

характеризується вираженими судинними розладами, редукцією слизових оболонок, дистрофічними, некробіотичними змінами сперматогенного епітелію, ендотеліоцитів судин, інфільтрацією, склерозуванням і гіалінізацією стромы досліджуваного органу.

Ключевые слова: рубомицин гідрохлорид, статки, структура.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE TESTICLES WITH ACTION ON THE BODY RUBOMYCIN HYDROCHLORIDE Konovalenko S. O.

Abstract. It is known that toxic drugs include rubomycin (daunomycin) – an antitumor antibiotic with a pronounced cytostatic effect, which is widely used in the clinic. The use of this drug can lead to various disorders of the cardiovascular, respiratory, digestive, hematopoietic systems. In men, under the influence of rubomycin hydrochloride, the functioning of the reproductive system may deteriorate and lead to azoospermia. It should be noted that the morphometric structure of the testis when exposed to rubomycin hydrochloride has not been studied.

The purpose of the research – to study morphological changes in testis under the influence of rubomycin hydrochloride.

Object and methods. The complex of histological methods examined morphological changes in the testis of 30 laboratory white male rats, which were divided into 2 groups. The first group consisted of 14 intact animals that were under normal vivarium conditions, the 2 – consisted of 16 rats administered intraperitoneally with rubomycin hydrochloride at a dose of 30 mg/kg. After 30 days after the beginning of the experiment, the euthanasia of the experimental animals was performed by bloodletting in conditions of thiopental anesthesia.

The cut pieces of the testis were fixed in a 10 % neutral formalin solution, and after appropriate ethyl alcohol of increasing concentration was poured in paraffin blocks. Histologic sections 5-7 μm thick after deparaffinization were stained with hematoxylin-eosin, for van Gizon, Mallory, Weigert, and toluidine blue. Histological micropreparations were examined using MBD-15 and Lumam-P8 microscopes.

Results and discussion. Histological examination of testicular macropreparations of experimental animals treated with rubomycin hydrochloride revealed pronounced structural changes. Under these experimental conditions, there was some reduction in the size of the tortuous seminal vesicles compared with control animals. Microscopically, it was found that most of the tortuous seminal vesicles are in a state of devastation and degeneration of spermatogenic epithelial cells. Foci with dystrophically altered and necrotized spermatogenic epithelium were also common. Arteries and veins of the testis were also subjected to simulated structural pathology. The wall of the arteries is thickened, their lumen is narrowed, some endothelial cells are dystrophically and necrobiotically altered and desquamated. In the venules and veins of the testis in the conditions of this experiment were observed plethora, blood stasis, stagnation. The contours of the walls of venous vessels are blurred, thickened. Swollen and sclerosed foci alternate, their contours are tortuous, twisted, and the lumens are deformed. Endothelial cells of venous vessels are enlarged in size with the phenomena of edema, dystrophy, necrobiosis. There were foci of endothelial cell desquamation, pyknosis and lysis of their nuclei. Prolonged exposure of experimental animals to rubomycin hydrochloride leads to a pronounced structural rearrangement of the arterial and venous channels, parenchyma and testicular stroma, which can significantly impair its spermatogenic and endocrine function.

Key words: rubomycin hydrochloride, testis, structures.

*Рецензент – проф. Проніна О. М.
Стаття надійшла 24.06.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2020-3-157-232-237

УДК 612.017.1+616.833-002+616.379-008.64+615.37

Кошкін О. Є., Жураківська О. Я.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН НЕЙРОМ'ЯЗОВИХ З'ЄДНАНЬ СКРОНЕВОГО М'ЯЗА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТИ

Івано-Франківський національний медичний університет (м. Івано-Франківськ)

zhurakivska.o.ya@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. У статті використано матеріал дисертаційного дослідження, яке виконується відповідно до плану Івано-Франківського національного медичного університету і є частиною науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини «Морфо-функціональна характеристика деяких органів нервової, ендокринної, травної та статевих систем при цукровому діабеті в умовах хронічного стресу» (№ державної реєстрації 0119U003551).

Вступ. Цукровий діабет (ЦД) є актуальною проблемою сучасної медицини, оскільки за поширеністю займає 1-ше місце серед всіх ендокринних захворювань [1]. ЦД внесений до тріади найпоширеніших захворювань сучасності, які є найчастішими причинами

інвалідності і смерті хворих, що пов'язано з тяжкими ускладненнями та високою летальністю серед працездатного населення [2,3]. За даними наукової літератури ряд авторів досліджували зміни нейром'язових з'єднань (НМЗ) при ЦД у язиці [4], жувальному м'язі [5]. Проте ми не знайшли досліджень, які б вивчали зміни НМЗ при ЦД в постнатальному періоді онтогенезу.

Тому метою нашого дослідження було вивчити морфо-функціональні зміни в НМЗ скроневого м'яза у 2-міс і 6-міс щурів при експериментальному цукровому діабеті 1-го типу.

Об'єкт і методи дослідження. Матеріалом для дослідження слугували скроневі м'язи 16 нестатевозрілих (2-міс щури масою 65-95 г) і 16 статевозрілих

Таблиця – Морфометрична характеристика нейром'язових синапсів м'язових волокон скроневого м'яза при експериментальному цукровому діабеті

Група тварин		Площа НМС, мкм ²	Площа складки за-синаптичної перетинки, мкм ²	Відстань між складками засинаптичної перетинки, мкм	Кількість складок засинаптичної перетинки	Кількість синаптичних пухирців
28 доба						
2-міс щури	СЦД	5,11±0,76 [#]	0,07±0,02 [#]	0,32±0,07 [#]	13,0±2,58 [#]	135,0±20,28 [#]
	Контроль	8,15±2,02	0,12±0,02	0,12±0,03	18,8±2,66	241,5±39,51
6-міс щури	СЦД	7,79±1,35 [#]	0,10±0,02 [#]	0,24±0,05 [#]	16,0±2,49 [#]	228,6±28,37 [#]
	Контроль	10,42±2,35	0,15±0,04	0,15±0,03	21,1±1,91	293,0±9,49
70 доба						
2-міс щури	СЦД	4,73±1,11 [#]	0,09±0,03 [#]	0,59±0,18 ^{*,#}	8,6±1,78 ^{*,#}	119,5±30,95 ^{*,#}
	Контроль	9,23±2,21	0,14±0,04	0,13±0,03	19,2±2,48	256,4±46,89
6-міс щури	СЦД	4,28±0,81 ^{*,#}	0,05±0,02 ^{*,#}	0,74±0,31 ^{*,#}	5,2±1,62 ^{*,#}	70,8±13,32 ^{*,#}
	Контроль	9,85±2,74	0,16±0,05	0,14±0,03	20,6±1,86	289,5±9,24

Примітки: 1) * $p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з попереднім терміном експерименту; 2) # $p < 0,05$ – вірогідність показників порівняно з контрольною групою.

лих (6-міс щури масою 160-180 г) білих безпородних щурів-самців, які поділялися на 2 групи: контрольну (12 тварин) та експериментальну (20 тварин). Стрептозотоциновий ЦД (СЦД) у тварин експериментальної групи моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозотоцину (розчиненого в 0,1 М цитратному буферному розчині з рН 4,5) в дозі 7 мг на 100 г маси тіла статевозрілим тваринам та 6 мг на 100 г маси тіла статевозрілим тваринам. Контрольній групі одноразово внутрішньоочеревинно вводили цитратний буфер в еквівалентній дозі. Рівень глюкози в тварин визначали щоденно з краплі крові хвостової вени за допомогою тест-смужок на глюкометрі фірми «Ассу-Снес» (Німеччина). Матеріал забирали на 28 і 70 доби експерименту. Використали гістохімічний (імпрегнація за Більшовським-Грос), біохімічний та електронно-мікроскопічний методи дослідження.

Усі маніпуляції, які проводилися із тваринами впродовж експерименту, не суперечили положенням Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986), Директиві Ради Європи 86/609/ЄЕС (1986), Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 15 грудня 2009 року та наказам МОЗ України № 690 від 23.09.2009 р., № 616 від 03.08.2012 р.

Для морфометричних досліджень використовували фотографії гістохімічних зрізів, збережених у форматі tif та оцифровані електроннограми. Морфометрію здійснювали за допомогою програми ImageJ версії 1.47t. Визначали: площі НМС, нейром'язових синапсів та складок засинаптичної перетинки; відстань між складками; кількість синаптичних пухирців. Морфометрію НМС здійснювали на площі 30 мкм². Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою статистичного пакету STATISTICA (StatSoft, Inc. (2010), STATISTICA (data analysis software system), version 10.

Результати дослідження та їх обговорення. На 28 добу після моделювання СЦД рівні глюкози і глікованого гемоглобіну (HbA_{1c}) у 2-міс щурів зростають до 16,56±0,34 ммоль/л (контроль 3,86±0,49 ммоль/л, $p=0,001$) та 8,56±0,35 % (контроль 2,07±0,1 ммоль/л, $p=0,0008$), а в 6-міс тварин – до 15,73±0,80 ммоль/л (контроль 4,87±0,69 ммоль/л, $p=0,0253$) та 6,53±0,94 % (контроль 2,49±0,51 %, $p=0,0364$), що вказує на розвиток субкомпенсованого ЦД. На 70-у добу СЦД ці показники достовірно збільшуються порівняно з попереднім терміном спостереження, у 6-міс щурів до

20,12±2,34 ммоль/л (контроль 4,56±0,83 ммоль/л, $p=0,0001$) та 11,21±1,36% (контроль 2,46±0,59%, $p=0,0001$) натомість у статевозрілих щурів дані показники є достовірно меншими, порівняно з 6-міс тваринами і становлять відповідно 15,32±1,53 ммоль/л (контроль 3,76±0,25 ммоль/л, $p=0,0001$) та 9,58±0,73 % (контроль 2,29±0,35 %, $p=0,0012$) (у всіх випадках $p < 0,05$).

На 28 добу від початку моделювання СЦД на гістологічних препаратах тварин з СЦД в мієлінових нервових волокнах різного діаметру та їх претермінальних відділах спостерігається незначна кількість різної величини потовщень, зменшується спраутинг аксонів, що виявляється у зменшенні площі НМС до 380,73±65,27 мкм² (контроль – 514,45±92,17 мкм², $p=0,0453$) у 6-міс і до 249,87±36,09 мкм² (контроль – 426,71±45,48 мкм², $p=0,0008$) у 2-міс. При електронно-мікроскопічному дослідженні виявляється набряк та вакуолізація цитоплазми клітин фібробластичного ряду, які утворюють ендоневральну оболонку. В мієлінових нервових волокнах відмічаються деструктивно-дистрофічні зміни: ядра нейролемоцитів мають значну кількість складок каріолеми, містять маргінований хроматин; на тлі зниження осміофільності цитоплазми з'являється значна кількість мітохондрії з матриксом слабкої електронної щільності та декомплексованими кристами. Периаксональний простір у 6-міс щурів розширений, містить локальні звуження заповнені безструктурними масами, в аксоплазмі збільшується кількість нейрофіламентів і зменшується число мікротрубочок. Мієлінова оболонка втрачає правильне чергування окремих ламел, які розшаровується на значному протязі периметра у 6-міс. тварин. У 2-міс щурів більшість мієлінових нервових волокон зберігають свою ультраструктурну організацію. В окремих із них відмічається розширений периаксональний простір та чисельні нейрофіламенти в аксоплазмі.

НМС на даному терміні експерименту виявляють значну стійкість до патогенетичного впливу гіперглікемії. В них відносно добре зберігаються всі складові компоненти. В субсинаптичній зоні локалізується значна кількість мітохондрій з дезорганізованими та частково зруйнованими кристами. Проте за даними морфометрії виявляються наступні зміни у 2- і 6-міс щурів: площа НМС зменшується на 37,3% та 25,2%, площа складки засинаптичної перетинки зменшується на 41,7% та 33,3%; кількість складок засинаптичної перетинки зменшується на 30,8% та 24,2%, що призводить до збільшення відстані між ними у 2,7 раза та 1,6 раза;

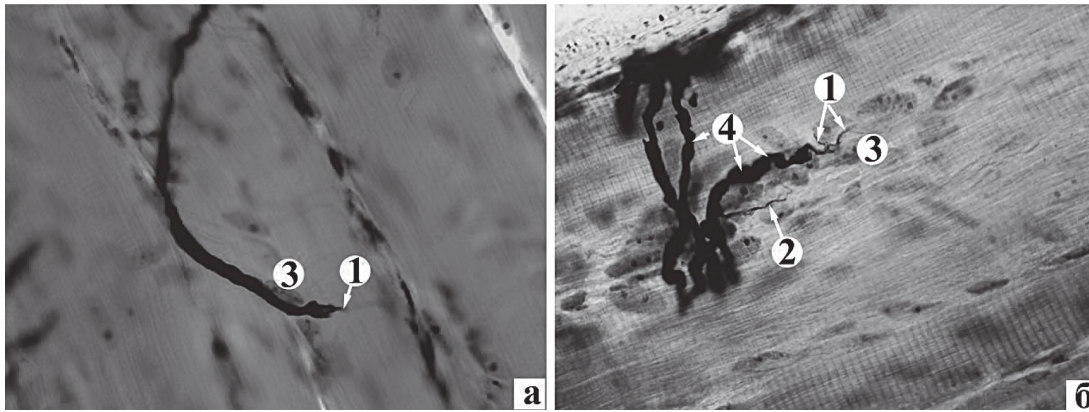


Рисунок 1 – Зменшення спраунтингу рухових аксонів у статевозрілих тварин (а) та компенсаторні вторинні розгалуження рухових аксонів у нестатевозрілих тварин (б). Зб.: а, б) x1000.

Позначення: 1 – термінальні галузень аксонів, 2 – вторинні розгалуження рухових аксонів, 3 – ядра кінцевих нейролемоцитів, 4 – варикозні потовщення мієлінової оболонки в мієлінових нервових волокнах.

кількість синаптичних пухирців, також, зменшується на 44,1% та 22% (табл.).

На 70 добу перебігу СЦД у статевозрілих тварин більшість НМЗ зазнають деструкції, зменшується спраунтинг їх аксонів у 2-міс до $2,1 \pm 0,74$ (контроль – $4,27 \pm 0,9$, $p=0,0006$), у 6-міс до $0,73 \pm 0,65$ (контроль – $0,73 \pm 0,78$, $p=0,0001$). Слід зазначити що спраунтинг термінальних галузень аксонів у 2-міс тварин є в 3 рази вірогідно більшим за 6-міс щурів ($p=0,0056$). Площа НМЗ вірогідно зменшується, як з контролем, так і з попереднім терміном дослідження до $165,01 \pm 66,42$ мкм² (контроль – $542,89 \pm 45,23$, $p<0,001$). Серед внутрішньом'язових еферентних нервових волокон 6-міс. щурів спостерігаються ділянки стоншення мієлінової оболонки на значному їх проміжку, що може вказувати на початкові ознаки сегментарної демієлінізації (рис. 1а). У нестатевозрілих тварин при імпрегнації за Більшовським-Грос виявляються примітивної форми тонкі терміналі, які додатково відходять від нервових стовбурів (рис. 1б) і які необхідно віднести до новоутворених або вторинних розгалужень рухових аксонів, що вказує на розвиток компенсаторних процесів у НМЗ цієї експериментальної групи. При цьому, як і у статевозрілих тварин, нервові стовбури містять варикозні потовщення мієлінової обо-

лонки, а в ділянці їх термінальних гілок виявляється велика кількість ядер кінцевих нейролемоцитів.

На ультраструктурному рівні у 6-міс щурів з боку претермінальних відділів внутрішньом'язових еферентних нервових волокон простежується масова атрофія аксонів та суттєва дезінтеграція мієлінової оболонки, а місцями її руйнування (рис. 2а). Периаksonальний простір розширений і містить нерідко кристалоподібні включення. Аксоплазма в таких аксонах є низької електронної щільності, в якій виявляються тільки поодинокі нейрофіламенти, а мікротрубочки майже відсутні. В аксоплазмі наявні вакуолі і мітохондрії з просвітленим матриксом і зруйнованими кристалами. Інколи спостерігається виражена деструкція термінальних розгалужень аксонів, в яких пресинаптичний полюс виявляється у вигляді окремих компонентів аксоплазматичних контактів.

Що стосується НМС, то у статевозрілих тварин з СЦД спостерігається подальший виражений розвиток деструктивних змін. Частина НМС повністю руйнуються, в інших виявляються залишки аксоплазматичних компонентів, в третіх – можна віддиференціювати всі компоненти, проте кількість активних зон зменшується, в четвертих візуалізуються поодинокі зруйновані і фрагментовані складки засинаптичної перетинки. За дани-

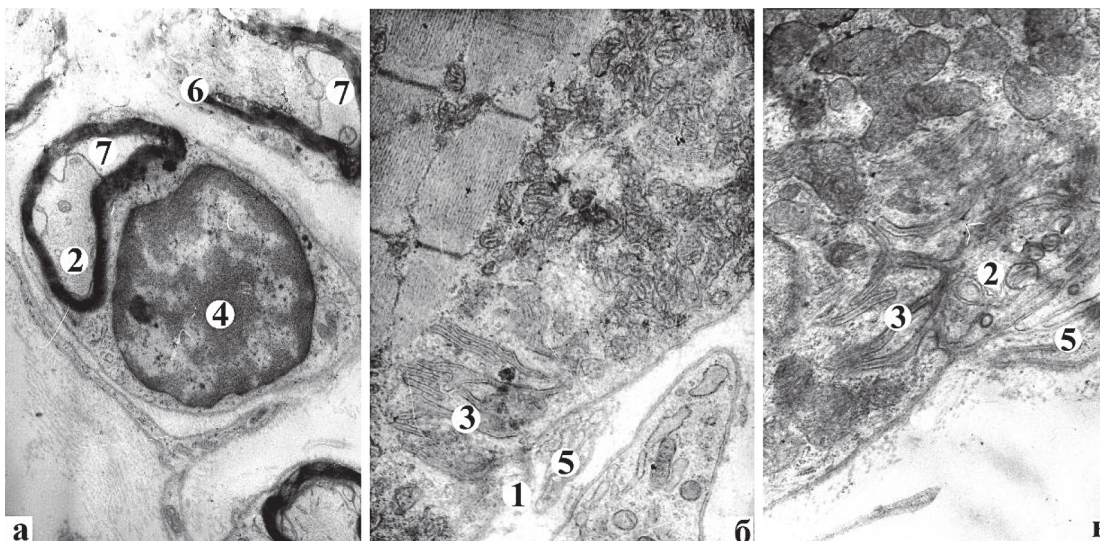


Рисунок 2 – Деструкція мієлінових нервових волокон (а) та НМС (б) скронєвого м'яза 6-міс щура та НМС (в) 2-міс щура на 70 добу перебігу СЦД. Електронні мікрофотографії. Зб.: а) 8000, б, в) 12000.

Позначення: 1 – аксон, 2 – аксоплазма з синаптичними пухирцями, 3 – засинаптичні складки, 4 – ядро нейролемоцита, 5 – відростки кінцевого нейролемоцита, 6 – зруйнована мієлінова оболонка, 7 – периаksonальний набряк.

морфометричного аналізу площа НМС і засинаптичних складок продовжує зменшуватись, відстань між останніми зростає в 5,2 раза порівняно з контрольними показниками (**див. табл.**).

Такі глибокі деструктивні зміни в складових компонентах НМЗ статевозрілих тварин призводять до ослаблення нервово-м'язової імпульсації та атрофії м'язів [5,6]. Так, окремі автори вивчали моторну іннервацію м'язових волокон жувального при СЦД і показали, що деструктивні зміни у НМЗ і НМС призводять до порушення або повної блокади нервово-м'язового імпульсу [6,7]. Як стверджують деякі автори [7], при ЦД порушується функція синаптичного апарату скелетних м'язів. При цьому провідним пошкоджувальним агентом вважаються аутоантитіла до потенціалзалежних Ca^{2+} -каналів на передсинаптичній перетинці НМС. Проте внаслідок інсулінорезистентності мембран при ЦД в нейронах і МВ спостерігається гострий дефіцит глюкози і як результат – затруднення процесу синтезу і виділення синаптичного медіатора ацетилхоліну з терміналей аксонів. При цьому змінюється функція периферійного нервового апарату МВ з відповідними клінічними та ЕМГ-проявами у вигляді м'язової слабкості, гіпо-арефлексії та порушеннями частотно-амплітудних характеристик м'язових осциляцій [7,8]. Окремими авторами [5,6] встановлено, що при СЦД в жувальному м'язі виявляється зниження амплітуди і збільшення латентного періоду F-хвилі паралельно із зниженням амплітуди M-відповіді. Такий патерн підтверджує активність процесів демієлінізації, оскільки спостерігається при інших демієлінізуючих захворюваннях і свідчить про глибоку морфо-функціональну перебудову нервових провідників за типом сегментарної демієлінізації [5]. Слід відмітити, що демієлінізація є характерною морфологічною ознакою при цукровому діабеті будь-якого генезу [9] і лежить в основі виникнення судом.

У 2-міс щурів НМС зберігають свою будову, проте в них, як і в попередній термін експерименту, виявляють деструктивні зміни. Так, площі НМС і складок засинаптичної перетинки зменшуються на 48,7% та 35,7% порівняно з контрольними показниками (**див. табл.**), проте вірогідно не відрізняються від попереднього терміну експерименту ($p=0,5678$). Відстань між складками засинаптичної перетинки вірогідно зростає, а кількість синаптичних пухирців зменшується (**див. табл.**). При цьому за даними морфометричного аналізу площа НМС і складок засинаптичної перетинки, кількість складок засинаптичної перетинки та синаптичних пухирців є вірогідно більшими за відповідні показники у статевозрілих тварин. На відміну від

6-міс щурів, у 2-міс виявляється більше активних зон і синаптичних пухирців (**рис. 2в**). В термінальній аксоплазмі останні концентруються, в основному, вздовж пресинаптичної мембрани. Центральна же частина терміналей містить велику кількість агрегованих нейрофіламентів. Характерним для деяких змін в НМС є поява постсинаптичних ділянок з малою кількістю або відсутністю синаптичних складок. В субсинаптичній зоні нерідко зустрічаються кристалоподібні включення. Мітохондрії субсинаптичної зони і аксоплазми проявляють різні адаптаційні властивості. При цьому одні мають електронно-щільний матрикс і добре контуровані кристи, а другі зазнають просвітлення матриксу та дезінтеграції крист. В окремих нейролемоцитах відбувається каріопікноз. Гістометричні дослідження показали, що найбільшою мірою зменшується довжина і ширина засинаптичних складок, а в ряді випадків відбувається їх фрагментація.

Реіннерваційні процеси при ЦД спостерігали й інші дослідники [10,11] і трактують це як компенсаторно-приспосувальні процеси аксонів при різних патологічних процесах до певних аномальних умов або бездіяльності м'язових волокон. Окрім того, вони вважають що кінцеві нейролемоцити в ділянці пошкоджених НМЗ стимулюють вироблення інсуліноподібного фактора росту-1, таким чином ініціюють збільшення кількості галузень терміналей аксонів, що спостерігалось і в наших дослідженнях.

Висновки. Експериментальний цукровий діабет призводить до деструкції НМЗ, що морфометрично виражається в зменшенні їхньої площі і супроводжується зменшенням спраутингу термінальних відділів рухових аксонів. При цьому спостерігається порушення тонкої архітектоники НМС, а саме зменшення: їх площі і площі складок засинаптичної перетинки; кількості складок засинаптичної перетинки та збільшення відстані між ними; синаптичних пухирців. При СЦД у динаміці змін НМЗ скроневого м'яза 6-міс. щурів можна виділити 2 стадії: реактивно-компенсаторну (28 доба) і атрофічно-деструктивну (70 доба). У 2-міс щурів при СЦД, також, можна виділити 2 стадії перебігу змін: реактивно-гіпотрофічну (28 доба) і компенсаторну (70 доба).

Перспективи подальших досліджень. Перспективними є подальші комплексні дослідження змін з боку всіх структурних компонентів скроневого м'яза в постнатальному періоді онтогенезу при СЦД, які стануть теоретичною основою для розробки і патогенетичного обґрунтування заходів, направлених на корекцію та попередження розвитку діабетичних міопатій.

Література

- Zhurakivska OY, Mykulets TI, Dutchak UM, Klypych Yal. Structural Changes of Endocrine System of Myocardium during the Streptozotocin Diabetes Mellitus. *World of medicine and biology*. 2018;1(63):126-30.
- Madonna R, Balistreri CR, Geng YJ, De Caterina R. Diabetic microangiopathy: Pathogenetic insights and novel therapeutic approaches. *Vascul Pharmacol*. 2017;90:1-7. DOI: 10.1016/j.vph.2017.01.004
- Ponto KA, Koenig J, Peto T, Lamparter J, Raum P, Wild PS, et al. Prevalence of diabetic retinopathy in screening-detected diabetes mellitus: results from the Gutenberg Health Study (GHS). *Diabetologia*. 2016;59(9):191-3.
- Levitskiy VA, Atamanchuk OV. State of peripheral neuro-muscular apparatus of tongue in diabetes mellitus of type. *Journal of the Grodno State Medical University*. 2014;46:70-4.
- Zhurakivska OYa, Hrad AO. Histo-ultrastructural organization of neuromuscular synapses of the masseter in experimental diabetes mellitus. *Deutscher Wissenschaftsherold German Science Herald*. 2016;1.2:52-5.
- Zhurakivska OYa, Grad AO, Popel SL, Zaiats IT, Krynytska IYa, Marushchak MI, et al. Morphological and functional changes of masticatory muscle neuromuscular junctions in the later periods of streptozotocin diabetes mellitus course. *World of medicine and biology*. 2017;3(61):108-14.
- Ciavarella D. Influence of vision on masticatory muscles function: surface electromyographic evaluation. *Annali di Stomatologia*. 2014;2:61-5. Available from: <https://doi.org/10.11138/ads/2014.5.2.061>

8. Fahim MA, Hasan MY, Alshuaib WB. Early morphological remodeling of neuromuscular junction in a murine model of diabetes. *J Appl Physiol.* 2000;89:2235-40. Available from: doi.org/10.1152/jappl.2000.89.6.2235
9. King JD, Rosner MH. Osmotic demyelination syndrome. *Am J. Med. Sci.* 2010;6(339):561-7.
10. Krause MP, Riddell MC, Hawke T.J. Effects of type 1 diabetes mellitus on skeletal muscle: clinical observations and physiological mechanisms. *Pediatr Diabetes.* 2011 Jun;12(4 Pt 1):345-64. DOI: 10.1111/j.1399-5448.2010.00699.x
11. Venojärvi M, Puhke R, Hämäläinen H, Marniemi J, Rastas M, Rusko H, et al. Role of skeletal muscle-fibre type in regulation of glucose metabolism in middle-aged subjects with impaired glucose tolerance during a long term exercise and dietary intervention. *Diabetes, Obesity and Metabolism.* 2005;7:745-54.

ВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН НЕЙРОМ'ЯЗОВИХ З'ЄДНАНЬ СКРОНЕВОГО М'ЯЗА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ

Кошкін О. Є., Жураківська О. Я.

Резюме. В скроневому м'язі 2-міс і 6-міс щурів стрептозотоциновий цукровий діабет (СЦД) призводить до деструкції нейром'язових закінчень (НМЗ), що морфометрично виражається в зменшенні їхньої площі і супроводжується зменшенням спраунтингу термінальних відділів рухових аксонів. При цьому спостерігається порушенням тонкої архітектоники нейром'язових синапсів (НМС), а саме зменшення: їх площі і площі складок засинаптичної перетинки; кількості складок засинаптичної перетинки та збільшення відстані між ними. При СЦД у динаміці змін НМЗ скроневого м'яза 6-міс. щурів можна виділити 2 стадії: реактивно-компенсаторну (28 доба) і атрофічно-деструктивну (70 доба). У 2-міс щурів при СЦД, також, можна виділити 2 стадії перебігу змін: реактивно-гіпотрофічну (28 доба) і компенсаторну (70 доба).

Ключові слова: нейром'язове закінчення, скроневий м'яз, стрептозотоциновий цукровий діабет.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ НЕЙРОМЫШЕЧНЫХ СОЕДИНЕНИЙ ВИСОЧНОЙ МЫШЦЫ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ

Кошкин А. Е., Жураковская О. Я.

Резюме. В височной мышце 2-мес и 6-мес крыс стрептозотоциновый сахарный диабет (ССД) приводит к деструкции нейромышечных окончаний (НМО), что морфометрически выражается в уменьшении их площади и сопровождается уменьшением спраунтинга терминальных отделов двигательных аксонов. При этом наблюдается нарушение тонкой архитектоники нейромышечных синапсов (НМС), а именно уменьшение: их площади и площади засинаптических складок; количества засинаптических складок и увеличение расстояния между ними. При ССД в динамике изменений НМО височной мышцы 6 мес. крыс можно выделить 2 стадии: реактивно-компенсаторную (28 сутки) и атрофические-деструктивную (70 сутки). В 2-мес крыс при ССД, также можно выделить 2 стадии течения изменений: реактивно-гіпотрофічну (28 сутки) і компенсаторну (70 сутки).

Ключевые слова: нейромышечное окончание, височная мышца, стрептозотоциновый сахарный диабет.

AGE FEATURES OF MORPHOLOGICAL CHANGES OF NEUROMUSCULAR CONNECTIONS OF THE TEMPORAL MUSCLE IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS

Koshkin O. Ye., Zhurakivska O. Ya.

Abstract. Diabetes mellitus (DM) is included in the triad of the most common diseases today, which are the most common causes of disability and death of patients, which is associated with severe complications and high mortality among the working population. According to the scientific literature, a number of authors have studied the changes in neuromuscular connections (NMC) in DM in the tongue, skeletal muscles, masticatory muscle. However, we have not found the researches, that would study the changes in NMC in DM in the postnatal period of ontogenesis.

Therefore, the aim of our study was to investigate morpho-functional changes in the temporomandibular muscle in 2-month and 6-month-old rats in experimental DM type 1.

The material for the study were the masticatory muscles of 16 immature (weighing 65-95 g) and 16 mature (weighing 160-180 g) white outbred male rats, which were divided into 2 groups: control (12 animals) and experimental (20 animals). Streptozotocin diabetes mellitus (SDM) in the experimental group was simulated by a single intraperitoneal injection of streptozotocin at a dose of 7 mg per 100 g of body weight in immature animals and 6 mg per 100 g body weight in adult animals. The material was taken on the 28 and 70 days of the experiment. Histochemical (Bolshevsky-Gross impregnation), biochemical and electron microscopic methods were used. Photographs of histochemical sections saved in tif format and digitized electrograms were used for morphometric studies. Morphometry was performed using ImageJ version 1.47t. Computer data processing was performed using the statistical package STATISTICA (StatSoft, Inc. (2010), STATISTICA (data analysis software system), version 10.

In the early stages of the development of SDM (28 days), we already observed destructive-dystrophic changes in the myelin nerve fibers and neuromuscular endings (NME) of the temporal muscle of different age groups of animals. There was a decrease in the sparing of the terminal parts of the axons, a decrease in the area of the NME by 26% in 6-month and 41% in 2-month rats. In this case, neuromuscular synapses (NMS) showed significant resistance to the pathogenetic effects of hyperglycemia. All their components are relatively well saved. However, according to morphometry, the following changes were studied in 2- and 6-month-old rats: the area of the NMS decreased by 37.3% and 25.2%, the area of the folds of the synaptic membrane decreased by 41.7% and 33.3%; the number of folds of the synaptic membrane decreases by 30.8% and 24.2%, which leads to an increase in the distance between them by 2.7 times and 1.6 times; the number of synaptic vesicles also decreases by 44.1% and 22%.

As the duration of SDM increases to 70 days in 6-month rats, destructive processes in the nervous system of the temporalis muscle increase. Among the intramuscular efferent nerve fibers, areas of thinning of the myelin sheath are observed over a significant period of time, which may indicate the initial signs of segmental demyelination and is confirmed by electron microscopic studies. Most NME are destroyed, their sputum decay decreases. In separate terminal branches of axons the presynaptic pole is shown in the form of separate components of axoplasmic contacts.

In this case, the synaptic folds in some NME completely disintegrate. In contrast, in 2-month-old animals, Bolshevsky-Gross impregnation reveals primitively shaped thin terminals, which additionally leave from nerve trunks that can be attributed to newly formed or secondary branches of motor axons, which indicates the development of compensatory processes in NME of this experimental group. It should be noted that the sprouting of terminal branches of axons in 2-month-old animals is 3 times more likely than in 6-month-old rats ($p < 0.05$).

Conclusion. At SDM in dynamics of changes of NME of a temporal muscle of 6 months rats can be divided into 2 stages: reactive-compensatory (28 days) and atrophic-destructive (70 days). In 2-month-old rats with SDM, also, we can distinguish 2 stages of the course of changes: reactive-hypotrophic (28 days) and compensatory (70 days).

Key words: neuromuscular ending, temporal muscle, streptozotocin diabetes mellitus.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.
Стаття надійшла 19.08.2020 року*

DOI 10.29254/2077-4214-2020-3-157-237-241

УДК 611.367-018.1:615.212.7]-08

Матешук-Вацеба Л. Р., Гірняк І. І.

ДИНАМІКА УЛЬТРАСТРУКТУРНИХ ЗМІН КОМПОНЕНТІВ СТІНКИ СПІЛЬНОЇ ЖОВЧНОЇ ПРОТОКИ ПРИ ТРИВАЛОМУ ВПЛИВІ ОПІОЇДУ В ЕКСПЕРИМЕНТІ

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького (м. Львів)

lvatseba@gmail.com

Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами. Робота є фрагментом науково-дослідної роботи кафедр нормальної анатомії та оперативної хірургії з топографічною анатомією «Структурна організація, ангіоархітектоніка та антропометричні особливості органів у внутрішньо- та позаутробному періодах розвитку, за умов впливу екзо- та ендогенних факторів» (№ державної реєстрації 0115U000041), яка виконується у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького згідно з державним планом та програмою.

Вступ. Дослідження структурних змін органів за умов тривалого застосування опіоїдів залишається однією з актуальних проблем сучасної медицини [1,2]. Серед не обструктивних етіологій розширення жовчних проток переважає споживання опіоїдів [3]. Опіоїди можуть викликати підвищення основного тиску і частоти фазових скорочень сфінктера Одді, що призводить до розширення жовчних проток. Автор описує зв'язок між підвищенням значенням діаметра жовчних проток та залежністю від опіоїдів у пацієнтів, у яких відсутні клінічні симптоми, нормальний рівень білірубину та лужної фосфатази, відсутні обструктивні чинники. Описано швидко прогресуюче руйнування внутрішньопечінкових жовчних проток, пов'язане із застосуванням наркотичних середників [4], вплив опіоїду кетаміну на жовчні шляхи [5]. Проте відомості фахової літератури щодо окресленої вище проблеми недостатні, часто суперечливі. Ультроструктурній організації спільної жовчної протоки в нормі присвячено низку праць, адже хоча холангіоцити становлять лише 3-5% від загальної кількості клітин печінки, але мають унікальну морфологію [6]. Встановлено, що холангіоцити позапечінкових проток – колоноподібної форми, для них характерним є малий ядерно-цитоплазматичний коефіцієнт, зерниста ендоплазматична сітка [7]. Холангіоцити є поляризованими клітинами, які відповідають також за виділення бікарбонату в жовч [8]. Важливими є механізми, що беруть участь у формуванні сигналів кальцію в холангіоцитах. Автори вважають, що порушення в холангіоцитах кальцій-сигналізації відіграє

основну роль у патогенезі холестази. Проте ультроструктурі холангіоцитів за умов впливу наркотичних середників присвячено поодинокі праці [9].

Мета дослідження – встановити особливості змін ультроструктурної організації стінки спільної жовчної протоки в динаміці тривалого експериментального впливу опіоїду для створення морфологічного підґрунтя розробки методів профілактики структурних змін жовчних проток при застосуванні наркотичних середників.

Об'єкт і методи дослідження. Дослідження виконані на 24 статевозрілих білих щурах-самцях, віком 4,5-5,5 місяців і масою тіла 180-220 г. Експериментальні тварини розподілено на 3 групи: у першій групі (5 щурів) вивчено ультроструктуру компонентів стінки спільної жовчної протоки білих щурів через 2 тижні введення налбуфіну, у другій групі (5 щурів) вивчено на ультрамікроскопічному рівні зміни стінки спільної жовчної протоки білих щурів через 4 тижні перебігу експерименту, а в третій групі (5 щурів) встановлено перебудову ультроструктурної організації стінки спільної жовчної протоки білих щурів через 6 тижнів введення налбуфіну. Контролем слугували 9 білих щурів, яким вводили 0,9% розчин хлориду натрію в об'ємі 1 мл.

Введення налбуфіну проводили внутрішньом'язово за наступною схемою: I тиждень – 8 мг/кг, II тиждень – 15 мг/кг, III тиждень – 20 мг/кг, IV тиждень – 25 мг/кг, V тиждень – 30 мг/кг, VI тиждень – 35 мг/кг.

При виконанні роботи використовували метод електронної мікроскопії. Тварину виводили з експерименту шляхом використання діетил ефіру. Відразу після смерті тварини здійснювався забір і стандартне проведення матеріалу для електронної мікроскопії. Ультратонкі зрізи стінки спільної жовчної протоки готували на ультрамікроскопі УЖТП-3 за допомогою скляних ножів. Для дослідження відбирали стрічки зрізів сріблястого або ніжно-цитринового кольору. Зрізи контрастували спочатку у 2% розчині уранілацетату, а потім – цитрату свинцю. Вивчення і фотографування матеріалу проводили з допомогою мі-