

О.Р. Іванців

Івано-Франківський національний медичний університет,
Івано-Франківськ, Україна

Надійшла: 19.09.2020

Прийнята: 17.10.2020

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.3.132-136>

УДК 616-092.9-591.437-616-08-616-379-008.64

МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ЕНДОКРИНОЦИТІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ НА ФОНІ МЕДИКАМЕНТОЗНОГО ЛІКУВАННЯ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ЕКСЕНАТИДОМ ТА ІНСУЛІНОМ У ЩУРІВ

Ivantsiv O.R.  ✉ Morphological changes of pancreatic endocrinocytes on the background of medical treatment of diabetes mellitus by exenatid and insulin.

Ivano-Frankivsk National Medical University, Ivano-Frankivsk, Ukraine.

ABSTRACT. Background. The morphological changes of the pancreas, which developed in experimental diabetes and its treatment with insulin and exenatide, where the long injection morphologically revealed improving carbohydrate metabolism and increased regenerative processes in islets of the pancreas that were studied. **Objective:** the aim of the study was to evaluate the morphological changes of pancreatic endocrinocytes against the background of drug treatment of diabetes with exenatide and insulin in rats. **Methods.** Absolute insulin deficiency, corresponding Type I diabetes was modeled in animals. Treatment was started from the 14th day of induced diabetes development. Collection of samples was performed on the 56th and the 70th days of the experiment. **Results.** The increase in compensatory restorative processes in the islets was noted. In the treatment with Exenatid and insulin simultaneously, histologically manifested as partial restoration of typical ultrastructural arrangement of endocrinocytes and also the appearance of “ductal” beta cells, acinarislet cells in the exocrine parenchyma, the increase of ratio of beta and alpha cells and the increase islet’s area were noted. **Conclusion.** The proof of this is the increase in the average area of the islands, the relationship of beta cells / alpha cells during the experiment and partial reconstruction of typical ultrastructural endocrinocytes of pancreatic islands.

Key words: endocrinocytes, pancreatic islet, experimental diabetes mellitus, treatment, rats.

Citation:

Ivantsiv OR. [Morphological changes of pancreatic endocrinocytes on the background of medical treatment of diabetes mellitus by exenatid and insulin]. Morphologia. 2020;14(3):132-6. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2020.3.132-136>

 Ivantsiv O.R. 0000-0002-4366-6406

✉ olga_ivantsiv@ukr.net

© SI «Dnipropetrovsk Medical Academy of the Ministry of Health of Ukraine», «Morphologia»

Вступ

Щорічно кількість хворих на цукровий діабет I типу зростає. Продовжуються пошуки препаратів, що здатні регулювати рівень вуглеводного обміну та посилити відновні процеси в острівцях підшлункової залози. Ексенатид — це препарат, що є міметиком інкретину та здатен викликати посилення відновних процесів в острівцях підшлункової залози [1]. Медикаментозна регенерація можлива при наявності синтетичних форм, що стимулюють ендокриноцити до внутрішньоклітинного відновлення, а також створюють передумови для позаклітинної регенерації [2]. Для нормалізації вуглеводного об-

міну при цукровому діабеті I типу препаратом першої лінії є замісна терапія інсуліном [3, 4]. На сьогодні велику увагу привертає інсулін-гларгін (Lantus), зумовлений зручністю свого застосування. Нами вже вивчалися морфологічні зміни в острівцях підшлункової залози при терапії інсуліном гларгін [5], але комбінований вплив ексенатиду та інсуліну потребує більш детального дослідження на структурні зміни в підшлунковій залозі.

Мета роботи: оцінити морфологічні зміни ендокриноцитів підшлункової залози на фоні медикаментозного лікування цукрового діабету ексенатидом та інсуліном у щурів.

Матеріали та методи

Дослідження проводилося на 40 білих лабораторних щурах самцях масою тіла 200 – 220 г, отриманих з віварію ІФНМУ (м. Івано-Франківськ) у відповідності до біоетичних принципів та норм. Щурам моделювали виражену інсулінову недостатність, що клінічно нагадує цукровий діабет (ЦД) I типу в людини, для цього одноразово в/оч вводили розчин стрептозоточину із розрахунку 60мг/кг маси тіла. До контрольної групи (10 тварин) увійшли тварини з ЦД, які не отримували жодної корекції. Тварин експериментальної групи (30 тварин) розподілили на дві підгрупи і, починаючи з 14 доби розвитку діабету, проводили антидіабетичну терапію. Першу підгрупу виводили з експерименту через 56 діб відпочатку введення стрептозоточину, другу — через 70 діб. При цьому щурам ранком підшкірно вводили інсулін гларгін у дозі 1 ОД/кг маси тіла/добу, а ввечері – ексенатид. З метою запобігання розвитку гіпоглікемії дозу ексенатиду було зменшено вдвічі (0,02 мкг/кг маси тіла/добу підшкірно). Забір матеріалу здійснювали під тіопенталовим наркозом, застосовували гісто-

логічні методи забарвлення зрізів за аніліновим синім-оранж-Г та гематоксилін-еозином, електронномікроскопічні, морфометричні та статистичні дослідження.

Результати та їх обговорення

На 56 добу застосування ексенатиду та інсуліну виявлено, що середня кількість острівців на 1 мм² зростала до 5,32±0,28, а середня площа острівців – (6428,10±1093,38) мкм², співвідношення інсуліноцитів/глюкагоноцитів – 4,03±0,14. Більшість інсуліноцитів мали полігональну форму, середня кількість їх зростала до 68,91±0,29, порівняно з попереднім терміном корекції на 42 добу – 62,50±0,21 (p<0,001).

При гістологічному дослідженні на фоні введення ексенатиду та інсуліну в даний термін відмічалася мозаїчна картина: у поодиноких острівцях гіпертрофія інсуліноцитів, деякі зі зруйнованими ділянками в центральних зонах, а ще зустрічалися великі острівці, що не відрізнялися від таких у інтактних тварин, також нами вперше відмічено наявність острівця трикутної форми (рис. 1).

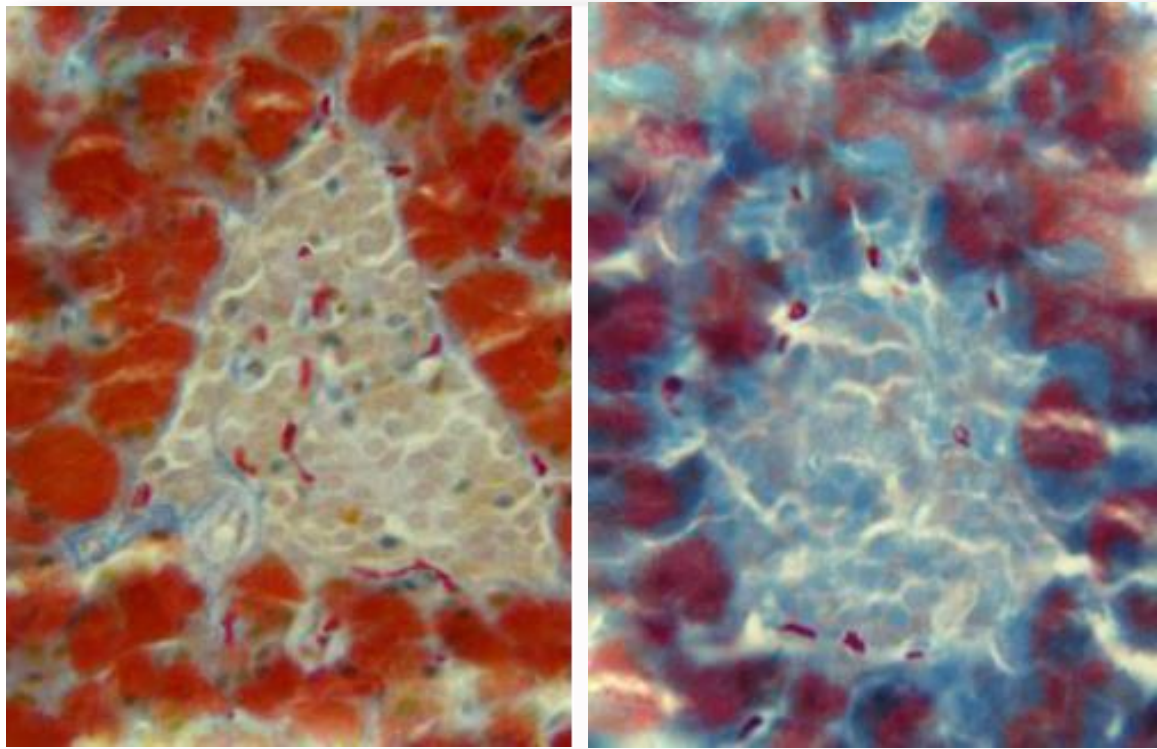


Рис. 1. Острівець трикутної форми та нерівні контури округлого острівця підшлункової залози щурів через 56 діб від початку експерименту. Забарвлення: а – за Маллорі у модифікації, б – за аніліновим синім-оранж-Г у модифікації. Мікрофотографії. ×1000.

Поряд із протоками і посеред ацинусів відмічали наявність поодиноких ендокриноцитів або їх скупчення, що є свідченням посилення відновних процесів на фоні ЦД. Ультраструктурна картина інсуліноцитів у різних острівцях подекуди могла відрізнитися. Одні інсуліноцити

з деструктивними змінами: у них спостерігалася вакуолізація цитоплазми, розширення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки, трансформація мітохондрій з деструкцією гребенів та гомогенізацією матриксу, злиття секреторних гранул з утворенням невеликих вакуоль. Інші ін-

суліноцити – у стані мітозу, проте більшість із них містили достатню кількість секреторних гранул, що рівномірно розташовувались у цитоплазмі та мітохондрії звичайної будови, а електронномікроскопічна картина багатьох ядер та ядерце ендокриноцитів суттєвих змін не зазнавала.

Тривале введення ексенатиду та інсуліну при ЕЦД показало, що через 70 днів від початку експерименту середня кількість острівців зростала у найбільшій мірі, порівняно з попереднім терміном експерименту, і становила – $5,98 \pm 1,07$ на 1 мм^2 , а середня площа острівців складала

($6778,94 \pm 1097,87$) мкм^2 , проте ці показники не досягали величини в тварин контрольної групи відповідно: $6,60 \pm 2,12$ на 1 мм^2 ($p < 0,01$) та ($7321,41 \pm 1175,31$) мкм^2 ($p < 0,001$). Співвідношення інсуліноцитів / глюкагоноцитів становило $4,01 \pm 0,23$. При гістологічному дослідженні у навколоострівцевій сполучній тканині багатьох острівців відмічали збільшення частоти виявлення колагенових волокон, що може бути ознакою склерозу. У внутрішньоострівцевих гемокапілярах виявляли стаз формених елементів, проте він був менш виражений, ніж у тварин з ЦД без корекції (рис. 2).

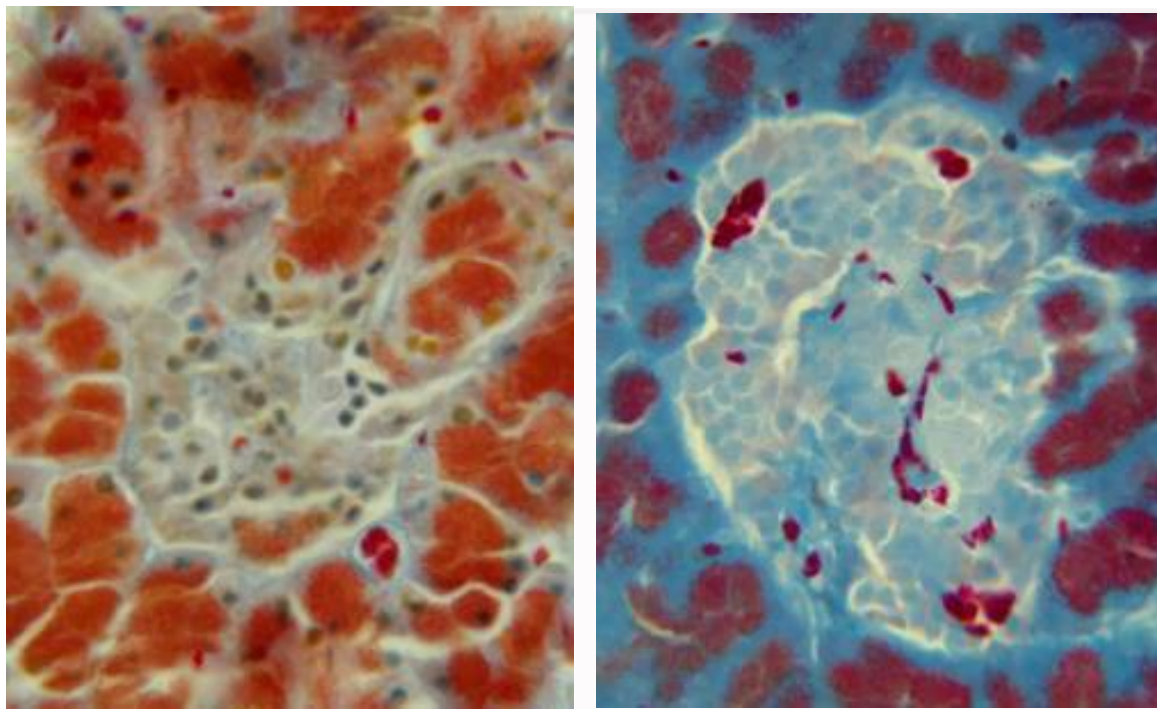


Рис.2. Розростання навколоострівцевої сполучної тканини в острівці, розташованому поблизу судини (а) та виражене повнокров'я внутрішньоострівцевих капілярів (б) підшлункової залози щурів через 70 днів від початку експерименту при введенні ексенатиду та інсуліну. Забарвлення: а – за Маллорі у модифікації, б – аніліновим синім-оранж-Г у модифікації. Мікрофотографії. $\times 1000$.

При цьому у групі тварин з ЦД, яким проводилася комбінована терапія двома препаратами, ми відмітили збільшення тривалості фази посилення синтетичних процесів до 56 доби експерименту. Медикаментозна терапія ексенатидом та інсуліном позитивно впливала на морфофункціональний стан острівців підшлункової залози щурів з ЦД. Відновлення острівців відбувалося за рахунок збільшення середньої площі острівців, середньої кількості острівців на 1 мм^2 , зростання співвідношення інсуліноцитів/глюкагоноцитів впродовж медикаментозної терапії індукованого діабету, порівняно з іншими групами дослідження.

Електронномікроскопічно в багатьох інсуліноцитах щурів експериментальної групи зберігалися дегенеративні зміни: в ядрах збіль-

шений вміст гетерохроматину, цитоплазма оптично щільна, зменшені розміри клітин і кількість секреторних гранул, наявні численні вакуолі невеликих розмірів, що є проявом дегідратації клітини. В екзокринній частині ПЗ при медикаментозній корекції відмічали наявність поодиноких ацинарно-острівцевих клітин, у цитоплазмі яких візуалізувалися гранули зимогену і секреторні гранули

Підсумок

Таким чином, при комбінованому застосуванні двох препаратів ми відмічали відновлення острівців підшлункової залози, яке відбувалося за рахунок збільшення середньої площі та кількості острівців, зростання співвідношення інсуліноцитів / глюкагоноцитів, порівняно з контролем за рахунок дії ексенатиду; та нор-

малізацію вуглеводного обміну заміною інсулінотерапією. Ультроструктурно, введення досліджуваних препаратів тваринам з ЕЦД характеризувалося посиленням процесів внутрішньоклітинної регенерації, що проявлялися відновленням типової організації переважно інсуліноцитів, появою малих острівців поблизу проток, поодиноких ацинарно-острівцевих клітин у екзокринній паренхімі.

На основі отриманих нами результатів, у групі тварин з ЦД, яким проводилася комбінована терапія двома досліджуваними препаратами, у динаміці корекції ми виділили дві фази: 1) посилення відновних та регенераторних процесів (56 доба); 2) компенсації (70 доба). В останню фазу морфологічні зміни носили мозаїчний характер.

Під впливом дії ексенатиду та інсуліну відмічали посилення компенсаторно-відновлювальних процесів, які проявлялися збіль-

шенням середньої площі острівців, середньої кількості острівців на 1мм^2 , зростанням співвідношення інсуліноцитів/глюкагоноцитів порівняно з контролем. Проте, гістологічно у структурній організації острівців ПЗ при тривалому введенні інсуліну в якості замісної терапії стрептозотоцинового цукрового діабету відмічали значне сповільнення дистрофічних процесів. Політерапія ЦД в експериментальних тварин з використанням двох фармакологічних груп зарекомендувала себе краще, ніж монотерапія.

Перспективи подальших розробок

В подальшому плануємо вивчати вплив медикаментозної терапії на антиоксидантний захист щурів з стрептозотоциновим діабетом.

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Kim BM, Ham YM, Shin YJ, Min DN, Park IS. Clustern expression during regeneration of pancreatic islet β -cell in streptozotocin-induced diabetic rats. *Diabetologia*. 2001;44(12):2192-202. <https://doi.org/10.1007/s001250100029>
2. Li X-G, Li L, Zhou X, Chen Y, Ren Y-P, Zhou T-Y, Lu W. Pharmacokinetic/ pharmacodynamic studies on exenatide in diabetic rats. *Acta Pharmacologica Sinica*. 2012;33(11):1379-1386. <https://doi.org/10.1038/aps.2012.33>
3. Tabák AG, Anderson J, Aschner P, Liu M, Saremi A, Stella P, Tinahones FJ, Wysham C, Meier JJ. Efficacy and Safety of iGlarLixi, Fixed-Ratio Combination of Insulin Glargine and Lixisenatide, Compared With Basal-Bolus Regimen in Patients

- With Type 2 Diabetes: Propensity Score Matched Analysis. *Diabetes Ther*. 2020;11(1):305–318. <https://doi.org/10.1007/s13300-019-00735-7>
4. Porcellatti F, Rossetti P, Pampanelli S, Fanelli CG, Torlone E, Scionti L, Perriello G, Bolli GB. Better long term glycemic control with the basal insulin glargine as compared with NPH in patients with Type 1 diabetes mellitus given meal-time lispro insulin. *Diabet. Med*. 2004;21(11):1213-1220. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2004.01323.x>
5. Ivantsiv OR. Morphometric characteristic of the pancreatic islets in threatment of experimental diabetes with insulin. *The Pharma Innovation Journal*. 2016;5(4):80-83.

Іванців О.Р. Морфологічні зміни ендокриноцитів підшлункової залози на фоні медикаментозного лікування цукрового діабету ексенатидом та інсуліном у щурів.

РЕФЕРАТ. Були вивчені морфологічні зміни підшлункової залози, які розвивалися при експериментальному цукровому діабеті та його лікуванні інсуліном і ексенатидом, тривале введення яких морфологічно проявлялося покращенням вуглеводного обміну і посиленням відновних процесів у острівцях підшлункової залози. **Мета:** оцінити морфологічні зміни ендокриноцитів підшлункової залози на фоні медикаментозного лікування цукрового діабету ексенатидом та інсуліном у щурів. **Методи.** Тваринам моделювали абсолютну інсулінову недостатність, що відповідає цукровому діабету I типу людини, шляхом внутрішньоочеревинного високодозованого введення стрептозотозину. З 14 доби розвитку індукованого діабету розпочинали лікування. Забір матеріалу проводили на 56 та 70 доби експерименту. **Результати.** Відмічали посилення компенсаторно-відновлювальних процесів в острівцях при терапії ексенатидом та інсуліном водночас, які гістологічно проявлялися частковим відновленням типової ультроструктурної організації ендокриноцитів, появою “протокових” інсуліноцитів, ацинарно-острівцевих клітин в екзокринній паренхімі, зростанням співвідношення інсуліноцитів/глюкагоноцитів та збільшення площі острівців. **Підсумок.** Підтвердження цього є зростання середньої площі острівців, співвідношення інсуліноцитів/глюкагоноцитів впродовж експерименту і часткове відновлення типової ультроструктурної організації ендокриноцитів острівців підшлункової залози.

Ключові слова: ендокриноцити, острівць підшлункової залози, експериментальний цукровий діабет, лікування, щури.

Иванцов О.Р. Морфологические изменения эндокриноцитов поджелудочной железы на фоне медикаментозного лечения сахарного диабета эксенатидом и инсулином у крыс.

Реферат. Были изучены морфологические изменения поджелудочной железы, которые развивались при экспериментальном сахарном диабете и его лечении инсулином и эксенатидом, длительное введение которых морфологически проявлялось улучшением углеводного обмена и усилением восстановительных процессов в островках поджелудочной железы. **Цель:** оценить морфологические изменения эндокриноцитов поджелудочной железы на фоне медикаментозного лечения сахарного диабета эксенатидом и инсулином у крыс. **Методы.** Животным моделировали абсолютную инсулиновую недостаточность, соответствующую сахарному диабету I типа человека. С 14 суток развития индуцированного диабета начинали лечение. Забор материала проводили на 56 и 70 сутки эксперимента. **Результаты.** Отмечали усиление компенсаторно-восстановительных процессов в островках на фоне терапии эксенатидом и инсулином одновременно, которые гистологически проявлялись частичным восстановлением типичной ультраструктурной организации эндокриноцитов, появлением “протоковых” инсулиноцитов, ацинарно-островковых клеток в экзокринной паренхиме, ростом соотношения инсулиноцитов/глюкагоноцитов и увеличением площади островков. **Заключение.** Подтверждение этому является рост средней площади островков, соотношения инсулиноцитов / глюкагоноцитов в течение эксперимента и частичное обновление типовой ультраструктурной организации эндокриноцитов островков поджелудочной железы.

Ключевые слова: эндокриноциты, островок поджелудочной железы, экспериментальный сахарный диабет, лечение, крысы.