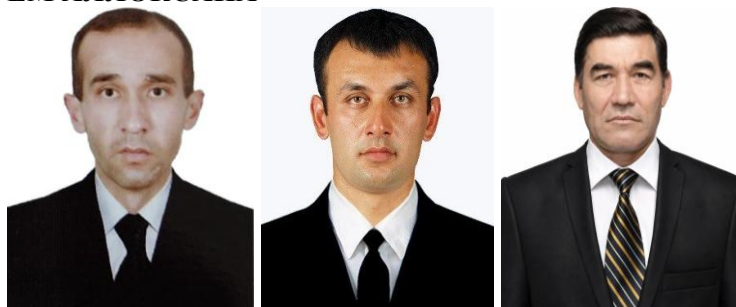


МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ АЛЛОКСАНА



Мардонов Санжар Ёқуб угли, Шеров Шерзод Абдурасулович, Шукуров Илхом Болтаевич
Бухарский государственный медицинский институт, Республика Узбекистан, г. Бухара

АЛЛОКСАН ТАЪСИРИДА ОШҚОЗОН ОСТИ БЕЗИДАГИ МОРФОЛОГИК ЎЗГАРИШЛАР

Мардонов Санжар Ёқуб ўгли, Шеров Шерзод Абдурасулович, Шукуров Илхом Болтаевич
Бухоро давлат тиббиёт институти, Ўзбекистон Республикаси, Бухоро ш.

MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE PANCREAS UNDER THE INFLUENCE OF ALLOXAN

Mardonov Sanjar Yokub ugli, Sherov Sherzod Abdurasulovich, Shukurov Ilkhom Boltaevich
Bukhara State Medical Institute, Republic of Uzbekistan, Bukhara

e-mail: sanjar_mardonov@bsmi.uz

Резюме. Аллоксан β -хужайраларни танлаб шикастлантириши ҳисобига экспериментал қандли диабет моделини яратишда кенг қўлланиладиган модда ҳисобланади. Ушбу тадқиқотнинг мақсади аллоксан-индуцирланган диабет шароитида каламушлар ошқозон ости беши ва қонидаги морфологик ҳамда биокимёвий ўзгаришларни баҳолашдан иборат бўлди. Таҷрибаларда эркак каламушлардан фойдаланилиб, уларга белгиланган дозада аллоксан тетрагидрати юборилди. Диабет ривожланганлиги ошқозон ости бешидаги морфологик ўзгаришлар, жумладан Лангерганс оролчаларининг деструкцияси ва яллигланиши жараёнлари билан тасдиқланди. Қон зардобининг биокимёвий таҳлили гликоген, глюкоза, пируват ва сут кислотаси миқдорларида сезиларли ўзгаришларни аниқлади, бу эса углевод алмашинувининг бузилиши ва метаболик дисбалансларни акс эттиради. Олинган натижалар аллоксаннинг қўлланилган дозаси каламушларда диабет ҳолатини самарали равишда юзага келтиришини кўрсатди. Бу эса мазкур моделдан қандли диабет патогенезини ўрганиш ҳамда потенциал терапевтик арашувлар самарадорлигини баҳолашда фойдаланиш имконини беради.

Калит сўзлар: гипергликемия, Лангерганс оролчалари, аллоксан, ацинар хужайра, β -хужайра.

Abstract. Alloxan is a widely used agent for modeling experimental diabetes through selective damage to pancreatic β -cells. The aim of this study was to evaluate morphological and biochemical changes in the pancreas and blood of rats with alloxan-induced diabetes. Male rats were administered alloxan tetrahydrate at a specific dose. The development of diabetes was confirmed by morphological changes in the pancreas, including destruction of the islets of Langerhans and inflammatory processes. Biochemical analysis of blood serum revealed significant changes in glycogen, glucose, pyruvate, and lactic acid levels, reflecting impaired carbohydrate metabolism and metabolic imbalances. The obtained results demonstrate that a given dose of alloxan effectively induces a diabetic state in rats, making this model suitable for studying the pathogenesis of diabetes mellitus and assessing the potential effectiveness of therapeutic interventions.

Key words: Hyperglycemia, Langerhans, alloxan, acinar cell, beta cell.

Введение. В физиологических условиях аллоксан является химически нестабильным соединением и быстро разрушается в водной среде, особенно при взаимодействии с восстановителями, в том числе с глутатионом. Поэтому в экспериментальной практике растворы аллоксана рекомендуется готовить непосредственно перед введением животным. Аллоксан обладает выраженной реакционной способностью по отношению к клеточным тиольным группам, участвует в окислительно-восстановительных реакциях и способен инициировать повреждение белков и мем-

бранных структур вследствие образования активных форм кислорода. Эти свойства лежат в основе его диабетогенного действия [6, 8].

Аллоксан широко применяется для воспроизведения экспериментального сахарного диабета, поскольку вызывает преимущественное повреждение инсулинпродуцирующего аппарата поджелудочной железы. Формирование гипергликемии после его введения связано с развитием окислительного стресса, нарушением внутриклеточного кальциевого гомеостаза и снижением функциональной активности β -клеток.

Таблица 1. Основные физико-химические свойства аллоксана

Параметр	Значение
Химическая формула	$C_4H_2N_2O_4$
Молекулярная масса	142,07 г/моль
Внешний вид	Белый или бледно-жёлтый кристаллический порошок
Температура плавления	Около 256 °С (с разложением)
Растворимость в воде	Растворим; водные растворы химически нестабильны
Растворимость в органических растворителях	Растворим в ряде полярных органических растворителей, включая спирты и ацетон
pH водного раствора	Слабокислая среда; зависит от концентрации и условий приготовления
Устойчивость	Низкая в водной среде; раствор следует готовить непосредственно перед применением
Биологическая активность	Индукция окислительного стресса и повреждения β -клеток поджелудочной железы

Морфологические изменения при аллоксановом диабете могут затрагивать не только островковый аппарат, но и окружающие сосудистые, соединительнотканые и экзокринные структуры, что подтверждено экспериментальными исследованиями [5, 7, 9]. Основные физико-химические свойства аллоксана представлены в таблице 1.

Диабетогенный эффект аллоксана связан с его способностью вступать в циклические окислительно-восстановительные превращения с образованием супероксид-анион-радикала, перекиси водорода и других реакционноспособных кислородных метаболитов. Одновременно окисление внутриклеточных -SH-групп снижает антиоксидантную защиту клетки и усиливает повреждение мембран, митохондрий и ферментных систем. В совокупности эти процессы приводят к нарушению секреции инсулина и формированию стойких расстройств углеводного обмена [8].

Экспериментальная модель аллоксанового диабета остаётся востребованной для изучения патогенеза гипергликемии, оценки морфофункционального состояния поджелудочной железы и первичного скрининга потенциальных гипогликемических средств [1–4, 7]. Вместе с тем выраженность диабетогенного эффекта зависит от дозы, пути введения, длительности голодания, возраста и массы животных, а также от стабильности приготовленного раствора. Поэтому сопоставление морфологических данных с динамикой биохимических показателей позволяет более полно оценить степень метаболических нарушений и особенности течения экспериментального диабета.

Материалы и методы исследования. Эксперимент проведён на 36 половозрелых самцах крыс массой 180–200 г. Сахарный диабет индуцировали однократным подкожным введением тетрагидрата аллоксана в дозе 150 мг/кг массы тела после 24-часового голодания. В период пищевой депривации животным сохраняли свободный до-

ступ к воде. Использованная модель аллоксан-индуцированного диабета была разработана и апробирована в научно-исследовательской лаборатории Ташкентской медицинской академии. По данным применяемого протокола, ожидаемая летальность при воспроизведении модели может составлять 20–30%. В ходе настоящего исследования погибло 4 животных, что составило 11,1% от исходного количества крыс.

Материалом для морфологического исследования служила ткань поджелудочной железы. Образцы фиксировали в 10% нейтральном формалине, после стандартной гистологической проводки заключали в парафин. Срезы толщиной 5–7 мкм получали на микротоме и окрашивали гематоксилином и эозином. Микроскопический анализ выполняли с использованием микроскопа Olympus BX43 при увеличении 200×–400×. При оценке препаратов учитывали состояние ацинарной ткани, островков Лангерганса, сосудистого русла, межклеточных пространств, а также наличие отёка, дистрофических и некротических изменений.

Для сопоставления морфологических изменений с метаболическим состоянием животных анализировали динамику показателей углеводного обмена: глюкозы, гликогена, пирувата и молочной кислоты. Показатели оценивали у здоровых животных и на 7-е, 14-е и 21-е сутки после индукции диабета. Полученные значения представлены в виде среднего значения и ошибки среднего ($M \pm m$), в соответствии с исходными экспериментальными данными.

Выбранные сроки наблюдения позволяли оценить раннюю фазу сформировавшейся гипергликемии и дальнейшую динамику метаболических изменений. Морфологическое исследование проводили параллельно с биохимической оценкой, что обеспечивало комплексный анализ состояния эндокринного и экзокринного компонентов поджелудочной железы.

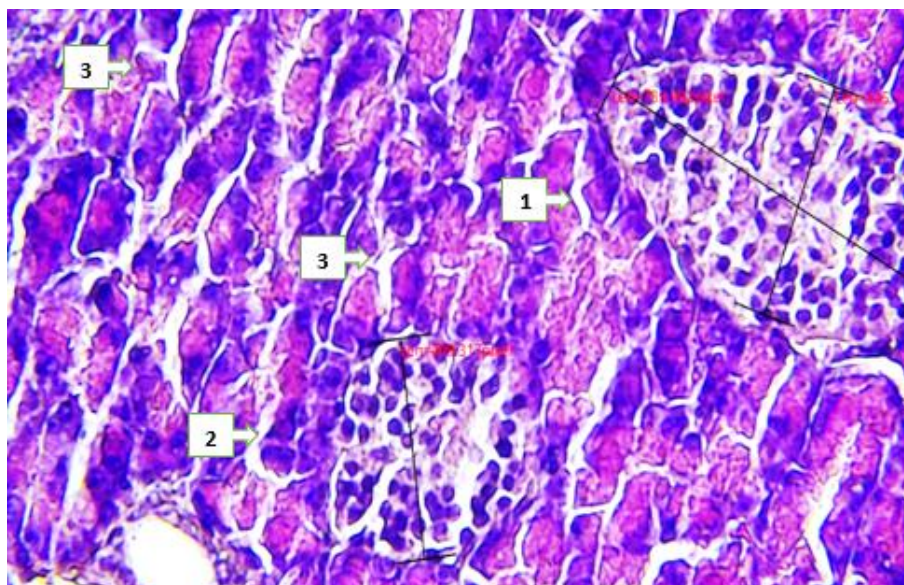


Рис. 1. Микроскопическое изображение поджелудочной железы белой крысы с экспериментальным аллоксановым диабетом (21 день). Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение 100×20. 1 - отёк вокруг островков Лангерганса; 2 - увеличение островков Лангерганса; 3 - гибель ацинарных клеток.

Таблица 2. Динамика биохимических показателей у крыс с аллоксановым диабетом

	Глюкоза	Гликоген	Пируват	Молочная кислота
Здоровые животные	5,67 ± 0,25	4,54 ± 0,29	0,428 ± 0,024	1,391 ± 0,132
7 суток	15,93 ± 0,72	18,73 ± 1,80	2,90 ± 0,22	0,721 ± 0,037
14 суток	13,63 ± 0,91	15,87 ± 1,69	2,75 ± 0,23	0,814 ± 0,058
21 сутки	11,95 ± 1,07	13,82 ± 1,24	2,54 ± 0,15	0,933 ± 0,061

Такой подход особенно важен при экспериментальном диабете, поскольку выраженность структурного повреждения островкового аппарата не всегда полностью совпадает с изменениями отдельных биохимических показателей.

Результаты и обсуждение. Для оценки патологических изменений, вызванных аллоксаном в модели сахарного диабета 1 типа у лабораторных животных, проведён морфологический анализ поджелудочной железы крыс. Морфологические исследования выполнялись в лаборатории отдела патологической анатомии Бухарского государственного медицинского института. Выявленные изменения свидетельствовали о нарушении структурной организации островкового аппарата и сочетались с признаками реактивного повреждения окружающей паренхимы. Подобные изменения могут сопровождаться снижением эндокринной функции поджелудочной железы и способствовать формированию стойкой гипергликемии (рис. 1).

При микроскопическом исследовании основная часть ткани поджелудочной железы была представлена экзокринными ацинарными клетками с интенсивно эозинофильной цитоплазмой и преимущественно базально расположенными ядрами. Между ацинарными структурами визуализировались относительно чётко отграниченные, более светло окрашенные островки Лангерганса.

Эндокринные клетки располагались компактно; их ядра имели преимущественно округлую форму и окрашивались менее интенсивно. Вокруг островков определялись мелкие кровеносные сосуды и элементы соединительной ткани. В отдельных участках отмечались расширение межклеточных пространств, перинсулярный отёк, неоднородность клеточной плотности и признаки повреждения ацинарных клеток, что расценивалось как проявление реактивно-дистрофических изменений на фоне метаболических нарушений.

Наиболее выраженные биохимические изменения касались уровня глюкозы. На 7-е сутки её концентрация увеличивалась с 5,67±0,25 до 15,93±0,72, то есть приблизительно в 2,8 раза по сравнению со здоровыми животными. На 14-е и 21-е сутки показатель постепенно снижался до 13,63±0,91 и 11,95±1,07 соответственно, однако оставался существенно выше исходного уровня. Такая динамика указывает на формирование выраженной гипергликемии с последующим частичным снижением её интенсивности, что может отражать адаптационные механизмы организма и особенности течения аллоксан-индуцированной модели [8].

Содержание гликогена возрастало с 4,54±0,29 у здоровых животных до 18,73±1,80 на 7-е сутки, после чего снижалось до 15,87±1,69 на 14-е и до 13,82±1,24 на 21-е сутки. Показатель

пирувата увеличивался ещё более выражено: с $0,428 \pm 0,024$ до $2,90 \pm 0,22$ на 7-е сутки, сохраняясь на высоком уровне на 14-е и 21-е сутки. Напротив, содержание молочной кислоты уменьшалось с $1,391 \pm 0,132$ до $0,721 \pm 0,037$ на 7-е сутки, а затем постепенно возрастало до $0,814 \pm 0,058$ и $0,933 \pm 0,061$, не достигая уровня здоровых животных. Совокупность этих изменений свидетельствует о глубокой перестройке углеводного обмена после повреждения инсулинпродуцирующего аппарата.

Количественная оценка показывает, что на 7-е сутки уровень глюкозы превышал значение здоровой группы примерно на 181%, показатель гликогена - на 313%, а пирувата - более чем на 570%. Одновременно содержание молочной кислоты было ниже контрольного примерно на 48%. К 21-м суткам степень отклонений уменьшалась, однако нормализации изученных показателей не происходило: глюкоза оставалась выше исходного значения примерно в 2,1 раза, а пируват - почти в 6 раз. Это подтверждает сохранение выраженных метаболических нарушений даже при тенденции к частичному восстановлению отдельных показателей.

Сопоставление морфологических и биохимических данных позволяет предположить, что структурное повреждение островкового аппарата и окружающей паренхимы сопровождается устойчивой дисрегуляцией углеводного обмена. Полученные результаты согласуются с представлениями о ведущей роли окислительного стресса в патогенезе аллоксанового диабета и с данными экспериментальных работ, описывающих выраженную гипергликемию, дистрофические изменения внутренних органов и нарушения метаболических процессов [5–9]. При интерпретации результатов следует учитывать, что выраженность изменений при аллоксановой модели зависит от режима введения препарата и индивидуальной чувствительности животных.

Заключение. Полученные данные демонстрируют, что введение аллоксана вызывает выраженные морфологические изменения поджелудочной железы, включающие перинсулярный отёк, изменение структурной организации островков Лангерганса и признаки повреждения ацинарных клеток. Одновременно выявлена существенная перестройка биохимических показателей, характеризующих углеводный обмен. Наиболее выраженные изменения отмечались на 7-е сутки эксперимента и проявлялись значительным повышением содержания глюкозы, гликогена и пирувата при снижении уровня молочной кислоты.

В последующие сроки наблюдалась тенденция к частичному уменьшению выраженности метаболических нарушений, однако к 21-м суткам

изученные показатели не возвращались к значениям здоровых животных. Это свидетельствует о сохранении функциональной недостаточности инсулинпродуцирующего аппарата и подтверждает устойчивость сформированного диабетического состояния. Морфологические изменения поджелудочной железы при этом соответствовали биохимическим признакам нарушения углеводного обмена.

Таким образом, аллоксан-индуцированная модель может быть использована для экспериментального изучения патофизиологических механизмов сахарного диабета, морфофункциональных изменений поджелудочной железы и оценки потенциальных средств метаболической коррекции. Для повышения воспроизводимости последующих исследований целесообразно стандартизировать условия голодания, способ и время введения аллоксана, сроки забора материала и критерии подтверждения гипергликемии, поскольку эти факторы существенно влияют на выраженность экспериментального диабета.

Литература:

1. Маликова Г. Ю., Жураева А. А., Ташматова М. А. Механизм гипогликемического эффекта полисахаридов шелковицы // Вестник Пермской государственной фармацевтической академии. 2021. С. 158–162.
2. Хазраткулова М. И., Салаева Р. А., Элова Н. А. Определение гипогликемического эффекта штаммов лактобактерий на аллоксановой модели гипергликемии // Фундаментальная наука и клиническая медицина. 2021. С. 197–198.
3. Шахсуфбекова О. М. и др. Влияние густого экстракта клубней топинамбура сорта «Сарват» на показатели маркеров цитолитического синдрома при экспериментальном аллоксановом диабете у крыс // Здоровоохранение Таджикистана. 2017. № 1 (332). С. 49–54.
4. Шидаков Ю. М., Шарова Е. В., Абдумаликова И. А. Морфофункциональная характеристика поджелудочной железы крыс при экспериментальной гипергликемии пищевым сахаром // Бюллетень науки и практики. 2020. Т. 6, № 5. С. 89–96.
5. Abuladze K., Khvichia N., Papava M. B., Pavliashvili N., Turabelidze-Robakidze S., Sanikidze T. Morphological alterations in the internal organs of rats with alloxan diabetes // Georgian Medical News. 2021. No. 321. P. 131–135.
6. Eprintsev A. T., Selivanova N. V., Moiseenko A. V. Effect of Jerusalem artichoke extract on the functioning of malate dehydrogenase in the liver of rats with alloxan diabetes // Biomeditsinskaya Khimiya. 2021. Vol. 67, No. 2. P. 144–149. DOI: 10.18097/PBMC20216702144.

7. Gamde S. M., Ugwah-Oguejiofor C. J., Garba A., Avwioro G. O., Moronkeji A., Jimoh A. A. Histologic and biochemical effect of *Balanites aegyptiaca* fruit extract on alloxan-induced diabetes in Wistar rats // Ethiopian Journal of Health Sciences. 2023. Vol. 33, No. 3. P. 441–450. DOI: 10.4314/ejhs.v33i3.7.
8. Ighodaro O. M., Adeosun A. M., Akinloye O. A. Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plant extracts in experimental studies // Medicina. 2017. Vol. 53, No. 6. P. 365–374. DOI: 10.1016/j.medici.2018.02.001.
9. Minossi J. G., Lima F. O., Caramori C. A., Hasimoto C. N., Ortolan E. V. P., Rodrigues P. A., Spadella C. T. Alloxan diabetes alters the tensile strength, morphological and morphometric parameters of abdominal wall healing in rats // Acta Cirurgica Brasileira. 2014. Vol. 29, No. 2. P. 118–124. DOI: 10.1590/S0102-86502014000200008.

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ АЛЛОКСАНА

Мардонов С.Ё., Шеров Ш.А., Шукуров И.Б.

Резюме. Аллоксан является широко используемым агентом для моделирования экспериментального диабета за счёт избирательного повреждения β -клеток поджелудочной железы. Целью данного исследования было оценить морфологические и биохимические изменения поджелудочной железы и крови крыс при аллоксан-индуцированном диабете. В экспериментах использовались самцы крыс, которым вводили тетрагидрат аллоксана в определённой дозе. Развитие диабета подтверждалось морфологическими изменениями в поджелудочной железе, включая деструкцию островков Лангерганса и воспалительные процессы. Биохимический анализ сыворотки крови выявил значительные изменения уровней гликогена, глюкозы, пирувата и молочной кислоты, что отражает нарушение углеводного обмена и метаболические дисбалансы. Полученные результаты демонстрируют, что доза аллоксана эффективно индуцирует диабетическое состояние у крыс, делая эту модель пригодной для изучения патогенеза сахарного диабета и оценки потенциальной эффективности терапевтических вмешательств.

Ключевые слова: Гипогликемия, Лангерганс, аллоксан, ацинарный клетка, бета-клетка.