

КОЛИЧЕСТВЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОПУЛЯЦИИ ЭНДОКРИНОЦИТОВ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У КРЫС ЛИНИИ SHR НА ФОНЕ РАЗВИТИЯ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ИНДУЦИРОВАННОГО ДИАБЕТА

Т.В. Абрамова, Ю.М. Колесник, Т.В. Иваненко

Запорожский государственный медицинский университет

Ключевые слова:
панкреатические островки,
артериальная гипертензия,
диабет.

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №4 (66). С.08-14.

DOI:10.24061/1727-4338.XVII.4.66.2018.181

E-mail: abramov@zsmu.pp.ua

Целью исследования - изучить параметры распределения эндокриноцитов поджелудочной железы при развитии стрептозотоцин-индуцированного сахарного диабета у гипертензивных крыс линии SHR.

Материалы и методы. Исследование проведено на 30 нормотензивных самцах крыс линии Wistar и 25 гипертензивных крысах линии SHR с нормогликемией натощак. Сахарный диабет моделировали однократным введением стрептозотоцина. Эндокриноциты поджелудочной железы выявляли иммунофлюоресцентным методом.

Результаты. Развитие диабета у нормотензивных крыс линии Wistar приводило к гипергликемии ($17,69 \pm 1,10$ ммоль/л), уменьшению на 43,9 % количества панкреатических островков в поджелудочной железе, снижению численности клеток на 82,7 % и содержания инсулина в железе на 42,9 %, увеличению численности клеток в 2 раза и нарастанию удельного содержания глюкагона в 2,7 раза. Развитие диабета у гипертензивных крыс линии SHR приводило к меньшей гипергликемии ($11,45 \pm 0,89$ ммоль/л, $P < 0,05$), в сочетании с уменьшением на 12,0 % количества панкреатических островков в поджелудочной железе, снижению численности клеток на 46,8 % и содержания инсулина в железе на 31,4 %, уменьшению количества клеток в железе на 76,0 % и нарастанию удельного содержания глюкагона на 34,7 %.

Выводы. 1. В поджелудочной железе гипертензивных крыс линии SHR плотность популяции β -эндокриноцитов в 8 раз меньше, а популяции α клеток в 2 раза выше, чем у нормотензивных крыс линии Wistar. 2. Удельное содержание инсулина в поджелудочной железе крыс линии SHR в 3 раза меньше, а содержание глюкагона в 2 раза больше, по сравнению с крысами линии Wistar. 3. Развитие диабета у крыс линии SHR приводит к меньшей редукции пула β -эндокриноцитов в железе и снижению популяции α клеток, в отличие от реакции панкреатических островков на развитие диабета у крыс линии Wistar.

Ключові слова:
панкреатичні островці,
артеріальна гіпертензія,
діабет.

Клінічна та експериментальна патологія Т.17, №4 (66). С.08-14.

КІЛЬКІСНІ ЗМІНИ ПОПУЛЯЦІЇ ЕНДОКРИНОЦИТІВ ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ У ЩУРІВ ЛІНІЇ SHR НА ФОНІ РОЗВИТКУ СТРЕПТОЗОТОЦИН-ІНДУКОВАНОГО ДІАБЕТУ

Т.В.Абрамова, Ю.М.Колесник, Т.В.Іваненко

Мета роботи - вивчити параметри розподілу ендокриноцитів підшлункової залози у процесі розвитку стрептозотоцин-індукованого цукрового діабету у гіпертензивних щурів лінії SHR.

Матеріали та методи. Дослідження проведено на 30 нормотензивних самцях щурів лінії Wistar і 25 гіпертензивних щурах лінії SHR з нормоглікемією натщесерце. Цукровий діабет моделювали одноразовим введенням стрептозотоцину. Ендокриноцити підшлункової залози визначали імунофлюоресцентним методом.

Результати. Розвиток діабету у нормотензивних щурів лінії Wistar призводив до гіперглікемії ($17,69 \pm 1,10$ ммоль/л), зменшення на 43,9 % кількості панкреатичних островців у підшлунковій залозі, зниження чисельності β -клітин на 82,7% і вмісту інсуліну в залозі на 42,9 %, збільшення чисельності α -клітин у 2 рази і наростання питомої ваги глюкагону в 2,7 рази. Розвиток діабету у гіпертензивних щурів лінії SHR призводив до меншої гіперглікемії ($11,45 \pm 0,89$ ммоль/л, $P < 0,05$), у поєднанні зі зменшенням на 12,0 % кількості панкреатичних островців у підшлунковій залозі, зниження чисельності β -клітин на 46,8 % і вмісту інсуліну в залозі на 31,4 %, зменшення кількості α -клітин у залозі на 76,0 % і наростання питомої ваги глюкагону на 34,7 %.

Висновки. 1. У підшлунковій залозі гіпертензивних щурів лінії SHR щільність популяції β -ендокриноцитів у 8 разів менша, а популяція α -клітин у 2 рази більша, ніж у нормотензивних щурів лінії Wistar. 2. Питома вага інсуліну у підшлунковій залозі щурів лінії SHR в 3 рази менша, а вміст глюкагону у 2 рази більша, порівняно зі щурами лінії Wistar. 3. Розвиток діабету у щурів лінії SHR призводить до меншої редукції пулу β -ендокриноцитів у залозі і зниження популяції α -клітин, на відміну від

Key words:

pancreatic islets,
arterial
hypertension,
diabetes
mellitus.

Clinical and
experimental
pathology. Vol.17,
№4 (66). P.08-14.

QUANTITATIVE CHANGES IN THE PANCREATIC ENDOCRINOCYTES POPULATION IN SHR RATS IN THE COURSE OF STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES

T.V.Abramova, Yu.M.Kolesnik, T.V.Ivanenko

The aim of study was to establish the distribution parameters of pancreatic endocrinocytes in the course of streptozotocin-induced diabetes mellitus in hypertensive SHR rats.

Materials and methods. The research was carried out on 30 normotensive male Wistar rats and 25 hypertensive SHR rats with fasting normoglycemia. Diabetes mellitus was modeled by a single injection of streptozotocin. Pancreatic endocrinocytes were detected by immunofluorescence method.

Results. The diabetes manifestation in normotensive Wistar rats led to hyperglycemia (17.69 ± 1.10 mmol/L), a 43.9 % decrease in the number of pancreatic islets, the decrease in β -cells number of by 82.7 % as well as the insulin content by 42.9 % in the pancreas, an increase in the number of δ cells by 2 times along with the increase in the content of glucagon by 2.7 times. The diabetic hypertensive SHR rats demonstrated less hyperglycemia (11.45 ± 0.89 mmol/L, $P < 0.05$), combined with the 12.0 % decrease in the number of pancreatic islets, decrease in β -cells number by 46.8 % and the insulin content in the gland by 31.4 %, the decrease in the number of δ cells in the pancreas by 76.0 % and the increase in the content of glucagon by 34.7 %.

Conclusions. 1. The density of the β -endocrinocytes population in the pancreas of hypertensive SHR rats is 8 times less, but the δ -cell population is 2 times higher as compared with the normotensive Wistar rats. 2. The insulin content is 3 times less, and the glucagon content is 2 times higher in the pancreas of SHR rats as compared with Wistar rats. 3. The development of diabetes in SHR rats leads to less reduction in the number of β -endocrinocytes in the pancreas and a decrease in the δ -cell population, in contrast to the pancreatic islet response to diabetes in Wistar rats.

Вступлення

Гипертензивна хвороба (ГБ) є однією з найбільш поширених причин ранньої захворюваності та смертності у всьому світі. В США ГБ є однією з найбільш поширених хронічних захворювань, частота захворюваності якого коливається від 29 % у дорослого населення до 64,9 % у людей старше 60 років [1]. При цьому відомо, що тривала та стійка артеріальна гіпертензія може призводити до необоротних морфологічних змін у підшлунковій залозі, знижувати її функціональну активність та сприяти розвитку цукрового діабету 2 типу (СД2Т) [2]. Середньостатистична поширеність СД2Т серед населення збільшилася з 4,7 % в 1980 році до 8,5 % в 2014 році, і в даний час наближається до 11,8 % [3]. При цьому серед кардіологічної групи пацієнтів, основу яких складають хворі на ГБ, супутній СД2Т становить від 20 % (в США) до 30 % (в Італії) [3]. Сполучення ГБ та СД2Т у пацієнтів характеризується як метаболічний синдром, посилюючий клінічну тяжкість течення окремих захворювань та погіршуючий прогноз для життя [4]. Показано, що наявність СД2Т сприяє прогресуючому збільшенню жорсткості великих та малих артерій у пацієнтів з ГБ, зменшенню ефективності протяженості артеріальних судин та підвищенню пульсового тиску [5]. При дослідженні щурів лінії SHR з спадковою артеріальною гіпертензією встановлено, що приблизно у 2/3 особей рівень глікемії натощак не перевищує 5,5 ммоль/л [6]. Тем не менше, у цих тварин

виявляються ознаки порушення цитоархітектури панкреатичних островців з зменшенням густоти популяції β -кліток [7, 8] та зростанням кількості кліток у підшлунковій залозі [9]. Раніше в експерименті було показано, що порушення цитоархітектури ендокриноцитів панкреатичних островців у дорослих щурів, перенесених хронічний пренатальний стрес, знижує їх резистентність до β -цитотоксичного дії стрептозоточіну [10].

Цель работы

Изучить параметры распределения эндокриноцитов поджелудочной железы при развитии стрептозоточин-индуцированного сахарного диабета у гипертензивных крыс линии SHR.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 30 нормотензивных самцах крыс линии Wistar и 25 гипертензивных крысах линии SHR с нормогликемией натощак (табл. 1).

Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении без ограничения доступа к воде и пище. Исследования проводились в соответствии с требованиями международных принципов Европейской конвенции (Страсбург, 1985). Сахарный диабет (СД) моделировали однократным внутривентральным введением стрептозоточіну (SIGMA Chemical, США) в дозе 50 мг/кг, растворенной в 0,5 мл 0,1 М цитратного буфера (рН=4,5). Через 3 недели у животных определяли концентрацию глюкозы в крови с помощью глюкометра GlucoCard-II (Япония), и измеря-

Характеристика экспериментальных животных (M±m)

Экспериментальные группы	Масса, г	сАД, мм рт. ст.	Концентрация глюкозы, ммоль/л
Крысы линии Wistar ⁽¹⁾ , n=10	232±7 ^{2,3}	105,0±1,1 ^{3,4}	3,94±0,09 ^{2,3,4}
Крысы линии Wistar с диабетом ⁽²⁾ , n=20	201±7 ^{1,3,4}	108,0±1,5 ^{3,4}	17,69±1,10 ^{1,3,4}
Крысы линии SHR ⁽³⁾ , n=10	305±6 ^{1,2,4}	155,7±0,9 ^{1,2,4}	4,73±0,10 ^{1,2,4}
Крысы линии SHR с диабетом ⁽⁴⁾ , n=15	246±7 ^{2,3}	142,5±0,9 ^{1,2,3}	11,45±0,89 ^{1,2,3}

Примечание. Здесь и далее в таблицах: ^{1, 2, 3, 4} – достоверность отличий P<0,05 к показателям экспериментальных групп животных.

ли систолическое артериальное давление (сАД) с помощью системы неинвазивного контроля давления ВР-2000 (Visitech Systems, США).

Поджелудочную железу извлекали после декапитации экспериментальных животных под тиопенталовым наркозом (50 мг/кг), фиксировали в жидкости Буэна (20 часов) и после стандартной гистологической обработки заливали в парапласт (MkCormick, США). Серийные гистологические срезы поджелудочной железы толщиной 5 мкм депарафинировали и демаскировали в цитратном буферном растворе (рН=9,0) в РТ-модуле (Thermo Scientific, США). Гормоны панкреатических островков (инсулин, глюкагон, соматостатин) выявляли иммунофлюоресцентным методом с помощью антител производства Santa Cruz Biotechnology (США). Первичные антитела инкубировали в разведении 1:200 (влажная камера, T= +4°C, 24 часа), вторичные антитела, конъюгированными с FITC, инкубировали в разведении 1:64 (влажная камера, T= +37°C, 45 мин.). Отмытые в фосфатном буфере срезы заключали в смесь глицерин/фосфатный буфер (9:1). Контроль специфичности связывания антител проводили аналогичным образом, за исключением инкубации с первичными антителами. Изучение иммунофлюоресцентной реакции проводили на флюоресцентном микроскопе AxioImager-M2 (Carl Zeiss, Германия), оснащённого камерой AxioCam-5HRm (Carl Zeiss, Германия), с применением высокоэmissionsонного светофильтра 38NE

(λ_{ex} =470/40 нм, λ_{em} =525/50 нм) (Carl Zeiss, Германия). Количественный анализ иммунофлюоресцентной реакции проводили с помощью системы цифрового анализа изображения AxioVision-4.8.2 (Carl Zeiss, Германия). Исследовали не менее 5 см² суммарной площади срезов поджелудочной железы у каждого животного. На единицу площади среза железы измеряли количество островков, содержащих α -, β - и δ - клетки, удельное количество эндокриноцитов каждого вида, а также удельное содержание глюкагона, инсулина и соматостатина в поджелудочной железе (в условных единицах флюоресценции - ЕИФ).

Экспериментальные данные обрабатывали пакетом программ для статистического анализа EXCEL 2003 (Microsoft Corp.) с интегрированной программной надстройкой AtteStat. Достоверность различий между экспериментальными группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента, считая различия достоверными при P<0,05.

Результаты и их обсуждение

Развитие экспериментального СД у нормотензивных крыс линии Wistar приводило к гипергликемии (17,69±1,10 ммоль/л), уменьшению на 43,9 % количества панкреатических островков в поджелудочной железе, снижению численности β -клеток на 82,7 % и содержания инсулина в железе на 42,9 % (табл. 2). Дан-

Таблица 2

Распределение β -клеток на 1 см² площади среза поджелудочной железы у экспериментальных животных (M±m)

Экспериментальные группы	Количество островков с β -клетками	Количество β -клеток	Содержание инсулина, ЕиФ
Крысы линии Wistar ⁽¹⁾	231±3 ^{2,3,4}	6738±174 ^{2,3,4}	4243±4 ^{2,3,4}
Крысы линии Wistar с диабетом ⁽²⁾	132±1 ^{1,3,4}	1166±11 ^{1,3,4}	2423±3 ^{1,3,4}
Крысы линии SHR ⁽³⁾	112±1 ^{1,2,4}	833±8 ^{1,2,4}	1538±1 ^{1,2,4}
Крысы линии SHR с диабетом ⁽⁴⁾	99±2 ^{1,2,3}	443±8 ^{1,2,3}	1055±1 ^{1,2,3}

ные показатели были статистически выше, чем у контрольных гипертензивных крыс линии SHR, несмотря на нормогликемические показатели последних (4,73±0,10

ммоль/л).

Развитие СД у крыс линии SHR приводило к гипергликемии меньшей степени выраженности, чем у крыс

линии Wistar, $-11,45 \pm 0,89$ ммоль/л ($P < 0,05$), в сочетании уменьшением на 12 % количества панкреатических островков в поджелудочной железе, снижению численности α -клеток на 46,8 % и содержания инсулина в железе на 31,4 %.

Количество α -клеток в поджелудочной железе у крыс линии Wistar было в 6 раз меньше, чем β -клеток, также как и в меньшем количестве встречались островки с α -эндокриноцитами (табл. 3). Развитие СД у этих животных приводило к повышению численности α -клеток в железе практически в 2 раза с нарастанием удельного содержания глюкагона в 2,7 раза. Следует отметить, что при СД количество панкреатических островков, содержащих α -клетки, увеличивалось практически в 2 раза.

У контрольных крыс линии SHR количество α -эн-

докриноцитов в поджелудочной железе было на 85,7 % больше, а удельное содержание глюкагона в 2 раза выше, чем у нормотензивных крыс линии Wistar. Развитие СД у крыс линии SHR также, как и у крыс линии Wistar, приводило к увеличению численности панкреатических островков, содержащих α -клетки (на 46,7 %), и нарастанию удельного содержания глюкагона (на 34,7 %), однако плотность α -эндокриноцитов в железе уменьшалась на 76 % (табл. 3).

Численность δ -клеток в поджелудочной железе у крыс линии Wistar составляло 1,14 % от количества β -клеток, и 7,3% от численности α -клеток, а количество островков, содержащих δ -эндокриноциты, составляло 16,5 % от общей численности островков в железе (табл. 4). Развитие СД у крыс линии Wistar приводило к повышению численности островков, содержащих δ -клетки,

Таблица 3

Распределение α -клеток на 1 см² площади среза поджелудочной железы у экспериментальных животных (M \pm m)

Экспериментальные группы	Количество островков с α -клетками	Количество α -клеток	Содержание глюкагона, ЕиФ
Крысы линии Wistar (1)	53 \pm 1 ^{2,3,4}	1051 \pm 23 ^{2,3,4}	4428 \pm 30 ^{2,3,4}
Крысы линии Wistar с диабетом (2)	96 \pm 1 ^{1,3,4}	2026 \pm 30 ^{1,3,4}	12017 \pm 30 ^{1,3}
Крысы линии SHR (3)	59 \pm 1 ^{1,2,4}	1951 \pm 50 ^{1,2}	8959 \pm 39 ^{1,2,4}
Крысы линии SHR с диабетом	68 \pm 2 ^{1,2,3}	468 \pm 3 ^{1,2,3}	12068 \pm 43 ^{1,3}

Таблица 4

Распределение δ -клеток на 1 см² площади среза поджелудочной железы у экспериментальных животных (M \pm m)

Экспериментальные группы	Количество островков с δ -клетками	Количество δ -клеток	Содержание соматостатина, ЕиФ
Крысы линии Wistar (1)	38 \pm 1 ^{2,3,4}	77 \pm 2 ^{2,3,4}	2,57 \pm 0,03 ^{2,3,4}
Крысы линии Wistar с диабетом (2)	58 \pm 1 ^{1,3,4}	139 \pm 3 ^{1,3,4}	21,46 \pm 1,68 ^{1,3,4}
Крысы линии SHR (3)	36 \pm 1 ^{1,2,4}	90 \pm 1 ^{1,2}	1,87 \pm 0,02 ^{1,2,4}
Крысы линии SHR с диабетом (4)	30 \pm 1 ^{1,2,3}	94 \pm 3 ^{1,2}	2,02 \pm 0,02 ^{1,2,3}

на 55,2 % и плотности δ -эндокриноцитов на 82 %. При этом удельное содержание соматостатина в поджелудочной железе увеличивалось в 8,3 раза.

В поджелудочной железе контрольных крыс линии SHR количество островков, содержащих δ -клетки, было на 3,2 % меньше ($P < 0,05$), чем у нормотензивных крыс линии Wistar, однако численность δ -эндокриноцитов была на 17,9 % выше. При этом удельное содержание глюкагона составляло 72,7 % от величины данного показателя крыс линии Wistar. Развитие СД у крыс линии SHR приводило к уменьшению количества панкреатических островков, содержащих δ -клетки, на 17 %, и незначительному, на 8 % ($P < 0,05$), нарастанию удельного содержания соматостатина в железе. При этом плотность δ -эндокриноцитов в железе не изменялась.

Анализируя полученные данные, следует обратить внимание на то, что по сравнению с нормотензивными крысами линии Wistar у гипертензивных крыс линии SHR плотность панкреатических островков в поджелудочной железе была почти в 2 раза меньше, численность β -клеток - в 8 раз меньше, и содержание инсулина - в 2,5 раза ниже. В противоположность этому, состояние глюкагон-синтезирующей системы островков характеризовалось более высокими функциональными показателями: численность α -клеток и удельное содержание глюкагона были в 2 раза выше, чем у крыс линии Wistar. Если у крыс линии Wistar встречаемость панкреатических островков с β -клетками была в 4,5 раза меньше, чем численность островков с α -клетками, то у крыс линии SHR α -эндокриноциты выявлялись в

каждом втором островке. Существенные различия в цитоархитектонике панкреатических островков нормо- и гипертензивных крыс отражались в численности соотношения эндокриноцитов различных типов в поджелудочной железе (табл. 5).

Очевидным фактом является то, что формирование наследственной гипертензии у крыс линии SHR сопровождается редукцией пула β -эндокриноцитов и абсолютное преобладание численности α -эндокриноцитов. Данное обстоятельство может быть обусловлено изменением симпатической иннервации [11] и нарушением микроциркуляции в панкреатических остро-

вах [12], как проявлениям общей нервной дисрегуляции при артериальной гипертензии [13]. С одной стороны, это может приводить к торможению пролиферации β -клеток [14] и снижению их общей массы в поджелудочной железе, а с другой стороны, симпатическая иннервация может выступать сильным стимулятором секреции глюкагона в поджелудочной железе [15, 16]. Другой возможный механизм изменения профиля эндокриноцитов у крыс линии SHR может быть обусловлен нарушением модуляции транскрипционного фактора NeuroD1/B2, реализующего стратегию дифференцировки эмбриональных эндокриноцитов в

Таблица 5

Соотношение удельной численности эндокриноцитов различных типов в поджелудочной железе у экспериментальных животных

Экспериментальные группы	$\beta / \alpha / \delta$	β / α	α / δ
Крысы линии Wistar	88 : 14 : 1	7 : 1	14 : 1
Крысы линии Wistar с диабетом	9 : 15 : 1	5 : 1	14 : 1
Крысы линии SHR	9 : 22 : 1	1 : 2	22 : 1
Крысы линии SHR с диабетом	5 : 5 : 1	1 : 1	5 : 1

отдельные линии α - и β -клеток [17], а также редукцией синтеза мРНК к ключевым регуляторам дифференцировки β -эндокриноцитов - Nkx6.1, Pdx1 [18]. Нельзя исключить возможность более активной экспрессии гена глюкагона в эмбриональных эндокриноцитах у крыс линии SHR со стороны транскрипционных факторов Vtn-4 [19], Arx [20], Pax6, Foxa1 и Foxa2 [21]. В результате в поджелудочной железе крыс линии SHR формируются такие условия пролиферации и дифференцировки эндокриноцитов, которые приводят к преобладанию α -клеточного фенотипа у взрослых особей.

Результатом трансформации эндокринного профиля в поджелудочной железе у крыс линии SHR является несколько иная реакция гипертензивных животных на развитие стрептозотоцин-индуцированного диабета. Так, 3-недельное развитие диабета приводит к 2-кратному уменьшению пула β -клеток и снижению удельного содержания инсулина в железе на 30 %, а не 6-кратному снижению численности эндокриноцитов и 2-кратному уменьшению содержания инсулина, как это отмечается у крыс линии Wistar. Отличается также реакция популяции α -эндокриноцитов на развитие диабета у крыс линии SHR, что выражается 4-кратной редукцией пула α -клеток в отличие от 2-кратного повышения численности глюкагон-синтезирующих эндокриноцитов у крыс линии Wistar. Это может объяснить менее интенсивное нарастание уровня гликемии у гипертензивных крыс при формировании диабета.

Выводы

1. В поджелудочной железе гипертензивных крыс линии SHR плотность популяции β -эндокриноцитов в 8 раз меньше, а популяция α -клеток в 2 раза выше, чем у нормотензивных крыс линии Wistar.

2. Удельное содержание инсулина в поджелудочной железе крыс линии SHR в 3 раза меньше, а содержание

глюкагона в 2 раза больше, по сравнению с крысами линии Wistar.

3. Развитие диабета у крыс линии SHR приводит к меньшей редукции пула β -эндокриноцитов в железе и снижению популяции α -клеток, в отличие от реакции панкреатических островков на развитие диабета у крыс линии Wistar.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в изучении экспрессии молекулярных маркеров пролиферации и дифференцировки эндокриноцитов в поджелудочной железе у гипертензивных крыс линии SHR.

Конфликт интересов отсутствует.

Список литературы

1. Yoon SS, Fryar CD, Carroll MD. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011-2014. NCHS Data Brief. 2015;220:1-8.
2. Cruickshank AH, Benbow EW. Pathology of the pancreas. 2nd ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 1995. 341 p.
3. Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. Eur J Heart Fail. 2018;20(5):853-72. doi: 10.1002/ejhf.1170
4. Roglic G, Unwin N. Mortality attributable to diabetes: Estimates for the year 2010. Diabetes Res Clin Practice. 2010;87(1): 15-9. doi: 10.1016/j.diabres.2009.10.006
5. Smulyan H, Lieber A, Safar ME. Hypertension, diabetes type II, and their association: role of arterial stiffness. Am J Hypertension. 2016;29(1):5-13. doi: 10.1093/ajh/hpv107
6. Gancheva OV, Kolesnyk YuM, Abramova TV, Samoylenko NYu, Abramov AV. Metabolic disturbances in hypertensive rats. Клінічна фармація. 2013;17(4):56-8.
7. Abramova TV. The distribution of the islets of Langerhans in pancreas of euglycemic spontaneously hypertensive rats. Патологія. 2016;1:19-21. doi: https://doi.org/10.14739/2310-1237.2016.1.72359
8. Abramova TV, Kolesnyk YuM. The features of beta-cells Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №4 (66)

- organization in the pancreas of spontaneously hypertensive rat (SHR). *Патологія*. 2016;3:4-8. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2016.3.86931>
- 9.Абрамова ТВ, Колесник ЮМ. Особенности организации популяции альфа-клеток в поджелудочной железе у крыс со спонтанной гипертензией (SHR). *Патологія*. 2017;2:124-8. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2017.2.109249>
- 10.Абрамов АВ, Колесник ЮМ. Влияние пренатального стресса на реактивность и резистентность бета-эндокриноцитов поджелудочной железы у взрослых крыс. *Запорожский медицинский журнал*. 2005;3:16-8.
- 11.Cabrera-Vásquez S, Navarro-Tableros V, Sánchez-Soto C, Gutiérrez-Ospina G, Hiriart M. Remodelling sympathetic innervation in rat pancreatic islets ontogeny. *BMC Dev Biol [Internet]*. 2009[cited 2018 Oct 21];9:34. Available from: <https://bmcdevbiol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-213X-9-34> doi: 10.1186/1471-213X-9-34
- 12.Iwase M, Sandler S, Carlsson P, Hellerstrom C, Jansson L. The pancreatic islets in spontaneously hypertensive rats: islet blood flow and insulin production. *Europ J Endocrinology*. 2001; 144(2):169-78.
- 13.Zemanciková A, Török J. Comparison of cardiovascular characteristics in normotensive and hypertensive rat strains. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2015;59(4):361-8.
14. Nekrep N, Wang J, Miyatsuka T, German MS. Signals from the neural crest regulate beta-cell mass in the pancreas. *Development*. 2008;135(12):2151-60. doi: 10.1242/dev.015859
- 15.Ahrén B, Veith RC, Taborsky GJ Jr. Sympathetic nerve stimulation versus pancreatic norepinephrine infusion in the dog: 1) Effects on basal release of insulin and glucagon. *Endocrinology*. 1987;121(1):323-31. doi: 10.1210/endo-121-1-323
- 16.Taborsky GJ Jr. The physiology of glucagon. *J Diabetes Sci Technology*. 2010;4(6):1338-44. doi: 10.1177/193229681000400607
- 17.Naya FJ, Huang HP, Qiu Y, Mutoh H, DeMayo FJ, Leiter AB, et al. Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/NeuroD-deficient mice. *Genes Dev*. 1997;11(18):2323-34. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.11.18.2323>
- 18.Kjorholt C, Akerfeldt M, Biden T, Laybutt D. Chronic hyperglycemia, independent of plasma lipid levels, is sufficient for the loss of cell differentiation and secretory function in the db/db mouse model of diabetes. *Diabetes*. 2005;54(9):2755-63. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.9.2755>
- 19.Hussain MA, Miller CP, Habener JF. Brn-4 transcription factor expression targeted to the early developing mouse pancreas induces ectopic glucagon gene expression in insulin-producing beta cells. *J Biol Chem*. 2002;277(18):16028-32. doi: 10.1074/jbc.M107124200
- 20.Unger RH, Cherrington AD. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *J Clin Invest*. 2012;122(1):4-12. doi: 10.1172/JCI60016
- 21.Gosmain Y, Masson M, Philippe J. Glucagon: The renewal of an old hormone in the pathophysiology of diabetes. *J Diabetes*. 2013;5(2):102-9. doi: 10.1111/1753-0407.12022
- 2010;87(1):15-9. doi: 10.1016/j.diabetes.2009.10.006
- 5.Smulyan H, Lieber A, Safar ME. Hypertension, diabetes type II, and their association: role of arterial stiffness. *Am J Hypertension*. 2016;29(1):5-13. doi: 10.1093/ajh/hpv107
- 6.Gancheva OV, Kolesnyk YuM, Abramova TV, Samoylenko NYu, Abramov AV. Metabolic disturbances in hypertensive rats. *Klinichna farmatsiia*. 2013;17(4):56-8.
- 7.Abramova TV. The distribution of the islets of Langerhans in pancreas of euglycemic spontaneously hypertensive rats. *Pathologia*. 2016;1:19-21. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2016.1.72359>
- 8.Abramova TV, Kolesnyk YuM. The features of beta-cells organization in the pancreas of spontaneously hypertensive rat (SHR). *Pathologia*. 2016;3:4-8. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2016.3.86931>
- 9.Abramova TV, Kolesnyk YuM. Osobennosti organizatsii populatsii al'fa-kletok v podzheludochnoy zheleze u krysov spontannoy gipertenziy (SHR) [Features of the organization of the population of alpha cells in the pancreas in rats with spontaneous hypertension (SHR)]. *Pathologia*. 2017;2:124-8. doi: <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2017.2.109249> (in Russian).
- 10.Abramov AV, Kolesnyk YuM. Vliyaniye prenatal'nogo stressa na reaktivnost' i rezistentnost' beta-endokrinotsitov podzheludochnoy zhelezy u vzroslykh krysov [The effect of prenatal stress on the reactivity and resistance of beta endocrinocytes of the pancreas in adult rats]. *Zaporozhye medical journal*. 2005;3:16-8. (in Russian).
- 11.Cabrera-Vásquez S, Navarro-Tableros V, Sánchez-Soto C, Gutiérrez-Ospina G, Hiriart M. Remodelling sympathetic innervation in rat pancreatic islets ontogeny. *BMC Dev Biol [Internet]*. 2009[cited 2018 Oct 21];9:34. Available from: <https://bmcdevbiol.biomedcentral.com/track/pdf/10.1186/1471-213X-9-34> doi: 10.1186/1471-213X-9-34
- 12.Iwase M, Sandler S, Carlsson P, Hellerstrom C, Jansson L. The pancreatic islets in spontaneously hypertensive rats: islet blood flow and insulin production. *Europ J Endocrinology*. 2001; 144(2):169-78.
- 13.Zemanciková A, Török J. Comparison of cardiovascular characteristics in normotensive and hypertensive rat strains. *Indian J Physiol Pharmacol*. 2015;59(4):361-8.
14. Nekrep N, Wang J, Miyatsuka T, German MS. Signals from the neural crest regulate beta-cell mass in the pancreas. *Development*. 2008;135(12):2151-60. doi: 10.1242/dev.015859
- 15.Ahrén B, Veith RC, Taborsky GJ Jr. Sympathetic nerve stimulation versus pancreatic norepinephrine infusion in the dog: 1) Effects on basal release of insulin and glucagon. *Endocrinology*. 1987;121(1):323-31. doi: 10.1210/endo-121-1-323
- 16.Taborsky GJ Jr. The physiology of glucagon. *J Diabetes Sci Technology*. 2010;4(6):1338-44. doi: 10.1177/193229681000400607
- 17.Naya FJ, Huang HP, Qiu Y, Mutoh H, DeMayo FJ, Leiter AB, et al. Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/NeuroD-deficient mice. *Genes Dev*. 1997;11(18):2323-34. doi: <https://doi.org/10.1101/gad.11.18.2323>
- 18.Kjorholt C, Akerfeldt M, Biden T, Laybutt D. Chronic hyperglycemia, independent of plasma lipid levels, is sufficient for the loss of cell differentiation and secretory function in the db/db mouse model of diabetes. *Diabetes*. 2005;54(9):2755-63. doi: <https://doi.org/10.2337/diabetes.54.9.2755>
- 19.Hussain MA, Miller CP, Habener JF. Brn-4 transcription factor expression targeted to the early developing mouse pancreas induces ectopic glucagon gene expression in insulin-producing beta cells. *J Biol Chem*. 2002;277(18):16028-32. doi: 10.1074/jbc.M107124200
- 20.Unger RH, Cherrington AD. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *J Clin Invest*. 2012;122(1):4-12. doi: 10.1172/JCI60016
- 21.Gosmain Y, Masson M, Philippe J. Glucagon: The renewal of an old hormone in the pathophysiology of diabetes. *J Diabetes*. 2013;5(2):102-9. doi: 10.1111/1753-0407.12022

References

- 1.Yoon SS, Fryar CD, Carroll MD. Hypertension prevalence and control among adults: United States, 2011-2014. *NCHS Data Brief*. 2015;220:1-8.
- 2.Cruickshank AH, Benbow EW. *Pathology of the pancreas*. 2nd ed. Heidelberg: Springer-Verlag; 1995. 341 p.
- 3.Seferovic PM, Petrie MC, Filippatos GS, Anker SD, Rosano G, Bauersachs J, et al. Type 2 diabetes mellitus and heart failure: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(5):853-72. doi: 10.1002/ejhf.1170
- 4.Roglic G, Unwin N. Mortality attributable to diabetes: Estimates for the year 2010. *Diabetes Res Clin Practice*. 2013;5(2):102-9. doi: 10.1111/1753-0407.12022

Сведения об авторах:

Абрамова Т. В. - ассистент кафедры детских болезней ФПО ЗГМУ

Колесник Ю. М. - д.мед.н., профессор, ректор Запорожского государственного медицинского университета, заведующий
Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №4 (66)

ISSN 1727-4338

<https://www.bsmu.edu.ua>

кафедрой патологической физиологии ЗГМУ

Иваненко Т. В. - к. мед. н., доцент кафедры патологической физиологии ЗГМУ

Відомості про авторів:

Абрамова Т. В. - асистент кафедри дитячих хвороб ФПО ЗДМУ

Колесник Ю. М. - д.мед.н., професор, ректор Запорізького державного медичного університету, завідувач кафедри патологічної фізіології ЗДМУ

Иваненко Тарас Васильович - к. мед. н., доцент кафедри патологічної фізіології ЗГМУ

Information about authors:

Tetyana V. Abramova - M.D., assistant lecturer of the Department of Children Diseases FPA of ZSMU

Yuri M. Kolesnyk - M.D., Ph.D., D.Sci., professor, Rector of Zaporozhye State Medical University, Head of the Department of Pathological Physiology of ZSMU

Taras V. Ivanenko - M.D., Ph.D., assistant professor, Department of Pathological Physiology of ZSMU

Стаття надійшла до редакції 2.11.2018

Рецензент – проф. В.Ф. Мислицький

© Т.В.Абрамова, Ю.М.Колесник, Т.В.Иваненко, 2018
