

УДК:576.3:599.323:683.24:577.175.7

## СТАН ПАНКРЕАТИЧНИХ КЛІТИН В ДОРΟΣЛИХ І СТАРИХ МИШЕЙ ПІСЛЯ ВПЛИВУ ГОСТРОГО ГОЛОДУВАННЯ ТА ВВЕДЕННЯ АТРОПІНУ

Григорова Н. В., к.б.н., доцент, Хмелевська А. П., магістрант

*Запорізький національний університет, Україна, 69600, м. Запоріжжя, вул. Жуковського, 66  
nvgrigorova@mail.ru*

У статті приведені показники глікемії, вмісту цинку та інсуліну у панкреатичних клітинах В мишей різних вікових груп, які зазнали впливу факторів, що впливають на інкреторну функцію підшлункової залози.

*Мета* – визначити глікемію, вміст цинку та інсуліну в панкреатичних клітинах В дорослих та старих мишей після впливу гострого голодування, введення атропіну сульфату та поєднаного впливу цих факторів.

*Методи* - Для дослідження стану В-інсулоцитів використовували цитохімічні реакції дитизону (на цинк) та альдегідфуксину (на інсулін). Для визначення глікемії використовували модифікований метод Хаггедорна-Йенсена.

*Результати та висновки* - У результаті досліджень виявили характер змін глікемії та інтенсивності цитохімічних реакцій в панкреатичних клітинах В у мишей різних вікових груп. Було встановлено, що рівень цукру в крові був знижений у мишей, які гостро голодували, та підвищувався у випадку введення атропіну сульфату. Несуттєві зміни глікемії спостерігали при сумісній дії факторів у дорослих мишей, та суттєве збільшення у старих мишей. Отримані результати вказують на накопичення цинку та інсуліну в В-інсулоцитах при гострому голодуванні та введенні атропіну сульфату, але більш істотні зміни відбулись при поєднаній дії факторів у тварин обох вікових груп.

*Ключові слова:* панкреатична клітина В, дитизон, альдегідфуксин, госте голодування, атропіну сульфат, цинк, інсулін, глікемія

## СОСТОЯНИЕ ПАНКРЕАТИЧЕСКИХ КЛЕТОК В ВЗРОСЛЫХ И СТАРЫХ МЫШЕЙ ПОСЛЕ ВЛИЯНИЯ ОСТРОГО ГОЛОДАНИЯ И ВВЕДЕНИЯ АТРОПИНА

Григорова Н. В., к.б.н., доцент, Хмелевская А. Ф., магістрант

*Запорожский национальный университет, Украина, 69600, г. Запорожье, ул. Жуковского, 66*

В статье приведены показатели гликемии. Содержания цинка и инсулина в панкреатических клетках В мышей разных возрастных групп, которые подверглись действию факторов, влияющих на инкреторную функцию поджелудочной железы.

*Цель* – определить гликемию, содержание цинка и инсулина в панкреатических клетках В взрослых и старых мышей после влияния острого голодания, введения атропина сульфата и сочетанного действия факторов.

*Методы* - Для исследования состояния В-инсулоцитов использовали цитохимические реакции дитизона (на цинк) и альдегидфуксина (на инсулин). Для определения гликемии использовали модифицированный метод Хаггедорна-Йенсена.

*Результаты и выводы* - В результате исследований определили характер изменения гликемии а также интенсивности цитохимических реакций в панкреатических клетках В у мышей разных возрастных групп. Было установлено, что уровень сахара в крови был понижен у мышей, которые остро голодали, и повышался в случае введения атропина сульфата. Несущественные изменения гликемии наблюдались при сочетанном действии факторов у взрослых мышей, и существенное увеличение у старых мышей. Полученные результаты указывают на накопление цинка и инсулина в В-инсулоцитах при остром голодании и введении атропина сульфата, но более существенные изменения произошли при сочетанном действии факторов у животных обеих возрастных групп.

*Ключевые слова:* панкреатическая клетка В, дитизон, альдегидфуксин, острое голодание, атропина сульфат, цинк, инсулин, гликемия.

## THE STATE OF PANCREATIC $\beta$ -CELLS OF ADULT AND OLD MICE AFTER EXPOSURE TO ACUTE STARVATION AND ATROPINE

Grigороva N.V., Khmelevska A. P.

Zaporizhzhya national university, Ukraine, 69600, Zaporizhzhya, Zhukovskogo Street 66

Studying the functioning mechanisms of pancreatic islets is a very pressing issue, taking into account their role in proper life-sustaining activity of an organism. Damage or lack of B-cells in the islets of Langerhans results in reduced synthesis of insulin and development of diabetes mellitus. This disease is wide-spread among humans, and little studied among animals.

Changes in the state of pancreatic islet B-cells are associated with the influence of factors which activate or inhibit their function. Factors which inhibit the secretory activity of the insular apparatus include acute starvation and atropine sulfate.

It is believed that zinc is involved in deposition of insulin. Two atoms of zinc bind with six molecules of insulin, and thus create a hexamer, a so-called "deposit formulation" of a hormone.

The aim of our work was to investigate the effect of acute starvation and atropine sulfate injection on glycemia and zinc and insulin content in pancreatic B-cells of mice from different age groups.

In order to determine zinc and insulin, cytochemical reactions of dithizone and aldehydefuchsin were used, which had been developed in the Physiology Laboratory on the basis of Zaporizhzhya National University.

Conducting of such studies will help to widen the understanding of the pancreatic islets functioning at the cellular and molecular level.

The materials of the study were paraffin sections of pancreas of 56 mice from two age groups (adult and old mice). In each age group, 7 mice were intact (control group), and the rest were exposed to factors such as acute starvation and subcutaneous injection of atropine sulfate.

In starvation experiments, animals were deprived of food for 12 hours. Atropine sulfate concentration in subcutaneous injections was 50 mg/kg of body weight. Withdrawal of the examined material was performed after the end of the starvation period and 2 hours after atropine sulfate injection.

Paraffin blocks were prepared from the pieces of pancreas of the experimental animals, in order to further determine zinc and insulin in B-cells.

In order to determine glycemia, the modified Hagedorn-Jensen method was used. The amount of zinc in B-cells was determined by means of cytochemical reaction of dithizone; and the insulin content by means of aldehyde fuchsin reaction. On dithizone-dyed specimens, red granules were visible in the cytoplasm of Langerhans islet B-cells. On specimens dyed with aldehyde fuchsin, blue-violet granularity was defined in the cytoplasm of B-cells. Its amount served as an indicator of the insulin hormone content in the cells.

The cytochemical reactions intensity was assessed by semiquantitative method offered by V. Sokolovsky, F. Heyhou and D. Kvaglino. Weak-positive reaction was taken for one point, moderate reaction for two points, and reaction with expressed intensity was taken for three points.

The adult mice, who had suffered acute starvation, had glycemia which reduced by 34% ( $p < 0.001$ ) compared with the control group; dithizone reaction intensity was by 27% ( $p < 0.001$ ) higher than in the control group; insulin content was by 54% greater than that of the control-group animals.

After atropine-sulfate injection to such animals, sugar level increased by 32% ( $p < 0.001$ ); zinc content was by 22% ( $p < 0.01$ ) and insulin content was by 54% ( $p < 0.01$ ) higher than that of the control-group mice.

The adult mice, which underwent the joint effect of factors, had blood sugar level which was not significantly different from the control group; zinc content was by 69% ( $p < 0.001$ ) and insulin level was by 38% ( $p < 0.001$ ) greater compared with the intact adult animals.

The old mice, which underwent acute starvation, had the glycemia indices which were by 37% ( $p < 0.001$ ) less than those of the control-group mice; zinc content was by 41% ( $p < 0.001$ ) and insulin content was by 40% ( $p < 0.01$ ) greater than those of intact old animals.

The mice of this age group, which had atropine sulfate injected, had sugar level increased by 31% ( $p < 0.001$ ) compared with the control group; zinc content was by 33% ( $p < 0.01$ ) and insulin content was by 30% ( $p < 0.05$ ) higher than the control group.

The mice which underwent the joint effect of factors, had blood sugar level by 7% greater than that of the old intact animals ( $p < 0.001$ ); zinc and insulin content in pancreatic B-cells was by 50% greater than that of the old intact animals ( $p < 0.001$ ).

1. The adult and old mice, which were exposed to acute starvation, had sugar level which decreased in comparison with the animals in the control groups; zinc content in pancreatic B-cells of the adult and old animals was respectively higher by 27% and 41%; and insulin content by 54 and 40%. Thus, with a background of acute starvation, sugar concentration decrease is observed, as well as zinc and insulin accumulation.

2. After injection of atropine sulfate to the adult and old mice, hyperglycemia was developed, which was respectively 32 and 31%; and, in the islet B-cells, zinc content increased by 22 and 33%; insulin content - by 54 and 30%.

3. In case of combined action of acute starvation and atropine sulfate injection, sugar level in the blood of the adult mice did not change significantly, and that of the old animals definitely increased. In both groups, increase of the level of intracellular metal and hormone was found, respectively by 38 and 50%, 70 and 50%, which indicates their significant accumulation in the pancreatic islets.

*Key words: pancreatic cell b, dithizone, aldehydefuchsin, acute starvation, atropine-sulfate, zinc, insulin, glycemia*

## ВСТУП

Підшлункова залоза людини і тварин – складна, поєднує екзокринні та ендокринні функції.

Ендокринна частина залози представлена розсіяними в стромі та між ацинусами залози панкреатичними острівцями. У людини їх 1-3% від об'єму органа.

Структурною одиницею панкреатичних острівців є альфа, бета, дельта – клітини (A, B, D). Ці клітини відповідно синтезують глюкагон, інсулін, соматостатин, вазоактивний інтестинальний пептид, панкреатичний поліпептид, гастрин, ліпокаїн, ваготонін, калікреїн, центропнеїн. Ураження та нестача B-клітин у панкреатичних острівцях призводить до зниження синтезу інсуліну та розвитку цукрового діабету. Ця хвороба широко поширена у людини і слабо вивчена у тварин [1, 2].

Зменшення кількості і площини острівців Лангерганса, зменшення в них кількості B-клітин, наявність дистрофічних процесів в значній частині A- та B-клітин острівців Лангерганса, збільшення кількості апоптозно змінених клітин та зменшення їх функціональної активності свідчить про майбутнє виснаження ендокриноцитів, інволютивні порушення у підшлунковій залозі, що може обумовити абсолютну інсулінову нестачу з розвитком гіперглікемічного синдрому [3].

Правильне розуміння механізмів діабетогенної дії речовини формується, зокрема, на основі дослідження сучасних даних з функціональної морфології ендокринної частини підшлункової залози [4].

Вивчення механізмів функціонування панкреатичних острівців є дуже актуальною проблемою, враховуючи їх роль для повноцінної життєдіяльності організму. Гостре голодування та введення атропіну сульфату можна розглядати як фактори, що впливають на інкреторну функцію підшлункової залози [5].

Цинк у панкреатичних острівцях пов'язаний з уявою про роль цього металу в депонуванні інсуліну. Два атоми цинку пов'язуються з шістьма молекулами інсуліну з утворенням гексамеру, що, як припускають, являє собою «депо-форму» гормону [6].

Метою дослідження було визначити рівень глікемії, вміст цинку та інсуліну в панкреатичних клітинах B дорослих та старих мишей, які зазнали впливу гострого голодування, введення атропіну та поєднаної дії цих факторів. Для визначення вмісту цинку та інсуліну використовувались розроблені в лабораторії фізіології на базі Запорізького національного університету цитохімічні реакції дитизону та альдегідфуксину.

Проведення таких досліджень розширити уявлення про клітинно-молекулярні механізми функціонування панкреатичних острівців. Практичне значення роботи полягає в можливості моделювання пригніченого стану інсулярного апарату за допомогою гострого голодування та атропіну сульфату.

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

Матеріалом дослідження слугували зрізи підшлункової залози 56 мишей двох вікових груп (дорослі та старі миші). 7 інтактних дорослих, та 7 інтактних старих тварин були контрольними, а решта зазнали впливу гострого голоду, атропіну та поєднаного впливу цих факторів.

У дослідах з голодуванням мишей позбавляли їжі на 12 годин. Ін'єкції атропіну сульфату тварини отримували підшкірно в дозі 50 мг/кг ваги тіла. Мишей забивали декапітацією після закінчення терміну голодування та через 2 години після введення атропіну сульфату.

У тварин вилучали шматочки підшлункової залози для приготування парафінових блоків з метою подальшого цитохімічного визначення цинку в панкреатичних В-клітинах [7].

Рівень цукру визначали модифікованим методом Хаггедорна-Йенсена. У тварин з кінчика хвоста брали кров для визначення глікемії.

В мікропіпетку набирали 0,1 мл крові й видували в пробірку, що містить 5 мл 0,45% розчину сульфату цинку та 1 мл 0,1 н розчину гідроксиду натрію. Для рівномірного перемішування крові з сумішшю вміст кожної пробірки струшували. Далі пробірки поміщали в металевий штатив, який переносили на 3 хвилини на водяну баню з киплячою водою. По закінченні цього строку пробірки вилучали. Вміст кожної пробірки фільтрували в окрему широкогорлу пробірку, куди додавали по 2 мл розчину червоної кров'яної солі. Пробірки поміщали в штатив, який поміщали на водяну баню з киплячою водою. Через 15 хвилин штатив з пробірками доставали з бані. В кожну пробірку наливали по 3 мл потрійного розчину та 2 мл 3% розчину оцтової кислоти.

Для приготування потрійного розчину 1г йоду розчиняли в 40 мл подвійного розчину, що являв собою суміш 2г сульфату цинку, 10г хлориду та 40 мл дистильованої води. Вміст пробірки титрували розчином гіпосульфату натрію й по таблиці, яку запропонували С.Д. Балаховський та І.С. Балаховський, на підставі даних титрування встановлювали концентрацію глюкози в крові в ммоль/л.

Для визначення цинку використовували цитохімічну реакцію з дитизоном. У тварин вилучали шматочки підшлункової залози для приготування парафінових блоків з метою подальшого визначення вмісту цинку. Використовували 2% робочий розчин дитизону, тривалість забарвлення 3 години. По закінченню терміну забарвлення препаратів, зрізи промивали у двох порціях дистильованої води (по 5 хвилин у кожній) і замикали в гліцерин-желатин. Зрізи розглядали під світловим мікроскопом. На препаратах у цитоплазмі острівцевих клітин тварин виявлялися гранули червоного кольору.

Інсулін визначали за допомогою альдегідфуксинової реакції. Для цитохімічного визначення інсуліну в панкреатичних В-клітинах шматочки підшлункової залози фіксували в рідині Буена. Тривалість фіксації – 24 години. Шматочки залози проводили через спирти зростаючої міцності, а потім заливали в парафін. Далі робили зрізи товщиною 5-10 мкм та проводили депарафінування. Після цього зрізи поміщали в окислювач (до порудіння) та відновник (до знебарвлення). Після відновлення зрізи промивали в дистильованій воді протягом 5 хвилин та фарбували протягом 6 хвилин розчином альдегідфуксину, у герметично зачиненій посудині. На препаратах в цитоплазмі панкреатичних клітин В виявлялася синьо-фіолетова зернистість. Її кількість слугувала показником вмісту в клітинах гормону інсуліну.

Інтенсивність цитохімічних реакцій оцінювали напівкількісним методом. Напівкількісний метод полягає у визначенні інтенсивності реакції за трибальною системою, запропонованою В.В. Соколовським (1971), Ф. Хейхоу та Д. Квагліно (1983). За один бал приймали слабопозитивну, два бали – помірну, три бали – виражену за інтенсивністю реакцію. На підставі підрахунку на 100 клітинах виводили середню величину інтенсивності реакції [7, 8].

Результати досліджень порівнювали з контрольними інтактними тваринами. Статистичну обробку результатів проводили методом обчислення середньої арифметичної, помилки середньої арифметичної, середнього квадратичного відхилення. Вірогідність відмінностей між середніми величинами оцінювали за критерієм Стьюдента.

### РЕЗУЛЬТАТИ ТА ОБГОВОРЕННЯ

Результати експериментальних досліджень щодо стану панкреатичних клітин В дорослих і старих мишей після впливу гострого голодування та введення атропіну сульфату представлено а таблицях 1 і 2 відповідно.

У дорослих мишей контрольної групи вміст цукру в середньому дорівнював  $5,9 \pm 0,07$  ум. од.; вміст цинку  $1,8 \pm 0,07$  ум. од.; вміст інсуліну  $1,3 \pm 0,08$  ум. од.

У мишей, які зазнали гострого голодування, рівень глікемії становив  $3,9 \pm 0,14$ , що на 34% ( $p < 0,001$ ) менше, ніж у мишей контрольної групи; у панкреатичних клітинах В інтенсивність реакції дитизондорівнювала  $2,3 \pm 0,08$  ум. од., що на 27% ( $p < 0,001$ ) вище контролю; інтенсивність реакції альдегідфуксину становила  $2,0 \pm 0,10$  ум. од., що на 54% ( $p < 0,01$ ) більше, ніж у тварин контрольної групи.

У дорослих тварин, яким вводили атропіну сульфат, рівень цукру становив  $7,8 \pm 0,10$  ммоль/л, що на 32% ( $p < 0,001$ ) більше, ніж у мишей контрольної групи; інтенсивність реакції дитизонув інсулін продукуючих клітинах складала  $2,2 \pm 0,09$  ум. од., це на 22% більше, ніж у інтактних тварин ( $p < 0,01$ ), інтенсивність альдегідфуксинової реакції становила  $2,0 \pm 0,13$  ум. од. на 54% ( $p < 0,01$ ) вище контролю.

У дорослих мишей, що зазнали сумісного впливу факторів, рівень цукру в крові на 5% більше контролю -  $6,2 \pm 0,07$  ммоль/л ( $p > 0,05$ ); інтенсивність дитизонової реакції становила  $2,5 \pm 0,08$  ум. од., це на 69% більше, ніж у тварин контрольної групи ( $p < 0,001$ ), а інтенсивність реакції альдегідфуксину  $2,2 \pm 0,09$  ум. од., що на 38% ( $p < 0,001$ ) більше від інтактних дорослих мишей.

У старих мишей контрольної групи вміст цукру в середньому дорівнював  $6,3 \pm 0,11$  ум. од.; вміст цинку  $1,2 \pm 0,08$  ум. од.; вміст інсуліну  $1,0 \pm 0,08$  ум. од.

У мишей, які зазнали гострого голодування, рівень глікемії складав  $4,0 \pm 0,11$  ум. од., що на 37% ( $p < 0,001$ ) менше, ніж у мишей контрольної групи; інтенсивність реакції дитизону в панкреатичних клітинах В становила  $1,7 \pm 0,07$  ум. од., що на 41% ( $p < 0,001$ ) вище контролю; інтенсивність альдегід фуксинової реакції в інсулін продукуючих клітинах становила  $1,4 \pm 0,10$  ум. од., що на 40% ( $p < 0,01$ ) більше, ніж у тварин контрольної групи.

У тварин, яким вводили атропіну сульфат, рівень цукру складав  $8,3 \pm 0,09$  ум. од, що на 31% ( $p < 0,001$ ) більше, ніж у мишей контрольної групи; інтенсивність реакції дитизонув острівцевих клітинах В складала  $1,6 \pm 0,10$  ум. од., що на 33% ( $p < 0,01$ ), а інтенсивність реакції альдегідфуксину -  $1,3 \pm 0,08$  ум. од., що на 30% ( $p < 0,05$ ) вище контролю.

У мишей, що зазнали сумісного впливу факторів, рівень цукру в крові становив  $6,8 \pm 0,07$  ммоль/л, що на 7% більше контролю ( $p < 0,001$ ); вміст цинку в панкреатичних клітинах В становив  $1,8 \pm 0,07$  ум. од., що на 50% більше, ніж у старих інтактних мишей ( $p < 0,001$ ), а

рівень інсуліну  $1,5 \pm 0,07$  ум. од., що також на 50% більше, ніж у старих мишей контрольної групи ( $p < 0,001$ ).

Таблиця 1 – Глікемія, вміст інсуліну та цинку в панкреатичних клітинах В дорослих мишей, які зазнали впливу гострого голодування та введення атропіну сульфату

Група дослідних тварин (n=7)	Глікемія, ммоль/л	Вміст інсуліну, ум. од.	Вміст цинку, ум. од.
Дорослі інтактні (контроль)	$5,9 \pm 0,07$	$1,3 \pm 0,08$	$1,8 \pm 0,07$
Дорослі, що зазнали впливу гострого голодування	$3,9 \pm 0,14^{***}$	$2,0 \pm 0,10^{***}$	$2,3 \pm 0,08^{***}$
Дорослі, яким вводили атропін	$7,8 \pm 0,10^{***}$	$2,0 \pm 0,13^{***}$	$2,2 \pm 0,09^{**}$
Дорослі, що зазнали поєданого впливу факторів	$6,2 \pm 0,07$	$2,2 \pm 0,09^{***}$	$2,5 \pm 0,08^{***}$

Примітка: \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  порівняно з контролем.

Таблиця 2 - Глікемія, вміст інсуліну та цинку в панкреатичних клітинах В старих мишей, які зазнали впливу гострого голодування та введення атропіну сульфату

Група дослідних тварин (n=7)	Глікемія, ммоль/л	Вміст інсуліну, ум. од.	Вміст цинку, ум. од.
Старі інтактні (контроль)	$6,3 \pm 0,11$	$1,0 \pm 0,08$	$1,2 \pm 0,08$
Старі, що зазнали впливу гострого голодування	$4,0 \pm 0,11^{***}$	$1,4 \pm 0,10^{**}$	$1,7 \pm 0,07^{***}$
Старі, яким вводили атропін	$8,3 \pm 0,09^{***}$	$1,3 \pm 0,08^{*}$	$1,6 \pm 0,10^{**}$
Старі, що зазнали поєданого впливу факторів	$6,8 \pm 0,07^{***}$	$1,5 \pm 0,07^{***}$	$1,8 \pm 0,07^{***}$

Примітка: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$  порівняно з контролем.

Отже, у мишей обох вікових груп, які зазнали впливу гострого голодування, рівень глікемії менший, ніж у інтактних тварин. Навпаки, у мишей, яким вводили атропіну сульфат, спостерігався розвиток рівень гіперглікемії. У тварин, які піддавалися сумісному впливу факторів, відзначалася тенденція до збільшення глікемії.

У старих та дорослих піддослідних тварин після впливу факторів, що впливають на інкреторну функцію підшлункової залози встановлено накопичення внутрішньоклітинних металу та гормону в панкреатичних клітинах В. Більше всього накопичується цинку в В-інсулоцитахмишей, які зазнали поєднаного впливу гострого голодування та введення атропіну сульфату підшкірно.

Перспективою подальших досліджень є вивчення стану інсулярного апарату молодих тварин.

Принципова схема дослідження ендокринної функції підшлункової залози може бути застосована при вивченні впливу інших речовин, у тому числі екологічно несприятливих.

### ВИСНОВКИ

1. У дорослих та старих мишей, які зазнали впливу гострого голодування, рівень цукру в крові зменшувався порівняно з тваринами в контрольних групах; вміст цинку в панкреатичних клітинах В дорослих та старих тварин відповідно вище на 27% та 41%, а вміст інсуліну на 54 та 40% . Отже, на тлі гострого голодування відмічається зниження концентрації цукру, а також накопичення цинку та інсуліну.
2. Після введення атропіну сульфату дорослим та старим мишам розвивалися гіперглікемія, що становила відповідно 32 та 31%, а в острівцевих клітинах В підвищувався вміст цинку на 22 і 33%, а вміст інсуліну - на 54 і 30%.
3. У випадку поєднаної дії гострого голодування та введення атропіну сульфату рівень цукру в крові дорослих мишей суттєво не змінювався, а у старих тварин – достовірно підвищувався. В обох групах встановлено підвищення рівня внутрішньоклітинного металу та гормону, відповідно на 38 і 50%, 70 і 50%, що вказує на їх значне накопичення в панкреатичних острівцях.

### ЛІТЕРАТУРА

1. Шевченко А. Д. Морфофункціональна характеристика піджелудочної залози овець едильбаєвської породи: автореф.дис. на соискание уч. степени канд. биол. наук: спец. 06.02.01 «Діагностикаболезней и терапия животных, патология, онкология и морфология животных» / А. Д. Шевченко. – Саранск 2013. – 27 с.
2. Горбачева Е. А. Морфологические особенности поджелудочной железы у разных видов животных / Горбачева Е. А. // Современные проблемы АПК: Материалы региональной научно-практической конференции с международным участием, посвященной 80-летию ФГБОУ ВПО ИрГСХА, Часть I. – Иркутск: издательство ИрГСХА, 2014. –С. 26-31.
3. Николаева О. В. Морфофункціональна характеристика піджелудочної залози крыс при хроническом стрессе/ О. В. Николаева, М. В. Ковальцова, Н. И. Горголь// Экспериментальна і клінічна медицина. – 2013. – Т. 59, № 2. –С. 23-27.
4. Холодова Е. А. Клиническая эндокринология: руководство для врачей / Е.А. Холодова. – М.: ООО «Медицинское информационное агенство», 2011. – 736 с.
5. Григорова Н. В. Внутрішньосекреторна функція підшлункової залози в нормі та при патології: монографія Н.В. Григорова. – Запоріжжя: Запорізький національний університет, 2014. – 305 с.
6. Берегова Т. В. Визначення вмісту цинку та інсуліну в острівцевих клітинах при різному функціональному стані інсулярного апарату/ Т. В. Берегова, Н. В. Григорова, Ю. В. Єщенко, В. Д. Бовт, В. А. Єщенко // Фізіологічний журнал. – 2007. - Т. 53, № 4. – С. 100-104.

7. Соколовский В. В. Гистохимические исследования в токсикологии / В. В. Соколовский – Л.: Медицина, 1997. – 172 с.
8. Хейхоу Ф. Гематологическая цитохимия / Ф.Хейхоу, Д.Кваглино – М.: Медицина, 1983. – 320 с.

#### REFERENCES

1. Shevchenko A. D. Morfofunktsionalnaya kharakteristika podzheludochnoy zhelezy ovets edilbayevskoy porody: avtoref.dis. na soiskaniye uch. stepeni kand. biol. nauk: spets. 06.02.01 «Diagnostikabolezny i terapiya zhivotnykh, patologiya, onkologiya i morfologiya zhivotnykh» / A.D. Shevchenko. – Saransk 2013. – 27 s.
2. Gorbacheva E. A. Morfologicheskiye osobennosti podzheludochnoy zhelezy u raznykh vidov zhivotnykh / Gorbacheva E. A. // Sovremennyye problemy APK: Materialy regionalnoy nauchno-prakticheskoy konferentsii s mezhdunarodnym uchastiyem, posvyashchennoy 80-letiyu FGBOU VPO IrGSKhA, Chast I. – Irkutsk: izdatelstvo IrGSKhA, 2014. –S. 26-31.
3. Nikolayeva O. V. Morfofunktsionalnaya kharakteristika podzheludochnoy zhelezy krysa pri khronicheskom stresse/ O. V. Nikolayeva, M. V. Kovaltsova, N. I. Gorgol// Yeksperimentalna i klinichna meditsina. – 2013. – T. 59, № 2. –S. 23-27.
4. Kholodova H. A. Klinicheskaya endokrinologiya: rukovodstvo dlya vrachey / H.A.Kholodova. – M.: ООО «Meditsinskoye informatsionnoye agenstvo», 2011. – 736 s.
5. Grigороva N. V. Vnutrishnyosekretorna funktsiya pidshlunkovoi zalozi v normi ta pri patologii: monografiya N.V. Grigороva. Zaporizhzhya: Zaporizky natsionalny universitet, 2014. – 305 s.
6. Beregova T. V. Vznachennya vmistu tsinku ta insulynu v ostrivtsevikh klitinakh pri riznomu funktsionalnomu stani insulyarnogo aparatu/ T. V. Beregova, N. V. Grigороva, Yu. V. Eshchenko, V. D. Bovt, V. A. Eshchenko // Fiziologichny zhurnal. – 2007. - T. 53, № 4. – S. 100-104.
7. Sokolovsky V. V. Gistokhimicheskiye issledovaniya v toksikologii / V. V. Sokolovsky – L.: Meditsina, 1997. – 172 s.
8. Kheykhou F. Gematologicheskaya tsitokhimiya / F.Kheykhou, D.Kvaglino – M.: Meditsina, 1983. – 320 s.

Рецензенти: Куш О.Г., д.б.н., професор, зав. каф. нормальної фізіології ЗДМУ;  
Копійка В.В., к.б.н., доцент кафедри фізіології, імунології і біохімії з курсом цивільного захисту та медицини ЗНУ.