

**НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ
МОРФОЛОГИИ ЭНДОКРИННОЙ ЧАСТИ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ В ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ**

Волков Владимир Петрович

*канд. мед. наук, заведующий патологоанатомическим отделением, ГКУЗ
«Областная клиническая психиатрическая больница № 1 им. М.П. Литвинова»,*

РФ, г. Тверь

E-mail: patowolf@yandex.ru

**SOME FEATURES OF FUNCTIONAL MORPHOLOGY OF ENDOCRINE
PART OF THE PANCREAS IN AGE ASPECT**

Volkov Vladimir Petrovich

*PhD, Head of the Pathology Department, GKUZ "Regional Clinical Psychiatric
Hospital № 1. MP Litvinov ", Russia Tver*

АННОТАЦИЯ

Проведено морфометрическое изучение функциональной морфологии панкреатических островков в возрастном аспекте. Динамика показателей свидетельствует о нарастающей эндокринной гипофункции поджелудочной железы. Изменения эндокринной части органа, ассоциированные с возрастом, являются материальной основой повышения риска 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

Morphometric studying of functional morphology of the pancreatic islet in age aspect is carried out. Dynamics of indicators testifies to accruing endocrine hypofunction of the pancreas. Changes of endocrine part of the organ associated with age are a material basis of increase of risk of 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; эндокринная часть; возрастные изменения; морфометрическое исследование.

Keywords: pancreas; endocrine part; age changes; morphometric research.

Наблюдающиеся в настоящее время выраженные демографические сдвиги, сопровождающиеся заметным постарением населения, охватывает практически весь мир [13, 23]. Это определяет актуальность исследований, направленных на решение проблем теоретической и экспериментальной геронтологии, в частности, профилактики и лечения геронтологической патологии [3].

В этой связи особый интерес представляет изучение возрастных изменений со стороны желёз внутренней секреции, что обусловлено первостепенной ролью эндокринных дисфункций в нарушении процессов жизнеобеспечения и в патогенезе широкого спектра заболеваний, связанных с возрастом [3].

Значение поджелудочной железы (ПЖ) для жизнедеятельности организма трудно переоценить [9]. Главная составляющая её эндокринной функции — синтез в островках Лангерганса (ОЛ) инсулина и глюкагона, которые служат ключевыми гормональными факторами, регулирующими энергетический метаболизм [9, 24].

Инсулин — анаболический гормон, серьёзно влияющий на углеводный, жировой, белковый и водно-электролитный обмены [10]. Он стимулирует синтез гликогена из глюкозы (гликогенез) в печени и является необходимым для транспорта глюкозы через клеточную мембрану; активирует гексокиназу и глюкокиназу, запуская таким образом процесс фосфорилирования глюкозы — ключевую биохимическую реакцию, стоящую в начале пути как анаэробного, так и аэробного расщепления углеводов; тормозит липолиз и кетогенез в жировой ткани; интенсифицирует синтез белка в клетках и тормозит его распад; способствует задержке воды в организме, влияя на обмен калия и натрия [10, 24]. Резюмируя изложенное, можно сказать, что инсулин является одним из основных регуляторов обмена веществ в организме [9, 10].

Напротив, глюкагон — катаболический гормон, тормозит синтез гликогена и стимулирует гликогенолиз в печени, а в жировой ткани — липолиз и кетогенез, особенно при недостатке инсулина [24, 32].

Известно, что оба гормона с антагонистическим действием (инсулин и глюкагон) вырабатываются двумя основными типами особых специализированных клеточных элементов ОЛ: α -клетки продуцируют глюкагон, β -клетки — инсулин [6, 10, 15, 24]. У человека β -клетки в ОЛ занимают центральное положение и окружены мантией из α -клеток [20, 31, 34]. На долю первых приходится 65—75 % всех островковых клеток, вторые составляют около 20 % [6]. Обычно у взрослого человека соотношение α - и β -клеток несколько варьирует, но в среднем держится около 1: 3,5-1: 4 [15].

Число и соотношение указанных клеток, а также величина и количество ОЛ весьма вариабельно, в том числе, в связи с возрастным фактором [12], что крайне затрудняет точную количественную характеристику этих морфологических структур [15]. При этом опубликованные данные о качественных и количественных возрастных изменениях ПЖ получены, преимущественно, в экспериментальных исследованиях и достаточно противоречивы [12].

Следует подчеркнуть, что, с учётом принципов современной доказательной медицины [7, 11], использование морфометрических методов исследования ПЖ в значительной мере объективизирует полученные результаты и сделанные выводы, так как итоговые данные имеют количественное выражение и легко поддаются статистическому анализу [1, 2, 8].

Вместе с тем, количественная характеристика изменений микроструктуры каждого органа при любой его патологии должна начинаться от какой-то определённой «точки отсчёта». Таким отправным пунктом служит понятие «нормы» [14], которая сама по себе является достаточно условной

дефиницией и зависит от многих факторов, в частности, принципа отбора материала и применяемых методов исследования.

В доступной литературе не обнаружено сведений, освещающих в возрастном аспекте морфологические сдвиги в островковом аппарате нормальной ПЖ человека, то есть при отсутствии её заболеваний, а также нарушений общего обмена и эндокринной патологии, связанных каким-либо образом с ПЖ.

Это исследование проведено с целью изучить с помощью морфометрических методов характер возрастных гистологических изменений эндокринной части нормальной ПЖ человека, что может послужить ориентиром для правильной оценки тканевых морфологических сдвигов при различной патологии этого органа, а также заболеваний, связанных с его эндокринной дисфункцией.

Материал и методы

Для определения «условной нормы» (УН) эндокринного аппарата ПЖ в возрастном аспекте просмотрены архивные протоколы вскрытий 76 лиц (мужчин — 35, женщин — 41) в возрасте от 18 до 78 лет, умерших 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 выраженными отклонениями массы тела в сторону увеличения и другими проявлениями метаболического синдрома, страдавшие при жизни сахарным диабетом, а также панкреатитом и желчнокаменной болезнью.

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.

Соответствующие объекты изучались в 10 разных полях зрения микроскопа при необходимых увеличениях (x40, x200 и x400). Определялись относительный объем ($V_{\text{ОЛ}}$) ОЛ, выраженный в процентах (методом точечного счета), плотность (число в поле зрения) ОЛ, α - и β -клеток (путём простого подсчёта). С помощью окуляр-микрометра измерялся диаметр ОЛ, β -клеток, а также их ядер с последующим расчётом ядерно-цитоплазматического индекса (ЯЦИ).

Вычислялся также предлагаемый нами эндокриноцитарный индекс (ЭЦИ), 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.

Различные аспекты применённых морфометрических методов и необходимые формулы приведены в соответствующих публикациях [1, 2, 8, 16, 20, 35, 36].

Полученные количественные результаты обработаны статистически (компьютерная программа «Statistica 6.0») с уровнем значимости различий 95 % и более ($p \leq 0,05$). При этом определены не только морфометрические параметры эндокринной части ПЖ по возрастным группам, но и вычислены обобщённые средние показатели, стандартизованные по возрасту.

Результаты и обсуждение

Полученные в ходе исследования количественные данные, касающиеся возрастной морфологии эндокринного аппарата ПЖ и принятые за УН, представлены в таблице.

Как следует из анализа табличных данных, $V_{\text{ОЛ}}$ при старении организма неуклонно и статистически значимо нарастает, хотя и не очень значительно.

Таблица 1.

Возрастные морфометрические показатели эндокринной части поджелудочной железы в норме

| Группа | V_{OL} [%.] | Плотность ОЛ [в п/зр.] | Диаметр ОЛ [мкм] | Плотность α -клеток [в п/зр.] | Плотность β -клеток [в п/зр.] | ЭЦИ ($\alpha:\beta$) | Диаметр β -клеток [мкм] | Диаметр ядер β -клеток [мкм] | ЯЦИ |
|----------|---------------------------------------|---------------------------------------|---|--------------------------------------|---|--|---------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|
| I | 0,96 $\pm 0,24$ | 5,41 $\pm 0,28$ | 171,13 $\pm 6,34$ | 43,11 $\pm 5,64$ | 172,43 $\pm 6,13$ | 0,25 $\pm 0,08$ (1:4,0) | 6,81 $\pm 0,25$ | 5,37 $\pm 0,16$ | 0,79 $\pm 0,03$ |
| II | 1,08 $\pm 0,21$ | 5,64 $\pm 0,19$ | 173,05 $\pm 5,92$ | 45,41 $\pm 5,19$ | 168,18 $\pm 6,03$ | 0,27 $\pm 0,06$ (1:3,70) | 6,69 $\pm 0,19$ | 5,42 $\pm 0,12$ | 0,81 $\pm 0,02$ |
| III | 1,78 $\pm 0,21$ *** | 5,92 $\pm 0,21$ | 180,26 $\pm 5,48$ * | 50,30 $\pm 5,11$ | 162,25 $\pm 6,11$ * | 0,31 $\pm 0,06$ (1:3,23) | 6,44 $\pm 0,15$ *** | 5,36 $\pm 0,12$ | 0,83 $\pm 0,02$ * |
| IV | 2,34 $\pm 0,18$ *** *** | 6,64 $\pm 0,18$ *** *** | 164,17 $\pm 5,12$ ** *** | 50,53 $\pm 4,89$ | 153,12 $\pm 5,76$ *** *** | 0,33 $\pm 0,04$ (1:3,03) | 6,22 $\pm 0,11$ *** *** | 5,27 $\pm 0,10$ | 0,85 $\pm 0,01$ *** |
| V | 2,88 $\pm 0,19$ *** *** # | 7,31 $\pm 0,24$ *** *** # | 149,53 $\pm 5,25$ *** *** # | 51,69 $\pm 5,21$ * | 132,53 $\pm 5,56$ *** *** # | 0,39 $\pm 0,05$ (1:2,56) *** *** | 6,02 $\pm 0,16$ *** *** # | 5,22 $\pm 0,13$ | 0,87 $\pm 0,02$ *** *** |
| Σ | 1,93 $\pm 0,20$ | 6,29 $\pm 0,21$ | 167,17 $\pm 5,51$ | 48,93 $\pm 5,14$ | 155,83 $\pm 5,89$ | 0,32 $\pm 0,06$ (1:3,13) | 6,38 $\pm 0,16$ | 5,32 $\pm 0,12$ | 0,84 $\pm 0,02$ |

Примечание: * — статистически значимые различия с гр. I.

** — статистически значимые различия с гр. II.

*** — статистически значимые различия с гр. III.

— статистически значимые различия с гр. IV.

При этом плотность ОЛ с возрастом также постепенно возрастает и после 50 лет уже статистически достоверно превышает этот показатель у лиц до 40-летнего возраста. Возможно, подобная динамика обоих показателей связана с возрастной атрофией и липоматозом экзокринной паренхимы ПЖ, особенно заметными в её хвосте. Данный феномен находит своё подтверждение в литературе [5, 6], хотя имеется и противоположное мнение о снижении числа ОЛ после 25 лет [15].

Диаметр ОЛ до 50 лет увеличивается, достигая максимума в группе III. В последующем (группы IV и V) размеры ОЛ существенно и статистически значимо уменьшаются. Этот процесс также достаточно известен [5, 6].

Напротив, литературные сведения относительно колебаний числа α -клеток в ходе старения организма крайне малочисленны. В единственном найденном источнике [27] указано, что процент глюкагонсекретирующих α -клеток заметно не различается у мышей разного возраста.

В нашем материале плотность α -клеток почти на всём протяжении жизни также оставалась практически постоянной, и лишь после 60 лет была статистически значимо выше, чем у молодых лиц (группа I). Эта находка может ассоциироваться с повышенным риском развития сахарного диабета в пожилом и старческом возрасте, так как избыток глюкагона, по современным концепциям, играет значительную роль в патогенезе указанного заболевания [18, 19, 21, 24—26, 28—30, 33].

Альтернативная направленность наблюдается со стороны показателя плотности инсулинпродуцирующих β -клеток, который имеет четкую возрастную зависимость и характеризуется прогрессирующим снижением. Уже после 40 лет этот процесс существенно углубляется, и в каждое новое десятилетие жизни плотность β -клеток статистически значимо отличается от таковой в предыдущем. Данный феномен сравнительно хорошо изучен, в первую очередь, в связи с экспериментальными исследованиями геронтологических аспектов патогенеза сахарного диабета [4, 19, 22, 24, 27].

Таким образом, с возрастом значительно сокращается популяция эндокриноцитов островкового аппарата ПЖ за счёт β -клеточного компонента. Этот факт находит своё подтверждение не только в изменении абсолютных показателей плотности α - и β -клеток. Достаточно демонстративна в этом плане возрастная динамика значений ЭЦИ, который после 60 лет достоверно превышает аналогичные показатели у пациентов моложе 50 лет. Полученная величина соотношения α - и β -клеток в группе V близка к значениям, которые наблюдаются при сахарном диабете [15]. 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 диабета [9, 24, 19, 21].

Анализ возрастных изменений цитометрических параметров β -клеток показал, что размер последних плавно уменьшается и после 40 лет статистически существенно отличается от такового в предыдущих группах. Наряду с этим, диаметр клеточных ядер остаётся относительно постоянным, показывая лишь некоторую тенденцию к уменьшению. Вследствие этого ЯЦИ с возрастом нарастает; различия этого показателя в группах, начиная с III, статистически значимы.

Подобные изменения размеров β -клеток и их ядер, а также ЯЦИ расцениваются как признаки функционального угнетения этих клеточных элементов [17].

Заключение

В целом, возрастная динамика морфометрических показателей микроструктуры островкового аппарата ПЖ свидетельствует о нарастающей его гипофункции. Морфофункциональные изменения эндокринной части ПЖ, ассоциированные с возрастом, являются материальной основой повышения риска развития старческого сахарного диабета.

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. Венгерин А.А. Возрастные изменения гормональных функций эпифиза и поджелудочной железы у обезьян и их коррекция пептидными препаратами эпифиза: автореф. дис. ...канд. биол. наук. СПб, 2005. — 19 с.
4. Возрастная патология поджелудочной железы. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://medkarta.com/?cat=article&id=26539> (дата обращения: 05.02.2014).
5. Возрастные особенности структуры и функции эндокринных желез. Часть 7. Возрастные особенности поджелудочной железы. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://www.psyworld.ru/for-students/lectures/anatomy-and-physiology-of-a-childrens-organism/714-2009-08-12-09-57-58.html> (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 (дата обращения: 05.02.2014).
7. Гринхальт Т. Основы доказательной медицины / пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 240 с.
8. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. — 136 с.
9. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. М.: Универсум Паблишинг, 2006. — 600 с.

10. Инсулин и его роль в организме. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://patofiziologiya-chel.ru> (дата обращения: 11.02.2014).
11. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. М.: Диалектика, 2008. — 315 с.
12. Морфофункциональные изменения поджелудочной железы при старении. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: <http://medkarta.com/?cat=article&id=26538> (дата обращения: 05.02.2014).
13. Один В.И. Сахарный диабет в пожилом и старческом возрасте: медико-социальные, патофизиологические и клинические аспекты : дис. ... докт. мед. наук. СПб., 2005. — 435 с.
14. Петленко В.П., Царегородцев Г.И. Философия медицины. Киев: Здоров'я, 1979. — 232 с.
15. Поджелудочная железа: гистология. [Электронный ресурс]. — Режим доступа. — URL: http://revolution.allbest.ru/medicine/00172149_0.html (дата обращения: 05.02.2014).
16. Снигур Г.Л., Смирнов А.В. Алгоритм патогистологического исследования эндокринного аппарата поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете // Бюл. Волгоградского науч. центра РАМН. — 2010. — № 3. — С. 58—59.
17. 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.
18. Decrease in β -cell mass leads to impaired pulsatile insulin secretion, reduced postprandial hepatic insulin clearance, and relative hyperglucagonemia in the minipig / Kjems L.L., Kirby B.M., Welsh E.M. [et al.] // Diabetes. — 2001. — V. 50 — P. 2001—2012.
19. Diminished glucagon suppression after β -cell reduction is due to impaired β -cell function rather than an expansion of the alpha-cell mass / Meier J.J.,

- Ueberberg S., Korbas S. [et al.] // *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* — 2011. — V. 300. — P. E717—E723.
20. 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.
 21. Henquin J.C., Rahier J. Pancreatic alpha cell mass in European subjects with type 2 diabetes // *Diabetologia.* — 2011. — V. 54. — P. 1720—1725.
 22. Histomorphological and morphometric studies of the pancreatic islet cells of diabetic rats treated with extracts of *Annona muricata* / Adeyemi D.O., Komolafe O.A., Adewole O.S. [et al.] // *Folia Morphol.* — 2011. — V. 69, — № 2. — P. 92—100.
 23. Kalache A., Gatti A. Active ageing: a policy framework // *Adv. Gerontol.* — 2003. — V. 11. — P. 7—18.
 24. Lefèbvre P. Diabetes as a Paracrinopathy of the Islets of Langerhans // *Eur. Endocrinol.* — 2011. — V. 7, — № 2. — P. 79—83.
 25. 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* / Sakamoto N., Angel A., Hotta H. (eds). Amsterdam: Elsevier Science, 1991. — P. 25—29.
 26. Loss of inverse relationship between pulsatile insulin and glucagon secretion in patients with type 2 diabetes / Menge B.A., Grüber L., Jorgensen S.M. [et al.] // *Diabetes* — 2011. — V. 60. — P. 2160—2168.
 27. Pancreatic Peptides in Young and Elderly Zucker Type 2 Diabetic Fatty Rats / Howarth F.C., Al Kitbi M.K.A.A., Hameed R.S. [et al.] // *JOP: J. Pancreas.* — 2011. — V. 12, — № 6. — P. 567—573.
 28. Pathophysiology of insulin secretion in diabetes mellitus / Ward W.K., Beard J.C., Halter J.B. [et al.] // *Adv. Exp. Med. Biol.* — 1985. — 189. — P. 137—158.
 29. Postprandial suppression of glucagon secretion depends upon intact insulin pulsatile secretion: Further evidence for the intraislet insulin hypothesis /

- Meier J.J., Kjems L.L., Veldhuis J.D. [et al.] // *Diabetes* — 2006. — V. 55. — P. 1051—1105.
30. Pulsatile insulin delivery is more efficient than continuous infusion in modulating islet-cell function in patients with type-1 diabetes / Paolisso G., Sgambato S., Passariello N. [et al.] // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 1988. — V. 66. — P. 1220—1226.
31. Quantitation of endocrine cell content in the pancreas of nondiabetic and diabetic humans / Stefan Y., Orci L., Malaisse-Lagae F. [et al.] // *Diabetes*. — 1982. — V. 31, — № 8, — Pt. 1. — P. 694—700.
32. Unger R.H., Orci L. Glucagon and the A cell: physiology and pathophysiology (first two parts) // *N. Engl. J. Med.* — 1981. — V. 304, — № 25. — P. 1518—1524.
33. Unger R.H., Orci L. Paracrinology of islets and the paracrinopathy of diabetes // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. — 2010. — V. 107. — P. 16009—16012.
34. Unique arrangement of α - and β -cells in human islets of Langerhans / Bosco D., Armanet M., Morel P. [et al.] // *Diabetes*. — 2010. — V. 59. — P. 1202—1210.
35. Weibel E.R. *Stereological Methods. Vol. I: Practical Methods for Biological Morphometry*. London-New York-Toronto: Academic Press, 1979. — 396 p.
36. 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.