

## Особенности организации популяции альфа-клеток в поджелудочной железе у крыс со спонтанной гипертензией (SHR)

Т. В. Абрамова, Ю. М. Колесник

Запорожский государственный медицинский университет, Украина

### Ключевые слова:

α-клетки, глюкагон, артериальная гипертензия.

Патология. – 2017. – Т. 14, № 2(40). – С. 124–128

DOI: 10.14739/2310-1237.2017.2.109249

E-mail: abramov@zsmu.pp.ua

Альфа-клетки панкреатических островков составляют вторую по численности популяцию эндокриноцитов поджелудочной железы, а синтезируемый в них глюкагон играет важную роль в регуляции гомеостаза глюкозы. При этом глюкагон-супрессивная терапия определяется как стратегически главный источник успеха лечения пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В клинической практике диабет часто ассоциирован с гипертонической болезнью в метаболическом синдроме, что и обуславливает интерес к патофизиологии α-эндокриноцитов.

**Цель работы** – изучить параметры распределения α-клеток в панкреатических островках поджелудочной железы у гипертензивных крыс линии SHR и охарактеризовать морфофункциональное состояние глюкагон-синтезирующих эндокриноцитов.

**Материалы и методы.** В гистологических срезах поджелудочной железы иммунофлуоресцентным методом выявляли глюкагон; анализировали площадь панкреатических островков, количество в них α-клеток, концентрацию в клетках иммунореактивного глюкагона, удельные показатели распределения островков, α-клеток и глюкагона на единицу площади железы. Результаты обрабатывали пакетом статистических программ, для оценки достоверности различий в группах применяли t-критерий Стьюдента и W-критерий Уилкоксона.

**Результаты.** У нормогликемических гипертензивных крыс линии SHR количество островков, содержащих глюкагон-синтезирующие α-клетки, было на 10 % больше ( $p < 0,05$ ), чем у нормотензивных крыс линии Wistar. В ткани поджелудочной железы у крыс обеих линий встречались единичные α-эндокриноциты, не формирующие отдельные островки. У крыс линии SHR в гигантских островках насчитывалось на 72 % больше α-эндокриноцитов, чем у крыс линии Wistar, а в больших островках это различие было двукратным. Соответственно, α-клетки этих островков вносили существенный вклад в более высокие показатели содержания глюкагона в поджелудочной железе гипертензивных крыс: в гигантских островках количество гормона было на 80 %, а в больших островках – в 3,6 раза выше, чем у нормотензивных крыс. В работе обсуждаются механизмы, приводящие к повышению численности α-клеток в поджелудочной железе гипертензивных крыс.

**Выводы.** Панкреатические островки нормогликемических гипертензивных крыс линии SHR характеризуются увеличением пула α-эндокриноцитов, численность которых в 1,9 раза больше, чем у нормотензивных крыс линии Wistar. У крыс линии SHR в поджелудочной железе наблюдается увеличение удельного содержания глюкагона, количество которого в 2 раза превышает показатели у нормотензивных крыс линии Wistar.

### Ключові слова:

α-клітини, глюкагон, артеріальна гіпертензія.

Патологія. – 2017. – Т. 14, № 2(40). – С. 124–128

## Особенности организации популяции альфа-клеток в поджелудочной железе у крыс со спонтанной гипертензией (SHR)

Т. В. Абрамова, Ю. М. Колесник

Альфа-клетки панкреатических островков составляют вторую по численности популяцию эндокриноцитов поджелудочной железы, а синтезируемый в них глюкагон играет важную роль в регуляции гомеостаза глюкозы. При этом глюкагон-супрессивная терапия является стратегически главным источником успеха для пациентов с сахарным диабетом 2 типа. В клинической практике диабет часто ассоциирован с гипертонической болезнью в метаболическом синдроме, что и обуславливает интерес к патофизиологии α-эндокриноцитов.

**Цель работы** – изучить параметры распределения α-клеток в панкреатических островках поджелудочной железы у гипертензивных крыс линии SHR и охарактеризовать морфофункциональный статус глюкагон-синтезирующих эндокриноцитов.

**Материалы и методы.** У гистологических срезах поджелудочной железы иммунофлуоресцентным методом выявляли глюкагон; анализировали площадь панкреатических островков, количество в них α-клеток, концентрацию в клетках иммунореактивного глюкагона, удельные показатели распределения островков, α-клеток и глюкагона на единицу площади железы. Результаты обрабатывали с помощью пакета статистических программ, для оценки достоверности различий в группах применяли t-критерий Стьюдента и W-критерий Уилкоксона.

**Результаты.** У нормогликемических гипертензивных крыс линии SHR количество островков, содержащих глюкагон-синтезирующие α-клетки, было на 10 % больше ( $p < 0,05$ ), чем у нормотензивных крыс линии Wistar. В ткани поджелудочной железы у крыс обеих линий встречались единичные α-эндокриноциты, не формирующие отдельные островки. У крыс линии SHR в гигантских островках насчитывалось на 72 % больше α-эндокриноцитов, чем у крыс линии Wistar, а в больших островках это различие было двукратным. Соответственно, α-клетки этих островков вносили существенный вклад в более высокие показатели содержания глюкагона в поджелудочной железе гипертензивных крыс: в гигантских островках количество гормона было на 80 %, а в больших островках – в 3,6 раза выше, чем у нормотензивных крыс. В работе обсуждаются механизмы, приводящие к повышению численности α-клеток в поджелудочной железе гипертензивных крыс.

**Выводы.** Панкреатические островки нормогликемических гипертензивных крыс линии SHR характеризуются увеличением пула α-эндокриноцитов, численность которых в 1,9 раза больше, чем у нормотензивных крыс линии Wistar. У крыс линии SHR в поджелудочной железе наблюдается увеличение удельного содержания глюкагона, количество которого в 2 раза превышает показатели у нормотензивных крыс линии Wistar.

## Features of the alpha-cell population organization in pancreas of spontaneously hypertensive rats (SHR)

T. V. Abramova, Yu. M. Kolesnyk

Alpha cells of pancreatic islets constitute the second largest population of pancreatic endocrinocytes, and the glucagon synthesized in them plays an important role in the regulation of glucose homeostasis. At the same time, glucagon-suppressive therapy is defined as the strategically main source of success of therapy for patients with type 2 diabetes mellitus. In clinical practice, diabetes is often associated with hypertension in the metabolic syndrome, which causes interest in the pathophysiology of  $\alpha$ -endocrinocytes.

**The aim** of the study was to investigate the distribution parameters of  $\alpha$ -cells in the pancreatic islets of SHR and to characterize the morphological and functional state of glucagon-synthesizing endocrinocytes.

**Materials and methods.** In the histological sections of the pancreas, glucagon was detected by the immunofluorescence method; the area of pancreatic islets, as well as the number of  $\alpha$ -cells in them, the concentration of immunoreactive glucagon in these cells, the specific indices of the distribution of islets,  $\alpha$ -cells and glucagon per unit area of the gland. The results were processed with a package of statistical programs, to assess the reliability of the differences in the groups, the Student's t-test and the Wilcoxon W-test were used.

**Results.** In normoglycemic SHR, the number of islets containing glucagon-synthesizing  $\alpha$ -cells was 10 % more ( $p < 0.05$ ) than in normotensive Wistar rats. In the pancreatic tissue, single  $\alpha$ -endocrine cells were found in rats of both lines, not forming separate islets. In giant islets of SHR there were 72 % more  $\alpha$ -endocrine cells than in Wistar rats, and in large islets this difference was twofold. Accordingly,  $\alpha$ -cells of these islets contributed significantly to higher glucagon levels in the pancreas of hypertensive rats: in giant islets, the amount of the hormone was 80 %, and in large islets – 3.6 times higher than in normotensive rats. In this paper we discuss the mechanisms that lead to an increase in the number of  $\alpha$ -cells in the pancreas of hypertensive rats.

**Conclusions.** Pancreatic islets of normoglycemic SHR are characterized by an increase in the  $\alpha$ -endocrinocyte pool, which number is 1.9 times greater than in normotensive Wistar rats. In SHR in the pancreas, an increase in the specific glucagon content is observed, one's amount is 2 times higher than that of normotensive rats of the Wistar line.

Альфа-клетки панкреатических островков составляют вторую по численности (15–20 %) после инсулин-синтезирующих  $\beta$ -клеток популяцию эндокриноцитов поджелудочной железы [1,2]. Синтезирующийся в  $\alpha$ -клетках глюкагон играет важную роль в регуляции гомеостаза глюкозы, активируя в печени глюконеогенез и повышая тем самым уровень гликемии. Более чем 40 лет назад Unger и Orci [3], предложив бигормональную гипотезу патогенеза сахарного диабета, рассматривали инсулин и глюкагон как ключевые и равнозначные регуляторы гомеостаза глюкозы. В настоящее время всё больше исследователей, в том числе и сам R. H. Unger, склоняются к глюкагоноцентрической теории патогенеза диабета [4], определяя глюкагон-супрессивную терапию как стратегически главный источник успеха терапии пациентов с сахарным диабетом 2 типа [4,5]. В этой связи понятен возрастающий интерес к физиологии и патофизиологии  $\alpha$ -эндокриноцитов не только в норме или при экспериментальной и клинической эндокринной патологии [6,7], но и в случае развития неэндокринных заболеваний. К последним можно отнести гипертоническую болезнь, которая патогенетически не связана с сахарным диабетом, но часто с ним ассоциирована в так называемом метаболическом синдроме. В предыдущих исследованиях нами показано, что формирование наследственной артериальной гипертензии у половозрелых крыс линии SHR сопровождается нарушением цитоархитектоники панкреатических островков, уменьшением пула  $\beta$ -эндокриноцитов и удельного содержания инсулина в поджелудочной железе [8,9]. Подобное ремоделирование инсулярного аппарата, которое происходит на фоне нарушения липидного обмена у крыс линии SHR, способствует нарушению толерантности к глюкозе [10] и может рассматриваться как фактор риска развития метаболического синдрома.

### Цель работы

Изучить параметры распределения  $\alpha$ -клеток в панкреатических островках поджелудочной железы у гипертензивных крыс линии SHR и охарактеризовать морфофункциональное состояние глюкагон-синтезирующих эндокриноцитов.

### Материалы и методы исследования

Исследование проведено на 10 нормотензивных самцах крыс линии Wistar (систолическое АД – 105,0  $\pm$  1,1 мм рт. ст.; масса животных – 232  $\pm$  7 г; уровень гликемии натощак – 3,94  $\pm$  0,09 ммоль/л) и 15 гипертензивных крысах линии SHR (систолическое АД – 155,7  $\pm$  0,9 мм рт. ст.; масса животных – 306  $\pm$  5 г) с нормогликемией натощак (4,73  $\pm$  0,10 ммоль/л). Величину АД измеряли с помощью системы неинвазивного контроля давления BP-2000 (Visitech Systems, США). Концентрацию глюкозы в крови, взятой из хвостовой вены, определяли глюкометром GlucoCard-II (Япония). Животные содержались в стандартных условиях вивария при естественном освещении без ограничения доступа к воде и пище.

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 (McCormick, США). На ротационном микротоме Microm-325 (Microm Corp., ФРГ) готовили серийные срезы поджелудочной железы толщиной 5 мкм, которые депарафинировали и демаскировали в цитратном буферном растворе (pH = 9,0) в РТ-модуле (Thermo Scientific, США). Глюкагон в поджелудочной железе выявляли иммунофлюоресцентным методом:

**Key words:**  
 $\alpha$ -cells,  
glucagon,  
hypertension.

**Pathologia**  
2017; 14 (2), 124–128

срезы инкубировали с козьими IgG к глюкагону крысы (sc-7779, Santa Cruz Biotechnology, США) в разведении 1:200 (влажная камера, T = +4 °C, 24 часа), затем с мышиными IgG к IgG козы, конъюгированными с FITC (sc-2356, Santa Cruz Biotechnology, США), в разведении 1:64 (влажная камера, T = +37 °C, 45 мин) и заключали в смесь глицерин/фосфатный буфер (9:1). Контроль специфичности связывания антител проводили аналогичным образом, за исключением инкубации с первичными антителами.

Изучение иммунофлуоресцентной реакции проводили на флуоресцентном микроскопе AxioImager-M2 (Carl Zeiss, ФРГ), оснащённом камерой AxioCam-HRm (Carl Zeiss, ФРГ), с применением высокоэмиссионного светофильтра 38HE ( $\lambda_{ex} = 470/40$  нм,  $\lambda_{em} = 525/50$  нм) (Carl Zeiss, ФРГ). Количественный анализ иммунофлуоресцентной реакции проводили с помощью системы цифрового анализа изображения AxioVision-4.8.2 (Carl Zeiss, ФРГ). Панкреатические островки классифицировали в зависимости от величины площади их поперечного сечения. Концентрацию иммунореактивного глюкагона в  $\alpha$ -клетках вычисляли как десятичный логарифм отношения интенсивности флуоресценции секреторных гранул к неспецифической флуоресценции ацинарной ткани железы и выражали в условных единицах флуоресценции ( $E_{i\alpha}$ ). Содержание глюкагона в поджелудочной железе рассчитывали как произведение концентрации глюкагона, площади иммунореактивного материала в клетке и удельного количества  $\alpha$ -клеток (с учётом представительности островков различных типов) и выражали в единицах  $E_{i\alpha}$  на 1 см<sup>2</sup> площади среза железы. Исследовали не менее 5 см<sup>2</sup> суммарной площади срезов поджелудочной железы у каждого животного.

Экспериментальные данные обрабатывали пакетом программ для статистического анализа EXCEL 2003 (Microsoft Corp.) с интегрированной программной надстройкой AtteStat [11]. Данные с непрерывным распределением представляли в виде средней величины и ошибки средней ( $M \pm m$ ), а дискретно распределённые данные (количество клеток, островков) – в виде медианы (Me) и межквартильного размаха ( $Q1 \div Q3$ ). Достоверность различий между экспериментальными группами оценивали с помощью t-критерия Стьюдента (для непрерывно распределённых и данных с нормальным распределением) и W-критерия Уилкоксона (для

дискретно распределённых данных), считая различия достоверными при  $p < 0,05$ .

## Результаты и их обсуждение

Сравнительный анализ распределения панкреатических островков в поджелудочной железе показал: количество островков, содержащих глюкагон-синтезирующие  $\alpha$ -клетки, у гипертензивных крыс линии SHR было на 10 % больше ( $p < 0,05$ ), чем у нормотензивных крыс линии Wistar (табл. 1).

При этом достоверные различия в характере распределения островков различного типа отмечались только со стороны больших островков (площадью 3500 – 7500 мкм<sup>2</sup>), количество которых в поджелудочной железе было на 65 % больше у крыс линии SHR. Примечательно, что в ткани поджелудочной железы у крыс обеих линий встречались единичные  $\alpha$ -эндокриноциты, не формирующие отдельные островки. Единичные  $\alpha$ -клетки нормотензивных крыс отличались от эндокриноцитов сформированных островков на 12–13 % меньшей площадью ( $p < 0,05$ ) с более высокой (на 13–36 %,  $p < 0,01$ ) концентрацией глюкагона в цитоплазме (табл. 2).

У гипертензивных крыс площадь единичных  $\alpha$ -клеток была также меньше, чем эндокриноцитов сформированных островков (на 20–22 %,  $p < 0,05$ ), однако и концентрация глюкагона в них была на 13–32 % ниже ( $p < 0,05$ ). В то же время, если показатели площади  $\alpha$ -клеток сформированных островков у животных обеих линий не отличались, то концентрация глюкагона в маленьких и средних островках у крыс линии SHR была меньше на 21 % и 11 % соответственно ( $p < 0,05$ ).

Следует отметить, что у гипертензивных крыс линии SHR в гигантских островках (площадью более 7500 мкм<sup>2</sup>) насчитывалось на 72 % больше  $\alpha$ -эндокриноцитов, чем у крыс линии Wistar, а в больших островках это различие было двукратным (табл. 2). Соответственно,  $\alpha$ -клетки этих островков вносили существенный вклад в более высокие показатели содержания глюкагона в поджелудочной железе гипертензивных крыс: в гигантских островках количество гормона было на 80 %, а в больших островках – в 3,6 раза выше, чем у нормотензивных крыс. При этом удельное содержание глюкагона в поджелудочной железе у

**Таблица 1.** Параметры распределения панкреатических островков, содержащих  $\alpha$ -клетки, в поджелудочной железе (на 1 см<sup>2</sup> площади среза) крыс линии Wistar (числитель) и линии SHR (знаменатель)

Тип островков	Количество островков, Me (Q1 ÷ Q3)	Количество клеток, Me (Q1 ÷ Q3)	Содержание глюкагона, $E_{i\alpha}$ , M ± m
Единичные $\alpha$ -клетки	1 (1 ÷ 3) 2 (1 ÷ 3)	1 (1 ÷ 3) 2 (1 ÷ 3)	8,6 ± 1,5 6,4 ± 0,9
Маленькие, площадью <1500 мкм <sup>2</sup>	12 (9 ÷ 17) 15 (8 ÷ 18)	107 (75 ÷ 116) 109 (68 ÷ 126)	409 ± 24 368 ± 46
Средние, площадью 1500–3500 мкм <sup>2</sup>	15 (14 ÷ 18) 12 (8 ÷ 17)	211 (141 ÷ 272) 145 (105 ÷ 188)	784 ± 45 681 ± 56
Большие, площадью 3500–7500 мкм <sup>2</sup>	9 (6 ÷ 17) 21 (19 ÷ 24)*	257 (121 ÷ 397) 766 (729 ÷ 911)*	1125 ± 54 4102 ± 118*
Гигантские, площадью >7500 мкм <sup>2</sup>	9 (9 ÷ 9) 8 (6 ÷ 16)	507 (312 ÷ 543) 639 (440 ÷ 1415)	2103 ± 148 3802 ± 132*
Всего (M ± m)	53 ± 1 59 ± 1**	1051 ± 23 1951 ± 50**	4428 ± 30 8959 ± 39*

\*: во всех таблицах указана достоверность отличий  $p < 0,05$  для t-критерия Стьюдента; #: для W-критерия Уилкоксона.

**Таблица 2.** Характеристика  $\alpha$ -клеток поджелудочной железы у крыс линии Wistar (числитель) и линии SHR (знаменатель)

Тип островков	Количество $\alpha$ -клеток в плоскости сечения островка, Ме (Q1 $\div$ Q3)	Площадь $\alpha$ -клетки, мкм <sup>2</sup> , M $\pm$ m	Концентрация глюкагона в $\alpha$ -клетке, Ме <sub>эф</sub> , M $\pm$ m
Единичные $\alpha$ -клетки	1 1	52,0 $\pm$ 2,2 46,7 $\pm$ 2,8	90,0 $\pm$ 16,7 49,9 $\pm$ 2,3
Маленькие, площадью <1500 мкм <sup>2</sup>	6 (4 $\div$ 11) 6 (4 $\div$ 9)	59,3 $\pm$ 0,7 60,6 $\pm$ 1,2	73,5 $\pm$ 3,7 58,0 $\pm$ 0,4*
Средние, площадью 1500–3500 мкм <sup>2</sup>	11 (8 $\div$ 14) 12 (8 $\div$ 20)	60,0 $\pm$ 0,5 60,0 $\pm$ 0,4	65,5 $\pm$ 2,7 58,3 $\pm$ 2,1*
Большие, площадью 3500–7500 мкм <sup>2</sup>	20 (16 $\div$ 27) 44 (37 $\div$ 52) <sup>#</sup>	60,2 $\pm$ 0,2 60,2 $\pm$ 1,0	66,2 $\pm$ 1,7 71,8 $\pm$ 3,5
Гигантские, площадью >7500 мкм <sup>2</sup>	42 (33 $\div$ 57) 75 (70 $\div$ 94) <sup>#</sup>	60,2 $\pm$ 0,6 60,0 $\pm$ 0,05	69,6 $\pm$ 2,8 73,8 $\pm$ 2,8

крыс линии SHR в 2 раза превышало аналогичный показатель крыс линии Wistar, равно как и удельный показатель численности  $\alpha$ -эндокриноцитов был в 1,9 раза больше у гипертензивных животных (табл. 1).

Таким образом, проведённые исследования показали, что, в отличие от нормотензивных крыс линии Wistar, у гипертензивных крыс линии SHR нормогликемия наблюдалась на фоне более высокого количества  $\alpha$ -эндокриноцитов и содержания глюкагона в поджелудочной железе. Полученные данные подразумевают и более высокие значения глюкагонемии у этих животных, которая сочетается, как ранее было показано [8, 10], с более высоким уровнем инсулина в крови: 10,99  $\pm$  0,37 мкМЕ/мл по сравнению с 8,61  $\pm$  0,41 мкМЕ/мл у крыс линии Wistar. Очевидно, что в данном случае у гипертензивных крыс слабо выражен или редуцирован паракринный эффект инсулина, который должен угнетать секрецию глюкагона в панкреатических островках не только в норме, но и при экзогенном введении инсулина животным с аллоксановым или стрептозототин-индуцированным сахарным диабетом [4, 12]. Увеличение пула  $\alpha$ -эндокриноцитов и синтеза глюкагона в поджелудочной железе в определённой мере объясняет ранее выявленные нами нарушения липидного обмена у крыс линии SHR [10], которые, очевидно, являются следствием усиления липолиза в условиях гиперглюкагонемии.

Вместе с тем причина, по которой у гипертензивных крыс линии SHR наблюдается увеличение пула  $\alpha$ -эндокриноцитов, остаётся не вполне понятной. Возможно, генетически детерминированное развитие гипертензии у крыс линии SHR сочетается с нарушением модуляции транскрипционного фактора NeuroD1/B2, реализующего стратегию дифференцировки эмбриональных эндокриноцитов в отдельные линии  $\alpha$ - и  $\beta$ -клеток [13], и/или более активной экспрессией гена глюкагона в эмбриональных эндокриноцитах под влиянием транскрипционных факторов Brn-4 [14] и Arx [4], что приводит к преобладанию  $\alpha$ -клеточного фенотипа в островках. В предыдущей нашей работе мы обсуждали возможные механизмы, приводящие к уменьшению пула  $\beta$ -эндокриноцитов в поджелудочной железе у гипертензивных крыс линии SHR [9]. Аналогичное уменьшение численности  $\beta$ -клеток, которое наблюдается у мышей линии db/db со 2 типом диабета, сопровождается редуциацией синтеза мРНК к ключевым регуляторам дифференцировки  $\beta$ -эндокриноцитов – Nkx6.1, NeuroD1/B2, Pdx1 [15].

В то же время снижение экспрессии гена инсулина и сопряжённых с ним транскрипционных факторов приводит к усилению экспрессии транскрипционных факторов, активирующих ген глюкагона – Pax6, Foxa1, Foxa2 [16]. Возможно, данный механизм лежит в основе увеличения пула  $\alpha$ -клеток у гипертензивных крыс линии SHR и является проявлением контравегагантной реакции на редуциацию пула  $\beta$ -клеток.

Другое возможное объяснение увеличения массы  $\alpha$ -эндокриноцитов и содержания глюкагона в поджелудочной железе у гипертензивных крыс линии SHR может быть связано с механизмами симпатической и парасимпатической иннервации панкреатических островков, играющей важную роль в индукции секреции глюкагона. Достаточно хорошо известно, что симпатическая иннервация является наиболее сильным стимулятором секреции глюкагона в поджелудочной железе [17, 18]. При этом вопрос о том, что имеет больший приоритет в обеспечении глюкагон-опосредованного контроля уровня гликемии: центральные механизмы, определяемые активностью нейронов вентромедиального ядра гипоталамуса («мозговой сенсор глюкозы») и дорсального комплекса n. vagus, или активность автономной нервной системы – до настоящего времени является предметом дискуссии [19]. В то же время нейрогенные механизмы патогенеза гипертонической болезни у человека хорошо изучены и являются одной из мишеней фармакотерапии, равно как и в экспериментальной медицине нейрогенные механизмы моделирования гипертензии у лабораторных животных используются и в настоящее время [20]. Следовательно, более высокий уровень активности симпатического отдела автономной нервной системы у гипертензивных крыс линии SHR может оказывать стимулирующий эффект на секрецию глюкагона  $\alpha$ -клетками панкреатических островков.

## Выводы

1. Панкреатические островки нормогликемических гипертензивных крыс линии SHR характеризуются увеличением пула  $\alpha$ -эндокриноцитов, численность которых в 1,9 раза больше, чем у нормотензивных крыс линии Wistar.

2. У крыс линии SHR в поджелудочной железе наблюдается увеличение удельного содержания глюкагона, количество которого в 2 раза превышает показатели у нормотензивных крыс линии Wistar.

## Список литературы

- [1] Assessment of Human Pancreatic Islet Architecture and Composition by Laser Scanning Confocal Microscopy / M. Brissova, M. Fowler, W. Nicholson, et al. // *Journal of Histochemistry, Cytochemistry*. – 2005. – Vol. 53. – №9. – P. 1087–1097.
- [2] Physiology of the pancreatic  $\alpha$ -cell and glucagon secretion: role in glucose homeostasis and diabetes / I. Quesada, E. Tuduri, C. Ripoll, A. Nadal // *Journal of Endocrinology*. – 2008. – Vol. 199. – №1. – P. 5–19.
- [3] Unger R. The essential role of glucagon in the pathogenesis of diabetes mellitus // R. Unger, L. Orci // *The Lancet*. – 1975. – Vol. 1(7897). – P. 14–16.
- [4] Unger R. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover / R. Unger, A. Cherrington // *Journal of Clinical Investigation*. – 2012. – Vol. 122. – №1. – P. 4–12.
- [5] The Alpha-Cell as Target for Type 2 Diabetes Therapy / M. Christensen, J. Bagger, T. Vilsboll, F. Knop // *The Review of Diabetic Studies*. – 2011. – Vol. 8. – №3. – P. 369–381.
- [6] Ahrén B. Glucagon – Early breakthroughs and recent discoveries / B. Ahrén // *Peptides*. – 2015. – Vol. 67. – P. 74–81.
- [7] Valverde I. An overview of glucagon research / I. Valverde // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59. – №7. – P. 1364–1366.
- [8] Abramova T. The distribution of the islets of Langerhans in pancreas of euglycemic spontaneously hypertensive rats / T. Abramova // *Патологія*. – 2016. – №1(36). – С. 19–21.
- [9] Abramova T. The features of beta-cells organization in the pancreas of spontaneously hypertensive rat (SHR) / T. Abramova, Y. Kolesnyk // *Патологія*. – 2016. – №3(38). – С. 4–8.
- [10] Metabolic disturbances in hypertensive rats / O. Gancheva, Y. Kolesnik, T. Abramova et al. // *Клінічна фармація*. – 2013. – Т. 17. – №4. – С. 56–58.
- [11] Гайдышев И.П. Решение научных и инженерных задач средствами Excel, VBA и C/C++ / И.П. Гайдышев. – СПб. : БХВ–Петербург, 2004. – 504 с.
- [12] Gromada J.  $\alpha$ -Cells of the Endocrine Pancreas: 35 Years of Research but the Enigma Remains / J. Gromada, I. Franklin, C. Wollheim // *Endocrine Reviews*. – 2007. – Vol. 28. – №1. – P. 84–116.
- [13] Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/NeuroD-deficient mice / F. Naya, H. Huang, Y. Qiu et al. // *Genes and Development*. – 1997. – №11(18). – P. 2323–2334.
- [14] Hussain M. Brn-4 Transcription Factor Expression Targeted to the Early Developing Mouse Pancreas Induces Ectopic Glucagon Gene Expression in Insulin-producing beta Cells / M. Hussain, C. P. Miller, J. F. Habener // *Journal of Biological Chemistry*. – 2002. – Vol. 277. – №18. – P. 16028–16032.
- [15] Chronic Hyperglycemia, Independent of Plasma Lipid Levels, Is Sufficient for the Loss of  $\beta$ Cell Differentiation and Secretory Function in the db/db Mouse Model of Diabetes / C. Kjørholt, M. Akerfeldt, T. Biden, D. Laybutt // *Diabetes*. – 2005. – Vol. 54. – №9. – P. 2755–2763.
- [16] Gosmain Y. Glucagon: The renewal of an old hormone in the pathophysiology of diabetes / Y. Gosmain, M. Masson, J. Philippe // *Journal of Diabetes*. – 2013. – Vol. 5. – №2. – P. 102–109.
- [17] Ahrén B. Sympathetic Nerve Stimulation Versus Pancreatic Norepinephrine Infusion in the Dog: 1) Effects on Basal Release of Insulin and Glucagon / B. Ahrén, R. Veith, G. Taborsky // *Endocrinology*. – 1987. – Vol. 121. – №1. – P. 323–331.
- [18] Taborsky G. The Physiology of Glucagon / G. Taborsky // *Journal of Diabetes Science And Technology*. – 2010. – Vol. 4. – №6. – P. 1338–1344.
- [19] Abraham M. Glucagon action in the brain / M. Abraham, T. Lam // *Diabetologia*. – 2016. – Vol. 59. – №7. – P. 1367–1371.
- [20] Animal models of hypertension: An overview / L. Lerman, A. Chade, V. Sica, C. Napoli // *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. – 2005. – Vol. 146. – №3. – P. 160–173.
- [7] Valverde, I. (2016). An overview of glucagon research. *Diabetologia*, 59(7), 1364–1366. doi: 10.1007/s00125-016-3946-z.
- [8] Abramova, T. (2016). The distribution of the islets of Langerhans in pancreas of euglycemic spontaneously hypertensive rats. *Pathologia*, 1(36), 19–21. doi: 10.14739/2310-1237.2016.1.72359.
- [9] Abramova, T., & Kolesnyk, Y. (2016). The features of beta-cells organization in the pancreas of spontaneously hypertensive rat (SHR). *Pathologia*, 3(38), 4–8. doi: 10.14739/2310-1237.2016.3.86931.
- [10] Gancheva, O., Kolesnik, Y., Abramova, T., Samoylenko, N., & Abramov, A. (2013). Metabolic disturbances in hypertensive rats. *Klinichna farmatsiia*, 17(4), 56–58.
- [11] Gajdyshev, I. (2004). *Reshenie nauchnykh i inzhenernykh zadach sredstvami Excel, VBA i C/C++ [Solving the scientific and engineer tasks using Excel, VBA u C/C++]*. Saint Petersburg: BHV-Peretburg. [in Russian].
- [12] Gromada, J., Franklin, I., & Wollheim, C. (2007).  $\alpha$ -Cells of the Endocrine Pancreas: 35 Years of Research but the Enigma Remains. *Endocrine Reviews*, 28(1), 84–116. doi: 10.1210/er.2006-0007.
- [13] Naya, F., Huang, H., Qiu, Y., Mutoh, H., DeMayo, F., Leiter, A., & Tsai, M. (1997). Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/NeuroD-deficient mice. *Genes & Development*, 11(18), 2323–2334. doi: 10.1101/gad.11.18.2323.
- [14] Hussain, M., Miller, C. P., & Habener, J. F. (2002). Brn-4 Transcription Factor Expression Targeted to the Early Developing Mouse Pancreas Induces Ectopic Glucagon Gene Expression in Insulin-producing beta Cells. *Journal of Biological Chemistry*, 277(18), 16028–16032. doi: 10.1074/jbc.M107124200.
- [15] Kjørholt, C., Akerfeldt, M., Biden, T., & Laybutt, D. (2005). Chronic Hyperglycemia, Independent of Plasma Lipid Levels, Is Sufficient for the Loss of  $\beta$ Cell Differentiation and Secretory Function in the db/db Mouse Model of Diabetes. *Diabetes*, 54(9), 2755–2763. doi: 10.2337/diabetes.54.9.2755.
- [16] Gosmain, Y., Masson, M., & Philippe, J. (2013). Glucagon: The renewal of an old hormone in the pathophysiology of diabetes. *Journal of Diabetes*, 5(2), 102–109. doi: 10.1111/1753-0407.12022.
- [17] Ahrén, B., Veith, R., & Taborsky, G. (1987). Sympathetic Nerve Stimulation Versus Pancreatic Norepinephrine Infusion in the Dog: 1) Effects on Basal Release of Insulin and Glucagon. *Endocrinology*, 121(1), 323–331. doi: 10.1210/endo-121-1-323.
- [18] Taborsky, G. (2010). The Physiology of Glucagon. *Journal of Diabetes Science And Technology*, 4(6), 1338–1344. doi: 10.1177/193229681000400607.
- [19] Abraham, M., & Lam, T. (2016). Glucagon action in the brain. *Diabetologia*, 59(7), 1367–1371. doi: 10.1007/s00125-016-3950-3.
- [20] Lerman, L., Chade, A., Sica, V., & Napoli, C. (2005). Animal models of hypertension: An overview. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*, 146(3), 160–173. doi: 10.1016/j.lab.2005.05.005.

## Сведения об авторах:

Абрамова Т. В., ассистент каф. детских болезней ФПО, Запорожский государственный медицинский университет, Украина.

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, профессор каф. патологической физиологии, ректор Запорожского государственного медицинского университета, Украина.

## Відомості про авторів:

Абрамова Т. В., асистент каф. дитячих хвороб ФПО, Запорізький державний медичний університет, Україна.  
Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології, ректор Запорізького державного медичного університету, Україна.

## Information about authors:

Abramova T. V., Assistant of the Department of Pediatrics of FPE, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.  
Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSci, Professor, Department of Pathological Physiology, Rector of Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Конфликт интересов: отсутствует.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшло до редакції / Received: 22.05.2017

Після доопрацювання / Revised: 25.05.2017

Прийнято до друку / Accepted: 01.06.2017