



## Особливості планіметричної організації ендокринної частини підшлункової залози у гіпертензивних щурів лінії SHR

Т. В. Іваненко \*

Запорізький державний медичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Аналіз ендокринної структури підшлункової залози й оцінювання ступеня її гетерогенності є ключовими для визначення таких важливих фізіологічних параметрів, як маса острівцевих ендокриноцитів у здорових людей або функціональний резерв β-клітин у пацієнтів із діабетом 1 і 2 типів.

**Мета роботи** – здійснити порівняльний планіметричний аналіз панкреатичних острівців нормотензивних щурів лінії Wistar і гіпертензивних щурів лінії SHR, використовуючи метод подвійного імунофлуоресцентного забарвлення ендокриноцитів.

**Матеріали та методи.** Дослідження здійснили на підшлунковій залозі щурів лінії SHR і Wistar. Інсулін і глюкагон в острівцях підшлункової залози визначали імунофлуоресцентним методом. Реакцію імунофлуоресценції оцінювали за допомогою флуоресцентного мікроскопа AxioImager-M2.

**Результати.** Планіметричний аналіз виявив панкреатичні острівці всіх типів у тканині підшлункової залози щурів ліній SHR і Wistar. У гіпертензивних тварин лінії SHR кількість одиничних ендокриноцитів в 2,3 рази більша ( $p < 0,001$ ), а гігантських острівців – на 34,2 % більша ( $p < 0,001$ ), ніж у нормотензивних щурів лінії Wistar. В окремих ендокриноцитах виявили ділянки, що характеризуються імунореактивністю відразу до двох гормонів – інсуліну та глюкагону. Такі ділянки виявили в острівцях усіх типів обох ліній щурів, але сумарні показники у гіпертензивних щурів лінії SHR на 21,8 % нижчі ( $p < 0,001$ ), ніж у нормотензивних щурів лінії Wistar.

**Висновки.** Планіметричний аналіз показав, що панкреатичні острівці в нормотензивних щурів лінії Wistar і гіпертензивних щурів лінії SHR становлять 1,4 % від площі перетину підшлункової залози. У гіпертензивних щурів лінії SHR у залозі визначили на 16,9 % більшу сумарну площу матеріалу, імунореактивного до інсуліну. На відміну від щурів лінії Wistar у підшлунковій залозі гіпертензивних щурів лінії SHR суттєво збільшена кількість поодиноких α-ендокриноцитів.

**Ключові слова:** щури лінії SHR, щури лінії Wistar, підшлункова залоза, панкреатичні острівці, ендокриноцит, імунофлуоресценція, інсулін, глюкагон.

**Актуальні питання фармацевтичної і медичної науки та практики. 2022. Т. 15, № 3(40). С. 295–300**

### Features of the planimetric organization of the endocrine part of the pancreas in hypertensive rats of the SHR line

T. V. Ivanenko

Analysis of the endocrine structure of the pancreas and assessment of its degree of heterogeneity is key to assessing such important physiological parameters as islet endocrinocyte mass in healthy people or functional reserve of β-cells in patients with type 1 and type 2 diabetes.

**The aim** of the study is to perform a comparative planimetric analysis of pancreatic islets of normotensive Wistar rats and hypertensive SHR rats, using the method of double immunofluorescent staining of endocrinocytes.

**Materials and methods.** The study was performed on the pancreas of SHR and Wistar rats. Insulin and glucagon in the islets of the pancreas were determined by immunofluorescence. The immunofluorescence reaction was studied with an AxioImager-M2 fluorescent microscope.

**Results.** Planimetric analysis showed the presence of pancreatic islets of all types in the pancreatic tissue of SHR and Wistar rats. The number of single endocrinocytes in SHR hypertensive animals was 2.3 times higher ( $P < 0.001$ ), and the number of giant islets was 34.2 % higher ( $P < 0.001$ ), than in normotensive Wistar rats. The presence of regions in some endocrinocytes, that show immunoreactivity to both hormones at once – insulin and glucagon. Such areas were present in islets of all types of both rat lines, however, the total rates in hypertensive rats of the SHR line were 21.8 % lower ( $P < 0.001$ ), than in normotensive rats of the Wistar line.

#### ARTICLE INFO



<http://pharmed.zsmu.edu.ua/article/view/259868>

UDC 616.37-008.64-092.18-06:616.12-008.331]-092.9

DOI: [10.14739/2409-2932.2022.3.259868](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.259868)

Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (3), 295–300

**Key words:** rats inbred SHR, Wistar rat, pancreas, pancreatic islets, endocrinocyte, immunofluorescence, insulin, glucagon.

\*E-mail: [ivanenkotv@i.ua](mailto:ivanenkotv@i.ua)

Received: 31.05.2022 // Revised: 20.06.2022 // Accepted: 29.06.2022

**Conclusions.** Planimetric analysis showed, that the pancreatic islets in normotensive Wistar rats and hypertensive SHR rats occupy 1.4 % of the cross-sectional area of the pancreas. In hypertensive rats the SHR line in the gland by 16.9 % larger total area of the material immunoreactive to insulin. In contrast to Wistar rats, the number of single  $\alpha$ -endocrinocytes in the pancreas of hypertensive SHR rats was significantly increased.

**Key words:** rats inbred SHR, Wistar rat, pancreas, pancreatic islets, endocrinocyte, immunofluorescence, insulin, glucagon.

**Current issues in pharmacy and medicine: science and practice 2022; 15 (3), 295–300**

Аналіз ендокринної структури підшлункової залози й оцінювання ступеня її гетерогенності є ключовими для визначення таких важливих фізіологічних параметрів, як маса острівцевих ендокриноцитів у здорових людей або функціональний резерв  $\beta$ -клітин у пацієнтів із діабетом 1 і 2 типів.

Методи імунофлуоресцентного та планіметричного аналізу застосовували для обрахунку маси  $\beta$ -ендокриноцитів в інтактній підшлунковій залозі [1], кількості та якості ізольованих острівців [2] і трансплантаційного матеріалу підшлункової залози [3], під час оцінювання функціонального резерву  $\beta$ -клітин у пацієнтів із цукровим діабетом 1 і 2 типів [4,5]. В експериментальній ендокринології метод імунофлуоресцентного та планіметричного аналізу дав змогу оцінити вплив пренатального стресу на постнатальний гістогенез панкреатичних острівців [6], вплив дозованих гіпоксичних навантажень на саногенез острівців [7], параметри ремоделювання острівцевого апарату при спонтанному формуванні артеріальної гіпертензії в щурів лінії SHR [8–10]. Разом із тим, головне завдання цих досліджень полягало у встановленні структурного й функціонального стану  $\beta$ -клітин як пулу ендокриноцитів підшлункової залози, що домінує та визначає фізіологічний стан гомеостазу глюкози в організмі. Менше уваги приділяли ролі  $\alpha$ -клітин і структурно-функціональному балансу організації панкреатичних острівців. Це пов'язано передусім зі складністю імунофлуоресцентного та планіметричного аналізу підшлункової залози, а також необхідністю використовувати метод подвійного імунофлуоресцентного забарвлення ендокриноцитів.

## Мета роботи

Здійснити порівняльний планіметричний аналіз панкреатичних острівців нормотензивних щурів лінії Wistar і гіпертензивних щурів лінії SHR, використовуючи метод подвійного імунофлуоресцентного забарвлення ендокриноцитів.

## Матеріали і методи дослідження

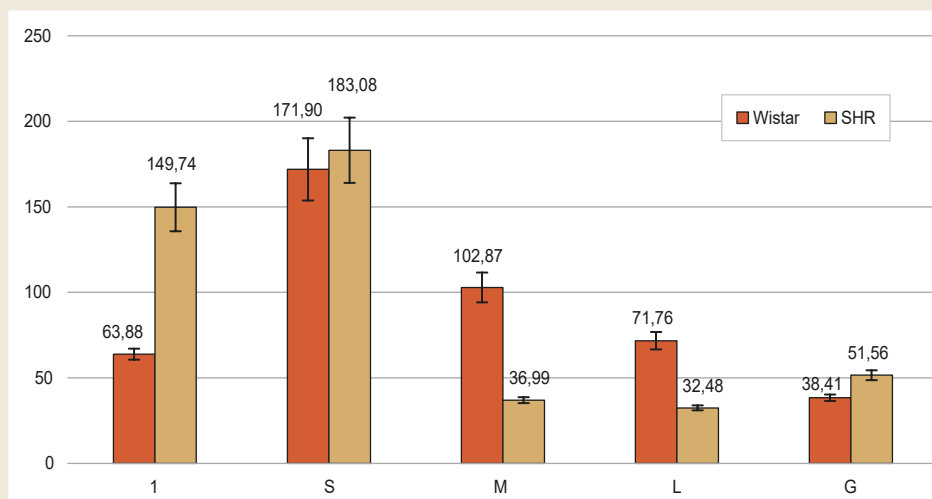
Дослідження здійснили на підшлунковій залозі щурів лінії SHR ( $n = 5$ ) і Wistar ( $n = 5$ ). Підшлункову залозу дорослого щура Wistar фіксували в розчині Буена (20 годин) і після стандартної гістологічної обробки заливали парапласт (McCormick, США). Серійні гістологічні зрізи підшлункової залози завтовшки 5 мкм, укладені на адгезивні предметні скельця, депарафінували та демаскували в цитратному буферному розчині PT Module citrate buffer ( $pH = 6,0$ ) у PT-модулі (Thermo Scientific, США). Інсулін

і глюкагон в острівцях підшлункової залози визначали імунофлуоресцентним методом, застосовуючи антитіла виробництва Santa Cruz Biotechnology (США). Антитіла до інсуліну (2D11-H5), кон'юговані з AlexaFluor®546, та антитіла до глюкагону (K79bB10), кон'юговані з FITC, інкубували у розведенні 1:200 (волога камера,  $T = +4$  °C, 24 години). Потім зрізи тричі промивали по 5 хв у фосфатному буферному розчині ( $pH = 7,4$ ), додавали середовище для збереження імунофлуоресценції UltraCruz™ Mounting Medium з додаванням DAPI (Santa Cruz Biotechnology, США).

Реакцію імунофлуоресценції вивчали за допомогою флуоресцентного мікроскопа AxioImager-M2 (Carl Zeiss, Німеччина), обладнаного високоемісійними фільтрами 43HE для детекції інсуліну та 38HE для виявлення глюкагону, а також 14-бітної цифрової монохромної CCD камери AxioCam-HRm (Carl Zeiss, Німеччина). Застосували метод подвійного імунофлуоресцентного забарвлення ендокриноцитів та їх послідовного аналізу в тому самому острівці. Це дало змогу отримати характеристику пулу  $\beta$ - та  $\alpha$ -ендокриноцитів у межах одного і того самого острівця. Для встановлення параметрів роботи цифрової CCD камери мікроскопа та зйомки флуоресценції використали систему аналізу цифрових зображень AxioVision-4.8.2 (Carl Zeiss, Німеччина), а для кількісного аналізу імунофлуоресцентного зображення застосували 64-бітну систему аналізу зображень ImageJ v.2.1.0/1.53c (відкритий вихідний код під ліцензією GNU General Public License).

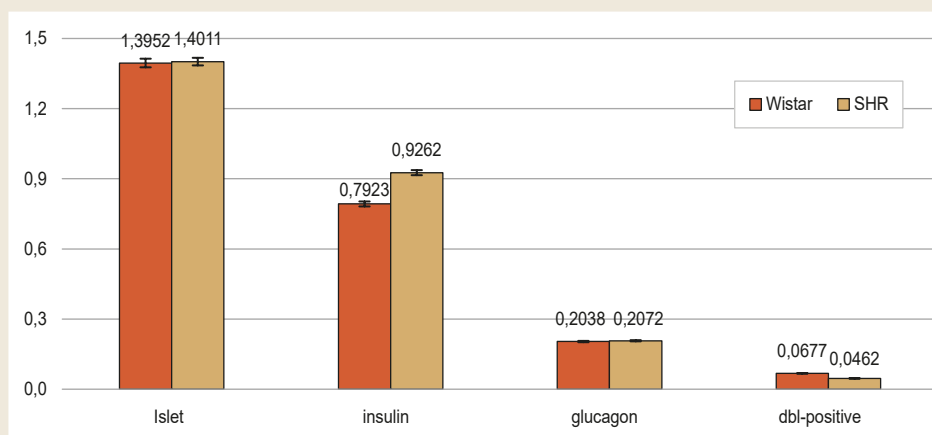
Планіметричний аналіз зрізів підшлункової залози передбачав вимірювання площі тканини залози, що досліджували; площі панкреатичних острівців; площі, що займає матеріал, імунореактивний до інсуліну, глюкагону; а також площі дубль-позитивного імунореактивного матеріалу, яка характеризувалася імунореактивністю до обох гормонів. Вимірювання здійснили сумарно на площі не менше ніж 200 мм<sup>2</sup> тканини підшлункової залози у тварин кожної лінії. Панкреатичні острівці класифікували за їхньою площею: маленькі острівці – до 1500 мкм<sup>2</sup>, середні – 1500–3500 мкм<sup>2</sup>, великі – 3500–7500 мкм<sup>2</sup>, гігантські острівці – понад 7500 мкм<sup>2</sup> [6–8]. Крім того, у тканині підшлункової виділяли поодинокі ендокриноцити, що не формують острівці.

Результати статистично опрацювали в Excel Office365. Вірогідними вважали відмінності між порівнюваними параметрами при  $p < 0,05$  за  $t$ -критерієм Стьюдента. Показники в таблицях наведено як середня статистична величина та її помилка ( $M \pm m$ ), на графіках – як середня статистична величина та її довірчий інтервал.



**Рис. 1.** Щільність островців різних типів на 1 см<sup>2</sup> зрізу підшлункової залози.

**1:** поодинокі ендокриноцити;  
**S:** маленькі;  
**M:** середні;  
**L:** великі,  
**G:** гігантські островці.



**Рис. 2.** Площа (мм<sup>2</sup>), яку займають островці, та імунореактивність до інсуліну та глюкагону на 1 см<sup>2</sup> тканини підшлункової залози.

## Результати

Планіметричний аналіз виявив панкреатичні островці всіх типів у тканині підшлункової залози щурів ліній SHR і Wistar (рис. 1). Зазначимо, що у гіпертензивних тварин лінії SHR кількість одиничних ендокриноцитів в 2,3 раза більша ( $p < 0,001$ ), а гігантських островців – на 34,2 % більша ( $p < 0,001$ ), ніж у нормотензивних щурів лінії Wistar. У щурів лінії SHR істотно знижена кількість островців середньої (на 43,1 %) та великої (на 54,7 %) площі.

Серед панкреатичних островців виділялися островці, що включали тільки інсулін-вмісні  $\beta$ -клітини,  $\alpha$ -клітини, а також «класичний» тип островців зі спільною популяцією ендокриноцитів обох типів. Звернули увагу на наявність в островцях дубль-імунорезистивних зон забарвлення деяких ендокриноцитів, що свідчить про вміст інсуліну та глюкагону в одній клітині. Виявили певні відмінності за формуванням структури островців у нормотензивних і гіпертензивних щурів (табл. 1).

Для отримання виваженої статистичної оцінки кількості імунореактивного матеріалу до інсуліну та глюкагону в підшлунковій залозі обрахували показник сумарної площі панкреатичних островців (Islet), площі, яку в залозі займає інсулін (insulin), глюкагон (glucagon) і дубль-імунорезистивне забарвлення (dbl-positive) (рис. 2).

Результати свідчать: незважаючи на відмінності розподілу островців різних розмірів, сумарна площа ендокринної частини підшлункової залози у гіпертензивних щурів лінії SHR не відрізнялася від показників нормотензивних тварин лінії Wistar і становила 1,4 % від площі зрізу залози. Детальніший аналіз планіметричної організації панкреатичних островців (табл. 2) показав, що основна площа ендокринної частини підшлункової залози гіпертензивних щурів лінії SHR представлена островцями гігантського розміру, на відміну від нормотензивних щурів лінії Wistar. Зазначимо, що у щурів лінії SHR сумарна площа матеріалу, імунореактивного до інсуліну, на 16,9 % більша ( $p < 0,001$ ), ніж у щурів лінії Wistar, а її основна частина локалізована в гігантських островцях. Параметри імунореактивності до глюкагону майже не відрізнялися у ліній тварин, що досліджували.

Певний науковий інтерес викликає наявність у деяких ендокриноцитах ділянок, що мають імунореактивність одразу до двох гормонів – інсуліну та глюкагону. Такі ділянки визначили в островцях усіх типів обох ліній щурів, однак сумарні показники у гіпертензивних щурів лінії SHR на 21,8 % нижчі ( $p < 0,001$ ), ніж у нормотензивних щурів лінії Wistar.

**Таблиця 1.** Відносний розподіл панкреатичних острівців у підшлунковій залозі щурів лінії Wistar (чисельник) і SHR (знаменник), %

Типи острівців	Усі острівці	Поодинокі ендокриноцити	Маленькі острівці, <1500 мкм <sup>2</sup>	Середні острівці, 1500–3500 мкм <sup>2</sup>	Великі острівці, 3500–7500 мкм <sup>2</sup>	Гігантські острівці, >7500 мкм <sup>2</sup>
Всі острівці	100,00	$\frac{14.66}{32.68}$	$\frac{37.70}{40.55}$	$\frac{23.04}{8.27}$	$\frac{16.23}{7.09}$	$\frac{8.38}{11.42}$
Інсулін-вмісні	$\frac{8.90}{3.15}$	$\frac{3.14}{1.97}$	$\frac{2.62}{1.18}$	$\frac{1.57}{0.00}$	$\frac{1.57}{0.00}$	$\frac{0.00}{0.00}$
Інсулін- і глюкагон-вмісні	$\frac{80.10}{62.99}$	$\frac{1.57}{2.76}$	$\frac{34.03}{33.46}$	$\frac{21.47}{8.27}$	$\frac{14.66}{7.09}$	$\frac{8.38}{11.42}$
Глюкагон вмісні	$\frac{10.99}{33.86}$	$\frac{9.95}{27.95}$	$\frac{1.05}{5.91}$	$\frac{0.00}{0.00}$	$\frac{0.00}{0.00}$	$\frac{0.00}{0.00}$
Дубль-позитивні	$\frac{39.79}{59.45}$	$\frac{1.57}{2.76}$	$\frac{12.57}{30.31}$	$\frac{10.47}{7.87}$	$\frac{6.81}{7.09}$	$\frac{8.38}{11.42}$
Дубль-негативні	$\frac{60.21}{40.55}$	$\frac{13.09}{29.92}$	$\frac{25.13}{10.24}$	$\frac{12.56}{0.39}$	$\frac{9.42}{0.00}$	$\frac{0.00}{0.00}$

**Таблиця 2.** Площа матеріалу, імунореактивного до інсуліну та глюкагону, в острівцях різного типу на 100 см<sup>2</sup> тканини підшлункової залози щурів лінії Wistar (чисельник) та SHR (знаменник)

Площа, мм <sup>2</sup>	Всі острівці	Поодинокі ендокриноцити	Маленькі острівці, <1500 мкм <sup>2</sup>	Середні острівці, 1500-3500 мкм <sup>2</sup>	Великі острівці, 3500-7500 мкм <sup>2</sup>	Гігантські острівці, >7500 мкм <sup>2</sup>
Острівців	$\frac{139.52 \pm 0.94}{140.11 \pm 0.82^*}$	$\frac{0.34 \pm 0.01}{0.79 \pm 0.04^*}$	$\frac{13.33 \pm 0.72}{10.53 \pm 0.56^*}$	$\frac{25.22 \pm 1.09}{8.58 \pm 0.20^*}$	$\frac{34.18 \pm 1.23}{16.83 \pm 0.38^*}$	$\frac{66.44 \pm 1.65}{103.37 \pm 2.95^*}$
Імунореактивності до інсуліну	$\frac{79.23 \pm 0.54}{92.26 \pm 5.53^*}$	$\frac{0.27 \pm 0.01}{1.00 \pm 0.05^*}$	$\frac{8.08 \pm 0.44}{7.76 \pm 0.41}$	$\frac{16.24 \pm 0.70}{5.72 \pm 0.14^*}$	$\frac{18.89 \pm 0.68}{10.53 \pm 0.24^*}$	$\frac{35.76 \pm 0.89}{67.61 \pm 1.93^*}$
Імунореактивності до глюкагону	$\frac{20.38 \pm 0.14}{20.72 \pm 0.15}$	$\frac{0.20 \pm 0.01}{0.47 \pm 0.01^*}$	$\frac{2.86 \pm 0.15}{2.68 \pm 0.14}$	$\frac{5.13 \pm 0.22}{1.43 \pm 0.03^*}$	$\frac{3.77 \pm 0.13}{2.63 \pm 0.06^*}$	$\frac{8.46 \pm 0.21}{13.52 \pm 0.39^*}$
Дубль-позитивної імунореактивності	$\frac{6.76 \pm 0.05}{4.62 \pm 0.03^*}$	$\frac{0.18 \pm 0.01}{0.36 \pm 0.01^*}$	$\frac{1.52 \pm 0.08}{1.04 \pm 0.05^*}$	$\frac{1.89 \pm 0.08}{0.33 \pm 0.01^*}$	$\frac{0.97 \pm 0.03}{0.32 \pm 0.01^*}$	$\frac{2.21 \pm 0.05}{2.57 \pm 0.07^*}$

\*: вірогідність відмінностей  $p < 0,05$ .

## Обговорення

Як відомо, ендокринна частина підшлункової залози лабораторних щурів становить 1–2 % усього об'єму підшлункової залози [5, 11]. Багато авторів наголошують на неоднорідності панкреатичних острівців, розміри яких варіюють у широких межах [6–8]; це може впливати на кількісні показники пулу ендокриноцитів в острівцях різних типів. Так, під час дослідження ендокринного апарату підшлункової залози в нормоглікемічних гіпертензивних щурів лінії SHR із порушеною толерантністю до глюкози виявили ремоделювання ендокринного апарату, що супроводжується зменшенням кількості β-клітин і збільшенням пулу α-клітин у панкреатичних острівцях [8–10].

Метод подвійного імуофлуоресцентного забарвлення ендокриноцитів, що використали у цьому дослідженні, дав змогу уточнити планіметричну організацію ендокринного апарату підшлункової залози. Так, виявили, що ендокринна частина підшлункової залози щурів ліній Wistar і SHR має подібні кількісні показники та становить 1,4 % від площі перетину підшлункової залози. У структурі підшлункової залози гіпертензивних щурів лінії SHR визначили зменшення частки острівців, що складаються тільки з β-клітин, при збільшенні кількості

острівців, що складаються лише з α-клітин (табл. 1). У підшлунковій залозі щурів лінії SHR площа матеріалу, імунореактивного до інсуліну, на 16,8 % більша, ніж у щурів лінії Wistar (табл. 2).

Одне з припущень, що пояснює ремоделювання панкреатичних острівців у гіпертензивних щурів лінії SHR, – імовірність порушення модуляції транскрипційного фактора Neurogenin3 (NGN3) у гістогенезі, який реалізує стратегію диференціювання ембріональних ендокриноцитів в окремі лінії β- та α-клітин [12]. Можливо, під впливом транскрипційних факторів Brn-4 [13] та/або Arx [14] формується переважання α-клітинного фенотипу на острівцях. При цьому можливе зменшення утворення ключових регуляторів β-ендокриноцитів, як-от Nkx6.1, Neurogenin3 та Pdx1 [15]; це може спричинити депресію пулу β-клітин у щурів лінії SHR.

Реципрокний взаємозв'язок транскрипційних регуляторів гістогенезу панкреатичних ендокриноцитів виявляється тим, що зменшення експресії гена інсуліну та пов'язаних із ним факторів транскрипції призводить до збільшення експресії транскрипційних факторів, що активують ген глюкагон – Pax6, Foxa1 і Foxa2 [16]. Можливою реалізацією дисбалансу транскрипційних факторів регуляції функціонального стану ендокриноци-



тів підшлункової залози в разі формування гіпертензії в щурів лінії SHR є зменшення частки «класичних» панкреатичних острівців, які містять частину  $\beta$ -клітин, що домінує, та мінорну частку  $\alpha$ -клітин, а також зменшення площі острівців із дубль-позитивним забарвленням на інсулін і глюкагон.

## Висновки

1. Планіметричний аналіз показав, що панкреатичні острівці в нормотензивних щурів лінії Wistar і гіпертензивних щурів лінії SHR становлять 1,4 % від площі перетину підшлункової залози та представлені острівцями різних розмірів, які, крім «класичного» складу ендокриноцитів, можуть складатися тільки з  $\beta$ -клітин або тільки з  $\alpha$ -клітин.

2. У гіпертензивних щурів лінії SHR у залозі на 16,9 % більша сумарна площа матеріалу, імунореактивного до інсуліну, але його основна частина локалізована в гігантських острівцях або представлена імунореактивністю одиничних  $\beta$ -ендокриноцитів.

3. На відміну від щурів лінії Wistar у підшлунковій залозі гіпертензивних щурів лінії SHR суттєво збільшена кількість одиничних  $\alpha$ -ендокриноцитів і маленьких острівців, що складаються лише з  $\alpha$ -клітин.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** author has no conflict of interest to declare.

## Відомості про автора:

Іваненко Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-6617-5178](https://orcid.org/0000-0001-6617-5178)

## Information about author:

Ivanenko T. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

## Список літератури

- [1] Intra-islet lesions and lobular variations in beta-cell mass expansion in ob/ob mice revealed by 3D imaging of intact pancreas / S. Parveen, E. Kostromina, C. Nord et al. *Scientific Reports*. 2016. Vol. 6, Iss. 34885. P. 1-11. <https://doi.org/10.1038/srep34885>
- [2] Wang L. J., Kaufman D. B. Digital Image Analysis to Assess Quantity and Morphological Quality of Isolated Pancreatic Islets. *Cell transplantation*. 2016. Vol. 25, Iss. 7. P. 1219-1225. <https://doi.org/10.3727/096368915X689947>
- [3] Rickels M. R., Robertson R. P. Pancreatic Islet Transplantation in Humans: Recent Progress and Future Directions. *Endocrine reviews*. 2019. Vol. 40, Iss. 2. P. 631-668. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00154>
- [4] Campbell-Thompson M., Tang S. C. Pancreas Optical Clearing and 3-D Microscopy in Health and Diabetes. *Frontiers in endocrinology*. 2021. Vol. 12. P. 644826. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.644826>
- [5] Pancreatic beta cell/islet mass and body mass index / M. P. Dybala, S. K. Olehnik, J. L. Fowler et al. *Islets*. 2019. Vol. 11, Iss. 1. P. 1-9. <https://doi.org/10.1080/19382014.2018.1557486>
- [6] Абрамов А. В., Тихоновская М. А., Колесник Ю. М. Особенности влияния хронического пренатального стресса на структурно-функциональную организацию бета-эндокриноцитов. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2004. Т. 3, № 2. С. 176-179.
- [7] Іваненко Т. В. Влияние гипоксических тренировок на функцию бета-клеток панкреатических островков. *Актуальні проблеми*

*сучасної медицини: Вісник Української медичної стоматологічної академії*. 2011. Т. 11, № 4. С. 82-84.

- [8] Abramova T. V. The distribution of the islets of Langerhans in pancreas of euglycemic spontaneously hypertensive rats. *Патологія*. 2016. Т. 13, № 1. С. 19-21. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2016.1.72359>
- [9] 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. С. 4-8. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2016.3.86931>
- [10] 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. С. 124-128. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2017.2.109249>
- [11] Islet architecture: A comparative study / A. Kim, K. Miller, J. Jo et al. *Islets*. 2009. Vol. 1, Iss. 2. P. 129-136. <https://doi.org/10.4161/isl.1.2.9480>
- [12] Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/neuroD-deficient mice / F. J. Naya, H. P. Huang, Y. Qiu et al. *Genes & development*. 1997. Vol. 11, Iss. 18. P. 2323-2334. <https://doi.org/10.1101/gad.11.18.2323>
- [13] Hussain M. A., Miller C. P., Habener J. F. Brn-4 transcription factor expression targeted to the early developing mouse pancreas induces ectopic glucagon gene expression in insulin-producing beta cells. *The Journal of biological chemistry*. 2002. Vol. 277, Iss. 18. P. 16028-16032. <https://doi.org/10.1074/jbc.M107124200>
- [14] Unger R. H., Cherrington A. D. Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiological and therapeutic makeover. *The Journal of clinical investigation*. 2012. Vol. 122, Iss. 1. P. 4-12. <https://doi.org/10.1172/JCI60016>
- [15] Іваненко Т. В., Винокурова А. В. Ключові молекулярно-генетичні регулятори диференціювання ендокриноцитів підшлункової залози. *Клінічна та експериментальна патологія*. 2021. Т. 20, № 4. С. 112-117. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.15>
- [16] Gosmain Y., Masson M. H., Philippe J. Glucagon: the renewal of an old hormone in the pathophysiology of diabetes. *Journal of diabetes*. 2013. Vol. 5, Iss. 2. P. 102-109. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12022>

## References

- [1] Parveen, S., Kostromina, E., Nord, C., Eriksson, M., Lindstrom, P., & Ahlgren, U. (2016). Intra-islet lesions and lobular variations in beta-cell mass expansion in ob/ob mice revealed by 3D imaging of intact pancreas. *Scientific Reports*, 6(34885), 1-11. <https://doi.org/10.1038/srep34885>
- [2] Wang, L. J., & Kaufman, D. B. (2016). Digital Image Analysis to Assess Quantity and Morphological Quality of Isolated Pancreatic Islets. *Cell transplantation*, 25(7), 1219-1225. <https://doi.org/10.3727/096368915X689947>
- [3] Rickels, M. R., & Robertson, R. P. (2019). Pancreatic Islet Transplantation in Humans: Recent Progress and Future Directions. *Endocrine reviews*, 40(2), 631-668. <https://doi.org/10.1210/er.2018-00154>
- [4] Campbell-Thompson, M., & Tang, S. C. (2021). Pancreas Optical Clearing and 3-D Microscopy in Health and Diabetes. *Frontiers in endocrinology*, 12, 644826. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.644826>
- [5] Dybala, M. P., Olehnik, S. K., Fowler, J. L., Golab, K., Millis, J. M., Golebiewska, J., Bachul, P., Witkowski, P., & Hara, M. (2019). Pancreatic beta cell/islet mass and body mass index. *Islets*, 11(1), 1-9. <https://doi.org/10.1080/19382014.2018.1557486>
- [6] Abramov, A. V., Tikhonovskaya, M. A., & Kolesnik, Yu. M. (2004). Osobennosti vliyaniya khronicheskogo prenatal'nogo stressa na strukturno-funktsional'nyuyu organizatsiyu beta-endokrinotsitov [Features of the influence of chronic prenatal stress on the structural and functional organization of beta-endocrinocytes]. *Klinichna ta eksperymentalna patolohiia*, 3(2), 176-179. [in Russian].
- [7] Іваненко, Т. В. (2011). Vliyaniye gipoksicheskikh trenirovok na funktsiyu beta-kletok pankreaticheskikh ostrovkov [Effect of hypoxic training on functioning of pancreatic islet beta-cells]. *Aktualni problemy suchasnoi medytsyny: Visnyk Ukrainsoi medychnoi stomatolohichnoi akademii*, 11(4), 82-84. [in Russian].
- [8] Abramova, T. V. (2016). The distribution of the islets of Langerhans in pancreas of euglycemic spontaneously hypertensive rats. *Pathologia*, 13(1), 19-21. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2016.1.72359>
- [9] Abramova, T. V., & Kolesnyk, Yu. M. (2016). The features of beta-cells organization in the pancreas of spontaneously hypertensive rat (SHR). *Pathologia*, 13(3), 4-8. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2016.3.86931>

- [10] Abramova, T. V., & Kolesnyk, Yu. M. (2017). Osobennosti organizatsii populyatsii al'fa-kletok v podzheludochnoi zheleze u krysov s spontannoi gipertenzii (SHR) [Features of the alpha-cell population organization in pancreas of spontaneously hypertensive rats (SHR)]. *Pathologia*, 14(2), 124-128. [in Russian]. <https://doi.org/10.14739/2310-1237.2017.2.109249>
- [11] Kim, A., Miller, K., Jo, J., Kilimnik, G., Wojcik, P., & Hara, M. (2009). Islet architecture: A comparative study. *Islets*, 1(2), 129-136. <https://doi.org/10.4161/isl.1.2.9480>
- [12] Naya, F. J., Huang, H. P., Qiu, Y., Mutoh, H., DeMayo, F. J., Leiter, A. B., & Tsai, M. J. (1997). Diabetes, defective pancreatic morphogenesis, and abnormal enteroendocrine differentiation in BETA2/neuroD-deficient mice. *Genes & development*, 11(18), 2323-2334. <https://doi.org/10.1101/gad.11.18.2323>
- [13] Hussain, M. A., Miller, C. P., & Habener, J. F. (2002). Brn-4 transcription factor expression targeted to the early developing mouse pancreas induces ectopic glucagon gene expression in insulin-producing beta cells. *The Journal of biological chemistry*, 277(18), 16028-16032. <https://doi.org/10.1074/jbc.M107124200>
- [14] Unger, R. H., & Cherrington, A. D. (2012). Glucagonocentric restructuring of diabetes: a pathophysiologic and therapeutic makeover. *The Journal of clinical investigation*, 122(1), 4-12. <https://doi.org/10.1172/JCI60016>
- [15] Ivanenko, T. V., & Vynokurova, A. V. (2021) Kliuchovi molekularno-henetychni rehulatory dyferentsiiuvannia endokrynotsytiv pidshlunkovoi zalozy [Key molecular genetic regulators of pancreatic endocrinocyte differentiation]. *Klinichna ta eksperymentalna patohiia*, 20(4), 112-117. [in Ukrainian]. <https://doi.org/10.24061/1727-4338.XX.4.78.2021.15>
- [16] Gosmain, Y., Masson, M. H., & Philippe, J. (2013). Glucagon: the renewal of an old hormone in the pathophysiology of diabetes. *Journal of diabetes*, 5(2), 102-109. <https://doi.org/10.1111/1753-0407.12022>