

# СОСТОЯНИЕ ИНСУЛЯРНОГО АППАРАТА ПРИ АНТИПСИХОТИЧЕСКОЙ ТЕРАПИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ ВОЗРАСТА

*Волков Владимир Петрович*  
канд. мед. наук, РФ, г. Тверь  
E-mail: [patowolf@yandex.ru](mailto:patowolf@yandex.ru)

## CONDITION OF THE INSULYARNY DEVICE AT ANTIPSYCHOTIC THERAPY DEPENDING ON AGE

*Volkov Vladimir Petrovich*  
cand. med. sci., Russia Tver

### АННОТАЦИЯ

Морфофункциональные изменения панкреатических островков, как ассоциированные с возрастом, так и обусловленных инсулотоксическим эффектом нейролептиков, имеют однонаправленный характер, суммируются и отягощают друг друга, приводя к более ранним и тяжёлым нарушениям инсулярного аппарата, свидетельствующим об угнетении его функциональной активности. Повреждающее действие антипсихотиков является доминирующим патогенным агентом, определяющим глубину, тяжесть и сроки развития поражения эндокринной части поджелудочной железы.

### ABSTRACT

The morphofunctional changes of the pancreatic islands both associated with an age and the neuroleptics caused by insulotoxicity effect have the unidirectional character, are summarized and burden each other, leading to earlier and heavy violations of the insular device testifying to an oppression of its functional activity. Damaging action of antipsychotics is the dominating pathogenic agent determining depth, weight and terms of the development of the defeat of the endocrine part of a pancreas.

**Ключевые слова:** инсулярный аппарат; функциональная морфология; возраст; антипсихотики; побочное действие.

**Keywords:** insular device; functional morphology; age; antipsychotics; side effect.

Среди нежелательных побочных эффектов антипсихотиков одним из наименее изученных является действие этих препаратов на эндокринную часть поджелудочной железы (ПЖ). Нами [4] установлено, что морфологические изменения островков Лангерганса (ОЛ) и главной их клеточной составляющей —  $\beta$ -клеток существенно отличаются от условной нормы (УН) уже после 1 года приёма нейролептических средств. Описанные патологические сдвиги изученных морфометрических показателей, в целом, свидетельствуют об угнетении функциональной активности эндокринной части ПЖ, обусловленном побочным инсулотоксическим действием антипсихотиков, и чрезвычайно близки к величинам, описанным при сахарном диабете (СД) 2-го типа [7, 9, 11].

В другом нашем исследовании [3] прослежены морфофункциональные изменения островкового аппарата ПЖ в возрастном аспекте. Обнаружено, что после 60 лет развиваются, в принципе, сходные с вышеописанными изменения инсулярного аппарата, характеризующие эндокринную гипофункцию ПЖ.

В свете сказанного, представляет интерес выяснить влияние возрастного фактора на функциональную морфологию ОЛ у больных, находящихся на длительном нейролептическом лечении, а также установить значение каждого из повреждающих факторов (антипсихотических препаратов и старения организма) в степени тяжести вызванных ими повреждений эндокринной части ПЖ. Каких-либо сведений по этому вопросу в специальной литературе найти не удалось. С целью восполнить существующий пробел проведено данное исследование.

### **Материал и методы**

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

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 метаболического синдрома, 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 ОЛ в ходе нейролептической терапии использованы морфометрические методы исследования, отвечающие современным требованиям доказательной медицины [5, 8] и позволяющие объективизировать полученные результаты и сделанные выводы, так как итоговые данные имеют количественное выражение и легко поддаются статистическому анализу [1, 2, 6].

Соответствующие объекты изучались в 10 разных полях зрения микроскопа при необходимых увеличениях (x40, x200 и x400). Методом точечного счета находился относительный объем ( $V_{OL}$ ) ОЛ, выраженный в процентах. Путём простого подсчёта определялась плотность (число в поле зрения) ОЛ,  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток. С помощью выверенного окуляр-микрометра измерялся диаметр ОЛ,  $\beta$ -клеток, а также их ядер. В последующем вычислялись эндокриноцитарный индекс (ЭЦИ), представляющий собой отношение плотности  $\alpha$ -клеток к плотности  $\beta$ -клеток [3], а также ядерно-цитоплазматический индекс (ЯЦИ)  $\beta$ -клеток.

Описание методик выполненного морфометрического исследования подробно изложено в соответствующей литературе [1, 2, 6, 10, 12—14].

Полученные количественные результаты обработаны статистически (компьютерная программа «Statistica 6.0») с уровнем значимости различий 95 % и более ( $p \leq 0,05$ ).

### **Результаты и обсуждение**

Результаты проведённого исследования представлены в таблице.

Таблица 1.

**Изменения морфометрических показателей ОЛ в процессе  
нейролептической терапии в зависимости от возраста**

Группа	$V_{OL}$ [%.]	Плотность ОЛ [в п/зр.]	Диаметр ОЛ [мкм]	Плотность $\alpha$ -клеток [в п/зр.]	Плотность $\beta$ -клеток [в п/зр.]	ЭЦИ ( $\alpha/\beta$ )	Диаметр $\beta$ -клеток [мкм]	Диаметр ядер $\beta$ -клеток [мкм]	ЯЦИ
I	1,14 $\pm 0,22$	5,56 $\pm 0,22$	172,16 $\pm 6,07$	44,61 $\pm 5,35$	169,66 $\pm 6,06$	0,26 $\pm 0,07$ (1:3,85)	6,73 $\pm 0,21$	5,40 $\pm 0,13$	0,80 $\pm 0,02$
II	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 $\pm 0,02$ *
III	1,10 $\pm 0,19$ **	5,17 $\pm 0,17$ ***	148,19 $\pm 5,47$ *	51,09 $\pm 5,0$	132,44 $\pm 5,87$ *	0,39 $\pm 0,05$ (1:2,56)*	5,81 $\pm 0,13$ ***	5,19 $\pm 0,11$ *	0,89 $\pm 0,02$ *
IV	1,29 $\pm 0,17$ **	5,16 $\pm 0,25$ ***	147,88 $\pm 5,71$ *	50,87 $\pm 5,34$	131,83 $\pm 5,75$ *	0,39 $\pm 0,07$ (1:2,56)*	5,77 $\pm 0,17$ ***	5,20 $\pm 0,14$ *	0,90 $\pm 0,03$ *

Сравнительный анализ показателей в группах I и II свидетельствует об их заметных возрастных различиях, что, в целом, подтверждает полученные ранее данные [3] о снижении функциональной активности эндокринной части ПЖ, ассоциированном с возрастом.

Кроме описанных изменений, выявлены статистически значимые различия изученных показателей, определяющих возрастной уровень функциональной активности ОЛ на фоне проводимой нейролептической терапии, длительность которой (свыше 1 года) уже существенно сказывается на структуре эндокринной части ПЖ [4], что обусловлено побочным инсулотоксическим действием нейролептических препаратов. Изучение показателей в группах

пациентов одного возраста в зависимости от приёма нейролептиков или отсутствии такового выявляет определённые закономерности.

Так, сравнение результатов у молодых пациентов (группы I и III) показывает статистически значимые различия почти всех изученных показателей, исключая  $V_{OL}$  и плотность  $\beta$ -клеток. Выявленные изменения свидетельствуют об угнетении функциональной активности ОЛ и подтверждают полученные ранее данные [4] о существенном негативном влиянии антипсихотиков на островковый аппарат ПЖ.

Аналогичный анализ показателей среди пожилых пациентов (группы I и IV) показывает статистически значимые различия лишь в величинах плотности ОЛ и диаметра  $\beta$ -клеток. При этом под действием нейролептиков оба показателя существенно уменьшаются, что является признаком углубляющейся гипофункции ОЛ даже на фоне уже имеющегося определённого снижения функциональной активности островкового аппарата ПЖ, ассоциированного с возрастом.

Таким образом, как физиологические возрастные изменения эндокринной части ПЖ, так и патологические сдвиги, обусловленные побочным инсулотоксическим действием нейролептических препаратов, имеют однонаправленный характер.

Речь идёт о статистически значимом уменьшении относительного объёма ( $V_{OL}$ ) и диаметра ОЛ, снижении плотности распределения их в экзокринной паренхиме ПЖ, сокращении размеров  $\beta$ -клеток с одновременным нарастанием ядерно-цитоплазматического индекса (ЯЦИ), а также об увеличении эндокриноцитарного индекса (ЭЦИ), показывающего соотношение в ОЛ  $\alpha$ -клеток, синтезирующих глюкагон, и  $\beta$ -клеток, вырабатывающих инсулин.

По мере увеличения возраста больных и длительности антипсихотической терапии отмеченные изменения суммируются и отягощают друг друга, приводя к более ранним и тяжёлым морфологическим изменениям инсулярного аппарата ПЖ. При этом повреждающее действие антипсихотиков выражается значительно сильнее действия возрастного фактора, во многом нивелирует его

влияние и становится доминирующим патогенным агентом, определяющим глубину, тяжесть и сроки развития поражения эндокринной части ПЖ.

В силу этого, изменения инсулярного аппарата ПЖ под воздействием нейролептиков развиваются уже в сравнительно молодом возрасте, с течением лет лишь незначительно усиливаясь за счёт присоединения определённых возрастных сдвигов. Однако статистически значимых различий в тяжести повреждений ОЛ, ассоциированных с возрастом, при использовании антипсихотических препаратов и без этого не наблюдается.

### **Заключение**

Проведённое исследование выявило определённую однонаправленность морфофункциональных изменений ОЛ, как ассоциированных с возрастом, так и обусловленных побочным инсулотоксическим действием нейролептиков. Отмеченные патологические сдвиги суммируются и отягощают друг друга, приводя к более ранним и тяжёлым морфологическим нарушениям инсулярного аппарата, свидетельствующим об угнетении функциональной активности ОЛ. При этом повреждающее действие антипсихотиков является доминирующим патогенным агентом, определяющим глубину, тяжесть и сроки развития поражения эндокринной части ПЖ.

### **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. 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.
4. Волков В.П. Особенности функциональной морфологии эндокринной части поджелудочной железы при антипсихотической терапии //

Современная медицина: актуальные вопросы: сб. ст. по материалам XIX междунар. науч.-практ. конф. № 3 (29). Новосибирск: СибАК, 2014. — С. 17—26.

5. Гринхальт Т. Основы доказательной медицины / пер. с англ. М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. — 240 с.
6. Гуцол А.А., Кондратьев Б.Ю. Практическая морфометрия органов и тканей. Томск: Изд-во Томского ун-та, 1988. — 136 с.
7. Дедов И.И., Петеркова В.А. Детская эндокринология. М.: Универсум Паблишинг, 2006. — 600 с.
8. Ключин Д.А., Петунин Ю.И. Доказательная медицина. Применение статистических методов. М.: Диалектика, 2008. — 315 с.
9. 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).
10. 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.
11. 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.
12. 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.
13. Weibel E.R. Stereological methods, V. I: Practical methods for biological morphometry. London-New York-Toronto: Academic Press, 1979. — 396 p.
14. 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.