

Морфофункціональна організація соматостатин-синтезуючих ендокриноцитів панкреатичних острівців при експериментальних станах

Т. В. Іваненко^{ID A,B,C,D,F}, Ю. М. Колесник^{ID A,E,F}, А. В. Абрамов^{ID A,E,F}

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

Соматостатин-синтезуючі δ-ендокриноцити є меншою, але функціонально важливою популяцією панкреатичних острівців, яка забезпечує паракринну регуляцію секреції інсуліну β-клітинами та глюкагону α-клітинами. Порушення кількісної організації та функціонального стану δ-клітин може мати важливе значення при ремоделюванні ендокринної частини підшлункової залози за умов експериментального цукрового діабету, гіпоксичних тренувань і спадкової артеріальної гіпертензії.

Мета роботи – встановити кількісні показники морфофункціональної організації соматостатин-синтезуючих ендокриноцитів підшлункової залози у щурів за умов експериментального цукрового діабету, дозованої екзогенної гіпоксії та спадкової гіпертензії.

Матеріали і методи. Дослідження проведено на білих щурах лінії Вістар і щурах лінії SHR. Експериментальний цукровий діабет моделювали введенням стрептозоточину. Дозовані гіпоксичні впливи здійснювали в умовах барокамери. Соматостатин, інсулін і глюкагон у панкреатичних острівцях виявляли імунофлуоресцентним методом. Після цього здійснили цифровий аналіз зображень із використанням програми ImageJ. Статистично результати опрацювали з використанням t-критерію Стьюдента.

Результати. Встановлено, що розвиток стрептозоточин-індукованого діабету супроводжувався зменшенням загальної щільності ендокриноцитів, скороченням популяції δ-клітин і зниженням вмісту соматостатину в підшлунковій залозі. У щурів лінії SHR зі спадковою гіпертензією виявлено ще більш виражене зменшення чисельності δ-ендокриноцитів і питомого вмісту соматостатину. Після дозованих гіпоксичних впливів загальна кількість ендокриноцитів залишалася близькою до контрольних значень, однак кількість δ-клітин і вміст соматостатину зменшувалися.

Висновки. Розвиток стрептозоточин-індукованого цукрового діабету 1 типу призводить до дворазового скорочення загальної кількості ендокриноцитів, зокрема δ-клітин, а також до зменшення питомого вмісту соматостатину в підшлунковій залозі. Розвиток гіпертензії у щурів лінії SHR спричиняє зменшення загальної кількості ендокриноцитів у залозі приблизно втричі та скорочення популяції δ-клітин у 8 разів, при цьому питомий вміст гормону в залозі на 21 % нижчий ($p < 0,05$), ніж у тварин із діабетом. Дозовані гіпоксичні тренування призводять до триразового скорочення популяції δ-клітин і зменшення питомого вмісту гормону в залозі на 30 % на фоні збереження загальної кількості ендокриноцитів на рівні контролю.

Ключові слова:

підшлункова залоза, панкреатичні острівці, δ-клітини, соматостатин, стрептозоточин-індукований діабет, гіпоксичні тренування, SHR, спадкова артеріальна гіпертензія.

Запорізький

медичний журнал.

2026. Т. 28, № 5(158).
С. 397-403

Morphofunctional organization of somatostatin-synthesizing delta-endocrinocytes of pancreatic islets under experimental conditions

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

Somatostatin-synthesizing delta-endocrinocytes constitute a minor but functionally important population of pancreatic islets that exert paracrine regulation of insulin secretion by beta-cells and glucagon secretion by alpha-cells. The quantitative and functional remodeling of the delta-cell compartment may be of substantial importance in the endocrine pancreas under conditions of experimental diabetes mellitus (DM), hypoxic training, and hereditary arterial hypertension (AH).

Aim. To determine the quantitative parameters of the morphofunctional organization of somatostatin-synthesizing endocrinocytes in rat pancreatic islets under conditions of experimental diabetes mellitus, intermittent exogenous hypoxia, and hereditary arterial hypertension.

Materials and methods. The study was conducted on white Wistar rats and spontaneously hypertensive rats (SHRs). Experimental DM was induced by injection of streptozotocin. Intermittent hypoxic exposures were performed in a pressure chamber. Immunofluorescence detection of somatostatin, insulin, and glucagon in sections of pancreatic tissue was done, followed by digital morphometric analysis in ImageJ. Statistical group comparisons were completed via Student's t-test.

Results. In streptozotocin-induced DM rats, total islet endocrinocyte numerical density decreased compared to intact controls ($p < 0.05$), the delta-cell population was reduced ($p < 0.05$), and the relative somatostatin immunoreactive area in the pancreas decreased ($p < 0.05$). In SHRs with hereditary AH, an even more pronounced decrease in the number of delta-endocrinocytes was seen and the relative somatostatin immunoreactive content was lower. In rats subjected to intermittent hypoxia, total endocrinocyte numerical density did not differ significantly from controls; however, the delta-cell population decreased and somatostatin immunoreactive content declined vs. controls.

Keywords:

pancreas, pancreatic islets, δ-cells, somatostatin, streptozotocin-induced diabetes, hypoxic training, SHR, hereditary arterial hypertension.

Zaporozhye

Medical Journal.

2026;28(5):397-403

Conclusions. Streptozotocin-induced type 1 diabetes mellitus caused a twofold decrease in the total number of endocrinocytes, including delta-cells, as well as a reduction in the somatostatin immunoreactive content in the pancreas. Hereditary hypertension in SHR was associated with an approximately threefold decrease in the total number of pancreatic endocrinocytes and an eightfold reduction in the delta-cell population; additionally, the somatostatin immunoreactive content was 21 % lower ($p < 0.05$) than in animals with diabetes. Intermittent hypoxic training produced a threefold reduction in the delta-cell population and a 30 % decrease in the somatostatin immunoreactive content, while the total number of endocrinocytes remained at the control level.

Панкреатичні островці (острівці Лангерганса) складаються з п'яти різних типів ендокриноцитів, функціональна взаємодія між якими контролює гомеостаз глюкози в організмі. Домінантною популяцією ендокриноцитів панкреатичних островців є β -клітини, що секретують інсулін, та α -клітини, які секретують глюкагон.

Мінорну популяцію ендокриноцитів підшлункової залози становлять δ -клітини, що секретують соматостатин. Чисельність δ -клітин у панкреатичних островцях людини становить від 5 % [1] до 10–12 % [2,3,4], і вони рівномірно розподілені по всьому островцю. У білих лабораторних щурів кількість δ -ендокриноцитів в островцях також оцінюють від 5 % [1] до 10 % [3], однак вони переважно розташовані на периферії островця між його ядром і мантиєю. Незважаючи на малу кількість, δ -клітини завдяки нейроноподібній морфології з відростками можуть забезпечувати паракринну регуляцію ендокриноцитів у межах усього островця [5].

В островцях соматостатин пригнічує секреторну активність α - і β -клітин [6,7]. Секреція соматостатину δ -клітинами стимулюється глюкозою і координується з секрецією інсуліну β -клітинами завдяки щільним контактам між двома типами ендокриноцитів [7,8].

При цьому глюкозостимульована секреція соматостатину характеризується часовою затримкою і відстає від секреції інсуліну на 30 секунд – кілька хвилин [9]. Фактично це функціонує як паракринний механізм гальмування надмірної секреторної активності β -клітин і запобігає розвитку гіпоглікемічного стану. Соматостатин також є потужним інгібітором вивільнення глюкагону α -клітинами у широкому діапазоні концентрацій глюкози [10].

За умов гіперглікемії паракринне гальмування α -клітин соматостатином послаблюється і повністю не пригнічує секрецію глюкагону [7]. Це пояснює потенційну патофізіологічну значущість вивчення соматостатин-опосередкованих паракринних механізмів за умов діабетичної гіперглікемії. Зокрема, стрептозотозин-індукований цукровий діабет 1 типу у щурів характеризується розвитком стійкої гіперглікемії та виражених системних метаболічних порушень [11]. За цих умов також визначають збільшення кількості α -клітин у панкреатичних островцях [12], а у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу розвивається гіперглюкагонемія [13,14].

Дані щодо стану δ -клітин при цукровому діабеті нечисленні та неоднозначні: у мишей лінії C57BL/Ks db/db із цукровим діабетом 2 типу визначали збільшення вмісту δ -клітин у підшлунковій залозі [15], а у пацієнтів із цукровим діабетом 2 типу встановлено зменшення їхньої кількості в островцях [16].

Ремодельовання панкреатичних островців зі зміною щільності популяцій α - і β -ендокриноцитів визначають і при інших станах, що не призводять до формування гіперглікемії: наприклад, у тварин, які зазнавали дозованих впливів гіпобаричної (гіпоксичної) гіпоксії, та у щурів лінії SHR зі спонтанною гіпертензією [12].

Однак якісні характеристики й кількісних даних щодо організації та функціонального стану δ -клітин за подібних експериментальних і патологічних станів у доступній фаховій літературі не виявлено.

Мета роботи

Встановити кількісні показники морфофункціональної організації соматостатин-синтезуючих ендокриноцитів підшлункової залози у щурів за умов експериментального цукрового діабету, дозованої екзогенної гіпоксії та спадкової гіпертензії.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження проведено на 35 білих щурах лінії Вістар та 10 щурах лінії SHR віком 5–6 місяців. Усіх тварин зважували, визначали рівень глюкози в крові за допомогою глюкометра GlucoCard-II (Японія) та вимірювали систолічний артеріальний тиск за допомогою системи неінвазивної реєстрації Blood Pressure Analysis Systems TM BP2000 Series II (Visitech Systems, США).

Тварин було поділено на 4 експериментальні групи. Щури лінії Вістар контрольної (інтактної) групи становили 1 групу ($n = 10$). Щурам лінії Вістар 2 групи ($n = 15$) моделювали цукровий діабет шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозотозину (Sigma-Chemical, США) у дозі 50 мг/кг, розчиненого в 0,5 мл 0,2 М цитратного буфера, pH = 4,5. До дослідження включали тварин, у яких на 4 тижень після введення стрептозотозину рівень глікемії натще перевищував 10,0 ммоль/л. Щури лінії SHR зі спадковою артеріальною гіпертензією становили 3 групу ($n = 10$). Щурам лінії Вістар 4 групи ($n = 10$) проводили гіпоксичні тренування за схемою: 15 днів по 6 годин щоденно, на 1–5 день в умовах барокамери імітували підйом на висоту від одного до п'яти кілометрів над рівнем моря, а протягом останніх 10 днів – на висоту шість кілометрів над рівнем моря. Характеристики біометричних параметрів щурів експериментальних груп наведено у таблиці 1.

Евтаназію експериментальних тварин проведено під тіопенталовим наркозом (50 мг/кг). Після цього вилучали підшлункову залозу, яку фіксували в розчині Буена (20 годин) і після стандартної гістологічної обробки заливали у парапласт (McCormick, США). Серійні гістологічні зрізи підшлункової залози затовшки 5 мкм депарафінували та демаскували в цитратному буферному розчині (pH = 9,0) у РТ-модулі (Thermo Scientific, США).

Соматостатин в ендокриноцитах виявляли імунофлуоресцентним методом за допомогою антитіл Somatostatin Antibody, клон H-11 (sc-74556 FITC). Додатково зрізи забарвлювали на інсулін антитілами Insulin Antibody, клон 2D11-H5 (sc-8033 AF546), або на глюкагон антитілами Glucagon Antibody, клон K79bB10

Таблиця 1. Біометричні показники щурів експериментальних груп, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	1 група (контроль), n = 10	2 група (діабет), n = 15	3 група (гіпертензія), n = 10	4 група (гіпоксичні тренування), n = 10
Маса, г	232 ± 7	201 ± 7	305 ± 6	249 ± 5
Глюкоза, ммоль/л	3,94 ± 0,09	17,68 ± 1,11	4,73 ± 0,10	2,92 ± 0,18
АТ, мм рт. ст.	105,0 ± 1,1	108,0 ± 1,5	155,7 ± 0,9	123,4 ± 2,1

Таблиця 2. Характеристика δ-ендокриноцитів панкреатичних острівців у щурів експериментальних груп, $M \pm m$

Показник, одиниці вимірювання	1 група (контроль)	2 група (діабет)	3 група (гіпертензія)	4 група (гіпоксичні тренування)
Загальна щільність ендокриноцитів, тис./см ²	95,250 ± 3,302 ^{2,3}	49,723 ± 2,960 ^{1,3,4}	27,543 ± 1,109 ^{1,2,4}	81,605 ± 3,753 ^{2,3}
Кількість δ-клітин, тис./см ²	3,061 ± 0,099 ^{2,3,4}	1,371 ± 0,151 ^{1,3,4}	0,381 ± 0,017 ^{1,2,4}	1,052 ± 0,087 ^{1,2,3}
Кількість δ-ендокриноцитів в острівцях, %	4,35 ± 0,22 ^{2,3,4}	2,70 ± 0,10 ^{1,3,4}	1,61 ± 0,05 ^{1,2}	1,47 ± 0,06 ^{1,2}
Вміст соматостатину, тис. О ₂ /см ²	36,752 ± 1,959 ^{2,3,4}	16,788 ± 0,869 ^{1,3,4}	11,486 ± 0,235 ^{1,2,4}	25,397 ± 0,302 ^{1,2,3}

Достовірність відмінностей $p < 0,05$ між групами наведено за їхніми цифровими позначками.

(sc-57171 FITC) (Santa Cruz Biotechnology, США). Для цього готували суміш антитіл до пари гормонів соматостатин / інсулін або соматостатин / глюкагон у розведенні 1:200 для кожного антитіла. Після нанесення суміші антитіл на зрізи підшлункової залози скельця інкубували 24 години у вологій камері ($T = +4^{\circ}\text{C}$), промивали у фосфатному буфері ($\text{pH} = 7,4$), фіксували у середовищі UltraCruz™ Mounting Medium (Santa Cruz Biotechnology, США) і покривали покривними скельцями (Menzel-Glaser, Німеччина).

Імунофлуоресцентну реакцію реєстрували на флуоресцентному мікроскопі AxioImager-M2 (Carl Zeiss, Німеччина), що обладнаний цифровою камерою AxioCam-HRM (Carl Zeiss, Німеччина). Застосовано високоемісійні світлофільтри 38NE та 43NE (Carl Zeiss, Німеччина).

Кількісний аналіз імунофлуоресцентної реакції проведено за використання системи цифрового аналізу зображень ImageJ версії 2.1.0/1.53c (публічна відкрита ліцензія) за методикою, описаною у попередніх працях [17]. Проаналізовано не менше ніж 200 панкреатичних острівців на площі зрізів підшлункової залози не менше ніж 5 см² для кожної експериментальної групи. Для оцінки питомої щільності ендокриноцитів на 1 см² площі залози проводили планіметрію гістологічних зрізів на стереомікроскопі Stemi-305 з цифровою камерою AxioCam-105color (Carl Zeiss, Німеччина).

Отримані результати статистично опрацьовано в Excel Office 365. Як достовірні визначено відмінності між порівнюваними параметрами при $p < 0,05$ за t-критерієм Стьюдента.

Результати

Імунофлуоресцентне дослідження підшлункової залози, виконане з подвійним забарвленням на соматостатин та інсулін або на соматостатин та глюкагон, показало, що у щурів лінії Вістар і щурів лінії SHR δ-клітини в панкреатичних острівцях локалізувалися на периферії острівців, на межі ядра, сформованого β-клітинами, та мантиї, представленої α-клітинами (рис. 1).

Зауважимо, що морфологічна організація панкреатичних острівців характеризується різноманітністю залежно від їхніх розмірів. У попередніх працях було

показано, що в кількісному відношенні у підшлунковій залозі домінував клас так званих малих острівців із площею перерізу від 150 мкм² до 1500 мкм² (М). Інші класи були представлені приблизно рівним співвідношенням острівців середньої величини – площею від 1500 мкм² до 3500 мкм² (С), великих острівців – площею від 3500 мкм² до 7500 мкм² (В) та гігантських острівців – площею понад 7500 мкм² (Г) [12].

Острівці різних класів характеризувалися різною кількістю δ-клітин (рис. 2). Так, у контрольних тварин зафіксовано найбільший відсоток δ-ендокриноцитів, особливо у малих і середніх за площею острівцях, – від 8 % до 12 %. При цьому середньозважений показник кількості δ-клітин в острівцях становив $4,35 \pm 0,22$ % (табл. 2). Між δ-клітинами острівців різних класів визначено відмінності за концентрацією соматостатину; найбільшими показниками характеризувалися ендокриноцити острівців середньої величини та великих острівців.

Розвиток експериментального цукрового діабету (ЕЦД) призводив до майже дворазового скорочення і загальної кількості ендокриноцитів у підшлунковій залозі, і δ-клітин, а також до зменшення питомого вмісту соматостатину (табл. 2). У панкреатичних острівцях, за винятком гігантських острівців, кількість δ-клітин була достовірно нижчою, ніж у контрольних щурів, – приблизно на 40–50 % (рис. 2). При ЕЦД концентрація соматостатину в δ-ендокриноцитах острівців, крім малих острівців, була нижчою, ніж у контролі; це призводило до більш ніж дворазового зниження питомого вмісту гормону в підшлунковій залозі.

Ремоделювання панкреатичних острівців, спричинене спадковою гіпертонічною хворобою (СГХ) у щурів лінії SHR, призводило до суттєвого зниження популяції δ-ендокриноцитів у підшлунковій залозі; якщо порівняно з контролем загальна кількість ендокриноцитів у залозі скорочувалася приблизно втричі, то популяція δ-клітин при цьому зменшувалася у 8 разів (табл. 2). У панкреатичних острівцях, за винятком малих острівців, кількість δ-клітин при СГХ була достовірно нижчою, ніж у контрольних щурів і тварин з ЕЦД (рис. 2). У δ-клітинах при СГХ концентрація соматостатину була дещо нижчою ($p > 0,05$), ніж при ЕЦД, але питомий вміст гормону в залозі на 21 % нижчий ($p < 0,05$), ніж у тварин із діабетом (табл. 2).

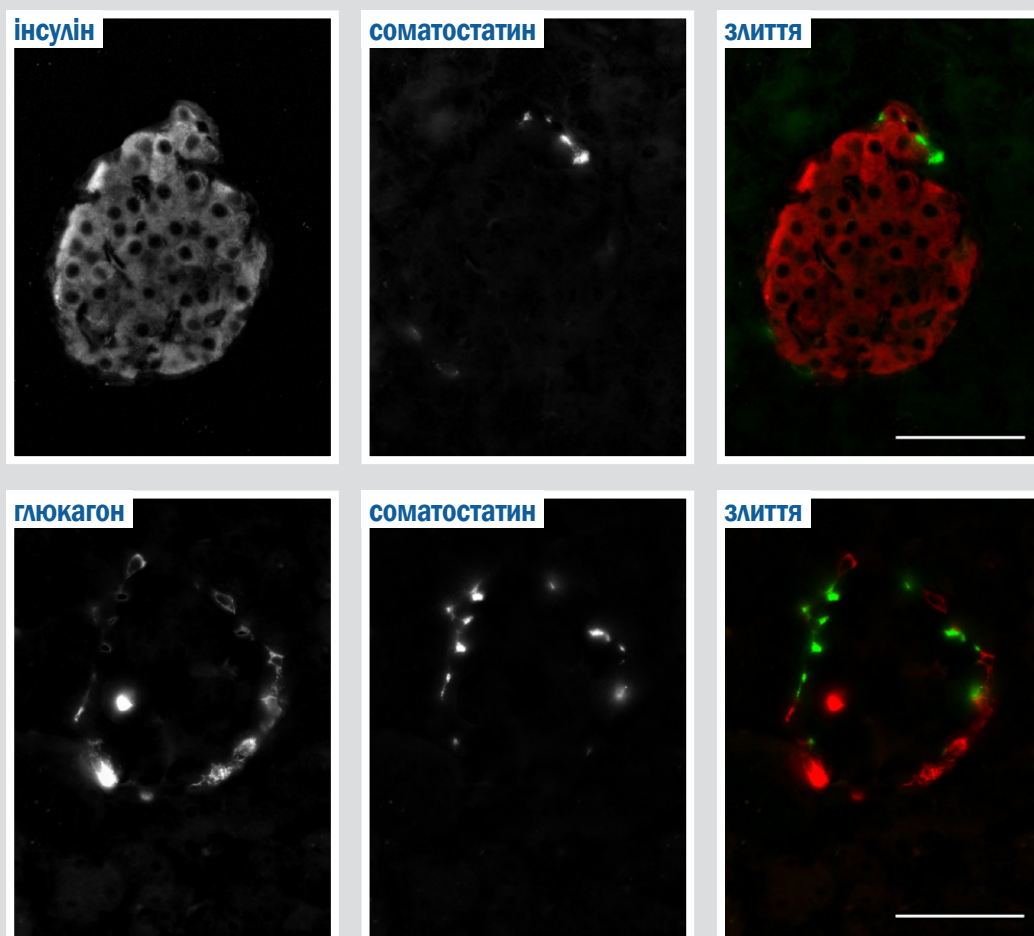


Рис. 1. Панкреатичні острівці. Масштабна лінійка 50 мкм.

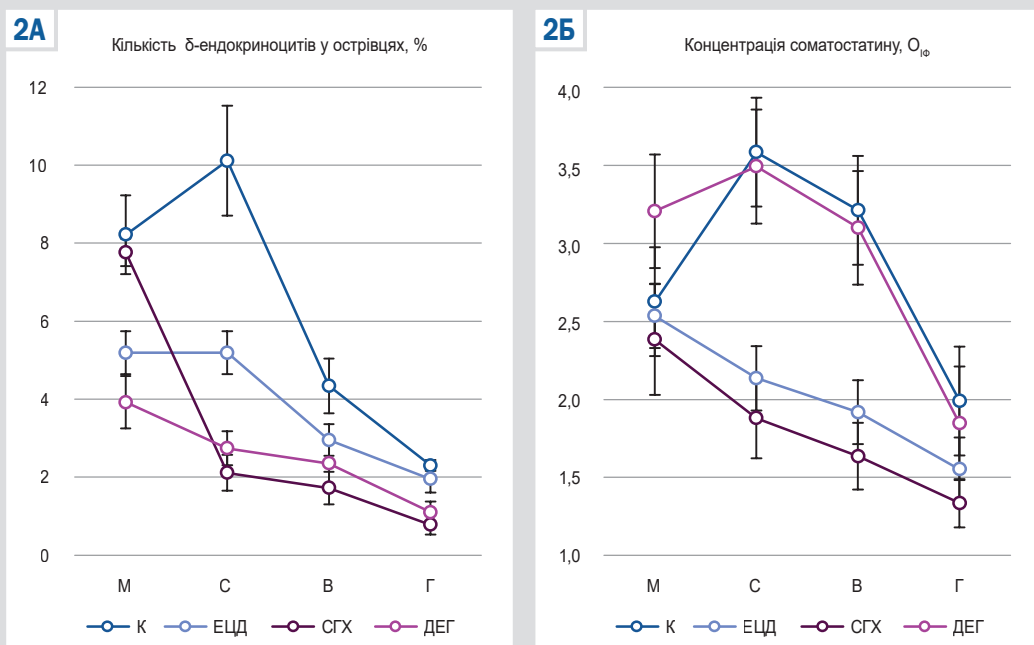


Рис. 2. Характеристика δ -ендокриноцитів панкреатичних острівців різних класів у щурів експериментальних груп: А: кількість δ -ендокриноцитів у острівцях, %; Б: концентрація соматостатину, O_{10} . Дані наведено як середню величину та довірчий інтервал.

М: малі острівці; С: острівці середньої величини; В: великі острівці; Г: гігантські острівці; К: перша (контрольна) група; ЕЦД: друга група – експериментального цукрового діабету; СГХ: третя група – спадкової гіпертонічної хвороби; ДЕГ: четверта група – дозованої експериментальної гіпоксії.

Дозовані гіпоксичні впливи призводили до зниження рівня глікемії до нижньої межі фізіологічної норми для щурів (табл. 1). При цьому кількісне порівняння чисельності ендокриноцитів у тварин у контролі та після дії дозованої експериментальної гіпоксії (ДЕГ) показало зіставні значення, хоча і з незначною тенденцією до зниження ($p = 0,065$).

На цьому фоні встановлено скорочення популяції δ -клітин і в острівцях (рис. 2), і в підшлунковій залозі (табл. 2). Однак концентрація соматостатину в δ -клітинах після дії ДЕГ приблизно відповідала показникам контролю (рис. 2), а питомих вміст гормону в залозі суттєво вищий, ніж при ЕЦД і СГХ (табл. 2). Водночас скорочення популяції δ -ендокриноцитів у залозі після дії ДЕГ призводило до зменшення питомого вмісту гормону в залозі на 30 % (табл. 2).

Обговорення

Соматостатин – один із важливих регуляторних гормонів в організмі, що функціонує як інгібітор багатьох секреторних процесів у нервовій та ендокринній системах. Майже 65 % усього соматостатину в організмі утворюється в D-клітинах шлунково-кишкового тракту, до 30 % гормону синтезується в нервовій системі, і лише 5 % – в δ -ендокриноцитах панкреатичних острівців [18,19]. Регуляторна функція соматостатину в панкреатичних острівцях полягає у гальмуванні секреції глюкагону α -клітинами та інсуліну β -клітинами [6,7,20].

Водночас сама секреція соматостатину регулюється глюкозою, а вища чутливість мембранних КАТФ-каналів δ -клітин сприяє їх активації за нижчих концентрацій глюкози, ніж активація β -ендокриноцитів [21].

Відомо, що в крові соматостатин виявляють у двох формах – 28-амінокислотного пептиду SST28, який є секретом гастроінтестинальних D-клітин і становить основну частину циркулюючого гормону, та 14-амінокислотного пептиду SST14 – основного гормону δ -ендокриноцитів [18,22,23].

Беручи до уваги дуже короткий час циркуляції соматостатину в периферичній крові (1–2 хв), вважають, що в паракринній регуляції острівцевих ендокриноцитів дія SST14 δ -клітин відіграє важливішу роль, ніж циркулюючий у крові SST28. Важливо зазначити, що α -клітини гризунів і людини експресують рецептор SST 2 типу [23], який характеризується однаковою чутливістю до SST14 і SST28 [24], а для β -клітин гризунів основним медіатором соматостатин-опосередкованої регуляції є рецептор SST 5 типу [23], у якого селективність до SST28 у 5–10 разів вища, ніж до SST14 δ -клітин [24]. Ці відмінності передбачають важливішу роль SST14 у паракринному гальмуванні секреції глюкагону α -клітинами за умов гіперглікемії.

Складніші взаємодії визначено між δ - і β -клітинами. Так, у здорових острівців гіперглікемія стимулює секрецію не лише інсуліну, але й уроркортину-3 β -клітинами, який через рецептори кортиколіберину 2 типу стимулює секрецію SST14 [22,23]. Екзоцитозу соматостатину також сприяють щільні щільні контакти між δ - і β -ендокриноцитами, що синхронізують в обох типах клітин потік Ca^{2+} [7,8], а це стимулює секрецію соматостатину з 30-секундним часовим зсувом після екзоцитозу інсуліну β -клітинами [9]. Такий функціональний взаємозв'язок між острівцевими

α -, β - та δ -ендокриноцитами, з одного боку, оптимізує секрецію інсуліну для досягнення цільового рівня глюкози в крові, а з іншого, чинить вираженіший гальмівний вплив на α -клітини за високих концентрацій глюкози.

Водночас відсутність адекватної секреції інсуліну та уроркортину-3 β -клітинами, а також порушення взаємодії з δ -клітинами, що визначають при діабеті, призводять до неадекватно високої секреції глюкагону при високому рівні глюкози, що посилює гіперглікемію [25].

Згідно з результатами проведеного дослідження, розвиток експериментальної форми цукрового діабету 1 типу призводить до суттєвого скорочення популяції δ -ендокриноцитів і зменшення вмісту соматостатину в підшлунковій залозі, що пояснює обмеження гальмівного впливу на α -клітини з подальшим збільшенням їхньої популяції та вмісту глюкагону в підшлунковій залозі [12,26].

У результаті вивчення донорських зразків підшлункової залози у пацієнтів із цукровим діабетом 1 типу не виявлено значущих відмінностей чисельності популяції δ -клітин в острівцях від показників здорових донорів [8,27,28], хоча при цьому в острівцях встановлено суттєве збільшення щільності контактів між δ - та α -клітинами на фоні скорочення контактів між δ - та β -ендокриноцитами [28].

При цукровому діабеті 2 типу у пацієнтів визначено апоптоз δ -ендокриноцитів зі зменшенням їхньої кількості в острівцях [16] і зниженням вмісту соматостатину в підшлунковій залозі [29].

Отже, наявність певних суперечностей у результатах оцінки функції δ -ендокриноцитів при експериментальному та клінічному діабеті, на наш погляд, свідчить про недостатню вивченість ролі соматостатину і δ -клітин у регуляції функції основних ендокриноцитів панкреатичних острівців – α - та β -клітин.

Відомо, що соматостатин є гальмівним паракринним регулятором α -клітин, і тому його дефіцит при цукровому діабеті 1 типу призводить до неконтрольованої секреції глюкагону та підтримання гіперглікемії. Однак більш значне порівняно з ЕЦД скорочення популяції δ -ендокриноцитів і вмісту соматостатину в підшлунковій залозі, виявлене у щурів лінії SHR із СГХ, зберігає нормоглікемічний статус у цих тварин. На наш погляд, у цьому немає суттєвих суперечностей, якщо врахувати, що зменшення загальної кількості ендокриноцитів при СГХ відбувається внаслідок істотнішого скорочення популяції α -клітин і зміщення кількісного балансу ендокриноцитів у бік β -клітин [12,26,30,31]. Водночас нормоглікемічний статус натще при гіпертензії, як правило, супроводжується порушеннями вуглеводного і ліпідного обміну, що визначають і в щурів лінії SHR [32,33,34], і в пацієнтів з артеріальною гіпертензією [35].

Ще один експериментальний стан, за якого на фоні фізіологічного ремоделювання панкреатичних острівців визначають зменшення кількості δ -ендокриноцитів в острівцях і вмісту соматостатину в підшлунковій залозі, – дозовані впливи екзогенної гіпоксичної гіпоксії (ДЕГ). За цих умов можливе послаблення гальмівного впливу соматостатину на α -клітини не призводило до підвищення рівня глікемії, імовірно, внаслідок зменшення чисельності α -ендокриноцитів при ДЕГ, на відміну від патологічного ремоделювання панкреатичних острівців при ЕЦД [12].

Зауважимо, що скорочення популяції δ - та α -клітин при екзогенній гіпоксії не було зумовлене їх апоптозом, оскільки при ДЕГ зберігається нормальний рівень експресії маркерів проліферації в острівцях і майже вдвічі знижується індекс апоптозу ендокриноцитів [36].

Припускаємо, що зменшення кількості δ -клітин в острівцях при ДЕГ може бути зумовлене двома можливими механізмами. По-перше, йдеться про функціональну гетерогенність популяції δ -ендокриноцитів із різним рівнем секреції соматостатину [8], аналогічно до гетерогенності, властивої β -клітинам [20], і переходом пулу δ -клітин із високою секреторною активністю до пулу клітин із низьким або «нульовим» рівнем секреції соматостатину. По-друге, зменшення кількості δ -клітин в острівцях при ДЕГ може бути зумовлене імовірною трансформацією δ -клітин у β -ендокриноцити [37], що відповідає збільшенню чисельності β -клітин при ДЕГ [12,38].

Дані, одержані під час дослідження, дають підстави зробити висновок про важливу роль δ -клітин підшлункової залози в регуляції ендокринної функції та контролі рівня глікемії при ремоделюванні панкреатичних острівців, спричиненому дією спадкових або зовнішніх фізіологічних і патогенних чинників.

Висновки

1. Розвиток стрептозототин-індукованого цукрового діабету 1 типу призводить до дворазового скорочення загальної кількості ендокриноцитів, зокрема δ -клітин, а також до зменшення питомого вмісту соматостатину в підшлунковій залозі.

2. Розвиток гіпертензії у щурів лінії SHR призводить до зменшення загальної кількості ендокриноцитів у залозі приблизно втричі та скорочення популяції δ -клітин у 8 разів; при цьому питомий вміст гормону в залозі на 21 % нижчий ($p < 0,05$), ніж у тварин із діабетом.

3. Дозовані гіпоксичні впливи призводять до триразового скорочення популяції δ -клітин і зменшення питомого вмісту гормону в залозі на 30 % на фоні збереження загальної кількості ендокриноцитів на рівні контролю.

Декларація щодо використання ШІ

Для оформлення та стандартизації списку використаних джерел відповідно до вимог Ванкуверського стилю було використано інструменти штучного інтелекту ChatGPT (OpenAI). Усі фрагменти, створені або опрацьовані з використанням ШІ, перевірені та відредаговані авторами, які несуть повну відповідальність за зміст статті.

Етичне схвалення

Матеріали, наведені у статті, було розглянуто та схвалено Комісією з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол від 28 серпня 2026 року № 11). Документ підготовлено на основі «Загальних принципів проведення експериментів на тваринах» (III Національний конгрес із біоетики, Київ, 2007 р.) та приведено у відповідність до «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1986 р.), Директиви 86/609/ЄЕС і Закону України «Про захист тварин від жорстокого поводження» від 21 лютого 2006 року № 3447-IV.

Фінансування

Дослідження здійснено без фінансової підтримки.

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 10.06.2026

Після доопрацювання / Revised: 26.08.2026

Схвалено до друку / Accepted: 01.09.2026

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, Україна; 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, Ukraine; Honored Figure in Science and Technology 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.



Тарас Іваненко (Taras Ivanenko)

ivanenkovt@zsmu.edu.ua

References

- Campbell JE, Newgard CB. Mechanisms controlling pancreatic islet cell function in insulin secretion. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2021;22(2):142-58. doi: 10.1038/s41580-020-00317-7
- Lehrstrand J, Davies WIL, Hahn M, Korsgren O, Alantental T, Ahlgren U. Illuminating the complete β -cell mass of the human pancreas- signifying a new view on the islets of Langerhans. *Nat Commun.* 2024;15(1):3318. doi: 10.1038/s41467-024-47686-7
- Adams MT, Blum B. Determinants and dynamics of pancreatic islet architecture. *Islets.* 2022;14(1):82-100. doi: 10.1080/19382014.2022.2030649
- Hahn J, Kumar D, Andrade J, Arany E, Hill DJ. Bi-Hormonal Endocrine Cell Presence Within the Islets of Langerhans of the Human Pancreas Throughout Life. *Cells.* 2025;14(1):34. doi: 10.3390/cells14010034
- Gao R, Yang T, Zhang Q. δ -Cells: The Neighborhood Watch in the Islet Community. *Biology (Basel).* 2021;10(2):74. doi: 10.3390/biology10020074
- Ma J, Li M, Yang L, Xie Q, Fan R, Lu X, et al. Pancreatic Islet Cell Hormones: Secretion, Function, and Diabetes Therapy. *MedComm (2020).* 2025;6(9):e70359. doi: 10.1002/mco2.70359
- Huising MO. Paracrine regulation of insulin secretion. *Diabetologia.* 2020;63(10):2057-63. doi: 10.1007/s00125-020-05213-5
- Benninger R, Kravets V. The physiological role of β -cell heterogeneity in pancreatic islet function. *Nat Rev Endocrinol.* 2022;18(1):9-22. doi: 10.1038/s41574-021-00568-0
- Hill TG, Gao R, Benrick A, Kothegala L, Rorsman N, Santos C, et al. Loss of electrical β -cell to δ -cell coupling underlies impaired hypoglycaemia-induced glucagon secretion in type-1 diabetes. *Nat Metab.* 2024;6(11):2070-81. doi: 10.1038/s42255-024-01139-z
- Xu S, Andersen DB, Izarzugaza J, Kuhre RE, Holst JJ. In the rat pancreas, somatostatin tonically inhibits glucagon secretion and is required for glucose-induced inhibition of glucagon secretion. *Acta Physiol (Oxf).* 2020;229(3):e13464. doi: 10.1111/apha.13464
- Kolesnyk YM, Isachenko MI. [Analysis of the body composition of rats with experimental diabetes mellitus type 1 and its correction]. *Modern Medical Technology.* 2024;16(4):247-54. Ukrainian. doi: 10.14739/mmt.2024.4.311425

12. Ivanenko TV, Kolesnyk YM, Abramov AV. Ultrastructural features of pancreatic islets in rats with experimental pathology. *Zaporozhye Medical Journal*. 2025;27(6):469-77. doi: [10.14739/2310-1210.2025.6.340202](https://doi.org/10.14739/2310-1210.2025.6.340202)
13. Jia J, Bai X, Kang Q, Jiang F, Wong FS, Jin Q, et al. Blockade of glucagon receptor induces α -cell hypersecretion by hyperaminoacidemia in mice. *Nat Commun*. 2025;16(1):2473. doi: [10.1038/s41467-025-57786-7](https://doi.org/10.1038/s41467-025-57786-7)
14. Omar-Hmeadi M, Lund PE, Gandasi NR, Tengholm A, Barg S. Paracrine control of α -cell glucagon exocytosis is compromised in human type-2 diabetes. *Nat Commun*. 2020;11(1):1896. doi: [10.1038/s41467-020-15717-8](https://doi.org/10.1038/s41467-020-15717-8)
15. Tegehall A, Korsgren O, Ingvasst S, Gasparyan G, Granlund L, Lundberg M. Islet delta-cell architecture is remodelled in the human pancreas during type 1 diabetes. *Sci Rep*. 2025;15(1):19776. doi: [10.1038/s41598-025-04471-w](https://doi.org/10.1038/s41598-025-04471-w)
16. Maestas MM, Ishahak M, Augsornworawat P, Veronese-Paniagua DA, Maxwell KG, Velazco-Cruz L, et al. Identification of unique cell type responses in pancreatic islets to stress. *Nat Commun*. 2024;15(1):5567. doi: [10.1038/s41467-024-49724-w](https://doi.org/10.1038/s41467-024-49724-w)
17. 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)
18. Papanitiou K, Aggeletopoulou I, Pastras P, Triantos C. The Role of Somatostatin in the Gastrointestinal Tract. *Biology (Basel)*. 2025;14(5):558. doi: [10.3390/biology14050558](https://doi.org/10.3390/biology14050558)
19. Chen L, Wang N, Zhang T, Zhang F, Zhang W, Meng H, et al. Directed differentiation of pancreatic δ cells from human pluripotent stem cells. *Nat Commun*. 2024;15(1):6344. doi: [10.1038/s41467-024-50611-7](https://doi.org/10.1038/s41467-024-50611-7)
20. Aldous N, Moin A, Abdelalim EM. Pancreatic β -cell heterogeneity in adult human islets and stem cell-derived islets. *Cell Mol Life Sci*. 2023;80(6):176. doi: [10.1007/s00018-023-04815-7](https://doi.org/10.1007/s00018-023-04815-7)
21. R  the J, Kraft R, Ricken A, Kaczmarek I, Matz-Soja M, Winter K, et al. The adhesion GPCR GPR116/ADGRF5 has a dual function in pancreatic islets regulating somatostatin release and islet development. *Commun Biol*. 2024;7(1):104. doi: [10.1038/s42003-024-05783-9](https://doi.org/10.1038/s42003-024-05783-9)
22. Pourhosseinzadeh MS, Huang JL, Shin D, Hart RG, Framroze LY, Guillen JV, et al. Heterogeneity in the coordination of delta cells with beta cells is driven by both paracrine signals and low-density Cx36 gap junctions. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2025;122(38):e2504151122. doi: [10.1073/pnas.2504151122](https://doi.org/10.1073/pnas.2504151122)
23. Golson ML. Pancreatic δ Cells: An Overlooked Cell in Focus. *Adv Anat Embryol Cell Biol*. 2024;239:141-55. doi: [10.1007/978-3-031-62232-8_6](https://doi.org/10.1007/978-3-031-62232-8_6)
24. Periferakis A, Tsigas G, Periferakis AT, Tone CM, Hemes DA, Periferakis K, et al. Agonists, Antagonists and Receptors of Somatostatin: Pathophysiological and Therapeutic Implications in Neoplasias. *Curr Issues Mol Biol*. 2024;46(9):9721-59. doi: [10.3390/cimb46090578](https://doi.org/10.3390/cimb46090578)
25. Perez-Frances M, Bru-Tari E, Cohrs C, Abate MV, van Gurp L, Furuyama K, et al. Regulated and adaptive in vivo insulin secretion from islets only containing β -cells. *Nat Metab*. 2024;6(9):1791-806. doi: [10.1038/s42255-024-01114-8](https://doi.org/10.1038/s42255-024-01114-8)
26. Abramova TV, Kolesnyk YM. [Features of the alpha-cell population organization in pancreas of spontaneously hypertensive rats (SHR)]. *Pathologia*. 2017;14(2):124-8. Russian. doi: [10.14739/2310-1237.2017.2.109249](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2017.2.109249)
27. Fasolino M, Schwartz GW, Patil AR, Mongia A, Golson ML, Wang YJ, et al. Single-cell multi-omics analysis of human pancreatic islets reveals novel cellular states in type 1 diabetes. *Nat Metab*. 2022 Feb;4(2):284-299. doi: [10.1038/s42255-022-00531-x](https://doi.org/10.1038/s42255-022-00531-x)
28. Rippa A, Posgai AL, Curriln S, Brusko M, Williams MD, Kaddis JS, et al. 3D imaging of human pancreas suggests islet size and endocrine composition influence their loss in type 1 diabetes. *Nat Commun*. 2025;16(1):11379. doi: [10.1038/s41467-025-66198-6](https://doi.org/10.1038/s41467-025-66198-6)
29. Suleiman M, Sawatani T, Tesi M, Yi X, Papadopoulou T, Rufer C, et al. Functional recovery of islet β cells in human type 2 diabetes: Transcriptome signatures unveil therapeutic approaches. *Sci Adv*. 2025;11(41):eads2905. doi: [10.1126/sciadv.ads2905](https://doi.org/10.1126/sciadv.ads2905)
30. Abramova TV, Kolesnyk YM. The features of beta-cells organization in the pancreas of spontaneously hypertensive rat (SHR). *Pathologia*. 2016;13(3):4-8. doi: [10.14739/2310-1237.2016.3.86931](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2016.3.86931)
31. Ivanenko TV. [Features of the planimetric organization of the endocrine part of the pancreas in hypertensive rats of the SHR line]. *Current issues in pharmacy and medicine: science and practice*. 2022;15(3):295-300. Ukrainian. doi: [10.14739/2409-2932.2022.3.259868](https://doi.org/10.14739/2409-2932.2022.3.259868)
32. K  belov   A, Malinsk   H, Markov   I, H  ttl M, Li  ka F, Chylikov   B, et al. Quercetin supplementation in metabolic syndrome: nutrigenetic interactions with the Zbtb16 gene variant in rodent models. *Genes Nutr*. 2024;19(1):22. doi: [10.1186/s12263-024-00757-2](https://doi.org/10.1186/s12263-024-00757-2)
33. Gancheva OV, Kolesnik YM, Abramova TV, Samoylenko NY, Abramov AV. Metabolic disturbances in hypertensive SHR rats. *Clinical Pharmacology*. 2013;17(4):56-8. Available from: https://nuph.edu.ua/wp-content/uploads/2015/04/KF_4_2013_56-58.pdf
34. Li Y, Xie D, Li L, Jiang P. Comprehensive analysis of metabolic changes in spontaneously hypertensive rats. *Clin Exp Hypertens*. 2023;45(1):2190529. doi: [10.1080/10641963.2023.2190529](https://doi.org/10.1080/10641963.2023.2190529)
35. Onuh JO, Aliani M. Metabolomics profiling in hypertension and blood pressure regulation: a review. *Clin Hypertens*. 2020;26(1):23. doi: [10.1186/s40885-020-00157-9](https://doi.org/10.1186/s40885-020-00157-9)
36. Kolesnyk YM, Abramov AV, Ivanenko TV, Zhulinsky VO. [The features of expression of bcl-2 and p53 proteins and proliferative activity in pancreatic islets under the influence of intermittent hypoxia in experimental conditions]. *Reports of Morphology*. 2014;20(2):366-9. Ukrainian.
37.   lvarez-Cubela S, Alt  lio ID, Doke M, Klein D, Tamayo A, Alc  zar   , et al. Pancreatic β -cell regeneration in situ by the ALK3 agonist THR-123. *Nat Commun*. 2025;16(1):6121. doi: [10.1038/s41467-025-61534-2](https://doi.org/10.1038/s41467-025-61534-2)
38. Ivanenko TV. [Effect of hypoxic training on functioning of pancreatic islet beta-cells]. *Actual Problems of Modern Medicine: Bulletin of Ukrainian Medical Stomatological Academy*. 2011;11(4 Pt 2):82-4. Russian.