

# Влияние эмбрионального противоопухолевого модулятора Мкртчяна на инсулярный аппарат, а также гистологическую структуру поджелудочной железы крыс при стрептозотоциновом диабете

Е.М. АГАДЖАНОВА, к. мед. н., доцент

/Ереванский государственный  
медицинский университет, Армения/

## Резюме

**Вплив ембріонального протипухлинного модулятора Мкртчяна на інсулярний апарат, а також гістологічну структуру підшлункової залози щурів при стрептозотоциновому діабеті**

О.М. Агаджанова

Метою дослідження було прослідкувати на стрептозотоциновій моделі цукрового діабету у щурів за зміною маси, вживанням води та їжі, рівнем глюкози крові, вмістом інсуліну, проінсуліну і С-пептиду, а також дослідити гістоструктуру підшлункової залози щурів в умовах профілактичного або лікувального введення ембріонального протипухлинного модулятора Мкртчяна (ЕППМ). Діабет був модульований шляхом одноразового внутрішньочеревинного введення стрептозотоцину (СТЦ) в дозі 55 мг/кг. ЕППМ вводили внутрішньочеревинно в дозі 1 мг/кг маси інтактним щурам, через 1 тиждень тим самим тваринам вводили СТЦ (профілактичний режим). У лікувальному режимі через 1 тиждень після введення інтактним щурам СТЦ, тим самим тваринам вводили ЕППМ. Щотижня визначали рівень глюкози крові, кількість води та їжі, що вживали тварини. Кількість інсуліну, проінсуліну та С-пептиду визначали методом ELISA. В обох випадках показники функціонального стану щурів, а також інкреторна функція підшлункової залози підтримувались на рівні, значно наближеному до контрольного. Морфологічний субстрат підшлункової залози у значному ступені підтверджує вказані фізіологічні та біохімічні показники.

**Ключові слова:** діабет, профілактика, лікування, глюкоза, інсулін, ембріональний протипухлинний модулятор Мкртчяна

## Summary

**Effect of Embryonal Antitumor Modulator of Mkrтчyan (EATM) on the Insular Apparatus and Histological Structure of Rat Pancreas in the Streptozotocin-Induced Diabetes**

Y.M. Aghajanova

The purpose of this study was to evaluate the effect of Embryonal antitumor modulator of Mkrтчyan (EATM) on streptozotocin model of insular diabetes in rats. The changes in weight, food and water consumption, level of glucose in blood, insulin, proinsulin and C-peptide content in blood were followed up, as well as the histo-structure of rat pancreas in conditions of prophylactic or therapeutic injection of Embryonal antitumor modulator of Mkrтчyan (EATM) was evaluated. Diabetes was caused by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (STZ) in a 55 mg/kg dose. In prophylactic regimen group, EATM was injected intraperitoneally in a dose 1 mg/kg, followed by STZ injection in one week. In therapeutic regimen group, animals received EATM injection 1 week after the injection of STZ in above dosage. The level of glucose in blood was estimated weekly, as well as the quantity of consumed water and food. The quantity of insulin, proinsulin and C-peptide was estimated with ELISA method. In both cases the indices of functional conditions of rats and the incretory function of pancreas were sustained on a level similar to the control group. Morphological substrate of pancreas to a considerable degree confirms the indicated physiological and biochemical indices. Histological evaluation of the pancreas largely reflects the physiological and biochemical changes in streptozotocin-induced diabetes rats after EATM administration.

**Key words:** diabetes, prophylaxis, therapy, glucose, insulin, EATM

Сахарный диабет является одним из основных заболеваний, поражающих людей независимо от возраста, пола, расы, места жительства. В настоящее время около 7% населения Земли имеет эту патологию [5], и эта цифра продолжает катастрофически расти, грозя перерасти в глобальную эпидемию [8]. Помимо высокой распространенности, сахарный диабет является одной из частых причин инвалидизации и летальности, что обусловлено его сосудистыми осложнениями. Различают два основных типа диа-

бета, характеризующихся абсолютным или относительным недостатком инсулина, необходимого для поддержания нормального гомеостаза глюкозы. При диабете 1-го типа имеет место полная или почти полная деструкция  $\beta$ -клеток [6], тогда как 2-й тип характеризуется прогрессирующей недостаточностью  $\beta$ -клеток и относительным снижением их массы вследствие возрастания апоптоза [7].

В настоящее время диабет не лечится. Больные диабетом 1-го типа должны получать постоянную заместительную терапию

инсулином. Больные диабетом 2-го типа часто могут регулировать уровень глюкозы в крови путем сочетания диеты, физических упражнений и перорального приема лекарственных препаратов. Однако зачастую для регуляции уровня глюкозы в крови требуется назначение инсулина [5].

Выявлено, что клетки поджелудочной железы взрослого человека обладают большей пластичностью, чем это ранее предполагалось. Существует два основных пути регенерации  $\beta$ -клеток: репликация  $\beta$ -клеток и неогенез  $\beta$ -клеток. Репликация  $\beta$ -клеток проявляется в ранний период жизни, с возрастом она подавляется. Кроме того, показано, что в экзокринной части поджелудочной железы взрослого человека содержатся стволовые клетки, которые в специфических условиях могут дифференцироваться в  $\beta$ -клетки. Авторы полагают, что масса  $\beta$ -клеток может увеличиваться за счет неогенеза или репликации в зависимости от интенсивности различных стимулов или стрессоров [9, 18].

Таким образом, приведенные данные свидетельствуют о широком фронте исследований, направленных на разработку эффективных методов лечения диабета, состоящих в замещении или восстановлении эндокринной функции поджелудочной железы с целью синтеза соответствующего количества полноценного инсулина.

С этой точки зрения, на наш взгляд, актуальным является предложение об использовании в качестве средства, стимулирующего функцию поджелудочной железы, препарата протеогликанов эмбрионального генеза, созданного Л. Мкртчяном под названием «Эмбриональный противоопухолевый модулятор» (ЭПОМ), обладающего свойствами иммуномодулятора [10]. Препарат состоит из широкого пула белков, выделенных из нормальных эмбриональных структур в условиях, максимально приближенных к естественным [19]. Следует отметить, что ЭПОМ лишен этротропного действия, он эффективен в отношении целого ряда патологических состояний, таких как злокачественные новообразования [19] и нейродегенеративные заболевания [24]. Выявление возможных гипогликемических свойств данного препарата тем более актуально, что многочисленные исследования свидетельствуют об определенном повышении риска возникновения рака у больных диабетом [10].

**Целью** исследования было на модели сахарного диабета у крыс проследить за изменением массы, потреблением воды и пищи, уровнем глюкозы крови, содержанием инсулина, проинсулина и С-пептида, а также исследовать гистоструктуру поджелудочной железы крыс в условиях профилактического или лечебного введения ЭПОМ.

## Материалы и методы исследования

Опыты проводились на 64 белых крысах-самцах массой 180–200 грамм. Крыс содержали при температуре  $25 \pm 2^\circ\text{C}$  с 12-часовой сменой дня и ночи и доступом к стандартной пище и воде *ad libitum*. Диабет вызывали путем внутрибрюшинного однократного введения стрептозотоцина (СТЦ) в дозе 55 мг/кг массы животных [3, 4, 22]. Через 2 дня после введения СТЦ у крыс возникали явления диабета: полиурия, полидипсия, полифагия. В образцах крови, взятой из сердца натошак, определялась концентрация глюкозы. В дальнейшем уровень глюкозы крови определялся у каждой крысы еженедельно. Животные были разделены на 4 группы по 16 крыс в каждой. Контрольная группа – интактные крысы; 1-я экспериментальная группа – получила внутрибрюшинно СТЦ в дозе 55 мг/кг; 2-я экспериментальная груп-

па – получила ЭПОМ однократно в дозе 1 мг/кг массы крысы, через 1 неделю этим же крысам вводили СТЦ; 3-я экспериментальная группа получала СТЦ в дозе 55 мг/кг, через неделю им вводили однократно ЭПОМ в дозе 1 мг/кг массы крысы. Определяли количество ежедневно потребляемой воды (в мл/кг массы крысы) и пищи (в г/кг массы крысы), изменения массы каждого животного. Через 2 недели после последнего введения СТЦ животных анестезировали нембуталом (40 мг/кг массы тела внутрибрюшинно) и забивали для забора крови. Глюкозу в крови (в мг/дл) определяли глюкозооксидазным методом (Glucose liquidchrom Delta G-COL). Содержание инсулина, С-пептида и проинсулина определяли методом ELISA (Roche Diagnostic GmbH, Mannheim Cobas) в соответствии с рекомендациями изготовителя. Для морфологического анализа биоптаты ткани поджелудочной железы, печени, почек и сердца подопытных животных после фиксации в формалине и последующей проводки в спирте в возрастающей концентрации заливались парафином. Готовились микротомные срезы 5–8 мк толщиной, которые после депарафинизации окрашивались гематоксилин-эозином.

Подсчет числа  $\beta$ -клеток островкового аппарата поджелудочной железы осуществляли с использованием гистиостереометрической сетки, предложенной Г.Г. Автандиловым [1]. Из каждого кусочка поджелудочной железы получали 5 срезов на разных уровнях исследуемого материала. В каждом исследуемом препарате в островках Лангерганса подсчитывали число  $\beta$ -клеток в четырех малых квадратах, случайно совпадающих с 25 точками-зондами в каждом квадрате. После подсчета количества секреторных клеток в четырех квадратах окулярометрической сетки выводили среднеарифметический показатель, который в последующем вводили в вариационный ряд. Препараты просматривали с помощью тринокулярного светового микроскопа Micros (Австрия) с смонтированной в окуляр гистиостереометрической сеткой. Статистический анализ осуществляли при помощи критерия Стьюдента с использованием программы SSAT (версия 13). Данные выражали как среднее арифметическое  $\pm SE$ . Статистическая достоверность оценивалась при  $p \leq 0,05$ . Исследование было одобрено локальным этическим комитетом Ереванского государственного медицинского университета (ЕГМУ).

## Результаты и их обсуждение

Как видно из таблицы 1, уровень глюкозы крови нормальных крыс составил 130 мг/дл. У крыс с диабетом он возрос в 4 раза. В случае предварительного введения ЭПОМ он оставался приблизительно в 3 раза ниже, чем у крыс с диабетом, и только на 33% выше уровня контрольных крыс. У крыс 3-й группы уровень глюкозы при обоих режимах введения ЭПОМ был еще более близким к контрольному.

**Таблица 1.** Влияние ЭПОМ на уровень глюкозы в крови крыс и интенсивность PAS-реакции в гепатоцитах при СТЦ-индуцированном диабете (n=16)

Показатель	Контроль	Диабет 1-я группа	Профилактика 2-я группа	Лечение 3-я группа
Глюкоза, мг/дл	130,8 $\pm$ 5,9	494,3 $\pm$ 25,8 $p_1 < 0,0005$	173,4 $\pm$ 10,6 0,005 $> p_2 > 0,0005$ $p_2 < 0,0005$	143 $\pm$ 11,4 0,25 $> p_3 > 0,1$ $p_3 < 0,0005$
Интенсивность PAS-реакции	+++	±	++	++

**Примечание:** +++ (высокая); ++ (средняя); ± (низкая);  $p_1$  – по отношению к контролю;  $p_2$  – по отношению к 1-й группе.

Как следует из таблицы 2, потребление воды и пищи также было различным у животных разных экспериментальных групп. У крыс с диабетом потребление воды возросло в 3 раза, тогда как в профилактической группе оно было на 24% ниже, чем в 1-й группе и в 2,3 раза выше, чем в контроле. В 3-й группе количество потребляемой воды еще более снизилось, по сравнению с 1-й группой оно было ниже на 41,7%, а по сравнению с контрольной группой выше всего в 1,7 раза. Потребление пищи в 1-й группе было на 67% выше, чем в контроле, тогда как во 2-й группе оно было только на 31% выше, чем в норме и на 22% ниже, чем при диабете. В 3-й группе потребление пищи еще более снизилось и оказалось всего на 10% выше контрольных показателей.

**Таблица 2.** Влияние ЭПОМ на потребление воды и пищи при СТЦ-индуцированном диабете у крыс (n=16)

Показатели	Контроль	Диабет 1-я группа	Профилактика 2-я группа	Лечение 3-я группа
Потребление воды, мл/кг массы/сутки	698,6±50,7	2115,7±155,4 p <sub>1</sub> <0,0005	1625,2±103,8 p <sub>1</sub> <0,0005 0,025>p <sub>2</sub> >0,01	1234,4±96,7 0,005>p <sub>1</sub> >0,0005 0,005>p <sub>2</sub> >0,0005
Потребление пищи, г/кг массы/сутки	857,5±65,4	1436,7±115,5 p <sub>1</sub> <0,0005	1129,1±95,5 0,025>p <sub>1</sub> >0,01 0,05>p <sub>2</sub> >0,025	944,5±82,4 0,4>p <sub>1</sub> >0,25 0,025>p <sub>2</sub> >0,01

Примечание: p<sub>1</sub> – по сравнению с контролем; p<sub>2</sub> – по сравнению с 1-й группой.

**Таблица 3.** Влияние ЭПОМ на изменение массы у СТЦ-индуцированных крыс (n=16)

Показатели	Контроль	Диабет 1-я группа	Профилактика 2-я группа	Лечение 3-я группа
Средняя масса начальная, г	196,4±21,7	214,7±23,5	190,8±21,8	193,4±22,1
Средняя масса через 1 неделю, г	210,1±18,6 0,4>p <sub>1</sub> >0,25	204,0±20,5 0,4>p <sub>1</sub> >0,25	195,9±17,4 0,4>p <sub>1</sub> >0,25	205,6±19,1 0,4>p <sub>1</sub> >0,25
Средняя масса через 2 недели, г	234,4±22,2 0,25>p <sub>1</sub> >0,1 0,25>p <sub>2</sub> >0,1	169,5±19,6 0,1>p <sub>1</sub> >0,05 0,25>p <sub>2</sub> >0,1	205,7±22,6 0,1>p <sub>1</sub> >0,05 0,4>p <sub>2</sub> >0,25	216,6±21,2 0,1>p <sub>1</sub> >0,05 0,4>p <sub>2</sub> >0,25

Примечание: p<sub>1</sub> – по отношению к исходной массе; p<sub>2</sub> – по отношению к массе через 1 неделю.

**Таблица 4.** Влияние ЭПОМ на содержание инсулина, проинсулина и С-пептида в сыворотке крови крыс при СТЦ-индуцированном диабете (n=16)

Показатели	Контроль	Диабет 1-я группа	Профилактика 2-я группа	Лечение 3-я группа
Инсулин мкМЕ/мл	27,7±2,59	44,9±5,18 0,01>p>0,005	23,7±2,44 0,25>p>0,1	25,1±3,12 0,25>p>0,1
Проинсулин, пмоль/л	1,28±0,11	3,07±0,25 p<0,0005	1,93±0,12 0,005>p>0,0005	1,78±0,36 0,01>p>0,005
С-пептид, нг/мл	1,29±0,31	1,14±0,22 0,25>p>0,1	0,97±1,1 0,4>p>0,25	1,41±1,2 0,25>p>0,1

Примечание: p – по сравнению с контролем.

**Таблица 5.** Влияние ЭПОМ на количество островковых β-клеток в поджелудочной железе у СТЦ-индуцированных крыс (n=16)

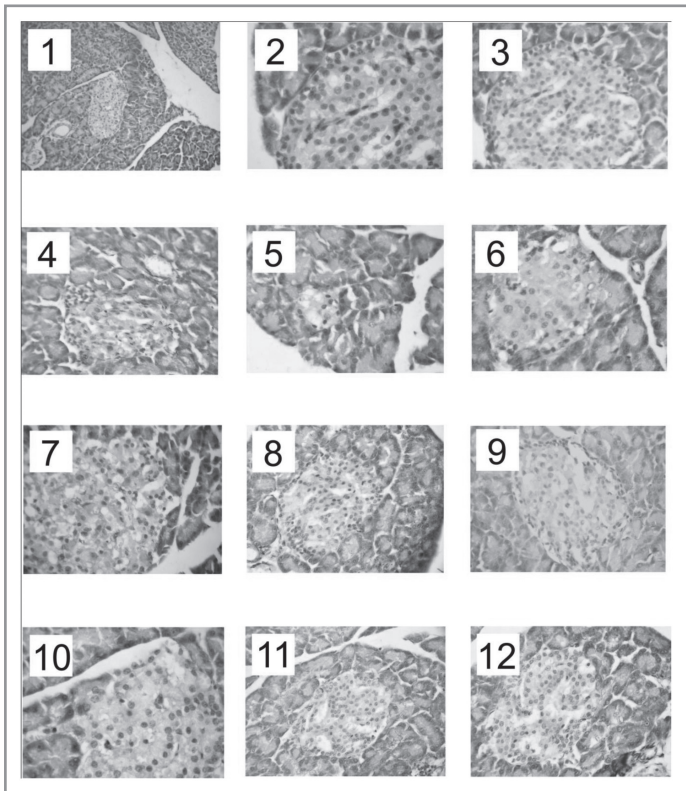
Показатели	Контроль	Диабет 1-я группа	Профилактика 2-я группа	Лечение 3-я группа
Количество островков β-клеток	90,2±10,8	22,5±3,2 0,005>p <sub>1</sub> <0,0005	48,9±4,9 0,025>p <sub>1</sub> <0,01 0,01>p <sub>2</sub> <0,005	65,4±5,7 0,05>p <sub>1</sub> >0,025 0,025>p <sub>2</sub> >0,01

Примечание: p<sub>1</sub> – по сравнению с контролем; p<sub>2</sub> – по сравнению с 1-й группой.

Изменение массы крыс в течение эксперимента представлено в таблице 3. Согласно данным, масса крыс после введения СТЦ снижается, ЭПОМ предотвращает указанные изменения, и даже наблюдается выраженная тенденция к ее приросту. Однако указанные изменения оказались статистически недостоверными.

Интересно, что через 2 недели после введения СТЦ высокие уровни инсулина и глюкозы были обнаружены в крови крыс (табл. 1 и 4). Можно предположить, что высокий уровень глюкозы обусловлен повышенным распадом гликогена в печени [18], истощение запасов которого под влиянием СТЦ нами показано в таблице 1. Вполне возможно, что высокий уровень глюкозы в крови подопытных животных служит стимулом, модулирующим синтетический потенциал панкреатических β-клеток. Это предположение подтверждается недавно проведенными работами [21], где показана исключительная важность глюкозы для регенерации β-клеток. Нами показано, что профилактическое или лечебное введение ЭПОМ нормализует уровень инсулина в крови, и, соответственно, соотношение проинсулина и С-пептида также проявляет тенденцию к нормализации (таблица 4). Это соответствует данным об определенном соотношении инсулина, проинсулина и С-пептида в норме и нарушении его при некоторых патологических состояниях [21]. Кроме того, непропорционально высокое высвобождение проинсулина может быть обусловлено высоким уровнем цитокинов [11,15], что было нами показано при СТЦ-индуцированном диабете [2]. По мнению других авторов, цитокины могут повреждать островки β-клеток путем усиления образования в них свободных радикалов кислорода, липидных перекисей и, наконец, образования цитотоксических альдегидов [20].

Гистологическая картина поджелудочной железы через 2 недели после введения СТЦ (рисунок) свидетельствует о развитии гиперпластических процессов в инкреторном аппарате. Весьма часто встречаются относительно крупные панкреатические островки овальной, лентовидной и звездчатой формы, в которых цитоархитектоника инсулоцитов была сохранена. Инкреторные клетки выглядели несколько гипертрофированными, цитоплазма инсулоцитов относительно светлая, ядра довольно крупные, богатые хроматином (интенсивно воспринимают основной краситель – гематоксилин). Весьма четко контурировалась граница между смежными секреторными клетками. Как правило, в периферических отделах панкреатических островков встречались структурно сохраненные группы клеток, цитоплазма которых интенсивно воспринимала кислый краситель (ацидофильные клетки). В то же время встречались единичные мелкие панкреатические островки, в основном лентовидной и звездчатой формы, в которых продолжали обнаруживаться признаки дистрофии и распада инсулоцитов. По периферии подобных островков имело место заметное оживление клеток фибробластического ряда и эндотелиоцитов кровеносных капилляров. В экскреторном аппарате поджелудочной железы альтернативные процессы носили сугубо локальный характер и протекали на фоне микроциркуляторных расстройств, сопровождающихся, в частности, формированием в просвете микрососудов «монетных столбиков», признаками эритродиapedеза, повышенной сосудистой проницаемости и умеренной лейколимфоцитарной инфильтрации. У животных 2-й и 3-й подопытных групп подобных гипертрофированных инкреторных клеток



**Рисунок. Піджелудочна железа.** Контроль: 1 – инсулярні островки, оточені панкреатичною екскреторною частиною (ув. 100); 2 – добре виражене клітинне наповнення,  $\alpha$ -клітини розташовані по периферії, інсулярні островки складаються з  $\beta$ -клітин, які мають переважно центральну локалізацію, перинсулярні панкреатоцити збережені (ув. 500); 3 – Островки Лангерганса, периферическі приінсулярні екскреторні ацинуси (ув. 400). **Діабет:** 4 – низька клітинність панкреатических островків, диференціація між  $\alpha$ - і  $\beta$ -клітинами не прослідковується, дистрофіческі зміни цитоплазми панкреатоцитів (ув. 250); 5 – виражена атрофія інсулярних островків, деякі ацинуси з дегенеративними ядрами (ув. 250); 6 – набуття і ослаблення тинкторіальних властивостей (дистрофія, некробіоз)  $\beta$ -клітин; лангергансовий острівочок прилежить до розширеного протоку (ув. 400). **Профілактика:** 7 – частинна атрофія і лизис наповненого інсулярних островків. Виражена внутрішньоклітинна вакуолізація (ув. 250); 8 –  $\alpha$ -клітини, розташовані в основному лінійно по периферії островка, добре збережені;  $\beta$ -клітини в прилеглому сегменті розріджені, в інших місцях вони добре збережені, помірна набуття в стромі інсулярного островка (ув. 500); 9 – об'ємно інсулярний острівочок в цілому добре збережений, є окремі островки лизиса  $\beta$ -клітин; панкреатоцити в стані зернистої дистрофії; помірна порушення полярності  $\alpha$ -клітин (ув. 500). **Лікування:** 10 – вивідний проток безпосередньо прилежить до  $\alpha$ -клітин; з протилежної сторони він структурований панкреатоцитами,  $\beta$ -клітинний апарат добре збережений (ув. 250); 11 – чіткі половини між групами добре збережених  $\beta$ -клітин, панкреатоцити без особливостей, вивідний проток окаймлений виключно екскреторними клітинами (ув. 400); 12 – деталь рис. 11.

обнаружено не было. В целом цитоархитектоника панкреатических островков и ацинарного аппарата была сохранена. Панкреатические островки преимущественно овальной и лентообразной формы характеризовались компактным расположением инкреторных клеток относительно друг друга. Упорядочивалась также структурная организация ацидофильных инкреторных клеток, которые почти повсеместно располагались исключительно в поверхностных участках островков Лангерганса, по всему их периметру. Морфологические критерии, определяющие характер

и особенности течения регионального патологического процесса, коррелировали с результатами иммуноморфологического анализа, в котором было установлено, что на фоне выраженных дистрофических изменений в панкреатических островках имела место ингибция синтеза инсулина инсулоцитами.

Результаты подсчета  $\beta$ -клеток островков поджелудочной железы представлены в таблице 5. Как следует из таблицы, количество  $\beta$ -клеток в 1-й группе сократилось в 4 раза, под влиянием ЭПОМ количество их прогрессивно возрастало, во 2-й группе в 2,2 раза и в 3-й группе сократилось почти в 3 раза.

Таким образом, выявленное нами гипогликемическое действие ЭПОМ сопровождается нормализацией физиологических показателей, определенной регуляцией инсулярного аппарата, что обусловлено, с одной стороны, сохранением или восстановлением синтетического потенциала поджелудочной железы, а с другой, морфологическим субстратом, суть которого в том, что в профилактическом режиме в определенной степени предотвращается разрушение  $\beta$ -клеток, тогда как в лечебном режиме, по-видимому, имеет место неогенез  $\beta$ -клеток, возможность чего была ранее показана другими авторами [13].

## Литература

1. Автандилов Г.Г. Морфометрия в патологии // Изд. Медицина. – 1973. – 248 с.
2. Aghajanova E.M., Mkrchyan L.N., Zylfyan A.V. The influence of EATM on the content of cortisol, prolactin, cytokines, as well as histological structure of pancreas and other organs of rats in streptozotocin diabetes // The New Armenian Medical J. – 2012.
3. AbuAbeeleh M., Ismail Z.B., Alzaben K. Ret al. Induction of diabetes mellitus in rats using intraperitoneal streptozotocin: a comparison between 2 strains of rats // European J. of Scientific Research. – 2009. – Vol. 32. – P. 398–402.
4. Akbarzadeh A., Norouzi D., Mehrabi M.R., et al. Induction of diabetes by streptozotocin in rats // IJCB. – 2007. – Vol. 22. – P. 60–64.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes, 2011 // Diabetes Care. – 2011. – Suppl. 34. – S11–S61.
6. Atkinson M.A., Eisenbarth G.S. Type 1 diabetes: new perspectives on disease pathogenesis and treatment // Lancet. – 2001. – Vol. 358. – P. 221–229.
7. Butler A.E., Janson J., Bonner-Weir S., et al.  $\beta$ -Cell deficit and increased  $\beta$ -cell apoptosis in humans with type 2 diabetes // Diabetes. – 2003. – Vol. 52. – P. 102–110.
8. Collaborative Framework for care and Control of Tuberculosis and Diabetes // WHO. – 2011, Geneva.
9. Demeterco C., Hao E., Lee S.H., et al. Adult human beta-cell neogenesis? // Diabetes Obes. Metab. – 2009. – Suppl 4. – P. 46–53.
10. Embriional antitumor modulator of Mkrchyan. Patent of Russian Federation // – Jan., 2004. – N. 2240810.
11. Esposito K., Nappo F., Marfella R., et al. Inflammatory cytokine concentrations are acutely increased hyperglycemia in humans: role of oxidative stress // Circulation. – 2002. – Vol. 106. – P. 2067–2072.
12. Giovannucci E., Harlan D., Archer M. et al. Diabetes and Cancer. A consensus report // Diabetes Care. – 2010. – Vol. 3. – P. 1674–1685.
13. Guz Y., Nasir I., Teitelman G. Regeneration of Pancreatic  $\beta$  Cells from Intra-Islet Precursor Cells in an Experimental Model of Diabetes // Endocrinology. – 142. – Vol. 11. – P. 4956–4968.
14. Hannon R., Pooler Ch., Porth C. Porth Pathophysiology: Concept of Altered Health States // Lippincott Williams&Wilkins. – 2009. – 1601 p.
15. Hostens K., Pavlovic D., Zambre J., et al. Exposure of Human Islets to Cytokines Can Result in Disproportionately Elevated Proinsulin Release // J. Clin. Invest. 1999. – Vol. 104. – P. 67–72.
16. International Diabetes Federation. Annual Report 2010 // IDF, 2011, Brussels.
17. Lakey J., Suarez-Pinzon W., Strynadka K., et al. Peroxynitrite Is a Mediator of Cytokine-Induced Destruction of Human Pancreatic Islet Cells // Laboratory Investigation. – 2002. – Vol. 81, №12. – P. 1683–1692.
18. Levine, F. and Ilik-Ansari, P.  $\beta$ -Cell Regeneration, Neogenesis, Replication, or Both? // J. of Molecular Medicine. – 2007. – Vol. 86, №3. – P. 247–258.
19. Mkrchyan L.N. On a New Strategy of Preventive Oncology // Neurochem Res. – 2010. – Vol. 35. – P. 868–874.
20. Salpeter SJ, Klochendler A, Weinberg-Corem N, et al. Glucose Regulates Cyclin D<sub>2</sub> Expression in Quiescent and Replicating Pancreatic (beta)-Cells Through Glycolysis and Calcium Channels // Endocrinology. – 2011. – Vol. 7. – P. 152–157.
21. Szkudelski T. The mechanism of alloxan and streptozotocin action in beta-cells of the rat pancreas // Physiol. Res. – 2001. – Vol. 50. – P. 536–543.
22. Weyer C., Funahashi T., Tanaka S., et al. Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia // J. Clin. Endocrinol Metab. – 2001. – Vol. 86. – P. 1930–1935.
23. Yenkovyan K., Safaryan K., Navasardyan G., Mkrchyan L., Aghajanova M. Effects of beta-amyloid on behavioral and amino acids spectrum in rats' brain and their modulation by embryonic proteins // Neurochem Internat. – 2009. – Vol. 54. – P. 292–298.