

ЛІТЕРАТУРА

1. *Morgenstern O.* Chemistry and biological activity of 1,3,4-benzotriazepines, part 3 / O. Morgenstern // *J. Pharm. Sci.* – 2000. – Vol. 50, N 12. – P. 871–891.

2. *Synthesis and CNS activity of 3-substituted 7-chloro-5-phenyl-1,3,4-benzotriazepin-2-ones* / H. Kohl, P. D. Dassai, A. Dohadwalla, N. de Souza // *Journal of pharmaceutical sciences.* – 1974. – Vol. 63, N 6. – P. 838–841.

3. *Андронати С. А.* Структура, фармакологические свойства и аффинность к бензодиазепиновым рецепторам 1,2-дигидро-3Н-1,4-бензодиазепин-2-онов и их циклических гомологов / С. А. Андронати, В. М. Чепелев, Т. А. Воронина // *Химико-фармацевтический журнал.* – 1985. – № 5. – С. 535–539.

4. *Андронати С. А.* Механизмы действия анксиолитических, противосудорожных и снотворных средств / С. А. Андронати, А. С. Яворский, В. М. Чепелев. – К. : Наук. думка, 1988. – 256 с.

5. *Колдобский Г. И.* 1,3,4-бензотриазепины / Г. И. Колдобский, С. Э. Иванова // *Журнал органической хи-*

мии. – 1993. – Т. 31, № 11. – С. 1601–1617.

6. *Строение 7-бром-5-фенил-1,2-дигидро-3Н-1,3,4-бензотриазепин-2-она* / С. В. Власюк, В. И. Павловский, С. А. Андронати [и др.] // *Химия гетероциклических соединений.* – 2000. – № 9. – С. 1235–1250.

7. *Novel, Achiral 1,3,4-benzotriazepine analogues of 1,3-benzodiazepine-based CCK(2) antagonists that display high selectivity over CCK(1) receptors* / I. M. McDonald, C. Austin, I. M. Buck [et al.] // *J. Med. Chem.* – 2006. – Vol. 49. – P. 2253–2261.

REFERENCES

1. *Morgenstern O.* Chemistry and biological activity of 1,3,4-benzotriazepines, part 3. *Journal Pharm. Sci.* 2000; 50 (12): 871-891.

2. *Kohl H., Dassai P.D., Dohadwalla A., de Souza N.* Synthesis and CNS activity of 3-substituted 7-chloro-5-phenyl-1,3,4-benzotriazepin-2-ones 1974; 6 (63): 838-841.

3. *Andronati S.A., Chepelev V.M., Voronina T.A.* Structure, pharmacologic properties and affinity to benzodiazepines receptors of 1,2-dihydro-3H-1,4-

benzodiazepin-2-ones and their cyclic homologues. *Khimicheskiiy Farm. Zhurnal* 1985; 5: 535-539.

4. *Andronati S.A., Yavorskiy A.S., Chepelev V.M.* *Mechanizmy deistviya anksioliticheskikh protivosudorozhnykh i snotvornykh sredstv* [Mechanisms of action of anxiolytic, anticonvulsive and hypnotic means]. Kyiv, Naukova dumka, 1988. 256 p.

5. *Koldobskiy G.I., Ivanova S.E.* 1,3,4-benzotriazepines. *Zurnal organ. khimii* 1993; 11 (31): 1601-1617.

6. *Vlasyuk S.V., Pavlovskiy V.I., Andronati S.A. et al.* Structure of 7-brom-5-fenyl 1,2-dihydro-3H-1,3,4-benzotriazepin-2-one *Chimiya geterotsiklicheskikh soedineniy* 2000; 9: 1235-1250.

7. *McDonald I.M., Austin C., Buck I.M. et al.* Novel, Achiral 1,3,4-benzotriazepine analogues of 1,3-benzodiazepine-based CCK(2) antagonists that display high selectivity over CCK(1) receptors. *J. Med. Chem.* 2006; 49: 2253-2261.

Надійшла 26.09.2014

Рецензент

проф. В. О. Гельмбольдт

УДК 615.25.252.349.7:615.451.16:582.894.6

В. А. Рибак, Л. М. Малоштан, В. В. Полторак¹, А. К. Почерняев¹

ВПЛИВ ГУСТОГО ЕКСТРАКТУ КВАСОЛІ НА ІНТЕНСИВНІСТЬ АПОПТОТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У КЛІТИНАХ ПЕЧІНКИ І ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ЩУРІВ НА МОДЕЛІ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ ДРУГОГО ТИПУ НА ТЛІ ОЖИРІННЯ

Національний фармацевтичний університет, Харків, Україна,

¹ ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», Харків, Україна

УДК 615.25.252.349.7:615.451.16:582.894.6

В. А. Рыбак, Л. Н. Малоштан, В. В. Полторак¹, А. К. Почерняев¹

ВЛИЯНИЕ ГУСТОГО ЭКСТРАКТА ФАСОЛИ НА ИНТЕНСИВНОСТЬ АПОПТОТИЧЕСКИХ ПРОЦЕССОВ В КЛЕТКАХ ПЕЧЕНИ И ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС НА МОДЕЛИ САХАРНОГО ДИАБЕТА ВТОРОГО ТИПА НА ФОНЕ ОЖИРЕНИЯ

Национальный фармацевтический университет, Харьков, Украина,

¹ ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины», Харьков, Украина

Изучено влияние густого экстракта фасоли (ГЭФ) на интенсивность апоптотических процессов в клетках печени и поджелудочной железы крыс на модели сахарного диабета (СД) 2 типа на фоне ожирения. Установлено, что длительное применение метформина в лечении крыс свидетельствовало о наличии апоптотического распада ДНК и следов некроза в клетках печени и поджелудочной железы. Электрофореграммы образцов ДНК клеток печени и поджелудочной железы крыс, получавших лечение ГЭФ в течение месяца, — без проявлений апоптотического процесса. Исследуемый препарат проявил более выраженный эффект, чем препарат сравнения метформин, в отношении снижения риска преждевременной потери функции клеток подже-



лудочной железы и развития неалкогольной жировой болезни печени. Таким образом, ГЭФ является перспективным для дальнейших фармакологических исследований с целью гистоморфологического изучения влияния на состояние поджелудочной железы для коррекции осложнений СД 2 типа.

Ключевые слова: сахарный диабет второго типа, ожирение, апоптоз, метформин, густой экстракт фасоли.

UDC 615.25.252.349.7:615.451.16:582.894.6

V. A. Rybak, L. M. Maloshtan, V. V. Poltorak¹, A. K. Pochernyaev¹

THE INFLUENCE OF THE THICK BEAN EXTRACT ON THE INTENSITY OF APOPTOTIC PROCESSES IN THE CELLS OF THE LIVER AND PANCREAS OF RATS ON THE MODEL OF DIABETES TYPE 2 AGAINST THE BACKGROUND OF OBESITY

The National Pharmaceutical University, Kharkiv, Ukraine,

¹ *SI "V. Danilevsky Institute of Endocrine Pathology Problems NAMS of Ukraine", Kharkov, Ukraine*

The programmable cell death (apoptosis) is a component of both the normal development of the body and a number of pathological conditions, such as myocardial infarction, stroke, septic shock, neurodegenerative diseases, diabetes mellitus (DM) and obesity.

The purpose of the study. The study of the influence of the thick bean extract (TBE) on the intensity of apoptotic processes in the cells of the liver and pancreas of rats on a model of diabetes mellitus type 2 against the background of obesity.

Materials and methods. Modeling diabetes type 2 in the mature males six-month-Wistar rats (n=21) has been carried out by introducing a low dose of streptozotocin (30 mg/kg intraperitoneally) in the 90-day keeping the animals on the combined diet. Metformin has been administrated orally at a dose of 50 mg/kg and TBE — 40 mg/kg for 30 days starting from day 95th of the experiment. The identification of apoptotic cells with DNA samples of liver and pancreas has been carried out using the method of electrophoresis in 1% agarose gel electrophoresis using a marker of apoptosis 1kb DNA SibEnzyme.

Results and discussion. In the liver samples from the animals of the group "Diabetes + metformin", we have seen less pronounced intensity of apoptotic DNA decay, but with the presence of the traces of necrosis in individual samples. In the group of animals "Diabetes + TBE" the electrophoretogram of hepatocyte DNA samples have shown almost no significant manifestations of apoptosis, which may indicate a complex restoration of metabolic processes in the liver. We have noted the presence of apoptotic DNA decay and traces of necrosis that are characterized by poor functional condition of the exocrine pancreas in three of the six DNA samples from homogenates of the rat pancreas of the group "Diabetes + Metformin". We have observed the traces of necrosis without evidence of the apoptotic process, that are at the level of the animal group "The intact control", in two of the seven DNA studied samples of the rat pancreas of the group "Diabetes + TBE".

Conclusions. A prolonged use of metformin in the rats treatment has indicated the presence of apoptotic DNA decay and the trace of necrosis in the liver and pancreas. Electrophoretogram of the DNA samples of the liver and pancreas cells of the rats treated with the TBE for a month — are without the evidence of the apoptotic process. The TBE has shown a more pronounced effect than metformin in reducing the risk of premature loss of pancreatic cell function and the development of non-alcoholic fatty liver disease. The TBE is promising for the further pharmacological studies with the purpose of the histomorphological study the effect on the state of the pancreas to correct complications of DM type 2.

Key words: diabetes mellitus type 2, obesity, apoptosis, metformin, the thick bean extract.

Вступ

Програмована загибель клітин (апоптоз) — це компонент як нормального розвитку організму, так і низки патологічних станів [1]. Специфічними морфологічними змінами, характерними для процесу апоптозу, є зморщування клітин, гіперконденсація хроматину, розщеплення хромосом на нуклеосомальні фрагменти, інтенсивне утворення мембранних пухирців без порушення цілісності плазматичної мембрани та формування апоптотичних тілець, оточених мембранною везикулою зі щільно упакованими клітинними органелами. Апоптотичні тільця поглинаються шляхом фагоцитозу сусідніми клітинами, що є імунологічно інертним процесом на відміну від некрозу, який супроводжується вираженою запальною реакцією. Коли апоптотична активність перевищує фізіологічний ліміт, вона сприяє розвитку патології, що характеризується втратою клітин і порушенням органної функції [2].

Сьогодні апоптоз інтенсивно досліджується в багатьох науково-медицинських центрах завдяки

його базисній ролі в процесах зростання, розвитку, диференціювання тканин, підтримки тканинного гомеостазу та функціонування імунної системи, а також клітинної альтерації, ініціації та розвитку захворювань [1]. Апоптоз — один з фундаментальних механізмів, що захищає від раку й автоімунних захворювань. Тим же часом цей процес супроводжує інфаркт міокарда, інсульт, септичний шок, нейродегенеративні захворювання, цукровий діабет (ЦД) і ожиріння. Доведено, що надмірна маса тіла призводить до ендокринних порушень: підвищення активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, гіперінсулінемії й інсулінорезистентності, ЦД 2 типу, гіперкортизолемії тощо. Ожиріння модулює метаболічні ефекти: підвищує рівні вільних жирних кислот у сироватці крові, продукцію кінцевих продуктів глікозилування, рівень холестеролу, змінює склад і вміст ліпопротеїнів високої, низької та дуже низької щільності; активує гемостатичні (підвищення осідання еритроцитів, концентрації фібриногену в плазмі) і гематологічні (еритроцитоз) реакції.



Визначена пряма участь печінки в алогенній імунній відповіді *in vivo*. У популяції лімфоцитів печінки знаходять збільшення частки функціональних цитотоксичних клітин, здатних набагато активніше, ніж лімфоцити селезінки, атакувати алогенні клітини-мішені. Також розглядають печінку як місце міграції та загибелі за механізмом апоптозу активованих антигеном лімфоцитів. У будь-якому разі, печінка прямо або побічно бере участь у загальній відповіді організму-«хазяїна» на антигенну дію. Це потребує певних енерговитрат і збільшення енергопродукції на залучення до адаптаційного процесу мітохондрій печінки.

Велика кількість агентів здатна індукувати апоптоз. У неушкодженій печінці апоптоз переважно спостерігається в ацинарній зоні. Апоптоз виявляють у процесі різних ушкоджень печінки, але його регуляція не повністю з'ясована. Процес апоптозу є досить швидким феноменом, наприклад, у печінці щурів його розвиток становить 3 год. Т-лімфоцитарна і лімфоцитарна цитотоксичність натуральних кілерів часто реалізуються через ініціацію апоптозу. Слід відзначити, що на відміну від некрозу, при апоптозі в гепатоцитах підвищується синтез РНК і відповідних білків, необхідних для забезпечення процесу програмованої загибелі клітини. Крім того, розвиток апоптозу в гепатоцитах супроводжується змінами у діяльності внутрішньоклітинних сигнальних систем типу цАМФ і протеїнкінази 3 [1].

Одним з важливих проапоптотичних індукторів є вільні радикали, кількість яких за умов ЦД 2 типу значно зростає внаслідок хронічної гіперглікемії, гіперліпідемії та пов'язаних з цим порушень у роботі мітохондрій (мітохондріальна дисфункція) [3].

Мета дослідження — вивчити вплив густого екстракту квасолі (ГЕК) на інтенсивність апоптотичних процесів у клітинах печінки та підшлункової залози щурів на моделі ЦД 2 типу на тлі ожиріння.

Дана робота є фрагментом НДР «Фармакологічне вивчення біологічно активних речовин та лікарських засобів» (№ державної реєстрації 0114U000956).

Матеріали та методи дослідження

Моделювання ЦД 2 типу у статевозрілих шестимісячних самців-щурів популяції Вістар (n=21) проводили шляхом уведення низької дози стрептозоцину (30 мг/кг внутрішньоочередово, на цитратному буфері pH=4,5) після 90-добового утримання тварин на комбінованій дієті, що являє собою поєднання високожирового раціону харчування (дієта з надмірним вмістом насичених жирів: білки — 20,0 %, жири — 60,0 %, вуглеводи — 20,0 % від загального калоражу) та

надмірного споживання вуглеводів (вільний доступ до розчину фруктози в концентрації 200 г/л) [4; 5], з природною зміною режиму освітлення, температури та вологості повітря — за стандартами віварію. Контрольна група тварин відповідної статі та віку (n=9) споживала стандартне харчування (білки — 15,0 %, жири — 5,0 %, вуглеводи — 80,0 % від загального калоражу), мала вільний доступ до води й утримувалася в аналогічних умовах.

Вводили ГЕК перорально дозою 40 мг/кг за допомогою зонда, щодня протягом 30 діб, починаючи з 95-ї доби експерименту. Як препарат порівняння використовували метформін (ВАТ «Фармак», Україна) у вигляді водної суспензії з Твіном-80 дозою 50 мг/кг маси тіла за аналогічною схемою. Контрольна група за аналогічною схемою отримувала плацебо — 3–5 % водну емульсію Твіну-80.

Ідентифікацію апоптозу у зразках ДНК клітин печінки та підшлункової залози проводили у дублях за допомогою методу електрофорезу в 1 % агарозному гелі [6] з використанням маркера апоптозу 1kb DNA SibEnzyme (від 10 000 до 250 пар нуклеотидів). На електрофореграмах апоптотична фрагментація ДНК виявляється у вигляді «драбинки» з фрагментів ДНК різної довжини. Некроз клітин зумовлював «розмазаний» характер зони міграції ДНК. Смуга свічення інтактною ДНК знаходилася в районі старту.

Експериментальні дослідження проводили відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) [7].

Результати дослідження та їх обговорення

Отримана з печінки щурів групи «Інтактний контроль» ДНК була деградована на рівні 10 000–5000 пар нуклеотидів і вище, що за розміром близько до довжини ДНК у петлях хромосом і є нормальним (рис. 1, 2).

Оцінка ступеня апоптотичної загибелі клітин печінки щурів із ЦД 2 типу на тлі ожиріння довела, що дана експериментальна модель, яка супроводжувалася суттєвим зростанням базальної глікемії, наявністю інсулінорезистентності й оксидативного стресу (дані не наведені), викликала значне посилення інтенсивності апоптозу гепатоцитів. Так, у зразках печінки щурів групи «Діабет + плацебо» спостерігалось розщеплення ДНК на фрагменти до 500–250 пар нуклеотидів, що свідчить про виражений апоптотичний процес (див. рис. 1, 2), оскільки саме розміри фрагментів ДНК, які можна зафіксувати на електрофореграмах, віддзеркалюють сту-



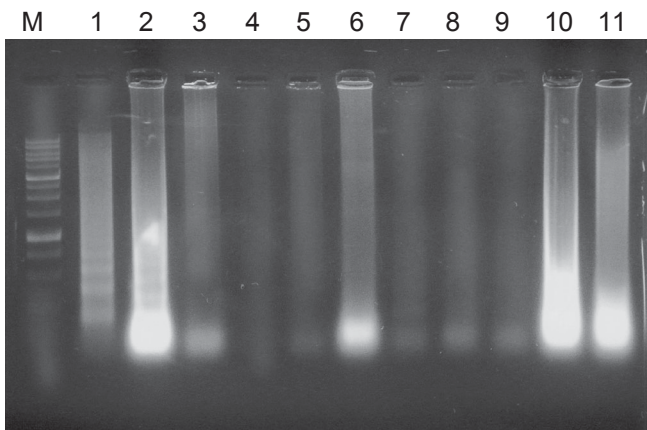


Рис. 1. Фото гелі-електрофорезу «драбинок» ДНК клітин печінки щурів на моделі цукрового діабету другого типу на тлі ожиріння: М — маркер апоптозу kb DNA SibEnzyme (від 10 000 до 250 пар нуклеотидів); 1, 2 — «Діабет + плацебо»; 3–6 — «Діабет + ГЕК»; 7–9 — «Інтактний контроль»; 10, 11 — «Діабет + метформін»

пінь загибелі клітин шляхом апоптозу (що менші фрагменти, то інтенсивніший апоптоз). Крім того, відмічалось й некротичне ураження тканини, можливо, пов'язане з її жировим переродженням і розвитком неалкогольної жирової хвороби печінки [8; 9].

У зразках печінки тварин групи «Діабет + метформін» відмічена менш виразна інтенсивність апоптотичного розпаду ДНК (фрагменти розміром до 750 пар нуклеотидів) з наявністю слідів некрозу лише в поодиноких зразках (див. рис. 1). Тим же часом у тварин групи «Діабет + ГЕК» електрофореграми зразків ДНК гепатоцитів демонструють прояви апоптозу на межі чутливості методу та близько до виявленого у групі інтактного контролю (див. рис. 1, 2), що може свідчити про комплексне відновлення метаболічних процесів у печінці та збігається з отриманими результатами біохімічних досліджень щодо наявності низьких рівнів про- й антиапоптотичних метаболітів як у гомогенатах печінки, так і у сироватці крові тварин — показники глікемії, дисліпідемії, ліпопероксидації й антиоксидантного захисту.

Відомо, що розвиток ЦД 2 типу пов'язаний з наявністю неналежної кількості функціонуючих панкреатичних β -клітин (~65 % дефіцит за маніфестації ЦД 2 типу [10]), причиною чого є інсулінорезистентність, а саме асоційовані з нею глюко- та ліпотоксичність [11; 12]. Нині загальноновизнано, що головним механізмом втрати маси панкреатичних β -клітин за ЦД є посилений апоптоз [13–15].

Крім того, слід зазначити, що за умов ожиріння зростає напруження у роботі екзокринної частини підшлункової залози, некроз клітин якої викликає місцевий запальний процес, а локальне підвищення рівнів прозапальних цитокінів,

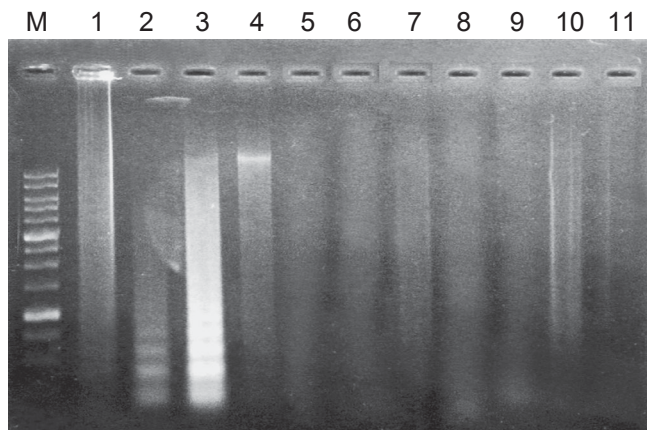


Рис. 2. Фото гелі-електрофорезу «драбинок» ДНК клітин печінки щурів на моделі цукрового діабету другого типу на тлі ожиріння: М — маркер апоптозу kb DNA SibEnzyme (від 10 000 до 250 пар нуклеотидів); 1–4 — «Діабет + плацебо»; 5–7 — «Діабет + ГЕК»; 8, 9 — «Інтактний контроль»; 10, 11 — «Діабет + метформін»

у свою чергу, ініціює апоптотичні процеси в ендокринних панкреатичних клітинах [16–18].

У досліджених зразках ДНК із гомогенатів тіла підшлункової залози щурів групи «Діабет + плацебо» спостерігалися виражені прояви апоптотичного та некротичного процесів, що свідчить про наявність дисфункції як екзокринної, так і ендокринної частини залози (рис. 3, 4).

У трьох із шести зразків ДНК із гомогенатів підшлункової залози щурів групи «Діабет + метформін» було відзначено наявність апоптотичного розпаду ДНК і сліди некрозу (див. рис. 3, 4), що більшою мірою характеризує незадовільний функціональний стан екзокринної частини підшлункової залози, а також може бути пов'язано з деяким токсичним впливом препарату порівняння метформіну. Це підтверджують і

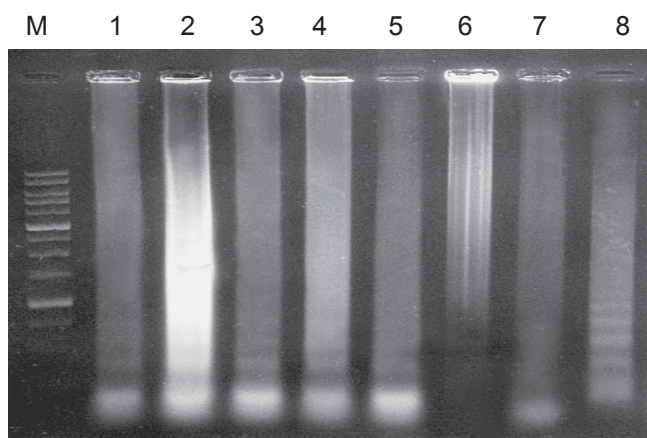


Рис. 3. Фото гелі-електрофорезу «драбинок» ДНК клітин підшлункової залози щурів на моделі цукрового діабету другого типу на тлі ожиріння: М — маркер апоптозу kb DNA SibEnzyme (від 10 000 до 250 пар нуклеотидів); 1–4 — «Діабет + плацебо»; 5–8 — «Діабет + метформін»

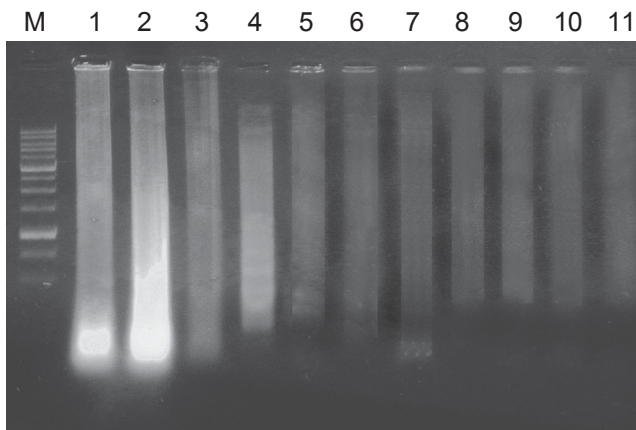


Рис. 4. Фото гелі-електрофорезу «драбинок» ДНК клітин підшлункової залози щурів на моделі цукрового діабету другого типу на тлі ожиріння: М — маркер апоптозу kb DNA SibEnzyme (від 10 000 до 250 пар нуклеотидів); 1, 2 — «Діабет + плацебо»; 3, 4 — «Діабет + метформін»; 5–7 — «Діабет + ГЕК»; 8–11 — «Інтактний контроль»

результати електрофорезу зразків ДНК гомогенатів печінки тварин групи «Діабет + метформін» (див. рис. 1, 2).

Тільки у двох із семи досліджених зразків ДНК підшлункової залози щурів групи «Діабет + ГЕК» спостерігалися сліди некрозу без фіксованих проявів апоптотичного процесу, що знаходиться на рівні показників тварин групи «Інтактний контроль» (див. рис. 4; рис. 5) і свідчить про наявність у ГЕК виразного ефекту підтримання виживання клітин підшлункової залози (як ендокринної, так і екзокринної частин) за умов дисбалансу вуглеводного та ліпідного обмінів.

Таким чином, отримані результати свідчать про наявність у ГЕК властивостей збереження виживаності клітин печінки та підшлункової залози за умов тривалого застосування при лікуванні тварин з експериментальним ЦД 2 типу на тлі ожиріння.

Висновки

1. Електрофореграми зразків ДНК клітин печінки та підшлункової залози щурів з експериментальним ЦД 2 типу на тлі ожиріння, які отримували ГЕК у лікуванні протягом місяця, продемонстрували суттєво нижчі прояви апоптотичного процесу, ніж у щурів, які отримували препарат порівняння метформін, що може бути пов'язано з більшою токсичністю останнього.

2. Більш виразний ефект, ніж препарат порівняння метформін, проявив ГЕК щодо зниження ризику передчасної втрати функції клітин підшлункової залози та розвитку неалкогольної жирової хвороби печінки.

3. Густий екстракт квасолі є перспективним для подальших фармакологічних досліджень, у тому числі, із залученням гістоморфологічних методів вивчення його впливу на стан підшлун-

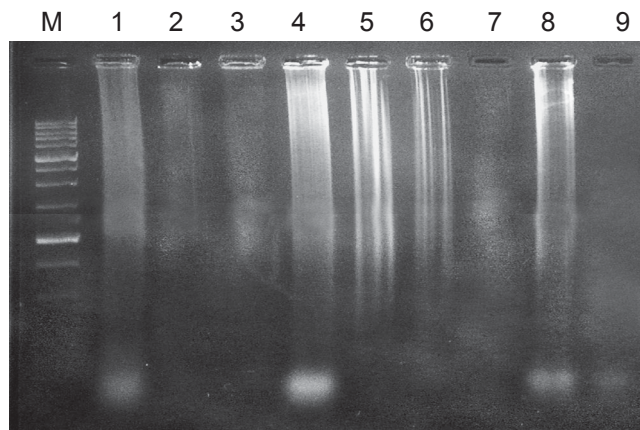


Рис. 5. Фото гелі-електрофорезу «драбинок» ДНК клітин підшлункової залози щурів на моделі цукрового діабету другого типу на тлі ожиріння: М — маркер апоптозу kb DNA SibEnzyme (від 10 000 до 250 пар нуклеотидів); 1–5 — «Інтактний контроль»; 6–9 — «Діабет + ГЕК»

кової залози, з метою створення фітопрепаратів — таблеток «Гліфасонорм» і капсул «Гліфасолін» для корекції ЦД 2 типу і його ускладнень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Лушников Е. Ф. Гибель клетки (апоптоз) / Е. Ф. Лушников, А. Ю. Абросимов. — М. : Медицина, 2001. — 189 с.
2. Guimaraes C. A. Programmed cell deaths. Apoptosis and alternative deathstyles / C. A. Guimaraes, R. Linden // *Europ. J. Biochem.* — 2004. — Vol. 271. — P. 1638–1650.
3. Martin S. D. The role of mitochondria in the aetiology of insulin resistance and type 2 diabetes / S. D. Martin, S. L. McGee // *Biochim. Biophys. Acta.* — 2014. — Vol. 1840, N 4. — P. 1303–1312.
4. Jurgonski A. A high-fat diet differentially affects the gut metabolism and blood lipids of rats depending on the type of dietary fat and carbohydrate / A. Jurgonski, J. Jusiewicz, Z. Zdunczyk // *Nutrients.* — 2014. — Vol. 6, N 2. — P. 616–626.
5. Streptozotocin-induced diabetes models: pathophysiological mechanisms and fetal outcomes / D. C. Damasceno, A. O. Netto, I. L. Lessi [et al.] // *BioMed. Research International.* — 2014. — Vol. 2014. — 11 p.
6. Соколов Б. П. Выделение высокомолекулярной эукариотической ДНК с использованием ацетата калия / Б. П. Соколов, В. В. Джемелинский // *Молекулярная генетика, микробиология и вирусология.* — 1989. — № 6. — С. 45–46.
7. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // *Ендокринологія.* — 2003. — Т. 8, № 1. — С. 142–145.
8. Fatty liver as a consequence and cause of insulin resistance: Lessons from type 2 diabetic liver / T. Takamura, H. Misu, T. Ota, S. Kaneko // *Endocrine Journal.* — 2012. — Vol. 59, N 9. — P. 745–763.
9. Dumas M.-E. Metabolic phenotyping and systems biology approaches to understanding metabolic syndrome and fatty liver disease / M.-E. Dumas, J. Kinross, J. K. Nicholson // *Gastroenterology.* — 2014. — Vol. 46. — P. 46–62.
10. Saisho Y. β -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes / Y. Saisho // *World J. Diabetes.* — 2015. — Vol. 6, N 1. — P. 109–124.
11. β -cell failure in type 2 diabetes: a case of asking too much of too few? / S. Costes, R. Langen, T. Gurlo [et al.] // *Diabetes.* — 2013. — Vol. 62, N 2. — P. 327–335.



12. Sharma R. B. Lipotoxicity in the pancreatic beta cell: not just survival and function, but proliferation as well? / R. B. Sharma, L. C. Alonso // *Curr. Diab. Rep.* – 2014. – Vol. 14, N 6. – P. 492.

13. Cernea S. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications / S. Cernea, M. Dobreanu // *Biochem. Med. (Zagreb)*. – 2013. – Vol. 23, N 3. – P. 266–280.

14. Quan W. Role of pancreatic β -cell death and inflammation in diabetes / W. Quan, E. K. Jo, M. S. Lee // *Diabetes Obes. Metab.* – 2013. – Vol. 15, Suppl. 3. – P. 141–151.

15. Lee S. C. Apoptosis in the pathophysiology of diabetes mellitus / S. C. Lee, S. Pervaiz // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2007. – Vol. 39. – P. 497–504.

16. Agrawal N. K. Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options / N. K. Agrawal, S. Kant // *World J. Diabetes.* – 2014. – Vol. 5, N 5. – P. 697–710.

17. Montane J. Stress and the inflammatory process: a major cause of pancreatic cell death in type 2 diabetes / J. Montane, L. Cadavez, A. Novials // *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* – 2014. – Vol. 7. – P. 25–34.

18. Kitamura T. The role of FOXO1 in β -cell failure and type 2 diabetes mellitus / *Nat. Rev. Endocrinol.* – 2013. – Vol. 9, N 10. – P. 615–623.

REFERENCES

1. Lushnikov E.F., Abrosimov A.Yu. *Zagybel' klityny (apoptoz) [Cell death (apoptosis)]* Moscow, Meditsina, 2001. 189 p.

2. Guimaraes C.A., Linden R. Programmed cell deaths. Apoptosis and alternative deathstyles. *European journal of biochemistry* 2004; 271: 1638-1650.

3. Martin S.D., McGee S.L. The role of mitochondria in the aetiology of insulin resistance and type 2 diabetes. *Biochim. Biophys. Acta.* 2014; 1840 (4): 1303-1312.

4. Jurgonski A., Juskiewicz J., Zdunczyk Z. A high-fat diet differentially affects the gut metabolism and blood lipids of rats depending on the type of dietary fat and carbohydrate. *Nutrients* 2014; 6, 2: 616-626.

5. Damasceno D.C., Netto A.O., Iessi I.L. et al. Streptozotocin-induced diabetes models: pathophysiological mechanisms and fetal outcomes. *BioMed. Research International* 2014; 1-11.

6. Sokolov B.P., Dzhemelinskiy V.V. The selection of eukaryotic DNA using potassium acetate. *Molekulyarnaya genetika, mikrobiologiya i virusologiya* 1989; 6: 45-46.

7. General ethical principles of animal experimentation. *Endokrinologiya* 2003; 8, 1: 142-145.

8. Takamura T., Misu H., Ota T., Kaneko S. Fatty liver as a consequence and cause of insulin resistance: Lessons from type 2 diabetic liver. *Endocrine Journal* 2012; 59 (9): 745-763.

9. Dumas M.-E., Kinross J., Nicholson J.K. Metabolic phenotyping and systems biology approaches to understanding metabolic syndrome and fatty liver disease. *Gastroenterology* 2014; 46: 46-62.

10. Saisho Y. β -cell dysfunction: Its critical role in prevention and management of type 2 diabetes. *World J. Diabetes* 2015; 6 (1): 109-124.

11. Costes S., Langen R., Gurlo T., Matveyenko A.V., Butler P.C. β -cell failure in type 2 diabetes: a case of asking too much of too few? *Diabetes* 2013; 62 (2): 327-335.

12. Sharma R.B., Alonso L.C. Lipotoxicity in the pancreatic beta cell: not just survival and function, but proliferation as well? *Curr. Diab. Rep.* 2014; 14 (6): 492.

13. Cernea S., Dobreanu M. Diabetes and beta cell function: from mechanisms to evaluation and clinical implications. *Biochem. Med. (Zagreb)*. 2013; 23 (3): 266-280.

14. Quan W., Jo E.K., Lee M.S. Role of pancreatic β -cell death and inflammation in diabetes. *Diabetes Obes. Metab.* 2013; 15 (Suppl. 3): 141-151.

15. Lee S.C., Pervaiz S. Apoptosis in the pathophysiology of diabetes mellitus. *Int. J. Biochem. Cell Biol* 2007; 39: 497-504.

16. Agrawal N.K., Kant S. Targeting inflammation in diabetes: Newer therapeutic options. *World J. Diabetes* 2014; 5 (5): 697-710.

17. Montane J., Cadavez L., Novials A. Stress and the inflammatory process: a major cause of pancreatic cell death in type 2 diabetes. *Diabetes Metab. Syndr. Obes.* 2014; 7: 25-34.

18. Kitamura T. The role of FOXO1 in β -cell failure and type 2 diabetes mellitus. *Nat. Rev. Endocrinol.* 2013; 9 (10): 615-623.

Надійшла 5.02.2015

Рецензент проф. В. І. Величко

