

МОЛЕКУЛЯРНАЯ БИОЛОГИЯ

УДК 576.3:576.311:616.37

Л. А. Акопян

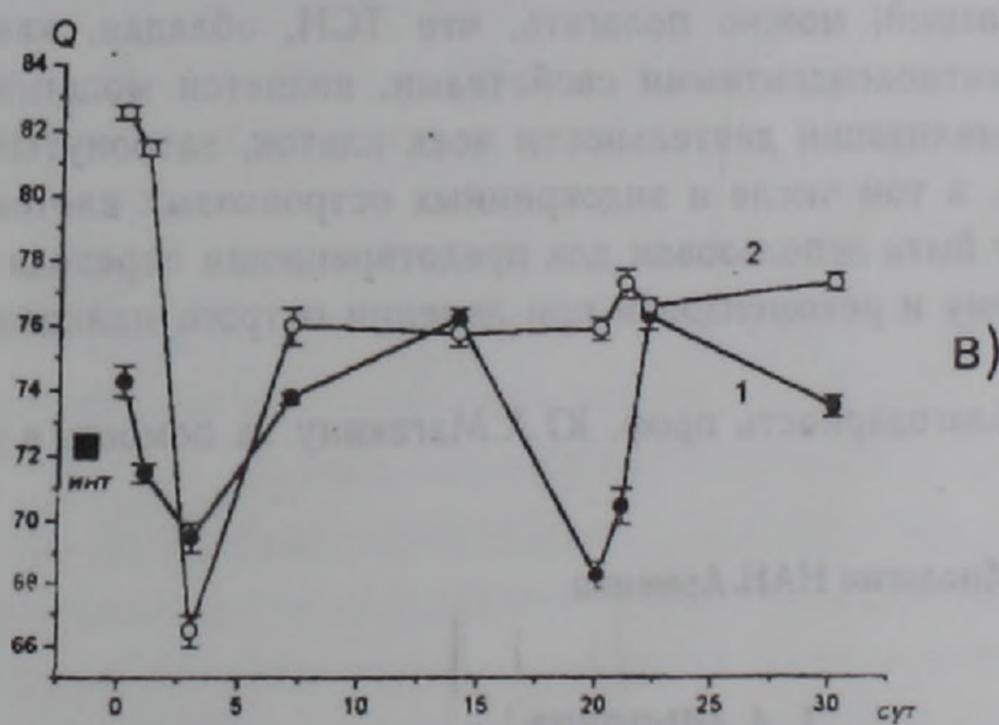
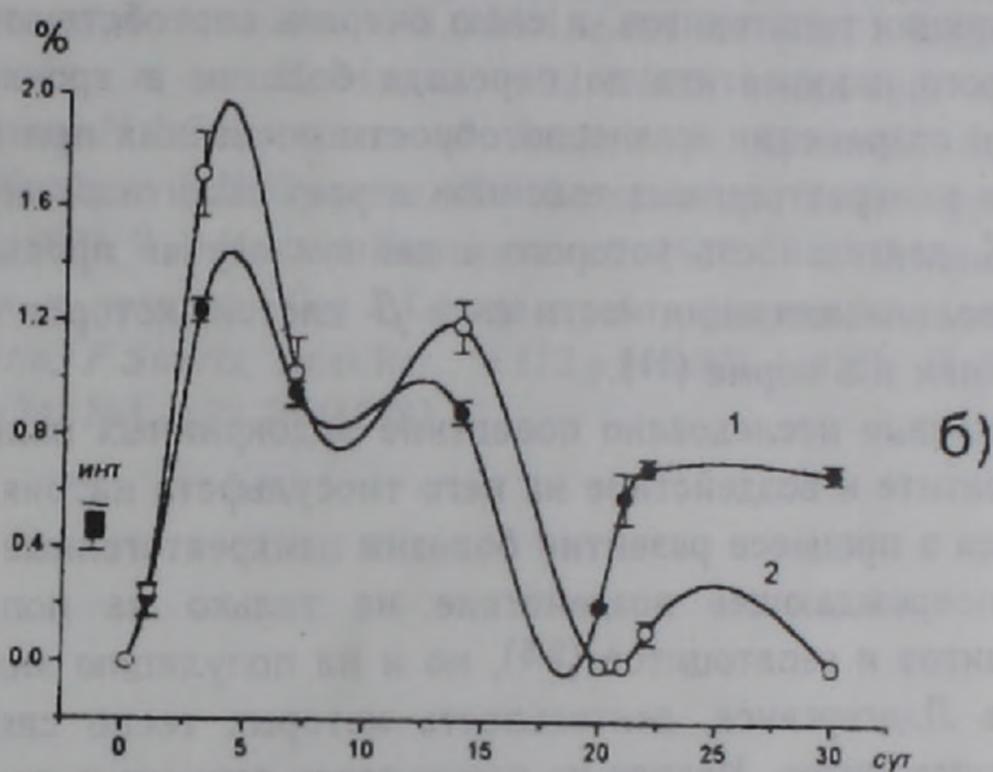
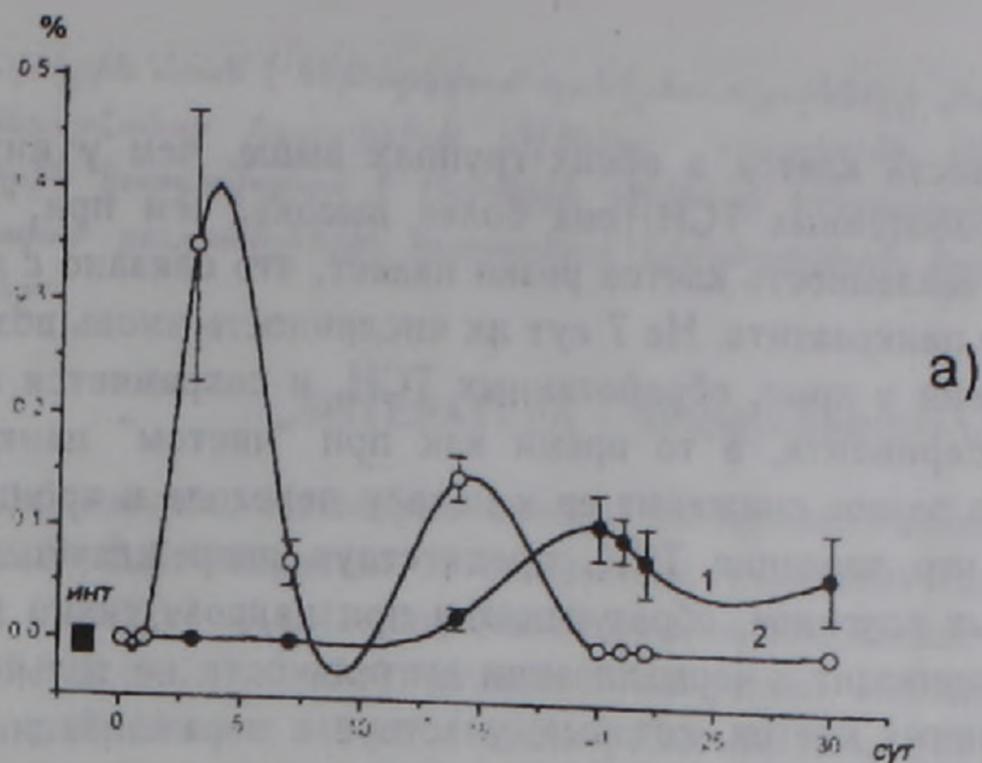
Кинетика пролиферации и численности эндокринных панкреацитов в процессе развития индуцированного острого панкреатита у крыс и воздействие на нее тиосульфата натрия

(Представлено академиком НАН Армении К.Г. Карагезяном 10/III 1998)

Проблема острого панкреатита – весьма распространенного заболевания у людей – сложна и до настоящего времени не разрешена, что в особенности касается его клиники и лечения до перехода в хроническую форму, поскольку лечение хронического панкреатита чрезвычайно затруднено и нередко заканчивается безрезультатно. Лечение острого панкреатита осложняется невозможностью проведения эксперимента на людях, поэтому в многочисленных исследованиях используются различные модели индуцированного острого панкреатита у лабораторных животных. Ранее в Отделе физико-химической биологии клетки ИМБ НАН РА была проведена серия исследований на модели индуцированного острого панкреатита у крыс, предложенной П.С. Симаворяном (1), в результате которых удалось выявить и детально изучить патологические изменения, происходящие в экзокринных клетках поджелудочной железы и связанные с ними изменения в популяции гепатоцитов в процессе развития острого панкреатита и после перехода его в хроническую форму (2-5). Затем в ряде работ было исследовано воздействие тиосульфата натрия (ТСН) на те же популяции клеток и показано, что это биологически активное вещество, положительно влияя на активность панкреа- и гепатоцитов, стимулирует восстановительные процессы в обеих популяциях и предотвращает переход острого панкреатита в хроническую форму (6-8). В указанных работах главное внимание было уделено исследованию функционирования в условиях патологии экзокринных панкреацитов и участия в его нормализации клеток печени. Между тем известно, что в регуляции ряда функций гепатоцитов, и в частности гликогенсинтезирующей, участвуют эндокринные α - и β -клетки островков Лангерганса поджелудочной железы, продуцирующие инсулин и глюкагон (9). В то же время очевидно, что условия острого панкреатита не могли не отразиться на поведении этих клеток. В данной работе представлены результаты анализа основных препаратов, определяющих жизнеспособность α - и β -клеток при панкреатите без воздействия и под воздействием ТСН, а именно: митотический индекс (число делящихся клеток, в %), индекс

меченая ^3H -тимидином синтеза ДНК с помощью радиоавтографии (в %) и численность клеток в $0,01 \text{ мм}^2$ площади среза.

На рисунке (а) представлены кривые, характеризующие кинетику митотического индекса исследованных клеток начиная с 3 ч после индукции панкреатита и до 30 сут включительно, т.е. за период, охватывающий острую и хроническую стадии. Видно, что у больных крыс, не подвергавшихся воздействию ТСН ("чистый" панкреатит), вплоть до 7 сут (т.е. до завершения фазы "первичного эффекта") клетки, как и в контроле (интактные крысы), не делятся и лишь после этого митотический индекс начинает возрастать, достигает максимума на 20-21 сут (окончание стадии острого панкреатита), а затем, при переходе в хроническую форму, несколько понижается, оставаясь на достаточно высоком уровне до окончания эксперимента. Иная картина наблюдается у крыс, которым вводили ТСН. Здесь митотическая активность резко возрастает уже с 1 сут, достигает максимума на 3 сут, после чего снижается к 7 сут, вновь нарастает до 14 сут, а затем падает до нуля к 20 сут (начало хронической стадии при "чистом" панкреатите) и сохраняется на этом уровне до конца эксперимента. Из этого следует, что у здоровых крыс эндокринные α - и β -клетки практически не делятся. При "чистом" панкреатите в результате патологических нарушений их митотическая активность стимулируется для восполнения потерь при некробиозе. Но поскольку некробиотический процесс продолжается и в хронической стадии панкреатита, эти клетки не прекращают делиться, хотя и с меньшей активностью. Воздействие ТСН, как указывалось, стимулирует защитные реакции клеток поджелудочной железы, активность гепатоцитов и параллельно пролиферативную активность эндокринных клеток, что приводит к ранней стабилизации всей клеточной системы железы и нормализации деятельности популяций гепатоцитов. Это подтверждается данными радиоавтографии синтеза ДНК в эндокринных клетках (рисунок, б). Видно, что через 3 ч после индукции панкреатита синтетическая активность этих клеток полностью подавлена, в отличие от интактных крыс. Но уже с первых суток панкреатита начинается синтез ДНК в обеих группах, сильнее выраженный у крыс, обработанных ТСН, вплоть до перехода в хроническую стадию (20 сут). После этого при "чистом" панкреатите синтетическая активность снова возрастает и держится на этом уровне до конца эксперимента в полном соответствии с данными, характеризующими митотическую активность. В то же время при сравнении кривых митотической и синтетической активности видно, что количество синтезирующих ДНК клеток выше, чем число делящихся. Это означает, что часть клеток, накопивших больше диплоидного количества ДНК в ядрах, не делится, и функционирует с повышенным содержанием ДНК в ядрах, т.е. с большей активностью, чем диплоидные клетки. Последнее еще раз подтверждает концепцию Ю.А.Магакяна (10) об открытом им явлении гиперрепликации ДНК как о резервном механизме повышения активности клеток в экстремальных условиях и патологии. Об этом же свидетельствуют данные, характеризующие кинетику численности клеток, приходящихся на единицу площади островков Лангерганса (рисунок, в). В начале фазы "первич-



Изменение митотического индекса (а), индекса мечения (б) и численности (в) эндокринных панкреатитов в процессе развития острого панкреатита без воздействия (1) и под воздействием (2) тиосульфата натрия. О — число клеток на единицу площади; инт — интактные крысы; сут — сутки.

ого эффекта" численность клеток в обеих группах выше, чем у интактных крыс, но у крыс, обработанных ТСН, она более высока, чем при "чистом" панкреатите. К 3 сут численность клеток резко падает, что связано с гибелью части клеток в начале панкреатита. На 7 сут их численность вновь возрастает в более сильной степени у крыс, обработанных ТСН, и сохраняется на этом уровне до конца эксперимента, в то время как при "чистом" панкреатите наблюдается еще одно резкое снижение ее к началу перехода в хроническую фазу. Это означает, что введение ТСН, препятствуя повреждающему действию панкреатогенных токсинов, образующихся при некрозе ткани железы, при повторной атаке приводит к нормализации деятельности не только экзокринных, но и эндокринных клеток, которые, участвуя в нормализации гликогенсинтезирующей функции гепатоцитов, в свою очередь способствуют выходу из состояния острого панкреатита до перехода болезни в хроническую форму. Важную роль в сохранении жизнеспособности последних при первичной и повторной атаке панкреатогенных токсинов играет защитный механизм гиперрепликации ДНК, деятельность которого в данном случае проявляется, скорее всего, в виде полиплоидизации части α - и β клеток, которая вообще свойственна этим клеткам и в норме (11).

Таким образом, впервые исследовано поведение эндокринных панкреацитов при остром панкреатите и воздействие на него тиосульфата натрия. Показано, что образующиеся в процессе развития болезни панкреатогенные некротоксины оказывают повреждающее воздействие не только на популяции экзокринных панкреацитов и гепатоцитов (2-5), но и на популяцию эндокринных клеток островков Лангерганса, деятельность которых тесно связана с регуляцией функций гепатоцитов. Исходя из результатов данного и предшествующих (6-8) исследований, можно полагать, что ТСН, обладая, как было показано ранее (12), антиоксидантными свойствами, является мощным экзогенным фактором нормализации деятельности всех клеток, затронутых патологическим процессом, в том числе и эндокринных островковых клеток, и на этом основании может быть использован для предотвращения перехода болезни в хроническую форму и рекомендован при лечении острого панкреатита у людей.

Автор выражает благодарность проф. Ю.А.Магакяну за помощь в работе над данной статьей.

Институт молекулярной биологии НАН Армении

Լ. Հ. ՀԱՎՈՐՅԱՆ

Էնդոկրին պանկրեացիտների պրոլիֆերացիայի ու քանակի կիներտիկան առնետների մոտ հարուցված սուր պանկրեատիտի զարգացման ընթացքում և նատրիումի թիոսուլֆատի ազդեցությունը նրա վրա

Հետազոտվել են՝ էնդոկրին պանկրեացիտների քանակը, միտոտիկ ակտիվությունը և ԴՆԹ-ի սինթեզի առնետների մոտ սուր պանկրեատիտի զարգացման ընթացքում և նատրիումի թիոսուլֆատի ազդեցությունը նրանց վրա: Ցույց է տրվել, որ ոչ միայն

գեղձի էնդոկրին մասն է ենթարկվում պանկրեատոքսինների վնասիչ ազդեցությանը, այլ նաև Լանգերհանսի կղզյակների բջիջները: Նատրիումի թիոսուլֆատի ներարումը առնետներին կարգավորում է էնդոկրին բջիջների կենսագործունեության մեր կողմից հետազոտված ցուցանիշները, նպաստելով հիվանդության խրոնիկական ձևի անցման կանխմանը:

ЛИТЕРАТУРА – ԳՐԱԿԱՆՈՒԹՅՈՒՆ

- ¹ *Ս.С.Симаворян*, Некоторые аспекты патофизиологии панкреатитов, докт. дисс., Ереван, 1973. ² *Е.М.Каралова, Н.А.Габриэлян, А.С.Канаян и др.*, Цитология, т.32, №4, с.337-342 (1990). ³ *Л.А.Акопян, Н.А.Габриэлян, А.С.Канаян и др.*, Цитология, т.36, №8, с.829-835 (1994). ⁴ *Ю.А.Магакян, Е.М.Каралова, Л.А.Акопян и др.*, Биол. журн. Армении, т.49, №3-4, с.145-148 (1996). ⁵ *Ю.А.Магакян, Е.М.Каралова, Л.А.Акопян и др.*, Биол. журн. Армении, т.49, №3-4, с.164-167 (1996). ⁶ *Е.М.Каралова, А.С.Канаян, Л.А.Араратян и др.*, Цитология, т.32, №12, с.1205-1211 (1990). ⁷ *Е.М.Каралова, Л.А.Акопян, Н.А.Габриэлян и др.*, Биол. журн. Армении, т.50, №1-2, с.41-45 (1997). ⁸ *Ю.А.Магакян, Е.М.Каралова, Л.А.Акопян и др.*, Биол. журн. Армении, т.40, №1-2, с.46-52 (1997). ⁹ *Д.Мецлер*, Биохимия, т.2, 1980. ¹⁰ *Ю.А.Магакян, Е.М.Каралова*, Итоги науки и техники. Сер.: Общие пробл. физ.хим.биол., т.16, с.241, М.: (1991). ¹¹ *М.Еhrle, F.Swartz*, Anat.Res., v.172, p.305-306 (1972). ¹² *К.Г.Карагезян*, Вопр.мед. химии, т.24, №1, с.73-76 (1978).