

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВРОЖДЕННОГО ГИПЕРИНСУЛИНИЗМА (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Перминова А. А.

Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр имени
В. А. Алмазова» Министерства здравоохранения Российской
Федерации, Санкт-Петербург, Россия

Контактная информация:

Перминова Анастасия Аркадьевна,
ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова»
Минздрава России,
ул. Аккуратова, д. 2, Санкт-Петербург,
Россия, 197341.
E-mail: perminova_aa@almazovcentre.ru

*Статья поступила в редакцию 30.01.2020
и принята к печати 19.03.2020.*

Резюме

Врожденный гиперинсулинизм является одной из наиболее частых причин гипогликемии у детей в возрасте до 1 года. При отсутствии адекватной фармакологической коррекции гипогликемических приступов возможно развитие необратимых изменений в центральной нервной системе с последующей инвалидизацией таких больных. Однако из-за неэффективности консервативной терапии во многих случаях требуется хирургическое вмешательство, объем которого зависит от формы заболевания. Но вследствие несовершенства методов предоперационной диагностики, дифференциальная диагностика между очаговой и диффузной формами врожденного гиперинсулинизма производится интраоперационно патологоанатомами. В связи с тем, что патоморфология поджелудочной железы при врожденном гиперинсулинизме остается малоизученной, гистологическая и дальнейшая иммуногистохимическая диагностика представляет значительные трудности.

В данном обзоре представлены имеющиеся в литературе данные о гистологической, гистохимической и иммуногистохимической характеристике эндокринной части поджелудочной железы, которые могут оказаться полезными в ходе дальнейшего изучения врожденного гиперинсулинизма. В частности, подробно изложены существующие на сегодняшний день подходы к морфологической классификации и интраоперационной гистологической диагностике различных форм врожденного гиперинсулинизма. Кроме того, дано подробное описание экспрессии факторов транскрипции NeuroD1, Nkx2.2 и Isl1 в ткани поджелудочной железы при иммуногистохимическом исследовании. Описан профиль иммуногистохимического окрашивания в поджелудочной железе дофаминовых и соматостатиновых рецепторов, а также соматостатина и хромогранина А.

Объединенные в этом обзоре данные многочисленных исследований способны помочь в дальнейшем поиске решений диагностических и терапевтических проблем, связанных с врожденным гиперинсулинизмом.

Ключевые слова: врожденный гиперинсулинизм, гиперинсулинемическая гипогликемия, гиперинсулинизм, иммуногистохимия, незидиобластоз, островки Лангерганса, патоморфология поджелудочной железы.

Для цитирования: Перминова А.А. Патологические и морфологические аспекты врожденного гиперинсулинизма (обзор литературы). Трансляционная медицина. 2020; 7(2): 12–20. DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-2-12-20.

PATHOPHYSIOLOGICAL AND MORPHOLOGICAL ASPECTS OF CONGENITAL HYPERINSULINISM. REVIEW

Perminova A. A.

Almazov National Medical Research Centre, Saint Petersburg, Russia

Corresponding author:

Perminova Anastasiia A.,
Almazov National Medical Research Centre,
Akkuratova str. 2, Saint Petersburg, Russia,
197341.

E-mail: perminova_aa@almazovcentre.ru

Received 30 January 2020; accepted
19 March 2020.

Abstract

Congenital hyperinsulinism is one of the most common causes of hypoglycemia in infants. In the absence of adequate pharmacological correction of hypoglycemic attacks, the development of irreversible changes in the central nervous system with the subsequent disability of such patients is possible. Due to the ineffectiveness of conservative therapy, in many cases surgical intervention is required. However, due to the imperfection of pre-operative diagnosis, pathologists intraoperatively perform the differentiation between focal and diffuse forms of congenital hyperinsulinism. But the pancreatic pathology with congenital hyperinsulinism remains poorly understood, therefore histological and further immunohistochemical diagnosis presents significant difficulties.

This review presents data on the histological, histochemical, and immunohistochemical characteristics of the endocrine pancreas, which may be useful in the further studies of congenital hyperinsulinism. In particular, we describe in detail the current approaches to morphological classification and intraoperative histological diagnosis of various forms of congenital hyperinsulinism. In addition, we give a detailed description of the expression of transcription factors NeuroD1, Nkx2.2 and Isl1 in pancreatic tissue during immunohistochemical study. Also, we describe the profile of immunohistochemical staining of dopamine and somatostatin receptors, as well as somatostatin and chromogranin A.

The data of numerous studies combined in this review can help researchers in the further search for solutions to the diagnostic and therapeutic problems associated with congenital hyperinsulinism.

Key words: congenital hyperinsulinism, immunohistochemistry, hyperinsulinaemic hypoglycaemia, hyperinsulinism, nesidioblastosis, pancreatic islets, pathology of pancreas.

For citation: Perminova A.A. Pathophysiological and morphological aspects of congenital hyperinsulinism. Review. Translyatsionnaya meditsina=Translational Medicine. 2020; 7(2): 12–20. (In Russ.) DOI: 10.18705/2311-4495-2020-7-2-12-20.

Введение

Врожденный гиперинсулинизм представляет собой группу клинически, генетически и морфологически гетерогенных расстройств, характеризующихся нарушением регуляции инсулиновой секреции, которое приводит к развитию выраженной персистирующей гипогликемии [1]. Персистирующая гипогликемия, в свою очередь, может приводить к повреждению коры головного мозга с последующей инвалидизацией. Ранее в отношении врожденного гиперинсулинизма использо-

вался морфологический термин «незидиобластоз» [2], однако гистологическую картину незидиобластоза можно наблюдать в поджелудочной железе не только при врожденном гиперинсулинизме, но и у здоровых детей в возрасте до 1 года. Другой термин, «персистирующая гиперинсулинемическая гипогликемия у младенцев (в ориг. — infancy)» [3], тоже не является удачным, поскольку у пациентов с врожденным гиперинсулинизмом гипогликемия может быть связана не с абсолютным избытком инсулина в плазме крови, а с недостаточным пода-

влиянием его секреции в условиях низкого уровня гликемии [4].

Врожденный гиперинсулинизм является относительно редкой патологией: в европейской популяции он встречается приблизительно у 1 из 27 000–50 000 новорожденных детей, хотя в отдельных популяциях с большим числом близкородственных браков (например, в Саудовской Аравии) частота встречаемости этого заболевания может достигать 1:2500 [5].

На сегодняшний день известно, что к возникновению врожденного гиперинсулинизма приводят мутации в 4-х группах генов. Это гены, кодирующие: 1) компоненты АТФ-зависимого калиевого канала (*ABCC8* и *KCNJ11*); 2) компоненты других каналов или белков-переносчиков (*SLC16A1*, *CACNA1D*, *KCNQ1*); 3) ферменты (*GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *UCP2*, *PGM1*, *HK1*, *PMM2*); 4) факторы транскрипции (*HNF4A*, *HNF1A*, *FOXA2*) [6]. Продукты всех вышеуказанных генов задействованы в разных звеньях регуляции инсулиновой секреции β -клетками поджелудочной железы, поэтому выявление мутаций в этих генах является одним из важных аспектов предоперационной диагностики врожденного гиперинсулинизма.

Наряду с выявлением генетических мутаций, в диагностике врожденного гиперинсулинизма не менее важную роль играет морфологическое исследование поджелудочной железы, поскольку его результаты определяют тактику, а следовательно, и эффективность дальнейшего лечения.

Гистологическая характеристика и морфологическая классификация

Описанные G. F. Laidlaw [2] в 1938 г. изменения поджелудочной железы в виде увеличения в размерах островков Лангерганса и незначительного нарушения гистоархитектоники с формированием длинных полос эндокринной ткани в настоящее время признаны нормальным этапом развития ткани поджелудочной железы в раннем постнатальном периоде [7].

I. McQuarrie в 1954 г. [8] при первом описании «идиопатической спонтанно возникающей гипогликемии у младенцев» в биопсийном материале поджелудочной железы не обнаружил каких-либо значимых патологических изменений, кроме некоторого просветления ядер β -клеток.

С тех пор представления о гистопатологии врожденного гиперинсулинизма существенно изменились и расширились.

На сегодняшний день принято выделять три гистологические формы врожденного гиперинсулинизма: диффузную, очаговую (аденоматозную) и атипичную (мозаичную) [9]. Очаговая форма ха-

рактеризуется гиперплазией β -клеток и слиянием островков Лангерганса в ограниченной области поджелудочной железы; при этом за пределами пораженного участка островки имеют нормальное строение, но несколько уменьшаются в размерах. В случае диффузной формы врожденного гиперинсулинизма гиперплазия β -клеток наблюдается в большинстве островков Лангерганса. Для атипичной формы характерен морфологический мозаицизм в виде сосуществования двух типов островков: крупных островков с крупными β -клетками с увеличенными ядрами и мелких островков с мелкими β -клетками с небольшими ядрами. При атипичной форме может поражаться часть поджелудочной железы, но, в отличие от очаговой формы, аденоматозная гиперплазия эндокринной ткани отсутствует [10].

Диффузная форма составляет 60–70 % случаев врожденного гиперинсулинизма, очаговая — 30–40 %, атипичная — около 10 % [9, 11].

Недавно было установлено, что у пациентов с очаговой формой врожденного гиперинсулинизма выраженность клинической картины может отличаться в зависимости от наличия или отсутствия капсулы вокруг очага поражения: при наличии соединительнотканной капсулы дебют заболевания наступал позже и хирургическое лечение оказывалось более результативным по сравнению с теми пациентами, у которых капсула вокруг очагов аденоматозного поражения отсутствовала [12].

Дифференциальная диагностика между различными гистологическими формами врожденного гиперинсулинизма принципиально важна уже на этапе предоперационного обследования, поскольку от этого напрямую зависит объем хирургического лечения и дальнейший прогноз: в случае очаговой формы резекция измененных участков поджелудочной железы приводит к излечению, в то время как при диффузной форме требуется субтотальное удаление ткани поджелудочной железы с последующей пожизненной заместительной терапией инсулином и ферментами [13].

Несмотря на использование ПЭТ-КТ с ^{18}F -DOPA для визуализации пораженных участков поджелудочной железы при врожденном гиперинсулинизме [14], точная дифференциальная диагностика между его очаговой и диффузной формами возможна только при гистологическом исследовании. Но вследствие зависимости хирургической тактики от формы врожденного гиперинсулинизма проводить эту дифференциальную диагностику требуется уже на этапе срочного интраоперационного гистологического исследования замороженных срезов.

Однако в связи с тем, что в замороженных микропрепаратах крайне плохо визуализируются обычные для парафиновых срезов различия между экзо- и эндокринной частями поджелудочной железы, требуется четкий морфологический признак, который позволил бы эти части различать (чтобы определять их архитектуру и соотношение в исследуемом микропрепарате) либо сразу отличать одну форму гиперинсулинизма от другой. В качестве одного из таких признаков некоторые исследователи предлагают строение ядер: считается, что только для диффузной формы врожденного гиперинсулинизма характерны полиморфные, гиперхромные, увеличенные в 2–3 раза по сравнению с нормой, ядра β -клеток [15]. При этом не все увеличенные ядра β -клеток оказываются Ki-67-позитивными, что говорит о том, что такие изменения могут быть не связаны с пролиферативными процессами [15]. Однако, как показывает практика, увеличенные гиперхромные ядра эндокринных клеток практически с одинаковой частотой встречаются как при диффузной, так и при очаговой форме врожденного гиперинсулинизма.

Таким образом, требуется другой, более достоверный, критерий (или критерии), который позволил бы проводить дифференциальную диагностику между диффузной и очаговой формами врожденного гиперинсулинизма при интраоперационном гистологическом исследовании.

Гистохимия

До того времени, как иммуногистохимический метод исследования получил широкое распространение в клинической практике, существовал ряд гистохимических окрасок, позволявших выявлять эндокринную и экзокринную части поджелудочной железы. Однако все эти окраски были разработаны для парафиновых, а не для замороженных гистологических срезов. Кроме того, некоторые способы гистохимического окрашивания на практике применялись только для исследования тканей поджелудочной железы животных, а не человека.

В частности, для выявления зимогеновых гранул экзокринной части поджелудочной железы применяли азур-эозин, PAS-реакцию и метод Грама-Вейгерта, при этом выявление зимогеновых гранул последними двумя методами оказывалось успешным не во всех случаях [16].

Что касается островков Лангерганса, то для их окрашивания использовали нейтральный генциан, сафранин с кислым фиолетовым, кислый фуксин с метиленовым зеленым, кислый фуксин с толуидиновым синим, медь с гематоксилином, нейтральный генциан с кислым фуксином и пикриновой кислотой [17], оранжевый G с нейтральным этиле-

новым фиолетовым [18], нейтральный этиленовый фиолетовый с Бибрихом алым (Biebrich), а также эозин с метиленовым синим [19]. По данным G. F. Laidlaw, описывавшего незидиобластоз, островковая ткань в поджелудочной железе человека хорошо окрашивалась с помощью кислого фуксина с метиленовым зеленым [2]. Кроме того, есть данные о том, что островковая ткань поджелудочной железы выявляется альдегид-фуксином [20].

В настоящее время для окрашивания замороженных срезов поджелудочной железы человека применяют гематоксилин-эозин или толуидиновый синий, однако такие окраски не позволяют четко разграничить экзокринную и эндокринную части поджелудочной железы и, соответственно, интраоперационно проводить четкую дифференциальную диагностику между очаговой и диффузной формами врожденного гиперинсулинизма [11].

Иммуногистохимические маркеры

На сегодняшний день иммуногистохимический профиль экспрессии ткани поджелудочной железы при врожденном гиперинсулинизме практически не изучен.

1. NeuroD1. Известно, что фактор транскрипции NeuroD1 участвует в дифференцировке, морфогенезе и поддержании клеток центральной нервной системы [21], а также экспрессируется в гипофизе и эндокринных клетках примитивных нейроэктодермальных опухолей [22]. Были получены данные о том, что NeuroD1 присутствует в клетках-предшественниках эндокринной части поджелудочной железы как на этапе ее формирования, так и у взрослых [23]. Известно также, что NeuroD1 участвует в дифференцировке δ - и PP-клеток и подавляет экспрессию соматостатина [24]. Кроме того, установлено, что мыши с нокаутированным геном *NeuroD1* умирают от тяжелой формы сахарного диабета вскоре после рождения, поскольку у них в поджелудочной железе не образуются островки Лангерганса и плохо дифференцируются α - и β -клетки [25]. В последние годы было обнаружено, что одним из механизмов потери β -клеток при сахарном диабете является их дедифференцировка, для которой среди прочего характерно снижение уровня экспрессии NeuroD1 [26]. Недавно было показано, что мутации в гене *NeuroD1* могут приводить к возникновению перманентного неонатального сахарного диабета (при гомозиготных миссенс-мутациях) [27], сахарного диабета 2-го типа (при гетерозиготных инактивирующих миссенс-мутациях) [28] и MODY6-диабета [29].

Однако до сих пор не исследовано, каким образом меняется содержание и активность NeuroD1 в поджелудочной железе при врожденном гиперин-

сулинизме и какую роль вышеозначенные изменения играют в патогенезе данного заболевания.

2. Nkx2.2. Фактор транскрипции Nkx2.2, как и NeuroD1, принимает участие в раннем развитии центральной нервной системы, а также в дифференцировке эндокринных клеток поджелудочной железы [30]. У мышей с нокаутированным геном *NKX2.2* β-клетки не формируются, а количество α- и PP-клеток в островках Лангерганса снижается [31]. В зрелой поджелудочной железе экспрессия Nkx2.2 сохраняется в β-клетках и в некоторых субпопуляциях α- и PP-клеток, но отсутствует в δ-клетках [32]. Подавление экспрессии Nkx2.2 у взрослых мышей приводит к нарушению архитектоники островков Лангерганса и снижению инсулиновой секреции с развитием нарушения толерантности к глюкозе и явного диабета [33]. У людей инактивирующие мутации в гене *NKX2.2* являются причиной перманентного неонатального диабета [34].

При диффузной форме врожденного гиперинсулинизма была обнаружена лишь тенденция к повышению экспрессии Nkx2.2 в δ-клетках [32], в то время как при атипичной форме его экспрессия возрастала в 2 раза за счет увеличения количества соматостатин-позитивных δ-клеток [9]. Кроме того, обнаружено, что увеличение активности тирозинкиназы c-Ab1 приводит к уменьшению экспрессии Nkx2.2 в β-клетках и снижению выработки инсулина (Nkx2.2 является позитивным регулятором экспрессии гена инсулина) [35].

Nkx2.2 активирует NeuroD1 в эндокринных клетках-предшественниках и поддерживает его экспрессию в зрелых β-клетках островков Лангерганса [36]. Кроме того, Nkx2.2 способен активировать промотор грелина в эндокринных клетках поджелудочной железы [37].

3. Isl1. Связывающий энхансер гена инсулина белок-1 (Isl1 — Insulin enhancer binding protein-1) был открыт в 1990 году. [38]. Этот фактор транскрипции, наряду с NeuroD1 и Nkx2.2, участвует в дифференцировке эндокринных клеток в развивающейся поджелудочной железе, а также в поддержании равновесия между разными типами клеток в зрелом островке Лангерганса [39]. Isl1 экспрессируется во всех эндокринных клетках сформированного островка Лангерганса.

В опыте на мышах было установлено, что постнатальная потеря функции Isl1 в β-клетках поджелудочной железы приводит к нарушению толерантности к глюкозе и снижению уровня инсулиновой секреции, но при этом не наблюдается значимое уменьшение количества β-клеток или активация их апоптоза [40]. Показано также, что Isl1 напрямую взаимодействует с NeuroD1, активирует про-

мотор гена инсулина [38] и соматостатина [41]. Другими мишенями Isl1 в β-клетках островков Лангерганса являются транскрипционные факторы MafA и Pdx1, а также гены *Glp1r* (рецептора глюконоподобного пептида-1) и *Slc2a2* (глюкозный транспортер) [40]. В исследовании на клеточных культурах обнаружено, что Isl1, взаимодействуя с Pdx1, активирует циклин D1 и вызывает пролиферацию зрелых β-клеток поджелудочной железы [42]. Опыты на мышах показали, что кисспептины через свои рецепторы в поджелудочной железе ингибируют экспрессию Isl1 и секрецию инсулина, причем устранение Isl1 значительно ослабляло эффект кисспептинов на инсулиновую секрецию [43].

У пациентов с сахарным диабетом 2-го типа были обнаружены нонсенс-мутации в гене *ISL-1* [44]. Данные о том, как меняется экспрессия Isl1 в поджелудочной железе при врожденном гиперинсулинизме, на сегодняшний день полностью отсутствуют.

4. Хромогранин А. Будучи маркером нейроэндокринных клеток, хромогранин А обнаруживается в клетках островков и протоков развивающейся поджелудочной железы уже с 8-й недели эмбрионального развития [45]. Нокаутирование гена *Chga* у мышей приводит к нарушению архитектоники островков Лангерганса, снижению функции инсулинпродуцирующих клеток и повышению функции глюкагонпродуцирующих клеток [46].

Хромогранин А — кислый растворимый белок, который участвует в формировании и созревании секреторных гранул нейроэндокринных клеток. В опыте на мышах показано, что дефицит хромогранина А приводит к повышению уровня глюкозоопосредованной инсулиновой секреции [47]. Вместе с тем одним из продуктов протеолиза хромогранина А является пептид панкреастатин, способный паракринно ингибировать секрецию инсулина [48]. Кроме того, панкреастатин вызывает гликогенолиз в печени и липолиз в адипоцитах, а также, возможно, вовлечен в механизмы формирования инсулиновой резистентности.

J. Kunz et al. описывают иммуногистохимическое окрашивание хромогранин А поджелудочной железы при очаговой и диффузной формах врожденного гиперинсулинизма [20]. Хромогранин А выявлялся во всех типах клеток островка Лангерганса, при этом профиль экспрессии хромогранина А при диффузной форме не отличался от таковой в контрольных образцах с поправкой на плотность расположения островков и их диаметр. При очаговой форме врожденного гиперинсулинизма реакция на хромогранин А была положительна во всем пораженном участке. Таким образом, J. Kunz et al. делают вывод о том, что иммуногистохими-

ческое окрашивание на хромогранин А позволяет хорошо визуализировать как нормальные, так и пораженные участки эндокринной части поджелудочной железы [20]. Н. Yasoshima et al. описали случай врожденного гиперинсулинизма с поражением эктопической части поджелудочной железы, при котором пораженные участки окрашивались как хромогранин А, так и соматостатином [49]. Показано также, что иммуногистохимическая реакция на хромогранин А положительна в клетках инсулиномы [50]. Однако, по данным некоторых исследований, иммуногистохимическое окрашивание на хромогранин А в островках Лангерганса лучше выявляет α -клетки, чем β -клетки [51].

Недавно в опытах на крысах экспрессия хромогранина А была обнаружена в регенерирующих участках поджелудочной железы [52]. Кроме того, у пациентов с хроническим панкреатитом были выявлены скопления клеток, которые окрашивались хромогранин А и при этом не содержали гормонов, из чего авторы сделали вывод о том, что хромогранин А может быть маркером как нейроэндокринных клеток, так и репаративных процессов [53].

5. Дофаминовые рецепторы. Для предоперационной диагностики врожденного гиперинсулинизма используют ПЭТ-КТ с ^{18}F -DOPA, которая позволяет уточнить локализацию очагового поражения поджелудочной железы до хирургической операции [54], однако у некоторых пациентов визуализация расположения пораженного участка оказывается неверной [55]. Несмотря на использование ^{18}F -DOPA в диагностических целях, роль дофаминовой сигнальной системы в патогенезе врожденного гиперинсулинизма остается неизученной.

Вместе с тем есть данные о наличии в островках Лангерганса поджелудочной железы человека дофаминовых рецепторов 1-го (β -клетки), 2-го (α , δ и PP-клетки), 3-го (β -клетки), 4-го (β и PP-клетки) и 5-го (δ -клетки) типов [56]. Известно также, что β -клетки содержат дофамин и секретируют его совместно с инсулином. Дофаминовые рецепторы являются G-белок-сопряженными рецепторами, причем рецепторы 1 и 5-го типов активируют аденилатциклазу и повышают количество цАМФ в клетках, а рецепторы 2, 3 и 4-го типов, наоборот, ингибируют аденилатциклазу и, соответственно, снижают количество цАМФ в клетках [57].

При активации дофаминовых рецепторов 1-го типа, расположенных на поверхности β -клеток, происходит стимуляция высвобождения инсулина; а при активации дофаминовых рецепторов 2-го типа, которые расположены преимущественно на δ -клетках (хотя в меньшем количестве присутствуют и на β -клетках), секреция инсулина, на-

оборот, ингибируется [58]. Внутривенная инфузия дофамина в небольших концентрациях приводит к повышению уровня инсулиновой секреции, в то время как в более высоких концентрациях, наоборот — к ее подавлению [59]. Этот эффект отчасти может быть объяснен активацией α - и β -адренорецепторов в условиях высокой концентрации дофамина [60]. Показано также, что не только сам дофамин, но и агонист дофаминовых рецепторов 2-го типа бромокриптин, подавляет глюкозоопосредованную секрецию инсулина [61].

В последние годы появились данные о том, что в физиологических условиях β -клетки поджелудочной железы захватывают предшественник дофамина L-DOPA (который продуцируется клетками желудочно-кишечного тракта) для пополнения запасов внутриклеточного дофамина. При этом глюкозная нагрузка значительно повышает захват L-DOPA β -клетками, вследствие чего в последних увеличивается интенсивность секреции дофамина, который, в свою очередь, паракринно и аутокринно через связывание с дофаминовыми рецепторами 2 и 3-го типов снижает уровень глюкозоопосредованной инсулиновой секреции [62].

Обнаружено, что под воздействием дофамина в островках Лангерганса снижается количество β -клеток вследствие активации апоптоза и уменьшения числа митозов [63], в то время как под воздействием антагониста дофаминовых рецепторов 2-го типа домперидона, наоборот, происходит увеличение массы β -клеток за счет повышения пролиферативной активности и снижения числа апоптозов в условиях подъема уровня внутриклеточного цАМФ [64].

Стимуляция дофамином своих рецепторов 2-го типа на δ -клетках приводит к ингибированию секреции соматостатина [58], вследствие чего активизируется экзоцитоз инсулина β -клетками. Кроме того, предполагается, что в β -клетках дофаминовые рецепторы 2-го типа могут образовывать гетеродимерные структуры с соматостатиновыми рецепторами, вследствие чего соматостатиновые рецепторы, возможно, модулируют ответ β -клеток на стимуляцию дофамином [58].

6. Соматостатин и его рецепторы. В островках Лангерганса продуцирующие соматостатин δ -клетки составляют всего около 5 % популяции. На поверхности δ -клеток (как и β -клеток) расположены АТФ-зависимые калиевые каналы, которые закрываются в ответ на стимуляцию глюкозой, вследствие чего происходит деполяризация клеточной мембраны и кальций-зависимая секреция соматостатина [65]. Однако в опыте с неметаболизируемым аналогом глюкозы показано, что по крайней

мере часть δ -клеток способна секретировать соматостатин без повышения соотношения внутриклеточного АТФ к АДФ [66]. Вместе с тем уровень экспрессии генов AVCC8 и KCNJ11 в δ -клетках так же высок, как и в β -клетках [67]. Таким образом, не исключено, что в патогенезе врожденного гиперинсулинизма имеет значение нарушение работы АТФ-зависимых калиевых каналов не только на поверхности β -клеток, но и на поверхности δ -клеток, что в конечном итоге приводит к нарушению регуляции секреции как инсулина, так и соматостатина.

Соматостатин — пептидный гормон, имеющий 2 активные изоформы: соматостатин-14 и соматостатин-28. В поджелудочной железе δ -клетки секретируют в основном соматостатин-14 [68], который паракринно ингибирует секрецию глюкагона и инсулина. Секреция соматостатина стимулируется не только глюкозой, но и аминокислотами, такими как аргинин и лейцин. Помимо нутриентов, на секрецию соматостатина оказывают влияние паракринные факторы α - и β -клеток. В частности, секретируемые β -клетками совместно с инсулином урокортин 3 и гамма-аминомасляная кислота [69] стимулируют секрецию соматостатина, а также гормоны (глюкагоноподобный пептид-1) и нейромедиаторы внутриостровковых нервных волокон (ацетилхолин) [70]. На поверхности δ -клеток обнаружены рецепторы инсулина и глюкагона, однако характер действия инсулина на секрецию соматостатина остается невыясненным [65]. Возможно также, что β -клетки способны стимулировать δ -клетки посредством щелевидных контактов [70].

Известно 5 типов соматостатиновых рецепторов, ингибирующим образом сопряженных с G-белком [68]. На поверхности α -клеток преобладают соматостатиновые рецепторы 2-го типа. В β -клетках обнаружены соматостатиновые рецепторы 1, 2, 3 и 5-го типов [71]. Все 5 типов рецепторов обладают достаточно высокой аффинностью к соматостатину [71]. Однако синтетические аналоги соматостатина, такие как октреотид и ланреотид, использующиеся для медикаментозного лечения врожденного гиперинсулинизма, имеют наибольшее сродство к рецепторам соматостатина 2 и 5-го типов [68].

Возможно также, что соматостатин способен не только ингибировать секрецию глюкагона и инсулина, но и оказывать влияние на количество β -клеток в островках [65].

Заключение

В последние годы удалось идентифицировать множество мутаций, приводящих к возникновению врожденного гиперинсулинизма. Несмотря

на это, многие звенья патогенеза заболевания остаются до сих пор не изученными, что ограничивает возможности лучевой диагностики и таргетной терапии. Вследствие неэффективности таргетной терапии многие пациенты подлежат хирургическому лечению, определить оптимальный объем которого крайне трудно, поскольку отсутствуют четкие гистологические и гистохимические критерии, которые позволили бы проводить дифференциальную диагностику между очаговой и диффузной формами.

Роль вышеназванных факторов транскрипции (NeuroD1, Nkx2.2, Isl1), соматостатина и его рецепторов, дофаминовых рецепторов, а также хромогранина А в патогенезе различных форм врожденного гиперинсулинизма остается практически неисследованной, что препятствует пониманию патогенеза этого заболевания и разработке эффективной таргетной терапии.

Таким образом, для получения ответов на вышеобозначенные вопросы необходимы дальнейшие исследования.

Конфликт интересов / Conflict of interest

Автор заявил об отсутствии потенциально го конфликта интересов. / The author declares no conflict of interest.

Благодарности / Acknowledgments

Автор выражает благодарность д.м.н. Митрофановой Любови Борисовне за помощь в подготовке материала.

Список литературы / References

1. De León DD, Stanley CA. Mechanisms of disease: advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in neonates. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab.* 2007; 3(1):57–68.
2. Laidlaw GF. Nesidioblastoma, the islet tumor of pancreas. *Am J Pathol.* 1938; 14(2):125–139.
3. Glaser B, Landau H, Smilovic A et al. Persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy: long-term treatment with the somatostatin analogue Sandostatin. *Clin Endoc.* 1989; 31:71–80.
4. Stanley CA. Advances in diagnosis and treatment of hyperinsulinism in infants and children. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87(11):4857–4859.
5. Mathew PM, Young JM, Abu-Osba YK et al. Persistent neonatal hyperinsulinism. *Clinical Pediatrics (Phila).* 1988; 27(3):148–151.
6. Galcheva S, Demirbilek H, Al-Khawaga S et al. The genetic and molecular mechanisms of congenital hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019; 10:111.
7. Sempoux C, Guiot Y, Lefevre A et al. Neonatal hyperinsulinemic hypoglycemia: heterogeneity of the syndrome and keys for differential diagnosis. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998; 83(5):1455–1461.

8. McQuarrie I. Idiopathic spontaneously occurring hypoglycemia in infants clinical significance of problem and treatment. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 1954; 87(4):399–428.
9. Han B, Mohamed Z, Estebanez MS et al. Atypical forms of congenital hyperinsulinism in infancy are associated with mosaic patterns of immature islet cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 2017; 102(9):3261–3267.
10. Houghton J, Banerjee I, Shaikh G et al. Unravelling the genetic causes of mosaic islet morphology in congenital hyperinsulinism. *J Pathol Clin Res*. 2020; 6(1):12–16.
11. Gillis D. Familial Hyperinsulinism. 2003 Aug 19 [Updated 2019 Mar 21]. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, et al., editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2020.
12. Craigie RJ, Salomon-Estebanez M, Yau D et al. Clinical diversity in focal congenital hyperinsulinism in infancy correlates with histological heterogeneity of islet cell lesions. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018; 9:619.
13. Lord K, Dzata E, Snider KE et al. Clinical presentation and management of children with diffuse and focal hyperinsulinism: a review of 223 cases. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2013; 98(11):1786–1789.
14. Christiansen CD, Petersen H, Nielsen AL et al. 18F-DOPA PET/CT and 68Ga-DOTANOC PET/CT scans as diagnostic tools in focal congenital hyperinsulinism: a blinded evaluation. *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*. 2017; 45(2):250–261.
15. Han B, Newbould M, Batra G et al. Enhanced islet cell nucleomegaly defines diffuse congenital hyperinsulinism in infancy but not other forms of the disease. *Am J Clin Pathol*. 2016; 145(6):757–768.
16. Lillie RD. Histopathologic technic and practical histochemistry. Moscow: MIR, 1969. P. 274–279. In Russian [Лилли Р. Патогистологическая техника и практическая гистохимия. М.: МИР, 1969. С. 274–279].
17. Bensley RR. Studies on the pancreas of the guinea pig. *The American journal of anatomy*. 1911; 12(3):308–311.
18. Martin WB. Neutral stains as applied to the granules of the pancreatic islet cells. *Anat Rec*. 1915; 9:475–481.
19. Bowie DJ. Cytological studies of the islets of Langerhans in a teleost, *Neomaenis griseus*. *Anat Rec*. 1924; 29(1):57–73.
20. Kunz J, Haberland H, Schmidt A et al. Immunhistochemischer Chromogranin A-Nachweis und morphometrische Befunde bei freihkindlicher Nesidioblastose. *Acta Histochem*. 1990; 89(2):131–140.
21. Cho JH, Tsai MJ. The role of BETA2/NeuroD1 in the development of the nervous system. *Molecular Neurobiology*. 2004; 30(1):35–47.
22. Oyama K, Sanno N, Teramoto A et al. Expression of neuro D1 in human normal pituitaries and pituitary adenomas. *Modern Pathology*. 2001; 14(9):892–899.
23. Cerf ME. Transcription factors regulating β -cell function. *European Journal of Endocrinology*. 2006; 155(5):671–679.
24. Itkin-Ansari P, Marcora E, Geron I et al. NeuroD1 in the endocrine pancreas: localization and dual function as an activator and repressor. *Developmental Dynamics*. 2005; 233(3):946–953.
25. Gu C, Stein GH, Pan N et al. Pancreatic β cells require NeuroD to achieve and maintain functional maturity. *Cell Metab*. 2010; 11(4):298–310.
26. Moin ASM, Butler AE. Alterations in beta cell identity in type 1 and type 2 diabetes. *Current Diabetes Reports*. 2019; 19:83.
27. Demirbilek H, Hatipoglu N, Gul U et al. Permanent neonatal diabetes mellitus and neurological abnormalities due to a novel homozygous missense mutation in NEUROD1. *Pediatric Diabetes*. 2018; 19(5):898–904.
28. Malecki MT, Jhala US, Antonellis A et al. Mutations in NEUROD1 are associated with the development of type 2 diabetes mellitus. *Nature Genetics*. 1999; 23(3):323–328.
29. Urakami T. Maturity-onset diabetes of the young (MODY): current perspectives on diagnosis and treatment. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2019; 12:1047–1056.
30. Mastracci TL, Wilcox CL, Arnes L et al. Nkx2.2 and Arx genetically interact to regulate pancreatic endocrine cell development and endocrine hormone expression. *Dev Biol*. 2011; 359(1):1–11.
31. Chao CS, Loomis ZL, Lee JE et al. Genetic identification of a novel NeuroD1 function in the early differentiation of islet α , PP and ϵ cells. *Dev Biol*. 2007; 312(2):523–532.
32. Salisbury RJ, Han B, Jennings RE et al. Altered phenotype of β -cells and other pancreatic cell lineages in patients with diffuse congenital hyperinsulinism in infancy caused by mutations in the ATP-sensitive K-channel. *Diabetes*. 2015; 64(9):3182–3188.
33. Doyle MJ, Sussel L. Nkx2.2 regulates β -cell function in the mature islet. *Diabetes*. 2007; 56(8):1999–2007.
34. Flanagan SE, De Franco E, Lango Allen H et al. Analysis of transcription factors key for mouse pancreatic development establishes NKX2-2 and MNX1 mutations as causes of neonatal diabetes in man. *Cell Metabolism*. 2014; 19(1):146–154.
35. Xia CQ, Zhang P, Li S et al. C-Abl inhibitor imatinib enhances insulin production by β cells: c-Abl negatively regulates insulin production via interfering with the expression of NKx2.2 and GLUT-2. *PLoS One*. 2014; 9(5):e97694.
36. Anderson KR, Torres CA, Solomon K et al. Cooperative transcriptional regulation of the essential pancreatic islet gene *NeuroD1* (*beta2*) by Nkx2.2 and neurogenin 3. *J Biol Chem*. 2009; 284(45):31236–31248.
37. Hill JT, Chao CS, Anderson KR et al. Nkx2.2 activates the ghrelin promoter in pancreatic islet cells. *Mol Endocrinol*. 2010; 24(2):381–390.
38. Karlsson O, Thor S, Norberg T et al. Insulin gene enhancer binding protein Isl-1 is a member of a novel class of proteins containing both a homeo- and a Cys-His domain. *Nature*. 1990; 344(6269):879–882.
39. Guo T, Wang W, Zhang H et al. ISL1 promotes pancreatic islet cell proliferation. *PLoS One*. 2011; 6(8):e22387.
40. Ediger BN, Du A, Liu J et al. Islet-1 is essential for pancreatic b-cell function. *Diabetes*. 2014; 63(12):4206–4217.
41. Leonard J, Serup P, Gonzalez G et al. The LIM family transcription factor Isl-1 requires cAMP response element binding protein to promote somatostatin expression in pancreatic islet cells. *Biochemistry*. 1992; 89(14):6247–6251.
42. Yang Z, Zhang Q, Lu Q et al. ISL-1 promotes pancreatic islet cell proliferation by forming an ISL-1/Set7/9/PDX-1 complex. *Cell Cycle*. 2015; 14(24):3820–3829.

43. Chen J, Fu R, Cui Y et al. LIM-homeodomain transcription factor Isl-1 mediates kisspeptin's effect on insulin secretion in mice. *Mol Endocrinol*. 2014; 28(8):1276–1290.
44. Tanizawa Y, Riggs AC, Dagogo-Jack S et al. Isolation of the human LIM/homeodomain gene islet-1 and identification of a simple sequence repeat polymorphism. *Diabetes*. 1994; 43(7):935–941.
45. Krivova YS, Barabanov VM, Proshchina AE et al. Distribution of chromogranin A in human fetal pancreas. *Bull Exp Biol Med*. 2014; 156: 865–868.
46. Portela-Gomes GM, Gayen JR, Grimelius L et al. The importance of chromogranin A in the development and function of endocrine pancreas. *Regulatory Peptides*. 2008; 151(1–3):19–25.
47. Wollam J, Mahata S, Riopel M et al. Chromogranin A regulates vesicle storage and mitochondrial dynamics to influence insulin secretion. *Cell Tissue Res*. 2017; 368(3):487–501.
48. Tatemoto K, Efendic S, Mutt V et al. Pancreastatin, a novel pancreatic peptide that inhibits insulin secretion. *Nature*. 1986; 324(6096):476–478.
49. Yasoshima H, Nakata Y, Ohkubo E et al. An autopsy case of pancreatic and ectopic nesidioblastosis *Pathology International*. 2001; 51(5):376–379.
50. Shao S, Zeng Z, Hu S. An observational analysis of insulinoma from 1 single institution. *QJM*. 2018; 111(4):237–241.
51. Portela-Gomes GM, Stridsberg M. Selective processing of chromogranin A in the different islet cells in human pancreas. *The Journal of Histochemistry & Cytochemistry*. 2001; 49(4):483–490.
52. Ege B, Dinc T, Kayilioglu SI et al. Expression of nestin and chromogranin in regeneration zones of rat pancreas. *Ann Ital Chir*. 2017; 88:76–81.
53. Moin ASM, Cory M, Choi J et al. Increased Chromogranin A-positive hormone-negative cells in chronic pancreatitis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2018; 103(6):2126–2135.
54. Ribeiro MJ, De Lonlay P, Delzescaux T et al. Characterization of hyperinsulinism in infancy assessed with PET and 18F-fluoro-L-DOPA. *J Nucl Med*. 2005; 46(4):560–566.
55. Laje P, States LJ, Zhuang H et al. Accuracy of PET/CT Scan in the diagnosis of the focal form of congenital hyperinsulinism. *J Pediatr Surg*. 2013; 48(2):388–393.
56. Zhang Y, Zheng R, Meng X et al. Pancreatic endocrine effects of dopamine receptors in human islet cells. *Pancreas*. 2015; 44(6):925–929.
57. Beaulieu JM, Espinoza S, Gainetdinov RR. Dopamine receptors - IUPHAR Review 13. *British journal of pharmacology*. 2015; 172(1):1–23.
58. Bucolo C, Leggio GM, Drago F et al. Dopamine outside the brain: The eye, cardiovascular system and endocrine pancreas. *Pharmacology & Therapeutics*. 2019; 203:107392.
59. Underland LJ, Mark ER, Katikaneni R et al. The impact of dopamine on insulin secretion in healthy controls. *Indian Journal of Critical Care Medicine*. 2018; 22(4):209–213.
60. Ste Marie L, Palmiter RD. Norepinephrine and epinephrine-deficient mice are hyperinsulinemic and have lower blood glucose. *Endocrinology*. 2003; 144(10):4427–4432.
61. Freyberg Z, Aslanoglou D, Shah R et al. Intrinsic and antipsychotic drug-induced metabolic dysfunction in schizophrenia. *Frontiers in Neuroscience*. 2017; 11:432.
62. Farino ZJ, Morgenstern TJ, Maffei A et al. New roles for dopamine D₂ and D₃ receptors in pancreatic beta cell insulin secretion *Mol Psychiatry*. 2019.
63. Garcia Barrado MJ, Iglesias Osma MC, Blanco EJ et al. Dopamine modulates insulin release and is involved in the survival of rat pancreatic beta cells. *PLoS One*. 2015; 10(4):e0123197.
64. Sakano D, Choi S, Kataoka M et al. Dopamine D2 receptor-mediated regulation of pancreatic β cell mass. *Stem cell reports*. 2016; 7(1):95–109.
65. Rorsman P, Huising MO. The somatostatin-secreting pancreatic δ -cell in health and disease. *Nat Rev Endocrinol*. 2018; 14(7):404–414.
66. Hermansen K, Lindskog S, Ahrén B. Stimulation of somatostatin secretion by 3-O-methylglucose in the perfused dog pancreas. *Int J Pancreatol*. 1996; 20(2):103–107.
67. Adriaenssens AE, Svendsen B, Lam BY et al. Transcriptomic profiling of pancreatic alpha, beta and delta cell populations identifies delta cells as a principal target for ghrelin in mouse islets. *Diabetologia*. 2016; 59(10):2156–2165.
68. Patel YC. Somatostatin and its receptor family. *Frontiers in Neuroendocrinology*. 1999; 20(3):157–198.
69. Braun M, Ramracheya R, Bengtsson M et al. Gamma-aminobutyric acid (GABA) is an autocrine excitatory transmitter in human pancreatic beta-cells. *Diabetes*. 2010; 59(7):1694–1701.
70. Briant LJB, Reinbothe TM, Spiliotis I et al. δ -cells and β -cells are electrically coupled and regulate α -cell activity via somatostatin. *J Physiol*. 2018; 596(2):197–215.
71. Braun M. The somatostatin receptor in human pancreatic β -cells. *Vitamins & Hormones*. 2014; 95:165–193.

Информация об авторах:

Перминова Анастасия Аркадьевна, аспирант, ФГБУ «НМИЦ им. В. А. Алмазова» Минздрава России.

Author information:

Perminova Anastasiia A., PhD Student, Almazov National Medical Research Centre.