

# Динаміка c-kit імунопозитивних бета-клітин підшлункової залози при екзогенних впливах та ендогенно сформованій патології

Т. В. Іваненко<sup>id</sup>\*<sup>A,B,C,D,F</sup>, Ю. М. Колесник<sup>id</sup><sup>A,E,F</sup>, А. В. Абрамов<sup>id</sup><sup>A,E,F</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний 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

Механізми диференціювання бета-ендокриноцитів за участі c-kit можуть бути пов'язані з низкою процесів, що включають сигнальні шляхи та регуляторні механізми. Такі фактори, як активація c-kit сигнального шляху, збільшення або зниження проліферації та виживання клітин, регуляція генетичних програм диференціації, регуляція стовбурових клітин є важливими в контролі за самозбереженням і регулюванням кількості та типів клітин, що диференціюються в процесі впливу на організм переривчастої гіпоксичної гіпоксії, артеріальної гіпертензії та цукрового діабету.

**Мета роботи** – визначення динаміки проліферативного фактора c-kit у бета-клітинах при екзогенному впливі (переривчаста гіпоксична гіпоксія) та ендогенно сформованій патології (артеріальна гіпертензія та цукровий діабет).

**Матеріали і методи.** Дослідження здійснили на 15 білих щурах лінії Вістар і 5 щурах лінії SHR, яких поділили на 4 групи (по 5 особин у кожній). Перша група тварин – контрольна (інтактна); другу групу сформували особини з експериментальним цукровим діабетом; третю – щури лінії SHR зі спадковою артеріальною гіпертензією; тварини четвертої групи зазнали впливу переривчастої гіпоксичної гіпоксії. Після виведення тварин з експерименту, забору й обробки органів депарафінували та демаскували серійні гістологічні зрізи підшлункової залози завтовшки 5 мкм. Інсулін і маркер прогениторних клітин c-kit у бета-клітинах виявляли імунофлуоресцентним методом за допомогою антитіл. Імунофлуоресцентну реакцію вивчали на флуоресцентному мікроскопі Axiolmager-M2.

**Результати.** Кількісний показник бета-клітин у щурів із цукровим діабетом знизився майже в шестеро. Концентрація інсуліну у тварин цієї групи підвищилася порівняно з показником інтактних тварин, а маркер проліферативної активності знизився, при цьому відсотковий вміст c-kit-імунопозитивних бета-клітин не змінився. Перебіг спадкової артеріальної гіпертензії у щурів лінії SHR супроводжувався зменшенням у 8 разів кількості бета-клітин на 1 см<sup>2</sup>, підвищенням рівня інсуліну в бета-клітинах щодо показника й інтактною групи, і тварин з експериментальним цукровим діабетом. Концентрація c-kit у бета-клітинах вірогідно знижена тільки щодо групи інтактних тварин; кількість c-kit-імунопозитивних бета-клітин знизилася майже в 2,8 раза.

При впливі гіпоксичної гіпоксії на експериментальну групу тварин визначили достовірне збільшення кількості бета-клітин на одиницю вимірювання. Концентрація інсуліну в бета-клітинах щурів із гіпоксичною гіпоксією щодо інтактних тварин підвищена, але при цьому нижча, ніж у щурів із цукровим діабетом і гіпертензією. Маркер проліферативної активності c-kit знизився щодо показника інтактних тварин і щурів із цукровим діабетом. Кількість c-kit-імунопозитивних бета-клітин статистично не відрізнялась від показника інтактних тварин й особин з експериментальним цукровим діабетом, але вища за показник щурів лінії SHR.

**Висновки.** Розвиток експериментального цукрового діабету у щурів лінії Вістар і формування спадкової гіпертензії у щурів SHR спричиняють суттєве зменшення питомої щільності бета-клітин у підшлунковій залозі на відміну від впливу багатоденних гіпоксичних тренувань (вони стимулюють збільшення щільності ендокриноцитів, які синтезують інсулін). Експериментальні стани: діабет, гіпертензія та адаптація до гіпоксії – супроводжуються підвищенням рівня інсуліну та зниженням концентрації c-kit у бета-клітинах. Проте тільки при розвитку спадкової артеріальної гіпертензії достовірно зменшується кількість c-kit-імунопозитивних бета-клітин у панкреатичних острівцях.

**Ключові слова:** підшлункова залоза, гіпоксична гіпоксія, артеріальна гіпертензія, цукровий діабет, інсулін, глюкоза, вуглеводний обмін, проліферація.

Запорізький медичний журнал.  
2024. Т. 26, № 3(144).  
С. 217-222

\*E-mail:  
ivanenko.tv@zsmu.zp.ua

## Dynamics of c-kit immunopositive pancreatic beta cells influenced by exogenous factors or endogenous pathology

T. V. Ivanenko, Yu. M. Kolesnyk, A. V. Abramov

Mechanisms of beta-endocrinocyte differentiation involving c-kit may be associated with a number of processes, including signaling pathways and regulatory mechanisms. Such factors as activation of the c-kit signaling pathway, an increase or decrease in cell proliferation and survival, regulation of differentiation gene programs and stem cells are important in controlling self-preservation and regulating the cellular number and types, that are differentiated being impacted by intermittent hypoxic hypoxia, hypertension and diabetes mellitus.

**The aim of the work** is to determine the dynamics of c-kit proliferative factor in beta cells under an exogenous influence (intermittent hypoxic hypoxia) and endogenous pathology (arterial hypertension and diabetes mellitus).

**Materials and methods.** The study was conducted using 15 white Wistar rats and 5 spontaneously hypertensive rats (SHR), which were divided into 4 groups of 5 animals each. Group 1 – control (intact) rats, group 2 – animals with experimental diabetes mellitus, group 3 – rats with hereditary arterial hypertension (SHR), group 4 – animals exposed to the effect of intermittent hypoxic hypoxia. At the end of the experiment, the animals were euthanized, organs were harvested and processed, serial histological pancreatic sections 5 μm thick were deparaffinized and retrieved. Insulin and c-kit<sup>+</sup> beta progenitor cells were detected by the immunofluorescence method using antibodies. Immunofluorescent reactions were studied using an Axiolmager-M2 fluorescence microscope.

**Keywords:** pancreas, hypoxia, hypertension, diabetes, insulin, glucose, carbohydrate metabolism, cell proliferation.

Zaporozhye medical journal.  
2024;26(3):217-222

**Results.** The quantitative indicator of beta cells was almost 6 times decreased in rats with diabetes mellitus. Concentrations of insulin in animals of this group were increased compared to intact animals and the marker of proliferative activity was decreased without changes in the percentage of c-kit-immunopositive beta cells. The course of hereditary arterial hypertension in SHR was accompanied by an 8-fold decrease in the number of beta cells per 1 cm<sup>2</sup>, an increase in insulin in beta cells as compared to the animals of both intact and experimental diabetes groups. Regarding the c-kit expression in beta cells, it was significantly reduced only in the group of intact animals and the number of c-kit-immunopositive beta cells was almost 2.8 times decreased.

In the experimental group of animals exposed to hypoxic hypoxia, the number of beta cells per measurement unit was significantly increased, the concentration of insulin in beta cells was increased as compared to the intact animals, but lower than that in rats with diabetes and hypertension. The marker of proliferative activity c-kit was decreased compared to both intact and diabetic animals. As for the number of c-kit-immunopositive beta cells, it did not differ statistically from that in intact and diabetic animals, but was higher than that in SHR.

**Conclusions.** The development of experimental diabetes in Wistar rats and hereditary hypertension in SHR results in a significant decrease in the specific density of beta cells in the pancreas in contrast to the effect of multiple-day hypoxic training, which stimulates an increase in the density of insulin-synthesizing endocrinocytes. Experimental conditions, diabetes mellitus, hypertension and adaptation to hypoxia, are accompanied by an increase in insulin and a decrease in the c-kit expression in beta cells. However, the number of c-kit-immunopositive beta cells in the pancreatic islets significantly decreases only with the development of hereditary arterial hypertension.

Популяція ендокриноцитів, як і будь-яка інша популяція клітин, може змінюватися під впливом різних чинників, як-от гормональні зміни, стрес, особливості харчування, хімічні речовини, генетичні зміни, вік. Крім того, різні захворювання (ізолювано або взаємодіючи) можуть впливати на популяцію ендокриноцитів.

Активність генів-регуляторів – один із ключових факторів, що визначають відповідь ендокринної системи на зміни середовища та внутрішні чинники. Генетичні механізми, на яких ґрунтуються ці впливи, варіюють від змін у хроматині до активації або пригнічення конкретних транскрипційних факторів.

Механізм диференціювання ендокриноцитів за участі c-kit (також відомий як CD117) може бути пов'язаний із низкою процесів, що включають сигнальні шляхи та регуляторні механізми. Так, активація c-kit сигнального шляху, тобто взаємодія c-kit зі своїм лігандом (stem cell factor, SCF), може задіяти низку сигнальних шляхів, як-от Ras/MAPK і PI3K/Akt, що регулюють експресію генів і стимулюють диференціювання ендокриноцитів [1]. Відомо, що активація c-kit сприяє проліферації та виживанню стовбурових клітин; це має важливе значення для формування та збільшення популяції ендокриноцитів [2].

Підтверджено вплив c-kit на експресію різних генів, що контролюють диференціацію клітин; цей ефект зумовлює включення генетичних програм, які регулюють вибір ліній диференціації та функції кінцевих ендокринних клітин [3]. Показано важливу роль c-kit для саморегуляції стовбурових клітин, що можуть диференціюватися в ендокринні клітини [4]. Активність наведених факторів – важливий показник у контролі за самозбереженням, регулюванням кількості та типів клітин, які диференціюються.

Отже, визначення активності c-kit сприятиме розширенню наукових знань щодо механізмів, які регулюють диференціацію ендокринних клітин шляхом контролю сигнальних шляхів, проліферації та генетичних програм, за умов впливу екзогенних чинників, наприклад при гіпоксичній гіпоксії та ендогенно сформованій патології (артеріальна гіпертензія, експериментальний цукровий діабет).

## Мета роботи

Визначення динаміки проліферативного фактора c-kit у бета-клітинах при екзогенному впливі (переривчаста гіпоксична гіпоксія) та ендогенно сформованій патології (артеріальна гіпертензія та цукровий діабет).

## Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на 15 білих щурах лінії Вістар і 5 щурах лінії SHR, яких поділили на 4 групи (по 5 особин у кожній). Перша група – контрольна (інтактна). Тваринам другої групи для моделювання експериментального цукрового діабету одноразово внутрішньоочеревинно вводили стрептозотин (Sigma-Chemical, США) у дозі 50 мг/кг, розчинений у 0,5 мл 0,2 М цитратного буфера рН = 4,5. У третю групу включили щурів лінії SHR зі спадковою артеріальною гіпертензією. Тваринам четвертої групи протягом 15 днів проводили 6-годинні гіпоксичні тренування: в 1–5 день в умовах барокамери імітували підйом на висоту від одного до п'яти кілометрів над рівнем моря, а в останні 10 днів – шість кілометрів над рівнем моря. Для чистоти досліду та лабораторного підтвердження розвитку цукрового діабету у щурів другої групи через 2 тижні після введення стрептозотину в усіх експериментальних тварин визначали концентрацію глюкози в крові за допомогою глюкометра GlucoCard-II (Японія).

Систолічний артеріальний тиск вимірювали за допомогою системи неінвазивної реєстрації Blood Pressure Analysis Systems TM BP2000 Series II (Visitech Systems, USA). Після виведення тварин з експерименту під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг) забирали підшлункову залозу. Зразки фіксували в розчині Буена (20 годин), після стандартної гістологічної обробки заливали в парапласт (McCormick, США).

Серійні гістологічні зрізи підшлункової залози завтовшки 5 мкм депарафінували та демаскували в цитратному буферному розчині (рН = 9,0) у РТ-модулі (Thermo Scientific, США). Інсулін і маркер прогеніторних клітин c-kit у бета-клітинах виявляли імунофлуоресцентним методом за допомогою антитіл виробництва Santa Cruz Biotechnology (США). Суміш антитіл, кон'югованих із флуорохромами FITC (інсулін) або AlexaFluor-546 (c-kit),

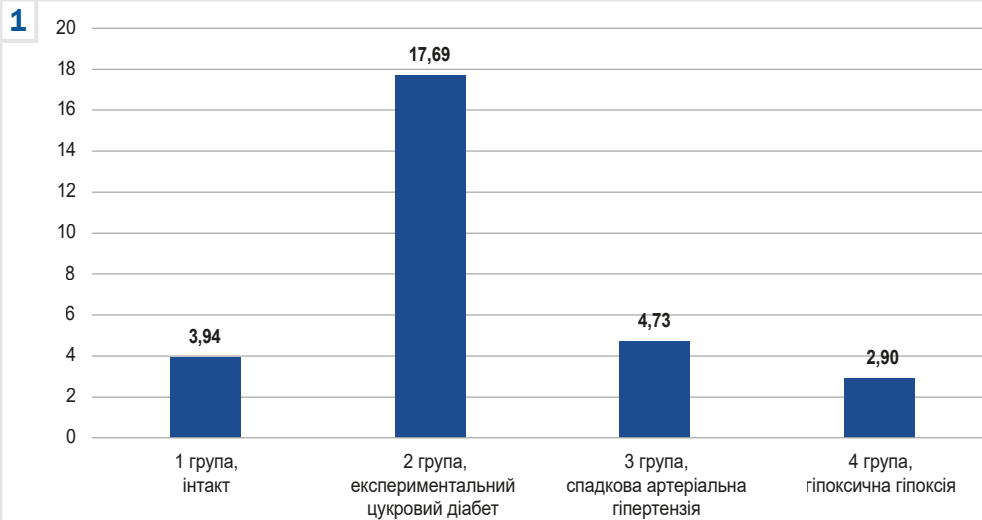


Рис. 1. Рівень глюкози у тварин експериментальних груп, ммоль/л.

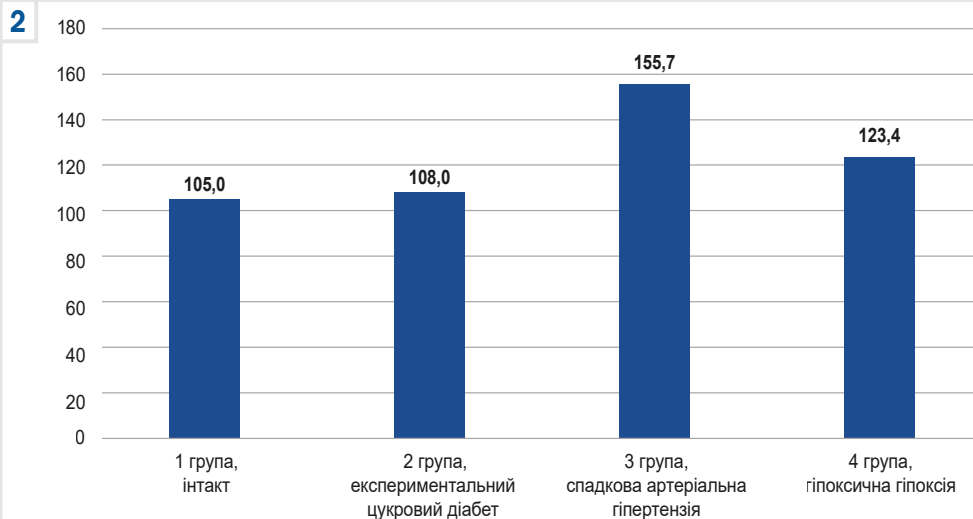


Рис. 2. Показники систолічного артеріального тиску у тварин експериментальних груп, мм рт. ст.

інкубували у розведенні 1:200 (волога камера,  $T = +4\text{ }^{\circ}\text{C}$ , 24 години). Відмиті у фосфатному буфері зрізи фіксували в суміш фосфатного буфера та гліцерину (9/1). Контроль специфічності зв'язування антитіл проводили так само, крім інкубації з первинними антитілами.

Імунофлуоресцентну реакцію вивчали на флуоресцентному мікроскопі AxioImager-M2 (Carl Zeiss, Німеччина), що обладнаний камерою AxioCam-5HRm (Carl Zeiss, Німеччина); застосували високоемісійні світлофільтри 38NE та 43NE (Carl Zeiss, Німеччина). Кількісний аналіз імунофлуоресцентної реакції здійснили за допомогою системи цифрового аналізу зображення AxioVision-4.8.2 (Carl Zeiss, Німеччина) за методикою [5]. Концентрацію інсуліну та c-kit у бета-клітинах панкреатичних острівців вимірювали у відносних одиницях імунофлуоресценції (Оіф); за параметрами площі імунофлуоресценції визначали відсоток c-kit імунопозитивних бета-клітин. Досліджували не менше ніж  $5\text{ см}^2$  сумарної площі зрізів підшлункової залози у кожної тварини.

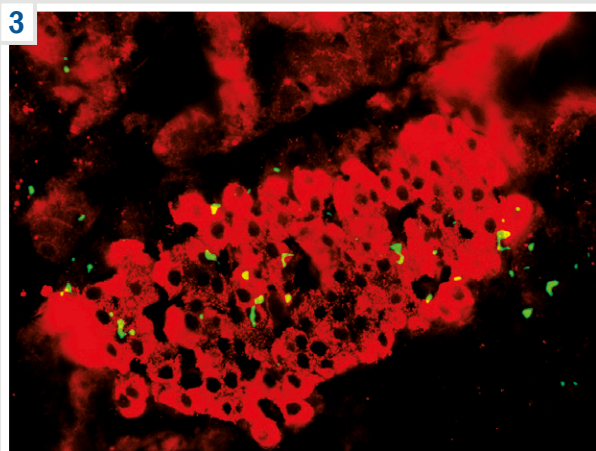
## Результати

Дослідження концентрації глюкози в крові експериментальних тварин показало суттєве підвищення цього показника у щурів 2 групи (з цукровим діабетом) і зниження до еуглікемічного рівня у тварин 4 групи (з гіпоксичними тренуваннями) (рис. 1).

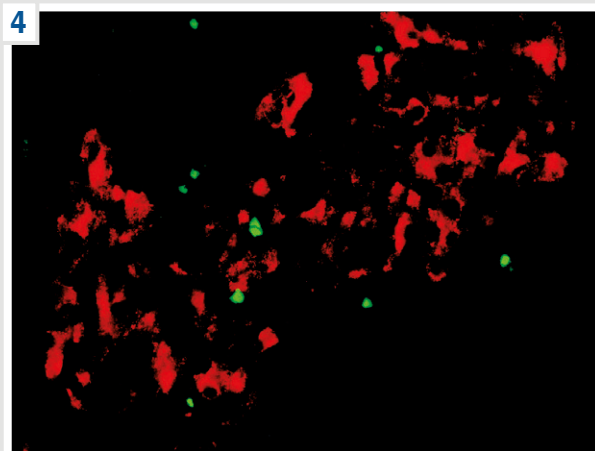
У тварин 1 і 3 груп зафіксована нормоглікемія. Шляхом вимірювання артеріального тиску підтверджено спадкову артеріальну гіпертензію у щурів лінії SHR, в інших групах тварин зміни систолічного артеріального тиску не зареєстровані (рис. 2).

Під час імунофлуоресцентного дослідження тканин підшлункової залози виявили інсулін, що є маркером бета-клітин, а також проліферативний фактор c-kit (рис. 3, 4).

Проаналізували дані щодо кількості бета-клітин, концентрації інсуліну та c-kit у бета-клітинах, а також кількість c-kit-імунопозитивних бета-клітин (табл. 1).



**Рис. 3.** Панкреатичний острівцеві підшлункової залози щура інтактної групи, імунофлуоресцентне дослідження: червоний спектр флуоресценції – бета-клітини в острівці; зелений спектр – експресія с-кіт позитивних клітин. Зб.  $\times 400$ .



**Рис. 4.** Панкреатичний острівцеві підшлункової залози щура з експериментальним цукровим діабетом, імунофлуоресцентне дослідження: червоний спектр флуоресценції – бета-клітини в острівці; зелений спектр – експресія с-кіт позитивних клітин. Зб.  $\times 400$ .

**Таблиця 1.** Кількісний показник і концентрація інсуліну та с-кіт у бета-клітинах,  $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	1 група, інтактна	2 група, експериментальний цукровий діабет	3 група, спадкова артеріальна гіпертензія	4 група, гіпоксична гіпоксія
Кількість бета-клітин на $1 \text{ cm}^2$ залози	$6738 \pm 174$	$1166 \pm 12^{1,3,4}$	$833 \pm 8^{1,2,4}$	$8765 \pm 485^{1,2,3}$
Інсулін, Оіф	$1,104 \pm 0,006$	$1,397 \pm 0,014^{1,3,4}$	$1,441 \pm 0,011^{1,2,4}$	$1,309 \pm 0,008^{1,2,3}$
с-кіт, Оіф	$1,069 \pm 0,002$	$1,057 \pm 0,004^{1,4}$	$1,050 \pm 0,003^1$	$1,045 \pm 0,001^{1,2}$
Кількість с-кіт-імунопозитивних бета-клітин, %	$0,847 \pm 0,172$	$0,851 \pm 0,303$	$0,296 \pm 0,092^{1,4}$	$0,566 \pm 0,081^3$

Достовірність відмінностей  $p < 0,05$  щодо контролю (1), діабету (2), артеріальної гіпертензії (3), гіпоксичної гіпоксії (4).

Встановили, що кількісний показник бета-клітин у щурів із цукровим діабетом знизився майже вшестеро. Концентрація інсуліну в особин цієї групи порівняно з показником інтактних тварин підвищилась, а маркер проліферативної активності знизився, при цьому не змінився відсотковий вміст с-кіт-імунопозитивних бета-клітин.

Перебіг спадкової артеріальної гіпертензії у щурів лінії SHR супроводжувався зменшенням у 8 разів кількості бета-клітин на  $1 \text{ cm}^2$ , підвищенням рівня інсуліну в бета-клітинах щодо параметра й інтактної групи тварин, і групи щурів з експериментальним цукровим діабетом. Концентрація с-кіт у бета-клітинах достовірно знижена тільки щодо групи інтактних тварин, а кількість с-кіт-імунопозитивних бета-клітин знизилася майже в 2,8 раза.

Гіпоксична гіпоксія як фактор екзогенного впливу на організм щурів спричинила певні зміни. Так, вірогідно збільшилася кількість бета-клітин на одиницю вимірювання; концентрація інсуліну в бета-клітинах щурів із гіпоксичною гіпоксією підвищена щодо показника інтактних тварин, але менша, ніж у групі цукрового діабету й гіпертензії. Маркер проліферативної активності с-кіт знизився порівняно з відповідним показником інтактних тварин і щурів із цукровим діабетом. Кількість с-кіт-імунопозитивних бета-клітин статистично не відрізнялась від показників інтактних щурів та особин з експериментальним цукровим діабетом, але більша за відповідний параметр щурів лінії SHR (табл. 1).

## Обговорення

Виявлене підвищення рівня глюкози, зафіксоване в щурів з експериментальним цукровим діабетом, може пояснювати факт збільшення концентрації інсуліну в бета-клітинах. Відомо, що гіперглікемія як основний показник розвитку цукрового діабету власне і є причиною збільшення синтезу інсуліну в бета-клітинах, тобто це реакція організму на спробу знизити рівень глюкози в крові шляхом збільшення вироблення інсуліну [6].

Проліферативна активність бета-клітин при експериментальному цукровому діабеті знижується внаслідок їх загибелі, розвитку гіперглікемії та токсичних ефектів глюкози, змін у мікросередовищі підшлункової залози та дисфункції самих бета-клітин.

Підтверджено, що розвиток цукрового діабету супроводжується деструкцією та загибеллю бета-клітин (рис. 4), особливо при тривалому підвищенні рівня глюкози в крові. Це призводить до зменшення загальної кількості бета-клітин у підшлунковій залозі (табл. 1), обмежуючи їхню проліферативну активність [7]. Підвищений рівень глюкози в крові, який є характерною ознакою цукрового діабету, може мати токсичний вплив на бета-клітини, спричиняти їх пошкодження або відмирання з наступним зниженням проліферативної активності [8]. Умови мікросередовища, як-от запалення та окиснювальний стрес, що визначають при цукровому діабеті, впливають на проліферацію бета-клітин, знижуючи її активність [9]. Відмирання частини бета-клітин

і перенавантаження тих, що залишилися, спричиняє дисфункцію, зумовлює зниження їхньої проліферативної активності [10].

Розвиток і перебіг артеріальної гіпертензії позначаються на зафіксованому зниженні кількості бета-клітин і підвищенні рівня інсуліну в організмі, що спричинені гормональними коливаннями та змінами в кровопостачанні. Окремі гормональні зміни, що відбуваються при артеріальній гіпертензії (наприклад, підвищення рівня катехоламінів), можуть впливати на функцію підшлункової залози і збільшувати синтез інсуліну. Адреналін і норадреналін стимулюють продукування інсуліну в бета-клітинах підшлункової залози, що є результатом активації бета-адренорецепторів на поверхні цих клітин. Катехоламіни впливають і на чутливість тканин до дії інсуліну; зокрема, вони можуть збільшувати чутливість м'язових клітин до інсуліну, зумовлюючи в такий спосіб збільшення використання глюкози для утворення енергії, а це може стимулювати підвищений синтез інсуліну [11,12].

Зниження концентрації c-kit та кількості c-kit-імунорезистивних бета-клітин у щурів лінії SHR, що зареєстрували в нашому дослідженні, можливе внаслідок виникнення оксидативного стресу та вже описаних змін мікроциркуляції; це негативно позначається на клітинних структурах та їхніх функціях, зокрема проліферації [13]. Порушення мікроциркуляції, що часто визначають при артеріальній гіпертензії, призводять до зменшення постачання крові та поживних речовин до підшлункової залози, обмежуючи проліферативну активність бета-клітин [14]. Це підтверджено кількісними показниками бета-клітин, що визначені під час нашого дослідження.

Вплив гіпоксичної гіпоксії на організм здорових щурів супроводжувався підвищенням кількості бета-клітин і концентрації інсуліну в них щодо показників групи інтактних щурів. Втім, визначили нижчу концентрацію, ніж у групах тварин із діабетом і гіпертензією.

Наведемо деякі можливі причини встановленого підвищення концентрації інсуліну в бета-клітинах при гіпоксичній гіпоксії. Так, гіпоксичні впливи можуть спричинити активацію симпатичної нервової системи, що призводить до вироблення катехоламінів, а, як відомо, ці гормони можуть стимулювати синтез інсуліну в бета-клітинах. Доведено, що дозовані гіпоксичні тренування спричиняють коливання рівнів глюкози у крові, а отже опосередковано впливають і на процес вироблення інсуліну. Зміни рівнів глюкозону, кортизолу та інших гормонів, концентрація яких змінюється під час гіпоксичних тренувань, можуть позначатися на синтезі інсуліну в бета-клітинах. Згідно з результатами досліджень, гіпоксія впливає на внутрішньоклітинні сигнальні шляхи, що регулюють утворення інсуліну. Наприклад, дія факторів, індукованих гіпоксією, позначається на активності генів, пов'язаних з утворенням інсуліну [15].

Застосована модель переривчастої гіпоксичної гіпоксії, за результатами дослідження, вплинула також на проліферативну активність бета-клітин у підшлунковій залозі. Вважаємо, що визначене зниження проліферативної активності бета-клітин може бути спричинене кількома факторами. Так, організм може адаптуватися

до гіпоксії шляхом активації різних механізмів, що передбачають зміни експресії генів та активацію специфічних сигнальних шляхів [16,17]. Ці зміни можуть позначатися на клітинному циклі та проліферації бета-клітин. Створені навантаження при гіпоксії є стресорними для організму, і тому відбувається активація протизапальних імунних відповідей. Такі реакції можуть впливати на функціонування підшлункової залози та проліферацію бета-клітин. Гіпоксичні навантаження відбуваються на обміні глюкози в організмі та зумовлюють зміни рівнів гормонів, зокрема інсуліну. Це позначається на перебігу метаболічних процесів у підшлунковій залозі та її здатності до проліферації бета-клітин. Збільшення кількості бета-клітин, виявлене під час дослідження, можна пояснити утворенням нових форм панкреатичних острівців із протокових клітин екзокринного компонента підшлункової залози [18].

Отже, визначення активності проліферативного фактора c-kit у бета-клітинах при цукровому діабеті, артеріальній гіпертензії, переривчастої гіпоксичній гіпоксії виявило суттєві зміни порівняно з показниками інтактних тварин. Результати дослідження покращать розуміння молекулярних механізмів, що спричиняють наведені патології, та сприятимуть виявленню потенційних мішеней для терапевтичних втручань.

## Висновки

1. Розвиток експериментального цукрового діабету у щурів лінії Вістар і формування спадкової гіпертензії в щурів SHR спричиняють суттєве зменшення питомої щільності бета-клітин у підшлунковій залозі на відміну від впливу багатоденних гіпоксичних тренувань (вони стимулюють збільшення щільності ендокриноцитів, які синтезують інсулін).

2. Експериментальні стани: діабет, гіпертензія та адаптація до гіпоксії – супроводжуються підвищенням рівня інсуліну та зниженням концентрації c-kit у бета-клітинах. Проте тільки при розвитку спадкової артеріальної гіпертензії достовірно зменшується кількість c-kit-імунорезистивних бета-клітин у панкреатичних острівцях.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 18.03.2024

Після доопрацювання / Revised: 28.03.2024

Схвалено до друку / Accepted: 09.04.2024

## Відомості про авторів:

Іваненко Т. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0001-6617-5178

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, ректор Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, заслужений діяч науки і техніки України.  
ORCID ID: 0000-0002-1556-5085

Абрамов А. В., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.  
ORCID ID: 0000-0001-8520-2258

**Information about the authors:**

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

Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Honored Science and Technology Figure of Ukraine.

Abramov A. V., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

**References**

- Oakie A, Feng ZC, Li J, Silverstein J, Yee SP, Wang R. Long-term c-Kit overexpression in beta cells compromises their function in ageing mice. *Diabetologia*. 2019;62(8):1430-44. doi: [10.1007/s00125-019-4890-5](https://doi.org/10.1007/s00125-019-4890-5)
- Feng ZC, Li J, Turco BA, Riopel M, Yee SP, Wang R. Critical role of c-Kit in beta cell function: increased insulin secretion and protection against diabetes in a mouse model. *Diabetologia*. 2012;55(8):2214-25. doi: [10.1007/s00125-012-2566-5](https://doi.org/10.1007/s00125-012-2566-5)
- Sinagoga KL, McCauley HA, Múnera JO, Reynolds NA, Enriquez JR, Watson C, et al. Deriving functional human enteroendocrine cells from pluripotent stem cells. *Development*. 2018;145(19):dev165795. doi: [10.1242/dev.165795](https://doi.org/10.1242/dev.165795)
- Bastidas-Ponce A, Scheibner K, Lickert H, Bakhti M. Cellular and molecular mechanisms coordinating pancreas development. *Development*. 2017;144(16):2873-88. doi: [10.1242/dev.140756](https://doi.org/10.1242/dev.140756)
- Ivanenko TV, Abramov AV. Optimization of endocrine pancreas fluorescence analysis using machine methods. *Pathologia*. 2022;19(1):24-31. doi: [10.14739/2310-1237.2022.1.254173](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2022.1.254173)
- Janssen JA. Hyperinsulinemia and Its Pivotal Role in Aging, Obesity, Type 2 Diabetes, Cardiovascular Disease and Cancer. *Int J Mol Sci*. 2021;22(15):7797. doi: [10.3390/ijms22157797](https://doi.org/10.3390/ijms22157797)
- Abidov MT, Sokolova KV, Gette IF, Danilova IG. Accelerated Generation of Extra-Islet Insulin-Producing Cells in Diabetic Rats, Treated with Sodium Phthalhydrazide. *Int J Mol Sci*. 2022;23(8):4286. doi: [10.3390/ijms23084286](https://doi.org/10.3390/ijms23084286)
- Campos C. Chronic hyperglycemia and glucose toxicity: pathology and clinical sequelae. *Postgrad Med*. 2012;124(6):90-7. doi: [10.3810/pgm.2012.11.2615](https://doi.org/10.3810/pgm.2012.11.2615)
- Luc K, Schramm-Luc A, Guzik TJ, Mikolajczyk TP. Oxidative stress and inflammatory markers in prediabetes and diabetes. *J Physiol Pharmacol*. 2019;70(6). doi: [10.26402/jpp.2019.6.01](https://doi.org/10.26402/jpp.2019.6.01)
- Eizirik DL, Pasquali L, Cnop M. Pancreatic  $\beta$ -cells in type 1 and type 2 diabetes mellitus: different pathways to failure. *Nat Rev Endocrinol*. 2020;16(7):349-62. doi: [10.1038/s41574-020-0355-7](https://doi.org/10.1038/s41574-020-0355-7)
- Nalbandian HM, Radak Z, Takeda M. Effects of active recovery during interval training on plasma catecholamines and insulin. *J Sports Med Phys Fitness*. 2018;58(6):917-22. doi: [10.23736/S0022-4707.17.07339-X](https://doi.org/10.23736/S0022-4707.17.07339-X)
- da Silva AA, do Carmo JM, Li X, Wang Z, Mouton AJ, Hall JE. Role of Hyperinsulinemia and Insulin Resistance in Hypertension: Metabolic Syndrome Revisited. *Can J Cardiol*. 2020;36(5):671-82. doi: [10.1016/j.cjca.2020.02.066](https://doi.org/10.1016/j.cjca.2020.02.066)
- Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*. 2010;49(11):1603-16. doi: [10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006](https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2010.09.006)
- Imai J. Regulation of compensatory  $\beta$ -cell proliferation by inter-organ networks from the liver to pancreatic  $\beta$ -cells. *Endocr J*. 2018;65(7):677-684. doi: [10.1507/endocrj.EJ18-0241](https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ18-0241)
- Catrina SB, Zheng X. Hypoxia and hypoxia-inducible factors in diabetes and its complications. *Diabetologia*. 2021;64(4):709-16. doi: [10.1007/s00125-021-05380-z](https://doi.org/10.1007/s00125-021-05380-z)
- Rana NK, Singh P, Koch B. CoCl<sub>2</sub> simulated hypoxia induce cell proliferation and alter the expression pattern of hypoxia associated genes involved in angiogenesis and apoptosis. *Biol Res*. 2019;52(1):12. doi: [10.1186/s40659-019-0221-z](https://doi.org/10.1186/s40659-019-0221-z)
- Hubbi ME, Semenza GL. Regulation of cell proliferation by hypoxia-inducible factors. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2015;309(12):C775-82. doi: [10.1152/ajpcell.00279.2015](https://doi.org/10.1152/ajpcell.00279.2015)
- Rukstalis JM, Habener JF. Neurogenin3: a master regulator of pancreatic islet differentiation and regeneration. *Islets*. 2009;1(3):177-84. doi: [10.4161/isl.1.3.9877](https://doi.org/10.4161/isl.1.3.9877)