

УДК 576.7, 591.81, 616.018
DOI 10.17721/1728.2748.2021.86.12-16

О. Вороніна, канд. біол. наук,
С. Гарматіна, д-р біол. наук,
Т. Берегова, д-р біол. наук,
М. Дзержинський, д-р біол. наук

Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

УЛЬТРАСТРУКТУРНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ КЛІТИН СЛИЗОВОЇ ОБОЛОНКИ ТОВСТОГО КИШЕЧНИКА ЩУРІВ ЗА ТРИВАЛОЇ ГІПЕРГАСТРИНЕМІЇ

Гастрин – один із найважливіших гормонів травної системи, що регулює багато фізіологічних процесів. Трофічний і проліферативний вплив надлишкового рівня гастрину на слизову оболонку шлунка відомий і доведений. Інформація про вплив гастрину на товсту кишку є фрагментарною і дещо суперечливою. У пропонованому дослідженні методом електронної мікроскопії проаналізовано вплив хронічної гіпергастринемії на ультраструктурний рівень клітин слизової оболонки проксимального відділу товстої кишки щурів. Відтворено модель омепразол-індукованої гіпергастринемії, за якої піддослідні щури отримували щоденні ін'єкції інгібітору протонної помпи омепразолу, внаслідок дії якого виникає гіперсекреція гастрину G-клітинами шлунку. Підвищення рівня гастрину у плазмі крові тварин було підтверджено радіоімунним методом. Показано, що тривала гіпергастринемія супроводжується збільшенням клітинної проліферації та появою клітинної атипії у слизовій оболонці кишечника. Серед епітеліоцитів зростає кількість малодиференційованих клітин. Міжклітинні контакти між такими клітинами порушені, простір між ними нерівномірно розширений. Органели у клітинах редуковані, мітохондрії зі зруйнованими кристами й ознаками набряку. Ендокриноцити не містили типові для них секреторні гранули. Ядра клітин невеликі, електронно-щільні, з інвазіями. Крім того, спостерігаємо колонізацію просвіту кишечника мікроорганізмами та їхню інвазію в товщу слизової оболонки. Такі ультраструктурні зміни свідчать про посилення гіперпластичних процесів і порушення диференціювання клітин у слизовій оболонці кишечника. Отже, підвищений рівень гастрину викликає диспластичні зміни у слизовій оболонці товстого кишечника щурів.

Ключові слова: гіпергастринемія, ультраструктура, слизова оболонка, товстий кишечник, малігнізація.

Вступ. Гастрин – один з найважливіших гормонів травної системи, що має вагомое клінічне значення. Його продукують G-клітини антрального відділу шлунка. Основна роль гастрину – стимуляція секреції шлункового соку. Також він сприяє проліферації епітеліальних клітин шлунка, ремоделюванню тканин й ангиогенезу [1]. Відомо, що аномальне підвищення рівня гастрину у крові приводить до раку шлунка [2].

Проте вплив високого рівня гастрину на слизову оболонку товстої кишки досі не визначено. Деякі автори припускають стимулювальний вплив на зростання нормального та злоякісного епітелію товстої кишки [3, 4], тоді як інші не продемонстрували зв'язку між гастрином та малігнізацією [5, 6].

З огляду на це **мета роботи** – дослідження тривалого впливу підвищеного рівня гастрину на клітини слизової оболонки проксимального відділу товстого кишечника.

Матеріали й методи. Експерименти на щурах проведені з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовують для дослідних та інших наукових цілей [7], у відповідно до Закону України від 21.02.2006 № 3447-IV "Про захист тварин від жорстокого поводження" та згідно з етичними нормами й правилами роботи з лабораторними тваринами (Guide for the Care and Use of Laboratory Animals) [8].

Дослідження були проведені на самцях щурів п'ятимісячного віку, у яких відтворили загальновідому експериментальну модель омепразол-індукованої гіпергастринемії. Піддослідні щури отримували щоденні ін'єкції інгібітора протонної помпи – препарату Омез® ("Dr.Reddy's Laboratories Ltd", Індія) протягом 28 діб. Фармакологічно активна речовина препарату – омепразол, що є інгібітором H⁺-K⁺-АТФази, ключового ферменту апікальної мембрани парієтальних клітин шлунку, який бере участь у секреції соляної кислоти. Унаслідок дії омепразолу виникає гіпосекреція соляної кислоти, що веде до гіперсекреції гастрину G-клітинами антрального відділу шлунку. Препарат розчиняли у 0,25 мл ізотонічного розчину NaCl й вводили щурам внутрішньоочеревинно в дозі 14 мг/кг. Контрольна група щурів отримувала щоденно ін'єкцію 0,25 мл ізотонічного розчину NaCl внутрішньоочеревинно.

Безпосередньо після розтину тварин частину проксимального відділу товстого кишечника фіксували у розчині глютарового альдегіду 2,5 % на какодилатному

буфері (КБ) протягом 2 год. Потім тканину промивали у КБ (рН 7,2–7,4) двічі по 10–15 хв, після чого фіксували в 1-відсотковому розчині чотириокису осмію на КБ протягом 1 год. Потім промивали в КБ, контрастували насиченим розчином ураніл-ацетату протягом 12 год і зневоднювали (етанол 80 %, 96 %, 100 %, 100 % + ацетон, ацетон). Далі матеріал поступово просочували епоксидною смолою з подальшою полімеризацією епоксидних блоків. Ультратонкі зрізи (70–80 нм) виготовляли за допомогою ультрамікроміа UltraCut-R (Німеччина), контрастували у водних розчинах ураніл-ацетату (10 хв) та цитрату свинцю (20 хв) 2,5 % й аналізували за допомогою трансмісійного електронного мікроскопу JEM-100-CX (Японія) за збільшення х 2000–х 27000.

Рівень гастрину в плазмі крові визначали радіоімунним методом за допомогою міченого I¹²⁵ гастрину набору фірми MPBiomedicals (США).

Результати досліджень та їхнє обговорення. Функціональний стан слизової оболонки піддослідних щурів оцінювали на підставі електронно-мікроскопічного аналізу епітелію слизової оболонки проксимального відділу товстого кишечника. Основну увагу приділяли вивченню ендокринних клітин слизової оболонки, оскільки саме з них розвиваються карциноми внаслідок тривалої гіпергастринемії [9, 10].

Електронно-мікроскопічний аналіз слизової оболонки товстого кишечника **контрольної групи щурів** показав, що епітелій крипт утворений стовпчастими абсорбуючими клітинами зі смугастою облямівкою, чисельними келихоподібними клітинами, ендокринними клітинами та базальними стовбуровими клітинами, у яких часто помітні мітотичні фігури. Клітини епітелію лежать на добре розвиненій базальній мембрані.

Багаточисельні келихоподібні ендокриноцити містять округлі прозорі гранули слизу. Ядра клітин великі, округлі, над ядрами розміщувались добре розвинені гладенька ендоплазматична сітка та апарат Гольджі. У клітинах виявляли велику кількість великих світлих мітохондрій із короткими кристами. Ядра й органели келихоподібних клітин були розміщені ближче до базальної мембрани, де відмічалось формування секреторних гранул. В апікальній частині клітин спостерігали накопичення краплини слизу та подальше їхнє вивільнення у просвіт кишечника.

Стовбчаті епітеліоцити мали виражену полярність. На апікальній поверхні цих клітин містилася посмуго-

вана облямівка, утворена мікрроворсинками, у яких наявні мікротрубочки та мікрофіламенти (рис. 1). На апікальних частинах клітини були помітні щільні ізольовальні контакти й адгезивні смуги, що сполучали сусідні клітини. У базальній частині клітин містилось овальне ядро та синтетичний апарат. Апарат Гольджі був розміщений над ядром і його цистерни розташовані вертикально до поверхні клітини.

Ендокриноцити розміщуються між епітеліальними клітинами і мають пірамідальну форму з вузькою верхівкою. У товстому кишечнику ендокриноцити представлені ЕС-, D-, D1- та L-клітинами, що розрізняються за характером секрету, який продукують, та будовою гранул [11].

Ендокринні клітини мали типову для них будову: ядро розміщувалося в апікальній частині клітини, а в базальній – секреторні гранули, що характеризуються поліморфізмом. Гранули містили секрет різної електронної щільності й були оточені однією гладенькою мембраною. ЕС-клітини (ентерохромафінні) мали секреторні пухирці з дуже електронно-щільним матриксом (рис. 2). Наступний за поширеністю тип – L-клітини. Вони містили округлі гранули з матриксом високої електронної щільності, що відділений від мембрани тонким

світлим проміжком. D-клітини мають округлі чи овальні секреторні гранули з матриксом низької або помірної електронної щільності. У щільніших гранулах мембрана визначається по всьому її оточенні, а в менш щільних гранулах її важко розрізнити. D1-клітини містили великі гранули різноманітної електронної щільності з мембранами, що погано розрізнялись. Секреторні пухирці в ендокриноцитах контрольної групи щурів займали значний об'єм цитоплазми. Мітохондрії, гранулярна ендоплазматична сітка, апарат Гольджі були локалізовані поодинокі між гранулами.

Зрідка зустрічалися недиференційовані ендокриноцити, які є попередниками кишкових ендокриноцитів. Для цих клітин характерна округла чи овальна форма, більшу частину клітини займало ядро з великим ядерцем і рівномірно розподіленим хроматином. Основними органелами є рибосоми та невеликі округлі мітохондрії. Гранулярна ендоплазматична сітка представлена поодинокими вузькими канальцями, апарат Гольджі розвинений слабо. Диференціація цих клітин надалі характеризується поступовим розвитком мембранних органел на тлі зниження вмісту вільних рибосом і накопичення ендокринних гранул. За умов патології кількість цих клітин значно збільшується [2, 11].

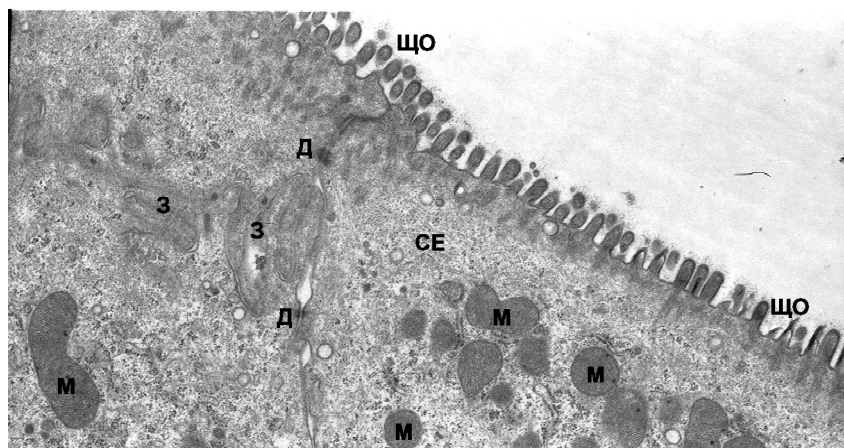


Рис. 1. Електронна мікрофотографія поверхні епітеліального шару товстого кишечника щурів контрольної групи (Стовпчасті епітеліоцити (СЕ) вкриті щітковою облямівкою (ЩО), через яку відбувається фаго- та піноцитоз. Під плазмолемою локалізовані округлі мітохондрії (М) із чіткими кристами. Помітні міжклітинні контакти типу замок (З) та десмосоми (Д). Збільшення $\times 12000$)

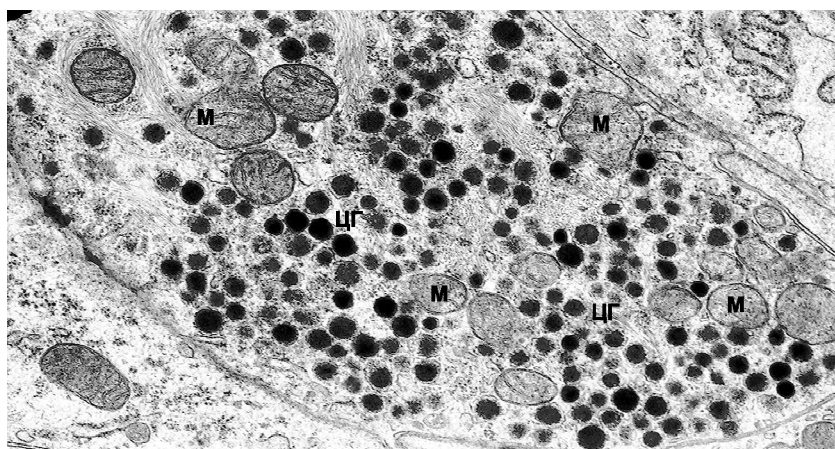


Рис. 2. Ентерохромафінні клітини (Трансмісійна електронна мікрофотографія розрізу через ЕС-клітину у слизовій оболонці кишечника. У багаточисельних округлих цитоплазматичних гранулах (ЦГ) різної електронної щільності зберігаються секреторні продукти (серотонін). Мітохондрії (М) розташовані поодинокі між гранулами. Збільшення: $\times 15000$)

Концентрація гастрину у плазмі крові тварин контрольної групи становила $40,00 \pm 25,10$ мг/мл, а у щурів після 28-денного введення омепразолу рівень гастрину

достовірно зростав до $161,30 \pm 31,30$ мг/мл, що підтверджувало розвиток гіпергастринемії.

У слизовій оболонці товстої кишки за тривалого введення омепразолу та, як наслідок, підвищеного рівня гастрину у крові [12] відмічалися деструктивні зміни. Серед стовпчастих епітеліоцитів ворсинок кишечника переважали електронно-щільні клітини, що втрачали щільні контакти між собою та мали розширений міжклітинний простір (рис. 3, 4). Незважаючи на те, що в апікальній частині стовпчастих епітеліоцитів була розташована значна кількість тонофіламентів, які беруть участь у формуванні десмосом і щільних контактів, вони дезінтегровані, внаслідок чого у клітини легко можуть проникати мікроорганізми, такі як *Helicobacter pylori* та *E.coli* (рис. 3). Як і в усіх електронно-щільних клітинах, темні епітеліоцити містили зменшену кількість органел. Мітохондрії мали зруйновані крипти, що може свідчити про ініціацію апоптозу. Подібні зміни стосувались і келихоподібних клітин, кількість яких зменшена, а ті, що наявні, перебувають на різних стадіях апоптозу. Ділянки епітеліальних клітин, які ще функціонально активні, чергувались із ділянками клітин на заключних стадіях апоптозу аж до апоптотичних тіл, що злущувались у просвіт кишки. У криптах стовпчасти епітеліоцити електронно-прозорі, кількість органел суттєво знижена. Також у криптах була значно менша кількість клітин на заключних стадіях апоптозу.

Особливістю ультраструктури власної пластинки товстої кишки за гіпергастринемії було те, що загибель клітин відбувалась як шляхом апоптозу, так і некрозу, про що свідчить наявність у ній, з одного боку, клітинного детриту, а з іншого – макрофагів і плазматичних клітин.

В ендокриноцитах слизової оболонки товстого кишечника за гіпергастринемії були помітні ділянки деструкції клітин, поява грануляції в цитоплазмі. Ядра темні, невеликого розміру (рис. 4).

Також серед епітеліальних клітин виявлено камбіальні клітини. У цитоплазмі таких клітин були помітні чисельні полісоми та мітохондрії. Крім того, серед епітеліоцитів з'явилася велика кількість малодиференційованих ендокриноцитів, які часто розташовувалися групами. Такі клітини мали темні ядра з нерівними контурами, з переважанням гетерохроматину. Мітохондрії у цих клітинах мали ознаки набряку та зруйновані крипти. Поява таких груп малодиференційованих ендокриноцитів свідчить про їхню проліферацію, але відсутність диференціювання.

Стінки судин у підслизовій оболонці мали ознаки набряку, спостерігалась обструкція просвіту судин клітинами крові.

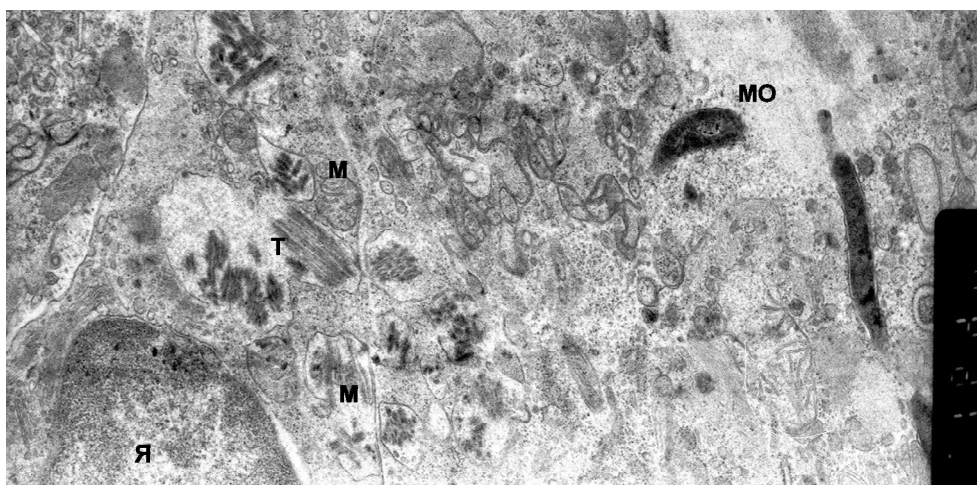


Рис. 3. Електронна мікрофотографія клітин слизової оболонки товстого кишечника за гіпергастринемії
(Відсутні ознаки спеціалізації епітеліоцитів: відсутня полярильність клітин, зруйновані органели вакуолярної системи. У цитоплазмі клітин помітні тонофіламенти (Т), розташовані пучками. У мітохондріях (М) відмічається набряк, крипти частково чи повністю зруйновані, спостерігається інвазія мікроорганізмів (МО) в епітеліоцити. Збільшення $\times 15000$)



Рис. 4. Електронна мікрофотографія слизової оболонки товстого кишечника щурів за гіпергастринемії
(У просвіті кишечника помітна велика кількість мікроорганізмів (МО). У стовпчастих клітинах різко зменшена кількість мікрроворсинок, редуковані гранулярна ендоплазматична сітка та комплекс Гольджі. У цитоплазмі келихоподібних клітин (КХ) збільшено кількість слизових гранул, що розміщені по всій цитоплазмі. Ендокринні клітини (ЕК) містять гранули, ядра в них із нерівними контурами, темні, з переважанням гетерохроматину. Міжклітинні контакти (МК) мають нерівномірні розширення. Зустрічаються темні недиференційовані клітини (ТНК) без ознак спеціалізації. Збільшення $\times 8000$)

Обговорення результатів. Проведений ультраструктурний аналіз показав, що у слизовій оболонці товстого кишечника щурів, які отримували омепразол, виявлені патологічні зміни, в усіх її шарах. Епітеліальна вистилка товстого кишечника побудована з одного шару епітеліальних клітин, у якому можна відрізнити стовпчасті, келихоподібні, низькодиференційовані клітини. Незважаючи на відсутність метаплазії кишкового епітелію, виявлені ознаки клітинної атипії, найбільш характерні для малодиференційованих клітин крипт. Вони полягали у відокремленні міжклітинних контактів, у наявності ядер із нечіткими контурами та з гіпертрофованими ядрами. Значна частина клітин містить невиразні ознаки спеціалізації. В окремих ендокриноцитах мітохондрії перебували у стані набряку та зі зруйнованими кристами. У стовпчастих клітинах різко зменшена кількість мікрроворсинок, у цитоплазмі келихоподібних клітин значно знижується вміст слизових гранул, що розміщені по всій цитоплазмі, редуковані гранулярна ендоплазматична сітка та комплекс Гольджі. Часто зустрічаються клітини з ущільненою цитоплазмою, пікноморфним ядром, що втрачають контакти з оточуючими клітинами. Така будова характерна для апоптичної загибелі епітеліоцитів. Досить рідко зустрічались ендокринні клітини. Тобто на тлі гальмування диференціювання епітеліоцитів у прямій кишці після впливу омепразолу виникає клітинна атипія.

Відомий трофічний вплив тривалої дії гастрину на ентерохромафінні клітини шлунка. Підвищений рівень ендогенного гастрину запускає каскад від гіперплазії до неоплазії та утворення злоскісних карциноідів [2, 13]. Що ж стосується змін у слизовій оболонці кишечника та механізму виникнення таких змін – питання на тепер залишається спірним.

Очевидно, гастрин, що синтезується шлунком у надлишкових кількостях у дослідній групі тварин, з током крові досягає епітеліальної вистилки прямої кишки, де взаємодіє з ССК-рецепторами епітеліоцитів. Внаслідок цього активуються процеси транскрипції генів, які відповідають за проліферацію клітин і гальмування генів, що забезпечують їхнє диференціювання [14].

Можемо припустити, що в такому випадку диспластичні зміни є наслідком взаємодії двох процесів: порушення типового диференціювання клітин, з одного боку, й активації проліферативних процесів на тлі порушення апоптозу – з іншого. Як відомо, будь-яка дисплазія епітеліальної тканини є облігатним передраковим станом. Тобто можна вважати виявлені зміни в епітелії кишечника одним з етапів малигнізації, за якого важливу роль відводять ССК-рецепторам епітелію. Отже, тривала гіпергастринемія сприяє прогресуванню передракових змін у товстому кишечнику.

Крім порушення диференціювання клітин, у просвіті стінки кишечника тварин, які отримували омепразол, спостерігалось скупчення мікроорганізмів, які інколи проникали в товщу епітелію. Поява значної кількості мікроорганізмів в просвіті кишечника та їхня інвазія в епітеліоцити та міжклітинний просвіт приводить до активації ЕС-клітин через Toll-рецептори. У відповідь вони секретують як пептидні гормони, так і цитокіни, що безпосередньо впливають на бар'єрну функцію. Іншими словами, секрет ЕС-клітин виявляє здатність прямо чи опосередковано впливати на розвиток запальних реакцій у кишковому тракті, що порушує бар'єрну функцію епітелію та активує місцеві імунні клітини [15]. Запальний процес, зі свого боку, сприяє канцерогенезу.

Отже, надлишковий рівень гастрину приводить до диспластичних змін у слизовій оболонці проксимального відділу товстого кишечника щурів через ендокринні та паракринні механізми.

Висновки. Тривала дія гастрину на слизову оболонку проксимального відділу товстого кишечника викликає посилення гіперпластичних процесів та порушення диференціювання епітеліоцитів слизової оболонки кишечника. Проліферація клітин, поява недиференційованих клітин, апоптоз і некроз в епітеліальному шарі, бактеріальна колонізація поверхні кишечника й інвазія в його епітеліальний шар свідчать про початок диспластичних змін у проксимальному відділі товстого кишечника.

Список використаних джерел

1. Burkitt M.D. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors / M.D.Burkitt, A. Varro, D.M.Pritchard // *World J. Gastroenterol.* – 2009. – №15(1). – P. 1-16.
2. Waldum H. Gastritis, Gastric Polyps and Gastric Cancer / H. Waldum, R. Fossmark // *Int J Mol Sci.* – 2021. – №22(12). – P.6548.
3. Dacha S. Hypergastrinemia / S. Dacha, M. Razvi, J. Massaad, [et al.] // *Gastroenterol Rep (Oxf).* – 2015. – № 3(3). – P. 201-208.
4. Singh P. Role of autocrine and endocrine gastrin-like peptides in colonic carcinogenesis / P. Singh, B. Dai, H. Wu, A. Owlia // *Curr. Opin. Gastroenterol.* – 2000. – №16. – P.68-77.
5. Watson S.A. Potential role of endocrine gastrin in the colonic adenoma carcinoma sequence / S.A. Watson, T.M. Morris, D.F. McWilliams, [et al.] // *Br J Cancer.* – 2002. – № 87(5). – P. 567-573.
6. Orbuch M. Prolonged hypergastrinemia does not increase the frequency of colonic neoplasia in patients with Zollinger-Ellison syndrome // M. Orbuch, D.J. Venzon, I.A. Lubensky, [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 1996. – №41(3). – P.604-13.
7. Laboratory animal protection: the European Convention and the Dutch Act. H. Rozemond // *Vet. Q.* – 1986. – Vol. 8. – P. 346-349.
8. Life Sciences C.I. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals // *Laboratory Animals.* – 1996. – Vol. 66, № 4. – 248p.
9. Nandy N. Solitary Gastric Carcinoid Tumor Associated with Long-Term Use of Omeprazole: A Case Report and Review of the Literature / N.Nandy, J.A.Hanson, R.G.Strickland, [et al.] // *Dig Dis Sci.* – 2016. – № 61(3). – P.708-12.
10. Waldum H. Gastritis, Gastric Polyps and Gastric Cancer / H.Waldum, R.Fossmark // *Int J Mol Sci.* – 2021. – № 22(12). – P. 6548.
11. Gunawardene A.R. Classification and functions of enteroendocrine cells of the lower gastrointestinal tract / A.R. Gunawardene, B.M. Corfe, C.A. Staton // *Int J Exp Pathol.* – 2011. – № 92(4). – P. 219-231.
12. Hurlenko T.M. Changes in epithelium transport system function and morphological indexes in the colon mucosa of rats with hypergastrinemia of different duration / T.M. Hurlenko, O.K. Voronina, V.M. Hryshchuk et al. *Fiziologichnyi Zhurnal.* – 2007. – 53(3). – P. 23-30.
13. Lee L. Insights into Effects/Risks of Chronic Hypergastrinemia and Lifelong PPI Treatment in Man Based on Studies of Patients with Zollinger-Ellison Syndrome / L. Lee, I. Ramos-Alvarez, T. Ito // *International Journal of Molecular Sciences.* – 2019. – № 20(20). – P. 5128.
14. Boyce M. Potential clinical indications for a CCK2 receptor antagonist / M. Boyce, K.A. Lloyd, D.M. Pritchard // *Curr Opin Pharmacol.* – 2016. – № 31. P. 68-75.
15. Worthington J. Enteroendocrine cells-sensory sentinels of the intestinal environment and orchestrators of mucosal immunity / J. Worthington, F. Reimann, F. Gribble // *Mucosal Immunol.* – 2018. – 11. – P. 3-20.

References (Scopus)

1. Burkitt MD, Varro A, Pritchard DM. Importance of gastrin in the pathogenesis and treatment of gastric tumors. *World J Gastroenterol.* 2009 Jan 7;15(1):1-16. doi: 10.3748/wjg.15.1.
2. Waldum H, Fossmark R. Gastritis, Gastric Polyps and Gastric Cancer. *Int J Mol Sci.* 2021 Jun 18;22(12):6548. doi: 10.3390/ijms22126548.
3. Dacha S, Razvi M, Massaad J, Cai Q, Wehbi M. Hypergastrinemia. *Gastroenterol Rep (Oxf).* 2015;3(3):201-208. doi:10.1093/gastro/gov004.
4. Singh P, Dai B, Wu H, Owlia A. A Role of autocrine and endocrine gastrin-like peptides in colonic carcinogenesis. *Curr. Opin. Gastroenterol.*, 16: 68-77, 2000.
5. Watson SA, Morris TM, McWilliams DF, et al. Potential role of endocrine gastrin in the colonic adenoma carcinoma sequence. *Br J Cancer.* 2002;87(5):567-573. doi:10.1038/sj.bjc.6600509.
6. Orbuch M, Venzon DJ, Lubensky IA, Weber HC, Gibril F, Jensen RT. Prolonged hypergastrinemia does not increase the frequency of colonic neoplasia in patients with Zollinger-Ellison syndrome. *Dig Dis Sci.* 1996;41(3):604-13. doi: 10.1007/BF02282349.
7. Rozemond H. Laboratory animal protection: the European Convention and the Dutch Act. *Vet Q.* 1986 Oct;8(4):346-9. doi: 10.1080/01652176.1986.9694067.

8. National Research Council (US) Institute for Laboratory Animal Research. Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. Washington (DC): National Academies Press (US); 1996.
9. Nandy N, Hanson JA, Strickland RG, McCarthy DM. Solitary Gastric Carcinoid Tumor Associated with Long-Term Use of Omeprazole: A Case Report and Review of the Literature. Dig Dis Sci. 2016 Mar;61(3):708-12. doi: 10.1007/s10620-015-4014-0.
10. Waldum H, Fossmark R. Gastritis, Gastric Polyps and Gastric Cancer. Int J Mol Sci. 2021 Jun 18;22(12):6548. doi: 10.3390/ijms22126548.
11. Gunawardene AR, Corfe BM, Staton CA. Classification and functions of enteroendocrine cells of the lower gastrointestinal tract. Int J Exp Pathol. 2011;92(4):219-231. doi:10.1111/j.1365-2613.2011.00767.
12. Hurlenko TM, Voronina OK, Hryshchuk VM, et al. Changes in epithelium transport system function and morphological indexes in the colon mucosa of rats with hypergastrinemia of different duration. Fiziologichnyi Zhurnal. 2007;53(3):23-30. PMID: 17725040.
13. Lee L, Ramos-Alvarez I, Ito T, Jensen RT. Insights into Effects/Risks of Chronic Hypergastrinemia and Lifelong PPI Treatment in Man Based on Studies of Patients with Zollinger–Ellison Syndrome.

International Journal of Molecular Sciences. 2019; 20(20):5128. doi.org/10.3390/ijms20205128

14. Boyce M, Lloyd KA, Pritchard DM. Potential clinical indications for a CCK2 receptor antagonist. Curr Opin Pharmacol. 2016 Dec;31:68-75. doi: 10.1016/j.coph.2016.09.002.

15. Worthington J., Reimann F., Gribble F. Enteroendocrine cells: sensory sentinels of the intestinal environment and orchestrators of mucosal immunity. Mucosal Immunol 11, 3–20 (2018). <https://doi.org/10.1038/mi.2017.73>

Надійшла до редколегії 1.09.2021
Отримано виправлений варіант 4.10.2021
Підписано до друку 4.10.2021

Received in the editorial 1.09.2021
Received a revised version on 4.10.2021
Signed in the press on 4.10.2021

Е. Воронина, канд. биол. наук,
С. Гарматина, д-р биол. наук,
Т. Береговая, д-р биол. наук,
Н. Дзержинский, д-р биол. наук
Київський національний університет імені Тараса Шевченка, Київ, Україна

УЛЬТРАСТРУКТУРНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ КЛЕТОК СЛИЗИСТОЙ ОБОЛОЧКИ ТОЛСТОГО КИШЕЧНИКА КРЫС ПРИ ДЛИТЕЛЬНОЙ ГИПЕРГАСТРИНЕМИИ

Гастрин – один из важнейших гормонов пищеварительной системы, регулирующий многие физиологические процессы. Трофическое и пролиферативное влияние избыточного уровня гастрина на слизистую оболочку желудка известно и доказано. Информация о влиянии гастрина на морфофизиологические изменения в толстом кишечнике является фрагментарной и несколько противоречивой. В данном исследовании методом электронной микроскопии проанализировано влияние хронической гипергастринемии на ультраструктурные изменения в клетках слизистой оболочки проксимального отдела толстой кишки крыс. Воссоздано модель омега-индуцированной гипергастринемии, при которой подопытные крысы получали ежедневные инъекции ингибитора протонной помпы омепразола, в результате действия которого возникает гиперсекреция гастрина G-клетками желудка. Повышение уровня гастрина в плазме крови животных было подтверждено радиоиммунным методом. Показано, что гипергастринемия сопровождается увеличением клеточной пролиферации и появлением клеточной атипии в слизистой оболочке. Среди эпителиоцитов возросло количество малодифференцированных клеток. Межклеточные контакты между клетками нарушены, пространство между ними неравномерно расширено. Органеллы редуцированы, митохондрии с разрушенными кристами и признаками отека. В эндокриноцитах отсутствовали характерные для них секреторные гранулы. Ядра клеток темные, с инвагинациями. Наблюдалась колонизация просвета кишечника микроорганизмами и их инвазия в толщу слизистой. Такие ультраструктурные изменения свидетельствуют об усилении гиперпластических процессов и нарушении дифференцировки клеток в слизистой оболочке. Таким образом, гастрин вызывает диспластические изменения в слизистой оболочке толстого кишечника крыс.

Ключевые слова: гипергастринемия, ультраструктура, слизистая оболочка, толстый кишечник, малигнизация.

O. Voronina, PhD,
S. Harmatina, Dr Hab.,
T. Beregova, Dr Hab.,
M. Dzerzhynskyy, Dr Hab.
Taras Shevchenko National University of Kyiv, Kyiv, Ukraine

ULTRASTRUCTURAL STUDY OF MUCOUS CELLS OF RAT'S COLON IN LONG-TERM HYPERGASTRINEMIA

Gastrin is considered one of the most important hormones regulating physiological processes. Trophic and proliferative effects of high gastrin levels on gastric mucosa are well known. But information about gastrin effects on the colon is rather fragmentary and contradictory. In this study, ultrastructural changes in the proximal part of the colon induced in rats by chronic hypergastrinemia were analyzed by transmission electron microscopy. Experimental omeprazole-induced hypergastrinemia was reproduced using daily injections of proton pump inhibitor omeprazole in rats, resulted in hypersecretion of gastrin by G-cells of stomach. Growth of gastrin level in the blood plasma was checked using radioimmunoassay method. Prolonged hypergastrinemia has been shown to be associated with increased cell proliferation and appearance of cellular atypia in the large intestine mucosa. The number of undifferentiated cells increased prominently. Intercellular contacts between such cells are altered, the space between them is unevenly expanded. Their organelles were observed significantly reduced, mitochondria contained destroyed cristas and signs of edema. Endocrinocytes did not contain their typical secretory granules. Cell nuclei were small, electron-dense, with invagination. In addition, numerous microorganisms were revealed in the intestinal lumen, as well as their invasion into the mucosa. Those ultrastructural changes were indicate increased hyperplastic processes and impaired cell differentiation in the epitheliocytes of large intestine. Therefore, long-term experimental hypergastrinaemia cause dysplastic changes in the large intestine mucosa of rats.

Keywords: hypergastrinemia, ultrastructure, large intestine mucosa, malignancy.