

Ю.М. Колесник, Т.А. Грекова

**Морфофункциональное состояние островков лангерганса интактных самцов крыс линии Wistar в возрастном аспекте**

Запорожский государственный медицинский университет

**Ключевые слова:** панкреатические островки, инсулин, глюкагон, соматостатин, амилин.

В статье представлен морфофункциональный анализ гормонпродуцирующих клеток панкреатических островков самцов крыс в возрастном аспекте.

**Морфофункціональний стан острівців лангерганса інтактних самців щурів лінії Wistar**

Ю.М. Колесник, Т.А. Грекова

У статті наведено морфофункціональний аналіз гормонпродукуючих клітин панкреатичних острівців самців щурів у віковому аспекті.

**Ключові слова:** панкреатичні острівці, інсулін, глюкагон, соматостатин, амілін.

*Патологія.* – 2009. – Т.6, №2. – С. 73-78

**Morphological and functional state of Wistar male rat langerhans' islets**

Yu.M. Kolesnik, T.A. Grekova

The age-related morphological and functional analysis of male rat pancreatic islets cells which are produced hormones is represented in the article.

**Key words:** pancreatic islets, insulin, glucagon, somatostatin, amylin.

*Pathologia.* 2009; 6(2): 73-78

Островки Лангерганса представляют большой интерес для исследований в современной диабетологии, ввиду своей исключительной роли в регуляции углеводного гомеостаза. При дисфункции островкового аппарата развивается одно из наиболее распространенных эндокринных заболеваний в мире - сахарный диабет. Известно, что морфогенез островков представляет собой комплексный процесс, включающий дифференцировку, пролиферацию и неогенез, а также миграцию панкреатических эндокринных клеток и их апоптоз [12]. Существуют литературные данные, показывающие, что процесс старения организма сопровождается прогрессирующим снижением глюкозо-стимулированной секреции инсулина бета-клетками [17,26]. А некоторые авторы уточняют, что у людей, старше 55 лет, секреция инсулина ежегодно снижается на 0,7% [30]. Морфогенетическим изучением эндокринной части поджелудочной железы крыс занимались многие исследователи, но их работы в возрастном аспекте ограничивались 6-ым месяцем жизни, либо морфологический анализ касался только бета-клеток без учета клеточной композиции панкреатических островков [8,11,21]. Островки Лангерганса в настоящее время рассматриваются как функционально высокоорганизованные многоклеточные системы, способные проявлять сложную пространственно-временную электрическую активность в ответ на повышение уровня глюкозы крови [5]. Панкреатические островки характеризуются определенными размерами и структурой, межклеточными взаимодействиями, аутокринной, паракринной и нейроиммунной регуляцией [9,22,24]. Типичный островок состоит из 4-х основных типов секретирующих эндокринных клеток: инсулин-содержащие бета-клетки, глюкагон-содержащие альфа-клетки, соматостатин

содержащие дельта-клетки и содержащие панкреатический полипептид ПП-клетки [4,23]. Цитоархитектоника островков крыс представлена доминирующими бета-клетками, сгруппированными в центре островка и окруженными альфа-, дельта- и ПП-клетками [8,25]. Кровеносные сосуды подходят к центру островка, и посредством синусоидных фенестрированных капилляров кровотока осуществляется к периферии [18]. Межклеточные взаимодействия опосредуются специфическими мембранными структурами – щелевыми контактами [5]. Поэтому не удивительно, что эндокриноциты островка с многочисленными паракринными, гормональными и нейроиммунными сигналами точно регулируют секрецию инсулина при различных физиологических состояниях (например, беременность, физическая нагрузка, стресс и др.). Кроме классических эндокриноцитов, в панкреатических островках присутствуют клетки, синтезирующие амилин, который был описан в 1987 году двумя независимыми группами ученых. Молекулярная структура амилина представлена растворимым мономером, состоящим из 37 аминокислотных остатков. Амилин по праву может называться пептидным гормоном, потому что синтезируется, упаковывается в секреторные гранулы и секретруется вместе с инсулином бета-клетками в ответ на повышение уровня глюкозы крови [31]. Наиболее изученными физиологическими эффектами амилина являются: угнетение чувства голода посредством влияния на гипоталамические и ствольные центры, замедление опорожнения желудка и удлинение периода абсорбции глюкозы, и, таким образом, регуляция пищевого поведения [10,19]; поддержание нормального уровня артериального давления путем стимуляции реабсорбции натрия в проксимальных канальцах, по-

вышения активности плазменного ренина и снижения содержания кальция в крови [32] и, что немаловажно, глюконоостатическое действие при гипергликемии [34]. Становится очевидным, что для понимания закономерностей функционирования панкреатических островков необходимо их комплексное изучение с учетом морфофункционального многообразия.

**Цель исследования:** комплексное изучение морфофункционального состояния панкреатических островков животных в различные возрастные периоды.

**Материалы и методы исследования.** Исследование проводилось на 40 интактных самцах крыс линии Вистар (по 10 животных в каждой опытной группе), которые выводились из наблюдения методом декапитации под этиминаловым наркозом в возрасте 1, 7, 18 и 24 месяца жизни. Все выполненные процедуры исследования соответствуют национальным «Общим этическим принципам экспериментов на животных» (Украина, 2001), которые согласуются с положениями «Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других научных целей» (Страсбург, 1986) [1]. В момент выведения из наблюдения всем животным измеряли концентрацию глюкозы крови глюкозооксидазным методом. Выделенную поджелудочную железу помещали в фиксатор Буэна на 20 часов при комнатной температуре. После стандартной процедуры обезжизивания железу заливали в парафин. На ротационном микроскопе Microm-360 (Microm, Германия) готовили серийные срезы из различных участков поджелудочной железы толщиной 5 мкм. Перед иммуногистохимическим выявлением клеток проводилась депарафинизация отобранных гистологических срезов в ксилоле, регидратация в нисходящих концентрациях этанола (100%, 96%, 70%, 50%) и троекратное 10-ти минутное отмывание в 0,1 М фосфатном буфере (pH=7,4). Идентификация эндокриноцитов осуществлялась с использованием наборов для выявления гормонов в тканях производства фирмы Peninsula Laboratories Inc. (США) методом непрямой иммунофлюоресценции (инсулин, глюкагон, соматостатин, амилин). Изображение, получаемое на микроскопе Axioskop (Zeiss, Германия) в ультрафиолетовом спектре возбуждения 390 нм, посредством высокочувствительной видеокамеры AxioCam-HR (Zeiss, Германия) вводилось в компьютерную систему цифрового анализа изображения AxioVision (Zeiss, Германия), с помощью которой получали микроснимки клеток панкреатических островков. Морфометрическими характеристиками для идентифицированных островков являлись параметры, определяемые в автоматическом режиме с помощью программного обеспечения, написанного на основе макроязыка программирования VIDAS: площадь панкреатических островков, площадь эндокриноцитов и их количество в панкреатических островках, площадь иммунореактивного материала в островках и его концентрация в клетках. Все статистически значимые различия исследуемых параметров были установлены

программой BIOSTAT с помощью однофакторного дисперсионного анализа ANOVA с применением критерия Стьюдента с поправкой Бонферрони [2].

**Результаты исследования и их обсуждение.** Опыт ряда исследователей [13,15,16] и ранее полученные нами данные [3] показывают, что для более детальной характеристики состояния островков поджелудочной железы, целесообразно их разделение на типы в соответствии с их площадью. С помощью математического классификационного анализа были выделены такие типы островков: 1) малые островки, площадью 100-1500 мкм<sup>2</sup>; 2) средние - 1500-3500 мкм<sup>2</sup>; 3) большие - 3500-7500 мкм<sup>2</sup>; 4) гигантские - более 7500 мкм<sup>2</sup> (рис. 1-8).

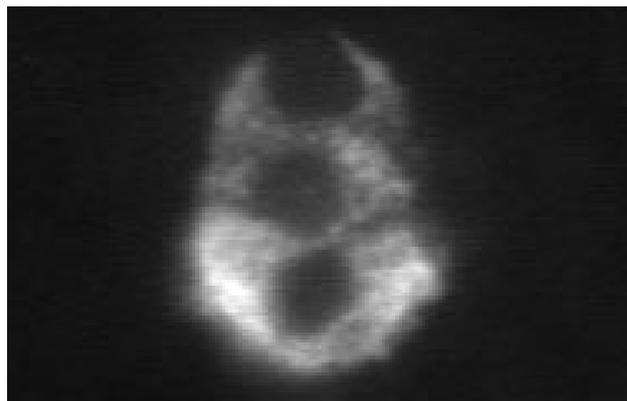


Рис. 1. Инсулин, маленький островок Ув. X 40

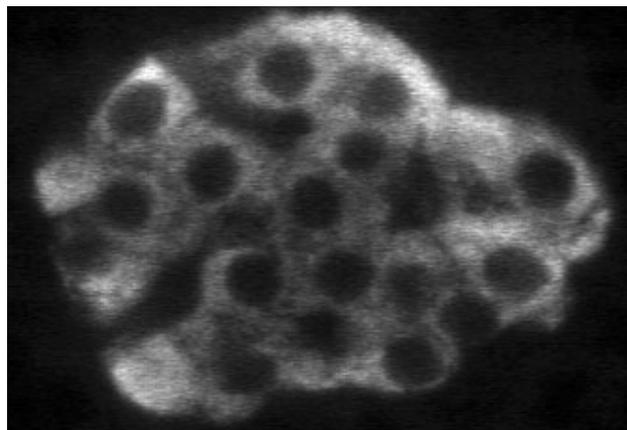


Рис. 2. Инсулин, средний островок Ув. X 40

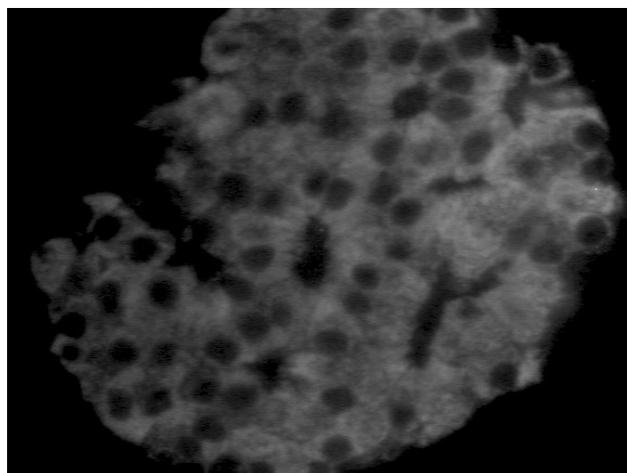


Рис. 3. Инсулин, большой островок Ув. X 40

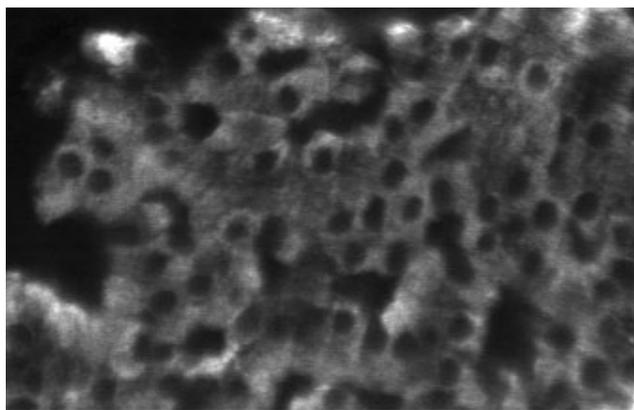


Рис. 4. Инсулин, фрагмент гигантского островка Ув. X 40

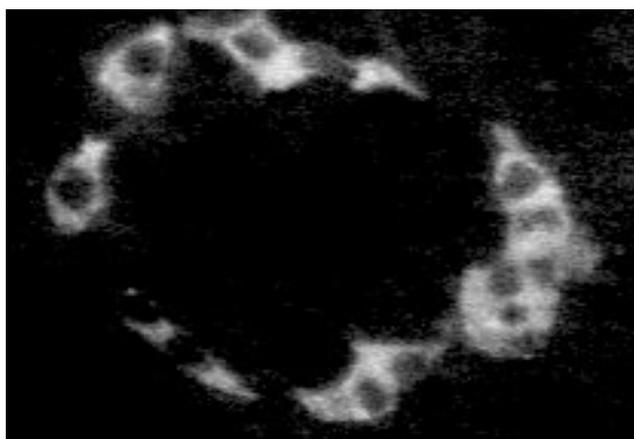


Рис. 5. Глюкагон, средний островок Ув. X 40

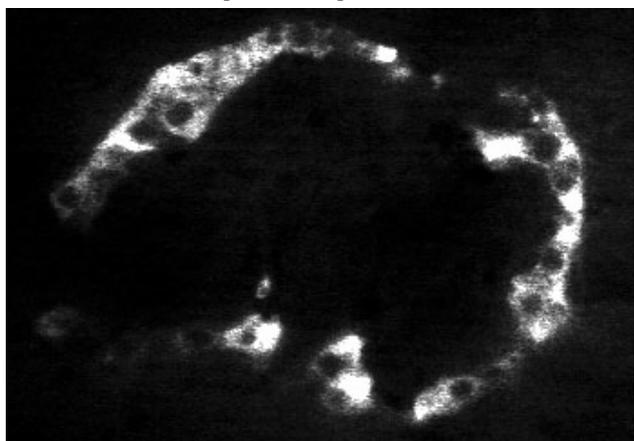


Рис. 6. Глюкагон, большой островок Ув. X 40

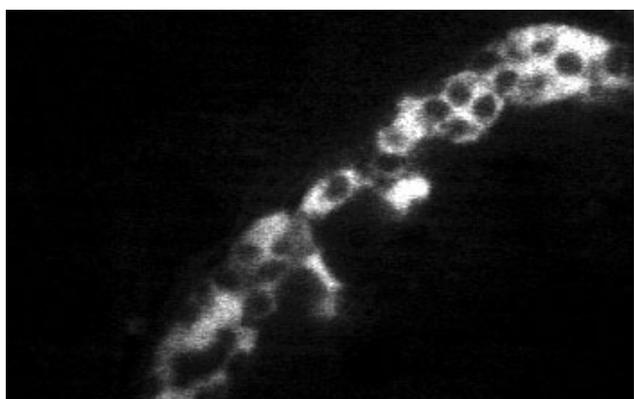


Рис. 7. Глюкагон, фрагмент гигантского островка. Ув. X 40

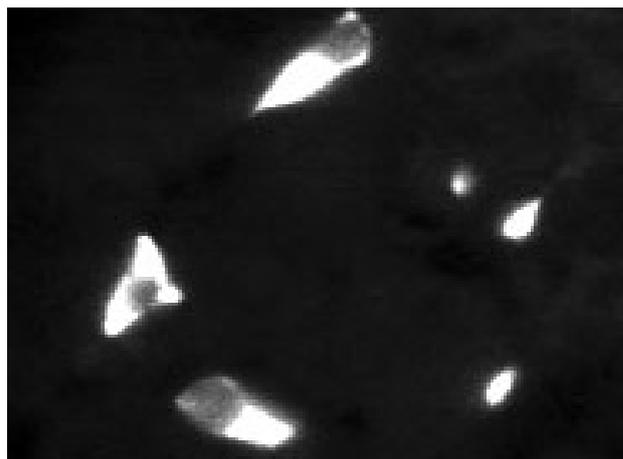


Рис.8. Соматостатин, средний островок Ув. X 40

Подобное разделение позволило установить высокий процент маленьких островков у животных 1-го месяца жизни, наряду с низким процентным содержанием средних и больших и отсутствием гигантских островков (табл. 1).

Таблица 1

**Процентное соотношение типов панкреатических островков в возрастном аспекте**

Возраст животных	Типы островков по занимаемой площади, мкм <sup>2</sup>			
	маленькие, %	средние, %	большие, %	гигантские, %
1 месяц	84	12,6	2,4	-
7 месяцев	42	40,7	16	1
18 месяцев	34	30	24	12
24 месяца	56	42	1	1

Это согласуется с литературными данными о формировании в этот возрастной период бета-клеток взрослого типа и апоптозе бета-клеток эмбрионального типа, в большей степени затрагивающего большие и гигантские островки, подводя итог первому этапу морфогенеза панкреатических островков [7,14,28]. За этим следует второй этап морфогенеза, для которого характерно снижение процента маленьких островков за счет увеличения процентного содержания остальных типов островков у животных 7-ми и 18-ти месяцев жизни, что соответствует периоду половой зрелости и началу старения животных. У старых же, 24-х месячных животных практически остаются лишь маленькие и средние панкреатические островки. Физиологическое значение роста процентного содержания маленьких островков, по-видимому, заключается в их устойчивости к действию ишемии, которая развивается при нарушении микроциркуляции островков в процессе старения организма. Вместе с этим, в малочисленных больших островках исследователями обнаруживаются некротические и апоптотические бета-клетки [20].

В возрастном аспекте мы также наблюдали изменение процентного соотношения количества всех эндокриноцитов в панкреатических островках (рис. 9).

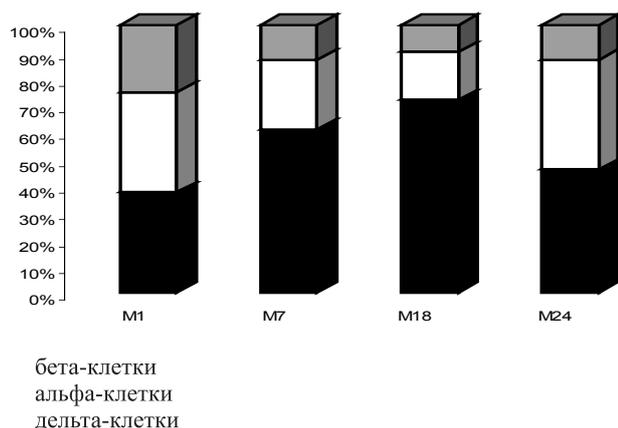


Рис.9. Процентное соотношение альфа-, бета-, и дельта-эндокриноцитов в панкреатических островках в возрастном аспекте

Так, у животных в 1-ый месяц жизни процентное содержание альфа- и бета-клеток было практически одинаковым, что, вероятно, являлось следствием постаоптотического снижения количества бета-клеток эмбрионального типа [7,14,28,29]. Период половой зрелости и начала старения животных характеризовался существенным преобладанием бета-эндокриноцитов, а у старых, 24-х месячных животных, снова отмечался рост процента содержания альфа-клеток в островках. Процентный показатель содержания дельта-эндокриноцитов был максимальным в 1-месячном возрасте, к 7-му месяцу статистически значимо снижался и в следующие изучаемые возрастные периоды оставался на практически постоянном уровне. Статистически значимое снижение процента клеток, синтезирующих амилин, происходило в начале периода старения у 18-ти месячных животных, в сравнении с 7-ми месячными, но к старости процент амилинсинтезирующих клеток возрастал и составлял около 1/3 всех эндокриноцитов островка.

Следует отметить, что средняя площадь панкреатических островков находится в прямой зависимости от количества и площади бета-клеток, популяция которых доминирует в островке. Так, увеличение средней площади островков на 44% ( $p < 0,05$ ) к 7-му месяцу жизни животных было обусловлено возрастанием среднего количества бета-клеток на 48% ( $p < 0,05$ ) при отсутствии изменений их площади. У 18-ти месячных животных увеличение площади островков на 29% ( $p < 0,05$ ), по сравнению с 7-ми месячными, происходило за счет роста как количества бета-клеток на 18% ( $p < 0,05$ ), так и их площади на 6% ( $p < 0,05$ ). Увеличение площади бета-эндокриноцитов на 11% ( $p < 0,05$ ) у старых, 24-х месячных животных, по сравнению с 18-ти месячными, не компенсировало уменьшение площади островков на 47% ( $p < 0,05$ ), обусловленное, в первую очередь, снижением количества бета-клеток на 39% ( $p < 0,05$ ).

Площадь альфа-эндокриноцитов статистически значимо не изменялась с 1-го по 18-ый месяц жизни, а у старых животных 24 месяцев снижалась на 7%, по сравнению с 18-ти месячными животными. Это также вносило свой вклад в уменьшение площади островков

у 24-х месячных животных. Минимальная площадь дельта-эндокриноцитов была у животных 1-го месяца жизни, когда процент их содержания в островках был максимальным, к 7-му месяцу она увеличивалась в 2 раза, и до окончания эксперимента статистически значимо не изменялась.

С 1-го по 18-ый месяц жизни для животных было характерно эугликемическое состояние, а у 24-х месячных животных достоверно регистрировалась гипергликемия (табл.2).

Таблица 2

#### Концентрация глюкозы в периферической крови интактных животных ( $M \pm m$ )

Возраст животных	Концентрация глюкозы, ммоль/л
1 месяц	4,41±0,07
7 месяцев	4,71±0,11
18 месяцев	4,36±0,15
24 месяца	6,07±0,16 <sup>(1,2,3)</sup>

Примечание: достоверность отличий  $p < 0,05$  по отношению к возрасту 1 месяц<sup>(1)</sup>, 7 месяцев<sup>(2)</sup>, 18 месяцев<sup>(3)</sup>

Концентрация инсулина в бета-клетках животных с 1-го по 18-ый месяц жизни существенно не изменялась, но в 24 месяца статистически значимо увеличивалась в 2 раза, по сравнению с 18-ти месячными животными. Вероятнее всего, это свидетельствует об усилении биосинтеза гормона бета-клетками. Содержание инсулина в островках прогрессивно увеличивалось с 1-го месяца жизни, достигая максимума к 24-му месяцу. В литературе существует подтверждение полученным нами данным, касающееся роста содержания инсулина в островках в процессе старения организма [6,33]. Авторы этих исследований заключают, что с возрастом нарушается глюкозо-стимулированная секреция инсулина бета-клетками, поэтому гормон аккумулируется в островках. При этом нарушается утилизация глюкозы, результатом чего является гипергликемия [6], что установлено и нами. Показатели концентрации глюкагона в альфа-клетках и его содержания в островках в возрастном аспекте изменялись одинаковым образом: статистически значимо возрастали к 18-ти месячному возрасту на 57% и 48% соответственно и снижались к 24 месяцам. Это, вероятнее всего, связано с ингибирующим влиянием гипергликемии, характерной для этого возрастного периода, на синтез глюкагона. Концентрация соматостатина в дельта-эндокриноцитах статистически значимо снижалась с 1-го по 7-ой месяц жизни животных на 31% и оставалась на этом уровне во все последующие изучаемые возрастные периоды. А статистически значимых изменений содержания соматостатина в островках в течение эксперимента не происходило. Это согласуется с предположениями некоторых исследователей о роли соматостатина в регуляции функций эндокринной части поджелудочной железы лишь в раннем постнатальном

Концентрация гормонов в клетках и их содержание ( $E_{\text{ию}}$ ) в панкреатических островках интактных животных ( $M \pm m$ )

Гормоны	Возраст животных			
	1 месяц <sup>(1)</sup>	7 месяцев <sup>(2)</sup>	18 месяцев <sup>(3)</sup>	24 месяца
инсулин	$0,232 \pm 0,008$ $267,77 \pm 26,92$	$0,220 \pm 0,007$ $405,84 \pm 57,15$	$0,274 \pm 0,008$ $507,42 \pm 46,93$	$0,547 \pm 0,046^3$ $651,17 \pm 86,15$
глюкагон	$0,017 \pm 0,001$ $9,24 \pm 0,85$	$0,018 \pm 0,001$ $7,60 \pm 0,56$	$0,042 \pm 0,002^2$ $14,69 \pm 1,07^2$	$0,013 \pm 0,001^3$ $11,60 \pm 1,58$
соматостатин	$0,032 \pm 0,002$ $9,67 \pm 0,60$	$0,022 \pm 0,001^1$ $12,04 \pm 0,88$	$0,021 \pm 0,001$ $9,65 \pm 0,61$	$0,019 \pm 0,001$ $11,65 \pm 1,14$
амилин	$0,014 \pm 0,001$ $6,96 \pm 0,69$	$0,012 \pm 0,001$ $6,57 \pm 0,63$	$0,028 \pm 0,002^2$ $10,35 \pm 0,62^2$	$0,022 \pm 0,002$ $16,21 \pm 1,16^3$

Примечание: в числителе – концентрация гормонов в клетке, в знаменателе – содержание гормонов в островках; достоверность отличий  $p < 0,05$  по отношению к возрасту 1 месяц <sup>(1)</sup>, 7 месяцев <sup>(2)</sup>, 18 месяцев <sup>(3)</sup>

периоде. В следующие возрастные периоды этот гормон считается важным регулятором ее экзокринных функций [27]. Концентрация амилина в синтезирующих его клетках статистически значимо увеличивалась к 18-му месяцу жизни животных, а его содержание в островках возрастало у 18-ти месячных животных на 37%, а у 24-х месячных еще на 36% (табл. 3).

Указанные параметры амилина изменялись в возрастном аспекте, подобно аналогичным параметрам инсулина, что свидетельствует в пользу их параллельного синтеза и совместной локализации в бета-клетках.

В заключение можно сказать, что полученные нами данные расширяют представление о возрастных изменениях структуры и функции панкреатических островков на примере изучения поджелудочной железы интактных самцов крыс линии Wistar. Преобладание маленьких островков в раннем постнатальном периоде свидетельствует о начале процессов неогенеза, связанного со сменой эмбриональных бета-клеток на взрослый тип, а у старых животных – об апоптотической трансформации больших и гигантских в маленькие. Популяция бета-клеток становится доминирующей в островке только к периоду полового созревания, до которого происходит становление их функции. У старых животных количество бета-клеток вновь становится равным количеству альфа-клеток. В то же время, рост процента клеток, синтезирующих амилин, у старых животных, вероятно, является попыткой агонистически компенсировать дисфункцию бета-эндокриноцитов, в первую очередь, посредством глюкагоностатического действия в условиях уже существующей гипергликемии. Несмотря на увеличение площади бета-клеток и концентрации в них инсулина у старых животных, средняя площадь панкреатических островков уменьшается. С одной стороны, это может быть связано со снижением количества бета-эндокриноцитов в островке, с другой стороны – с практически полной редукцией больших и гигантских островков у старых животных. Таким образом, наши исследования показывают, что у старых животных происходит истощение функциональных возможностей бета-клеток регулировать углеводный гомеостаз, прояв-

лением чего является увеличение в крови концентрации глюкозы.

**Выводы.** Выявленные нами возрастные особенности морфофункционального состояния панкреатических островков открывают возможности адекватного подхода в разработке методов профилактики и лечения сахарного диабета как 1-го, так и 2-го типов, в зависимости от возраста.

#### Литература:

1. Европейская конвенция о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях Страсбург, 18 марта 1986 г.
2. Реброва О.Ю. - Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA // М., МедиаСфера. – 2002.
3. Тихоновская М.А. - Структурно-функциональная организация панкреатических островков у крыс различного возраста // Запорожский медицинский журнал. - 2004. - №4. - С. 71-73.
4. Ahmed A., Elyat et al. - An immunocytochemical and morphometric study of the rat pancreatic islets // J. Anat. – 1995. – Vol. 186. - P. 629-637.
5. Benninger R., Zhang M, et al. - Gap junction coupling and calcium waves in the pancreatic islet // Biophys. J. – 2008. Vol. 95, N 11. P. 5048-5061.
6. Borg L., Dahl N. - Age-dependent differences in insulin secretion and intracellular handling of insulin in isolated pancreatic islets of the rat // Diabete Metab. – 1995. – Vol. 21, N 6. - P. 408-414.
7. Bouwens L., Rooman I. - Regulation of Pancreatic Beta-Cell Mass // Physiol. Rev. – 2005. – Vol. 85. – P. 1255-1270.
8. Cabrera O., Berman D.M. et al. - The unique cytoarchitecture of human pancreatic islets has implications for islet cell function // PNAS. – 2006. - Vol. 103, N 7. - P. 2334-2339.
9. Cabrera V. et al. - Remodelling sympathetic innervation in rat pancreatic islets ontogeny // BMC Developmental Biology. – 2009. - Vol. 9:34.
10. Cline M. et al. - Amylin causes anorexigenic effects via the hypothalamus and brain stem in chicks // Regul. Pept. – 2008. - Vol. 146, N 1-3. - P. 140-146.
11. Duville B. et al. - Increased islet cell proliferation, decreased apoptosis, and greater vascularization leading to beta-cell hyperplasia in mutant mice lacking insulin // Endocrinology. - 2002. - Vol. 143, N 4. - P. 1530-1537.
12. Huang H.P., Tsai M.J. - Transcription factors involved in pancreatic islet development // J Biomed Sci. 2000. – Vol. 7, N.1. - P. 27-34.
13. Inuwa I., El Mardi S. - Correlation between volume fraction and volume weight between volume, and between total number

- and total mass of islets in post-weaning and young Wistar rats //J. Anat. – 2005. – Vol. 206. – P. 185–192.
14. *Jacqueline D. Trudeau et al.* - Neonatal  $\beta$ -Cell Apoptosis //Diabetes. – 2000. – Vol. 49. – P.1-7.
15. *Junghyo J. Moo Y. Ch. et al.* - Size Distribution of Mouse Langerhans Islets //Biophysical Journal. – 2007. – Vol. 93. – P. 2655–2666.
16. *Kaihoh, T et al.* - The size and number of Langerhans islets correlated with their endocrine function: a morphometry on immunostained serial sections of adult human pancreases //Tohoku J. exp. Med. – 1986. – Vol. 149, N 1. – P. 1-10.
17. *Korosi J., Christopher H.S. et al.* - Effect of Aging and Diabetes on the Enteroinsular Axis //Journal of Gerontology. – 2001. – Vol. 56A., N.9. – P. 575–579.
18. *Lai E. Y. et al.* - Reactivity in arterioles from normal and alloxan-diabetic mice studies on single perfused islets //Diabetes. – 2007. – Vol. 56. – P. 107-112.
19. *Lutz T.* - Amylinergic control of food intake //Physiol. Behav. – 2006. – Vol. 89, N 4. – P. 465-471.
20. *MacGregor R. et al.* - Small rat islets are superior to large islets in in vitro function and in transplantation outcomes //Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab. – 2006. – Vol. 290. – P. 771-779.
21. *Manu V. Ch., Zhu Y. et al.* - Decreased Fetal Size is associated with beta-cell hyperfunction in early life and failure with age //Diabetes. – 2008. – Vol. 57. – P. 2698-2707.
22. *Murzenok P, Goranov V.* - Do local immune-neuroendocrine disturbances initiate diabetes? //Can. J. Physiol. Pharmacol. – 1999. – Vol. 77, N 3. – P. 147-155.
23. *Nascimento A., Sales A. Cardoso et al.* - Immunocytochemical study of the distribution of endocrine cells in the pancreas of the Brazilian sparrow species *Zonotrichia Capensis Subtorquata* //J. Biol. – 2007. – Vol. 67, N.4. – P. 735-740.
24. *Nittala A, Ghosh S. et al.* - Investigating the role of islet cytoarchitecture in its oscillation using a new b-cell cluster model //PLoS ONE. – 2007. – Vol. 2 N 10. – e983.
25. *Philip A. S., William R. et al.* - Fission of pancreatic islets during postnatal growth of the mouse //J. Anat. – 2004. – Vol. 204. – P. 103–116.
26. *Reaven E., Curry D., Moore J., Reaven G.* - Effect of age and environmental factors on insulin release from the perfused pancreas of the rat //The Journal of Clinical Investigation. – 1983. – Vol. 71. – P. 345-350.
27. *Samols E., Stagner J.* - Islet somatostatin--microvascular, paracrine, and pulsatile regulation //Metabolism. – 1990. – Vol. 39. – P. 55-60.
28. *Scaglia L, Cahill C. J., Finegood D. T., Bonner-Weir S.* - Apoptosis Participates in the Remodeling of the Endocrine Pancreas in the Neonatal Rat //Endocrinology – 1997. – Vol. 138, N 4. – P. 1736-1741.
29. *Svenstrup K, Skau M et al.* - Postnatal development of beta-cells in rats. Proposed explanatory model //Apmis. – 2002. – Vol. 110, N.5.
30. *Szoke E., Meyer C., Shrayyer M. Z. et al.* - Effect of Aging on Glucose Homeostasis //Diabetes Care. 2008. – Vol. 31, N.3. – P. 539-543.
31. The Role of the Hormone Amylin and Its Analog Pramlintide in Glucose Homeostasis //A Scientific Monograph. – Amylin Pharmaceuticals. - 2008.
32. *Vine W, Smith P. et al.* - Effects of rat amylin on renal function in the rat //Horm. Metab. Res. – 1998. – Vol. 30, N 8. – P. 518-522.
33. *Wang S, Li J et al.* - Morphological and functional characteristics of pancreatic islet beta cells in natural aging SD rats //Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. Vol.39, N 2. – 2008. – P. 197-201.
34. *Young A.* Inhibition of glucagon secretion. //Adv. Pharmacol. – 2005. – Vol.52. – P.151-171.

**Сведения об авторах:**

Колесник Ю.М., д.мед.н., профессор, заведующий кафедрой патофизиологии.

Грекова Т.А., аспирант кафедры патофизиологии ЗГМУ.

**Адрес для переписки:**

Грекова Т.А. 69035, г. Запорожье, пр-т Маяковского 26, ЗГМУ, кафедра патофизиологии.

Тел. раб.: 8 (0612) 34-35-61, моб. 8-097-938-61-64.