При гістологічному дослідженні парафінові зрізи товщиною 6,0-8,0 мкм забарвлювали гематоксиліном і еозином. Напівтонкі зрізи забарвлювали свіжо-приготовленим і двічі відфільтрованим 0,1 % розчином толуїдинового синього.

Кровоносні судини ін'єкували хлороформно-ефірною сумішшю паризької синьої. Внутрішньоорганне кровоносне русло підшлункової залози вивчали на просвітлених зрізах, отриманих за допомогою заморожуючого мікротома. Для біохімічних досліджень забирали 3 мл крові від кожної тварини.

Ультраструктурні особливості панкреатичних острівців вивчали за допомогою електронного мікроскопа ПЭМ-125 К з прискорюючою напругою 75 кВ. Мікрофотографування препаратів здійснювали на тринокулярному мікроскопі МС 300 (ТХР) з підключеною Digital camera for microscope DCM 900 за допомогою програмного забезпечення Scope Photo.

Морфометричне дослідження проводили на гістологічних препаратах за допомогою програми "Bio Vision 4" в автоматичному або ручному режимі із врахуванням збільшень об'єктів. Зміни параметрів структури і кількості на кожному етапі дослідження аналізували в 50 полях зору і визначали число панкреатичних острівців на 1 мм² та їх площу, загальну кількість клітин на площі 0,1 мм² панкреатичних острівців, абсолютну і відносну кількість А-, В-, РР- і Д-клітин на площі 0,1 мм² панкреатичних острівців, діаметри просвіту ланок ГМЦР, кількість судин на 0,1 мм² панкреатичних острівців.

Активність каталази в крові визначали за А.Н. Бахом та І.С. Зубковою (1979 р.), а рівень малонового діальдегіду за допомогою продуктів перекисного окислення ліпідів у реакції з тіобарбітуровою кислотою (модифікація Е.П. Коробейникової, 1989р.).

Використовували наступні методи статистичного аналізу: перевірка нормальності розподілу кількісних ознак з використанням показника Колмогорова-Смірнова з поправкою Ліллієфорса і критерію Шапіро-Уїлка, а також за допомогою гістограми з лінією очікування нормальної функції розподілу. Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою статистичного пакету Stat.Soft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 6. Використовували параметричні (кри-

терій Стьюдента) та непараметричні методи дослідження (критерій Манна-Уїтні, коефіцієнт рангової кореляції Спірмена).

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що в 3-місячних тварин кількість панкреатичних островців складає $13,58 \pm 0,42$, а середнє значення площі островця становить 6752 ± 586 мкм². З віком кількість панкреатичних островців зменшується, проте площа їх збільшується, так у 12-місячних щурів їх кількість складає $12,24 \pm 0,58$ ($p < 0,05$), а площа становить 8136 ± 827 мкм² ($p < 0,05$), у 24-місячних відповідно $9,981 \pm 0,352$ мкм² ($p < 0,05$) та 11868 ± 658 мкм² ($p < 0,05$). Більшу частину островців складають В-клітини, які розташовуються в їх центрі навколо капілярів вісцерального типу, тоді як А-, Д-, РР-клітини наявні в периферійних відділах островців. Відсоткове співвідношення В:А:РР:Д клітин у 3-місячних тварин 69,4:25:5,1:0,5 %, у 12-місячних – 78,1:12,4:4,8:4,7 %, у 24-місячних – 72,5:14,25:7,9:5,35 %. Таким чином, зростання площі островців відбувається за рахунок збільшення кількості В-клітин, при цьому число А-клітин зменшується у 1,75 рази ($p < 0,01$). Подібна вікова перебудова панкреатичних островців у людини описана у роботах інших дослідників (Тихоновская М.А., 2004; Ludwiga В. et al., 2010).

Основною класифікаційною ознакою ендокринних клітин є ультраструктура секреторних гранул (СГ) та особливості внутрішньоклітинної організації, яка, в порівнянні з екзокринними клітинами, характеризується слабким розвитком гранулярної ендоплазматичної сітки (ГЕС), наявністю невеликих овальної форми мітохондрій з щільним матриксом. Цитоплазма В-клітини має підвищену електронно-оптичну щільність та містить дифузно розміщені СГ В-типу діаметром $336,4 \pm 26,8$ нм з матриксом помірної осміофільності оточеним мембраною та широким світлим підмембранним обідком. Цитоплазма А-клітин є помірної електронно-оптичної щільності та містить СГ А-типу. Останні мають менший діаметр, ніж СГ В-типу ($214,6 \pm 17,9$ нм), значно осміофільніший матрикс оточений мембраною, під якою наявний вузький світлий обідок. Округлої форми Д-клітини містять світлу цитоплазму, округлі мітохондрії та СГ Д-типу. Останні складаються із матриксу помірної електронно-оптичної щільності, який безпосередньо контактує з оточуючою мембраною, їх діаметр – $402,8 \pm 39,2$ нм. Поодинокі невеликі РР клітини мають полігональну форму, містять у цитоплазмі дрібні СГ ($83,67 \pm 39,24$ нм) з матриксом різної електронно-оптичної щільності. Нами та іншими дослідниками (Wang Z. et al., 2009) виділено дві фази секреторного циклу А- і В-клітин: гранулярну – це накопичення секрету та агранулярну – фаза виділення секрету, які залежать від кількісного вмісту в них СГ та ступеня розвитку білок-синтезуючого апарату.

Кровопостачання панкреатичних островців у тварин різного віку здійснюється із спільних з екзокринною частиною джерел. Артеріоли беруть початок від артерій і розташовуються в прошарках сполучної тканини навколо остров-

ців. Розгалужуючись, вони утворюють прекапіляри, які формують відкриті і закриті петлі, що оточують острівці і дають початок капілярам. Останні відносяться до вісцерального типу і вистилаються ендотеліоцитами, які лежать на базальній мембрані та мають цитоплазму з фенестрами. До капілярів прилягають В-клітини, що містять велику кількість СГ В-типу. Плазмолема ендокриноцитів утворює багаточисленні мікрровирости, за рахунок яких збільшується площа їх контакту з капілярами.

Капіляри формують посткапіляри діаметром $13,42 \pm 0,11$ мкм, які проходять поміж ендокриноцитів і утворюють венули діаметр яких $34,21 \pm 1,66$ мкм, що розташовуються поряд з артеріолами навколо панкреатичних острівців. Периваскулярно визначаються колагенові волокна, фібробласти, макрофаги і поодинокі плазматичні клітини.

Вивчення ГМЦР панкреатичних острівців показало, що у щурів 12-місячного віку кількість гемокапілярів на площі $0,1 \text{ мм}^2$ панкреатичного острівця є у 3,3 рази ($p < 0,001$) більшою за відповідний показник у 3-місячних тварин. У просвіті переважної більшості капілярів визначаються формені елементи крові. На фоні збільшення кількості капілярів зменшується діаметр їх просвіту з $11,82 \pm 0,21$ мкм до $9,112 \pm 0,221$ мкм ($p < 0,05$). Аналогічна тенденція до зменшення середніх значень діаметрів визначається для всіх ланок ГМЦР, окрім венул, діаметр яких статистично значуще не відрізняється від аналогічного показника в тварин 3-місячного віку.

В ГМЦР щурів 24-місячного віку спостерігається зменшення діаметру просвіту капілярів до $4,882 \pm 0,522$ мкм ($p < 0,05$), артеріол до $20,51 \pm 0,29$ мкм ($p < 0,05$), прекапілярів до $9,221 \pm 0,152$ мкм ($p < 0,05$), венул до $32,61 \pm 0,40$ мкм ($p < 0,05$), окрім діаметру посткапілярів, який статистично значуще не відрізняється від значення у щурів 12-місячного віку, але є меншим, ніж у тварин 3-місячного віку. Середня кількість гемокапілярів на площі $0,1 \text{ мм}^2$ панкреатичних острівців щурів 24-місячного віку вірогідно зменшується до $5,251 \pm 0,232$ ($p < 0,05$) порівняно із аналогічним значенням у 12-місячних тварин, але є більшою за такий показник у 3-місячних щурів ($p < 0,05$). Встановлений статистично значущий прямий зв'язок між площею панкреатичних острівців та кількістю капілярів на площі $0,1 \text{ мм}^2$ у 3-х і 24-місячних щурів ($r_s = 0,91$, $p < 0,05$), а у 12-місячних тварин такий зв'язок є недостовірним ($r_s = 0,52$, $p > 0,05$).

На 14 добу після введення стрептозотоцину в 12-місячних тварин кількість панкреатичних острівців зменшується у 8,5 рази ($p < 0,05$) (рис. 1), а ті, що залишилися, мають малу площу ($4519 \pm 436 \text{ мкм}^2$, $p < 0,05$), рівень глюкози підвищується до $13,61 \pm 1,57$ ммоль/л, що в 2,2 рази вище порівняно з контролем ($p < 0,01$). Кількість В-клітин зменшується у 2 рази ($p < 0,05$) (рис. 2), натомість зростає кількість А-клітин до $17,92 \pm 0,34$ ($p < 0,001$).

У цитоплазмі В-клітин виявляються вакуолі, каріолізис, руйнування цистерн ГЕС, деструктивні зміни мітохондрій, зменшується кількість СГ В-типу. Навколо таких клітин спостерігається збільшення числа макрофагів, у цитоплазмі яких наявні залишки зруйнованих ендокринних клітин. Більшість А-клітин знаходяться в агранулярній фазі, яка супроводжується гіперплазією цистерн ГЕС та гіпертрофією апарату Гольджі. Проте зустрічаються клітини, цитоплазма яких містить велику кількість СГ. Такі клітини безпосередньо контактують з капілярами. В організації РР- і Д-клітин зміни були незначні.

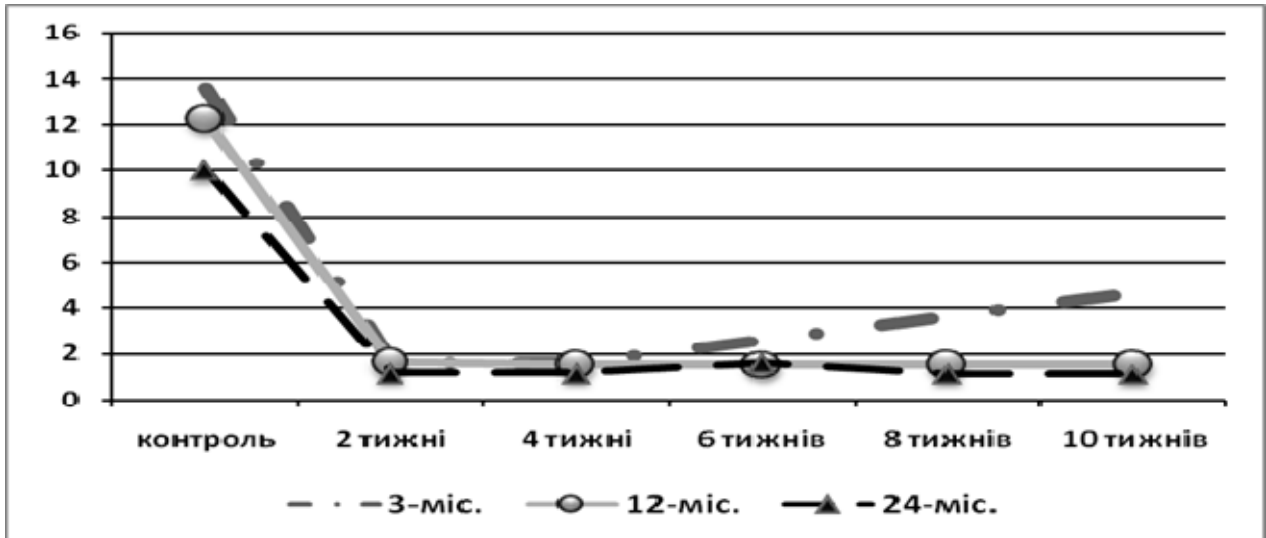


Рис. 1. Динаміка кількості панкреатичних острівців щурів різного віку впродовж розвитку стрептозотоцинового ЦД.

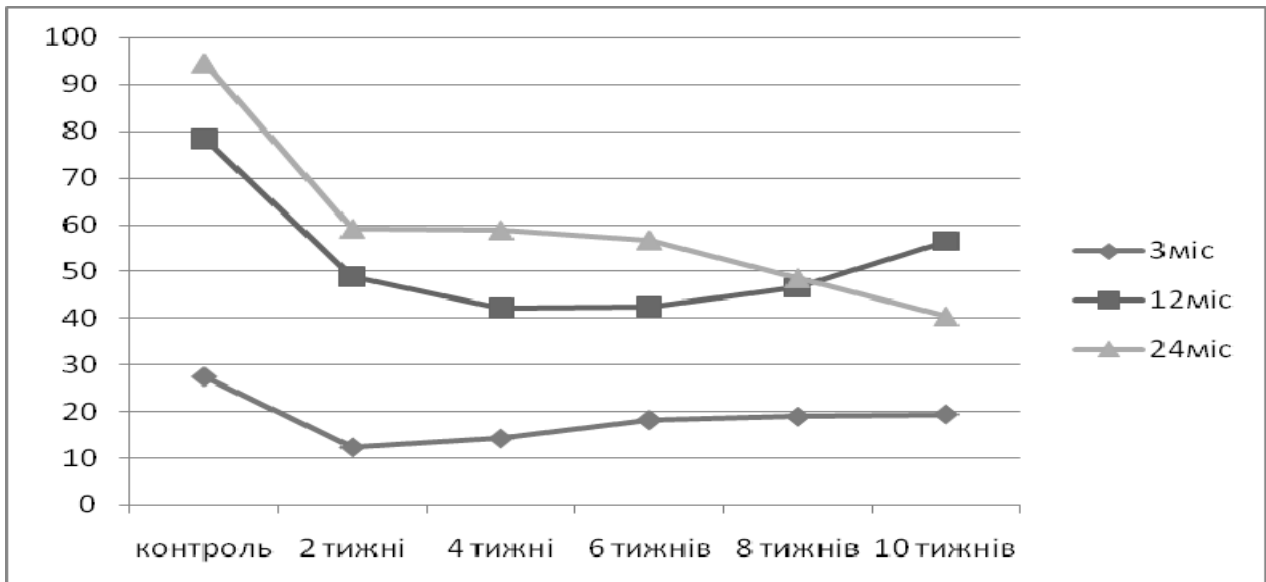


Рис. 2. Динаміка кількості В-клітин панкреатичних острівців щурів різного віку впродовж розвитку стрептозотоцинового ЦД.

Через 4 тижні від початку моделювання експериментального ЦД загальна кількість клітин у складі панкреатичних острівців ще більше зменшується порів-

няно з попереднім терміном спостереження, в основному за рахунок В-клітин ($p < 0,01$). Їх ультраструктура не відрізняється від такої у попередньому терміні, за винятком помітного зменшення кількості СГ. Кількість панкреатичних острівців та їх площа статистично значуще не відрізняються від попереднього терміну спостереження (див. рис. 1). У цитоплазмі окремих А-клітин виявляються поодинокі не характерні для цих клітин СГ. Вони утворені електронно-щільним матриксом, оточеним мембраною, під якою міститься широкий світлий обідок, тому вони нагадують секреторні гранули В-типу. У цей термін зростає кількість РР-клітин до $6,211 \pm 0,122$ ($p < 0,05$), а їх ультраструктура є характерною для такої у контрольних тварин.

На нашу думку, таке зростання РР-клітин забезпечує ультраструктурну перебудову окремих А-клітин, які починають продукувати секреторний матеріал характерний для В-клітин, що необхідно для забезпечення потреб організму у мінімальних дозах інсуліну.

Через 6 тижнів від початку моделювання ЦД загальна кількість ендокриноцитів у складі панкреатичних острівців є на 22 % ($p < 0,001$) меншою за відповідний показник контрольних тварин. Кількість В-клітин порівняно з попереднім терміном не змінюється. За електронною щільністю цитоплазми серед них визначаються 2 типи – світлі і темні. Світлі В-клітини є типовими ендокринними клітинами, а темні мають СГ А- і В-типу. Такі клітини виявляються в периферійних відділах панкреатичних острівців, які є типовим місцем локалізації А-клітин. Кількість останніх в порівнянні з попереднім терміном практично не змінюється. Електронно-мікроскопічно у них виявляється велика кількість СГ А- і В-типу.

Через 8 тижнів від початку моделювання стрептозотоцинового ЦД серед В-клітин переважають темні клітини, більшість органел яких є деструктивно зміненими (фрагментація цистерн ГЕС, дезорганізація крист мітохондрій). У їх цитоплазмі зменшується кількість СГ, спостерігаються вакуолі середнього і великого розмірів. У А-клітинах відмічається велика кількість лізосом, які містять СГ А-типу, що знаходяться на різних стадіях розвитку. Аналогічні явища спостерігались і іншими дослідниками (Fellous T.G. et al., 2007; Nir T. et al., 2007) при ЦД 1-го типу, які вважають, що лізосоми знищують надлишок глюкагону в умовах хронічної гіперглікемії.

На 10 тиждень експерименту число В-клітин статистично значуще зростає у порівнянні з попереднім терміном ($p < 0,001$) (див. рис. 2), збільшується і площа панкреатичних острівців до 5544 ± 469 мкм² ($p < 0,05$). Кількість А-клітин збільшується у порівнянні з попереднім терміном ($p < 0,001$) і на 27 % перевищує таку кількість в тварин контрольної групи ($p < 0,001$). Ультраструктурно всі різновиди клітин панкреатичних острівців не відрізняються від їх будови у попередньому терміні. На противагу нашим даним, при алоксановому діабеті

(Szkudelski T., 2001) у статевозрілих щурів-самців із 45 доби експерименту спостерігаються ознаки регенерації острівців, які проявляються високим відсотком В-клітин, проте питомий об'єм панкреатичних острівців не змінюється.

У 3-місячних тварин на 14 добу перебігу експериментального ЦД кількість панкреатичних острівців і їх площа статистично значуще зменшуються і складають відповідно $1,612 \pm 0,212$ ($p < 0,001$) і 3751 ± 354 мкм² ($p < 0,01$). Зменшення загальної кількості клітин у панкреатичних острівцях є більш значним у порівнянні з 12-місячними тваринами. Така ж тенденція характерна і для В-клітин ($p < 0,001$), тоді як кількість А- і РР-клітин зростає відповідно на 50 % ($p < 0,01$) і 13 % ($p < 0,001$), при цьому рівень глюкози у крові зростає до $16,61 \pm 0,36$ ммоль/л ($p < 0,01$). Електронномікроскопічною особливістю В-клітин панкреатичних острівців щурів цієї вікової групи є їх диференціація на світлі і темні в залежності від електронно-оптичної щільності цитоплазми, тоді як у статевозрілих щурів-самців темні клітини з'являлися на 6-му тижні експерименту.

У цей термін у панкреатичних острівцях 24-місячних щурів кількість ендокриноцитів зменшується до $82,62 \pm 1,54$ ($p < 0,05$) за рахунок А- і В-клітин, рівень глюкози зростає до $12,01 \pm 0,81$ ммоль/л ($p < 0,01$). Кількість панкреатичних острівців порівняно з попереднім терміном спостереження не змінюється (див. рис. 1), а їх площа є меншою і становить 4735 ± 352 мкм² ($p < 0,05$). Спостерігається поліморфізм СГ у В-клітинах: різною є оптична щільність їх матриксу, багато з них є порожніми, визначаються ділянки злиття СГ, більшість СГ розташовується в цитоплазмі хаотично, а їх скупчення на судинному полюсі клітини відсутні.

На 4 тиждень експериментального ЦД у 3-місячних тварин кількість В-клітин збільшується на 11 % порівняно з попереднім терміном ($p < 0,01$), а число РР-клітин сягає максимуму за весь термін спостереження. В складі ацинусів виявляються типові В-клітини, які мають морфологічні ознаки ендокриноцитів та містять СГ В-типу. На нашу думку, їх активація в умовах підвищеного функціонального навантаження або при патологічних станах дозволяє підвищити компенсаторні можливості ендокринного апарату залози за рахунок перепрофілювання секреторного процесу в ендокринних клітинах для забезпечення фізіологічних потреб організму в інсуліні. Такі зміни були виявлені деякими авторами (Тумшевиц О.Н. и др., 2007; Okuno M. et al., 2007) при алоксановому діабеті. Вони стверджують, що екзокринні клітини підшлункової залози набувають здатності до секреції інсуліну. Такі ж самі зміни у екзокринній частині залози і в протоках спостерігали й інші автори, що вивчали стан підшлункової залози при постійній гіперглікемії, яку моделювали тривалим внутрішньовенним введенням глюкози (Leloup C. et al., 2009; Zhao Z. et al., 2009).

У даний термін спостереження загальна кількість ендокриноцитів у складі панкреатичних острівців щурів 24-місячного віку зменшується за рахунок В-

і А-клітин ($p < 0,05$). Проте, на ультраструктурному рівні їх важко класифікувати лише за структурними ознаками СГ, тому що в їх цитоплазмі містяться гранули як А-, так і В-типу. Чітко диференціюються світлі і темні В-клітини.

На 6-му тижні експерименту в 3-місячних щурів кількість панкреатичних острівців та їх площа зростає відповідно до $2,582 \pm 0,211$ мкм² ($p < 0,05$) і 4654 ± 387 мкм² ($p < 0,01$). Число В-клітин збільшується на 8 % ($p < 0,001$) порівняно з попереднім терміном спостереження, але є на 14 % ($p < 0,001$) меншим, ніж у тварин контрольної групи. Поміж світлими В-клітинами, які складають більшість, зустрічаються поодинокі темні, що за будовою СГ подібні на них, але ядро їх має фестончасту форму, а перинуклеарна зона не визначається.

У 24-місячних тварин кількість панкреатичних острівців, їх площа та клітинний склад майже не змінюються порівняно з попереднім терміном спостереження.

На 8 тиждень моделювання експериментального ЦД зміни клітин панкреатичних острівців 3-місячних щурів аналогічні 12-місячним тваринам, загальна кількість ендокриноцитів, як і число клітин окремих типів, порівняно з попереднім терміном, суттєво не змінюється. Кількість панкреатичних острівців та їх площа порівняно з попереднім терміном продовжують зростати і становлять $3,641 \pm 0,217$ ($p < 0,05$) та 5563 ± 476 мкм² ($p < 0,001$). Ультраструктура В-клітин подібна до норми. Серед ендокриноцитів більшість А-клітин мають морфологічну будову, яка відповідає такій у контрольних тварин.

У 24-місячних тварин на даний термін спостереження загальна кількість ендокриноцитів панкреатичних острівців, як і число В-клітин, зменшується ($p < 0,001$). Кількість панкреатичних острівців не змінюється порівняно з попереднім терміном ($1,142 \pm 0,241$), проте площа їх зменшується до 4940 ± 386 мкм² ($p < 0,05$). На ультраструктурному рівні мембранні органели в В-клітинах зруйновані і заміщені вакуолями.

Через 10 тижнів після моделювання стрептозотоцинового ЦД спостерігається повторне зменшення кількості клітин у панкреатичних острівцях 3-місячних щурів в основному за рахунок А-клітин, натомість кількість В-клітин зростає. Кількість панкреатичних острівців і їх площа збільшуються до $4,612 \pm 0,191$ ($p < 0,05$) і 5958 ± 547 мкм² ($p < 0,001$). Ультраструктурно в існуючих В-клітинах змінюються ядра: вони мають невеликі розміри, нечіткі контури, перинуклеарний простір відсутній, велику кількість конденсованого хроматину, в якому виявляється багато дрібних вакуоль. Екструзія вмісту СГ відбувається не тільки в розширений перикапілярний простір, але й в локально розширені міжклітинні щілини. У глибині острівця визначаються окремі клітини, які важко класифікувати. Ядра їх мають округлу неправильну форму, перинуклеарний простір розширений. В цитоплазмі виявляються поодинокі мітохондрії. СГ характеризуються поліморфізмом, подекуди є ознаки їх злиття і утворення вакуо-

леподібних структур, які або не містять матриксу взагалі, або він є низької електронної щільності.

На 10 тиждень перебігу експериментального ЦД у 24-місячних тварин загальна кількість ендокриноцитів зменшується, в основному, за рахунок В-клітин (див. рис. 2). У В-клітинах визначається невелика кількість СГ як А-, так і В-типу, багато з яких не містять електронно-щільного матриксу або він електронно-світлий. Мембранні органели в цитоплазмі таких клітин відсутні, за винятком окремих фрагментів ГЕС.

Встановлений напрямок та сила зв'язку між кількістю клітин (загальною та В-клітин) у панкреатичних острівцях щурів різного віку і періодом розвитку стрептозотоцинового ЦД і виявили, що між ними є зворотній зв'язок – із збільшенням тривалості ЦД кількість клітин зменшується. Проте, слід зазначити, що статистично значущим такий зв'язок є для щурів 12 та 24-місячного віку ($p < 0,01$), тоді як у 3-місячних тварин достовірного зв'язку не встановлено.

Зміни в усіх ланках ГМЦР мали однакові тенденції у всіх вікових групах. Так, на 2-му і 4-му тижні експерименту кількість судин на площі $0,1 \text{ мм}^2$ панкреатичних острівців, просвіт артеріол, прекапілярів і капілярів зменшується.

Ультраструктурні зміни стінки судин артеріальної частини ГМЦР проявлялися значним випинанням ядровмісної зони ендотеліоцитів у просвіт судин, хроматин їх ядер конденсується на периферії, зростає кількість мікровиростів люменальної поверхні плазмолем, що створює умови для розвитку мікроклазматозу. У капілярах зростає число фенестр і пор, розширюються міжендотеліальні контакти.

На 4-му тижні експерименту визначається прямий сильний зв'язок між кількістю судин на $0,1 \text{ мм}^2$ панкреатичних острівців та їх площею: у 3-місячних тварин $r_s = 0,97$ ($p < 0,001$), у 12-місячних – $r_s = 0,90$ ($p < 0,05$), у 24-місячних – $r_s = 0,90$ ($p < 0,05$). В артеріолах спостерігаються явища проліферації і гіалінізації інтими, що призводить до стійкого звуження їх просвіту. Ряд авторів (Черданцев Д.В. и др., 2010) пов'язують це явище із зниженням рівня метаболізму в стінці судин і зменшенням оксигенації оточуючих тканин, що супроводжується оксидантним стресом. Це ж підтверджується і даними наших досліджень, а саме, із збільшенням терміну експерименту у 12-місячних та 24-місячних тварин рівень малонового диальдегіду (МДА) зростає, а активність каталази зменшується порівняно з показниками контролю, натомість у 3-місячних тварин рівень МДА та активність каталази практично не змінюються.

На ультраструктурному рівні базальна мембрана капілярів має нечіткі контури, місцями потовщується, що свідчить про посилену секрецію і проникнення в її товщу колагеноподібного білка, який не встигає структуризуватися в умовах гіпоксії (Черданцев Д.В. и др., 2010; Tomas A. et al., 2006). Таке явище є морфологічним проявом гіалінозу стінки мікросудин (Елисеєв В.Г. и др., 2004).

На 6-му тижні експерименту кількість судин на $0,1\text{мм}^2$ панкреатичних островців, порівняно з попереднім терміном, у 3-х і 12-місячних тварин не змінюється, натомість у 24-місячних щурів статистично значуще зростає до $3,012 \pm 0,282$ ($p < 0,05$). Визначається прямий сильний зв'язок між кількістю судин та площею панкреатичних островців: у 3-місячних тварин $r_s = 0,90$ ($p < 0,05$), у 12-місячних – $r_s = 0,92$ ($p < 0,001$), у 24-місячних – $r_s = 0,69$ ($p < 0,05$). Відмічено, що у цей термін експерименту просвіт артеріальної частини ГМЦР панкреатичних островців є найменшим, величина просвіту обмінної і ємнісної ланок ГМЦР у порівнянні з попереднім терміном не змінюється. В просвітах артеріол і венул визначаються еритроцитарні складжі, агрегація та адгезія тромбоцитів. Особливістю будови стінки капілярів є варіабельність товщини цитоплазми ендотеліоцитів – ділянки стоншення із значною кількістю фенестр чергуються з безструктурними електроннооптично щільними її потовщеннями.

Із збільшенням терміну експерименту деструкція стінки та склеротичні зміни судин наростають. На 8-му і 10-му тижнях експерименту відмічається потовщення оболонки стінки всіх мікросудин ГМЦР за рахунок їх плазматичного просякання. Частина ендотеліоцитів відшаровується від базальної мембрани, відмічаються деструктивні зміни в міоцитах артеріол та заміщення останніх елементами сполучної тканини.

У просвіті капілярів визначаються поодинокі еритроцитарні складжі і скупчення тромбоцитів. Цитоплазма ендотеліоцитів стоншена, з великою кількістю фенестр і мікрівиростів люменальної поверхні плазмолемі. Спостерігається периваскулярний набряк. Цитоплазма ендотеліоцитів світла, містить деструктивно змінені мітохондрії та інші мембранні органели. Ядра ендотеліальних клітин мають видовжену форму з інвагінаціями каріолеми, містять переважно маргінально конденсований хроматин. В окремих капілярах просвіт має щілинноподібний вигляд. Спостерігається локальне руйнування потовщеної базальної мембрани, яка складається з ділянок підвищеної і зниженої електроннооптичної щільності, місцями виявляються ділянки субендотеліального набряку. Гіперглікемія сприяє підвищеному синтезу глікопротеїнів у базальній мембрані завдяки підвищенню активності глікозилтрансферази (Кривко Ю.Я. та ін., 2010; Khalangot M.D., 2004) що, за даними проведених досліджень, призводить до її потовщення та гіалінозу. У периваскулярному просторі відмічені морфологічні ознаки посилення колагеноутворення фібробластиками, що призводить до гіалінозу і склерозу стінок судин.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукової задачі, яка полягає у встановленні загальних закономірностей будови та кро-

вопостачання панкреатичних острівців щурів різного віку в нормі та при експериментальному стрептозотоциновому цукровому діабеті.

1. Упродовж постнатального періоду онтогенезу відбувається структурна перебудова ендокринної частини підшлункової залози, що з віком тварин проявляється збільшенням площі острівців з 6752 ± 586 мкм² у 3-місячних тварин до 11868 ± 658 мкм² ($p < 0,05$) у 24-місячних тварин, та збільшенням загальної кількості ендокриноцитів у їх складі з $39,21 \pm 0,62$ у 3-місячних до $130,5 \pm 1,6$ у 24-місячних тварин ($p < 0,05$), але зменшенням числа панкреатичних острівців у залозі з $13,58 \pm 0,42$ у щурів 3-місячного віку до $9,981 \pm 0,352$ у 24-місячних тварин ($p < 0,05$). Максимальна кількість В-клітин виявлена у 12-місячних тварин. З віком відмічаються ультраструктурні ознаки посилення їх функціональної активності: гіперплазія комплексу Гольджі, збільшення кількості секреторних гранул.

2. На площі $0,1$ мм² панкреатичних острівців нараховується $2,012 \pm 0,171$ гемокапілярів у 3-місячних тварин, $6,622 \pm 0,291$ у 12-місячних і $5,251 \pm 0,232$ у 24-місячних. Середні значення діаметрів артеріол, прекапілярів, капілярів та посткапілярів є максимальними у 3-місячних щурів і поступово з віком цей показник зменшується ($p < 0,05$).

3. У динаміці морфофункціональної перебудови панкреатичних острівців при стрептозотоциновому цукровому діабеті можна виділити 3 стадії: виражених деструктивних змін, компенсаторно-приспосувальних процесів та стадію декомпенсації.

4. Перша стадія охоплює 2-й і 4-й тиждень експерименту і характеризується зменшенням кількості панкреатичних острівців, їх площі та загальної кількості клітин в їх складі переважно за рахунок В-клітин, найбільша втрата останніх відмічається у 3-місячних щурів (на 31,93 %, $p < 0,001$). Зменшення числа В-клітин відбувається на фоні зростання А- і РР-клітин і є найбільшим у 3-місячних тварин, а найменшим у 24-місячних. Морфологічні зміни ендокринного апарату підшлункової залози корелюють із зростанням рівня глюкози у крові тварин 3-місячного віку до $16,61 \pm 0,36$ ммоль/л ($p < 0,01$), 12-місячного до $13,61 \pm 1,57$ ммоль/л ($p < 0,01$), 24-місячного до $12,01 \pm 0,81$ ммоль/л ($p < 0,01$).

5. Компенсаторно-приспосувальна стадія починається у 3-місячних тварин з 4-го тижня, а у 12-і 24-місячних щурів з 6-го тижня експерименту і характеризується появою секреторних гранул В-типу в А-клітинах, світлих і темних В-клітин, у екзокринній частині підшлункової залози з'являються поодинокі типові В-клітини. Збільшуються площа і кількість панкреатичних острівців та В-клітин. Така реорганізація є найбільш виражена у 3-місячних тварин. Встановлені морфологічні зміни у 3-місячних тварин відбуваються на фоні зменшення рівня глюкози.

6. Стадія декомпенсації спостерігається у 12- і 24-місячних тварин на 8-му, 10-му тижнях експерименту і характеризується подальшим зменшенням кілько-

сті В-клітин та зростанням рівня глюкози у крові. В процесі розвитку діабету у вказаних вікових групах тварин відбувається підвищення рівня малонового діальдегіду та зменшення активності каталази. Найбільш вираженими ці зміни є у 24-місячних тварин.

7. При експериментальному цукровому діабеті зміни структурних компонентів гемомікроциркуляторного русла у вигляді діабетичної мікроангіопатії характерні переважно для 12 і 24-місячних тварин. Вони проявляються зменшенням діаметру просвіту мікросудин артеріальної ділянки гемомікроциркуляторного русла, збільшенням компонентів сполучної тканини в ділянці базальної мембрани та в оточенні мікросудин. Просвіт венозних структур гемомікроциркуляторного русла розширюється і переповнюється форменими елементами крові. Кількість капілярів на площі 0,1 мм² панкреатичних острівців впродовж розвитку цукрового діабету зменшується за винятком 3-місячних тварин, у яких у другій стадії цукрового діабету кількість їх зростає.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Левицький В.А. Спосіб моделювання експериментального цукрового діабету / В.А. Левицький, В.А. Міськів // Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2009. – Т. 9, вип. 2 (26). – С. 82-85. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, обробку та аналіз результатів, оформлення роботи та подання до редакції)*

2. Міськів В.А. Особливості будови панкреатичних острівців на різних етапах онтогенезу / В.А. Міськів, В.А. Левицький // Світ медицини та біології. – 2009. – № 4. – С. 38-41. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, обробка та аналіз результатів, оформлення роботи та подання до редакції)*

3. Міськів В.А. Ультраструктура острівцевого апарату підшлункової залози щурів молодого віку після розвитку стрептозотоциніндукованого цукрового діабету / В.А. Міськів, В.А. Левицький // Галицький лікарський вісник. – 2010. – № 2. – С. 67-69. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, обробка та аналіз результатів)*

4. Міськів В.А. Особливості морфофункціональних змін підшлункової залози на ранніх етапах перебігу експериментального цукрового діабету у щурів в період виражених старечих змін / В.А. Міськів // Галицький лікарський вісник. – 2010. – № 4. – С. 44-47.

5. Міськів В.А. Особливості будови панкреатичних острівців у статевозрілих щурів та їх перебудова при експериментальному цукровому діабеті 1-го типу / В.А. Міськів // Вісник проблем біології і медицини. – 2011. – Т. 2, вип. 2. – С. 185-188.

6. Міськів В.А. Особливості будови панкреатичних острівців у щурів 24-місячного віку та їх перебудови у пізні періоди розвитку стрептозототинового цукрового діабету / В.А. Міськів // Вісник морфології. – 2011. – Т. 17, № 1. – С. 95-98.

7. Левицький В.А. Активність перекисного окислення ліпідів та ферментів антиоксидантного захисту у щурів різного віку при експериментальному цукровому діабеті / В.А. Левицький, О.Я. Жураківська, В.А. Міськів// Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2011. – Т. 11, вип. 4 (36). – С. 103-106. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, оформлення роботи та подання до редакції)*

8. Пат. № 62966. Україна, МПК 51 А 61 В 10/00. Спосіб моделювання цукрового діабету 1-го типу у тварин різного віку / В.А. Левицький, О.Я. Жураківська, В.А. Міськів, Л.М. Заяць, Р.Б. Петрів, Ю.М. Якимів, Б.М. Кіщук, Р.З. Гнатюк; заявка № u 201101566 ; заявл. 11.02.2011 ; опубл. 20.09.2011, Бюл. № 18. – 6 с. *(Здобувачем проведено експеримент, апробація методики, забір матеріалу)*

9. А. с. на раціоналізаторську пропозицію. Спосіб моделювання цукрового діабету в експерименті / О.Я. Жураківська, В.А. Левицький, В.А. Міськів. – № 1/2585 ; подано 15.01.09 ; визн. рац. 15.02.09. *(Здобувачем проведено експеримент, апробація методики, забір матеріалу)*

10. Міськів В.А. Активність каталази за умов експериментального стрептозототинового діабету у щурів / В.А. Міськів, Ю.Л. Ткачук // Молодь – медицині майбутнього : міжнар. наук.-практ. конф. студ. та молод. вч., 24-25 квіт. 2008 р. : тези доп. – Одеса, 2008. – С. 85-86. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, забір матеріалу, узагальнення результатів)*

11. Міськів В.А. Морфофункціональні зміни ендокринної частини підшлункової залози у щурів старечого віку при стрептозототиновому цукровому діабеті / В.А. Міськів // Прикладні аспекти морфології експериментальних і клінічних досліджень : наук.-практ. конф., 29-30 трав. 2008 р. : тези доп. – Тернопіль, 2008. – С. 53.

12. Міськів В.А. Стан острівців Лангерганса на ранніх етапах перебігу стрептозототиніндукованого цукрового діабету / В.А. Міськів, М.О. Кулинич-Міськів // Актуальні проблеми сучасної медицини: вісник Української медичної стоматологічної академії. – 2008. – Т. 8, вип. 4 (24). – С. 172. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, забір матеріалу, узагальнення результатів)*

13. Міськів В.А. Модель експериментального цукрового діабету / В.А. Міськів, О.Я. Жураківська, Ю.Л. Ткачук // Працюємо, творимо, презентуємо : 78-а міжв. наук. конф. студ. та молод. вч., 1-2 квіт. 2009 р. : тези доп. –

Івано-Франківськ, 2009. – С. 148-149. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, забір матеріалу, узагальнення результатів)*

14. Міськів В.А. Стан гемомікроциркуляторного русла підшлункової залози на ранніх етапах перебігу цукрового діабету / В.А. Міськів // Теоретические и практические аспекты современной медицины : 81-а міжнар. наук.-практ. конф. студ. та молод. вч., 23-24 квіт. 2009 р. : тези доп. – Сімферополь, 2009. – С. 131-132.

15. Міськів В.А. Морфологічна характеристика панкреатичних острівців у щурів різного віку / В.А. Міськів // Працюємо, творимо, презентуємо : 79-та міжв. наук. конф. студ. та молод. вч., 25-27 квіт. 2010 р. : тези доп. – Івано-Франківськ, 2010. – С. 242-243.

16. Міськів В.А. Особливості гемомікроциркуляторного русла панкреатичних острівців щурів молодого віку на 2 тижні розвитку експериментального цукрового діабету / В.А. Міськів // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2010. – Спец. вип. 4. – С. 180-181.

17. Міськів В.А. Особливості структурної організації острівцевого апарату в 3-місячних щурів на четвертому тижні перебігу стрептозотоцинового цукрового діабету / В.А. Міськів // Морфологічні аспекти мікроциркуляції в нормі та патології : наук.-практ. конф., 17-18 черв. 2011 р. : тези доп. – Тернопіль, 2011. – С. 119-121.

18. Міськів В.А. Особливості структурної організації острівцевого апарату щурів на 10-му тижні перебігу експериментального цукрового діабету / В.А. Міськів // Працюємо, творимо, презентуємо : 80-та міжвуз. наук. конф. студ. та молод. вч., 7-8 квіт. 2011 р. : тези доп. – Івано-Франківськ, 2011. – С. 76.

19. Міськів В. Особливості будови панкреатичних острівців у щурів 24-місячного віку та їх перебудова на 14 добу розвитку стрептозотоцинового цукрового діабету / В. Міськів, В. Ананевич, Т. Скринник // XV міжнародний медичний конгрес студ. та молод. вч. : Всеукр. наук.-практ. конф., 25-29 квіт. 2011 р. : тези доп. – Тернопіль : Укрмедкнига, 2011. – С. 303. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, забір матеріалу, узагальнення результатів)*

20. Левицкий В.А. Особенности строения панкреатических островков у неполовозрелых крыс и их перестройка на 70-е сутки течения экспериментального сахарного диабета / В.А. Левицкий, В.А. Миськив // Регенеративная биология и медицина: всерос. науч. конф., 2011р.: тезисы докл. – Москва, 2011. – С. 96-97. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, забір матеріалу, узагальнення результатів)*

21. Miskiv V. Morphometric features of islet apparatus structural organization in 3-month rats on second week of streptozotocin diabetes / V. Miskiv // 4-th international scientific interdisciplinary conference for medical students and young doctors, 13-14 apr., 2011 : abstract book. – Kharkiv, 2011. – P. 28.

22. Miskiv V. Peculiarities structure of pancreatic islets in rat 24 months of age and their realignment by 14 days development of streptozotocin diabetes mellitus / V. Miskiv, T. Skrynnyk, V. Ananevych // Теоретические и практические аспекты современной медицины : 83-я междунар. науч.-практ. конф. студ. и молод. ученых, 26-29 апр. 2011 г. : тезисы докл. – Симферополь, 2011. – С. 232. *(Здобувачем проведено експериментальне дослідження, забір матеріалу, узагальнення результатів)*

АНОТАЦІЯ

Міськів В.А. Вікові особливості морфологічних змін у підшлунковій залозі при експериментальному цукровому діабеті. – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2012.

Дисертація присвячена вивченню у щурів закономірностей структурної організації панкреатичних острівців підшлункової залози в постнатальному періоді онтогенезу у нормі та особливостей їх морфофункціональних змін у динаміці розвитку і перебігу стрептозотоцинового цукрового діабету (2, 4, 6, 8, 10 тиждень). Нами вперше в динаміці морфо-функціональної перебудови панкреатичних острівців підшлункової залози під час розвитку стрептозотоциніндукованого діабету виділено 3 стадії: 1) виражених деструктивних змін (2-4 тиждень експерименту); 2) компенсаторно-приспосувальних процесів (4-10 тиждень експерименту) 3) декомпенсації (8-10 тиждень експерименту). Доведено, що такі зміни ендокриноцитів панкреатичних острівців у тварин різного віку характеризуються хронологічною дисперсією, тобто виникають у різні терміни після моделювання цукрового діабету, зокрема, у 3-місячних тварин 3-ї стадії не виявлено.

Ключові слова: стрептозотоциновий цукровий діабет, підшлункова залоза, панкреатичні острівці, онтогенез.

АННОТАЦИЯ

Миськив В.А. Возрастные особенности морфологических изменений в поджелудочной железе при экспериментальном сахарном диабете. – На правах рукописи.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 – нормальная анатомия. – Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2012.

Диссертация посвящена изучению у крыс закономерностей структурной организации панкреатических островков поджелудочной железы в постнатальном периоде онтогенеза в норме и особенностей их морфофункциональных из-

менений в динамике развития и течения стрептозотоцинового сахарного диабета (2, 4, 6, 8 и 10 неделя).

В динамике морфо-функциональной перестройки панкреатических островков поджелудочной железы при развитии стрептозотоцин индуцированного диабета нами впервые выделено 3 стадии: 1) выраженных деструктивных изменений (2-4 неделя эксперимента); 2) компенсаторно-приспособительных процессов (4-10 неделя эксперимента); 3) декомпенсации (8-10 неделя эксперимента).

Характерной особенностью развития экспериментального сахарного диабета у половозрелых крыс является постепенное уменьшение численности В-клеток, минимальное количество которых наблюдается на 4 неделе развития диабета, а начиная с 6 недели эксперимента среди них на субмикроскопическом уровне появляются светлые и темные разновидности. В существующих В-клетках выявляются выраженные ультраструктурные изменения ядра и цитоплазматических органелл, что происходит на фоне спазма артериальной и дилатации венозной частей гемомикроциркуляторного русла и отеочно-деструктивных изменений в структурных компонентах оболочек их стенки, которые на 8-й неделе эксперимента завершаются развитием артериоло- и капиллярсклероза.

У неполовозрелых животных характерным признаком развития экспериментального сахарного диабета является значительное уменьшение количества В-клеток уже на 2-ю и 4-ю неделю эксперимента и рост их количества до 10-й недели. Количество панкреатических островков уменьшается почти в 9 раз ($p < 0,001$), а их площадь в 1,8 раза ($p < 0,001$), но с увеличением срока эксперимента площадь панкреатических островков достоверно возрастает. Начиная с 4-й недели эксперимента в этой возрастной группе животных четко выражены компенсаторно-приспособительные процессы, которые обеспечивают организм инсулином, а именно, появление: секреторные гранулы В-типа в А-клетках, светлых и темных В-клеток, ацино-инсулярных клеток с секреторными гранулами А- и В-типа, кроме того в экзокринной части панкреатических островков появляются типичные эндокриноциты. Что касается гемомикроциркуляторного русла, то спазм его артериального отдела наблюдается уже на 2-ю неделю эксперимента, а отеочно-деструктивные и склеротические изменения компонентов оболочек стенки микрососудов выявляются, начиная с 6-й недели, и с увеличением срока эксперимента нарастают.

Характерной особенностью развития экспериментального сахарного диабета у 24-месячных животных является уменьшение количества В- и РР-клеток и увеличение А-клеток. Минимальное количество эндокриноцитов и площадь панкреатических островков наблюдаются на 2-й и 10 неделях эксперимента. Что касается гемомикроциркуляторного русла, то спазм его артериальной части оказывается уже на 28 суток, а отеочно-деструктивные и склеротические, начиная с 42 суток.

Следует отметить, что в течение постнатального периода онтогенеза при сахарном диабете в крови животных возрастает уровень глюкозы и малонового диальдегида, а активность каталазы снижается, что свидетельствует об истощении системы антиоксидантной защиты и наиболее выражено у 24-месячных животных.

Итак, ход экспериментального сахарного диабета во всех возрастных группах животных имеет однотипный характер и проявляется уменьшением количества эндокриноцитов, преимущественно В-типа, и повреждением компонентов оболочек стенки микрососудов с развитием микроангиопатии. Наряду с этим, такие изменения эндокриноцитов панкреатических островков у животных разного возраста характеризуются хронологической дисперсией, т.е. возникают в различные сроки после моделирования сахарного диабета, в частности, у 3-месячных животных 3-й стадии не выявлено.

Ключевые слова: стрептозотоциновый сахарный диабет, поджелудочная железа, панкреатические островки, онтогенез.

ANNOTATION

Miskiv V.A. Age features of morphological changes in the pancreas in experimental diabetes mellitus. – The manuscript.

Dissertation for the scientific degree of Candidate of Medical Science by speciality 14.03.01 – normal anatomy. – National Pirogov Memorial Medical University of Ukraine's, Vinnitsa, 2012.

The investigation into the structural organization of patterns of rat pancreatic islets of the pancreas in the postnatal period of ontogenesis in normal and peculiarities of their morphological changes in the dynamics development and course of streptozotocin diabetes (14, 28, 42 56 and 70 days). We first in the dynamics of morphological and functional reconstructions from the pancreas during development of streptozotocin diabetes allocated 3 stages: 1) expressed destructive changes (2-4 week experiment), 2) compensatory-adaptive processes (4-10 week experiment) 3) decompensation (8-10 weeks of the experiment). It is shown that such changes of pancreatic islets endocrine cells in animals of different ages are characterized by chronological dispersion that arise in different terms after simulation of diabetes, particularly in the 3-month animals of the 3rd stage were found.

Key words: streptozotocin diabetes, the pancreas, pancreatic islets, ontogenesis.

СПИСОК СКОРОЧЕНЬ

ГЕС	– гранулярна ендоплазматична сітка
ГМЦР	– гемомікроциркуляторне русло
МДА	– малоновий диальдегід
СГ	– секреторна гранула
ЦД	– цукровий діабет