

## ПРОЯВЛЕНИЕ РЕГЕНЕРАТОРНОГО ПОТЕНЦИАЛА ВНЕОСТРОВКОВЫХ ИНСУЛИН-СИНТЕЗИРУЮЩИХ КЛЕТОК ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА И ПРИ ВВЕДЕНИИ АМИНОФТАЛГИДРАЗИДА

© 2019 г. К. В. Соколова<sup>1,2\*</sup>, В. В. Емельянов<sup>2</sup>, И. Ф. Гетте<sup>1,2</sup>,  
М. Т. Абидов<sup>3</sup>

\*E-mail: kssokolova@bk.ru

<sup>1</sup>ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН», Екатеринбург, Россия;

<sup>2</sup>ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России  
Б. Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия;

<sup>3</sup>Институт иммунопатологии, Любляна, Словения

Поступила: 12.03.2019. Принята: 26.03.2019

Восстановление количества, размеров клеток и их функциональной активности отражает способность ткани к регенерации. Аминофталгидразид (АФГ), влияющий на сдвиг фенотипа макрофагов М1→М2, увеличивает количество и размеры инсулин-синтезирующих клеток, расположенных в протоках поджелудочной железы. Кроме того, АФГ увеличивает оптическую плотность инсулина в бета-клетках панкреатических островков и инсулин-синтезирующих клетках, расположенных в ацинарной части и в протоках железы.

**Ключевые слова:** внеостровковые инсулин-синтезирующие клетки, макрофаги, аминофталгидразид, диабет 2 типа

DOI: 10.31857/S102872210006538-6

Адрес: 620049, Екатеринбург, ул. Первомайская, 106, ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН», лаборатория морфологии и биохимии. Соколова Ксения Викторовна. Тел.: +7 906 800 72 58 (моб.).

E-mail: kssokolova@bk.ru

**Авторы:**

**Соколова К. В.**, м.н.с. лаборатории морфологии и биохимии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН», Екатеринбург, Россия; аспирант кафедры медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия;

**Емельянов В. В.**, к.м.н., доцент кафедры иммунохимии Химико-технологического института, доцент кафедры медицинской биохимии и биофизики Института естественных наук и математики ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия;

**Гетте И. Ф.**, к.б.н., с.н.с. лаборатории морфологии и биохимии ФГБУН «Институт иммунологии и физиологии УрО РАН», Екатеринбург, Россия; с.н.с. кафедры иммунохимии Химико-технологического института ФГАОУ ВО «Уральский федеральный университет имени первого Президента России Б. Н. Ельцина», Екатеринбург, Россия;

**Абидов М. Т.**, д.м.н., Институт иммунопатологии, Любляна, Словения.

### АКТУАЛЬНОСТЬ

Распространённость сахарного диабета (СД), особенно диабета 2 типа, растёт по всему миру. При СД страдают  $\beta$ -клетки, производящие инсулин, что приводит к гипергликемии и развитию осложнений, поэтому механизмы возможного образования  $\beta$ -клеток как *in vitro*, так и *in vivo*, представляют существенный интерес. Механизм регенерации островков изучен недостаточно. Сообщается о неогенезе островков, т.е. образовании их из стволовых клеток, расположенных в протоках [1]. Ещё одним способом восстановления функции повреждённой ткани поджелудочной железы является ациноинсулярная трансформация: введение глюкозы приводит к появлению агломератов и одиночно расположенных в составе экзокринной паренхимы инсулин-продуцирующих клеток [2]. Было показано [3], что скорость трансдифференцировки ацинарных клеток в  $\beta$ -клетки зависит как от степени экспрессии факторов транскрипции, так и от наличия воспаления в поджелудочной

железе. Образование новых  $\beta$ -подобных клеток происходит при ограничении воспаления.

**Цель работы** — оценить количество и размеры инсулин-продуцирующих клеток, локализованных в поджелудочной железе вне островков, а также оптическую плотность инсулина в них и в  $\beta$ -клетках островков, в условиях экспериментального диабета 2 типа и при модуляции активности макрофагов.

## МЕТОДЫ

Эксперименты проводилось на 20 половозрелых крысах-самцах линии Wistar массой 300–350 г в соответствии с рекомендациями международных этических комитетов и Директивой Совета ЕС2010/63/EU. Животные содержались в условиях вивария с 12-часовым световым днём с неограниченным доступом к воде и пище. С целью моделирования диабета 2 типа животным трёх экспериментальных групп были сделаны интраперитонеально инъекции стрептозотоцина (“Sigma”, US) в дозе 65 мг/кг, с введением за 15 минут до этого никотинамида в дозе 110 мг/кг [4]. Первая группа была выведена из эксперимента через 30 суток, вторая — через 60. Четвёртой группе через 30 суток после введения стрептозотоцина была начата серия внутримышечных инъекций деривата аминоталгидразина в дозе 2 мг/кг (20 доз по схеме) [5]. Группа из 5 крыс была взята в качестве интактной. Животным из интактной группы вводился физиологический раствор по такой же схеме.

Ткань поджелудочной железы экспериментальных животных исследовалась иммуногистохимически с использованием антител к инсулину (ThermoFisher, США). Подсчитывалось количество инсулин + клеток в островках, в ацинарной части железы и в протоках. Оптическую плотность инсулина измеряли с использованием ПО Видео Тест Морфология 5.0. Статистический анализ материала проводили с помощью ПО Origin.Pro 9.0. При проверке статистических гипотез использовался уровень значимости 5% ( $p < 0,05$ ). Данные представлены в виде среднее  $\pm$  ошибка среднего.

## ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ

При развитии экспериментального диабета количество  $\beta$ -клеток резко снижается (со 166,32 $\pm$ 42,76 клеток на мм<sup>2</sup> площади железы до 63,3 $\pm$ 15,88 и 32,19 $\pm$ 16,24 на 30-е и 60-е сутки развития диабета соответственно). Количество внеостровковых инсулин-синтезирующих кле-

ток (ВИСК) достоверно не меняется, причём средняя площадь одиночных ацинарных ВИСК возрастает (с 93,4 $\pm$ 7,42 мкм<sup>2</sup> у интактных животных до 123,59 $\pm$ 7,3 на 30-е сутки диабета). Введение АФГ приводит к увеличению количества  $\beta$ -клеток (до 103,11 $\pm$ 32,75) и протоковых ВИСК (0,71 $\pm$ 0,24 у интактных животных, 0,5 $\pm$ 0,25 на 60-е сутки развития диабета и 0,8 $\pm$ 0,37 при введении АФГ) на квадратный миллиметр площади железы. Средняя площадь одиночных протоковых ВИСК возрастает (50,44 $\pm$ 9,98 мкм<sup>2</sup> у интактных, 37,2 $\pm$ 7,45 и 47,8 $\pm$ 4,62 мкм<sup>2</sup> на 30-е и 60-е сутки диабета и 68,7 $\pm$ 9,7 мкм<sup>2</sup> при введении АФГ). Оптическая плотность инсулина увеличивается в  $\beta$ -клетках островков и ВИСК как протоковой, так и ацинарной локализации.

## КРАТКОЕ ОБСУЖДЕНИЕ

При экспериментальном диабете из-за развивающейся гипергликемии происходит компенсаторное увеличение площади ИСК, возникших в ацинарной части поджелудочной железы в ходе ацино-инсулярной трансформации. Модуляция активности макрофагов АФГ приводит к снижению уровня воспаления в поджелудочной железе, вследствие чего усиливается образование ИСК в протоках железы, увеличиваются их размеры и функциональная активность.

Работа выполнена в рамках бюджетной темы ИИФ УрО РАН № АААА-А18-118020590107-0.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ / REFERENCES

1. Xia B., Zhan X. R., Yi R., Yang B. Can pancreatic duct-derived progenitors be a source of islet regeneration? *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 2009, Jun 12; 383(4): 383–5.
2. Иванова В. Ф., Пузырев А. А. Структурно-функциональные изменения в поджелудочной железе белой крысы при введении глюкозы. // *Морфология*, 2006, том 129, № 1, 67–71. [Ivanova V. F., Puzyryov A. A. Structure-functional changes in rat pancreas after glucose injection // *Morphologia*. 2006, vol 129, № 1, 67–71.]
3. Clayton H. W., Osipovich A. B., Stancill J. S., Schneider J. D., Vianna P. G., Shanks C. M., Yuan W., Gu G., Manduchi E., Stoekert C. J., Jr., Magnuson M. A. Pancreatic Inflammation Redirects Acinar to Beta Cell Reprogramming. *Cell Rep.*, 2016, Nov 15, 17(8): 2028–2041.
4. Спасов А. А., Воронкова М. П., Снигур Г. Л., Чепляева Н. И., Чепурнова М. В. Экспериментальная модель сахарного диабета типа 2. *Биомедицина*, 2011, № 3, с. 12–18. [Spasov A. A., Voronkova M. P., Snigur G. L., Cheplyaeva N. I., Chepurnova M. V. Experimental model of diabetes mellitus type 2 // *Bio-medicine*. 2011, № 3, 12–18].

5. Danilova I. G., Bulavintceva T. S., Gette I. F., Medvedeva S. Y., Emelyanov V. V., Abidov M. T. Partial recovery from alloxan-induced diabetes by sodium phthalhy-

drazide in rats. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 2017, 95, 103–110.

**MANIFESTATION OF REGENERATORY POTENCIAL  
OF EXTRA-ISLET INSULIN-PRODUCING PANCREATIC CELLS  
AT THE EXPERIMENTAL DIABETES TYPE2 AND AT ADMINISTRATION  
OF 3-AMINOPHTHALHYDRASIDE**

© 2019 K. V. Sokolova<sup>1,2\*</sup>, I. F. Gette<sup>1,2</sup>, V. V. Emelyanov<sup>2</sup>,  
M. T. Abidov<sup>3</sup>

*E-mail: kssokolova@bk.ru*

<sup>1</sup>*Federal State Budget Institution of Science «Institute of Immunology and Physiology»  
Ural Branch Russian Academy of Science, Yekaterinburg, Russia;*

<sup>2</sup>*Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «Ural Federal University  
named after the first President of Russia B. N. Yeltsin», Yekaterinburg, Russia*

<sup>3</sup>*Institute of Immunopathology, Ljubljana, Slovenia*

**Received:** 12.03.2019. **Accepted:** 26.03.2019

Restoration of quantity, size of cells and their functional activity reflect the possibility of tissue to regenerate. 3-aminophthalhydrazide (APH), which effects to the macrophage activation: classic vs. alternative, (M1→M2), increases quantity and sizes of insulin-producing cells, localized in pancreatic ducts. Besides, APH leads to increase of optical density of insulin both in beta-cells and insulin-producing cells, located in acinar part of the pancreas and in ducts.

*Key words:* extra-islet insulin-producing cells, macrophages, aminophthalhydrazide, diabetes type 2

**Authors:**

**Sokolova K. V.**, ✉ jun.res., Laboratory of morphology and biochemistry, IIP UB RAS, Russia; PhD student, Department of medical biochemistry and biophysics, UrFU, Yekaterinburg, Russia. **E-mail:** kssokolova@bk.ru;

**Emelyanov V. V.**, PhD, assistant professor, Department of Immunochemistry, Department of Medical Biochemistry and biophysics, UrFU, Yekaterinburg, Russia;

**Gette I. F.**, PhD, sen.res., Laboratory of morphology and biochemistry, IIP UB RAS, Russia; sen.res., Department of Immunochemistry, UrFU, Yekaterinburg, Russia;

**Abidov M. T.**, DM, Institute of Immunopathology, Ljubljana, Slovenia.