

Комбинированное влияние прерывистой нормобарической гипоксии и мелатонина на морфологические изменения поджелудочной железы спонтанно-гипертензивных крыс

Р. В. Янко*^{B,C,D}, М. И. Левашов^{E,F}, И. Г. Литовка^A, С. Л. Сафонов^B

Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, г. Киев

A – концепция и дизайн исследования; B – сбор данных; C – анализ и интерпретация данных; D – написание статьи; E – редактирование статьи; F – окончательное утверждение статьи

Цель работы – исследовать морфологические изменения поджелудочной железы (ПЖ) спонтанно-гипертензивных крыс после комбинированного воздействия прерывистой нормобарической гипоксии (ПНГ) и мелатонина.

Материалы и методы. Исследование проведено в весенний период на 24 спонтанно-гипертензивных крысах-самцах (линия SHR). Подопытным животным ежедневно подавали гипоксическую газовую смесь (12 % кислорода в азоте) в прерывистом режиме: 15 минут деоксигенация/15 минут реоксигенация в течение 2 часов. Этим же крысам ежедневно в 10.00 перорально вводили экзогенный мелатонин в дозе 5 мг/кг.

Продолжительность эксперимента составляла 28 суток. Из ткани ПЖ изготавливали гистологические препараты по стандартной методике. На цифровых изображениях препаратов осуществляли морфометрию с помощью компьютерной программы ImageJ.

Результаты. На основании изменений морфометрических показателей (уменьшение размеров ацинусов, экзокриноцитов, высоты эпителия) можно предположить, что совместное действие ПНГ и мелатонина снижает активность экзокринной функции ПЖ.

В эндокринной части ПЖ подопытных животных отмечали морфологические признаки ее активации: увеличивались линейные размеры островков Лангерганса, количество и плотность размещения в них эндокриноцитов.

Установленное уменьшение ширины прослоек междольковой и межацинусной соединительной ткани можно рассматривать как проявление механизма структурной адаптации, обеспечивающей облегчение транспорта кислорода и питательных веществ к паренхиматозным элементам ПЖ и выделение гормонов в кровь.

Выводы. Комбинированное воздействие прерывистой нормобарической гипоксии и мелатонина приводит к появлению морфологических признаков снижения активности экзокринной части поджелудочной железы у гипертензивных крыс. Активность эндокринной функции железы у этих животных возрастает.

Ключевые слова:
поджелудочная железа, прерывистая гипоксия, мелатонин, артериальная гипертензия.

Патология. – 2019. – Т. 16, № 2(46). – С. 195–199

DOI:
10.14739/2310-1237.2019.2.177123

***E-mail:**
biolag@ukr.net

Комбінований вплив переривчастої нормобаричної гіпоксії та мелатоніну на морфологічні зміни підшлункової залози спонтанно-гіпертензивних щурів

Р. В. Янко, М. І. Левашов, І. Г. Літовка, С. Л. Сафонов

Мета роботи – дослідити морфологічні зміни підшлункової залози (ПЗ) спонтанно-гіпертензивних тварин після комбінованого впливу переривчастої нормобаричної гіпоксії (ПНГ) і мелатоніну.

Матеріали та методи. Дослідження виконали навесні на 24 спонтанно-гіпертензивних щурах-самцях (лінія SHR). Піддослідним тваринам щодня подавали гіпоксичну газову суміш (12 % кисню в азоті) в переривчастому режимі: 15 хвилин деоксигенация/15 хвилин реоксигенация протягом 2 годин. Цим самим щурам щодня перорально вводили екзогенний мелатонін о 10.00 у дозі 5 мг/кг.

Тривалість експерименту – 28 діб. З тканини ПЗ виготовляли гістологічні препарати за стандартною методикою. На цифрових зображеннях препаратів здійснювали морфометрію за допомогою комп'ютерної програми ImageJ.

Результати. На підставі змін морфометричних показників (зменшення розмірів ацинусів, екзокриноцитів, висоти епітелію) можна припустити, що поєднана дія ПНГ і мелатоніну знижує активність екзокринної функції ПЗ.

В ендокринній частині ПЗ дослідних тварин виявили морфологічні ознаки її активації: збільшилися лінійні розміри острівців Лангерганса, кількість і щільність розміщення у них ендокриноцитів.

Встановлене зменшення ширини прошарків міжчасточкової та міжацинусної сполучної тканини можна вважати проявом механізму структурної адаптації, що забезпечує полегшення транспорту кисню та поживних речовин до паренхиматозних елементів ПЗ і виділення гормонів у кров.

Висновки. Комбінований вплив переривчастої нормобаричної гіпоксії та мелатоніну має морфологічні ознаки зниження активності екзокринної частини підшлункової залози в гіпертензивних щурів. Водночас активність ендокринної функції залози в цих тварин зростає.

Ключові слова:
підшлункова залоза, переривчаста гіпоксія, мелатонін, артеріальна гіпертензія.

Патология. – 2019. – Т. 16, № 2(46). – С. 195–199

Key words:
pancreas, hypoxia,
melatonin,
hypertension.

Pathologia
2019; 16 (2), 195–199

The combined effect of intermittent normobaric hypoxia and melatonin on the morphological changes of the spontaneously hypertensive rats pancreas

R. V. Yanko, M. I. Levashov, I. H. Litovka, S. L. Safonov

The aim of the study was to investigate the morphological changes in the pancreas of spontaneously hypertensive animals after the combined effect of intermittent normobaric hypoxia (INH) and melatonin.

Materials and methods. The study was carried out in spring on 24 spontaneously hypertensive male rats (SHR line). The experimental animals were daily given a hypoxic gas mixture (12 % oxygen in nitrogen) in an intermittent mode: 15 min deoxygenation/15 min reoxygenation for 2 hours. The same rats were daily administered orally with exogenous melatonin at 10.00 a dose of 5 mg/kg. The duration of the experiment was 28 days. Histological preparations were prepared according to a standard procedure. Morphometry of the digital images of preparations was performed using the computer program ImageJ.

Results. Based on changes in morphometric parameters (reduction in the size of acini, exocrinocytes, height of the epithelium), it can be assumed that the combined effect of INH and melatonin reduces the activity of the exocrine function of the pancreas. In the endocrine part of the pancreas of experimental animals morphological signs of its activation were noted: the linear dimensions of the Langerhans islets, the number and the density of their endocrine cells increased. Experimental animals also showed a decrease in the width of interlobular and interacinar interlayers of connective tissue, which can be considered as a manifestation of the mechanism of structural adaptation that facilitates the transport of oxygen and nutrients to the parenchymal elements of the pancreas.

Conclusions. The combined effect of intermittent normobaric hypoxia and melatonin leads to the appearance of morphological signs of a decrease in the activity of the exocrine part of the pancreas in hypertensive rats. At the same time, the activity of the endocrine gland function in these animals increased.

Гипертоническая болезнь – одно из наиболее распространенных заболеваний сердечно-сосудистой системы человека. В промышленно развитых странах до 40 % взрослого населения страдают этой патологией, а среди лиц пожилого возраста ее распространенность достигает 50–65 %. Известно, что поджелудочная железа (ПЖ) принимает опосредствованное участие (через систему калликреин-кинина) в регуляции уровня кровяного давления. С другой стороны, длительная и стойкая артериальная гипертензия (АГ) может приводить к необратимым морфологическим изменениям в ПЖ и снижать ее функциональную активность [1]. В этой связи возрастает актуальность разработки новых эффективных методов профилактики и лечения нарушений функций ПЖ у лиц, страдающих гипертонической болезнью. Полагают, что одним из таких методов может быть использование прерывистой нормобарической гипокситерапии (ПНГ) и мелатонина [2,3].

Работы, в которых исследовали комбинированное воздействие ПНГ и мелатонина на морфофункциональное состояние ПЖ, в доступной научной литературе не найдены. Большинство авторов изучали раздельное влияние этих двух факторов на функциональную активность ПЖ. Эти исследования были выполнены на разных видах экспериментальных животных, с применением различных дозировок и схем введения мелатонина, режимов подачи гипоксической газовой смеси, различной продолжительностью и сезонностью проведения экспериментов, что не позволяет дать однозначную оценку полученным результатам [3–5].

Цель работы

Исследовать морфологические изменения поджелудочной железы спонтанно-гипертензивных животных после комбинированного воздействия прерывистой нормобарической гипоксии и мелатонина.

Материалы и методы исследования

Исследование проведено в весенний период на 24 спонтанно-гипертензивных крысах-самцах (линия SHR). Возраст крыс на конец эксперимента составлял 4 месяца, масса – 270 ± 10 г. Крысы находились в унифицированных условиях на стандартном рационе питания. Артериальное давление у крыс определяли неинвазивным методом на хвостовой артерии. Все измерения проводили с помощью сфигмоманометра (S-2 SHE, ФРГ). В эксперимент брали крыс с систолическим давлением не ниже 145 мм рт. ст.

Животных разделили на 2 группы: I – контроль, II – подопытные крысы, которых подвергали совместному воздействию мелатонина и ПНГ. Для проведения ежедневных сеансов гипоксического воздействия крыс размещали в герметичной камере, в которую подавали гипоксическую газовую смесь (12 % кислорода в азоте) в прерывистом режиме (15 минут деоксигенация/15 минут реоксигенация в течение 2 часов) с помощью мембранного газоразделительного элемента. Все оставшееся время суток (22 часа) крысы дышали атмосферным воздухом. Подопытным животным также ежедневно перорально вводили экзогенный мелатонин (Unipharm Inc., США) в 10.00 в дозе 5 мг/кг. Общая продолжительность эксперимента составляла 28 суток. Крыс декапитировали под легким эфирным наркозом в соответствии с требованиями международных принципов Европейской конвенции (Страсбург, 1985).

Для морфологических и морфометрических исследований из ткани ПЖ изготавливали гистологические препараты по стандартной методике: фиксировали в жидкости Буэна, обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации и диоксане, заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином Бемера и эозином, а для выявления элементов соединительной ткани – методом ван Гизона и Массона [6]. При использовании цифровой камеры микропрепараты

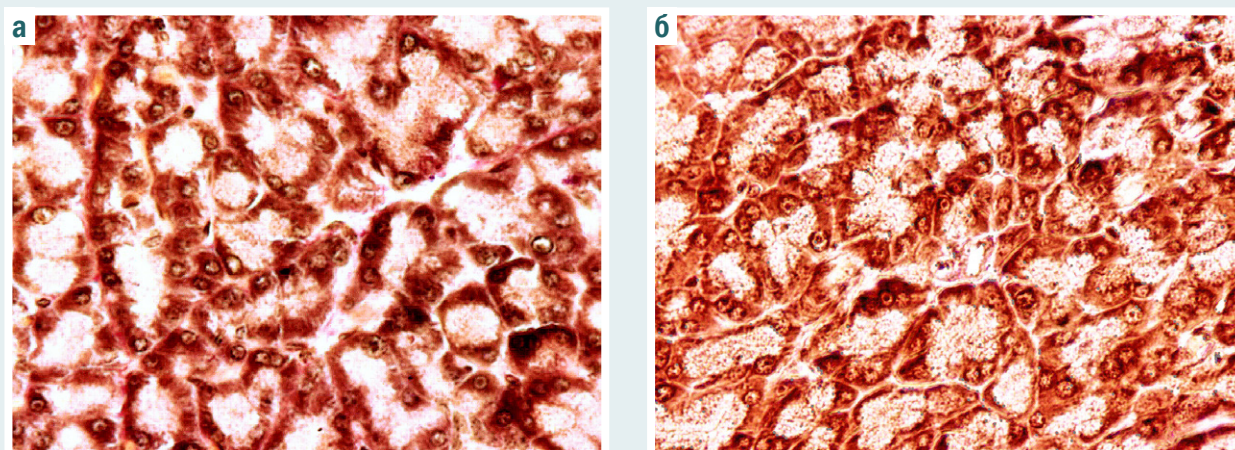


Рис. 1. Микрофотография экзокринной части поджелудочной железы контрольной (а) и подопытной (б) крысы. Окраска по ван Гизону. Ув. $\times 800$.

фотографировали на микроскопе Nikon (Япония). На цифровых изображениях препаратов осуществляли морфометрию с помощью компьютерной программы ImageJ.

На гистологических срезах ткани ПЖ проводили гистоморфометрический анализ экзо- и эндокринной части органа. В экзокринной части железы измеряли диаметр и площадь поперечного сечения ацинусов, высоту и площадь экзокриноцитов, их ядер и цитоплазмы, подсчитывали количество ядрышек в ядрах экзокриноцитов и среднее количество клеток в ацинусе. В эндокринной части железы подсчитывали среднее количество панкреатических островков на единицу площади (500 мкм^2) и количество экзокриноцитов, измеряли площадь и диаметр поперечного сечения островков, а также определяли плотность размещения клеток. Количество экзокриноцитов считали на один островок. Плотность размещения экзокриноцитов определяли по формуле: $p = N / S$, где N – количество экзокриноцитов в островке (штук), S – площадь островка (мкм^2). Для определения состояния соединительнотканых элементов в железе измеряли ширину прослоек междольковой и межацинусной соединительной ткани.

Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью программного обеспечения Statistica 6.0 for Windows и программы Microsoft Excel 2010. Достоверность различий между контрольной и подопытной группами оценивали по t -критерию Стьюдента после предварительной проверки на нормальность распределения. Различия считали достоверными при значении $p < 0,05$.

Результаты

Форма ацинусов ткани ПЖ подопытных крыс была довольно разнообразной: округлой, овальной, продолговато-удлиненной. Цитоплазма экзокриноцитов имела хорошо выраженную зернистость, особенно по направлению к апикальному полюсу. Ядро размещалось у основания и содержало ядрышки (рис. 1).

Таблица 1. Гистоморфометрические показатели экзокринной части поджелудочной железы ($n = 12$, $M \pm m$)

| Показатели | Контроль | Гипоксия + мелатонин |
|--|-------------------|----------------------|
| Диаметр ацинуса, мкм | $32,40 \pm 0,63$ | $28,80 \pm 0,56^*$ |
| Площадь ацинуса, мкм^2 | $974,0 \pm 41,7$ | $754,0 \pm 11,8^*$ |
| Высота эпителия ацинуса, мкм | $12,90 \pm 0,42$ | $11,10 \pm 0,36^*$ |
| Площадь, мкм^2 : | | |
| – экзокриноцита | $122,30 \pm 9,28$ | $92,20 \pm 5,05^*$ |
| – ядра | $19,5 \pm 1,8$ | $14,70 \pm 0,83^*$ |
| – цитоплазмы | $102,80 \pm 7,64$ | $77,5 \pm 4,4^*$ |
| Ядерно-цитоплазматическое соотношение | $0,190 \pm 0,006$ | $0,19 \pm 0,01$ |
| Количество экзокриноцитов в ацинусе, шт. | $8,80 \pm 0,38$ | $8,10 \pm 0,17$ |
| Количество ядрышек в ядре экзокриноцита, шт. | $1,40 \pm 0,05$ | $1,77 \pm 0,02^*$ |
| Ядрышко-ядерное соотношение | $0,072 \pm 0,007$ | $0,120 \pm 0,006^*$ |
| Ширина соединительной ткани, мкм: | | |
| – междольковая | $2,48 \pm 0,34$ | $1,72 \pm 0,09^*$ |
| – межацинусная | $0,90 \pm 0,04$ | $0,66 \pm 0,02^*$ |

*: $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контролем.

Таблица 2. Гистоморфометрические показатели эндокринной части поджелудочной железы ($n = 12$, $M \pm m$)

| Островки Лангерганса | Контроль | Гипоксия + мелатонин |
|--|---------------------|-----------------------|
| Количество (на 500 мкм^2), шт. | $1,15 \pm 0,15$ | $1,17 \pm 0,23$ |
| Площадь, мкм^2 | 8602 ± 181 | 8991 ± 194 |
| Диаметр, мкм | $76,10 \pm 8,56$ | $89,00 \pm 2,17^*$ |
| Количество экзокриноцитов в островке, шт. | $70,80 \pm 4,97$ | $90,9 \pm 7,3^*$ |
| Плотность размещения экзокриноцитов, шт./ мкм^2 | $0,0080 \pm 0,0008$ | $0,0100 \pm 0,0009^*$ |

*: $p < 0,05$ – достоверность различий по сравнению с контролем.

Сочетанное воздействие ПНГ и мелатонина приводило к уменьшению размеров как самих ацинусов ПЖ, так и размещенных в них экзокриноцитов. Средний диаметр и площадь ацинусов, а также высота их эпителия у подопытных крыс были меньше, чем у контрольных животных на 11 %, 23 % и 14 % ($p < 0,05$) соответственно. Общее количество экзокриноцитов в ацинусах имело также отчетливо выраженную тенденцию к снижению. Площадь экзокриноцитов, их ядер и цитоплазмы у подопытных животных была достоверно меньше, чем у контрольных на 24 %, 25 %

и 25 % соответственно. Однако количество ядрышек в ядрах экзокриноцитов и показатель ядрышко-ядерного соотношения были больше, чем в контроле на 26 % и 67 % ($p < 0,05$) соответственно (табл. 1).

Характер изменений гистоморфометрических показателей эндокринной части поджелудочной железы крыс после воздействия ПНГ и мелатонина имел противоположную направленность. Островки Лангерганса у подопытных крыс были разного размера и формы. Их средний диаметр на 17 % больше ($p < 0,05$), чем у контрольных. Количество и плотность размещения экзокриноцитов в островках также достоверно больше на 28 % и 25 % соответственно (табл. 2).

После сочетанного воздействия ПНГ и мелатонина установлено достоверное уменьшение ширины прослоек междольковой и межацинусной соединительной ткани на 31 % и 27 % соответственно по сравнению с контролем (табл. 1). Это может свидетельствовать об относительном уменьшении площади стромы и количества соединительнотканых элементов в ПЖ подопытных крыс.

Обсуждение

Полученные данные свидетельствуют, что 28-суточное сочетанное воздействие ПНГ и мелатонина оказывает различный эффект на морфофункциональное состояние экзо- и эндокринной части ПЖ спонтанно-гипертензивных крыс. Характер изменений большинства гистоморфометрических показателей (снижение размеров ацинусов, экзокриноцитов, высоты эпителия) позволяет предположить, что сочетанное воздействие этих факторов имеет тормозящее влияние на экзокринную функцию ПЖ. В эндокринной части ПЖ подопытных животных отмечали морфологические признаки ее активации: увеличивались линейные размеры островков Лангерганса, количество и плотность размещения в них экзокриноцитов.

Ранее проведены гистоморфометрические исследования ПЖ крыс линии SHR такого же возраста после раздельного воздействия ПНГ и мелатонина в весенний период. Установлено, что 28-суточное воздействие ПНГ приводило к снижению активности экзокринной части ПЖ. Об этом свидетельствовало достоверное уменьшение размеров ацинусов, экзокриноцитов, высоты эпителия ацинусов. После введения мелатонина наблюдали незначительное повышение активности экзокринной части железы. Активность эндокринной части ПЖ как после воздействия ПНГ, так и после введения мелатонина имела признаки возрастания: увеличивались размеры и количество островков Лангерганса, а также количество размещенных в них экзокриноцитов. Ширина прослоек соединительной ткани уменьшалась независимо от характера действующего фактора [7,8].

В других экспериментах изучили влияние сочетанного воздействия ПНГ и мелатонина на морфологические изменения ПЖ нормотензивных крыс линии Вистар. Показано, что при таком воздействии у этих крыс появляются признаки повышения активности экзо- и эндокринной функции ПЖ.

Данные научной литературы о влиянии ПНГ на морфофункциональное состояние ПЖ малочисленны. Большинство работ посвящено исследованию воздействия гипоксических газовых смесей на эндокринную часть железы. Показано, что адаптация к прерывистой гипоксии оказывает благоприятное влияние на углеводный обмен у крыс, что проявилось в снижении уровня глюкозы, увеличении уровня инсулина в крови, возрастании площади панкреатических островков и количества в них β -клеток, ингибировании разрушения островков и образовании новых β -клеток в ацинозной ткани [9,10].

В исследованиях ряда авторов показано: мелатонин активирует пролиферацию β -клеток, способствует образованию новых островков и повышению уровня инсулина в крови [11]. Однако другие исследователи рассматривают мелатонин как ингибитор синтеза и высвобождения инсулина [12]. Показано также, что введение мелатонина (в дозе 3 мг/кг и 5 мг/кг) способствует снижению артериального давления у лиц, страдающих сахарным диабетом и гипертонической болезнью [3].

Выводы

1. Сочетанное воздействие прерывистой нормобарической гипоксии и мелатонина приводит к изменению морфометрических показателей как экзокринной, так и эндокринной части ПЖ. Уменьшение размеров ацинусов, экзокриноцитов и высоты эпителия может свидетельствовать о снижении активности экзокринной функции ПЖ. В эндокринной части железы подопытных животных отмечали морфологические признаки ее активации: увеличивались линейные размеры островков Лангерганса, количество и плотность размещения в них экзокриноцитов.

2. Уменьшение ширины прослоек междольковой и межацинусной соединительной ткани после сочетанного воздействия ПНГ и мелатонина можно рассматривать как проявление механизма структурной адаптации, обеспечивающей облегчение транспорта кислорода к паренхиматозным элементам железы и улучшение условий для протекания процессов метаболизма и проникновения гормонов через гистогематический барьер в кровь.

3. Результаты исследования представляют практический интерес при использовании курса прерывистой нормобарической гипокситерапии и препарата мелатонина для повышения активности эндокринной функции ПЖ у людей, страдающих сахарным диабетом и гипертонической болезнью.

Перспективы дальнейших исследований заключаются в необходимости накопления новых данных о возрастных особенностях морфологических и функциональных изменений состояния поджелудочной железы гипертензивных животных при сочетанном воздействии прерывистой гипоксии и мелатонина, подбора оптимальных режимов воздействия гипоксических газовых смесей и дозы экзогенного мелатонина и т.д.

Конфликт интересов: отсутствует.

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

Надійшла до редакції / Received: 12.09.2018

Після доопрацювання / Revised: 15.11.2018

Прийнято до друку / Accepted: 17.04.2019

Сведения об авторах:

Янко Р. В., канд. биол. наук, старший научный сотрудник, Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, г. Киев.

ORCID ID: 0000-0002-0397-7517

Левашов М. И., д-р мед. наук, зав. отделом клинической физиологии соединительной ткани, Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, г. Киев.

ORCID ID: 0000-0003-1354-2047

Литовка И. Г., д-р биол. наук, ведущий научный сотрудник, Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, г. Киев.

ORCID ID: 0000-0001-9163-3572

Сафонов С. Л., ведущий инженер, Институт физиологии имени А. А. Богомольца НАН Украины, г. Киев.

Відомості про авторів:

Янко Р. В., канд. биол. наук, старший науковий співробітник, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ.

Левашов М. І., д-р мед. наук, зав. відділу клінічної фізіології сполучної тканини, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ.

Литовка І. Г., д-р біол. наук, провідний науковий співробітник, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ.

Сафонов С. Л., провідний інженер, Інститут фізіології імені О. О. Богомольця НАН України, м. Київ.

Information about authors:

Yanko R. V., PhD (Biol), Senior Researcher, Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine, Kyiv.

Levashov M. I., MD, PhD, DSc, Senior Researcher, Head of the Department of Clinical Physiology of Connective Tissue, Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine, Kyiv.

Litovka I. H., PhD, DSc (Biol), Senior Researcher, Leading Researcher, Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine, Kyiv.

Safonov S. L., Leading Engineer, Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine, Kyiv.

Список литературы

- [1] Cruickshank A. H., Benbow E. W. Pathology of the pancreas. Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag, 1995.
- [2] Березовский В. А. Природная и инструментальная оротерапия. Донецк: Заславский А.Ю., 2012. 306 с.
- [3] The effect of melatonin on circadian blood pressure in patients with type 2 diabetes and essential hypertension / M. Mozdżan et al. *Arch Med Sci.* 2014. Vol. 10. Issue 4. P. 669–75. doi: 10.5114/aoms.2014.44858
- [4] Effects of different periods of hypoxic training on glucose metabolism and insulin sensitivity / T. Morishima et al. *Clin Physiol Funct Imaging.* 2015. Vol. 35. Issue 2. P. 104–09. doi: 10.1111/cpf.12133
- [5] Oxygen: a master regulator of pancreatic development? / C. A. Fraker et al. *Biol Cell.* 2009. Vol. 101. Issue 8. P. 431–40. doi: 10.1042/BC20080178
- [6] Журавлева С. А. Гистология. Практикум. Минск: Высшая школа, 2013. 320 с.
- [7] Янко Р. В., Плотникова Л. Н., Чака Е. Г. Влияние прерывистой нормобарической гипоксии на морфофункциональное состояние поджелудочной железы спонтанно-гипертензивных крыс. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії.* 2017. Т. 17. Вип. 4(60). Ч. 1. С. 68–71.
- [8] Реакція підшлункової залози спонтанно-гіпертензивних щурів на дію екзогенного мелатоніну у весняний та осінній періоди року / Р. В. Янко та ін. *Вісник Дніпропетровського університету. Біологія, медицина.* 2016. Т. 7. №2. С. 90–95. doi: 10.15421/021616
- [9] Pancreatic β cell proliferation by intermittent hypoxia via up-regulation of Reg family genes and HGF gene / H. Ota et al. *Life Sci.* 2013. Vol. 93. Issue 18–19. P. 664–72. doi: 10.1016/j.lfs.2013.09.001
- [10] Особливості експресії білків BCL-2, P53 та проліферативної активності в панкреатичних острівцях під впливом переривчастої гіпоксії за умов експерименту / Ю. М. Колесник та ін. *Вісник морфології.* 2014. Т. 20. №2. С. 366–369.

- [11] Кушнір Ю., Давиденко І. Вплив мелатоніну на стан острівців Лангерганса підшлункової залози в алоксандіабетичних щурів. *Світ медицини та біології.* 2009. №4. С. 31–35.
- [12] Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion / V. Lyssenko et al. *Nat Genet.* 2009. Vol. 41. Issue 1. P. 82–8. doi: 10.1038/ng.288

References

- [1] Cruickshank A. H., & Benbow E. W. (1995). *Pathology of the pancreas.* Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: Springer-Verlag.
- [2] Березовский, В. А. (2012). *Природная и инструментальная оротерапия [Natural and instrumental orotherapy].* Doneck. [in Russian].
- [3] Mozdżan, M., Mozdżan, M., Chalubiński, M., Wojdan, K. & Broncel, M., (2014). The effect of melatonin on circadian blood pressure in patients with type 2 diabetes and essential hypertension. *Arch Med Sci.*, 10(4), 669–75. doi: 10.5114/aoms.2014.44858
- [4] Morishima, T., Hasegawa, Y., Sasaki, H., Kurihara, T., Hamaoka, T., & Goto K. (2015). Effects of different periods of hypoxic training on glucose metabolism and insulin sensitivity. *Clin Physiol Funct Imaging.* 35(2), 104–9. doi: 10.1111/cpf.12133
- [5] Fraker, C. A., Ricordi, C., Inverardi, L., & Domínguez-Bendala, J. (2009). Oxygen: a master regulator of pancreatic development? *Biol Cell.*, 101(8), 431–40. doi: 10.1042/BC20080178
- [6] Zhuravleva, S. A. (2013). *Gistologiya. Praktikum [Histology. Workshop].* Minsk: Vyshejschaya shkola. [in Russian].
- [7] Yanko, R. V., Plotnikova, L. N., & Chaka, E. G. (2017). Vliyanie preryvistoy normobaricheskoj gipoksii na morfofunkcional'noe sostoyanie podzheludochnoj zhelezy spontanno-gipertenzivnykh kryis [Effect of intermittent normobaric hypoxia on morphofunctional state of pancreas in spontaneously hypertensive rats]. *Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrain'skoi medychnoi stomatolohichnoi akademii.* 17, 4(60), 1, 68–71. [in Russian].
- [8] Yanko, R., Berezovsky, V., Levashov, M., Plotnikova, L., & Chaka, O. (2016). Reaktsiia pidshlunkovoi zalozy spontanno-gipertenzivnykh shhuriv na diu ekzohennoho melatoninu u vesnianyi ta osinnii periody roku [Pancreatic response of spontaneously hypertensive rats to the exogenous administration of melatonin in the spring and autumn]. *Visnyk Dnipropetrovskoho universytetu. Biolohiia, medytsyna.* 7(2), 90–95. [in Ukrainian]. doi: 10.15421/021616
- [9] Ota, H., Itaya-Hironaka, A., Yamauchi, A., Sakuramoto-Tsushima, S., Miyaoka, T., Fujimura, T., et al. (2013). Pancreatic β cell proliferation by intermittent hypoxia via up-regulation of Reg family genes and HGF gene. *Life Sci.*, 93(18–19), 664–72. doi: 10.1016/j.lfs.2013.09.001
- [10] Kolesnyk, Y. M., Abramov, A. V., Ivanenko, T. V., & Zhulinskyi, V. O. (2014). Osoblyvosti ekspresii bilkiv BCL-2, P53 ta proliferativnoi aktivnosti v pankreatychnykh ostrivtsiakh pid vplyvom prereryvchastoi gipoksii za umov eksperymentu [The features of expression of BCL-2 and P53 proteins and proliferative activity in pancreatic islets under the influence of intermittent hypoxia in experimental conditions]. *Visnyk morfologii.* 20(2), 366–69. [in Ukrainian].
- [11] Kushnir, A. Yu., & Davydenko, I. S., (2009). Vplyv melatoninu na stan ostrivtsiv Langergansa pidshlunkovoi zalozy v aloksandiabetichnykh shhuriv [Influence of melatonin on condition of the langergans isles of the pancreas in alloxandibabetic rats]. *Svit medytsyny ta biolohii.* 4, 31–35. [in Ukrainian].
- [12] Lyssenko, V., Nagorny, C. L., Erdos, M. R., Wierup, N., Jonsson, A., Spégel, P., et al. (2009). Common variant in MTNR1B associated with increased risk of type 2 diabetes and impaired early insulin secretion. *Nat Genet.*, 41(1), 82–8. doi: 10.1038/ng.288