

Угурчиева Дали Ибрагимовна

соискатель

ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный

медицинский университет им. И.М. Сеченова»

Минздрава России (Сеченовский Университет)

г. Москва

DOI 10.21661/r-563956

ИММУНОГИСТОХИМИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА КЛЕТОЧНОГО СОСТАВА ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ ОСТРОВКОВ ПОСЛЕ ВОЗДЕЙСТВИЯ ЛОКАЛЬНОГО ОБЛУЧЕНИЯ ЭЛЕКТРОНАМИ

Аннотация: в статье рассматривается вопрос воздействия локального облучения электронами на основе оценки клеточного состава панкреатических островков. Автором приведены результаты исследования и выводы.

Ключевые слова: инсулинорезистентность, панкреатические островки, облучение электронами, поджелудочная железа, иммуногистохимия.

Частота встречаемости радиационно-индуцированных осложнений постепенно возрастает, что связано с расширением показаний к проведению лучевой терапии в онкологии. Малоизученными остаются эффекты ионизирующего излучения в поджелудочной железе, а на поздних сроках возможно развитие инсулинорезистентности. Кроме того, на сегодняшний день не существует общепринятого метода радиопротекции этого органа, а поиск эффективных средств защиты здоровых тканей от облучения продолжается. Для оценки отсроченных эффектов облучения электронами и предлучевого использования N-ацетилцистеина на состав эндокринного аппарата поджелудочной железы были использованы крысы породы Вистар, поделенные на четыре группы. Спустя 3 месяца животных выводили из эксперимента, а фрагменты поджелудочной железы окрашивали иммуногистохимически с антителами к инсулину и глюкагону. Так, в группе локального облучения электронами общее число эндокринных клеток значительно снижалось к третьему месяцу эксперимента, причем количество β -клеток – на 43,5%, а

α -клеток – на 32,3% по сравнению с контролем. Предлучевое введение N-ацетилцистеина способствовало сохранению эндокринных клеток поджелудочной железы, что свидетельствует о его радиопротекторной активности и вероятном снижении рисков развития инсулинорезистентности.

Введение. Результаты нескольких когортных клинических исследований демонстрируют прямую взаимосвязь между лучевой терапией злокачественных новообразований в анамнезе и развитием отдаленных осложнений, таких как инсулинорезистентность и сахарный диабет [5]. Существуют доказательства негативного влияния облучения на ткани поджелудочной железы, обусловленного локальным развитием оксидативного стресса и прямого повреждения ДНК, с последующей клеточной гибелью гормон-секретирующих клеток панкреатических островков [4]. Несмотря на использование электронотерапии как эффективного метода облучения атипических клеток с низкой токсичностью для здоровых тканей [2], этот вид ионизирующего излучения также способен индуцировать гибель здоровых эндокринных клеток, повышая риск инсулинорезистентности. Некоторые исследования демонстрируют радиопротективное действие при введении некоторых лекарственных препаратов из группы антиоксидантов, однако эти данные сомнительны ввиду косвенности доказательств и малой выборки животных [4; 6]. Перспективным и интересным является введение N-ацетилцистеина перед воздействием ионизирующего излучения на здоровые клетки панкреатических островков. Данный субстрат помимо своего прямого муколитического действия, вероятно, обладает высокой антиоксидантной активностью [1; 3; 4], которая может быть использована для защиты здоровых тканей поджелудочной железы от токсичных свободных радикалов, генерируемых при оксидативном стрессе и ухудшающих течение радиационно-индуцированного повреждения органа с развитием отдаленных осложнений – инсулинорезистентности и сахарного диабета.

Материалы и методы. В настоящем исследовании использовали крыс породы Вистар возрастом 9–10 недель ($n = 40$), которых случайным образом делили на экспериментальные группы: I – контрольная, II – воздействие локального облучения электронами во фракционном режиме в суммарной дозе 25 Гр в области проекции

поджелудочной железы, III – введение N-ацетилцистеина в дозе 120 мг/кг перед каждой фракцией локального облучения электронами, IV – введение N-ацетилцистеина в дозе 120 мг/кг. Локальное облучение электронами проводили с использованием линейного акселератора «NOVAC-11» (в МРНЦ им. А.Ф. Цыба, г. Обнинск, Россия). Спустя 3 месяца животных всех групп (по 10 крыс из каждой группы) выводили из эксперимента путем введения высоких доз анестетика. Фрагменты поджелудочной железы оценивали гистологически (с подсчетом общего числа эндокринных клеток в одном панкреатическом островке) и иммуногистохимически (с подсчетом процента инсулин- и глюкагон-окрашенных клеток в островке). Статистический анализ проводили с использованием программы SPSS 12 (IBM Analytics, США), данные выражали в формате среднее значение \pm стандартное отклонение, значение $p \leq 0,05$ считали статистически значимым.

Результаты. Локальное облучение электронами в суммарной дозе 25 Гр на третьем месяце привело к резкому снижению количества эндокринных клеток в поджелудочной железе на 50,9% по сравнению с контрольной группой ($p \leq 0,05$). При этом, иммуногистохимическое фенотипирование демонстрировало снижение количества как β -клеток (снижение доли инсулин-позитивных эндокриноцитов на 43,5%), так и α -клеток (снижение доли глюкагон-позитивных эндокриноцитов на 32,3%) по сравнению с контролем ($p \leq 0,05$). Напротив, введение N-ацетилцистеина перед воздействием локального облучения электронами в суммарной дозе 25 Гр способствовало сохранению большинства эндокринных клеток в панкреатических островках, их общее количество статистически значимо не отличалось от контрольных значений, а доля β -клеток была снижена лишь на 8,6% ($p \leq 0,05$).

Обсуждение и выводы. Несмотря на более «щадящее» действие локального облучения электронами на здоровые ткани поджелудочной железы по сравнению с другими видами ионизирующего излучения, при воздействии в суммарной дозе 25 Гр этот вид лучевой терапии приводит к повреждению эндокринных клеток панкреатических островков, нарушению синтеза гормонов инсулина и глюкагона, сохраняющимся на протяжении трех месяцев после воздействия. Предлучевое

введение N-ацетилцистеина способствует радиопротекции α - и β -клеток панкреатических островков, сохраняя их количество на поздних сроках, тем самым снижая риски развития инсулинорезистентности и сахарного диабета.

Таблица 1

Среднее количество эндокринных клеток ($N_{\text{общ.}}$), процентное содержание β - и α -клеток (в %) в одном панкреатическом островке через 3 месяца в контрольной и опытных группах

	n	$N_{\text{общ.}}$	β -клетки, %	α -клетки, %
Контроль	10	79,3±3,8	72.5±3.1	39.4±1.8
СОД 25 Гр	10	38,9±1,8*	41.0±1.9*	26.7±1.2*
СОД 25 Гр + N-АЦ	10	76,1±3,6	66.3±3.2*	38.9±1.4
N-АЦ	10	80,8±3,9	72.6±3.5	37.6±1.3

* – статистически значимые различия по сравнению с контрольной группой.

Список литературы

1. Aliper A.M. Radioprotectors.org: an open database of known and predicted radioprotectors / A.M. Aliper, M.E. Bozdaganyan, V.A. Sarkisova, [et al.] // Aging (Albany NY). – 2020. – Vol. 12. – №15. – P. 15741–15755. DOI 10.18632/AGING.103815. EDN RQIILJ
2. Calvo F.A. Intra-operative electron radiation therapy: An update of the evidence collected in 40 years to search for models for electron-FLASH studies / F.A. Calvo, J. Serrano, M. Cambeiro, [et al.] // Cancers (Basel). – 2022. – Vol. 14. – №15. – P. 3693. DOI 10.3390/cancers14153693. EDN CQBIEW
3. Fernández-Lázaro D. Influence of N-Acetylcysteine supplementation on physical performance and laboratory biomarkers in adult males: A systematic review of controlled trials / D. Fernández-Lázaro, C. Domínguez-Ortega, N. Busto, [et al.] // Nutrients. – 2023. – Vol. 15. – №11. – P. 2463. DOI 10.3390/nu15112463. EDN ISIKOP
4. Mercantepe F. The effects of coenzyme Q10 (CoQ10) on ionizing radiation-induced pancreatic β -cell injury / F. Mercantepe, L. Tümkaya, T. Mercantepe, S. Yılmaz Rakıcı // Endocrinol Res Pract. – 2023. – Vol. 27. – №3. – P. 127–134.

5. Mostoufi-Moab S. Endocrine abnormalities in aging survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study / S. Mostoufi-Moab, K. Seidel, W.M. Leisenring, [et al.] // J Clin Oncol. – 2016. – Vol. 34. – №27. – P. 3240–3247.

6. Moustafa, E.M. Icariin promote stem cells regeneration and repair acinar cells in L-arginine/radiation-inducing chronic pancreatitis in rats / E.M. Moustafa, F.S.M. Moawed, G.R. Abdel-Hamid // Dose Response. – 2020. – Vol. 18. – №4. – P. 1559325820970810.