

Рекомендовано д. фарм. н., професором Л. В. Яковлевою

УДК 615.252.349.7:616.379-008.64:616.37:616-091.8

DOI: 10.24959/cphj.17.1423

**Н. А. Цубанова, О. Г. Бердник\***

Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету  
Національний фармацевтичний університет\*

## **Вплив комплексної антидіабетичної композиції на гістоструктуру підшлункової залози щурів за умов дексаметазонового діабету**

Вченими НФаУ було розроблено фармацевтичну композицію на основі глібенкламід у та метаболітотропних речовин із доведеною антиоксидантною, мембранопротекторною та гіполіпідемічною дією.

**Мета.** Вивчення впливу нової антидіабетичної композиції (НАК) на гістоструктуру підшлункової залози у щурів за умов експериментального дексаметазонового діабету.

**Матеріали та методи.** Експериментальний ЦД у щурів викликали введенням дексаметазону у дозі 150 мг/кг протягом 5-ти тижнів на тлі висококалорійної дієти. Щури були розподілені на групи: 1 – контрольна патологія (n=10); 2 – група тварин, які отримували НАК у дозі 4,0 мг/кг (n=10); 3 – група тварин, які отримували препарат порівняння глібенкламід у дозі 0,25 мг/кг (n=10). Всі отримані дані обробляли методами варіаційної статистики. Перегляд мікропрепаратів проводили під світловим мікроскопом Granum, фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum ДСМ 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

**Результати.** У тварин групи контрольної патології введення дексаметазону на тлі гіперкалорійної дієти призвело до виразного зниження оптичної щільності панкреатичних островців у мікропрепараті (до  $11,4 \pm 1,0$ ), нерівномірності розподілу їх у часточках, перерозподілу відсоткового відношення між островцями. Відсоткова частка великих островців зросла у 2,4 рази, самі островці гіпертрофовані, часто мали витягнуту форму. Практично зникли середні за розміром панкреатичні островці. Хоч і не достовірно, збільшилася на 26,61 % частка маленьких островців. Відмічена мозаїчність ураження панкреатичних островців. У частини з них видно гіпертрофічні, дистрофічно змінені чи у стані некрозу бета-клітини. Відмічено розширення просвіту вивідних протоків, вогнищевий виразний периваскулярний склероз. Введення НАК на тлі експериментального дексаметазонового діабету помітно гальмувало деструкцію підшлункової залози порівняно з контрольною патологією. Зростала об'ємна щільність панкреатичних островців (на 57,89 %), форма їх була значно більш звичайною. Виразно зменшилася частка великих островців – у 4,4 рази. Відновилися до інтактного рівня частка середніх (за чисельністю бета-клітин) панкреатичних островців. В той же час маленькі островці ще займали доволі високу частку – 37,5 %. Морфологічно бета-клітини в островцях були більш повноцінними. Не простежено «брунькування» дрібних островців від материнського, перетинки між островцями. Виразно зменшені ознаки гіпертрофії островців. Відсутній склероз міжчасточкових сполучнотканинних прошарків, периваскулярний склероз, дилатація дуктул. Введення препарату порівняння глібенкламід у дозі 0,25 мг/кг у меншій мірі нормалізувало гістоструктуру підшлункової залози, ніж НАК. Хоча стан панкреатичних бета-клітин у значній кількості островців був нормальним, частина з них мала ознаки вакуолізації. Деякі островці не дуже чітко відокремлені від ацинарної паренхіми, встановлено некробіоз частини бета-клітин. Морфометричний аналіз стану островців показав, що відносна частка дрібних островців ще залишалася підвищеною порівняно з інтактним контролем і навіть вищою, ніж у групі контрольної патології (на 20 %), хоча і не вірогідно. Об'ємна щільність панкреатичних островців у мікропрепаратах збільшилася на 61,40 %.

**Висновки.** Нова антидіабетична композиція на основі глібенкламід у та метаболітотропних речовин чинить коригуючий вплив на стан інкреторного апарату підшлункової залози самиць щурів, що призводить до виразного зростання загальної кількості (насамперед маленьких та середніх) островців у порівнянні з контрольною патологією, візуалізованому збільшенні морфологічно більш повноцінних інсуліноцитів. Нова композиція виявляє значну захисну дію на клітини підшлункової залози.

**Ключові слова:** дексаметазоновий цукровий діабет; глібенкламід; підшлункова залоза; гістологічні дослідження

**N. A. Tsubanova, O. G. Berdnik\***

*Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals at the National University of Pharmacy  
National University of Pharmacy\**

### **The effect of the complex antidiabetic composition on the histostructure of the pancreas in rats under the conditions of dexamethasone-induced diabetes**

Researchers of the National University of Pharmacy (NUPh) have developed a pharmaceutical composition based on glibenclamide and metabolitotropic substances with the proven antioxidant, membrane-protective and hypolipidemic action.

**Aim.** To study the effect of a new antidiabetic composition (NAC) on the pancreatic histological structure in rats under experimental dexamethasone-induced diabetes.

**Materials and methods.** The experimental diabetes mellitus in rats was induced by dexamethasone in the dose of 150 mg/kg for 5 weeks against the background of a high-calorie diet. Rats were divided into the following groups: Group 1 – control pathology (n=10); Group 2 receiving the NAC in the dose of 4.0 mg/kg (n=10); Group 3 receiving the reference drug glibenclamide in the dose of 0.25 mg/kg (n=10). All data obtained were processed using methods of variation statistics. The microscopic examination was carried out under a Granum light microscope, photographing of microscopic images was performed with a Granum DSM 310 digital video camera. Photos were processed on a Pentium 2.4 GHz computer using the Toup View program.

**Results.** In animals of the control pathology group introduction of dexamethasone against the background of a hypercaloric diet led to a marked decrease in the optical density of pancreatic islets in the microslide (up to  $11.4 \pm 1.0$ ), their uneven distribution in the lobes, and redistribution of the percentage ratio between the islets. The percentage of large islets increased by 2.4 times, the islets themselves were hypertrophied, often had an elongated shape. Pancreatic islets in the middle practically disappeared. Although not significantly, the share of small islets increased by 26.61 %. There were mosaic lesions of pancreatic islets. There were hypertrophic, dystrophic changes in some of them, or beta-cells in the state of necrosis. The widening of the lumen of the excretory ducts, and focal expressive perivascular sclerosis were observed. Introduction of the NAC against the background of the experimental dexamethasone-induced diabetes significantly inhibited destruction of the pancreas compared to the control pathology. The volume density of pancreatic islets increased (by 57.89 %), their shape was much more common. The share of large islets decreased by a factor of 4.4. The share of medium (by the number of beta cells) pancreatic islets was restored to the intact level. At the same time, small islets still occupied a rather high share – 37.5 %. Morphologically, the beta cells in islets were more complete. There no «budding» of small islets from the mother one, and the membrane between the islets. The signs of hypertrophy of islets were clearly reduced. There was no sclerosis in the interlobar connective tissue layers, perivascular sclerosis, and dilatation of ductula. Introduction of the reference drug glibenclamide in the dose of 0.25 mg/kg to a lesser degree normalized the histological structure of the pancreas than the NAC. Although the state of pancreatic beta cells in a significant number of islets was normal, some of them had signs of vacuolization. Some islets were not too clearly separated from the acinar parenchyma; there was necrobiosis of some beta cells. The morphometric analysis of islets showed that the relative proportion of small islets still remained elevated compared to the intact control and even higher than in the control pathology group (by 20 %) although not significantly. The bulk density of pancreatic islets in microslides increased by 61.40 %.

**Conclusions.** A new antidiabetic composition based on glibenclamide and metabolitotropic substances has a corrective effect on the state of the endocrine apparatus of the pancreas of female rats, it leads to a marked increase in the total number of islets (primarily small and medium ones) compared to the control pathology, a visualized increase in morphologically more complete insulin cells. The NAC exhibits a significant protective effect on pancreatic cells.

**Key words:** dexamethasone-induced diabetes; glibenclamide; pancreas; histological studies

**Н. А. Цубанова, О. Г. Бердник\***

*Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета*

*Национальный фармацевтический университет\**

### **Влияние комплексной антидиабетической композиции на гистоструктуру поджелудочной железы крыс в условиях дексаметазонового диабета**

Учеными НФаУ была разработана фармацевтическая композиция на основе глибенкламида и метаболитотропных веществ с доказанным антиоксидантным, мембранопротекторным и гиполлипидемическим действием.

**Цель.** Изучение влияния новой антидиабетической композиции (НАК) на гистоструктуру поджелудочной железы у крыс в условиях экспериментального дексаметазонового диабета.

**Материалы и методы.** Экспериментальный СД у крыс вызывали введением дексаметазона в дозе 150 мг/кг в течение 5-ти недель на фоне высококалорийной диеты. Крысы были разделены на группы: 1 – контрольная патология (n = 10); 2 – группа животных, получавших НАК в дозе 4,0 мг/кг (n = 10); 3 – группа животных, получавших препарат сравнения глибенкламид в дозе 0,25 мг/кг (n = 10). Все полученные данные обрабатывали методами вариационной статистики. Просмотр микропрепаратов проводили под световым микроскопом Granum, фотографирование микроскопических изображений осуществляли цифровой видеокамерой Granum DSM 310. Фотографии обрабатывали на компьютере Pentium 2,4GHz с помощью программы Toup View.

**Результаты.** У животных группы контрольной патологии введение дексаметазона на фоне гиперкалорийной диеты привело к выраженному снижению оптической плотности панкреатических островков в микропрепарате (до  $11,4 \pm 1,0$ ), неравномерности распределения их в долях, перераспределение процентного отношения между островками. Процентная доля крупных островков выросла в 2,4 раза, сами островки гипертрофированные, часто имели вытянутую форму. Практически исчезли средние по размеру панкреатические островки. Хоть и не достоверно, доля маленьких островков увеличилась на 26,61 %. Отмечена мозаичность поражения панкреатических островков. У части из них видны гипертрофические, дистрофические измененные или в состоянии некроза бета-клетки. Отмечено расширение просвета выводных протоков, очаговый выразительный периваскулярный склероз. Введение НАК на фоне экспериментального дексаметазонового диабета заметно тормозило деструкцию поджелудочной железы по сравнению с контрольной патологией. Выросла объемная плотность панкреатических островков (на 57,89 %), форма их была значительно более обычной. Отчетливо уменьшилась доля крупных островков – в 4,4 раза. Восстановилась до интактного уровня доля средних (по численности бета-клеток) панкреатических островков. В то же время маленькие островки еще занимали довольно высокую долю – 37,5 %. Морфологически бета-клетки в островках были более полноценны. Не прослежено «почкования» мелких островков от материнского, перепонки между островками. Явно уменьшены признаки гипертрофии островков. Отсутствует склероз междольевых соединительнотканых прослоек, пери-

васкулярний склероз, дилатація дуктул. Введення препарату порівняння глібенкламіда в дозі 0,25 мг/кг в меншій ступені нормалізувало гістоструктуру піджелудочної залози, ніж НАК. Хоча стан панкреатических бета-кліток у значительного числа островків було нормальним, частина з них мала ознаки вакуолізації. Деякі островки не занадто чітко відокремлені від ацинарної паренхіми, встановлено некробіоз частини бета-кліток. Морфометричний аналіз островків показав, що відносна частка малих островків ще залишилася підвищеною порівняно з інтактним контролем і навіть вище, ніж у групі контрольної патології (на 20 %), хоча і не достовірно. Об'ємна густина панкреатических островків в мікропрепаратах збільшилася на 61,40 %.

**Висновки.** Нова антидіабетическа композиція на основі глібенкламіда і метаболітотропних речовин має коректуюче вплив на стан інкреторного апарату піджелудочної залози самок мишей, що призводить до вираженого зростання загальної кількості (передусім малих і середніх) островків порівняно з контрольною патологією, візуалізованому збільшенню морфологічески більш повноцінних інсуліноцитів. НАК проявляє значительне захисне дієвство на клітини піджелудочної залози.

**Ключеві слова:** дексаметазоновий цукровий діабет; глібенкламід; піджелудочна залоза; гістологіческі дослідження

**А**ктуальність проблеми цукрового діабету (ЦД) зумовлена значною поширеністю цього захворювання, а також тим, що він призводить до розвитку складних наслідків, спричиняє ранню інвалідизацію та смертність [1]. За прогнозами ВООЗ кількість хворих на ЦД у 2030 р. становитиме 300 млн осіб [2], причому у переважній більшості пацієнтів буде діагностовано ЦД 2 типу.

На жаль, на сьогоднішній день при підборі терапії хворим на ЦД 2 типу далеко не завжди враховуються всі ланцюги патогенезу захворювання. Більшість пацієнтів отримує лише монотерапію стандартними цукрознижуючими лікарськими засобами (ЛЗ), що дозволяє контролювати лише рівень глюкози у крові. В той же час монотерапія пероральними цукрознижуючими засобами не спричиняє пригнічення підвищеної продукції глюкози печінкою та зниження інсулінорезистентності [3, 4]. Ці обставини обумовлюють доцільність призначення комбінованої терапії, введення речовин із антиоксидантними, мембранопротекторними, антиатерогенними властивостями тощо. Однак, клінічно доведеним є факт, що використання великої кількості ліків знижує комплаєнтність хворих по відношенню до лікування.

Враховуючи вищезазначене, вчені НФаУ розробили фармацевтичну композицію на основі глібенкламіду та метаболітотропних речовин із доведеною антиоксидантною, мембранопротекторною та гіполіпідемічною дією.

**Метою** роботи стало вивчення впливу нової антидіабетическої композиції (НАК) на гістоструктуру підшлункової залози у щурів за умов експериментального дексаметазонового діабету.

### Матеріали та методи

Дослідження проведені на білих безпородних щурах-самцях масою 115-150 г, які утримувалися згідно з правилами GLP у стандартних умовах віварію ЦНДЛ Національного фармацевтичного університету (НФаУ). Всі процедури та евтаназію здійснювали із збереженням прин-

ципів «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та наукових цілей» (Страсбург, 1986) [5].

Експериментальний ЦД у щурів викликали введенням дексаметазону у дозі 150 мг/кг протягом 5-ти тижнів на тлі висококалорійної дієти [6]. Щури були розподілені на наступні групи: 1 – контрольна патологія (n=10); 2 – група тварин, які отримували НАК у дозі 4,0 мг/кг (n=10); 3 – група тварин, які отримували препарат порівняння глібенкламід (порошок (субстанція) для виробництва нестерильних лікарських форм, № серії 14GL003, виробник та постачальник Cadila Pharmaceuticals Limited (Індія)) у дозі 0,25 мг/кг (n=10).

Морфологічні дослідження проведені за консультативної допомоги ст. наук. співроб. Ю. Б. Лар'яновської на базі ЦНДЛ НФаУ за стандартними методиками [7]. Всі отримані дані обробляли методами варіаційної статистики [8]. Перегляд мікропрепаратів проводили під світловим мікроскопом Granum, фотографування мікроскопічних зображень здійснювали цифровою відеокамерою Granum ДСМ 310. Фотознімки обробляли на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

### Результати та їх обговорення

Встановлено, що у щурів групи інтактного контролю спостерігається чіткий розподіл розмірів за розміром часточок підшлункової залози (рис. 1). У часточках добре візуалізується екзо- та ендокринна складові. Основну масу клітин у острівцях складали світлі полігональні бета-клітини, які доволі щільно та рівномірно розподілені у центральній частині. Об'ємна щільність панкреатических острівців (середня чисельність у мікропрепараті) складала 21,0±5 бета-клітин. Основну масу складали середні острівці, які містили 21-60 бета-клітин (49,47 %). На частку малих острівців, що містили 5-20 бета-клітин, приходилося 26,55 %, а великих, що містили більше 60 бета-клітин, – 23,97 % (табл., рис. 1).

Таблиця

### Морфометричний аналіз стану інкреторного апарату щурів за умов дексаметазонового цукрового діабету (n=30)

Група тварин	Показники			
	Оптична щільність острівців <sup>1</sup> (M±m)	Розподіл острівців за вмістом бета-клітин, % Me (LQ;UQ)		
		маленькі <sup>2</sup> <math>6-20 \beta\text{-кл.}</math>	середні <sup>2</sup> <math>20-60 \beta\text{-кл.}</math>	великі <sup>2</sup> <math>>60 \beta\text{-кл.}</math>
Інтактний контроль	21,0±0,9	26,3 (25,0; 27,3)	50,0 (50,0; 50,0)	25,0 (22,7; 25,0)
Контрольна патологія	11,4±1,0*	33,3 (27,3; 40,0)	0 (0; 0)*	60,0 (60,0; 72,7)*
Антидіабетична композиція, 4,0 мг/кг	18,0±1,0**	37,5 (31,6; 37,5)	50,0 (43,8; 52,6)**	13,6 (12,5; 15,8)*/**
Глібенкламід, 0,25 мг/кг	18,4±0,9**	40,0 (38,1; 43,8)	47,1 (44,4; 50,0)**	11,1 (10,0; 12,5)**

Примітки:

1) \* – відмінності статистично значущі відносно групи інтактного контролю на рівні значущості  $p \leq 0,05$  (критерій Крускала-Уоліса<sup>1</sup> або Манна-Уїтні<sup>2</sup>);

2) \*\* – відмінності статистично значущі відносно групи контрольної патології на рівні значущості  $p \leq 0,05$  (критерій Крускала-Уоліса<sup>1</sup> або Манна-Уїтні<sup>2</sup>).

У тварин групи контрольної патології введення дексаметазону на тлі гіперкалорійної дієти призводило до виразного зниження оптичної щільності панкреатичних острівців у мікропрепараті (до  $11,4 \pm 1,0$ ), нерівномірності розподілу їх у часточках, перерозподілу відсоткового відношення між острівцями (табл., рис. 2). Відсоткова частка великих острівців зросла у 2,4 рази, острівці гіпертрофовані, часто мали витягнуту форму.

Практично зникли середні за розміром панкреатичні острівці. Хоча і не достовірно, збільшилася на 26,61 % частка маленьких острівців (табл., рис. 2). Відмічена мозаїчність ураження панкреатичних острівців. У частини з них видні гіпертрофічні, дистрофічно змінені чи у стані некрозу бета-клітини (рис. 3). Відмічено розширення просвіту вивідних протоків, вогнищевий виразний периваскулярний склероз (рис. 4).

Введення НАК на тлі експериментального дексаметазонового діабету помітно гальмувало деструкцію підшлункової залози порівняно з контрольною патологією. Встановлено, що зростала об'ємна щільність панкреатичних острівців (на 57,89 %), форма їх була значно більш звичайною. Виразно зменшилася частка великих острівців – у 4,4 рази (табл., рис. 5).

Відновилися до інтактного рівня частка середніх (за чисельністю бета-клітин) панкреатичних острівців. У той же час маленькі острівці ще займали доволі високу частку – 37,5 % (табл.). Морфологічно бета-клітини в острівцях були більш повноцінні. В жодному разі не простежено «брунькування» дрібних острівців від материнського, перетинки між острівцями. Виразно зменшені ознаки гіпертрофії острівців. Відсутній склероз міжчасточкових сполучнотканинних прошарків, периваскулярний склероз, дилатація дуктул (рис. 6).

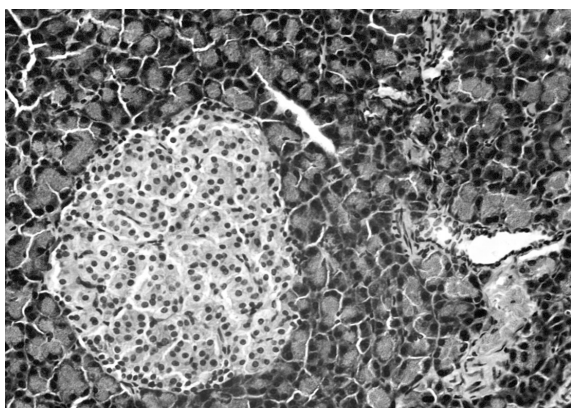


Рис. 1. Препарат підшлункової залози інтактного щура. Нормальний стан ацинусів та панкреатичного острівця. Гематоксилін-еозин. x250

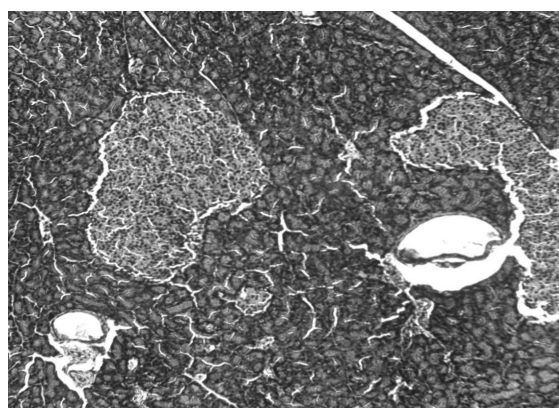


Рис. 2. Препарат підшлункової залози щура після введення дексаметазону. Гіпертрофовані панкреатичні острівці. Гематоксилін-еозин. x200

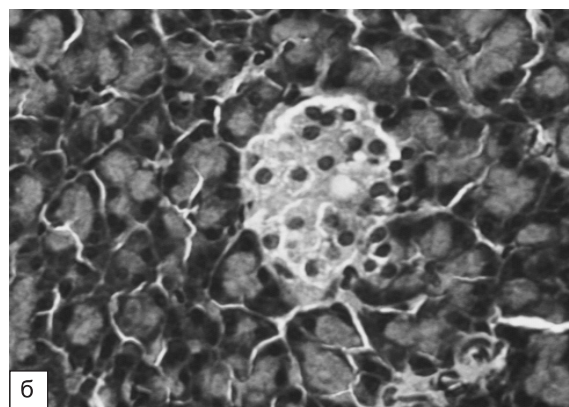
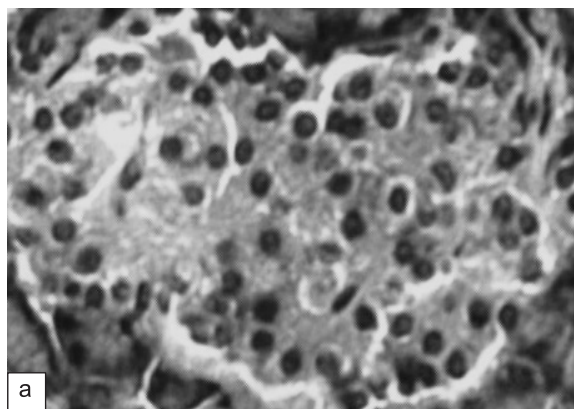


Рис. 3. Препарат підшлункової залози щура після введення дексаметазону. Розрідження у розташуванні та різний стан бета-клітин (гіпертрофія, некроз, дистрофія) у великому (а) та маленькому (б) панкреатичних острівцях. Гематоксилін-еозин. x400

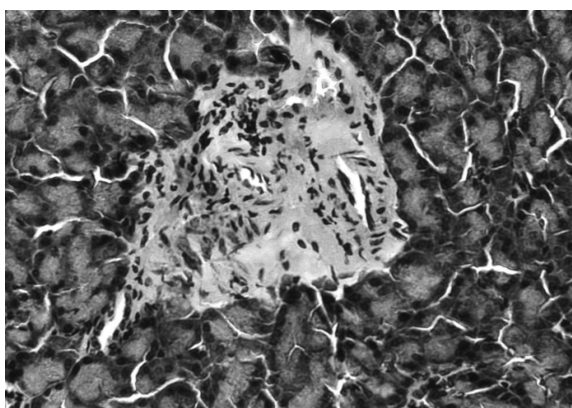


Рис. 4. Підшлункова залоза щурів після введення дексаметазону. Виразний периваскулярний склероз. Гематоксилін-еозин. x250

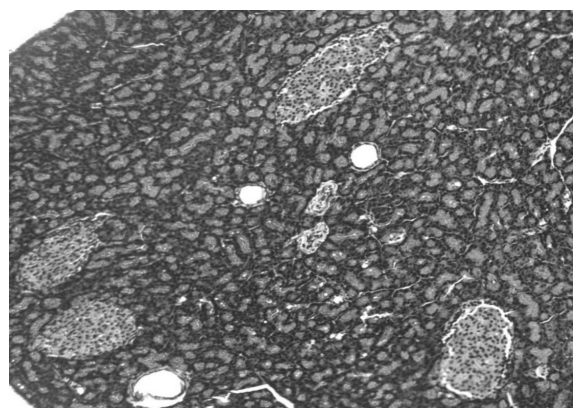


Рис. 5. Препарат підшлункової залози щура. Введення НАК на тлі дексаметазонового діабету. Збільшення оптичної щільності панкреатичних острівців. Гематоксилін-еозин. x200

Введення препарату порівняння глібенкламіду у дозі 0,25 мг/кг у меншій мірі нормалізувала гістоструктуру підшлункової залози, ніж нова антидіабетична композиція. Хоча стан панкреатичних бета-клітин у значній кількості острівців був нормальний, частина з них мала ознаки вакуолізації (рис. 7). Деякі острівці не дуже чітко відокремлені від ацинарної паренхіми, встановлено некробіоз частини бета-клітин (рис. 8).

Морфометричний аналіз стану острівців показав, що відносна частка дрібних острівців ще залишалася підвищеною порівняно з інтактним контролем і навіть вищою, ніж у групі контрольної патології (на 20 %), хоча і не вірогідно. Об'ємна щільність панкреатичних острівців у мікропрепаратах збільшилася на 61,40 % (табл.).

Таким чином, за умов експериментального дексаметазонового діабету відбувається висна-

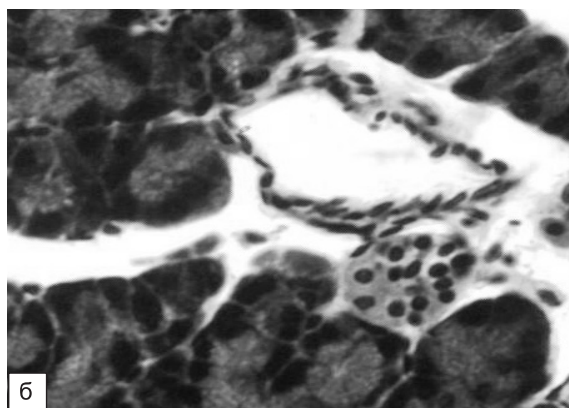
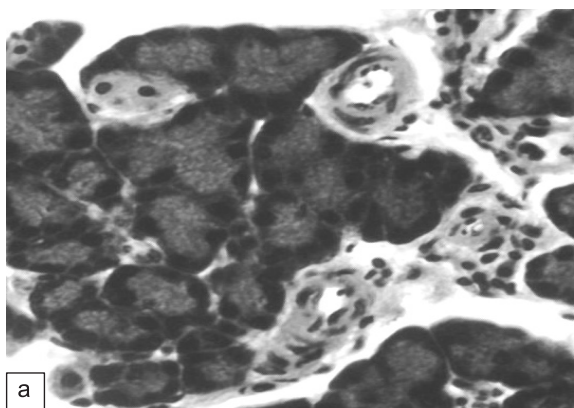


Рис. 6. Препарат підшлункової залози щура. Введення НАК на тлі дексаметазонового діабету: а – відсутність периваскулярного склерозу; б – нормальний просвіт жовчного протоку. Гематоксилін-еозин. x250

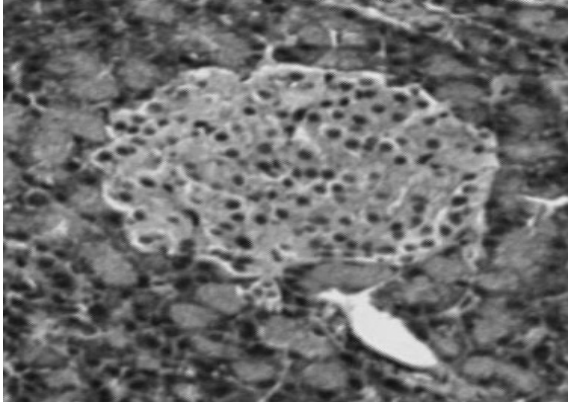


Рис. 7. Препарат підшлункової залози щура. Введення глібенкламіду на тлі дексаметазонового діабету. Нормальний стан панкреатичного острівця. Гематоксилін-еозин. x250

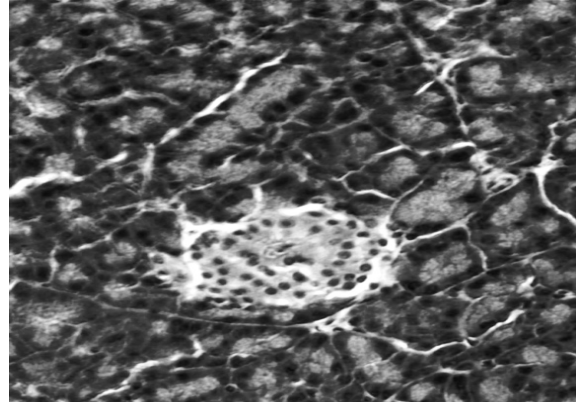


Рис. 8. Препарат підшлункової залози щура. Введення глібенкламіду на тлі дексаметазонового діабету. Певна розрідженість у розташуванні бета-клітин у панкреатичному острівці, некробіоз частини бета-клітин. Гематоксилін-еозин. x250

ження інсулярного апарату підшлункової залози щурів. Це проявляється у виразному зниженні оптичної щільності панкреатичних острівців, перерозподілу відсоткових відношень між острівцями за вмістом бета-клітин, насамперед, у практичному зникненні середніх острівців (21-60 бета-клітин) (табл.).

Очевидно, що сумарна кількість морфологічно нормальних бета-клітин у острівцях зменшилася, що спонукає залишені клітини працювати у посиленому режимі для підтримки певного функціонального статусу органу. Через деякий час настає виснаження і загибель таких бета-клітин. Морфологічно це проявляється у гіпертрофії, дистрофії, некрозі клітин, спустошеності острівців, а згодом – і в повній атрофії таких острівців [9, 10].

Збільшення частки маленьких острівців, на наш погляд, відображає: по-перше, відповідь органу на атрофію острівців (насамперед середніх), а по-друге – є проявом певних адаптаційних процесів (поява зовсім дрібних острівців, що містили 2-3 бета-клітини, можливо є трансформація ацинозних клітин чи епітелію протоків у острівці) [11, 12].

### Перелік використаних джерел інформації

1. Боднар, П. М. Актуальні питання діагностики та лікування цукрового діабету / П. М. Боднар, Г. П. Михальчишин // Мистецтво лікування. – 2013. – № 1. – С. 51–55.
2. Прудіус, П. Г. Епідеміологія та економіка цукрового діабету / П. Г. Прудіус, О. В. Северин, Н. В. Письменна // Ендокринолог. – 2010. – Т. 5, № 1. – С. 109–114.
3. Dandona, P. Metabolic syndrome : A comprehensive perspective based on interactions between obesity, diabetes, and inflammation / P. Dandona // Circulation. – 2015. – Vol. 111, Issue 11. – P. 1448–1454. doi: 10.1161/01.cir.0000158483.13093.9d
4. Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver Disease / K. G. Tolman, V. Fonseca, A. Dalpiaz, M. H. Tan // Diabetes Care. – 2007. – Vol. 30, Issue 3. – P. 734–743. doi: 10.2337/dc06-1539
5. Council of Europe. 1986. "European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes". In Strasbourg : Council of Europe, Obtainable London : HMSO.
6. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
7. Меркулов, Г. А. Курс патологистологической техники / Г. А. Меркулов. – М. : Медицина, 1969. – 424 с.
8. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2006. – 312 с.
9. Хэм, А. Гистология : пер. с англ. / А. Хэм, Д. Кормак. – М. : Мир, 1983. – Т. 5. – 296 с.

Гіпертрофія острівців також, імовірно, є відображенням компенсаторно-адаптаційної реакції інсулярного апарату на перенапруження функції. Такі острівці містили в основному клітини з дрібними ядрами та невеликим об'ємом цитоплазми і були, можливо, не зовсім функціонально повноцінними (кількість заміняла якість) [13].

### ВИСНОВКИ

Нова антидіабетична композиція на основі глібенкламіду та метаболітотропних речовин чинить коригуючий вплив на стан інкреторного апарату підшлункової залози самиць щурів, що призводить до виразного зростання загальної кількості (насамперед маленьких та середніх) острівців у порівнянні з контрольною патологією, візуалізованому збільшенні морфологічно більш повноцінних інсуліноцитів. НАК виявляє значну захисну дію на клітини підшлункової залози.

За виразністю антидіабетогенних властивостей НАК не поступається, а за деякими показниками перевищує ефективність відомого цукрознижуючого засобу глібенкламіду.

10. Minami, K. Pancreatic acinar-to-beta cell transdifferentiation in vitro / K. Minami // *Front. Biosci.* – 2008. – Vol. 1, Issue 13. – P. 5824. doi: 10.2741/3119
11. O'Neill, K. E. Origin of beta-cells in regenerating pancreas / K. E. O'Neill, D. Eberhard, D. Tosh // *Bioessays.* – 2008. – Vol. 30, Issue 7. – P. 617–620. doi: 10.1002/bies.20779
12. The impairment of glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic  $\beta$ -cells caused by prolonged glucotoxicity and lipotoxicity is associated with elevated adaptive antioxidant response / J. Fu, Q. Cui, Yang et al. // *Food Chem. Toxicol.* – 2017. – Vol. 100 – P. 161–167. doi: 10.1016/j.fct.2016.12.016
13. Lack of Independent Association Between Fatty Pancreas and Incidence of Type 2 Diabetes : 5-Year Japanese Cohort Study / H. Yamazaki, T. Tsuboya, A. Katanuma et al. // *Diabetes Care.* – 2016. – Vol. 39, Issue 10. – P. 1677–1683. doi: 10.2337/dc16-0074

## References

1. Bodnar, P. M., Myhalchyshyn, H. P. (2013). *Mystetstvo likuvannia*, 1, 51–55.
2. Prudius, P. H., Severyn, O. V., Pysmenna, N. V. (2010). *Endokrynolohiia* 5 (1), 109–114.
3. Dandona, P. (2005). Metabolic Syndrome: A Comprehensive Perspective Based on Interactions Between Obesity, Diabetes, and Inflammation. *Circulation*, 111 (11), 1448–1454. doi: 10.1161/01.cir.0000158483.13093.9d
4. Tolman, K. G., Fonseca, V., Dalpiaz, A., Tan, M. H. (2007). Spectrum of Liver Disease in Type 2 Diabetes and Management of Patients With Diabetes and Liver Disease. *Diabetes Care*, 30 (3), 734–743. doi: 10.2337/dc06-1539
5. Council of Europe (1986). «European Convention for the Protection of Vertebrate Animals used for Experimental and other Scientific Purposes». In *Strasbourg: Council of Europe, Obtainable London: HMSO.*
6. Stefanov, O. V. (Eds.) (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsena.
7. Merkulov, H. A. (1969). *Kurs patologogistologicheskoi tekhniki*. Moscow: Meditsina.
8. Rebrova, O. Yu. (2006). *Statisticheskii analiz meditsinskikh danykh. Primenenie paketa prikladnykh programm STATISTICA*. Moscow: MedyaSfera, 312.
9. Khem, A., Kormak, D. (1983). *Gistologiya*. Moscow: Mir, 5, 296.
10. Minami, K. (2008). Pancreatic acinar-to-beta cell transdifferentiation in vitro. *Frontiers in Bioscience*, 1 (13), 5824. doi: 10.2741/3119
11. O'Neill, K. E., Eberhard, D., Tosh, D. (2008). Origin of  $\beta$ -cells in regenerating pancreas. *BioEssays*, 30 (7), 617–620. doi:10.1002/bies.20779
12. Fu, J., Cui, Q., Yang, B., Hou, Y., Wang, H., Xu, Y., Pi, J. (2017). The impairment of glucose-stimulated insulin secretion in pancreatic  $\beta$ -cells caused by prolonged glucotoxicity and lipotoxicity is associated with elevated adaptive antioxidant response. *Food and Chemical Toxicology*, 100, 161–167. doi: 10.1016/j.fct.2016.12.016
13. Yamazaki, H., Tsuboya, T., Katanuma, A., Kodama, Y., Tauchi, S., Dohke, M., Maguchi, H. (2016). Lack of Independent Association Between Fatty Pancreas and Incidence of Type 2 Diabetes: 5-Year Japanese Cohort Study. *Diabetes Care*, 39 (10), 1677–1683. doi: 10.2337/dc16-0074

---

Відомості про авторів / Information about authors / Информация об авторах

**Цубанова Н. А.**, доктор фармацевтичних наук, професор кафедри загальної фармації та безпеки ліків, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету

**Tsubanova N. A.**, Doctor of Pharmacy (Dr. habil.), professor of the Department of General Pharmacy and Drug Safety, Institute for Continuing Education of Pharmacy Professionals, National University of Pharmacy

**Цубанова Н. А.**, доктор фармацевтических наук, профессор кафедры общей фармации и безопасности лекарств, Институт повышения квалификации специалистов фармации Национального фармацевтического университета Украины

**Бердник О. Г.**, асистент кафедри фармакоекономіки, Національний фармацевтичний університет

**Berdnik O. G.**, teaching assistant of the Department of Pharmacoeconomics, National University of Pharmacy

**Бердник О. Г.**, ассистент кафедры фармакоэкономики, Национальный фармацевтический университет

Адреса для листування: 61168, м. Харків, вул. Валентинівська, 4, кафедра фармакоекономіки НФаУ. Тел. (0572) 65-88-95.

E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

Mailing address: 4, Valentynivska str., Kharkiv, 61168, Kharkiv, Ukraine, Department of Pharmacoeconomics, National University of Pharmacy.

Tel. (0572) 65-88-95. E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

Адрес для переписки: 61168, г. Харьков, ул. Валентиновская, 4, кафедра фармакоэкономики НФаУ. Тел. (0572) 65-88-95.

E-mail: ph-econom@nuph.edu.ua

---