

# ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ А-КЛЕТОК ОСТРОВКОВ ЛАНГЕГАНСА ПРИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ

*Волков Владимир Петрович*

*канд. мед. наук, РФ, г. Тверь*

*E-mail: [patowolf@yandex.ru](mailto:patowolf@yandex.ru)*

## FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF $\alpha$ -CELLS OF LANGEHANS'S ISLANDS AT ANTIPSYCHOTIC THERAPY

*Volkov Vladimir*

*candidate of medical sciences, Russia, Tver*

### АННОТАЦИЯ

С помощью комплекса морфометрических исследований выявлена ассоциированная с приемом антипсихотиков гипертрофия  $\alpha$ -клеток островков Лангерганса, что отражает повышение их функциональной активности и является фактором риска развития сахарного диабета у пациентов, получающих антипсихотическую терапию.

### ABSTRACT

By means of a complex of morphometric researches the hypertrophy associated with reception of antipsychotics  $\alpha$ -cells of Langergans's islands that reflects the increase of their functional activity is revealed and is risk factor of a development of diabetes in the patients receiving antipsychotic therapy.

**Ключевые слова:** антипсихотики; побочное действие; островки Лангерганса;  $\alpha$ -клетки; морфологические изменения; морфометрическое исследование.

**Keywords:** antipsychotics; said effect; Langergans's islands;  $\alpha$ -cells; morphological changes; morphometric research.

Давно установлено, что антипсихотические (нейролептические) препараты (АП), помимо лечебных свойств, обладают широким спектром побочных эффектов относительно различных органов и тканей [8]. Наиболее серьёзным негативным следствием приёма АП является развитие метаболического синдрома (МС) [8; 13; 22; 34], часто осложняющегося сахарным диабетом (СД)

2-го типа [23; 26; 36; 42; 43]. Особенно опасны в этом плане современные препараты 2-го поколения, так называемые «атипичные» АП [3; 20; 30; 36; 42; 50].

Как известно, за метаболизм глюкозы в организме отвечают 2 ключевых гормона — инсулин и глюкагон, которые продуцируются особыми специализированными клетками островков Лангерганса (ОЛ), рассеянных в экзокринной паренхиме ПЖ:  $\alpha$ -клетки секретируют глюкагон,  $\beta$ -клетки — инсулин [6; 18; 24; 47]. Эти гормоны обладают антагонистическим действием, регулирующим энергетический метаболизм [17; 47]. Дисбаланс указанных гормонов приводит к нарушениям обмена глюкозы и развитию СД [38; 39; 44; 47; 49; 51; 57].

Одним из патогенетических механизмов появления нейролептического СД служит нарушение функции островкового аппарата поджелудочной железы (ПЖ), в частности  $\beta$ -клеток, обусловленное побочным инсулотоксическим действием АП [30; 54].

Кроме того, по современным концепциям, значительную роль в патогенезе СД играет избыток глюкагона [31; 38; 40; 47; 48; 51; 54]. Это связано с развитием при гиперглюкагонемии инсулинорезистентности периферических тканей [37; 41; 45; 46; 55], характерной для СД [5; 21; 30] и являющейся атрибутом МС [4; 23; 25; 35; 53].

Исходя из положения, что в основе нарушения функции любого органа лежат те или иные его морфологические изменения [27; 28], можно ожидать, что побочное действие АП, приводящее к возникновению МС, а затем и СД, реализуется через структурное повреждение клеточных компонентов ОЛ, отвечающих за углеводный обмен ( $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток). Однако если в отношении  $\beta$ -клеток в последнее время появились определённые данные [7; 10; 11], то функциональная морфология  $\alpha$ -клеток при антипсихотической терапии (АПТ) совершенно не изучена.

Поэтому целью настоящего исследования явилось изучение морфофункциональных изменений  $\alpha$ -клеток ОЛ, ассоциированных с побочным инсулотоксическим действием АП.

### **Материал и методы**

Исследованы ПЖ 56 больных шизофренией в возрасте от 25 до 57 лет (мужчин — 32, женщин — 24), получавших на протяжении разного времени различные АП 1-го и 2-го поколений в обычных дозах, соответствующих терапевтическому стандарту, часто в комбинации друг с другом.

В зависимости от длительности АПТ материал разделён на 4 группы (II — V): II гр. — продолжительность лечения до полугода (7 человек); III гр. — приём АП в течение 0,5—1 года (8); IV гр. — срок терапии от 1 года до 5 лет (13); V гр. — лечение АП свыше 5 лет (28 пациентов).

Группу сравнения (I гр.) составили 76 больных общесоматического стационара в возрасте от 18 до 78 лет (мужчин — 35, женщин — 41), которые были предметом одного из предыдущих исследований [12]. Полученные при этом средние величины показателей стандартизованы по возрасту и приняты за условную норму (УН).

Пациенты всех групп умерли от различных причин, не имевших связи с нарушением эндокринной функции ПЖ или её заболеваниями, что верифицировано на аутопсии. Таким образом, из исследования исключены умершие с выраженным повышением массы тела и другими проявлениями МС, а также страдавшие при жизни СД, панкреатитом и желчнокаменной болезнью.

Парафиновые срезы из различных отделов ПЖ (головка, тело, хвост) окрашивались гематоксилином и эозином и по методу Маллори.

Для оценки состояния  $\alpha$ -клеток ОЛ в ходе нейролептической терапии использованы морфометрические методы исследования, отвечающие современным требованиям доказательной медицины [14; 19] и позволяющие объективизировать полученные результаты и сделанные выводы, так как итоговые данные имеют количественное выражение и легко поддаются статистическому анализу [1; 2; 16].

Количество (плотность)  $\alpha$ -клеток ( $V$ ) подсчитывалось в 10 полях зрения светового микроскопа при увеличении  $\times 400$  с дальнейшим определением средних величин.

В соответствии с представлениями, что уровень секреторной активности гормонпродуцирующих клеток прямо ассоциируется с размером их ядер [33], определялся средний диаметр кариона (СДК)  $\alpha$ -клеток путём измерения наибольшего ( $a$ ) и наименьшего ( $b$ ) размера ядра и последующего расчёта по формуле [58]:

$$\text{СДК} = \sqrt{ab}.$$

В качестве интегрального показателя уровня функционирования  $\alpha$ -клеток проведён расчёт индекса функциональной активности (ИФА), вычисляемого по формуле, хорошо зарекомендовавшей себя при подобных исследованиях [10]:

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

Вычислялся также предложенный нами эндокриноцитарный индекс (ЭЦИ) [9], представляющий собой отношение плотности  $\alpha$ -клеток к плотности  $\beta$ -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  $\alpha$ -клеток. Кроме того, что немаловажно, ЭЦИ более удобен для статистического анализа.

Статистическая обработка полученных данных проведена методами непараметрической статистики, отличающимися достаточной мощностью, простотой, надёжностью и высокой информативностью [15; 29; 32].

### **Результаты и обсуждение**

Анализ полученных количественных данных относительно функциональной морфологии популяции  $\alpha$ -клеток ОЛ при АПТ выявляет определённую направленность её изменений (табл.).

**Таблица 1.****Характеристика  $\alpha$ -клеток островков Лангерганса при антипсихотической терапии**

Группа	V	СДК	ИФА	ЭЦИ
I	48,93	5,96	14,64	0,32
II	50,54	6,03	15,24 <sup>1</sup>	0,33
III	52,10	6,25 <sup>1 2</sup>	16,28 <sup>1 2</sup>	0,35
IV	51,38	6,62 <sup>1 2 3</sup>	17,01 <sup>1 2</sup>	0,38 <sup>1 2</sup>
V	50,96	6,88 <sup>1 2 3 4</sup>	17,53 <sup>1 2 3 4</sup>	0,39 <sup>1 2 3</sup>

*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 в процессе АПТ остаётся практически постоянной (различия по группам статистически незначимы), хотя в течение первого года приёма АП (группы II и III) наблюдается известная тенденция к некоторому нарастанию по сравнению с УН, а затем (группы IV и V), напротив, к понижению. В целом заметной гиперплазии популяции  $\alpha$ -клеток в ходе АПТ не обнаружено.

Вместе с тем результаты кариометрии  $\alpha$ -клеток показывают неуклонное и достаточно существенное увеличение СДК, приобретающее статистическую значимость уже к 1 году использования АП (группа III). Причём с этого момента указанный показатель в каждой последующей группе наблюдений статистически значимо выше, чем во всех предыдущих.

Эта находка, отражающая процесс гипертрофии индивидуально взятых  $\alpha$ -клеток, несомненно, ассоциируется с усилением их секреторной функциональной активности [33].

Аналогична динамика прослеживается со стороны ИФА — показателя, интегрально характеризующего морфофункциональное состояние  $\alpha$ -клеток, обусловленное не столько процессом клеточной гиперплазии их популяции в целом, сколько степенью гипертрофии каждой отдельной клетки.

Так, величины ИФА статистически значимо увеличиваются по сравнению с УН уже с самого начала приёма АП (группа II). Затем (группы III и IV) происходит относительная стабилизация указанного показателя. 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 в процессе АПТ нарастании функциональной напряжённости  $\alpha$ -клеток ОЛ, что может ассоциироваться с повышенным риском развития СД у пациентов, принимающих АП.

Таким образом, как патологические сдвиги  $\alpha$ -клеток ОЛ, обусловленные побочным действием АП, так и их физиологические возрастные изменения [12] имеют однонаправленный характер, указывающий на существенное усиление секреторной активности этих клеточных элементов, что чревато возможностью развития СД.

Как показали другие наши исследования, в процессе АПТ значительно сокращается популяция эндокриноцитов островкового аппарата ПЖ за счёт  $\beta$ -клеточного компонента [7; 10; 11]. Этот факт находит своё подтверждение при анализе динамика значений ЭЦИ, который неуклонно нарастает по мере удлинения сроков АПТ, что становится статистически значимым после 1 года приёма АП (группы IV и V). При этом полученные величины соотношения  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток в этот период близки к значениям, которые наблюдаются при СД [17; 24; 31; 39; 44; 47; 48; 52; 56].

### **Заключение**

Динамика количественных показателей, объективно характеризующих функциональную морфологию  $\alpha$ -клеток ОЛ в процессе АПТ, указывает на существенное усиление секреторной активности этих клеточных элементов практически сразу после начала приёма АП, что ассоциируется с нарушениями углеводного обмена и увеличением риска развития СД у пациентов, находящихся на психотропном лечении.

## 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. Алешкина Г.А. Применение атипичных нейролептиков в лечении больных параноидной шизофренией, страдающих сахарным диабетом типа 2: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2010. — 143 с.
4. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, — № 2. — С. 56—60.
5. Возрастная патология поджелудочной железы. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://medkarta.com/?cat=article&id=26539> (дата обращения: 05.02.2014).
6. Возрастные особенности эндокринных желез. 23.05.2012. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: [http://otherreferats.allbest.ru/medicine/00192290\\_0.html](http://otherreferats.allbest.ru/medicine/00192290_0.html) (дата обращения: 05.02.2014).
7. Волков В.П. К вопросу о функциональной морфологии эндокринной части поджелудочной железы при антипсихотической терапии // Актуальные вопросы патологической анатомии в мирное и военное время: сб. науч. тр. Всероссийской конф., посвящённой 155-летию кафедры патологической анатомии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова, г. Санкт-Петербург, Россия, 18 апр. 2014. СПб.: ВМедА, 2014. — С. 47—50.
8. Волков В.П. Нейролептическая болезнь // Актуальная внутренняя медицина: теоретические проблемы и практические задачи: коллективная научная монография / под ред. В.П. Волкова. Новосибирск: Сибирская ассоциация консультантов, — 2012. — Гл. 4. — С. 85—118.
9. 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.

10. 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).
11. Волков В.П. Особенности функциональной морфологии эндокринной части поджелудочной железы при антипсихотической терапии // *Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XXIX междунар. науч.-практ. конф. № 3 (29).* Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 17—26.
12. Волков В.П. Функциональная морфология А-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы в возрастном аспекте // *Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXX междунар. науч.-практ. конф. № 11 (36).* Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 176—184.
13. Горобец Л.Н. *Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия.* М.: Медпрактика М, 2007. — 312 с.
14. Гринхальт Т. *Основы доказательной медицины / пер. с англ.* М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 240 с.
15. Гублер Е.В., Генкин А.А. *Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях.* изд. 2-е. Л.: Медицина, 1973. — 141 с.
16. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. *Практическая морфометрия органов и тканей.* Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. — 136 с.
17. Дедов И.И., Петеркова В.А. *Детская эндокринология.* М.: Универсум Паблишинг, 2006. — 600 с.
18. *Инсулин и его роль в организме.* [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://patofiziologiya-chel.ru> (дата обращения: 11.02.2014).

19. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. М.: Диалектика, 2008. — 315 с.
20. Метаболические нарушения при лечении больных шизофренией / С.Н. Мосолов, П.В. Рывкин, О.В. Сердитов [и др.] // Рус. мед. журн. — 2008. — Т. 16, — № 15 (Эндокринология). — С. 1028—1039.
21. Морфофункциональные изменения поджелудочной железы при старении. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: <http://medkarta.com/?cat=article&id=26538> (дата обращения: 05.02.2014).
22. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // Соц. клин. психиатрия. — 2003. — Т. 13, — Вып. 2. — С. 162—171.
23. Оганов Р.Г. Современные представления о метаболическом синдроме: понятие, эпидемиология, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета // Междунар. эндокринолог. журн. — 2008. — № 6(18). — С. 36—42.
24. Поджелудочная железа: гистология. [Электронный ресурс] — Режим доступа. — URL: [http://revolution.allbest.ru/medicine/00172149\\_0.html](http://revolution.allbest.ru/medicine/00172149_0.html) (дата обращения: 05.02.2014).
25. Подобед В.М. Метаболический синдром: этиология, патогенез, диагностика, лечение // Здоровоохранение. — 2005. — № 4. — С. 42—47.
26. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии её решения / под ред. F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein. ВОЗ, 2009. — 392 с.
27. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. М.: Медицина, 1988. — 336 с.
28. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. М.: Медицина, 1995. — 272 с.
29. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. М.: Медицина, 1968. — 420 с.
30. Соматические побочные эффекты современной антипсихотической терапии: механизмы развития, клинические проявления, роль в

ограничении эффективности лечения шизофрении и методы коррекции / Д.С. Данилов, В.А. Хохлова, И.А. Лапина [и др.] // Рос. мед. вести. — 2008. — Т. XIII, — № 3. — С. 23—33.

31. Сорокина И.В., Шерстюк С.А. Морфологические особенности поджелудочной железы детей, умерших в возрасте до 6 месяцев, от ВИЧ-инфицированных матерей // Морфология. — 2011. — Т. V, — № 2. — С. 75—79.
32. Фадеев В.В. Представление данных в оригинальных работах и их статистическая обработка // Пробл. эндокринологии. — 2002 — Т. 48, — № 3. — С. 47—48.
33. Хесин Я.Е. Размеры ядер и функциональное состояние клеток. М.: Медицина, 1967. — 424 с.
34. Цыганков Б.Д., Агасарян Э.Т. Анализ эффективности и безопасности современных и классических антипсихотических препаратов // Журн. неврол. психиат. — 2010. — Т. 110, — № 9. — С. 64—70.
35. Шостак Н.А., Аничков Д.А. Метаболический синдром: критерии диагностики и возможности антигипертензивной терапии // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 10, — № 27. — С. 1258—1261.
36. Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г. Влияние антипсихотических препаратов на обмен веществ: лекция // Ожирение и метаболизм. — 2012. — № 3. — С. 11—13.
37. Ahrén B., Larsson H. Impaired glucose tolerance (IGT) is associated with reduced insulin-induced suppression of glucagon concentrations // Diabetologia. — 2001. — V. 44. — P. 1998—2003.
38. Decrease in  $\beta$ -cell mass leads to impaired pulsatile insulin secretion, reduced postprandial hepatic insulin clearance, and relative hyperglucagonemia in the minipig / L.L. Kjemis, B.M. Kirby, E.M. Welsh [et al.] // Diabetes. — 2001. — V. 50. — P. 2001—2012.
39. Diminished glucagon suppression after  $\beta$ -cell reduction is due to impaired  $\beta$ -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.
40. 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.
41. 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.
42. Haddad P.M. Antipsychotics and diabetes: review of non-prospective data // *Brit. J. Psychiatry.* — 2004. — V. 184, — Suppl. 47. — P. 80—86.
43. Haupt D., Newwomen J. Hyperglycemia and antipsychotic medications // *J. Clin. Psychiatry.* — 2001. — V. 62, — Suppl. 27. — P. 15—26.
44. Henquin J.C., Rahier J. Pancreatic alpha cell mass in European subjects with type 2 diabetes // *Diabetologia.* — 2011. — V. 54. — P. 1720—1725.
45. 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).
46. 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.
47. Lefèbvre P. Diabetes as a paracrinopathy of the islets of Langerhans // *Eur. Endocrinol.* — 2011. — V. 7, — № 2. — P. 79—83.
48. 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.

49. 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.
50. Meyer J.M., Koro C.E. The effects of antipsychotic therapy on serum lipids: a comprehensive review // *Schizophr. Es.* — 2004. — V. 70. — P. 1—17.
51. 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—1105.
52. 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.
53. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes*. — 1988. — V. 37. — P. 1595—1607.
54. Schwenkreis P., Assion H.-J. Atypical antipsychotics and diabetes mellitus // *World J. Biol. Psychiatr.* — 2004. — V. 5, — № 2. — P. 73—82.
55. Unger R.H. Role of glucagon in the pathogenesis of diabetes: the status of the controversy // *Metab.* — 1978. — V. 27. — P. 1691—1709.
56. 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.
57. Unger R.H., Orci L. Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2010. — V. 107. — P. 16009—16012.
58. Williams M.A. Quantitative methods in biology // *Practical methods in electron microscopy* / A.M. Glauert (ed.). Amsterdam: North-Holland, — 1977. — V. 6. — P. 48—62.