ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ А-КЛЕТОК ОСТРОВКОВ ЛАНГЕГАНСА ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Волков Владимир Петрович
канд. мед. наук, РФ, г. Тверь
E-mail: patowolf@yandex.ru

FUNCTIONAL MORPHOLOGY A-CELLS OF LANGEGANS'S ISLANDS OF A PANCREAS IN AGE ASPECT

Volkov Vladimir
candidate of medical sciences, Russia, Tver

АННОТАЦИЯ

С помощью комплекса морфометрических исследований выявлены ассоциированные с возрастом гиперплазия и гипертрофия α-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы, что отражает повышение их функциональной активности и является материальной основой развития старческого сахарного диабета. Полученные данные могут служить параметрами условной нормы при изучении различной патологии как самой поджелудочной железы, так и заболеваний, связанных с её эндокринной дисфункцией.

ABSTRACT

By means of a complex of morphometric researches a hyperplasia and a hypertrophy associated with age α-cells of Langergans's islands of a pancreas that reflects the increase of their functional activity are revealed and is a material basis of a development of senile diabetes. The obtained data can serve as parameters of conditional norm when studying various pathology both the pancreas and the diseases connected with its endocrine dysfunction.

Ключевые слова: поджелудочная железа; α-клетки; возрастные изменения; морфометрическое исследование.

Keywords: pancreas; α-cells; age-related changes; morphometric research.

Created by DocuFreezer | www.DocuFreezer.com

Значение поджелудочной железы (ПЖ) для жизнедеятельности организма трудно переоценить [10]. Главная составляющая её эндокринной функции — синтез в островках Лангерганса (ОЛ) глюкагона и инсулина, которые служат ключевыми гормональными факторами, регулирующими энергетический метаболизм [10; 34].

В частности, глюкагон — катаболитический гормон, обладающий многочисленными биологическими эффектами на широкий диапазон органов [14; 32; 43]. Он стимулирует гликогенолиз и тормозит синтез гликогена в печени, а также ингибирует утилизацию глюкозы тканями, тем самым повышая её концентрацию в крови [3; 14; 28; 31; 43; 44]. Глюкагон действует на белковый и жировой обмен, стимулируя распад белков, липолиз и кетогенез, а также угнетая липогенез, особенно при недостатке инсулина [3; 13; 14; 31; 34; 42]. Вместе взятые, эти эффекты указывают на важную роль глюкагона в поддержании гомеостаза глюкозы [14; 31; 43]. Важно отметить, что гиперглюкагонемия способствует развитию инсулинорезистентности, тем самым участвуя в патогенезе сахарного диабета (СД) 2-го типа [23; 27; 31; 33; 42].

Известно, что оба гормона с антагонистическим действием (глюкагон и инсулин) вырабатываются двумя основными типами особых специализированных клеточных элементов ОЛ: α-клетки продуцируют глюкагон, β-клетки — инсулин [3; 4; 11; 13; 14; 16; 18; 31; 34]. Обычно у здорового взрослого человека соотношение α- и β-клеток несколько варьирует, но в среднем держится около 1: 3,5—1: 4 [18].

Однако опубликованные данные о качественных и количественных возрастных изменениях инсулярного аппарата ПЖ получены преимущественно в экспериментальных исследованиях, носят в основном описательный характер и достаточно противоречивы [15].

Следует подчеркнуть, что, с учётом принципов современной доказательной медицины [7; 12], использование морфометрических методов, в частности при изучении ОЛ, в значительной мере объективизирует полученные

результаты и сделанные выводы, так как итоговые данные имеют количественное выражение и легко поддаются статистическому анализу [1; 2; 9].

Вместе с тем, количественная характеристика изменений микроструктуры каждого органа, в том числе и ПЖ, при любой его патологии должна начинаться от какой-то определённой «точки отсчёта». Таким отправным пунктом служит понятие «нормы» [17]. Однако в доступной литературе не обнаружено сведений, освещающих возрастные морфофункциональные сдвиги в островковом аппарате нормальной ПЖ человека, в частности динамику изменений популяции α-клеток ОЛ, с помощью морфометрического метода исследования.

Поэтому цель данной работы — восполнить, по мере возможности, указанный пробел и определить границы условной нормы (УН) относительно популяции α-клеток ОЛ.

Материал и методы

Изучены ПЖ 76 лиц (мужчин — 35, женщин — 41) в возрасте от 18 до 78 лет, умерших в общесоматическом стационаре от различных остро развившихся заболеваний и при жизни не страдавших нарушениями обмена, эндокринной патологией, в том числе СД, а также панкреатитом и желчнокаменной болезнью, что верифицировано на аутопсии.

Материал разделён на следующие возрастные группы: I — до 30 лет (8 человек), II — 31—40 лет (15), III — 41—50 лет (17), IV — 51—60 лет (20), V — 61 год и старше (16).

Парафиновые срезы из различных отделов ПЖ (головка, тело, хвост) окрашивались гематоксилином и эозином и по методу Маллори, при котором α-клетки окрашивались в оранжевый цвет, β-клетки — в темно-синий.

Количество (плотность) α-клеток (V) подсчитывалось в 10 полях зрения светового микроскопа при увеличении х400 с дальнейшим определением средних величин.

В соответствии с представлениями, что уровень секреторной активности гормонпродуцирующих клеток прямо ассоциируется с размером их ядер [22], определялся средний диаметр кариона (СДК) α-клеток путём измерения наибольшего (a) и наименьшего (b) размера ядра и последующего расчёта по формуле [45]:

$$\text{СДК} = \sqrt{ab}.$$

В качестве интегрального показателя уровня функционирования α-клеток проведён расчёт индекса функциональной активности (ИФА), вычисляемого по формуле, хорошо зарекомендовавшей себя при подобных исследованиях [6]:

$$\text{ИФА} = \frac{V \cdot \text{СДК}}{20}.$$

Вычислялся также предложенный нами эндокриноцитарный индекс (ЭЦИ) [5], представляющий собой отношение плотности α-клеток к плотности β-клеток. Этот показатель, на наш взгляд, более демонстративен, чем упоминающееся в литературе соотношение указанных клеток в виде дроби типа «1:4», где за единицу принято количество α-клеток. Кроме того, что немаловажно, ЭЦИ более удобен для статистического анализа.

Статистическая обработка полученных данных проведена методами непараметрической статистики, отличающихся достаточной мощностью, простотой, надёжностью и высокой информативностью [8; 19; 21].

При этом определены не только морфометрические параметры α-клеток по возрастным группам, но и вычислены обобщённые средние показатели, стандартизованные по возрасту (**Σ**), которые можно принять за УН.

Результаты и обсуждение

Анализ полученных количественных данных относительно возрастной морфологии популяции α-клеток ОЛ выявляет определённую направленность её изменений в процессе позднего онтогенеза (табл.).

Таблица 1.

Возрастная характеристика α-клеток инсулярного аппарата поджелудочной железы

Группа	V	СДК	ИФА	ЭЦИ
I	43,11	5,41	11,66	0,25
II	45,41	5,54	12,58	0,27
III	50,30	5,82 *1*	14,64 ***1 2***	0,31
IV	50,53	6,08 ***1 2***	15,36 ***1 2***	0,33
V	51,69 *1*	6,64 ***1 2 3 4***	17,16 ***1 2 3 4***	0,39 *1 2 3*
Σ	48,93	5,96	14,64	0,32

Примечание: *1 — статистически значимые различия с гр. I;*
2 *— статистически значимые различия с гр. II;*
3 *— статистически значимые различия с гр. III;*
4 *— статистически значимые различия с гр. IV.*

Так, V этих клеточных элементов почти на всём протяжении жизни остаётся практически постоянной, однако демонстрируя некоторое нарастание, но выраженное на уровне тенденции. Только после 60 лет (группа V) этот показатель статистически значимо превышает таковой у молодых лиц (группа I). Таким образом, лишь в пожилом возрасте наблюдается заметная гиперплазия популяции α-клеток, которая, несомненно, способствует повышению выработки глюкагона.

Здесь уместно заметить, что литературные сведения относительно колебаний числа α-клеток в ходе старения организма крайне малочисленны. В единственном найденном источнике [36] указано, что процент глюкагонсекретирующих α-клеток заметно не различается у мышей разного возраста. Этот факт в целом согласуется с полученными данными.

Напротив, результаты кариометрии α-клеток показывают неуклонное и достаточно существенное увеличение СДК, приобретающее статистическую значимость уже с 40-летнего возраста (группа III), но особенно выраженное после 60 лет (группа V). Эта находка, отражающая процесс гипертрофии

индивидуально взятых α-клеток, может ассоциироваться с усилением их секреторной функциональной активности [22].

Аналогичную информацию несёт и изучение возрастной динамики ИФА — показателя, интегрально характеризующего морфофункциональное состояние α-клеток, обусловленное как процессом клеточной гиперплазии их популяции в целом, так и степенью гипертрофии каждой отдельной клетки.

Так, величины ИФА статистически значимо увеличиваются в период от 40 до 60 лет (группы III и IV), оставаясь в относительно стабильными в указанном возрастном интервале. Однако в последующем (группа V) вновь наблюдается подъём данного индекса, значения которого превышают таковые во всех предыдущих группах наблюдений. Описанные изменения ИФА убедительно свидетельствует о прогрессирующем с возрастом нарастании функциональной напряжённости α-клеток ОЛ, что может ассоциироваться с повышенным риском развития СД в пожилом и старческом возрасте, так как избыток глюкагона, по современным концепциям, играет значительную роль в патогенезе указанного заболевания [20; 24; 26; 30; 34; 35; 37—39; 41].

Как показали другие наши исследования, с возрастом значительно сокращается популяция эндокриноцитов островкового аппарата ПЖ за счёт β-клеточного компонента [5]. Этот факт находит своё подтверждение при анализе возрастной динамика значений ЭЦИ, который после 60 лет (группа V) статистически значимо превышает аналогичные показатели у более молодых пациентов. Полученная величина соотношения α- и β-клеток у пожилых лиц очень близка к значениям, которые наблюдаются при СД [10; 18; 20; 25; 29; 34; 40]. Это подтверждает известный факт, что с возрастом наблюдается изменение соотношения α- и β-клеток в ОЛ с преобладанием α-популяции, приводящее к уменьшению толерантности к глюкозе и зачастую к развитию СД [10; 24; 26; 30].

Заключение

Динамика количественных показателей, объективно характеризующих функциональную морфологию α-клеток ОЛ в процессе позднего онтогенеза,

указывает на существенное возрастное повышение уровня секреторной активности этих клеточных элементов, особенно в пожилом возрасте, что может ассоциироваться с увеличением риска развития старческого СД.

Полученные в результате проведённого исследования обобщённые средние морфометрические показатели, стандартизованные по возрасту, могут служить параметрами УН в группе сравнения при изучении различной патологии как самой ПЖ, так и заболеваний, связанных с её эндокринной дисфункцией.

Список литературы:

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина, 1990. — 384 с.
2. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М.: Медицина. 2002. — 240 с.
3. Верин В.К., Иванов В.В. Гормоны и их эффекты: справочник. СПб.: Фолиант, 2011. — 136 с.
4. Возрастные особенности эндокринных желез. — 23.05.2012. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: http://otherreferats.allbest.ru/medicine/00192290_0.html (дата обращения: 05.02.2014).
5. Волков В.П. Некоторые особенности функциональной морфологии эндокринной части поджелудочной железы в возрастном аспекте // Инновации в науке / Сб. ст. по материалам XXX междунар. науч.-практ. конф. № 2 (27). Часть II. Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 74—84.
6. Волков В.П. Новый подход к оценке морфофункционального состояния эндокринных желёз // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. — 2014 — № 9 (10). [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: http://7universum.com/en/med/archive/item/1589 (дата обращения: 11.09.2014).

7. Гринхальт Т. Основы доказательной медицины / пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 240 с.
8. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. изд. 2-е. Л.: Медицина, 1973. — 141 с.
9. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. — 136 с.
10. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. М.: Универсум Паблишинг, 2006. — 600 с.
11. Инсулин и его роль в организме. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: http://patofiziologiya-chel.ru (дата обращения: 11.02.2014).
12. Клюшин Д.А., Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. М.: Диалектика, 2008. — 315 с.
13. Лычкова А. Серотонинергическая регуляция эндокринной и мочеполовой систем. М.: Изд-во РАМН, 2014. — 467 с.
14. Машарани У., Джерман М.С. Гормоны поджелудочной железы и сахарный диабет // Гарднер Д., Шобек Д. Базисная и клиническая эндокринология / пер. с англ. изд. 8. / под ред. Г.А. Мельниченко. М.: БИНОМ, — 2013. — Кн. 1. — Гл. 8. — С. 255—355.
15. Морфофункциональные изменения поджелудочной железы при старении. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: http://medkarta.com/?cat=article&id=26538 (дата обращения: 05.02.2014).
16. Островки Лангерганса [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: mmorpgbb.ru›foegwoeg/ (дата обращения: 12.07.2013).
17. Петленко В.П., Царегородцев Г.И. Философия медицины. Киев: Здоров’я, 1979. — 232 с.
18. Поджелудочная железа: гистология. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: http://revolution.allbest.ru/medicine/00172149_0.html (дата обращения: 05.02.2014).

19. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1968. — 420 с.
20. Сорокина И.В., Шерстюк С.А. Морфологические особенности поджелудочной железы детей, умерших в возрасте до 6 месяцев, от ВИЧ-инфицированных матерей // Морфологія. — 2011. — Т. V, — № 2. — С. 75—79.
21. Фадеев В.В Представление данных в оригинальных работах и их статистическая обработка // Пробл. эндокринол. — 2002 — Т. 48, — № 3. — С. 47—48.
22. Хесин Я.Е. Размеры ядер и функциональное состояние клеток. М.: Медицина, 1967. — 424 с.
23. Ahrén B., Larsson H. Impaired glucose tolerance (IGT) is associated with reduced insulin-induced suppression of glucagon concentrations // Diabetol. — 2001. — V. 44. — P. 1998—2003.
24. Decrease in β-cell mass leads to impaired pulsatile insulin secretion, reduced postprandial hepatic insulin clearance, and relative hyperglucagonemia in the minipig / L.L. Kjems, B.M. Kirby, E.M. Welsh [et al.] // Diabetes. — 2001. — V. 50 — P. 2001—2012.
25. Diminished glucagon suppression after β-cell reduction is due to impaired β-cell function rather than an expansion of the alpha-cell mass / J.J. Meier, S. Ueberberg, S. Korbas [et al.] // Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. — 2011. — V. 300. — P. E717—E723.
26. Elayat A.A., El-Naggar M.M., Tahir M. An immunocytochemical and morphometric study of the rat pancreatic islets // J. Anat. — 1995. — V. 186, — Pt. 3. — P. 629—637.
27. Failure of glucagon suppression contributes to postprandial hyperglycaemia in IDDM / S. Dinneen, A. Alzaid, D. Turk [et al.] // Diabetol. — 1995. — V. 38. — P. 337—343.
28. Gluconeogenesis in the perfused liver. The effects of fasting, alloxan diabetes, glucagon, epinephrine, adenosine 3',5'-monophosphate and insulin / J.H. Exton,

L.S.Jr. Jefferson, R.W. Butcher [et al.] // Am.J. Med. — 1966. — V. 40. — P. 709—715.

29. Henquin J.C., Rahier J. Pancreatic alpha cell mass in European subjects with type 2 diabetes // Diabetologia. — 2011. — V. 54. — P. 1720—1725.
30. Kalache A., Gatti A. Active ageing: a policy framework // Adv. Gerontol. — 2003. — V. 11. — P. 7—18.
31. Kawamori D., Kulkarni R.N. Molecular mechanism underlying the intra-islet regulation of glucagon secretion // Diabetes — damages and treatments / prof. E. Rigobelo (ed.). — 2011. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: http://www.intechopen.com/books/ (дата обращения: 12.09.2014).
32. Kawamori D., Welters H.J., Kulkarni R.N. Molecular pathways underlying the pathogenesis of pancreatic alpha-cell dysfunction // Adv. Exp. Med. Biol. — 2010. — V. 654. — P. 421—445.
33. Larsson H., Ahren B. Islet dysfunction in insulin resistance involves impaired insulin secretion and increased glucagon secretion in postmenopausal women with impaired glucose tolerance // Diabetes Care. — 2000. — V. 23. — P. 650—657.
34. Lefèbvre P. Diabetes as a paracrinopathy of the islets of Langerhans // Eur. Endocrinol. — 2011. — V. 7, — № 2. — P. 79—83.
35. Lefèbvre P.J., Paolisso G., Scheen A. The role of glucagon in non-insulin-dependent (type 2) diabetes mellitus // New directions in research and clinical works for obesity and diabetes mellitus / N. Sakamoto, A. Angel, H. Hotta (eds). Amsterdam: Elsevier Science, 1991. — P. 25—29.
36. Loss of inverse relationship between pulsatile insulin and glucagon secretion in patients with type 2 diabetes / B.A. Menge, L. Grüber, S.M. Jorgensen [et al.] // Diabetes — 2011. — V. 60. — P. 2160—2168.
37. Pancreatic Peptides in Young and Elderly Zucker Type 2 Diabetic Fatty Rats / F.C. Howarth, M.K.A.A. Al Kitbi, R.S. Hameed [et al.] // JOP: J. Pancreas. — 2011. — V. 12, — № 6. — P. 567—573.

38. Pathophysiology of insulin secretion in diabetes mellitus / W.K. Ward, J.C. Beard, J.B. Halter [et al.] // Adv. Exp. Med. Biol. — 1985. — № 189. — P. 137—158.
39. Postprandial suppression of glucagon secretion depends upon intact insulin pulsatile secretion: Further evidence for the intraislet insulin hypothesis / J.J. Meier, L.L. Kjems, J.D. Veldhuis [et al.] // Diabetes. — 2006. — V. 55. — P. 1051—6105.
40. Quantitation of endocrine cell content in the pancreas of nondiabetic and diabetic humans / Y. Stefan, L. Orci, F. Malaisse-Lagae [et al.] // Diabetes. — 1982. — V. 31, — № 8, — Pt. 1. — P. 694—700.
41. Schwenkreis P., Assion H.-J. Atypical antipsychotics and diabetes mellitus // World J. Biol. Psychiatr. — 2004. — V. 5, — № 2. — P. 73—82.
42. Unger R.H. Role of glucagon in the pathogenesis of diabetes: the status of the controversy // Metab. — 1978. —— V. 27. — P. 1691—1709.
43. Unger R.H., Orci L. Glucagon and the A cell: physiology and pathophysiology (2 parts) // N. Engl. J. Med. — 1981. — V. 304, — № 25. — P. 1518—1524, 1575—1580.
44. Unger R.H., Orci L. The role of glucagon in the endogenous hyperglycemia of diabetes mellitus // Ann. Rev. Med. — 1977. — V. 28. — P. 119—130.
45. Williams M.A. Quantitative metods in biology // Practical metods in electron microscopy / A.M. Glauert (ed.). Amsterdam: North-Holland, — 1977. — V. 6. — P. 48—62.