

КЛИНИКО-МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОСТРОЙ СИСТЕМАТИЧЕСКИ ВОЗНИКАЮЩЕЙ МЕДИКАМЕНТОЗНОЙ ГИПОГЛИКЕМИИ

Гуськов А.О., Радайкина И.М., Волкова О.В., Гуськова О.Н.

*ФГБОУ ВО Тверской ГМУ Минздрава России, кафедра патологической физиологии,
кафедра патологической анатомии, г. Тверь*

Ключевые слова: *актрапид, гипогликемия, сахарный диабет, эксперимент.*

Резюме: *в работе представлены клинические и микроскопические проявления систематической гипогликемии у кроликов. В ходе эксперимента в течение 8 недель систематически вызывали эпизоды гипогликемии подкожным введением Актрапида с последующим наблюдением и измерением уровня глюкозы в крови. При микроскопическом исследовании выявлены изменения в печени, почках и скелетных мышцах.*

Resume: *the paper presents clinical and microscopic manifestations of systematic hypoglycemia in rabbits. During the experiment, episodes of hypoglycemia were systematically induced for 8 weeks by subcutaneous injection of Actrapid, followed by observation and measurement of blood glucose levels. Microscopic examination revealed changes in the liver, kidneys, and skeletal muscles.*

Актуальность. Гипогликемия является одним из самых частых острых состояний, встречающихся при сахарном диабете (СД) 1 и 2 типов и составляет до 30 эпизодов легкой степени/пациент/год и до 3,2 эпизодов тяжелой степени/пациент/год. Среди летальных исходов пациентов с СД 2-4% вызваны гипогликемией. Ввиду преобладания неврологической симптоматики изучение гипогликемии было сфокусировано на исследовании функции головного мозга. Морфологические и функциональные изменения других органов в медицинской литературе освещены недостаточно.

Цель: изучить влияние систематически возникающей острой гипогликемии на организм кроликов.

Задачи: оценить клинические и морфологические изменения у животных с повторяющимися эпизодами медикаментозной гипогликемии, провести анализ лабораторных, морфометрических, гистологических, гистохимических параметров органов и тканей.

Материал и методы. Экспериментальное исследование было проведено на 5 кроликах мужского пола с массой 2000-2500 г.

Во время эксперимента все животные находились в стандартных условиях в виварии. Длительность эксперимента составила 8 недель. Всем кроликам утром натошак подкожно вводили АКТРАПИД (инсулин растворимый человеческий генно-инженерный короткого действия) в дозе 1,5 ЕД на кг массы тела. Введение препарата проводили на протяжении 5 дней натошак, затем следовал перерыв в 2 дня, с последующим возобновлением введения. Ежедневно до введения АКТРАПИДА и через 2 часа после инъекции препарата проводили измерение уровня глюкозы в крови при помощи глюкометра OneTouch Select Plus Flex. В течение 4 часов велось наблюдение за поведением и состоянием животных [1].

В завершении эксперимента с соблюдением принципов биоэтики был произведен забор фрагментов печени, почек и скелетных мышц для микроскопического исследования (рисунок 1).

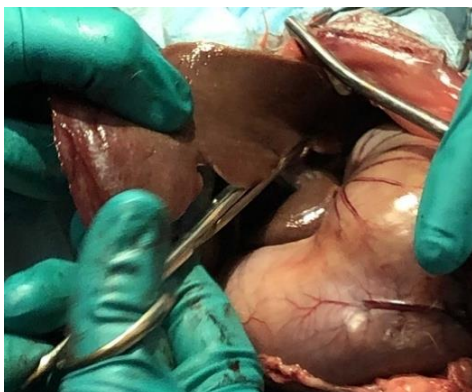


Рис. 1 – Забор аутопсийного материала

Аутопсийный материал фиксировали в 10% забуференном формалине для обзорной микроскопии и в спирте для постановки ШИК-реакции. После стандартной проводки и заливки в парафин изготовили серийные срезы толщиной 3-4 мкм, которые окрасили гематоксилином и эозином и для выявления гликогена - реактивом Шиффа. Микроскопическое исследование проводили на бинокулярном световом микроскопе Olympus – CX 41 при увеличении $\times 10, 20, 40$.

Результаты и их обсуждение. В течение первых 5 дней эксперимента после введения АКТРАПИДА уровень глюкозы снижался до 1,4-1,1 ммоль/л, при этом в поведении животных было отмечено снижение активности, мышечная слабость и кратковременные эпизоды спазмофилии. В дальнейшем уровень глюкозы после инъекций не опускался ниже 1,5 ммоль/л, общий статус стабилизировался, сохранялась поведенческая активность. В конце 7-й недели уровень глюкозы падал ниже 1,1 ммоль/л, состояние животных резко ухудшилось с развитием вялости, пареза задних конечностей и судорог. После внутривенного введения 5мл 40% раствора глюкозы конвульсивные приступы купировались и восстанавливалась активность. На 8-й неделе неврологические симптомы прогрессировали, проявления нейрогликопении не исчезали после инъекции глюкозы. Динамика показателей уровня глюкозы в период эксперимента представлены в таблице 1.

Таблица 1- Динамика показателей уровня глюкозы у кроликов в период эксперимента

Недели	Показатели глюкозы, ммоль/л	Понедельник	Вторник	Среда	Четверг	Пятница
1 неделя	До введения	9.7±0.2	10.6±0.1	7.8±0.1	7.4±0.2	8.2±0.1
	После введения	1.6±0.2	1.2±0.1	1.2±0.1	1.4±0.2	1.4±0.2
2 неделя	До введения	7.6±0.1	11.2±0.3	7.4±0.2	6.9±0.1	6.3±0.2
	После введения	1.6±0.1	1.6±0.1	7.1±0.1	1.6±0.1	2.2±0.1
3 неделя	До введения	6.4±0.1	7.1±0.2	7.2±0.1	7.9±0.2	7.0±0.1
	После введения	1.6±0.1	6.5±0.1	1.6±0.1	1.6±0.1	1.7±0.2
4 неделя	До введения	7.0±0.3	6.2±0.1	6.4±0.1	6.3±0.1	6.8±0.1
	После введения	1.8±0.1	1.9±0.2	1.6±0.1	1.6±0.1	1.5
5 неделя	До введения	5.1±0.1	4.6±0.4	5.8±0.1	6.1±0.2	5.4±0.2

	После введения	1.6±0.1	1.6±0.1	2.0	1.7±0.3	1.6±0.1
6 неделя	До введения	7.3±0.3	6.5±0.2	5.4±0.4	6.0±0.2	4.4±0.1
	После введения	1.7±0.1	1.6±0.1	1.8±0.2	2.0±0.1	1.6±0.1
7 неделя	До введения	6.5±0.3	5.2±0.1	6.2±0.2	5.8±0.3	5.9±0.4
	После введения	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1
8 неделя	До введения	8.9±0.1	1.8±0.2	6.2±0.1	5.8±0.2	5.4±0.1
	После введения	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1	<1.1

При микроскопическом исследовании клетки печени имели четкие границы и штампованный вид, напоминающий растительные. Большинство гепатоцитов с увеличенным объемом вакуолизированной цитоплазмы, неравномерно воспринимающей краситель за счет глыбчатого распределения гликогена и мелко- и крупнокапельного ожирения. Многочисленные гранулы гликогена нередко отмечались и в ядрах гепатоцитов. Наряду с этим в части печеночных клеток наблюдалась выраженная белковая (вплоть до вакуольной) и жировая дистрофия с признаками некробиоза и некроза (рисунок 2). Воспалительная реакция была выражена слабо и представлена незначительной инфильтрацией портальных трактов мононуклеарами. Изменения в почках были отмечены преимущественно в эпителиоцитах почечных канальцев в виде набухания и вакуолизации цитоплазмы. В скелетных мышцах выявлен интерстициальный отек, в отдельных мышечных волокнах участки избыточного сокращения миофибрилл с очагами фрагментации [2].

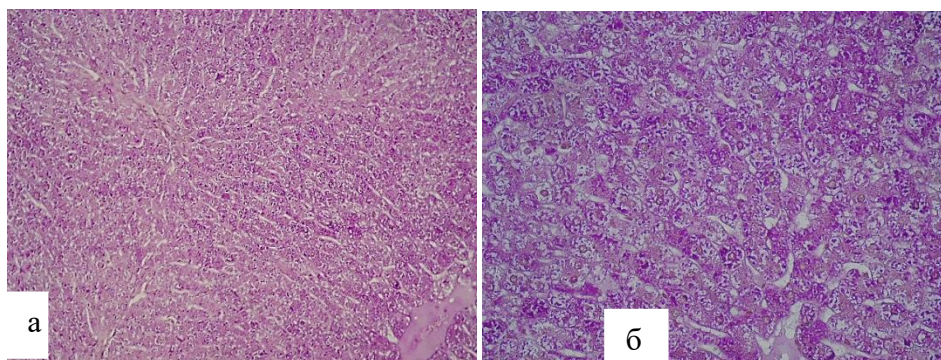


Рис. 2 Микроскопическая картина печени кролика с систематически возникающей гипогликемией. Выраженные дистрофические и некробиотические изменения гепатоцитов. Окраска гематоксилином и эозином: а – ×200; б – ×400

Гипогликемическое состояние клинически проявляется триадой Уиппла. Данный симптомокомплекс включает появление нейрогликопенической и адренергической гипогликемической симптоматики (клинической гипогликемии) на фоне падения уровня глюкозы крови ниже 2,5 ммоль/л (истинно лабораторной гипогликемии) с исчезновением неврологической симптоматики на фоне введения глюкозы или других углеводов [3, 6].

В основе патогенеза гипогликемии, по современным представлениям, лежит снижение утилизации глюкозы клетками центральной нервной системы. Значительное место в устранении гипогликемии путем саморегуляции принадлежит гормону поджелудочной железы глюкагону, который активизирует распад гликогена, в первую очередь в печени. При снижении глюкозы крови и развитии энергетической недостаточности повышается секреция катехоламинов и соматотропина,

усиливающих липолиз, что создает условия для накопления в крови бета-оксимасляной и ацетоуксусной кислот – основных субстратов кетоза [5].

Глюкоза является одним из основных энергетических субстратов для центральной нервной системы. Поэтому ЦНС очень чувствительна к гипогликемии. В первую очередь в качестве компенсаторной реакции в кровь выбрасываются контринсулярные гормоны, в том числе катехоламины (адреналин, норадреналин), выступающие причиной вегетативной симптоматики. Если глюкоза продолжает находиться на низком уровне, возникает нейрогликопения [4].

Клетки головного мозга (главным образом, кора больших полушарий, диэнцефальные структуры) начинают испытывать энергетическое голодание, в них тормозятся все обменные процессы, окислительно-восстановительные реакции и т.д. При длительно сохраняющейся гипогликемии поражается продолговатый мозг, верхние отделы спинного мозга, угнетаются основные рефлексy, нарушение сознания, кома. Патоморфологические изменения включают отек, некроз отдельных участков головного мозга [5].

Выводы: 1. Выявленные клинические и морфологические изменения, индуцированные острой медикаментозной гипогликемией, свидетельствуют о тяжелом поражении мозга и печени; 2. Систематически возникающая гипогликемия блокирует утилизацию глюкозы и вызывает тяжелые морфологические изменения в гепатоцитах, эпителии почечных канальцев и скелетных мышцах, что сопровождается функциональными нарушениями паренхиматозных органов.

Литература

1. Ismail AAA. The insulin autoimmune syndrome (IAS) as a cause of hypoglycaemia: an update on the pathophysiology, biochemical investigations and diagnosis. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)*. – 2016. – 54(11).
2. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под редакцией И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. – 9-й выпуск. – М.: УП ПРИНТ; 2019. – 212 с.
3. Лаптев Д.Н., Шмушкович И.А. // Аритмогенный эффект гипогликемии. *Сахарный диабет*. – 2012. – 1: 25–30.
4. Майоров А.Ю., Мельникова О.Г. Клинические и психологические аспекты гипогликемии при сахарном диабете. *Сахарный диабет* // 2010. – 3: 46-50.
5. Недогода С.В., Барыкина И.Н. Гипогликемический синдром // *Лекарственный вестник* / № 8 (40). – 2010. – с. 29–37.
6. Старостина Е.Г. Острые осложнения сахарного диабета // *Сахарный диабет: острые и хронические осложнения* / под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. – Москва: МИА, 2017. - 744 с.