

С. Д. Тржецинський

СТИМУЛЮВАЛЬНА ДІЯ ОКСИТОЦИНУ НА ПРОЦЕСИ РЕГЕНЕРАЦІЇ В ПАНКРЕАТИЧНИХ ОСТРІВЦЯХ

Запорізький державний медичний університет

Головна фізіологічна роль панкреатичних бета-клітин — синтез, збереження та секреція інсуліну відповідно до потреб організму. Але їхня функціональна активність може виявитися недостатньою внаслідок аутоімунної атаки, що розвивається у хворих на цукровий діабет (ЦД) 1-го типу, або підвищення резистентності периферичних тканин до дії інсуліну у разі ЦД 2-го типу, що в остаточному підсумку призводить до розвитку інсулінової недостатності. Усунення вищезгаданих порушень можливо шляхом збільшення функціональної маси бета-клітин до величини, необхідної для компенсації дефіциту інсуліну. Це можливо або внаслідок трансплантації екзогенних панкреатичних острівців, або стимуляції їхнього ендогенного росту.

У зв'язку з цим особливої актуальності набуває пошук фармакологічних засобів, які були б здатні стимулювати проліферацію і сповільнювати деструкцію бета-клітин панкреатичних острівців, що дозволить розширити можливості запобігання розвитку інсулінової залежності або його сповільнення.

Одним із перспективних класів лікарських препаратів, що належать до природних сполук метаболітного типу дії, є нейропептиди, які мають великий спектр регуляції життєдіяльності організму на різних рівнях його організації [1]. Зокрема, було встановлено, що гіпоталамічні нейропептиди окситоцин і вазопресин відіграють важливу роль у регуляції функціональної активності ге-

ному соматичних клітин людини і тварин, а саме окситоцин активує, а вазопресин сповільнює цей процес [2]. Дослідження останніх років підтвердили важливу роль окситоцину в регуляції процесів проліферації, росту та цитодиференціації тканин різного генезу [3]. Так, в експерименті було виявлено позитивний вплив окситоцину на проліферацію фібробластів гладких м'язів, ендотеліоцитів, стромальних клітин кісткового мозку, остеобластів і міобластів [4–6].

Метою нашого дослідження стало вивчення впливу окситоцину на процеси проліферації в панкреатичних острівцях підшлункової залози у нормальних і діабетичних тварин. Для диференціації центральних і периферичних ефектів окситоцину препарат вводили експериментальним тваринам інтрацеребровентрикулярно та інтраперитонеально.

Матеріали та методи дослідження

Дослідження виконано на щурах лінії Вістар. Центральне (інтрацеребровентрикулярне, іцв) і периферичне (інтраперитонеальне, іп) введення синтетичного окситоцину (ОК) виробництва фірми Peninsula Laboratories Inc., США, проводили в дозах 0,05 і 0,5 ммоль/кг відповідно. Препарат вводили щодня протягом 10 днів. Цукровий діабет моделювали одноразовим введенням стрептозотоцину дозою 50 мг/кг внутрішньочеревино. Діабетичним тваринам ОК вводили через 25 діб після індукції діабету. Інтенсив-

ність проліферації вивчали за ступенем включення бромдезоксіуридину (БрДУ) в ДНК-синтезувальні клітини. За два дні до введення окситоцину починали внутрішньочеревино введення БрДУ дозою 40 мг/кг один раз на добу протягом 5 днів.

Через 12 год після останнього введення ОК тварин декапітували під етаміналовим наркозом (40 мг/кг) і вилучали підшлункову залозу, в якій після стандартної гістологічної обробки виявляли мічені БрДУ клітини методом непрямой імунофлюоресценції. Як первинні антитіла використовували моноклональні антитіла до БрДУ, а як вторинні — козячі IgG проти миші, кон'юговані з FITC. У підшлунковій залозі реєстрували кількість флюоресціюючих ядер у центральній та периферичній частинах панкреатичних острівців. Обстежували не менше 200 острівців у серії та розраховували середню кількість флюоресціюючих ядер на 1 острівцеві. Отримані результати порівнювали з контрольними групами нормальних і діабетичних тварин, яким в аналогічних об'ємах вводили фізіологічний розчин (плацебо).

Результати дослідження та їх обговорення

У контрольній групі тварин кількість флюоресціюючих ядер у центрі та на периферії панкреатичних острівців була практично однаковою, тобто співвідношення їх становило близько 1,0 (рисунок). Введення ОК нормальним тваринам спричинювало вірогідне підвищення сумарної кількості ДНК-



синтезувальних клітин у панкреатичних острівцях при периферичному введенні на 90 %, а при центральному — на 150 %. При цьому співвідношення флюоресціюючих ядер у центральній частині до аналогічних ядер на периферії острівців збільшувалось на користь перших і дорівнювало 1,4 та 1,3 відповідно. Як відомо, альфа-клітини в острівцях мають переважно периферичне розташування, а бета-клітини — центральне. Тому можна припустити, що в цих групах тварин введення нейропептиду стимулювало проліферацію як бета-, так і альфа-клітин. Але звертає на себе увагу той факт, що більш виражено зростала кількість проліферуючих бета-клітин. При цьому центральне введення виявляло більш виражену дію.

Перебіг експериментального діабету у щурів супроводжувався значною деструкцією панкреатичних острівців і зниженням у них кількості проліферуючих клітин. Так, на 25-ту добу після індукції діабету сумарна кількість флюоресціюючих ядер зменшилася на 55 %, а співвідношення центрально-розташованих до периферичних клітин знизилася до 0,65. У групі діабетичних тварин, яким вводили плацебо, до кінця експерименту на фоні вираженої деструкції панкреатичних острівців кількість проліферуючих клітин в останніх підвищилася на 75 % порівняно з тваринами на 25-ту добу діабету. При цьому ріст чисельності ДНК-синтезувальних клітин відбувався за рахунок збільшення їхньої кількості в периферичній частині острівця. Співвідношення кількості центрально-розташованих до периферичних клітин зменшилося до 0,34. Це дозволяє припустити, що в даній групі експериментальних тварин збільшилася проліферація альфа-клітин на фоні деструкції бета-клітин.

Введення діабетичним тваринам ОК сприяло вірогідному

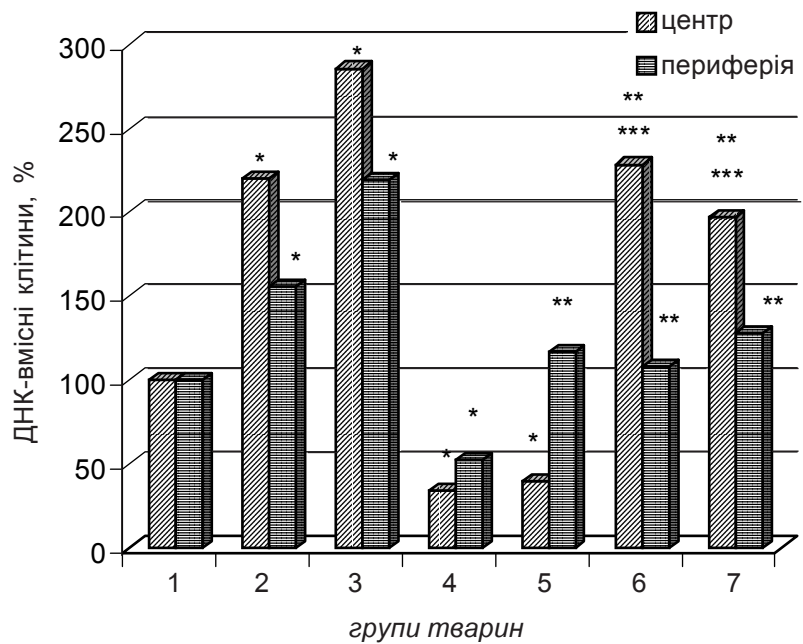


Рисунок. Співвідношення відсотоків ДНК-синтезувальних клітин у центрі та на периферії панкреатичних острівців інтактних і діабетичних щурів при введенні окситоцину порівняно з контрольною групою тварин

Примітки: 1. Вірогідність різниці між показниками: * — порівняно з контрольною групою; ** — порівняно з діабетичною групою (3 тиж); *** — порівняно з діабетичною групою з введенням плацебо; $P < 0,05$. 2. Групи тварин: 1 — контроль; 2 — інтактні + ОК іп; 3 — інтактні + ОК іцв; 4 — діабетичні 3 тиж; 5 — діабетичні + плацебо; 6 — діабетичні + ОК іп; 7 — діабетичні + ОК іцв.

збільшенню кількості ДНК-синтезувальних клітин при іцв введенні — на 260 %, а при іп введенні — на 275 % порівняно з тваринами на 25-ту добу діабету. При цьому кількість проліферуючих клітин на периферичній частині острівців не відрізнялася від аналогічного показника в групі діабетичних тварин, яким вводили плацебо.

У той же час у центрі кількість таких клітин збільшилася на 60 % при іцв введенні та на 67 % — при іп введенні нейропептиду. Співвідношення центрально-розташованих клітин до периферично розташованих збільшилося до 2,11 і 1,45 відповідно. Отримані результати дозволяють припустити, що в групі діабетичних тварин при введенні ОК спостерігалася стимуляція процесів проліферації переважно бета-клітин. Ці припущення підтверджують раніше проведені дослідження із застосуванням імуноцитохімічної ідентифікації альфа- та

бета-клітин методом непрямої імунофлюоресценції, в яких було встановлено, що курсове введення ОК діабетичним тваринам сповільнювало деструкцію панкреатичних острівців підшлункової залози, сприяло збільшенню кількості бета-клітин в острівцях і підвищувало їх морфофункціональну активність [6; 7]. Такий вплив окситоцину на проліферацію β -клітин у панкреатичних острівцях, на нашу думку, може бути зумовлено мітогенною дією гормону, пов'язаною з його впливом на секрецію пролактину [9; 10] або ІФР-1 та ІФР-2 [11; 12].

Висновки

Таким чином, на підставі отриманих експериментальних даних можна зробити такі висновки:

1. Окситоцин впливає на процеси проліферації інкреторних клітин підшлункової залози. При цьому ефекти нейропептиду залежать від шляху



введення нейрогормону і стану експериментальних тварин.

2. У здорових тварин під впливом ОК переважно підсилюється проліферація бета-клітин, менше — альфа-клітин. Більш виражені ефекти спостерігаються при центральному введенні нейрогормону.

3. У діабетичних тварин повторне введення ОК переважно стимулює проліферацію бета-клітин, сприяючи збільшенню їхньої кількості в острівцях, та не чинить значної дії на альфа-клітини. Шлях введення нейропептиду не виявляє вираженого впливу на цей процес.

4. Встановлений стимулювальний ефект ОК на регенерацію бета-клітин панкреатичних острівців у діабетичних тварин свідчить про перспективність використання цього препарату для запобігання, а також сповільнення розвитку інсулінової недостатності.

ЛІТЕРАТУРА

1. Громов Л. А. Нейропептиды — основа новых лекарственных средств

// Фармакол. вісник. — 1996. — № 5. — С. 17-20.

2. Опольский А. Ф., Заверуха Н. М. Участие окситоцина и вазопрессина в гипоталамической регуляции функциональной активности генома соматических клеток животных и человека // Проблемы физиологии гипоталамуса. — 1992. — № 26. — С. 85-88.

3. Стадников А. А. Гипоталамические факторы регуляции процессов роста, пролиферации и цитодифференцировки эпителия аденогипофиза. — Екатеринбург: Изд-во УрО РАН, 1999.

4. Oxytocin stimulates proliferation of human osteoblast-like cells / M. Peterson, A. Lagumdzija, A. Stark, E. Bucht // Peptides. — 2002. — Vol. 23, N 6. — P. 1121-1126.

5. Presence of functional oxytocin receptors in cultured human myoblasts / C. Breton, C. Haenggeli, C. Barberis et al. // Clin. Endocrinol. Metab. — 2002. — Vol. 87, N 3. — P. 1415-1418.

6. Effect of vasopressin, oxytocin and LHRH on the proliferation and metabolism of rat bone marrow stromal cells in culture / H. Miszta, F. Kasprzykowski, Z. Grzonka, L. Lankiewicz // Endocr. Regul. — 1991. — Vol 25, N 3. — P. 177-180.

7. Ганчева О. В. Тржецинский С. Д. Сравнительная характеристика эффектов введения окситоцина и вазопрессина на состояние α - и β -клеток островков Ларгенганса у контакт-

ных и диабетических крыс // Актуальні питання фармацевтичної та медичної науки та практики: 36. наук. статей. — 1999. — Вип. 3. — С. 92-96.

8. Вплив окситоцину на стан β -клітин острівців Ларгенганса і показники вуглеводного обміну у інтактних щурів з діабетом / Ю. М. Колесник, С. Д. Тржецинський, А. В. Абрамов, О. В. Ганчева // Фізіол. журнал. — 2000. — Т. 46, № 1. — С. 37-43.

9. Oxytocin is the major prolactin releasing factor in the posterior pituitary / M. Mori, S. Vigh, A. Miyata et al. // Endocrinology. — 1990. — Vol. 126, N 2. — P. 1009-1013.

10. Influence of exogenously administered oxytocin on prolactin-producing cells in adult male rats as revealed by immuno-electron microscopy / H. Ozawa, M. Honma, Y. Matsu-moto, K. Kurosuni // Arch. Histol. Cytol. — 1993. — Vol. 56, № 4. — P 431-439.

11. Effects of oxytocin treatment early in pregnancy on fetal growth in ad libitum-fed and food-restricted rats / A. Sohlstrom, C Carlsson-Skwirut., P. Bang et al. // Pediatr. Res.— 1999. — Vol. 46, N 3. — P. 339-344.

12. Sohlstrom A., Carlsson C., Uvnas-Moberg K. Effects of oxytocin treatment in early life on body weight and corticosterone in adult offspring from ad libitum-fed and food-restricted rats // Biol. Neonate. — 2000. — Vol. 78, N 1. — P. 33-40.

УДК 616.379-008.64-[092.9]-085.357:577.175.734

Ю. В. Цісельський, А. П. Левицький

ПРОТЕОЛІТИЧНА АКТИВНІСТЬ ПЕЧІНКИ І ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ДІАБЕТІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЯ БІОЛОГІЧНО АКТИВНИМИ ДОБАВКАМИ

Одеська обласна клінічна лікарня,
Інститут стоматології АМН України, Одеса

У патогенезі цукрового діабету активації протеолізу відводиться особливе місце, що пояснюється такими причинами:

— молекула інсуліну є чутливим до протеолізу білковим субстратом не тільки для спе-

цифічної протеази інсулінази, але і для інших протеаз [4; 8];

— активація тканинного протеолізу при діабеті включена в механізм глюконеогенезу, за якого вільні амінокислоти (продукт протеолізу) використовую-

ються для утворення глюкози [3];

— надмірний протеоліз при діабеті зумовлює виникнення і тяжкість деструктивних процесів при цьому захворюванні [10; 11].

