



7universum.com
UNIVERSUM:

МЕДИЦИНА И ФАРМАКОЛОГИЯ

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ
 α -КЛЕТОК ОСТРОВКОВ ЛАНГЕРГАНСА
ПРИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ
В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА**

Волков Владимир Петрович
*канд. мед. наук, рецензент НИИ СибАК,
Россия, г. Тверь
E-mail: patowolf@yandex.ru*

**THE MORPHOFUNCTIONAL STATE
OF α -CELLS OF LANGERGANS'S ISLANDS
AT ANTIPSYCHOTIC THERAPY
DEPENDING ON AGE**

Volkov Vladimir
*candidate of medical sciences,
Reviewer of Non-Commercial Partnership "Siberian Association of Advisers"
Russia, Tver*

АННОТАЦИЯ

Морфофункциональные изменения α -клеток панкреатических островков, как ассоциированные с возрастом, так и обусловленные побочным эффектом нейролептиков, имеют однонаправленный характер, суммируются и отягощают друг друга, приводя к более ранним и тяжёлым структурным нарушениям, свидетельствующим об усилении функциональной активности данной клеточной популяции. Повреждающее действие антипсихотиков является доминирующим патогенным агентом, определяющим глубину, тяжесть и сроки развития поражения α -клеток островков Лангерганса.

ABSTRACT

The morphofunctional changes of the α -cells of the pancreatic islands both associated with an age and the neuroleptics caused by side effect have the unidirectional character, are summarized and burden each other, leading to earlier and heavy structural violations testifying to a strengthening of functional activity of this cellular population. The damaging action of antipsychotics is the dominating pathogenic agent determining depth, weight and terms of development of defeat of the α -cells of Langergans's islands.

Ключевые слова: островки Лангерганса, α -клетки, функциональная морфология, возраст, антипсихотики, побочное действие.

Keywords: Langergans's islands, α -cells, functional morphology, age, antipsychotics, side effect.

В спектре нежелательных побочных эффектов антипсихотических препаратов (АП) одним из наиболее серьёзных является развитие метаболического синдрома (МС) [5; 9; 15; 26], часто осложняющегося сахарным диабетом (СД) 2-го типа [16; 18; 28; 33; 34].

По современным концепциям, значительную роль в патогенезе СД, кроме дисфункции β -клеток островков Лангерганса (ОЛ), играет избыток глюкагона [23; 30; 31; 37—39; 41], секретируемого α -клетками эндокринной части поджелудочной железы (ПЖ). Гиперглюкагонемия приводит к формированию инсулинорезистентности периферических тканей [29; 32; 35; 36; 42], являющейся атрибутом МС [3; 16; 17; 27; 40] и СД [4; 14; 22].

При этом гиперфункция α -клеток должна быть обусловлена определёнными морфологическими изменениями этих клеточных элементов, так как хорошо известно, что в основе функциональных нарушений всегда лежат те или иные структурные повреждения [19; 20].

Однако функциональная морфология α -клеток как в аспекте позднего онтогенеза, так и при антипсихотической терапии (АПТ) только начинает

изучаться [7; 8]. В упомянутых исследованиях с помощью оригинального подхода с использованием морфометрического метода, во-первых, выявлены ассоциированные с возрастом гиперплазия и гипертрофия α -клеток ОЛ, что отражает повышение их функциональной активности. Во-вторых, аналогичная динамика морфофункционального состояния указанного клеточного пула ОЛ обнаружена и в процессе АПТ с той лишь разницей, что существенное усиление секреторной функции α -клеток, наступающее практически сразу после начала приёма АП, обусловлено не столько процессом клеточной гиперплазии их популяции в целом, сколько степенью гипертрофии каждой отдельно взятой клетки. В целом обнаруженная патология α -клеток ОЛ ассоциируется с нарушениями углеводного обмена и увеличением риска развития СД как у практически здоровых лиц в пожилом возрасте, так и у пациентов, находящихся на психотропном лечении.

В свете сказанного представляет определённый интерес выяснить влияние возрастного фактора на функциональную морфологию α -клеток ОЛ у больных, находящихся на длительной АПТ, а также установить значение каждого из повреждающих факторов (АП и старения организма) в степени тяжести вызванных ими изменений эндокринной части ПЖ. Каких-либо сведений по этому вопросу в специальной литературе нет. С целью, хотя бы частично, восполнить существующий пробел, проведено данное исследование.

Материал и методы

Изучены ПЖ 26 и 29 лиц, умерших в возрасте моложе 35 и старше 60 лет соответственно. Материал разделён на 4 группы: I и II гр. — 15 молодых и 16 пожилых пациентов общесоматического стационара, не получавших АП; III и IV гр. — молодые (11) и пожилые (13) психически больные, находившиеся на АПТ длительностью более 1 года.

Пациенты всех групп умерли от различных остро развившихся заболеваний и при жизни не страдали нарушениями обмена и эндокринной патологией, в том числе МС и СД, а также панкреатитом и желчнокаменной болезнью, что верифицировано на аутопсии.

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

Для оценки состояния α -клеток ОЛ в ходе нейролептической терапии использованы морфометрические методы исследования, отвечающие современным требованиям доказательной медицины [10; 13] и позволяющие объективизировать полученные результаты и сделанные выводы, так как итоговые данные имеют количественное выражение и легко поддаются статистическому анализу [1; 2; 12].

Количество (плотность) α -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 [25], определялся средний диаметр кариона (СДК) α -клеток путём измерения наибольшего (a) и наименьшего (b) размера ядра и последующего расчёта по формуле [43]:

$$\text{СДК} = \sqrt{ab}.$$

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

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

Статистическая обработка полученных данных проведена методами непараметрической статистики, отличающимися достаточной мощностью, простотой, надёжностью и высокой информативностью [11; 21; 24].

Результаты и обсуждение

Результаты проведённого исследования (табл. 1) сводятся к следующему.

Сравнительный анализ показателей в группах I и II свидетельствует о статистически значимых возрастных различиях, касающихся величин СДК и ИФА. При этом V указанных клеточных элементов остаётся относительно

постоянной, показывая лишь некоторую тенденцию к нарастанию. Иначе говоря, существенное повышение уровня секреторной активности α -клеток в процессе позднего онтогенеза обусловлено преимущественно гипертрофией отдельно взятых клеток, а не гиперплазией клеточной популяции в целом. Аналогичную динамику демонстрируют и количественные показатели у пациентов разного возраста, принимавших АП (группы III и IV).

Таблица 1.

Возрастная характеристика α -клеток ОЛ при АПТ

Группа	V	СДК	ИФА
I	44,61	5,47 <i>1 2 3 4</i>	12,29 <i>1 2 3 4</i>
II	51,69	6,64 <i>1 4</i>	17,16 <i>1 4</i>
III	51,09	6,72 <i>1 4</i>	17,17 <i>1 4</i>
IV	50,87	7,18 <i>1 2 3</i>	18,26 <i>1 2 3</i>

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.

Приведённые данные согласуются с опубликованными ранее [7] и ассоциируются с повышенным риском развития старческого СД.

При АПТ длительностью свыше 1 года наблюдаются существенные различия показателей, определяющих возрастной уровень функциональной активности α -клеток на фоне проводимого лечения, что обусловлено побочным действием АП. Изучение этих показателей в группах пациентов одного возраста при приёме АП и отсутствии такового выявляет определённые закономерности.

Так, сравнение результатов как у молодых пациентов (группы I и III), так и у пожилых (группы II и IV) не выявляет достаточно существенных различий V α -клеток, особенно в пожилом возрасте. Напротив, величины СДК

и **ИФА** статистически значимо нарастают в сравниваемых парных группах, указывая на усиление функционирования α -клеток по выработке глюкагона вследствие процесса клеточной гипертрофии, развивающейся под воздействием АП.

Кроме того, АПТ у молодых пациентов приводит к морфофункциональным сдвигам α -клеток, сопоставимым с наблюдаемыми у пожилых интактных лиц, о чём наглядно свидетельствует сравнение значений изучаемых показателей в группах II и III.

Таким образом, как физиологические возрастные изменения α -клеток, так и патологические сдвиги, обусловленные побочным действием АП, имеют однонаправленный характер.

По мере увеличения возраста больных и длительности АПТ отмеченные изменения суммируются и отягощают друг друга, приводя к более ранним и тяжёлым нарушениям морфологии α -клеток ОЛ. При этом побочное воздействие АП оказывается значительно сильнее влияния возрастного фактора, во многом его нивелирует и становится доминирующим патогенным агентом, определяющим глубину, тяжесть и сроки развития структурных повреждений указанных клеточных элементов.

Заключение

Проведённое исследование выявило определённую однонаправленность морфофункциональных изменений α -клеток ОЛ, как ассоциированных с возрастом, так и обусловленных побочным действием АП. Отмеченные патологические сдвиги суммируются и отягощают друг друга, приводя к более ранним и тяжёлым структурным нарушениям указанных клеточных элементов, свидетельствующим об усилении их функциональной активности. При этом побочный эффект АП является доминирующим патогенным агентом, определяющим глубину, тяжесть и сроки развития поражения α -клеток ОЛ.

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. Бутрова С.А. Метаболический синдром: патогенез, клиника, диагностика, подходы к лечению // Рус. мед. журн. — 2001. — Т. 9, № 2. — С. 56—60.
4. Возрастная патология поджелудочной железы. [Электронный ресурс]. — URL: <http://medkarta.com/?cat=article&id=26539> (дата обращения: 05.02.2014).
5. 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.
6. Волков В.П. Новый подход к оценке морфофункционального состояния эндокринных желёз // Universum: Медицина и фармакология: электрон. научн. журн. — 2014 — № 9 (10). [Электронный ресурс]. — URL: <http://7universum.com/ru/med/archive/item/1589> (дата обращения: 11.09.2014).
7. Волков В.П. Функциональная морфология А-клеток островков Лангерганса поджелудочной железы в возрастном аспекте // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXIX междунар. науч.-практ. конф. № 11 (36). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 176—184.
8. Волков В.П. Функциональная морфология α -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы при антипсихотической терапии // Инновации в науке: сб. ст. по материалам XXXI междунар. науч.-практ. конф. № 12 (37). — Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 159—168.
9. Горобец Л.Н. Нейроэндокринные дисфункции и нейролептическая терапия. — М.: Медпрактика-М, 2007. — 312 с.

10. Гринхальт Т. Основы доказательной медицины / пер. с англ. — М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 240 с.
11. Гублер Е.В., Генкин А.А. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях. — изд. 2-е. — Л.: Медицина, 1973. — 141 с.
12. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. — Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. — 136 с.
13. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. — М.: Диалектика, 2008. — 315 с.
14. Морфофункциональные изменения поджелудочной железы при старении. [Электронный ресурс]. — URL: <http://medkarta.com/?cat=article&id=26538> (дата обращения: 05.02.2014).
15. Мосолов С.Н., Кабанов С.О. Метаболические нарушения при антипсихотической терапии // Соц. клин. психиатрия. — 2003. — Т. 13, вып. 2. — С. 162—171.
16. Оганов Р.Г. Современные представления о метаболическом синдроме: понятие, эпидемиология, риск развития сердечно-сосудистых осложнений и сахарного диабета // Междунар. эндокринол. журн. — 2008. — № 6(18). — С. 36—42.
17. Подобед В.М. Метаболический синдром: этиология, патогенез, диагностика, лечение // Здоровоохранение. — 2005. — № 4. — С. 42—47.
18. Проблема ожирения в Европейском регионе ВОЗ и стратегии её решения / под ред. F. Branca, H. Nikogosian, T. Lobstein. — ВОЗ, 2009. — 392 с.
19. Саркисов Д.С. Очерки истории общей патологии. — М.: Медицина, 1988. — 336 с.
20. Саркисов Д.С., Пальцев М.А., Хитров Н.К. Общая патология человека. — М.: Медицина, 1995. — 272 с.
21. Сепетлиев Д. Статистические методы в научных медицинских исследованиях. — М.: Медицина, 1968. — 420 с.

22. 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.
23. 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.
24. Фадеев В.В Представление данных в оригинальных работах и их статистическая обработка // Пробл. эндокринологии. — 2002 — Т. 48, № 3. — С. 47—48.
25. Хесин Я.Е. Размеры ядер и функциональное состояние клеток. — М.: Медицина, 1967. — 424 с.
26. 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.
27. Шостак Н.А., Аничков Д.А. Метаболический синдром: критерии диагностики и возможности антигипертензивной терапии // Рус. мед. журн. — 2002. — Т. 10, № 27. — С. 1258—1261.
28. Юнилайнен О.А., Старостина Е.Г. Влияние антипсихотических препаратов на обмен веществ: лекция // Ожирение и метаболизм. — 2012. — № 3. — С. 11—13.
29. 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.
30. 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. — 50. — P. 2001—2012.

31. 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.
32. 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.
33. Haddad P.M. Antipsychotics and diabetes: review of non-prospective data // *Brit. J. Psychiatry.* — 2004. — V. 184, Suppl. 47. — P. 80—86.
34. Haupt D., Newomen J. Hyperglycemia and antipsychotic medications // *J. Clin. Psychiatry.* — 2001. — V. 62, Suppl. 27. — P. 15—26.
35. 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]. — URL: <http://www.intechopen.com/books/> (дата обращения: 12.09.2014).
36. 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.
37. Lefèbvre P. Diabetes as a paracrinopathy of the islets of Langerhans // *Eur. Endocrinol.* — 2011. — V. 7, N. 2. — P. 79—83.
38. 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.
39. Postprandial suppression of glucagon secretion depends upon intact insulin ulsatile 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.
40. Reaven G.M. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease // *Diabetes.* — 1988. — V. 37. — P. 1595—1607.

41. Schwenkreis P., Assion H.-J. Atypical antipsychotics and diabetes mellitus // *World J. Biol. Psychiatr.* — 2004. — V. 5, N. 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. 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.