

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
ЗАПОРІЗЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

АБРАМОВА ТЕТЯНА ВІКТОРІВНА



УДК: 616.37-018.1:616.379-008.64]-092.9

**РЕМОДЕЛЮВАННЯ ЕНДОКРИННОГО АПАРАТУ  
ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ  
ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ У НОРМО- ТА ГІПЕРТЕНЗИВНИХ ЩУРІВ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

Автореферат дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

Запоріжжя – 2020

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України.

**Науковий керівник:**

Заслужений діяч науки і техніки України, доктор медичних наук, професор **Колесник Юрій Михайлович**, ректор, Запорізький державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри патологічної фізіології.

**Офіційні опоненти:**

доктор медичних наук, професор **Хара Марія Романівна**, професор кафедри патологічної фізіології ДВНЗ «Тернопільський національний медичний університет ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України».

доктор медичних наук, професор **Костенко Віталій Олександрович**, завідувач кафедри патологічної фізіології ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія» (м. Полтава).

Захист відбудеться «22» жовтня 2020 р. об 11<sup>00</sup> годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 17.600.04 при Запорізькому державному медичному університеті МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Запорізького державного медичного університету МОЗ України (69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26).

Автореферат розісланий «17» серпня 2020 р.

Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
к.мед.н., доцент



Т.В. Іваненко

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Обґрунтування вибору теми дослідження.** У світі артеріальну гіпертензію діагностовано у більш ніж у 970 мільйонів осіб, а до 2025 року прогнозується зростання числа хворих до 1,56 мільярда чоловік [Mills K.T. et al., 2016]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я відсоток світового населення, у якого зареєстровані цифри, які перевищують 140 мм рт. ст. для систолічного і / або 90 мм рт. ст. для діастолічного артеріального тиску, зріс з 15 % в 1975 році до 35 % в 2015 році [Mills K.T. et al., 2016]. Гіпертонічна хвороба «молодіє», і через її ускладнення щорічно помирає понад 17 мільйонів чоловік віком до 60 років [Davy K.P., Hall J.E., 2004; Allender S. et al., 2008; Deedwania P., 2011; Mills K.T. et al., 2016]. За даними офіційної статистики МОЗ в Україні приблизно 32 % дорослого населення країни страждає на гіпертонічну хворобу. Більш того, за останній час спостерігається стійке зростання поширеності гіпертонічної хвороби більш ніж в два рази у порівнянні з 1998 роком і на 170 % - у порівнянні з 2000 роком [Mugo M.N. et al., 2007; Горбась І.М. та ін., 2010].

За даними Міжнародної федерації діабету [Int. Diabetes Federation, 2017] та Всесвітньої організації охорони здоров'я [ВООЗ, 2018] в світі нараховується близько чотирьохсот мільйонів хворих на цукровий діабет. За останні 10 років він став причиною смерті більшої кількості людей, ніж за всі роки війн разом узятих [ВООЗ, 2018]. У період з 1980 до 2014 року чисельність хворих на цукровий діабет у світі збільшилась з 4,7 % до 8,6 % населення [Cheung B.M.Y., Li C., 2012; Seferovic P.M. et al., 2018]. До теперішнього часу чисельність хворих на гіпертонічну хворобу та цукровий діабет в Україні не набагато відрізняється від середніх світових показників. Однак, незважаючи на те, що для гіпертонічної хвороби та цукрового діабету характерні різні етіологія та патогенез, для обох нозологій характерна коморбідна патогенність, що найбільш яскраво проявляється у пацієнтів з метаболічним синдромом [Mills K.T. et al., 2016; Seferovic P.M. et al., 2018].

Відомо, що тривалий перебіг гіпертонічної хвороби призводить до хронічного порушення центрального і периферичного кровообігу, і, як наслідок, до порушення мікроциркуляції в різних органах. Не виключено, що підшлункова залоза, включаючи її ендокринні панкреатичні острівці, може бути ще одним органом-мішенню ураження при гіпертонічній хворобі. Панкреатичні бета-клітини відповідальні за продукцію, перш за все, інсуліну, який необхідний організму для підтримки гомеостазу глюкози, і порушення кровообігу в підшлунковій залозі при артеріальній гіпертензії може негативно впливати на механізми регенерації бета-клітин [Kelly C. et al., 2011; Avrahami D., Kaestner K.H. et al., 2012; Da Silva X.G., 2018], на кількість інсуліну, який ними секретується, і, таким чином, сприяти порушенню метаболізму глюкози в організмі і розвитку діабету.

Показано, що артеріальна гіпертензія більш ніж в 3 рази частіше зустрічається у хворих на цукровий діабет у порівнянні з недіабетичними пацієнтами [Ohishi M., 2018; Strain WD, Paldanius P.M., 2018]. Наявність у

хворого артеріальної гіпертензії та цукрового діабету відразу переводить його до групи високого і дуже високого ризику серцево-судинних ускладнень [Allender S. et al., 2008; Petrie J.R. et al., 2018; Yamazaki D. et al., 2018]. Якщо співставити офіційну медичну статистику, то можна помітити той факт, що для обох нозологічних форм захворюваність серед населення в Україні відрізняється в 4,5 рази (32 % для гіпертонічної хвороби і 7,1 % для цукрового діабету), а смертність від цих захворювань різниться всього лише на 30 % (0,55 % для гіпертонічної хвороби і 0,38 % для цукрового діабету) [Писарук А.В. и др., 2014; Дудник С., 2015]. Цей факт підкреслює коморбідність патогенності поєднання гіпертонічної хвороби та цукрового діабету і закономірно ставить питання про можливість формування дисфункції панкреатичних острівців при артеріальній гіпертензії.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України «Закономірності формування метаболічних порушень, нейроендокринного та вегетативного дисбалансів в патогенезі експериментальної артеріальної гіпертензії різного генезу», 2014-2016 рр. (№ державної реєстрації 0114U000966), «Роль пептидгвічних структур гіпоталамусу та стовбуру мозку в патогенезі артеріальної гіпертензії», 2017–2019 рр. (№ державної реєстрації 0117U0002579), та науково-дослідної роботи Навчального медико-лабораторного центру Запорізького державного медичного університету МОЗ України «Механізми реакції органів з різним регенераторним потенціалом на ушкодження», 2016-2019 рр. (№ держреєстрації 0116U005352).

**Мета дослідження:** Встановити морфофункціональні особливості ремоделювання ендокриноцитів панкреатичних острівців у нормотензивних щурів лінії Wistar та спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR при розвитку експериментального цукрового діабету.

**Завдання дослідження:**

1. Вивчити функціональний стан інсулін-, глюкагон- і соматостатин-синтезуючих ендокриноцитів у щурів лінії Wistar в нормі.
2. Вивчити функціональний стан інсулін-, глюкагон- і соматостатин-синтезуючих ендокриноцитів у щурів лінії SHR зі сформованою артеріальною гіпертензією.
3. Вивчити показники синтезу білкових регуляторів апоптозу Bcl2 і p53 в панкреатичних острівцях у щурів лінії Wistar та гіпертензивних щурів лінії SHR в нормі.
4. Вивчити вплив стрептозотоцин-індукованого цукрового діабету на функціональний стан ендокриноцитів в підшлунковій залозі, а також показники синтезу білкових регуляторів апоптозу Bcl2 і p53 у нормотензивних щурів лінії Wistar та гіпертензивних щурів лінії SHR.
5. Встановити закономірності змін морфофункціонального стану ендокриноцитів панкреатичних острівців при формуванні артеріальної гіпертензії та розвитку стрептозотоцин-індукованого діабету в експерименті.

*Об'єкт дослідження:* механізми ремоделювання панкреатичних ostrivciv за умов розвитку артеріальної гіпертензії у щурів лінії SHR та за умов розвитку експериментального цукрового діабету.

*Предмет дослідження:* функціональний стан альфа-, бета-, дельта-ендокриноцитів підшлункової залози, рівень експресії білків Bcl2 і p53 у нормотензивних щурів лінії Wistar та гіпертензивних щурів лінії SHR та на тлі розвитку експериментального цукрового діабету.

*Методи дослідження:* патофізіологічні, біохімічні, морфометричні, денситометричні, імунофлюоресцентні; статистичний аналіз результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше, на підставі комплексного кількісного імунофлюоресцентного аналізу серійних зрізів підшлункової залози, отримані нові дані про характер ендокринної організації панкреатичних ostrivciv у спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR. Встановлено кількісні критерії розподілу у підшлунковій залозі панкреатичних ostrivciv різної величини, описані кількісні параметри чисельності окремих видів ендокриноцитів, концентрації в них ostrivcivих гормонів і їх умісту в підшлунковій залозі.

Уперше встановлено, що у гіпертензивних щурів лінії SHR з нормоглікемією натще спостерігається зміна глікемічного профілю за діабетичним типом в тесті толерантності до глюкози, ремоделювання інсулярного апарату підшлункової залози зі зниженням кількості панкреатичних ostrivciv у 2 рази і зменшенням чисельності бета-клітин у 8 разів у порівнянні з нормотензивними щурами лінії Wistar. При цьому гіпертензивні щури лінії SHR на відміну від нормотензивних щурів лінії Wistar характеризуються на 27 % вищою концентрацією інсуліна в крові з індексом НОМА, що перевищує 3,0.

Уперше встановлено, що у щурів лінії SHR панкреатичні ostrivci характеризуються 2-кратним збільшенням пулу альфа-ендокриноцитів і 2-кратним зростанням питомого вмісту глюкагону в підшлунковій залозі (у порівнянні з нормотензивними щурами лінії Wistar). Показано, що чисельність дельта ендокриноцитів в підшлунковій залозі щурів лінії SHR на 18 % вища, ніж у нормотензивних щурів лінії Wistar, однак питомий вміст соматостатину становить тільки 73 % від величини даного показника у щурів лінії Wistar.

Уперше доведено, що в ендокриноцитах панкреатичних ostrivciv щурів лінії SHR у 2 рази знижуються показники імунореактивності до антиапоптотичного білка Bcl2, а відносний вміст самого білка у 3 рази нижчий, ніж у щурів лінії Wistar. При цьому відносно показників експресії проапоптотичного білка p53 в ендокриноцитах істотних відмінностей між нормо-і гіпертензивними щурами не спостерігається.

Уперше проведено вивчення реактивності ендокриноцитів підшлункової залози гіпертензивних щурів лінії SHR до дії бета-цитотоксичного антибіотика стрептозотоцину. При цьому встановлено, що розвиток стрептозотоцинового діабету у щурів лінії SHR призводить до підвищення концентрації глюкози в крові у 2,4 рази, виснаження пулу бета-ендокриноцитів, зниження питомого

вмісту синтезованого в підшлунковій залозі інсуліну на 30 % на тлі підвищення питомого вмісту глюкагону в 1,5 рази, зниження концентрації імунореактивного інсуліну в периферичній крові на 43 %. Подібні зміни супроводжуються зменшенням експресії антиапоптотичного білка Bcl2 і зростанням концентрації проапоптотичного білка p53 в ендокриноцитах.

**Практичне значення одержаних результатів.** Робота є фундаментальним дослідженням. Її результати розширюють наукові уявлення про патогенетичні особливості ремоделювання ендокринного апарату підшлункової залози у гіпертензивних щурів лінії SHR. Кількісні методи оцінки чисельності популяції окремих видів ендокриноцитів, концентрації синтезованих ними інсуліну, глюкагону і соматостатину, оцінка ступеня експресії антиапоптотичних і проапоптотичних білків, відкривають можливості для прогнозування ендокринного резерву підшлункової залози в умовах функціональних навантажень і формування клінічної або експериментальної патології.

Нові теоретичні положення дисертації використовуються в навчальному процесі на кафедрі патологічної фізіології Буковинського державного медичного університету МОЗ України, кафедрі загальної та клінічної патофізіології ім. В.В. Підвисоцького Одеського національного медичного університету МОЗ України, кафедрі патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету МОЗ України, кафедрі патологічної фізіології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

**Особистий внесок дисертанта.** Дисертаційна робота є самостійно виконаним дослідженням автора, науковим керівником визначені тема і складена програма дослідження. Дисертант особисто виконав патентно-інформаційний пошук і аналіз літератури, а також патофізіологічні, біохімічні, морфометричні, денситометричні, імунофлюоресцентні дослідження матеріалу; провів статистичний аналіз отриманих даних, систематизував та інтерпретував отримані результати; написав всі розділи дисертації; сформулював висновки.

**Апробація результатів дисертації** відбулась на засіданні кафедр патологічної фізіології, нормальної фізіології, анатомії людини, патологічної анатомії і судової медицини, лабораторної діагностики, мікробіології, вірусології та імунології, фармакології та медичної рецептури Запорізького державного медичного університету МОЗ України 02.06.2020 р.

Основні положення роботи були представлені та обговорені на: VI науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів» (Тернопіль, 2013); науково-практичній конференції «Сучасні проблеми біологічної хімії» (Харків, 2013); науково-практичній конференції «Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології (14-ті Данилевські читання)» (Харків, 2015); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю «Актуальні проблеми сучасної патоморфології та патофізіології» (Запоріжжя, 2015); VIII науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2015); VII Національному з'їзді

патофізіологів України «Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції» (Харків, 2016); науковій конференції, присвяченій 120-річчю від дня народження та 40-річчю від дня смерті акад. М.М. Сиротініна (Київ, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції з міжнародною участю, присвяченій 105-річчю від дня народження професора Я.Д. Кіршенבלата «Фізіологія і патологія нейроімуноендокринної регуляції» (Чернівці, 2017); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених «Медична наука в практику охорони здоров'я» (Полтава, 2017); VII Пленумі Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичній конференції, присвяченій 110-річчю з дня народження члена-кореспондента АМН СРСР, професора М.Н. Зайка «Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики» (Полтава, 2018); XX з'їзді Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка (Київ, 2019); II науково-практичній internet-конференції з міжнародною участю «Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція» (Харків, 2019).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 18 наукових праць: 9 статей у наукових фахових виданнях України, серед яких 5 статей у журналах, які індексуються міжнародними наукометричними базами та 9 тез в матеріалах міжнародних і Всеукраїнських науково-практичних конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 167 сторінках машинопису і складається зі вступу, огляду літератури, матеріалів і методів дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 33 рисунками та 23 таблицями. Список літератури містить 265 джерел (49 кирилицею та 216 латиницею).

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи дослідження.** Дослідження проведено на статевозрілих самцях щурів віком 5-6 місяців: 30 щурах лінії Wistar і 47 щурах лінії SHR. Тварин утримували у стандартних умовах віварію. Усі експерименти здійснювалися в суворій відповідності з національними «Спільними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001), які узгоджуються з директивою Ради 2010/63EU Європейського парламенту і Ради від 22 вересня 2010 року з захисту тварин, що використовують для наукових цілей (Council Directive 2010/63EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes). Комісією з питань біоетики Запорізького державного медичного університету МОЗ України (протокол № 5 від 12.03.2020 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено.

У всіх експериментальних тварин після 16-годинного позбавлення їжі визначали вагу і забирали кров з хвостової вени для вимірювання концентрації

глюкози і інсуліну. Артеріальний тиск визначали за допомогою системи неінвазивного контролю тиску BP-2000 (Visitech Systems, США) без використання наркозу. Вимірювання артеріального тиску у кожної тварини проводили тричі з 5-хвилинним інтервалом і усередненням результатів. Концентрацію глюкози визначали за допомогою глюкометра GlucoCard-II (ARKRAY Inc., Японія). Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом з використанням набору Rat Insulin ELISA (80-INSRT-E01, ALPCO, США). У частині щурів лінії Wistar і SHR (по 7 тварин) проводили тест толерантності до глюкози шляхом внутрішньочеревного введення розчину глюкози в дозі 2 г/кг ваги тварини. У частині щурів лінії Wistar і SHR (по 15 тварин) проводили моделювання цукрового діабету однократним внутрішньочеревним уведенням стрептозоточину (SIGMA Chemical, США) в дозі 50 мг/кг ваги і спостереженням впродовж 28 діб. Для отримання гістологічного матеріалу тварин декапітували під наркозом (етамінал натрію 40 мг/кг внутрішньоочередно), підшлункову залозу вилучали і після стандартної гістологічної обробки заливали у парапластові блоки, з котрих отримували серійні 5-мікронні зрізи всієї підшлункової залози.

*Для проведення імунофлюоресцентної реакції* серійні зрізи депарафінували, регідрували та інкубували (волога камера,  $T=+4^{\circ}\text{C}$ , 24 години) з первинними антитілами (Santa Cruz Biotechnology, США) до інсуліну (клон Н-98), глюкагону (клон С-18), соматостатину (клон G-10) щурів. білка Bcl-2 (клон С-2) і білка p53 (клон С-11). В якості вторинних антитіл використовували m-IgGк BP, кон'юговані з FITC або з Texas Red (Santa Cruz Biotechnology).

*Якісний і кількісний аналіз імунофлюоресцентної реакції* здійснювали на мікроскопі AxioImager-M2 зі світлофільтрами 38HE і 43HE та камерою AxioCam-HRm (Carl Zeiss, Німеччина) і засобами програмного пакету цифрового аналізу зображення AxioVision-4.8.2 (Carl Zeiss, Німеччина, ліцензія № 3005339). Панкреатичні острівці (ПО) класифікували в залежності від величини площі їх поперечного перетину. У ПО обчислювали кількість клітин, площу ендокриноцитів, концентрацію і питомий вміст гормонів в клітинах, сумарний вміст гормону в площі перетину підшлункової залози в умовних одиницях флуоресценції ( $O_{1\Phi}$ ). Досліджували не менше 5  $\text{cm}^2$  сумарної площі зрізів підшлункової залози кожної тварини.

*Статистична обробка отриманих результатів* проводилась за допомогою програмного пакета EXCEL 2003 (Microsoft Corp.) з інтегрованою програмною надбудовою AtteStat і за допомогою статистичного пакету «STATISTICA» (StatSoft Inc., США, ліцензія № AXXR712D833214FAN5).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Встановлено, що у щурів лінії SHR показники систолічного артеріального тиску були на 48 % більшими ( $155,7\pm 0,9$  мм рт. ст.), ніж у щурів лінії Wistar ( $105,0\pm 1,1$  мм рт. ст.). Разом з тим, концентрація глюкози й інсуліну в крові у нормоглікемічних щурів лінії SHR була на 20 % і 27,7 %, відповідно, більшою, ніж у щурів лінії Wistar (рис.1), і це призводило до підвищення індексу інсулінорезистентності НОМА-IR за межі нормального діапазону ( $3,41\pm 0,21$ ).



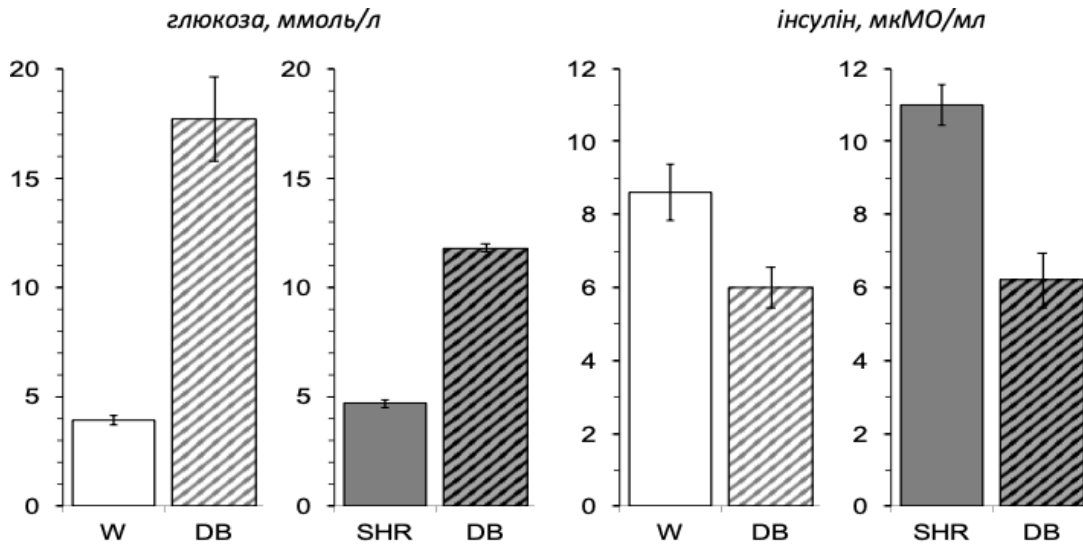


Рисунок 1 – Початковий рівень концентрації глюкози та інсуліну в крові щурів лінії Wistar (W) і SHR та після моделювання цукрового діабету (DB).

Порівняльний аналіз розподілу панкреатичних острівців у підшлунковій залозі експериментальних тварин свідчив про те, що кількість острівців у гіпертензивних щурів лінії SHR було в 2 рази меншою ( $112 \pm 1 \text{ см}^2$ ), ніж у нормотензивних щурів лінії Wistar ( $231 \pm 3 \text{ см}^2$ ). Особливості частотного розподілу ПО різного типу у щурів лінії SHR і зменшення чисельності бета-клітин в них призводило до того, що їх частка в підшлунковій залозі становила  $12,4 \pm 0,1\%$  від кількості бета-клітин у щурів лінії Wistar (рис. 2).

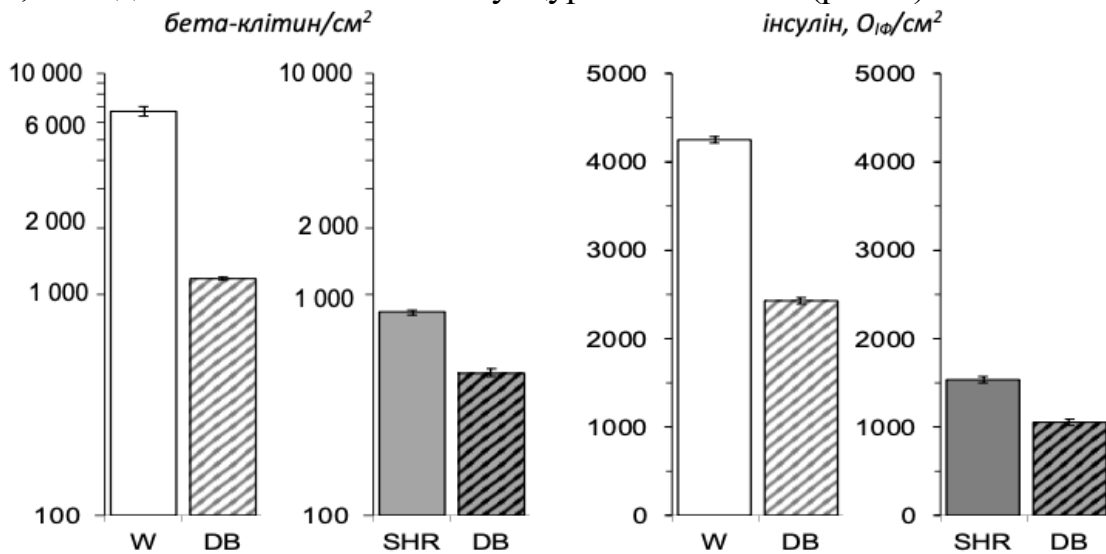


Рисунок 2 – Загальна кількість бета-клітин ( $\text{см}^2$ ) та вміст інсуліну ( $\text{O}_{\text{IФ}}/\text{см}^2$ ) в підшлунковій залозі у щурів лінії Wistar (W) і SHR за початкових умов та після моделювання цукрового діабету (DB).

У підшлунковій залозі щурів лінії SHR визначалася велика кількість поодиноких бета-клітин ( $9,7 \pm 1,1\%$  проти  $0,04 \pm 0,006\%$  у щурів лінії Wistar) і повна відсутність острівців площею більшою  $7500 \text{ мкм}^2$ . Не зважаючи на те, що у щурів лінії SHR відзначалася помірна гіпертрофія бета-клітин ( $p < 0,001$ ) з підвищенням у 2,2 рази концентрації в них інсуліну, однак питомий вміст

інсуліну у підшлунковій залозі практично у 3 рази зменшувався внаслідок зниження пулу ендокриноцитів (порівняно з показником щурів лінії Wistar). Слід зауважити, що характер розподілу панкреатичних острівців у дорослих щурів лінії SHR значною мірою відповідав картині, яка спостерігалася у 1 місячних щурів лінії Wistar з фізіологічною гестацією, коли у тварин ембріональний тип бета-клітин змінюється на дорослий тип, а також відзначався у статевозрілих щурів лінії Wistar, які зазнали хронічний пренатальний стрес [Абрамов А.В., 2004].

Визначення рівня глікемії натще у тварин з 28-денним перебігом стрептозотоцин-індукованого цукрового діабету (ЦД) показали класичне для даної експериментальної патології підвищення рівня глюкози у периферичній крові в 4,5 рази у щурів лінії Wistar і в 2,4 рази у щурів лінії SHR (рис. 1). При цьому рівень глікемії у щурів лінії SHR з ЦД був на 35 % нижчий, ніж у щурів лінії Wistar з ЦД. Розвиток ЦД призводив до зменшення концентрації імунореактивного інсуліну в крові на 30 % у щурів лінії Wistar і на 43 % у щурів лінії SHR. При цьому в абсолютних значеннях дані величини статистично не відрізнялися ( $p=0,65$ ). Розвиток ЦД супроводжувався підвищенням індексу НОМА у щурів лінії Wistar практично у 2 рази (до  $2,74\pm 0,14$ ), на відміну від тварин лінії SHR, у яких індекс НОМА практично не змінювався ( $3,60\pm 0,48$ ). При цьому його величина все одно залишалася на 31,5 % більшою ( $p<0,005$ ), ніж у щурів лінії Wistar з ЦД.

Розвиток ЦД у щурів лінії Wistar закономірно призводив до деструкції бета-клітин і ремоделювання самих ПО. При цьому питома кількість ПО зменшувалася практично в 2 рази за рахунок зниження частки острівців площею перетину менше ніж  $1500 \text{ мкм}^2$  на тлі збільшення у 2,8 раза пулу поодиноких бета-ендокриноцитів. У той же час, розвиток ЦД у щурів лінії SHR викликав лише незначне, на 12 % ( $p<0,001$ ), зниження питомої чисельності ПО без істотної зміни структури їх розподілу.

ЦД призводив до зниження питомої кількості бета-клітин в підшлунковій залозі щурів лінії Wistar на 83 % ( $p<0,001$ ) за рахунок переважної деструкції великих і гігантських ПО, що супроводжувалося зниженням умісту інсуліну в підшлунковій залозі на 43 % ( $p<0,001$ ). У щурів лінії SHR ЦД також призводив до скорочення популяції бета-клітин у підшлунковій залозі, чисельність яких зменшувалась на 47 % ( $p<0,001$ ) у порівнянні з контрольними щурами лінії SHR. Розвиток ЦД у щурів лінії SHR характеризувався подальшим виснаженням резерву інсуліну в організмі, вміст якого в підшлунковій залозі зменшувався на 32 %, а концентрація гормону в крові знижувалася на 43 % у порівнянні з контрольною групою тварин лінії SHR.

При оглядовому вивченні імунофлюоресцентної картини звертало на себе увагу те, що у щурів лінії Wistar альфа-ендокриноцити розташовувалися переважно по периферії ПО, і як правило, в один шар клітин, тоді як у щурів лінії SHR периферичну зону ПО формував подвійний шар альфа-клітин, які, крім цього, в значній кількості ідентифікувалися і в центральній зоні ПО. Важливим було те, що в тканині підшлункової залози у щурів обох ліній ідентифікувалися поодинокі альфа-ендокриноцити, які не формували окремих

ПО. Ці поодинокі альфа-клітини у щурів лінії Wistar відрізнялися від острівцевих ендокриноцитів на 10-20 % меншою площею ( $p < 0,05$ ) та більш високою (на 13-36 %,  $p < 0,01$ ) концентрацією глюкагону, а у щурів лінії SHR – вони навпаки відрізнялися на 13-32 % нижчою ( $p < 0,05$ ) концентрацією глюкагону.

Важливо, що серед ПО малої і середньої величини зустрічалися окремі острівці, які повністю склалися з альфа-клітин, і в площині їх перетину бета-клітини не ідентифікувалися. Було встановлено, що кількість ПО, які містять глюкагон-синтезуючі альфа-клітини, у щурів лінії SHR була на 10 % більшою ( $p < 0,05$ ), ніж у щурів лінії Wistar. При цьому достовірні відмінності в характері розподілу острівців різного типу стосувалися лише великих ПО (площею 3500-7500 мкм<sup>2</sup>), кількість яких в підшлунковій залозі у щурів лінії SHR була на 65 % більшою. У гігантських ПО (площею більше 7500 мкм<sup>2</sup>) щурів лінії SHR налічувалось на 72 % більше альфа-ендокриноцитів, ніж у щурів лінії Wistar, а в великих острівцях ця різниця була дворазовою (рис. 3).

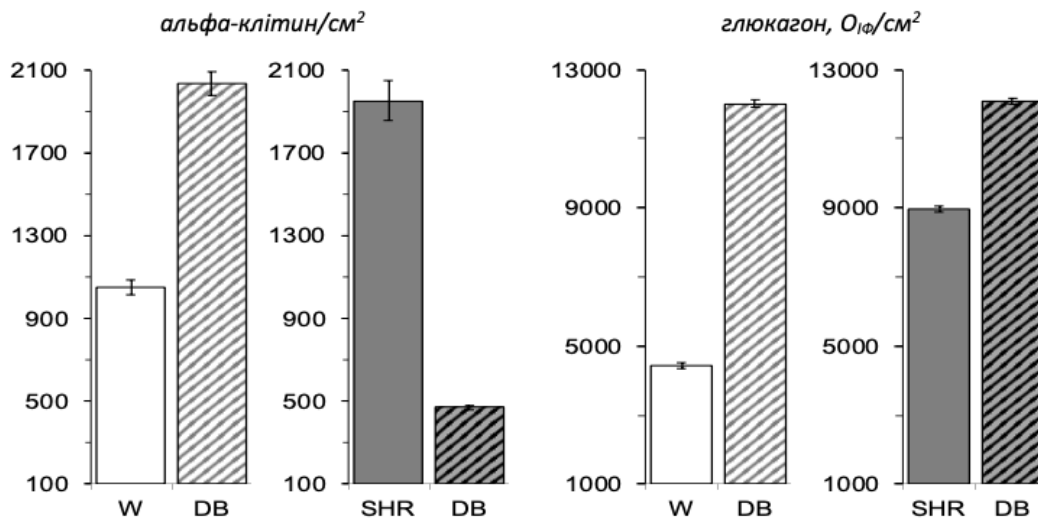


Рисунок 3 – Загальна кількість альфа-клітин (см<sup>-2</sup>) та вміст глюкагону (O<sub>1φ</sub>/см<sup>2</sup>) в підшлунковій залозі у щурів лінії Wistar (W) і SHR за початкових умов та після моделювання цукрового діабету (DB).

Відповідно, альфа-клітини цих острівців обумовлювали суттєвий внесок у більш високі показники вмісту глюкагону в підшлунковій залозі гіпертензивних щурів: в гігантських острівцях кількість гормону була на 80 %, а в великих острівцях - в 3,6 раза більшою, ніж у нормотензивних щурів. При цьому питомий вміст глюкагону в підшлунковій залозі у щурів лінії SHR був у 2 рази більший за цей показник щурів лінії Wistar, так само, як і питома чисельність альфа-клітин.

Розвиток ЦД у щурів лінії Wistar призводив до збільшення на 80 % чисельності ПО, які містять альфа-клітини. У структурі підшлункової залози відзначалося збільшення частки маленьких, великих і гігантських ПО більш ніж у 2 рази порівняно з контролем. У щурів лінії SHR ЦД також сприяв збільшенню чисельності ПО з альфа-клітинами, але тільки на 47 %, і за рахунок збільшення частки великих ПО. Загалом, розвиток ЦД у щурів лінії

Wistar супроводжувався збільшенням чисельності альфа-ендокриноцитів у підшлунковій залозі на 92 %. Проте, у щурів лінії SHR розвиток ЦД призводив навпаки, до зменшення на 76 % загальної кількості альфа-клітин в підшлунковій залозі.

Розвиток ЦД у щурів характеризувався збільшенням вмісту глюкагону в підшлунковій залозі у щурів лінії Wistar в 2,7 раза, а у щурів лінії SHR тільки на 34,7 % (рис. 3). Проте, питомий вміст глюкагону в підшлунковій залозі тварин порівнюваних груп статистично не відрізнявся ( $p > 0,05$ ). Основний приріст вмісту глюкагону при ЦД у щурів лінії Wistar відбувався за рахунок зростання пулу альфа-клітин в ПО усіх розмірів, а у гіпертензивних щурів за рахунок 7-кратного зростання чисельності поодиноких ендокриноцитів та 3-кратного збільшення кількості альфа-клітин в середніх ПО.

Слід звернути увагу, що у щурів лінії Wistar за рахунок редукції пулу бета-ендокриноцитів і збільшення чисельності альфа-клітин при ЦД змінювалося співвідношення кількості бета-клітин до альфа-клітин з 7:1 до 1:2, тобто, до показника інтактних гіпертензивних щурів лінії SHR. Поряд з цим, особливістю реакції пулу ендокриноцитів щурів лінії SHR на розвиток ЦД була зміна співвідношення бета- до альфа-клітин з 1:2 до 1:1. У щурів лінії SHR це відбувалося за рахунок більш інтенсивної редукції пулу альфа-клітин (більш ніж в 4 рази) порівняно зі зниженням чисельності бета-клітин (у 2 рази).

Чисельність дельта-клітин у підшлунковій залозі щурів лінії Wistar становила 1,14 % від кількості бета-клітин і 7,3 % від чисельності альфа-клітин, а кількість ПО, що містять дельта-ендокриноцити, становила 16,5 % від загальної чисельності острівців в залозі. Розвиток цукрового діабету у щурів лінії Wistar призводив до підвищення кількості острівців, що містять дельта-клітини, на 55,2 % і до збільшення чисельності дельта-ендокриноцитів на 82,0 % (рис.4). При цьому питомий вміст соматостатину в підшлунковій залозі щурів лінії Wistar з діабетом збільшувалася у 8,3 рази порівняно з контрольними тваринами.

Кількість ПО, які містять дельта-клітини, у щурів лінії SHR було на 3,2 % меншою ( $p < 0,05$ ), ніж у щурів лінії Wistar, але чисельність дельта-ендокриноцитів в підшлунковій залозі щурів лінії SHR була на 17,9 % більшою. При цьому питомий вміст соматостатину в підшлунковій залозі становив лише 72,7 % від величини даного показника щурів лінії Wistar. Розвиток ЦД у щурів лінії SHR призводив до зменшення на 17,0 % кількості ПО, які містять дельта-клітини, і незначного, на 8,0 % ( $p < 0,05$ ), зростання питомого вмісту соматостатину у підшлунковій залозі. При цьому формування ЦД у щурів лінії SHR не впливало на зміну чисельності дельта-клітин у підшлунковій залозі.

При аналізі співвідношення чисельності пулу ендокриноцитів різного типу в підшлунковій залозі, звертало увагу те, що розвиток ЦД у щурів лінії Wistar призводив до зменшення показника співвідношення бета-клітин до кількості дельта-клітин практично в 10 разів, тоді як у гіпертензивних щурів лінії SHR величина даного показника знижувалась приблизно у 2 рази (табл. 1).

У той же час, розвиток ЦД у щурів лінії Wistar не призводив до істотної зміни співвідношення чисельності альфа-клітин до дельта-ендокриноцитів на відміну від гіпертензивних щурів лінії SHR, у яких при ЦД даний показник знижувався в 4,5 рази у порівнянні з контрольною групою тварин.

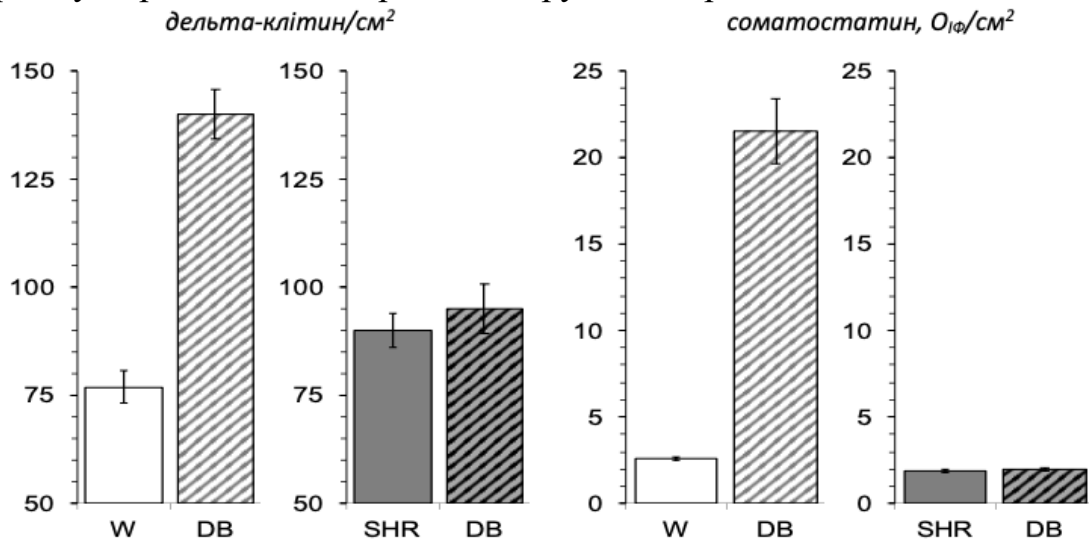


Рисунок 4 – Загальна кількість дельта-клітин (см<sup>-2</sup>) та вміст соматостатину (O<sub>10</sub>/см<sup>2</sup>) в підшлунковій залозі у щурів лінії Wistar (W) і SHR за початкових умов та після моделювання цукрового діабету (DB).

Таблиця 1 - Співвідношення питомої чисельності ендокриноцитів різних типів в підшлунковій залозі експериментальних тварин.

Показник співвідношення	Щури лінії Wistar		Щури лінії SHR	
	інтактні	з діабетом	інтактні	з діабетом
бета/дельта-клітини	88 : 1	9 : 1	9 : 1	5 : 1
альфа/дельта-клітини	14 : 1	15 : 1	22 : 1	5 : 1

В ПО у щурів лінії SHR площа імунореактивності до антиапоптотичного білка Bcl2 була в 2 рази меншою, ніж у щурів лінії Wistar, при однакових показниках площі імунореактивності до проапоптотичного білка p53. Розвиток ЦД призводив до 2-кратного зниження площі Bcl2-імунопозитивного матеріалу в ПО у щурів лінії Wistar в поєднанні з наростанням імунореактивності до білка p53 на 55 %. Вміст білка Bcl2 в ПО у щурів лінії SHR був у 3 рази меншим за показник у щурів лінії Wistar (рис. 5), а вміст білка p53 в острівцях у обох ліній тварин статистично не відрізнявся. При цьому, у гіпертензивних щурів лінії SHR індекс апоптозу (співвідношення вмісту p53/Bcl2) в ПО був у 3 рази більшим ( $0,836 \pm 0,026$ ,  $p < 0,001$ ) за показник щурів лінії Wistar ( $0,275 \pm 0,059$ ). Ймовірно, що низькі показники експресії антиапоптотичного білка Bcl2 в ендокриноцитах у щурів лінії SHR є однією з причин зменшення чисельності популяції бета-клітин у гіпертензивних тварин.

Зміна параметрів розподілу імунореактивності і концентрації білків Bcl2 і p53 при ЦД у щурів лінії Wistar призводила до зниження вмісту антиапоптотичного білка Bcl2 в ПО на 40 % у поєднанні з наростанням умісту

проапоптотичного білка p53 в 2,3 рази, в той час як в ПО щурів лінії SHR розвиток ЦД призводив тільки до збільшення вмісту білка p53 в 2 рази у порівнянні з контрольною групою. Разом з тим, якщо формування діабету у нормотензивних тварин лінії Wistar призводило до збільшення індексу апоптозу в 3,84 рази, то у гіпертензивних щурів лінії SHR даний показник збільшувався тільки в 1,62 рази. При цьому у щурів лінії SHR індекс апоптозу в ПО все одно був вищим ( $1,358 \pm 0,065$ ,  $p < 0,05$ ), ніж у щурів лінії Wistar ( $1,058 \pm 0,077$ ).

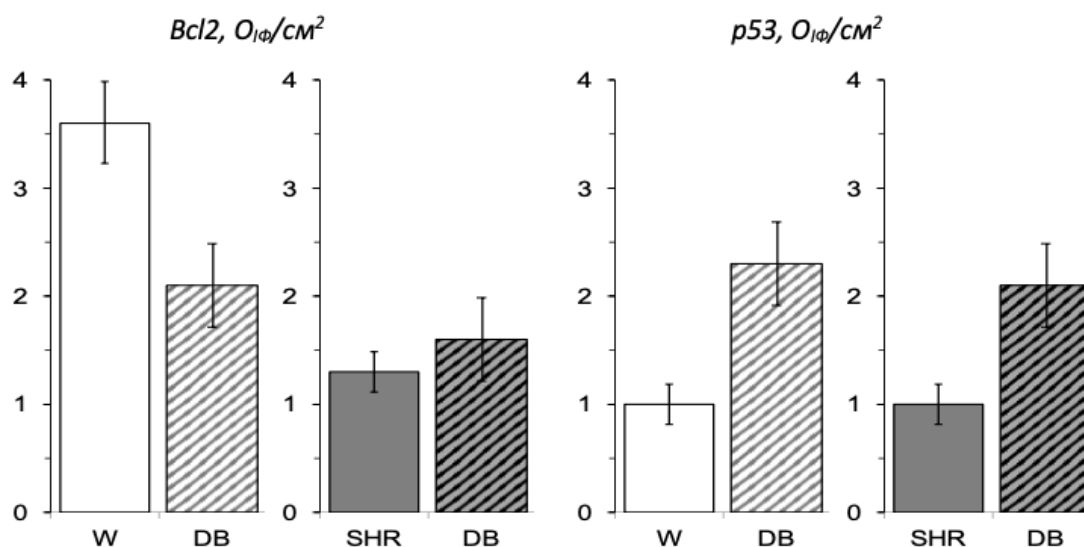


Рисунок 5 – Уміст (O<sub>1φ</sub>/cm<sup>2</sup>) білків Bcl2 і p53 в панкреатичних острівцях щурів лінії Wistar (W) і SHR за початкових умов та після моделювання діабету (DB).

Таким чином, комплексне вивчення функціонального стану ендокринного апарату підшлункової залози показало, що розвиток спадкової артеріальної гіпертензії у щурів лінії SHR призводить до ремоделювання інсулярного апарату підшлункової залози і проявляється зміною цитоархітекtonіки ПО, виснаженням пулу бета-ендокриноцитів і резерву імунореактивного інсуліну в підшлунковій залозі. Ремодельовання інсулярного апарату при артеріальній гіпертензії поєднується з ремоделюванням пулу глюкагон-синтезуючих клітин ПО у вигляді збільшення чисельності альфа-ендокриноцитів і підвищення синтезу глюкагону в залозі. Ремодельовання ПО у щурів лінії SHR відбувається на тлі помірного підвищення чисельності пулу соматостатин-синтезуючих ендокриноцитів, в результаті чого, ймовірно, змінюється характер паракринної регуляції острівцевих ендокриноцитів: посилюється гальмівний паракринний ефект соматостатин-синтезуючих ендокриноцитів по відношенню до бета-клітин і послаблюється - по відношенню до альфа-клітин. У результаті ремоделювання ПО при артеріальній гіпертензії на тлі нормоглікемії формується компенсаторна гіперінсулінемія, порушення паракринної регуляції острівцевих ендокриноцитів, формується інсулінорезистентність. Таким чином, наслідки ремоделювання ПО у щурів лінії SHR відрізняються дещо іншою реактивністю ендокринного апарату підшлункової залози на розвиток ЦД на відміну від реакції нормотензивних щурів лінії Wistar.

## ВИСНОВКИ

Незважаючи на широку поширеність гіпертонічної хвороби та цукрового діабету, прямий патогенетичний взаємозв'язок між ними досі недостатньо обґрунтований, хоча високий ступінь коморбідності даних патологій є цілком очевидним. У дисертації наведено теоретичне обґрунтування і експериментальне вирішення актуальної наукової задачі, яка полягає у встановленні механізмів ремоделювання панкреатичних островців при розвитку експериментального цукрового діабету у нормотензивних щурів лінії Wistar та спонтанно гіпертензивних щурів лінії SHR.

1. Для гіпертензивних щурів лінії SHR характерна нормоглікемія натще в поєднанні з конфігурацією глікемічного профілю за діабетичним типом в тесті толерантності до глюкози. Формування артеріальної гіпертензії у щурів лінії SHR супроводжується ремоделюванням інсулярного апарату підшлункової залози зі зниженням кількості панкреатичних островців у 2 рази, домінуванням серед них островців площею поперечного перетину менше  $1500 \text{ мкм}^2$  і зменшенням чисельності бета-клітин у 8 разів. При цьому, незважаючи на помірну гіпертрофію бета-ендокриноцитів і підвищення в них концентрації інсуліну, питомий вміст гормону в підшлунковій залозі приблизно в 3 рази менший, ніж у нормотензивних щурів лінії Wistar.

2. Розвиток стрептозотоцинового діабету у гіпертензивних щурів лінії SHR прискорює ремоделювання інсулярного апарату і призводить до виснаження пулу бета-ендокриноцитів, що супроводжується 2-кратним зменшенням їх чисельності в підшлунковій залозі, зниженням на 30 % синтезованого інсуліну, зниженням концентрації гормону в периферичній крові на 43 % та зростанням рівня глікемії до  $11,5 \pm 0,9 \text{ ммоль/л}$ . Разом з тим, параметри бета-цитотоксичної дії стрептозотину в гіпертензивних щурів лінії SHR виражені меншою мірою, на відміну від реакції пулу бета-клітин у нормотензивних щурів лінії Wistar.

3. Панкреатичні островці гіпертензивних щурів лінії SHR характеризуються 2-кратним збільшенням пулу альфа-ендокриноцитів і 2-кратним зростанням питомого вмісту глюкагону в підшлунковій залозі у порівнянні з нормотензивними щурами лінії Wistar. Формування діабету у гіпертензивних щурів лінії SHR призводить до 4-кратного зниження чисельності популяції альфа-клітин, на відміну від нормотензивних щурів лінії Wistar, в яких пул альфа-ендокриноцитів збільшується у 2 рази. При цьому питомий вміст глюкагону в підшлунковій залозі гіпертензивних щурів лінії SHR зростає в 1,5 рази і в абсолютних значеннях сягає показників нормотензивних щурів лінії Wistar.

4. У підшлунковій залозі гіпертензивних щурів лінії SHR чисельність дельта-ендокриноцитів на 18 % більша, ніж у нормотензивних щурів лінії Wistar, однак питомий вміст соматостатину становить тільки 73 % від величини даного показника щурів лінії Wistar. Реакція соматостатин-синтезуючих ендокриноцитів на розвиток експериментального діабету характеризується істотним, на 80 %, збільшенням чисельності дельта-клітин і 8-кратним зростанням питомого вмісту гормону в підшлунковій залозі у нормотензивних щурів лінії Wistar при відсутності статистично значущих змін у гіпертензивних щурів лінії SHR.

5. В ендокриноцитах панкреатичних острівців гіпертензивних щурів лінії SHR площа матеріалу, імунореактивного до білка Bcl2, в 2 рази менша, а відносний вміст самого білка в 3 рази менший, ніж у нормотензивних щурів лінії Wistar. При цьому істотних відмінностей в показниках експресії білка p53 в ендокриноцитах нормо- і гіпертензивних щурів не спостерігається. При розвитку експериментального діабету питомий вміст антиапоптотичного білка Bcl2 в панкреатичних острівцях зменшується тільки у нормотензивних щурів лінії Wistar (в 1,5 раза). У той же час, у нормотензивних і у гіпертензивних щурів розвиток діабету призводить до однакового зростання концентрації проапоптотичного білка p53 в ендокриноцитах та підвищенню його питомого вмісту в підшлунковій залозі.

## СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Gancheva O.V., Kolesnik Yu.M., Abramova T.V., Samoilenko N.Yu., Abramov A.V. Metabolic disturbances in hypertensive SHR rats. *Clinical Pharmacy (Клінічна фармація)*. 2013. Т. 17, №4. С. 56-58. (Дисертант виконав набір матеріалу, біохімічні дослідження та статистичну обробку результатів).

2. Ivanenko T.V., Abramova T.V., Kuzo N.V., Tyshchenko S.V. Current methods of studying of the proliferative activity in experiment. *Патологія*. 2014. Т. 11, №1 (30). С. 4-7. (Дисертант виконав набір та аналіз літературного матеріалу).

3. Abramova T.V. The distribution of the islets of Langerhans in pancreas of euglycemic spontaneously hypertensive rats. *Патологія*. 2016. Т. 13, №1 (36). – С. 19–21. (Дисертант виконав набір матеріалу, імунофлюоресцентні, денситометричні дослідження та статистичну обробку результатів).

4. Abramova T.V., Kolesnyk Yu.M. The features of beta-cells organization in the pancreas of spontaneously hypertensive rat (SHR). *Патологія*. 2016. Т. 13, №3 (38). С. 4–8. (Дисертант виконав набір матеріалу, імунофлюоресцентні, денситометричні дослідження та статистичну обробку результатів).

5. Іваненко Т.В., Колесник Ю.М., Абрамова Т.В. Аналіз ендокринного статусу та рівня експресії білків апоптозу і проліферації в панкреатичних острівцях щурів з експериментальним цукровим діабетом після закінчення переривчастих гіпоксичних тренувань. *Патологія, реабілітація, адаптація (Pathology, rehabilitation, adaptation)*. 2017. Т. 15, №2.- С. 17-20 (Дисертант виконав набір матеріалу, імунофлюоресцентні, денситометричні дослідження та статистичну обробку результатів).

6. Абрамова Т.В., Колесник Ю.М. Особенности организации популяции альфа клеток в поджелудочной железе у крыс со спонтанной гипертензией (SHR). *Патологія*. 2017. Т. 14, №2 (40). С. 124–128. (Дисертант виконав набір матеріалу, імунофлюоресцентні, денситометричні дослідження та статистичну обробку результатів).

7. Абрамова Т.В., Колесник Ю.М., Иваненко Т.В. Функциональное состояние  $\beta$ -клеток поджелудочной железы у крыс со спонтанной гипертензией



(SHR) при експериментальному діабеті. *Актуальні проблеми сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2017. Т. 17, вип. 4 (60), ч. 2. С. 8-12. (Дисертант виконав моделювання діабету, набір матеріалу, імунофлюоресцентні, денситометричні дослідження та статистичну обробку результатів).

8. Абрамова Т.В., Колесник Ю.М., Іваненко Т.В. Количественные изменения популяции эндокриноцитов поджелудочной железы у крыс линии SHR на фоне развития стрептозоточин-индуцированного диабета. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2018. Т. 17, № 4 (66). С. 8-14. (Дисертант виконав моделювання діабету, набір матеріалу, імунофлюоресцентні, денситометричні дослідження та статистичну обробку результатів).

9. Abramova T.V., Ivanenko T.V., Melnikova O.V. Features of Bcl2 and p53 proteins synthesis in pancreatic islets of normotensive and hypertensive rats with streptozotocin-induced diabetes. *Патологія*. 2019. Т. 16, №3 (47). С. 350-354. (Дисертант виконав моделювання діабету, набір матеріалу, денситометричні, імунофлюоресцентні, дослідження та статистичну обробку результатів).

10. Колесник Ю.М., Абрамова Т.В., Самойленко Н.Ю., Тіщенко С.В. Спадкова залежність формування метаболічних порушень у щурів лінії SHR на тлі артеріальної гіпертензії. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів: матеріали VI науково-практична конф. (Тернопіль, ТДМУ.- 31 жовтня – 1 листопада 2013 р.)*. Здобутки клінічної та експериментальної медицини. 2013. №2. С. 251-252. (Дисертант виконав набір матеріалу, біохімічні дослідження та статистичну обробку результатів).

11. Абрамова Т.В., Колесник Ю.М., Іваненко Т.В., Ганчева О.В. Морфофункціональное состояние инсулярного аппарата при спонтанной гипертензии у крыс. *Досягнення та перспективи експериментальної і клінічної ендокринології: матеріали науково-практичної конференції 14-ті Данилевські читання (Харків, 2-3 березня 2015)*. Харків, 2015. С. 21. (Дисертант виконав набір матеріалу, імунофлюоресцентні, денситометричні дослідження та статистичну обробку результатів).

12. Колесник Ю.М., Абрамова Т.В. Организация инсулярного аппарата панкреатических островков у крыс гипертензивных крыс линии SHR. *Актуальні проблеми сучасної патоморфології та патофізіології: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 50-річчю кафедри патологічної анатомії та кафедри патофізіології ЗДМУ (Запоріжжя, 28-29 травня 2015)*. *Патологія*. 2015. Т. 1 (додаток). С. 55-56. (Дисертант виконав набір матеріалу імунофлюоресцентні, денситометричні дослідження та статистичну обробку результатів).

13. Абрамова Т.В. Особливості структури панкреатичних острівців за умов спадкової артеріальної гіпертензії у щурів лінії SHR. *Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм: матеріали VIII науково-практичної конференції (Тернопіль, 1-2 жовтня 2015 р.)*. Тернопіль: ТДМА, 2015. С. 3. (Дисертант виконав набір матеріалу, імунофлюоресцентні, денситометричні дослідження та статистичну обробку результатів).

14. Колесник Ю.М., Абрамова Т.В., Грекова Т.А. Особенности организации панкреатических островков у гипертензивных крыс линии SHR. *Патофізіологія і фармація: шляхи інтеграції*: матеріали VII Національного з'їзду патофізіологів України (Харків 5-7 жовтня 2016 р.). Харків, 2016. С. 106. (Дисертант виконав набір матеріалу, імунофлюоресцентні, денситометричні дослідження та статистичну обробку результатів).

15. Колесник Ю.М., Абрамова Т.В., Іваненко Т.В., Ковальов М.М. Характеристика популяції бета-клітин у підшунковій залозі щурів лінії SHR за умов розвитку стрептозотоцинового діабету. *Фізіологія і патологія нейроімуноендокринної регуляції*: матеріали Всеукраїнської науково-практичної конференції з міжнародною участю, присвяченої 105-річчю від дня народження професора Я.Д. Кіршенблата (Чернівці, 5-6 жовтня 2017 р.). *Клінічна та експериментальна патологія*. Т. 16, № 3 (61), ч. 2. С. 53. (Дисертант виконав моделювання діабету, набір матеріалу, імунофлюоресцентні, денситометричні дослідження та статистичну обробку результатів).

16. Колесник Ю.М., Абрамова Т.В., Іваненко Т.В., Абрамов А.В. Порівняльна характеристика популяції ендокриноцитів підшункової залози у щурів лінії WISTAR і SHR зі стрептозотин-індукованим діабетом. *Інтегративні механізми патологічних процесів: від експериментальних досліджень до клінічної практики*: матеріали VII Пленуму Українського наукового товариства патофізіологів та науково-практичної конференції, присвячених 110-річчю з дня народження члена-кореспондента АМН СРСР, професора М.Н. Зайка (Полтава, 11-12 жовтня 2018 р.). Полтава, 2018. С. 44-45. (Дисертант виконав моделювання діабету, набір матеріалу, денситометричні, імунофлюоресцентні дослідження та статистичну обробку результатів).

17. Колесник Ю.М., Абрамова Т.В., Іваненко Т.В., Абрамов А.В., Жулинський В.О. Особливості організації популяції ендокриноцитів підшункової залози у щурів лінії SHR та їх реакція на розвиток стрептозотин-індукованого діабету: матеріали XX-го з'їзду Українського фізіологічного товариства ім. П.Г. Костюка з міжнародною участю, присвяченого 95-річчю від дня народження академіка П.Г. Костюка (Київ, 28-30 травня 2019 р.). *Фізіол. журн.* 2019. Т.65, №3 (додаток). С. 22-23. (Дисертант виконав моделювання діабету, набір матеріалу, імунофлюоресцентні, денситометричні дослідження та статистичну обробку результатів).

18. Абрамова Т.В., Іваненко Т.В., Мельникова О.В. Експресія білків апоптозу в ендокриноцитах підшункової залози у щурів зі стрептозотин-індукованим діабетом за умов нормального та підвищеного артеріального тиску. *Механізми розвитку патологічних процесів і хвороб та їхня фармакологічна корекція*: матеріали II Науково-практичної internet-конференції з міжнародною участю (Харків, 21 листопада 2019 р.). Харків: НФУ, 2019. С. 56-57. (Дисертант виконав моделювання діабету, набір матеріалу, імунофлюоресцентні дослідження та статистичну обробку результатів).

## АНОТАЦІЯ

**Абрамова Т.В. Ремоделювання ендокринного апарату підшлункової залози при експериментальному цукровому діабеті у нормо- та гіпертензивних щурів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.**

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Запорізький державний медичний університет МОЗ України, Запоріжжя, 2020.

У дисертації наведено теоретичне обґрунтування й експериментальне вирішення актуальної наукової задачі, яка полягає у встановленні механізмів ремоделювання ендокринного апарату панкреатичних островців (ПО) у щурів лінії Wistar і гіпертензивних щурів лінії SHR, а також вивченні реактивності ендокриноцитів при індукції цукрового діабету. Встановлено, що формування артеріальної гіпертензії у щурів лінії SHR супроводжується ремоделюванням інсулярного апарату підшлункової залози зі зниженням у 2 рази кількості ПО, у 8 разів чисельності бета-клітин, зменшення у 3 рази вмісту інсуліну в підшлунковій залозі. ПО щурів лінії SHR характеризуються 2-кратним збільшенням пулу альфа-клітин і вмісту глюкагону. При цьому чисельність дельта-клітин на 18 % перевищує показник нормотензивних щурів лінії Wistar. В ендокриноцитах щурів лінії SHR в 2 рази знижується площа матеріалу, імунореактивного до білка Bcl2 із 3-разовим зменшенням його вмісту в ПО на тлі відсутності міжлінійної різниці показників експресії білка p53. Встановлено, що параметри бета-цитотоксичної дії стрептозотоцину у щурів лінії SHR менш виражені у порівнянні з реакцією ПО щурів лінії Wistar. Розвиток діабету у щурів лінії SHR призводить до 4-кратного зниження чисельності альфа-клітин, на відміну від нормотензивних щурів, в яких їх кількість збільшується у 2 рази. Питомий вміст білка Bcl2 в ПО при діабеті зменшується тільки у щурів лінії Wistar, проте як у тварин обох ліній концентрація білка p53 в ендокриноцитах зростає.

**Ключові слова:** артеріальна гіпертензія, експериментальний цукровий діабет, ендокринні панкреатичні островці, щури зі спадковою спонтанною гіпертензією.

## АННОТАЦИЯ

**Абрамова Т.В. Ремоделирование эндокринного аппарата поджелудочной железы при экспериментальном сахарном диабете у нормо- и гипертензивных крыс. – На правах рукописи.**

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Запорожский государственный медицинский университет МЗ Украины, Запорожье, 2020.

В диссертации приведено теоретическое обоснование и экспериментальное решение актуальной научной задачи, которая заключается в установлении механизмов ремоделирования эндокринного аппарата панкреатических островков (ПО) у крыс линии Wistar и гипертензивных крыс линии SHR, а также изучении реактивности эндокриноцитов при индукции сахарного диабета. Установлено, что формирование артериальной гипертензии у крыс линии SHR сопровождается ремоделированием инсулярного аппарата поджелудочной железы со снижением в 2 раза количества ПО, в 8 раз численности бета-клеток, уменьшения в 3 раза содержания инсулина в поджелудочной железе. ПО крыс линии SHR характеризуются 2-кратным увеличением пула альфа-клеток и содержания глюкагона. При этом численность дельта-клеток на 18% превышает показатель нормотензивных крыс линии Wistar. В эндокриноцитах крыс линии SHR в 2 раза снижается площадь материала, иммунореактивного к белку Bcl2, с 3-разовым уменьшением его содержания в ПО на фоне отсутствия межлинейной разницы показателей экспрессии белка p53. Установлено, что параметры бета-цитотоксического действия стрептозотоцина у крыс линии SHR менее выражены по сравнению с реакцией ПО крыс линии Wistar. Развитие диабета у крыс линии SHR приводит к 4-кратному снижению численности альфа-клеток, в отличие от нормотензивных крыс, в которых их количество увеличивается в 2 раза. Удельное содержание белка Bcl2 в ПО при диабете уменьшается только у крыс линии Wistar, в то время как у животных обеих линий концентрация белка p53 в эндокриноцитах растет.

**Ключевые слова:** артериальная гипертензия, экспериментальный сахарный диабет, эндокринные панкреатические островки, крысы со спонтанной гипертензией.

## ABSTRACT

**Abramova T.V. Remodelling of the Endocrine Apparatus of the Pancreas in Normotensive and Hypertensive Rats in accompanying with Experimental Diabetes Mellitus. – Qualification scientific work as the manuscript.**

Thesis for a Candidate of Medical degree by specialty 14.03.04 “Pathological physiology”. – Zaporizhzhia State Medical University, Ministry of Health of Ukraine, Zaporizhzhia, 2020.

The dissertation presents a theoretical justification and an experimental solution to an actual scientific task, which is to establish mechanisms for the remodeling of the endocrine apparatus of pancreatic islets in normotensive Wistar rats and spontaneously hypertensive SHR rats. Also, the parameters of the reactivity of endocrinocytes during the induction of experimental diabetes mellitus were studied.

It was shown that fasting SHR rats are characterized by fasting normoglycemia. Meanwhile, a change in the glycemic profile of a diabetic type was

detected in the glucose tolerance test. The formation of arterial hypertension in SHR rats is accompanied by remodelling of the insular apparatus of the pancreas in which the number of pancreatic islets is reduced by 2 times, the number of beta cells is reduced by 8 times, withal pancreatic islets with a cross-sectional area of less than  $1500 \mu\text{m}^2$  dominate. Despite moderate hypertrophy of beta-endocrinocytes and an increase in insulin concentration in them, the insulin content in the pancreas in hypertensive animals is about 3 times less in comparison with normotensive Wistar rats. It was found that the pancreatic islets of hypertensive SHR rats are characterized by a 2-fold increase in the pool of alpha-endocrinocytes, the number of which and the glucagon content in the pancreas become 2 times higher than in normotensive Wistar rats. At the same time, the number of delta-endocrinocytes is 18 % higher than the corresponding indicator of normotensive Wistar rats, however, the specific somatostatin content is only 73 % of the value of this indicator in Wistar rats. It was shown that in the endocrinocytes of pancreatic islets of hypertensive SHR rats, the area of immunoreactive to the anti-apoptotic protein Bcl2 material is reduced by 2 times, and its relative content in pancreatic islets becomes 3 times lower than in normotensive Wistar rats. Meantime, there were no significant differences between normotensive and hypertensive rats in relation to the expression values of the proapoptotic p53 protein in endocrinocytes.

The scientific understanding of the reactivity and resistance of pancreatic endocrinocytes to a single administration of the beta-cytotoxic antibiotic streptozotocin, which causes the development of diabetes in rats, has been expanded. In modelling diabetes mellitus in experimental animals, persistent hyperglycemia was observed, which was more pronounced in normotensive Wistar rats ( $17.69 \pm 1.11 \text{ mmol/L}$ ) than in hypertensive SHR rats ( $11.45 \pm 0.89 \text{ mmol/L}$ ). The development of diabetes mellitus resulted in a 30 % reduction of immunoreactive insulin concentration in Wistar rats and a 43 % reduction in SHR rats.

It was found that the development of diabetes in hypertensive SHR rats enhances the remodelling of the insular apparatus and leads to a depletion of the pool of beta-endocrinocytes having a 2-fold decrease in their number in the pancreas; a 30 % decrease in the insulin synthesized by them; a decrease in the concentration of the insulin in the peripheral blood by 43 % and an increase in glycemia level to  $11.5 \pm 0.9 \text{ mmol/L}$ . At the same time, the parameters of the beta-cytotoxic effect of streptozotocin in hypertensive SHR rats are less pronounced in comparison with the reaction of pancreatic islets in normotensive Wistar rats. It was found that the development of diabetes in SHR rats leads to a fourfold decrease in the population of alpha-cells, in contrast to normotensive Wistar rats, in which the pool of alpha-endocrinocytes increases by 2 times. In this case, the specific glucagon content in the pancreas in hypertensive SHR rats increases by 1.5 times and reaches the values of normotensive Wistar rats in absolute values. The reaction of the somatostatin-synthesizing pool of endocrinocytes to the development of diabetes is characterized by a significant, 80 % increase in the number of delta cells and an 8-fold increase in the specific hormone content in the pancreas in normotensive Wistar rats having the

absence of statistically significant changes in hypertensive SHR rats. Having diabetes, the specific content of the anti-apoptotic protein Bcl2 in pancreatic islets decreases only in normotensive Wistar rats by 1.5 times. At the same time, the development of diabetes leads to a similar increase in the concentration of the pro-apoptotic p53 protein in endocrinocytes and an increase in its specific content in the pancreas in normotensive and hypertensive rats.

**Key words:** arterial hypertension, experimental diabetes mellitus, endocrine pancreas, spontaneously hypertensive rats.

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ, СИМВОЛІВ, СКОРОЧЕНЬ І ТЕРМІНІВ

ВООЗ	–	Всесвітня організація охорони здоров'я	
МОЗ	–	Міністерство охорони здоров'я України	
O <sub>1φ</sub>	–	умовна одиниця вимірювання імунofлюоресценції	інтенсивності
ПО	–	панкреатичні островці	
ЦД	–	стрептозотоцин-індукований цукровий діабет	
Bcl2	–	антиапоптотичний білок з сімейства Bcl-2	
НОМА-IR	–	індекс інсулінорезистентності	
p53	–	проапоптотичний білок, продукт активності гена <i>TP53</i>	

Підписано до друку 13.07.2020. Гарнітура Times New Roman  
Папір друкарський. Формат 60 90 1/16. Умовн. друк. арк. 0,9  
Наклад – 100 прим. Замовлення №.8888.  
Надруковано з оригінал-макету в типографії  
Запорізького державного медичного університету  
69035, м. Запоріжжя, пр. Маяковського, 26.