

**МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ
ЖЕЛЕЗЫ НОРМО- И ГИПЕРТЕНЗИВНЫХ КРЫС ПОСЛЕ
ВОЗДЕЙСТВИЯ ПРЕРЫВИСТОЙ НОРМОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ**

© Р. В. Янко, М. И. Левашов

Институт физиологии им. А. А. Богомольца НАН Украины,
Киев, Украина
E-mail: biolag@ukr.net

Исследовали воздействие дозированной нормобарической гипоксии (12 % кислорода в азоте) в прерывистом режиме (15 мин деоксигенация/15 мин реоксигенация в течение 2 ч ежедневно на протяжении 28 суток) на морфофункциональное состояние поджелудочной железы крыс-самцов линии Вистар и спонтанно-гипертензивных крыс (SHR). Выявлено, что воздействие дозированной прерывистой нормобарической гипоксии оказывает положительное влияние на состояние поджелудочной железы как у нормотензивных (в большей степени), так и спонтанно-гипертензивных крыс. Об этом свидетельствует увеличение размеров ацинусов и высоты эпителия (линия Вистар), количества ядрышек в ядрах экзокриноцитов, уменьшение ширины прослоек соединительной ткани, возрастание количества островков Лангерганса (линия Вистар) и количества эндокриноцитов (линия SHR).

Ключевые слова: поджелудочная железа, прерывистая нормобарическая гипоксия, спонтанно-гипертензивные крысы.

Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. Т. 104. № 5. С. 581—589. 2018

R. V. Yanko, M. I. Levashov. MORPHOFUNCTIONAL STATE OF THE NORMO- AND HYPERTENSIVE RATS PANCREAS AFTER THE INFLUENCE OF INTERMITTENT NORMOBARIC HYPOXIA. A.A. Bogomoletz Institute of Physiology of the NAS of Ukraine, Kiev, Ukraine; e-mail: biolag@ukr.net.

We studied the influence of the dozed normobaric hypoxia (12 % oxygen in nitrogen) in the intermittent mode (15 min deoxygenation / 15 min reoxygenation for 2 hours daily for 28 days) on the morphofunctional state of the pancreas of male Wistar and SHR line rats. It was found that the dosed intermittent normobaric hypoxia had a positive effect on the state of the pancreas in both normotensive (to a greater extent) and spontaneously hypertensive rats. This was evidenced by an increase in the size of the acini and the height of the epithelium (Wistar line), the number of nucleolus in the nucleus of exocrine cells, the decrease in the width of the connective tissue layers, increase in the number of Langerhans islets (Wistar line) and the number of endocrinocytes (SHR line).

Key words: pancreas, intermittent normobaric hypoxia, spontaneously hypertensive rats.

RUSSIAN JOURNAL OF PHYSIOLOGY. V. 104. N 5. P. 581—589. 2018

Поджелудочная железа обладает разнообразной внешней и внутренней секреторной активностью, что определяет ее важную роль в регуляции многочисленных физиологических процессов, протекающих в организме животных и человека. В экзокринной части железы синтезируется целый ряд ферментов, необходимых для переваривания белков, жиров и углеводов, а в эндокринной — вырабатываются гормоны, регулирующие уровень сахара в крови и поддерживающие определенный уровень гомеостаза организма [14]. Продолжительное воздействие таких неблагоприятных факторов, как некачественное питание, инфекционные заболевания, злоупотребление алкоголем и сахаром и др. приводят к снижению функциональной активности поджелудочной железы и развитию различных заболеваний. В этой связи возрастает актуальность разработки новых эффективных методов профилактики и лечения нарушений функций поджелудочной железы. Полагают, что одним из таких методов может быть использование прерывистой нормобарической гипоксии [8, 24].

Теоретическим обоснованием к использованию метода прерывистой нормобарической гипоксии в клинической практике послужила концепция саногенной гипоксии. В соответствии с данной концепцией гипоксия, соответствующая высоте 1.5—3 тыс. метров над уровнем моря (17—12 % кислорода), оказывает лечебное и оздоравливающее действие на организм человека. Воздействие в прерывистом режиме гипоксическими газовыми смесями, соответствующими по парциальному давлению кислорода данной высоте, в условиях нормального атмосферного давления, с одной стороны, исключает неблагоприятные последствия гипобарии и гипоксии, а с другой — потенцирует саногенные эффекты последней [1, 2]. В настоящее время прерывистую нормобарическую гипоксию саногенного уровня используют в клинической практике для лечения и профилактики ряда заболеваний, а также интервальной тренировки здоровых лиц с целью повышения неспецифической резистентности организма [21, 22, 25].

Работы, в которых бы исследовалось влияние продолжительного воздействия прерывистой гипоксии саногенного уровня на морфофункциональное состояние поджелудочной железы, единичны. Большинство авторов изучало влияние гипоксических газовых смесей на функциональную активность эндокринной части железы нормотензивных животных при моделировании экспериментального диабета [4, 18].

Установлена взаимосвязь патологических изменений в поджелудочной железе с развитием артериальной гипертензии [17]. Как показывает лечебная практика, примерно 70 % случаев артериальной гипертензии так или иначе связаны с нарушениями функции поджелудочной железы. Это обусловлено тем, что поджелудочная железа через систему калликреин-кинина принимает непосредственное участие в регуляции уровня кровяного давления [9, 11]. С другой стороны, при длительной и стойкой артериальной гипертензии в поджелудочной железе могут возникать необратимые морфологические изменения, приводящие к существенному снижению ее функциональной активности. При этом медикаментозные методы лечения как артериальной гипертензии, так и патологии поджелудочной железы не всегда дают положительный результат. В этой связи исследование морфофункционального состояния поджелудочной железы у крыс со стойкой артериальной гипертензией и влияние на него прерывистой нормобарической гипоксии представляет несомненный практический интерес.

Цель данной работы — исследовать и сравнить воздействие прерывистой нормобарической гипоксии саногенного уровня на морфофункциональные показатели состояния экзо- и эндокринной части поджелудочной железы крыс линии Вистар и SHR.

МЕТОДИКА

Исследование проведено в осенний период года на 24 нормотензивных (линия Вистар) и 24 спонтанно-гипертензивных (линия SHR — spontaneously hypertensive rats) крысах-самцах. Животные получены из питомника вивария Института физиологии им. А. А. Богомольца НАНУ. Возраст крыс на конец эксперимента составлял 4 месяца, масса 270 ± 10 г. Крысы всех групп находились в унифицированных условиях на стандартном рационе питания.

Артериальное давление у крыс измеряли в условиях вивария неинвазивным методом на хвостовой артерии с помощью сфигмоманометра (S-2 «SHE», Германия). В эксперимент брали крыс линии SHR с систолическим давлением не ниже 145 мм рт. ст.

Животные были разделены на 4 группы: I и III — контрольные крысы линии Вистар и SHR соответственно, II и IV — нормо- и гипертензивные животные, которые ежедневно подвергались воздействию прерывистой гипоксии. Для проведения ежедневных сеансов гипоксического воздействия крыс размещали в герметичной камере, в которую с помощью мембранного газоразделительного элемента подавали гипоксическую газовую смесь (12 % кислорода в азоте) в прерывистом режиме: 15 мин деоксигенация/15 мин реоксигенация в течение 2 ч. Все оставшееся время суток (22 ч) крысы дышали атмосферным воздухом. Продолжительность эксперимента составляла 28 суток. Крыс выводили из эксперимента путем декапитации под эфирным наркозом. Работу с лабораторными крысами проводили с соблюдением международных принципов Европейской конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных и других целей.

Для морфологических и морфометрических исследований из ткани поджелудочной железы изготавливали гистологические препараты по стандартной методике: фиксировали в жидкости Буэна, обезживали в спиртах возрастающей концентрации и диоксане, заливали в парафин. Срезы окрашивали гематоксилином Бемера и эозином, а для выявления элементов соединительной ткани — методом Ван Гизона и Массона [5]. При использовании цифровой камеры микропрепараты фотографировали на микроскопе «Nicon» (Япония). На цифровых изображениях препаратов осуществляли морфометрию с помощью компьютерной программы «IMAGE J».

На гистологических срезах ткани поджелудочной железы проводили гистоморфометрический анализ экзо- и эндокринной части органа. В экзокринной части железы измеряли диаметр и площадь поперечного сечения ацинусов, высоту и площадь экзокриноцитов, их ядер и цитоплазмы, подсчитывали количество ядершек в ядрах экзокриноцитов и среднее количество клеток в ацинусе. В эндокринной части железы подсчитывали среднее количество панкреатических островков на единицу площади (500 мкм^2) и количество экзокриноцитов, измеряли площадь и диаметр поперечного сечения островков, а также определяли плотность расположения клеток [10]. Для определения состояния соединительнотканых элементов в железе измеряли ширину прослоек междольковой и межацинусной соединительной ткани.

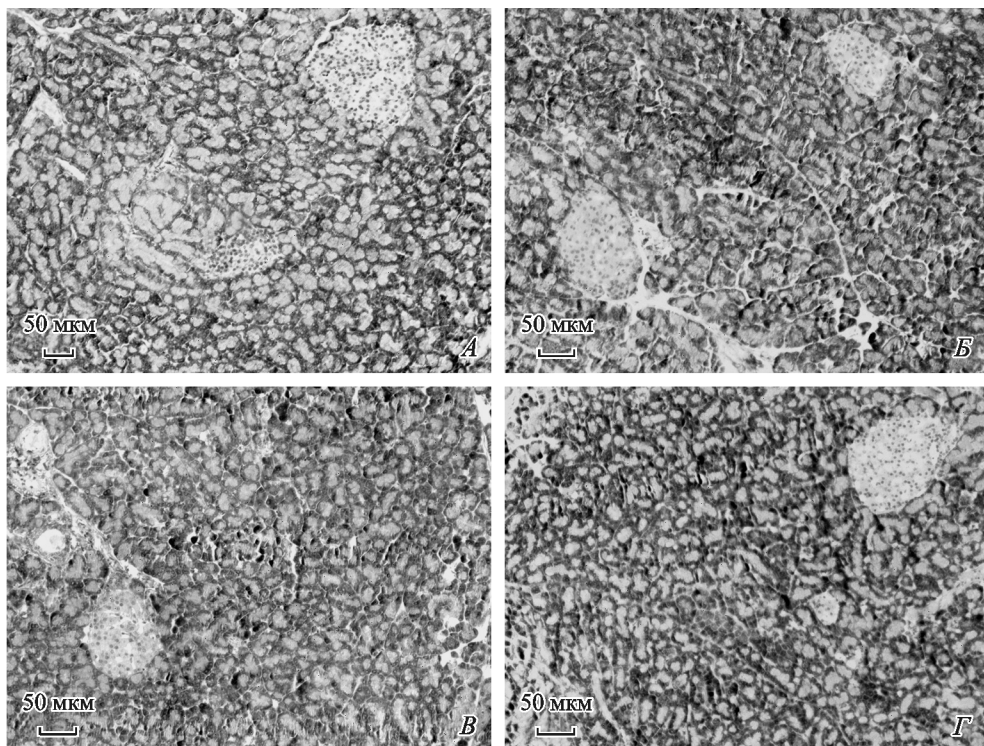
Полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики с помощью программного обеспечения Statistica 6.0 for Windows и программы Microsoft Excel 2010. Достоверность различий между контрольными и экспериментальными группами, после предварительной проверки на нормальность, оценивали по *t*-критерию Стьюдента. Различия считали достоверными при значении $p < 0.05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Определение массы тела животных проводили до начала и в конце эксперимента. Выявлено, что за время проведения эксперимента масса тела крыс линии Вистар в контроле увеличилась на 24 %, а при воздействии прерывистой гипоксии — на 20 %. Масса крыс линии SHR изменялась в меньшей степени, а именно: в контроле она увеличилась на 15, а в опыте — на 16 %.

Паренхима поджелудочной железы как у контрольных, так и у подопытных крыс обеих линий имела физиологическую структуру, которая визуально разделялась на экзо- и эндокринную части. Форма ацинусов была довольно разнообразной: округлой, овальной, продолговато-удлиненной. Ацинусы изнутри выстланы конусовидными клетками — экзокриноцитами. Одним полюсом, более суженным (верхушка), они направлены к центру ацинуса, а противоположным, расширенным (основа), — наружу. Цитоплазма клеток имела хорошо выраженную зернистость особенно по направлению к апикальному полюсу. Ядро размещалось у основания, где зернистость была выражена в меньшей степени и содержало ядрышки. Ацинусы объединялись в дольки, снаружи покрытые соединительнотканной оболочкой, представлявшей собой рыхлое переплетение тонких пучков эластиновых и коллагеновых волокон (см. рисунок).

Нами были выявлены некоторые морфологические отличия в экзокринной части поджелудочной железы между контрольными крысами разных линий. Так, спонтанно-гипертензивные животные имели достоверно большую высоту эпителия ацинусов (на 9 %), площадь ядра экзокриноцитов (на 21 %), несколько мень-



Микрофотографии поджелудочной железы контрольных крыс (А — линия Вистар, В — SHR) и крыс, подвергшихся прерывистой гипоксии (Б — линия Вистар, Г — SHR). Окраска по Ван Гизону. Увеличение 200.

Т а б л и ц а 1

Морфометрические показатели экзокринной части поджелудочной железы ($n = 12, M \pm m$)

Показатель	Линия Вистар		Линия SHR	
	контроль	гипоксия	контроль	гипоксия
Диаметр ацинуса, мкм	28.7 ± 0.45	30.4 ± 0.52	30.2 ± 0.54	29.6 ± 0.82
Площадь ацинуса, мкм ²	761.0 ± 30.4	818.1 ± 30.1	788.3 ± 24.5	689.4 ± 14.5*
Высота эпителия ацинуса, мкм	11.2 ± 0.40	12.2 ± 0.25	12.2 ± 0.29**	12.4 ± 0.42
Площадь, мкм ² :				
экзокриноцита	108.3 ± 7.98	107.3 ± 3.01	114.0 ± 5.45	105.8 ± 4.46
ядра	14.6 ± 0.61	15.5 ± 0.45	17.6 ± 0.72**	16.1 ± 0.87
цитоплазмы	93.7 ± 4.62	91.8 ± 2.83	96.4 ± 4.99	89.7 ± 3.81
Ядерно-цитоплазматическое соотношение	0.16 ± 0.007	0.17 ± 0.005	0.18 ± 0.008	0.18 ± 0.007
Количество экзокриноцитов в ацинусе, ед.	8.0 ± 0.21	7.5 ± 0.22	7.9 ± 0.22	7.8 ± 0.21
Количество ядрышек в ядре экзокриноцита, ед.	1.51 ± 0.03	1.73 ± 0.05*	1.57 ± 0.09	1.77 ± 0.09
Ядрышко-ядерное соотношение	0.10 ± 0.005	0.11 ± 0.005	0.089 ± 0.005	0.11 ± 0.006*
Ширина соединительной ткани, мкм:				
междольковая	2.97 ± 0.14	1.95 ± 0.12*	2.78 ± 0.21	1.65 ± 0.07*
межацинусная	0.83 ± 0.06	0.59 ± 0.008*	0.76 ± 0.03	0.64 ± 0.015*

Примечание (здесь и в табл. 2). * $p < 0.05$ — достоверность различий по сравнению с контролем; ** $p < 0.05$ — достоверность различий по сравнению с контролем линии Вистар.

шую ширину прослоек междольковой и межацинусной соединительной ткани по сравнению с крысами линии Вистар (табл. 1). Существенных морфологических различий в эндокринной части поджелудочной железы между контрольными крысами разных линий не выявлено (табл. 2).

Выявлены различия в размерах ацинусов между подопытными крысами разных линий. Так, у крыс линии Вистар наблюдали тенденцию к увеличению среднего диаметра и площади поперечного сечения ацинусов по сравнению с контро-

Т а б л и ц а 2

Морфометрические показатели эндокринной части поджелудочной железы ($n = 12, M \pm m$)

Показатель островков Лангерганса	Линия Вистар		Линия SHR	
	контроль	гипоксия	контроль	гипоксия
Количество (на 500 мкм ²), ед.	1.25 ± 0.05	1.42 ± 0.04*	1.31 ± 0.09	0.90 ± 0.06*
Площадь, мкм ²	12016 ± 198	11500 ± 317	11839 ± 191	12276 ± 235
Диаметр, мкм	104.9 ± 14.6	101.0 ± 7.61	105.1 ± 6.24	110.1 ± 11.9
Количество эндокриноцитов, ед.	117.2 ± 5.1	113.1 ± 7.9	121.7 ± 6.2	145.9 ± 7.3*
Плотность размещения эндокриноцитов	0.01 ± 0.0006	0.01 ± 0.0005	0.010 ± 0.0005	0.012 ± 0.0004*

лем. У подопытных крыс линии SHR площадь ацинусов, наоборот, была достоверно меньше контрольных показателей на 13 % (табл. 1). Средняя площадь экзокриноцитов, их ядер и цитоплазмы в ацинусах поджелудочной железы подопытных крыс линии SHR имела отчетливо выраженную тенденцию к уменьшению соответственно на 7, 9 и 7 % относительно таковых показателей контрольной группы. У подопытных животных линии Вистар эти показатели не изменялись. При этом увеличение высоты эпителия ацинусов (на 9 %) было зарегистрировано только у нормотензивных подопытных крыс (табл. 1).

У контрольных и подопытных животных обеих линий ядрышки экзокриноцитов хорошо визуализировались и имели четкие границы. После курса воздействия прерывистой нормобарической гипоксии количество ядрышек в ядрах экзокриноцитов увеличилось на 15 % ($p < 0.05$, линия Вистар) и 13 % (линия SHR) по сравнению с контролем. Это привело к соответствующему возрастанию показателя ядрышко-ядерного соотношения у подопытных животных обеих линий (табл. 1).

После воздействия прерывистой нормобарической гипоксии количество элементов соединительной ткани в экзокринной части поджелудочной железы крыс уменьшалось. Так, у подопытных крыс линии Вистар ширина прослоек междольковой и межацинусной соединительной ткани была соответственно на 34 и 29 % меньше, чем у контрольных. У крыс линии SHR, получавших гипоксическую смесь, также отмечена достоверно меньшая ширина прослоек междольковой (на 41 %) и межацинусной (на 16 %) соединительной ткани по сравнению с контрольными животными (табл. 1).

Эндокринная часть занимала значительно меньшую площадь ткани поджелудочной железы. Она представлена островками Лангерганса, дисперсно расположенными в железе. Островки были отделены от ацинусов тонкой соединительнотканной прослойкой и представляли собой скопления эндокриноцитов, пронизанные густой сетью кровеносных капилляров. Форма островков как у контрольных, так и у подопытных животных была преимущественно округлой и овальной (см. рисунок). Имели место определенные морфологические отличия в эндокринной части поджелудочной железы между подопытными крысами разных линий. Так, у крыс линии Вистар, получавших гипоксическую газовую смесь, выявлено достоверно большое количество островков Лангерганса (на 14 %) по сравнению с контролем. При этом размеры островков и количество входящих в их состав эндокриноцитов существенно не изменялись. У спонтанно-гипертензивных подопытных животных, наоборот, количество островков (на единицу площади 500 мкм²) было на 31 % ($p < 0.05$) меньше, чем у контрольных. В то же время у них отмечали увеличение количества и плотности размещения эндокриноцитов в островках на 20 % ($p < 0.05$) (табл. 2).

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Генетически детерминированное разнообразие морфологических и биохимических признаков является одним из важных факторов, определяющих широкую вариабельность индивидуальных адаптивных реакций организма и его устойчивость к воздействию различных факторов внешней среды, в том числе гипоксии. Одним из методов исследований генетически обусловленных особенностей реакций организма на недостаток кислорода является использование в экспериментах крыс разных линий. В этой связи мы избрали для своих исследований 2 наиболее часто используемые в экспериментах крыс линии Вистар и SHR. Крысы линии SHR являются адекватной экспериментальной моделью для изучения механизмов формирования артериальной гипертензии и средств ее коррекции [6, 13], а нормотензивные крысы линии Вистар чаще всего используются в этих исследованиях в качестве контроля.

Результаты наших исследований свидетельствуют о наличии отчетливо выраженных гистоморфометрических различий в экзокринной части поджелудочной железы нормо- и гипертензивных крыс. Так, у контрольных крыс линии SHR размер ацинусов, экзокриноцитов и высота эпителия были больше, а количество соединительнотканых элементов меньше, чем у крыс линии Вистар. Такие различия дают основания говорить о большей активности экзокринной части поджелудочной железы у крыс линии SHR по сравнению с контрольными животными линии Вистар. Очевидно, что данные морфофункциональные различия в экзокринной части поджелудочной железы являются генетически детерминированными особенностями крыс линии SHR, которые необходимо учитывать при проведении экспериментальных исследований на этих животных.

Впервые выявлено, что 28-суточное воздействие прерывистой нормобарической гипоксии саногенного уровня изменяет морфофункциональное состояние экзо- и эндокринной части поджелудочной железы нормо- и гипертензивных крыс.

У подопытных животных обеих линий отмечено уменьшение количества соединительнотканых элементов в ткани поджелудочной железы, о чем свидетельствовали меньшая ширина прослоек междольковой и межацинусной соединительной ткани. Поскольку соединительная ткань является важнейшим составным компонентом гистогематического барьера, то уменьшение толщины ее прослоек может рассматриваться как проявление механизма структурной адаптации, обеспечивающей облегчение транспорта кислорода к паренхиматозным элементам поджелудочной железы и улучшение условий для протекания процессов метаболизма в условиях гипоксии. После завершения курса воздействия гипоксией и перехода на дыхание атмосферным воздухом такие адаптивные изменения могут способствовать не только более эффективному снабжению кислородом тканей и секреторной активности клеток поджелудочной железы, но и создать лучшие условия для проникновения гормонов через гистогематический барьер в кровь.

Как было установлено в наших исследованиях, морфофункциональные признаки активации функции экзокринной части поджелудочной железы у подопытных крыс линии Вистар были выражены в большей степени, чем у крыс линии SHR. Об этом свидетельствовали: четко выраженная тенденция к увеличению размеров ацинусов, высоты эпителия, количества ядрышек в ядрах экзокриноцитов; уменьшение ширины прослоек соединительной ткани. У крыс линии SHR после курса воздействия прерывистой гипоксии ширина прослоек соединительной ткани была также меньше. Однако линейные размеры ацинусов и экзокриноцитов были несколько меньше, чем у контрольных животных. При этом количество ядрышек в ядрах экзокриноцитов существенно возросло, что приводило к увеличению показателя ядрышко-ядерного соотношения. Состояние ядрышкового аппарата является информационным показателем функциональной активности клеток. Поскольку к основным функциям ядрышек относят синтез рРНК, с которой образуются субъединицы рибосом, полагают, что гиперплазия ядрышек указывает на повышение белоксинтетической активности клеток [12].

Выявлены морфологические отличия в эндокринной части поджелудочной железы между крысами разных линий, получавших 28-дневный курс воздействия прерывистой нормобарической гипоксии. У подопытных крыс линии Wistar к концу курса наблюдалось увеличение количества островков Лангерганса, что может свидетельствовать о возрастании активности эндокринной части железы. У крыс линии SHR, наоборот, отмечали уменьшение количества островков. Но при этом уменьшение численности островков компенсировалось увеличением количества и плотности размещения в них эндокриноцитов. Скорее всего, это является отражением компенсаторно-приспособительных процессов в эндокринном отделе поджелудочной железы развившихся в ответ на воздействие прерывистой гипоксии. Из литературы известно, что к морфологическим признакам активации эндокринной части поджелудочной железы относят: гипертрофию и

гиперплазию островков Лангерганса, увеличение у них количества эндокриноцитов и др. [3].

Данные литературы о влиянии прерывистой нормобарической гипоксии на морфофункциональное состояние поджелудочной железы малочисленны. Большинство работ посвящено исследованию воздействия гипоксических газовых смесей на эндокринную часть железы [7]. Показано, что адаптация к прерывистой гипоксии оказывает благоприятное влияние на углеводный обмен у крыс, что проявилось в снижении уровня глюкозы, увеличении уровня инсулина в крови и количества β -клеток, ингибировании разрушения островков, новообразования β -клеток в ацинозной ткани, снижении продукции глюкагона и соматостатина [18]. С. Chen и его коллеги при исследовании 8-недельного эффекта ежедневного 8-часового воздействия умеренной гипоксии (14—15 % O_2) отметили, что уровень глюкозы и инсулина в плазме в тесте на толерантность к глюкозе значительно снизился [15]. Установлено, что периодическая гипоксия повышает толерантность организма к глюкозе и чувствительность тканей к инсулину [19, 23]. Показан стимулирующий эффект прерывистой гипоксии на некоторые молекулярные механизмы регуляции функции β -эндокриноцитов. В частности, установлено, что воздействие прерывистой гипоксии в течение 2 недель вызывает увеличение площади панкреатических островков у крыс на 56 % и количества β -клеток на 68 % в основном за счет двукратного снижения апоптоза в эндокриноцитах. Также выявлен факт пролонгированного действия инсулин-стимулирующего эффекта прерывистой гипоксии в период после окончания гипоксических тренировок [4]. В механизме стимулирующего действия прерывистой гипоксии на активность островков Лангерганса важная роль отводится HIF-факторам. Показано, что пониженное содержание кислорода при культивировании клеток поджелудочной железы способно вызвать их дифференциацию в β -клетки островков с участием HIF-1 α [16]. Группа ученых во главе с Н. Ота обнаружила увеличение численности β -эндокриноцитов в ответ на воздействие интервальной гипоксии [20]. Эти данные дают возможность говорить о том, что гипоксическая тренировка повышает активность ферментов гликолиза, увеличивает количество митохондрий и уровень транспортера глюкозы, а также улучшает чувствительность к инсулину.

Таким образом, нами получены новые данные, свидетельствующие, что 28-суточная прерывистая нормобарическая гипоксия оказывает положительное влияние на морфофункциональное состояние поджелудочной железы. Воздействие прерывистой гипоксии саногенного уровня активизирует функцию экзо- и эндокринной части железы у нормотензивных крыс линии Вистар в большей степени, чем у спонтанно-гипертензивных крыс (линия SHR). Эти данные могут иметь не только теоретическое значение, но и представлять определенный практический интерес при использовании курсового воздействия прерывистой нормобарической гипоксии в комплексном лечении заболеваний поджелудочной железы у людей с повышенным артериальным давлением.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

- [1] Березовский В. А. Природная и инструментальная оротерапия. Донецк. Заславский А. Ю. 2012.
- [2] Березовский В. А., Левашов М. И. Введение в оротерапию. Киев. Академия проблем гипоксии РФ. 2000.
- [3] Данилов Р. К. Руководство по гистологии. Т. II. СПб. СпецЛит. 2011.
- [4] Колесник Ю. М., Абрамов А. В., Иваненко Т. В., Жулінський В. О. Особливості експресії білків BCL-2, P53 та проліферативної активності в панкреатичних острівцях під впливом переривчастої гіпоксії за умов експерименту. Вісник морфології. 20 (2) : 366—369. 2014.

- [5] Коржевский Д. Э., Гиляров А. В. Основы гистологической техники. СПб. СпецЛит. 2010.
- [6] Мурашев А. Н. Оценка адекватности модели артериальной гипертонии на крысах для изучения гипотензивных лекарственных средств. Токсикол. вест. 5 : 36—41. 2010.
- [7] Старкова Н. Т., Давыдов А. И., Королева А. В. Влияние нормобарической гипоксии на секрецию инсулина и соматотропного гормона. Проблемы эндокринологии. 2 : 7—9. 1998.
- [8] Янко Р. В., Березовский В. А., Левашиов М. И. Влияние прерывистой гипоксии на морфофункциональное состояние щитовидной железы и печени. Рос. физиол. журн. им. И. М. Сеченова. 103 (5): 553—561. 2017.
- [9] Abba K. J. Handbook of biologically active peptides. London. Acad. Press. 2013.
- [10] Adeyemi D. O., Komolafe O. A., Adevole O. S., Obuotor E. M., Abiodun A. A., Adenowo T. K. Histomorphological and morphometric studies of the pancreatic islet cells of diabetic rats treated with extracts of *Annona muricata*. Folia Morphol. (Warsz). 69 (2) : 92—100. 2010.
- [11] Barren A. J., Rawlings N. D., Woessner J. F. Handbook of proteolytic enzymes, 3rd ed. London. Acad. Press. 2012.
- [12] Boisvert F., Konningsbruggen S., Navascues J., Lamond A. The multifunctional nucleus. Nature Rev. Mol. Cell Biol. 8 (7) : 574—585. 2007.
- [13] Bruschi G., Minari M., Bruschi M. E., Tacinelli L., Milani B., Cavatorta A., Borghetti A. Similarities of essential and spontaneous hypertension: volume and number of blood cells. Hypertension. 8 (11) : 983—989. 1986.
- [14] Campbell F., Verbeke C. S. Pathology of the Pancreas: A Practical Approach. Springer. 2013.
- [15] Chen C. Y., Tsai Y. L., Kao C. L., Lee S. D., Wu M. C., Mallikarjuna K., Liao Y. H., Ivy J. L., Kuo C. H. Effect of mild intermittent hypoxia on glucose tolerance, muscle morphology and AMPK PGC 1 α signaling. Chin. J. Physiol. 53 (1) : 62—71. 2010.
- [16] Fraker C. A., Ricordi C., Inverardi L., Dominguez-Bendala J. Oxygen: a master regulator of pancreatic development? Biol Cell. 101 (8) : 431—440. 2009. doi: 10.1042/BC20080178.
- [17] Imaoka M., Sayama A., Suzuki T., Jindo T., Sanbuissho A. Effect of hypertension on the occurrence of micro-hemorrhage in the pancreatic islet of Dahl salt-sensitive rats. J. Toxicol. Pathol. 25 (2) : 155—161. 2012. doi: 10.1293/tox.25.155.
- [18] Kolesnyk I. U., Orestenko Iu. M., Seredenko M. M., Abramov A. V. The effect of intermittent hypoxic training on pancreatic endocrine function in animals with diabetes mellitus. Fiziol. Zh. 40 (5—6) : 87—95. 1994.
- [19] Morishima T., Hasegawa Y., Sasaki H., Kurihara T., Hamaoka T., Goto K. Effects of different periods of hypoxic training on glucose metabolism and insulin sensitivity. Clin. Physiol. Funct. Imaging. 35 (2) : 104—109. 2015. doi: 10.1111/cpf.12133.
- [20] Ota H., Itaya-Hironaka A., Yamauchi A., Sakuramoto-Tsuchida S., Miyaoka T., Fujimura T., Tsujinaka H., Yoshimoto K., Nakagawara K., Tamaki S., Takasawa S., Kimura H. Pancreatic β cell proliferation by intermittent hypoxia via up-regulation of Reg family genes and HGF gene. Life Sci. 93 (18—19) : 664—672. 2013. doi: 10.1016/j.lfs.2013.09.001.
- [21] Powell F. L., Garcia N. Physiological effects of intermittent hypoxia. High. Alt. Med. Biol. 1 (2) : 125—136. 2000.
- [22] Serebrovska T. V., Portnychenko A. G., Drevytska T. I., Portnichenko V. I., Xi L., Egorov E., Gavalko A. V., Naskalova S., Chizhova V., Shatylo V. B. Intermittent hypoxia training in prediabetes patients: Beneficial effects on glucose homeostasis, hypoxia tolerance and gene expression. Exp Biol Med (Maywood). 242 (15) : 1542—1552. 2017. doi: 10.1177/1535370217723578.
- [23] Urdampilleta A., González-Muniesa P., Portillo M. P., Martínez J. A. Usefulness of combining intermittent hypoxia and physical exercise in the treatment of obesity. J. Physiol. Biochem. 68 (2) 6 : 289—304. 2012. doi: 10.1007/s13105-011-0115-1. Epub 2011 Nov 3.
- [24] Xi L., Serebrovska T. V. Intermittent Hypoxia and Human Diseases. Springer-Verlag London. 2012.
- [25] Yanko R. V. Morphofunctional changes in thyroid gland induced by normobaric hypoxia in young rats. Internat. J. Physiol. Pathophysiol. 5 (4) : 283—290. 2014. doi:10.1615/IntJPhys Pathophys. v5. i4.10.

Поступила 12 XII 2017
После доработки 6 II 2018