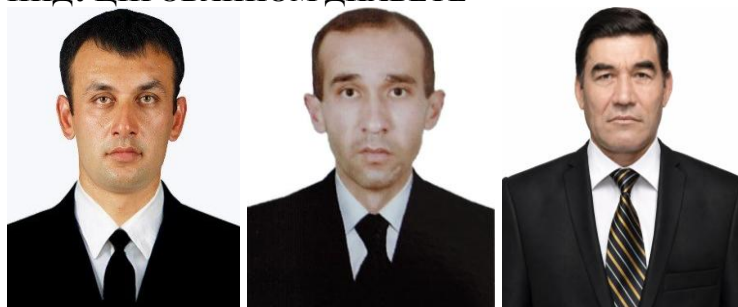


ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ КРЫС ПРИ АЛЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННОМ ДИАБЕТЕ



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

АЛЛОКСАН КЕЛТИРИБ ЧИҚАРГАН ДИАБЕТДА ЭКСПЕРИМЕНТАЛ КАЛАМУШЛАРДА ЎПКАНИНГ ШИКАСТЛАНИШИ

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

LUNG DAMAGE IN EXPERIMENTAL RATS WITH ALLOXAN-INDUCED DIABETES

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

e-mail: sherzod_sherov@bsmi.uz

Резюме. Аллоксан-индукцияланган қандли диабет нафақат ошқозон ости беги β -ҳужайраларининг шикастланиши, балки ўпка тўқимасини қамраб олувчи тизимли морфофункционал бузилишлар билан ҳам кечади. Тадқиқотнинг мақсади аллоксан-индукцияланган қандли диабет шaroитида экспериментал каламушлар ўпкасидаги морфологик ўзгаришлар ҳамда қоннинг айрим биокимёвий кўрсаткичлари динамикасини ўрганишдан иборат бўлди. Экспериментга тана вазни 180–210 г бўлган 30 та вояга етган наслсиз эркак каламуш киритилди. Ўпка тўқимасининг морфологик текшируви гематоксин ва эозин билан бўялган гистологик препаратларда амалга оширилди. Экспериментнинг 7-суткасида бронх эпителийсида пролифератив ўзгаришлар, киприкчали аппаратда дистрофик ўзгаришлар, бронхлар билан ассоциацияланган лимфоид тўқиманинг кўпайиши, бириктирувчи тўқима компонентининг кенгайиши, ўчоқли лимфоцитар инфильтрация ва альвеолалараро тўсиқларнинг ўртача қалинлаиши аниқланди. Шу билан бирга, D-димер, эндотелин ва креатинин миқдорининг энг юқори даражада ошиши қайд этилди. 14 ва 21-суткаларга келиб ушбу кўрсаткичлар аста-секин пасайди, бироқ соғлом ҳайвонлар кўрсаткичларига нисбатан юқорилигича қолди. C-реактив оқсил концентрацияси кузатув даври давомида изчил равишда пасайиб борди. Олинган натижалар экспериментал аллоксан-индукцияланган қандли диабетда морфологик, қон-томир-эндотелиал ва метаболит жавоб реакцияларининг биргаликда шаклланишини ҳамда ўпканинг тизимли патологик жараёнга жалб этилишини кўрсатади.

Калим сўзлар: аллоксан; экспериментал қандли диабет; ўпка; оксидланиш стресси; бронхлар билан ассоциацияланган лимфоид тўқима; эндотелиал дисфункция; морфология.

Abstract. Alloxan-induced diabetes mellitus is associated not only with damage to pancreatic β -cells but also with systemic morphofunctional disturbances involving the lung tissue. The aim of the study was to investigate morphological changes in the lungs and the dynamics of selected blood biochemical parameters in experimental rats with alloxan-induced diabetes. The experiment included 30 adult male outbred rats weighing 180–210 g. Morphological examination of the lung tissue was performed using histological sections stained with hematoxylin and eosin. On day 7, proliferative changes in the bronchial epithelium, dystrophic alterations of the ciliary apparatus, enlargement of bronchus-associated lymphoid tissue, expansion of the connective tissue component, focal lymphocytic infiltration, and moderate thickening of the interalveolar septa were observed. At the same time, D-dimer, endothelin, and creatinine levels reached their maximum values. By days 14 and 21, these parameters gradually decreased but remained higher than those in healthy animals. In contrast, the concentration of C-reactive protein showed a progressive decrease throughout the observation period. The obtained findings indicate the development of a combined morphological, vascular-endothelial, and metabolic response in experimental alloxan-induced diabetes and confirm the involvement of the lungs in the systemic pathological process.

Keywords: alloxan; experimental diabetes mellitus; lungs; oxidative stress; bronchus-associated lymphoid tissue; endothelial dysfunction; morphology.

Аллоксан является одним из наиболее распространенных химических агентов, используемых для воспроизведения экспериментального сахарного диабета. Его диабетогенное действие связано прежде всего с повреждением β -клеток поджелудочной железы, вследствие чего формируются стойкая гипергликемия и комплекс вторичных метаболических нарушений. В экспериментальных исследованиях аллоксановая модель применяется для изучения биохимических, морфологических и функциональных последствий диабетического состояния, а также для оценки эффективности потенциальных лечебных воздействий [1, 5, 7, 8].

Одним из ключевых патогенетических механизмов при аллоксан-индуцированном диабете считается усиление окислительного стресса. Избыточное образование активных форм кислорода способствует перекисному окислению липидов, окислительной модификации белков, повреждению митохондрий и нарушению целостности клеточных мембран. Подобные изменения описаны в различных органах экспериментальных животных и рассматриваются как важное звено системного поражения при гипергликемии [3, 9, 10].

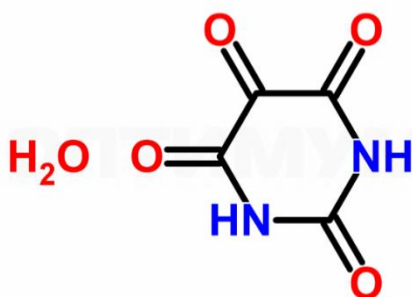


Рис. 1. Структура моногидрата аллоксана

Системный характер метаболических нарушений при экспериментальном диабете обуславливает вовлечение органов, непосредственно не относящихся к первичной мишени аллоксана. Легочная ткань особенно чувствительна к нарушениям микроциркуляции, дисфункции эндотелия и дисбалансу прооксидантно-антиоксидантной системы. На этом фоне могут формироваться изменения бронхиального эпителия, межальвеолярных перегородок и перибронхиальной лимфоидной ткани, отражающие сочетание дистрофических, воспалительных и ремоделирующих процессов [2, 4, 6].

Следовательно, оценка легочной ткани при аллоксан-индуцированном диабете имеет значение для понимания внепанкреатических проявлений экспериментальной гипергликемии. Сопоставление морфологических изменений с динамикой маркеров гемостаза, эндотелиальной функции

и обменных нарушений позволяет более полно охарактеризовать системный ответ организма. В связи с этим целью настоящего исследования явилось изучение морфологических изменений легких и динамики D-димера, эндотелина, креатинина и С-реактивного белка у крыс в различные сроки после индукции аллоксанового диабета [1, 3, 7, 8].

Материалы и методы исследования. В исследовании использовали моногидрат аллоксана, который непосредственно перед введением растворяли в стерильном физиологическом растворе. В эксперимент включили 30 взрослых самцов нелинейных крыс массой 180–210 г. Модель аллоксан-индуцированного диабета воспроизводили по методике, применяемой в научно-исследовательской лаборатории Ташкентской медицинской академии. Для данной модели указывается ожидаемая летальность порядка 20–30%. В настоящем исследовании погибло 6 из 30 животных, что составило 20% и соответствовало указанному диапазону.

За 12–16 часов до введения аллоксана животных лишали корма при сохранении свободного доступа к воде. Раствор аллоксана вводили однократно внутривенно. Формирование гипергликемического состояния оценивали через 48 часов после введения препарата, а повторную оценку проводили на 7-е сутки для подтверждения устойчивости экспериментальной модели.

Материалом для морфологического исследования служили фрагменты легочной ткани, включавшие стенки бронхов и прилежащую паренхиму. Ткань фиксировали в 10% нейтральном формалине, после стандартной проводки заливали в парафин. На микротоме получали срезы толщиной 5–7 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином (H&E).

Морфологический анализ проводили с использованием микроскопа Olympus BX43 при увеличении $\times 100$ и $\times 200$ (рис. 2). При оценке препаратов учитывали состояние бронхиального эпителия и реснитчатого аппарата, выраженность бронхиально-ассоциированной лимфоидной ткани, состояние соединительнотканного компонента и межальвеолярных перегородок.

Для сопоставления морфологических изменений с системными проявлениями экспериментального диабета анализировали показатели, представленные в таблице 1: D-димер, эндотелин, креатинин и С-реактивный белок. Сравнение проводили между показателями здоровых животных и значениями, зарегистрированными на 7-е, 14-е и 21-е сутки после формирования аллоксан-индуцированного диабета.

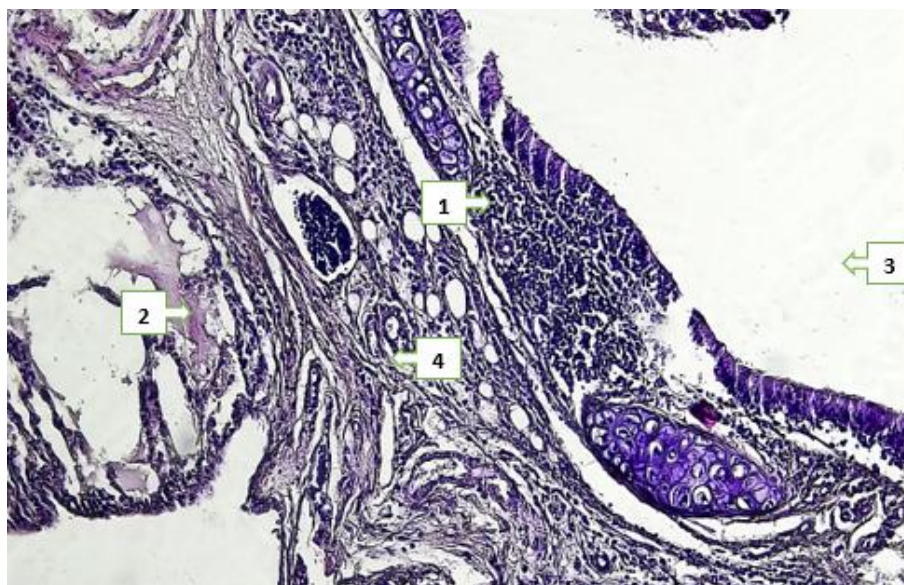


Рис. 2. Микроскопическое изображение легочной ткани нелинейной крысы с экспериментальным аллоксан-индуцированным диабетом на 7-е сутки. Окраска гематоксилином и эозином. Увеличение $\times 200$ (окуляр $\times 10$, объектив $\times 20$): 1 - пролиферативные изменения эпителия слизистой оболочки бронха; 2 - дистрофические изменения реснитчатого аппарата; 3 - увеличение бронхиально-ассоциированной лимфоидной ткани (БАЛТ); 4 - расширение соединительнотканного компонента с участками жировой ткани

Таблица 1. Изменения биохимических показателей крови у крыс с аллоксан-индуцированным диабетом

	D-димер, нг/мл	Эндотелин, пг/мл	Креатинин, мкмоль/л	C-реактивный белок
Здоровые животные	508 ± 3	$7,6 \pm 0,1$	$93 \pm 0,5$	$0,73 \pm 0,02$
Аллоксан-индуцированный диабет, 7-е сутки	$713 \pm 3,2$	$35,1 \pm 0,15$	$121 \pm 0,51$	$0,39 \pm 0,06$
Аллоксан-индуцированный диабет, 14-е сутки	$685 \pm 2,1$	$25,8 \pm 0,15$	$112 \pm 0,65$	$0,25 \pm 0,03$
Аллоксан-индуцированный диабет, 21-е сутки	$645 \pm 1,07$	$20,2 \pm 0,2$	$105 \pm 0,45$	$0,15 \pm 0,01$

Такой дизайн позволил оценить не только раннюю реакцию организма на аллоксан-индуцированное диабетическое состояние, но и направление последующей динамики изучаемых показателей. При интерпретации результатов основное внимание уделяли согласованности морфологических признаков поражения легких с изменениями маркеров эндотелиальной функции, гемостаза и почечной функции.

Результаты и обсуждение. Формирование экспериментальной модели оценивали по биохимическим показателям крови, представленным в таблице 1. Морфологические изменения в легких были отчетливо выражены на 7-е сутки наблюдения (рис. 2). Гистологические исследования проводили в лаборатории кафедры патологической анатомии Бухарского государственного медицинского института.

При микроскопическом исследовании в стенке бронхов определялся многорядный псевдомногослойный реснитчатый цилиндрический эпителий. Под эпителием визуализировались слизистые железы, образованные секреторными

клетками; в составе бронхиальной стенки определялись пластинки гиалинового хряща с хондроцитами в лакунах. Вокруг хрящевых пластинок выявлялись соединительная ткань, коллагеновые волокна и кровеносные сосуды. На фоне экспериментального диабета отмечались пролиферативные изменения эпителия, дистрофические изменения реснитчатого аппарата, увеличение БАЛТ, расширение соединительнотканного компонента, очаговая лимфоцитарная инфильтрация и умеренное утолщение межальвеолярных перегородок.

На 7-е сутки уровень D-димера увеличился с 508 ± 3 до $713 \pm 3,2$ нг/мл, то есть примерно на 40,4% относительно показателя здоровых животных. К 14-м и 21-м суткам его значения снизились до $685 \pm 2,1$ и $645 \pm 1,07$ нг/мл соответственно, однако сохранялись выше контрольного уровня. Такая динамика указывает на раннюю активацию коагуляционного звена с последующим частичным уменьшением выраженности изменений.

Наиболее выраженная динамика отмечалась для эндотелина: его уровень возрастал с $7,6 \pm 0,1$

пг/мл у здоровых животных до $35,1 \pm 0,15$ пг/мл на 7-е сутки. На 14-е и 21-е сутки показатель снижался до $25,8 \pm 0,15$ и $20,2 \pm 0,2$ пг/мл, но оставался существенно выше исходного значения, что согласуется с сохраняющейся эндотелиальной дисфункцией.

Концентрация креатинина увеличивалась с $93 \pm 0,5$ до $121 \pm 0,51$ мкмоль/л на 7-е сутки, после чего постепенно снижалась до $112 \pm 0,65$ мкмоль/л на 14-е сутки и до $105 \pm 0,45$ мкмоль/л на 21-е сутки. Таким образом, максимальное отклонение также приходилось на ранний срок наблюдения, а последующая динамика имела тенденцию к частичному восстановлению.

В отличие от остальных изученных показателей, концентрация С-реактивного белка последовательно снижалась: с $0,73 \pm 0,02$ у здоровых животных до $0,39 \pm 0,06$ на 7-е сутки, $0,25 \pm 0,03$ на 14-е сутки и $0,15 \pm 0,01$ на 21-е сутки. Поэтому в рамках представленных данных снижение С-реактивного белка не следует интерпретировать как прямое подтверждение усиления системной воспалительной реакции; данный показатель требует осторожной оценки с учетом особенностей экспериментальной модели и методики его определения.

Совокупность морфологических признаков свидетельствует о том, что поражение легочной ткани при аллоксан-индуцированном диабете не ограничивается одним структурным компонентом. Изменения бронхиального эпителия и реснитчатого аппарата сочетаются с реакцией БАЛТ, расширением соединительной ткани и утолщением межальвеолярных перегородок. Такое сочетание может отражать одновременно дистрофические, иммуновоспалительные и ремоделирующие процессы в дыхательной системе.

Параллельное повышение D-димера и эндотелина в ранний период эксперимента указывает на выраженный сосудисто-эндотелиальный компонент системного ответа, который потенциально способен усиливать нарушения микроциркуляции в легких. Снижение этих показателей к 21-м суткам при сохранении их уровней выше значений здоровых животных свидетельствует о частичном обратном развитии изменений без полной нормализации. Морфологические данные в сочетании с биохимической динамикой подтверждают целесообразность комплексной оценки легких как одного из органов, вовлекаемых в системные последствия экспериментального диабета.

Заключение. Аллоксан-индуцированный диабет у экспериментальных крыс сопровождается выраженными изменениями легочной ткани и системных биохимических показателей. На 7-е сутки выявлялись пролиферативно-дистрофические изменения бронхиального эпителия, увеличение БАЛТ, расширение соединитель-

нотканного компонента и умеренное утолщение межальвеолярных перегородок. Одновременно отмечалось максимальное повышение D-димера, эндотелина и креатинина с последующим постепенным снижением к 14-м и 21-м суткам.

Полученные результаты позволяют рассматривать изменения легких как часть системного морфофункционального ответа организма на экспериментальное диабетическое состояние. Особое значение имеет сочетание структурных нарушений дыхательной ткани с признаками эндотелиальной дисфункции и активации гемостаза, поскольку такие механизмы могут способствовать нарушению микроциркуляции и поддержанию тканевого повреждения.

Представленная модель может быть использована для дальнейшего изучения механизмов диабетического повреждения легких и оценки потенциальных методов коррекции. Для более полной характеристики выявленных изменений целесообразно в последующих исследованиях дополнить морфологический анализ количественной морфометрией, показателями окислительного стресса и антиоксидантной защиты, а также расширить сроки наблюдения.

Литература:

1. Биджиева Ф.А. Биохимические особенности аллоксан-индуцированного сахарного диабета // Медицинский алфавит. 2018. № 2(31). С. 12–14.
2. Быков И.М., Попов К.А., Бербериди Х.П., Цымбалюк И.Ю., Ермакова Г.А. и др. Особенности метаболических нарушений у крыс с аллоксановым диабетом, развившимся на фоне хронической алкогольной интоксикации // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2018. Т. 13, № 3. С. 511–514.
3. Вольхина И.В., Бутолин Е.Г. Оксидативный стресс и изменения показателей обмена сиалогликоконъюгатов печени крыс с аллоксановым сахарным диабетом // Сахарный диабет. 2022. Т. 25, № 3. С. 249–255.
4. Гайдарова А.П., Корощенко Г.А., Айзман Р.И. Влияние куркумы и куркумина на углеводный обмен при аллоксан-индуцированном сахарном диабете у крыс // Современные проблемы науки и образования. 2014. № 5. С. 597.
5. Дуру К.Ц. и др. Влияние изофлавоноидов на биохимические и морфометрические показатели крыс с аллоксановым сахарным диабетом // Вестник Уральской медицинской академической науки. 2021. Т. 18, № 4. С. 270.
6. Протасова С.В., Бутолин Е.Г., Оксюзян А.В. Обмен углеводсодержащих биополимеров в печени и слизистой желудка при экспериментальном диабете у крыс с различной устойчивостью к стрессу // Сахарный диабет. 2010. № 1. С. 10–12.

7. Эльбекьян К.С. и др. Особенности протекания аллоксан-индуцированного сахарного диабета у экспериментальных крыс // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2019. Т. 14, № 1–2. С. 264–268.
8. Asgary S., Rafieian-Kopaei M., Shamsi F., Najafi S., Sahebkar A. Biochemical and histopathological study of the anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of cornelian cherry (*Cornus mas* L.) in alloxan-induced diabetic rats // J Complement Integr Med. 2014. Vol. 11, No. 2. P. 63–69.
9. Gargouri M., Magné C., El Feki A. Hyperglycemia, oxidative stress, liver damage and dysfunction in alloxan-induced diabetic rat are prevented by Spirulina supplementation // Nutr Res. 2016. Vol. 36, No. 11. P. 1255–1268.
10. Rahimi-Madiseh M., Heidarian E., Kheiri S., Rafieian-Kopaei M. Effect of hydroalcoholic *Allium ampeloprasum* extract on oxidative stress, diabetes mellitus and dyslipidemia in alloxan-induced diabetic rats // Biomed Pharmacother. 2017. Vol. 86. P. 363–367.

ПОВРЕЖДЕНИЕ ЛЕГКИХ У ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫХ КРЫС ПРИ АЛЛОКСАН-ИНДУЦИРОВАННОМ ДИАБЕТЕ

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

Резюме. Аллоксан-индуцированный сахарный диабет сопровождается не только повреждением β -

клеток поджелудочной железы, но и системными морфофункциональными нарушениями, затрагивающими лёгочную ткань. Целью исследования явилось изучение морфологических изменений лёгких и динамики отдельных биохимических показателей крови у экспериментальных крыс при аллоксан-индуцированном диабете. В эксперимент включены 30 взрослых самцов нелинейных крыс массой 180–210 г. Морфологическое исследование лёгочной ткани проводили на гистологических препаратах, окрашенных гематоксилином и эозином. На 7-е сутки выявлены пролиферативные изменения бронхиального эпителия, дистрофические изменения реснитчатого аппарата, увеличение бронхиально-ассоциированной лимфоидной ткани, расширение соединительнотканного компонента, очаговая лимфоцитарная инфильтрация и умеренное утолщение межальвеолярных перегородок. Одновременно отмечалось максимальное повышение уровней D-димера, эндотелина и креатинина. К 14-м и 21-м суткам значения указанных показателей постепенно снижались, однако оставались выше показателей здоровых животных. Концентрация C-реактивного белка последовательно уменьшалась на протяжении периода наблюдения. Полученные результаты свидетельствуют о формировании сочетанного морфологического, сосудисто-эндотелиального и метаболического ответа при экспериментальном аллоксан-индуцированном диабете и подтверждают вовлечение лёгких в системный патологический процесс.

Ключевые слова: аллоксан; экспериментальный сахарный диабет; лёгкие; окислительный стресс; бронхиально-ассоциированная лимфоидная ткань; эндотелиальная дисфункция; морфология.