

cesului inflamator a fost egală în ambele loturi, dar începând cu ziua a 3-a, numărul pacienților cu dinamică pozitivă din lotul de bază a depășit lotul de control (63,5% și 35%). Administrarea distreptazei în terapia complexă a salpingooforitei în acutizare a favorizat evoluția clinică pozitivă și mai rapidă a patologiei.

După administrarea terapiei curative de 10 zile, s-a constatat o scădere a sindromului dolo la cca 90% din pacientele lotului de bază, în comparație cu 65% în lotul de control. Pacientele au remarcat ameliorarea stării generale și a somnului.

La examenul USG s-a constatat o reducere a volumului ovarelor. La examenul bimanual – dispariția sindromului dolo.

Eficacitatea tratamentului a fost apreciată de către pacienți drept satisfăcătoare – 90%, bună – 7,2%. Aprecierea rezultatelor de cadrele medicale a fost: – satisfăcătoare – 80%, bună – 10%.

Concluzii și recomandări

1. Obținerea efectului pozitiv în cazul administrării distreptazei în tratamentul bolii inflamatorii pelvine (dispariția rapidă a sindromului algic, micșorarea temperaturii corporale,

diminuarea în dimensiuni a ovarelor inflamate, normalizarea rezultatelor analizelor de laborator și USG) permit recomandarea pe larg a administrării acestui preparat.

2. Studiul nu a semnalat reacții adverse la utilizarea distreptazei și, de aceea, îl putem indica și în condiții de ambulator.

3. Durata tratamentului BIP cu distreptaza s-a diminuat, ceea ce permite administrarea lui mai largă.

Bibliografie

- Holmes KK. Pelvic Inflammatory Disease. In: Fauci AS, Braunwald E, Isselbacher KJ, et al. eds. Harrison Principles of Internal Medicine, 14th ed. New York: McGraw-Hill, 1998:812-817.
- Ory HW, and the Women Health Study. Ectopic pregnancy and intrauterine contraceptive devices: New perspectives. *Obstet Gynecol.* 1981;57:137.
- Westrom L. Effect of acute pelvic inflammatory disease on fertility. *Am J Obstet Gynecol.* 1975;121:707.
- Westrom L. Incidence, prevalence, and trends of acute pelvic inflammatory disease and its consequences in industrialized countries. *Am J Obstet Gynecol.* 1980;138:880.
- Burnakis TG, Hildebrandt NB. Pelvic Inflammatory Disease: a review with emphasis on antimicrobial therapy. *Rev Infect Dis.* 1986;8:86.
- Eschenbach DA. New concepts of obstetric and gynecologic infection. *Arch Intern Med.* 1982;142:2039.

Возрастные особенности морфофункциональных изменений срединного возвышения нейрогипофиза на поздних стадиях развития экспериментального сахарного диабета

О. Я. Журакивская

Department of Human Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery, Ivano-Frankivsk National Medical University
Ivano-Frankivsk, Ukraine

Corresponding author: perpetoua@mail.ru. Manuscript received November 22, 2012; revised December 15, 2012

O. Ya. Zhurakivska

Age peculiarities of morphofunctional changes in median eminence of neurohypophysis at late stages of experimental diabetes mellitus

The development of peripheral axonopathy and decrease of relative density of neurosecretory granules in median eminence of neurohypophysis were noticed in 24-month-old animals on the 70th day of diabetes development on the background of high hyperglycemia, suggesting the lack of functional activity of the neurosecretory cells. Destructive processes in axons of the median eminence are less evident in 3-month-old animals on the background of hyperglycemia decrease, but relative density of neurosecretory granules is reduced as compared with the control. The development of diabetic microangiopathy is observed in animals of different age groups on the 70th day of diabetes mellitus on the background of hyperglycemia and high levels of glycosylated hemoglobin, which is morphologically, manifested by destructive changes in the wall of the capillary and capillarosclerosis.

Key words: diabetes mellitus, neurohypophysis.

Реферат

На 70-е сутки развития сахарного диабета у 24-месячных животных на фоне высокой гипергликемии наблюдается развитие периферической аксонопатии и снижение удельной плотности нейросекреторных гранул в срединном возвышении нейрогипофиза, что свидетельствует о недостаточной функциональной активности нейросекреторных клеток. У 3-месячных животных на фоне снижения гипергликемии наблюдаются менее выраженные деструктивные процессы в аксонах срединного возвышения, однако удельная плотность нейросекреторных гранул уменьшается по сравнению с контролем. У животных разных возрастных групп на 70-е сутки сахарного диабета на фоне гипергликемии и высокого уровня гликированного гемоглобина наблюдаются развитие диабетической микроангиопатии, которая морфологически проявляется деструктивными изменениями в стенке капилляра и капилляросклерозом.

Ключевые слова: нейрогипофиз, сахарный диабет.

Актуальность темы обусловлена масштабностью распространения сахарного диабета на планете, а также постоянным увеличением частоты заболевания. В мире более 200 млн. людей больны сахарным диабетом [3]. Медицинские и социальные аспекты проблемы заложены в том, что это заболевание приводит к потере трудоспособности и в высоком уровне летальности в связи с развитием микро- и ангиопатий [2, 3].

В связи с этим перспективными и актуальными являются исследования, посвященные изучению гипоталамо-гипофизарной системы, которые позволят раскрыть основные механизмы нервно-гуморальной адаптации высшего вегетативного центра к гипергликемии, поскольку именно нейросекреторные клетки переднего и среднего гипоталамуса принимают участие в стимуляции В и А клеток панкреатических островков поджелудочной железы и выделении ими инсулина и глюкагона [5].

Цель исследования: установить основные закономерности структурной перестройки срединного возвышения нейрогипофиза при экспериментальном сахарном диабете у 3-х и 24-х месячных крыс.

Материал и методы

Материалом для исследования был гипоталамо-гипофизарный комплекс 20-ти крыс-самцов линии Вистар в возрасте 3 и 24 месяца, которые распределялись по 2 группам: контрольная (10 животных) и экспериментальная (10 животных). Экспериментальной группе животных моделировали сахарный диабет путем внутрибрюшинного введения стрептозотоцина [4], контрольным животным в эквивалентной дозе 0,1 М цитратный буфер с pH 4,5. На 42-е и 70-е сутки эксперимента материал забирали для исследования. Крыс из эксперимента выводили под тиопенталовым наркозом путем декапитации.

Для электронно-микроскопического исследования материал фиксировали в 2% растворе четырехоксида осмия, проводили и контрастировали общепринятым методом. Изучение материала проводили на электронном микроскопе ПЭМ-125 К при ускоряющем напряжении 75 кВ с последующим фотографированием при увеличениях от 1200 до 20000 раз. Полутонкие срезы толщиной 1 мкм окрашивали 1% раствором метиленовой сини. Гистологические препараты и полутонкий срез изучали под световым микроскопом МС 300 (ТХР) и фотографировали с помощью Digital camera for microscope DCM 900.

Морфометрию осуществляли на указанных препаратах с помощью программного обеспечения NIH USA «Image J» в автоматическом или ручном режиме с учетом увеличений. Нейросекреторный процесс оценивали по показателям объемной плотности нейросекреторных гранул в аксонах гипоталамо-нейрогипофизарного и туберо-гипофизарного путей ($V_i = (P_i/P_t) \times 100$ [1]).

Биохимические показатели инсулина, гликированного гемоглобина определяли в сыворотке крови в сертифицированной лаборатории «Диамед». Уровень глюкозы определяли из капли крови хвостовой вены с помощью

тест-полосок на глюкометре фирмы «Accu Chec» (Германия).

Компьютерная обработка данных проводилась с помощью статистического пакета StatSoft.Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 6. Использовали непараметрические методы исследования (критерий Уилкоксона и Манна-Уитни).

Результаты исследования и их обсуждение

На 42-е сутки от начала моделирования стрептозотоцинового сахарного диабета, уровень глюкозы в крови увеличивается у 3-месячных животных до $16,79 \pm 0,13$ ммоль/л ммоль/л (контроль $3,69 \pm 0,12$ ммоль/л, $p < 0,001$), у 24-месячных – до $16,95 \pm 0,18$ ммоль/л (контроль $5,69 \pm 0,15$ ммоль/л, $p < 0,001$) на фоне снижения инсулина у 3-месячных крыс до $1,32 \pm 0,05$ Ед/мл (контроль $3,52 \pm 0,03$ Ед/мл, $p < 0,01$), у 24-месячных крыс – до $1,01 \pm 0,06$ Ед/мл (контроль $4,24 \pm 0,15$ Ед/мл, $p < 0,01$). Гипергликемия приводит к увеличению гликированного гемоглобина у 3-месячных животных до $9,56 \pm 0,17\%$ (контроль $1,79 \pm 0,31\%$, $p < 0,001$), у 24-месячных животных – до $9,93 \pm 0,13\%$ (контроль $2,21 \pm 0,06\%$, $p < 0,01$).

На 42-е сутки экспериментального сахарного диабета объемная плотность крупных нейросекреторных гранул (НГ) у 24-месячных животных достигает показателей контроля, в то время как у 3-месячных несколько выше. Диаметры крупных НГ статистически значимо увеличиваются (табл. 1).

Во внутренней зоне срединного возвышения у животных разных возрастных групп визуализируются единичные тельца Геринга, которые заполнены НГ. Последние у 24-месячных животных имеют разную электронно-оптическую плотность и размытую периферию. У половозрелых животных преобладают элементарные молодые и зрелые НГ. В аксонах нейросекреторных клеток в этот период эксперимента наблюдаются митохондрии с просветленным матриксом и частично разрушенные кристаллы. У некоторых из них полностью разрушается внутренняя мембрана, и образуются вакуоли различной формы, которые ограничены мембраной. У 3-месячных животных в аксонах можно встретить также молодые митохондрии с электронно-плотным матриксом. В питуицитах содержится много липидных капель. Ядра глиальных клеток имеют светлую кариоплазму и значительные инвагинации кариолеммы. Перинуклеарное пространство расширено. В цитоплазме обнаруживаются мелкие и крупные вакуоли и единичные компоненты комплекса Гольджи и гранулярной эндоплазматической сети, лизосомы.

В наружной зоне срединного возвышения в безмиелиновых нервных волокнах туберо-гипофизарного тракта оказывается малое количество НГ, что подтверждается достоверным уменьшением их объемной плотности (табл. 1). У 3-месячных животных наблюдаются единичные нервные волокна, которые заполнены НГ. У 24-месячных животных обнаруживаются дегенеративные изменения безмиелиновых нервных волокон, которые характеризуются просветлением аксоплазмы, отсут-

Таблица 1

Показатели объемной плотности и диаметр НГ срединного возвышения нейроголифиза при экспериментальном сахарном диабете ($M \pm m$, $n = 5$)

	Внутренняя зона				Наружная зона			
	Диаметр НГ, нм		Объемная плотность НГ, %		Диаметр НГ, нм		Объемная плотность НГ, %	
	Контроль	Эксперимент	Контроль	Эксперимент	Контроль	Эксперимент	Контроль	Эксперимент
42-е сутки								
3-месячные крысы	144,32± 1,23	174,39± 5,24*	6,58± 0,21	9,37± 0,57*	68,23± 1,17	71,23± 0,98	6,48±0,21	7,98±0,69*
24-месячные крысы	142,09± 1,85	183,87± 5,12*	6,02± 0,18	6,23± 0,35	72,35± 0,98	73,25± 1,02	4,11±0,09	4,24±0,21
70-е сутки								
3-месячные крысы	143,21± 2,24	173,84± 4,67*	6,49± 0,54	5,79± 0,48#	71,36± 1,29	72,36± 1,71	6,40±0,87	5,31±1,12#
24-месячные крысы	139,72± 2,65	172,39± 4,48*	6,04± 0,24	3,41± 0,19**	73,43± 1,31	71,89± 1,76	4,05±0,46	2,78±0,67**

Примечание: * – разница между показателями контроля и эксперимента животных одной возрастной группы, $p < 0,05$;
– разница животных одной возрастной группы по сравнению с показателями предыдущего периода наблюдения, $p < 0,05$.

ствием в ней НГ и синаптических пузырьков, уменьшением количества нейрофиламентов и микротрубочек, появлением миелиноподобных телец.

Наблюдаемые нами морфофункциональные изменения в аксонах 24-месячных крыс на 42-е сутки экспериментального сахарного диабета указывают на развитие периферической аксонопатии.

Капилляры имеют широкий просвет и заполнены эритроцитарными сладжами. В некоторых эндотелиоцитах наблюдается карнопикноз, карполилиз, вакуолизация цитоплазмы. Периферийные отделы цитоплазмы утолщены за счет отека, уменьшается количество фенестр. Во всех возрастных группах животных отмечается плазматическое пропитывание и утолщение базальной мембраны.

На 70-е сутки эксперимента по сравнению с 42-ми сутками у 24-месячных животных уровень глюкозы и гликированного гемоглобина в крови продолжает увеличиваться на фоне снижения инсулина и составляет, соответственно, $19,55 \pm 0,25$ ммоль/л ($p < 0,001$), $10,98 \pm 0,15\%$ и $0,51 \pm 0,05$ Ед/мл ($p < 0,05$). У 3-месячных животных наблюдается снижение глюкозы до $13,31 \pm 0,25$ ммоль/л ($p < 0,05$) и возрастание инсулина до $1,97 \pm 0,11$ Ед/мл ($p < 0,05$), однако уровень гликированного гемоглобина остается высоким – $10,04 \pm 0,31\%$ ($p > 0,05$).

На 70-е сутки протекания сахарного диабета, по сравнению с предыдущим периодом эксперимента, на светооптическом уровне у 24-месячных животных появляется фрагментация нервных волокон, а нейросекрет практически не выявляется, в то время как у 3-месячных крыс в наружной зоне срединного возвышения отмеча-

ется нарастание варикозно расширенных волокон с нейросекретом. Во внутренней зоне 24-месячных животных наблюдается статистически достоверное уменьшение объемной плотности НГ в нервных волокнах гипоталамо-гипофизарного тракта, в то время как у 3-месячных животных данные показатели статистически значимо не отличаются от контрольных показателей, однако уменьшаются по сравнению с предыдущим периодом эксперимента (табл. 1).

На ультраструктурном уровне деструктивные изменения в нервных волокнах 24-месячных крыс нарастают. В большинстве нервных волокон наблюдается аксонопатия, которая проявляется просветлением аксоплазмы, расширенными цистернами агранулярной эндоплазматической сети, появлением мелких вакуолей, при этом НГ и синаптические пузырьки в таких аксонах не обнаруживаются (рис. 1 в). У 3-месячных животных отмечается увеличение НГ в единичных аксонах мелкоячеистых ядер гипоталамуса (рис. 1 а), что свидетельствует о задержке аксотока.

В этот период эксперимента проявления капилляро-склероза у животных всех возрастных групп нарастают. Просвет гемокапилляра заполнен эритроцитарными сладжами, которые контактируют с люминальной поверхностью эндотелиоцитов. Отмечается адгезия и агрегация тромбоцитов и лейкоцитов. В эндотелиальных клетках наблюдаются карнопикноз и карполилиз. Их цитоплазма наполнена преципитатами и коагулятами. Базальная мембрана утолщена, расслоена, электронно-светла, слабо визуализируется. Местами определяются разрушения сосудистой стенки. Перикапиллярные про-

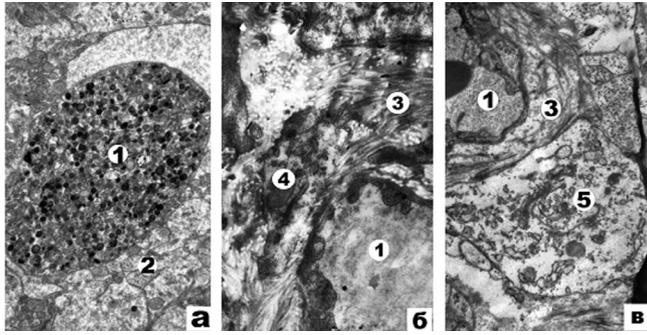


Рис. 1. Субмикроскопические изменения наружной зоны срединного возвышения 3-месячных (а, б) и 24-месячных (в) крыс на 70 сутки эксперимента. Ув.: а, в) 12000, б) 8000.

1 – нейросекреторные гранулы, 2 – синаптические пузырьки, 3 – коллагеновые волокна, 4 – отросток фибробласта, 5 – явления аксонопатии, 6 – просвет капилляра.

странства значительно расширены и наполнены коллагеновыми волокнами, фибробластами (рис. 1 б, в).

Морфофункциональные изменения в аксонах срединного возвышения нейрогипофиза могут способствовать нарушениям выделения в кровь либеринов и статинов, что биохимически доказано исследованиями других авторов [6, 7, 8, 9]. При стрептозотоциновом диабете, наблюдали в крови снижение уровня гонадолиберинов, соматолиберины, пролактолиберины, что способствует у неполовозрелых крыс задержке в росте и половом созревании [6, 7, 9]. По данным наших исследований, удельная плотность нейросекрета в аксонах наружной зоны срединного возвышения гипоталамуса на 70-е сутки сахарного диабета была ниже, чем у контрольных животных, а недостаточное поступление в кровь нейрогормонов, по нашему мнению, связано с развитием у этих животных диабетической микроангиопатии.

Выводы

На 70-е сутки развития сахарного диабета у 24-месячных животных на фоне высокой гипергликемии наблюдается развитие периферической аксонопатии

и снижение удельной плотности нейросекреторных гранул в срединном возвышении нейрогипофиза, что свидетельствует о недостаточной функциональной активности нейросекреторных клеток. У 3-месячных животных на фоне снижения гипергликемии наблюдаются менее выраженные деструктивные процессы в аксонах срединного возвышения, однако удельная плотность нейросекреторных гранул уменьшается по сравнению с контролем. У животных разных возрастных групп на 70-е сутки сахарного диабета на фоне гипергликемии и высокого уровня гликированного гемоглобина наблюдается развитие диабетической микроангиопатии, которая морфологически проявляется деструктивными изменениями в стенке капилляра и капилляросклерозом.

Литература

1. Автандилов ГГ. Медицинская морфометрия: руководство. М.: Медицина, 1990;384.
2. Боровкова ОС, Іфтодій АГ. Питання патогенезу діабетичних ангиопатій. *Буковинський медичний вісник*. 2006;10(2):132-135.
3. Халангот МД, Тронько МД, Кравченко ВІ, и др. Деякі чинники ризику смертності на цукровий діабет першого типу в Україні, оцінені за даними загальнонаціонального реєстру. *Ендокринологія*. 2010;1:62-70.
4. Левицький ВА, Жураківська ОЯ, Міськів ВА, и др. Спосіб моделювання цукрового діабету 1-го типу у тварин різного віку. Пат. № 62966. Україна, МПК 51 А 61 В 10/00. Заявка № u 201101566; заявл. 11.02.2011; опубл. Бюл. 2011;18:6.
5. Колесник ЮМ, Абрамов АВ, Трайлин АВ, и др. Центральные механизмы регуляции эндокринной функции поджелудочной железы. Материалы 2-го Российского конгресса по патофизиологии. Москва, 9-12 октября, 2000;164-165.
6. Bédard K, Strecko J, Thériault K, et al. Effects of a high-glucose environment on the pituitary growth hormone-releasing hormone receptor: type 1 diabetes compared with in vitro glucotoxicity. *Am J. Physiol. Endocrinol. Metab.* 2008;4:740-751.
7. Sudha S, Valli G, Julie P, et al. Influence of streptozotocin-induced diabetes and insulin treatment on the pituitary-testicular axis during sexual maturation in rats. *Exp. Clin. Endocrinol. Diabetes.* 2000;1:14-20.
8. Revsin Y, Wijk D. van, Saravia FE, et al. Adrenal hypersensitivity precedes chronic hypercorticism in streptozotocin-induced diabetes mice. *Endocrinology*. 2008;7:3531-3539.