

ВПЛИВ ПОЛІВІТАМІННОГО КОМПЛЕКСУ НА СТАН ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ ХОМ'ЯКІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ

Вступ. За умов метаболічного синдрому порушується функція підшлункової залози, тому важливими є панкреопротекторні властивості лікарських засобів, які використовують для лікування цього стану.

Мета дослідження – вивчити вплив полівітамінного комплексу (Aevit premium виробництва АТ “Київський вітамінний завод”), який широко використовують у клінічній практиці, на структуру тканини підшлункової залози сирійських хом'яків за умов експериментального метаболічного синдрому, індукованого кафе-дієтою.

Методи дослідження. Метаболічний синдром у сирійських золотавих хом'яків спричиняла кафе-дієта, складовою якої була суміш з промислово оброблених харчових продуктів із вмістом жирів не менше 40 %. Приготовлену суміш давали тваринам з надлишком упродовж 7 тижнів (49 днів). Питну воду було замінено на 10 % розчин фруктози. Досліджуваний полівітамінний комплекс (у дозі 25,8 мг/кг) та препарати порівняння – метформін (у дозі 60,0 мг/кг) і вітамін Е (у дозі 100,0 мг/кг) застосовували, починаючи з 5-го тижня моделювання метаболічного синдрому, протягом 3 тижнів (21 день). Мікропрепарати підшлункової залози виготовляли за загальноприйнятими гістологічними методиками. Переглядали мікропрепарати під світловим мікроскопом Granit L 30 (03), фотографували мікроскопічні зображення цифровою відеокамерою Granit DCM 310, обробляли фотознімки на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Tour View.

Результати й обговорення. Після споживання впродовж 7 тижнів кафе-дієти у підшлунковій залозі сирійських хом'яків виявлено певні ознаки виснаженості інсулярного апарату: зниження “якості” частини бета-клітин у панкреатичних острівцях, зменшення чисельності цих клітин, збільшення відносної частки дуже дрібних та дрібних і зменшення частки середніх панкреатичних острівців. Під впливом полівітамінного комплексу чисельність панкреатичних острівців, відсотковий розподіл їх за класами показово перевищували аналогічні показники у тварин контрольної патології і практично відповідали інтактному контролю.

Висновки. Досліджуваний полівітамінний комплекс сприяє зменшенню напруження інсуліноцитів та панкреатитів підшлункової залози у сирійських хом'яків з моделлю метаболічного синдрому. Встановлено, що за виразністю коригувального впливу на стан підшлункової залози хом'яків із метаболічним синдромом полівітамінний комплекс не поступається препаратам порівняння – вітаміну Е і метформіну.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: експериментальний метаболічний синдром; підшлункова залоза; полівітамінний комплекс; хом'яки.

ВСТУП. Метаболічний синдром (МС) є сукупністю метаболічних порушень, які пов'язані з вісцеральним ожирінням [1]. Ці розлади включають резистентність до інсуліну, гіпертензію, гіперглікемію, дисліпідемію (низький рівень холестерину ліпопротеїнів високої щільності, гіпертригліцеридемія) і центральне ожиріння [2]. Захворювання діагностують за наявності трьох із п'яти вищезазначених метаболічних порушень [1, 2]. В осіб із МС часто виявляють патологію різних органів. Основними об'єктами ушкодження при цьому синдромі є серцево-судинна система, печінка та підшлункова залоза. Наявні

метаболічні зміни (ожиріння, атерогенна дисліпідемія) сприяють порушенню ендо- й екзокринної функцій підшлункової залози [2–4]. Вважають, що клініко-функціональний стан підшлункової залози при тяжкому перебізі МС являє собою дисметаболічну панкреатопатію (стеатоз, ліпогенний панкреатит, неалкогольна жирова хвороба підшлункової залози), яка полягає у дифузному розвитку жирової тканини в усіх органах організму і поєднується із запаленням на тлі ожиріння [5–7]. Тому за умов МС важливо відновлювати стан підшлункової залози для запобігання змінам, які сприяють розвитку та ускладненню його проявів.

© Н. Ю. Духніч, К. О. Калько, О. Я. Міщенко, 2023.

Важливим напрямком лікування МС і порушень стану підшлункової залози є підвищення чутливості тканин організму до інсуліну, що надає можливість фізіологічно нормалізувати обмін речовин в організмі пацієнтів [1]. У зв'язку з цим, важливими лікарськими засобами при лікуванні МС повинні бути препарати, яким властива панкреопротекторна дія та які впливають на обмін речовин і сприяють нормалізації порушеного ліпідного та вуглеводного обміну. Дискутабельним на сьогодні є питання щодо застосування вітамінів, вітаміноподібних речовин, макро- і мікроелементів хворими з МС та ушкодженням підшлункової залози [8].

Мета дослідження – вивчити вплив полівітамінного комплексу (Aevit premium виробництва АТ “Київський вітамінний завод”), який широко використовують у клінічній практиці, на структуру тканини підшлункової залози сирійських хом'яків за умов експериментального метаболічного синдрому, індукованого кафе-дієтою.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Під час дослідження використано полівітамінний комплекс (ПВК) (Aevit premium виробництва АТ “Київський вітамінний завод”) такого складу: етилові ефіри омега-3 кислот – 280 мг; вітамін Е – 65 мг; коензим Q10 – 30 мг; цинк (у складі цинку оксиду) – 15 мг; вітамін А – 1765 мкг; біотин – 150 мкг; селен (у складі натрію селеніту) – 100 мг; допоміжні речовини [9]. Вплив ПВК на структуру тканини підшлункової залози хом'яків за умов експериментального метаболічного синдрому вивчали на базі Навчально-наукового інституту прикладної фармації Національного фармацевтичного університету, атестованого Державним експертним центром МОЗ України. Під час експерименту тварин утримували в стандартних умовах віварію з природним світловим режимом “день – ніч” і вільним доступом до води та корму. Всі маніпуляції проводили відповідно до положень Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [10].

Експериментальну модель МС (ЕМС) у хом'яків було індуковано кафе-дієтою, яка імітувала моделі проблемного харчування сучасної людини, складалася зі смачних промислово оброблених харчових продуктів, призначених для споживання людиною, та враховувала різноманітність, новизну і вторинні властивості їжі, такі, як запах та консистенція [11]. Згідно з даними літератури [12], найбільш прийнятна кафе-дієта, за допомогою якої відтворили модель МС у хом'яків, містила 40 % жирів. З огляду на вищенаведене, складовими харчової суміші кафе-дієти, яку використали в експерименті, були:

печиво “Крекер”, “Пряжене молоко” (або інші види висококалорійного печива), картопляні чіпси – 45 %; маргарин вершковий (джерело жирів) – 40 %; гуляш соєвий Oregano (джерело білка) – 10 %; овочі (огірки, капуста тощо) – 5 %. Приготовлену суміш давали тваринам з надлишком упродовж 7 тижнів (49 днів). Питну воду замінили на 10 % розчин фруктози.

Золотавих хом'яків було стратифіковано за віком, масою тіла ((150±15) г) та рандомізовано на 5 дослідних груп по 6 тварин у кожній: 1-ша – хом'яки інтактного контролю (ІК), які споживали стандартний збалансований за білками, жирами, вуглеводами, вітамінами, макро- та мікроелементами харчовий раціон; 2-га – хом'яки контрольної патології (КП), яким відтворювали ЕМС (описано вище); 3-тя – хом'яки з ЕМС, яким внутрішньошлунково вводили ПВК у дозі 25,8 мг/кг, яку встановили як умовно-ефективну на моделі інсулінорезистентності у щурів [13, 14]; 4-та – хом'яки з ЕМС, яким внутрішньошлунково вводили препарат порівняння – вітамін Е (розчин олійний 10 %, 20 мл, виробництва АТ “ЛЕКХІМ”, Україна [15]) в дозі 100 мг/кг, яку використовують в експерименті та яка є ефективною на ЕМС [16]; 5-та – хом'яки з ЕМС, яким внутрішньошлунково вводили препарат порівняння – метформін (“Сіофор”, таблетки, 500 мг, № 60, виробництва “Берлін-Хемі”, Німеччина [17]) в дозі 60 мг/кг, яку розраховували за допомогою коефіцієнта видової чутливості [18] з добової дози для людини. Досліджуваний ПВК та препарати порівняння застосовували, починаючи з 5-го тижня моделювання МС, протягом 3 тижнів (21 день), тобто у лікувальному режимі.

Виводили хом'яків усіх груп з експерименту та вилучали зразки підшлункової залози для подальшого світлооптичного дослідження на 2-й день після останнього введення досліджуваних речовин. Отриманий тканинний матеріал фіксували в 10 % розчині формаліну, зневоднювали у спиртах зростаючої міцності, заливали у парафін. Парафінові блоки зі зразками печінки різали на санному мікромомі МС-2, зрізи монтували на предметне скло, фарбували гематоксиліном-еозином [19, 20]. На зрізах підшлункової залози проводили морфометричні виміри: визначали загальну кількість панкреатичних островців у мікропрепараті, поділяли їх на класи залежно від кількості клітин: I клас – 5–16 клітин (дуже дрібні); II клас – 6–30 клітин (дрібні); III клас – 31–60 клітин (середні); IV клас – 61–100 клітин (великі); V клас – понад 100 клітин (гігантські) [21], підраховували відсоткову частку кожної категорії панкреатичних островців. Усі отримані цифрові дані обробляли методами варіаційної статистики [22]. Переглядали мікро-

препарати під світловим мікроскопом Granum L 30 (03), фотографували мікроскопічні зображення цифровою відеокамерою Granum DCM 310, обробляли фотознімки на комп'ютері Pentium 2,4GHz за допомогою програми Toup View.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Підшлункова залоза інтактних сирійських хом'яків складалася з 2 відділів: екзокринного та ендокринного. Екзокринна складова залозистої тканини мала класичну будову. Часточки невеликі за розміром, сполучнотканинні перетинки між ними виражені помірно. Міжчасточкові та внутрішньочасточкові вивідні протоки розширені, часто в них було видно згущений секрет. Ацинуси залозок розташовані з високою щільністю, вистелені клітинами з типовим розподілом цитоплазми на базофільну (містить ядро) й еозинофільну (містить гранули зимогену) зони, співвідношення яких приблизно коливалось у межах 1:1–1:1,5. Практично у всіх тварин спостерігали помірні ознаки ліпоматозу – заміщення жировою тканиною екзокринної паренхіми. Ендокринна складова підшлункової залози представлена панкреатичними острівцями переважно овальної форми, які не завжди достатньо чітко відокремлені від ацинарної тканини. Чисельність панкреатичних острівців становила в середньому 23,8 одиниці на мікропрепарат. Дуже дрібних панкреатичних острівців (I класу) було 4,97 %, дрібних (II класу) – 27,6 %, середніх (III класу) – 60,6 %, великих (IV класу) – 5,9 %. Гігантські панкреатичні острівці (V класу) становили 0,84 %

і визначалися не у всіх мікропрепаратах (рис. 1). Панкреатичні острівці були рівномірно заповнені клітинами, ядра яких достатньо чітко розрізнялися за інтенсивністю забарвлення (рис. 2). За даними літератури, бета-клітини панкреатичних острівців хом'яків містять темні доволі великі ядра, альфа-клітини – бліді трохи менші за розміром, ніж у бета-клітин, ядра. Чисельність бета-клітин у панкреатичних острівцях менша порівняно з альфа-клітинами. Чітка топографія клітин з різними за забарвленням ядрами в панкреатичних острівцях хом'яків відсутня, для них характерне більш хаотичне розташування в острівці [23].

Навантаження хом'яків кафе-дієтою впродовж 7 тижнів призвело до певних змін в ендокринному апараті підшлункової залози. Загальна кількість панкреатичних острівців на мікропрепаратах зменшилася до 18,4 одиниці (на 22,7 %). Виразно збільшилася відсоткова частка панкреатичних острівців I і II класів – у середньому в 1,6 раза (з переважанням дуже дрібних острівців). Частка панкреатичних острівців III класу, навпаки, зменшилася на 24,7 %, а IV класу – в 2,8 раза (див. рис. 1).

На світлооптичному рівні в деяких панкреатичних острівцях простежено різні ділянки спустошеності клітин, спостерігали зменшення наявності клітин з темними ядрами (бета-клітин), гіпертрофію частини таких ядер, появу деструкційно змінених ядер (пікноз, каріолізис різного ступеня вираження), вакуолізацію цитоплазми. Відмічали також деяке “нівелювання”

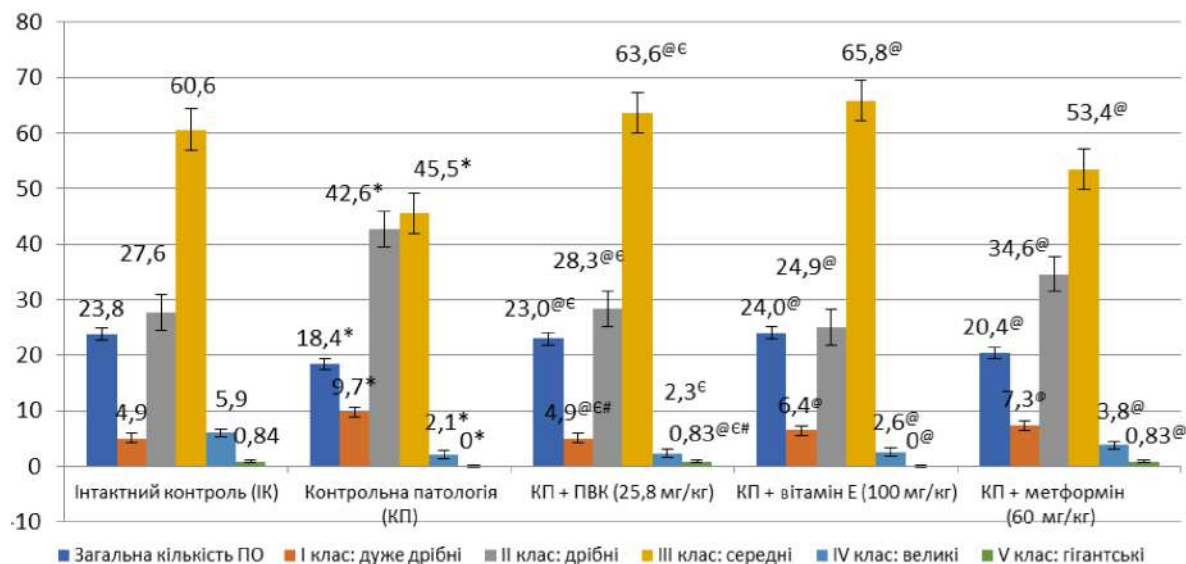


Рис. 1. Відсоткова частка (%) панкреатичних острівців залежно від їх класу.

Примітки:

1. * – достовірно щодо тварин інтактного контролю (ІК), $p < 0,05$; @ – достовірно щодо тварин контрольної патології (КП), $p < 0,05$; € – достовірно щодо тварин, лікованих метформіном, $p < 0,05$; # – достовірно щодо тварин, лікованих вітаміном Е, $p < 0,05$.

2. ПО – панкреатичні острівці.

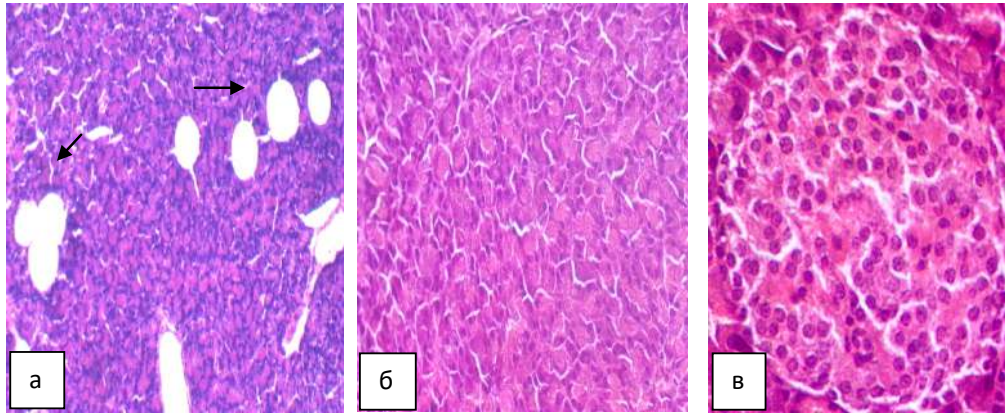


Рис. 2. Підшлункова залоза інтактних сирійських хом'яків: а – помірні ознаки ліпоматозу – осередки жирової тканини в екзокринній паренхімі ($\times 100$); б – екзокринна паренхіма представлена численними щільно розташованими ацинусами, ацинарні клітини з типовим розподіленням цитоплазми на різні за забарвленістю зони ($\times 200$); в – панкреатичний острівцеві рівномірно заповнений клітинами, ядра яких помірно різняться за величиною та ступенем забарвленості ($\times 250$). Гематоксилін-еозин.

диференційних відмінностей між ядрами ендокриноцитів (рис. 3). Такі зміни інсулярного апарату свідчили про певну його виснаженість.

У більшості сирійських хом'яків групи КП в екзокринній складовій залозистої паренхіми виявлено ознаки ліпоматозу різного ступеня вираження. У частини тварин ядра деяких ацинарних клітин були гіпертрофованими, цитоплазма була вакуолізованою. Місцями в панкреатитах ацинусів збільшена еозинофільна зона цитоплазми. Іноді простежувалися дрібні ділянки паренхіми, які містили клітини із цілком базифільною цитоплазмою, рисунок ацинусів при цьому не визначався. В одного хом'яка виявлено ознаки розвинутого склерозу паренхіми (рис. 4).

Після введення препарату порівняння – вітаміну Е на тлі кафе-дієти в частини тварин простежувались ознаки ліпоматозу, за виразністю зіставні з КП. Водночас стан практично всіх панкреатичних острівців на світлооптичному

рівні покращився. Насиченість панкреатичних острівців клітинами виразна, розподіл їх у різних зонах острівців рівномірний. Достатньо чітко диференціювання клітин за станом ядер, хоча на погляд більш представлені клітини зі світлими ядрами. Майже не проглядалися збільшені та деструктивні ядра. В екзокринній паренхімі рисунок ацинусів був чітким, розподіл цитоплазми панкреатитів на еозинофільну та базифільну зони в основному відповідав нормальному. Менш виразні прояви гіпертрофії ядер панкреатитів, ознаки вакуолізації цитоплазми клітин відсутні (рис. 5). Морфометричні виміри показали, що у зрізах органа на мікропрепаратах збільшилася загальна чисельність панкреатичних острівців, практично досягаючи рівня ІК, майже відновився відсотковий розподіл острівців за класами (див. рис. 1).

Після лікування тварин із МС препаратом порівняння – метформіном морфологічні

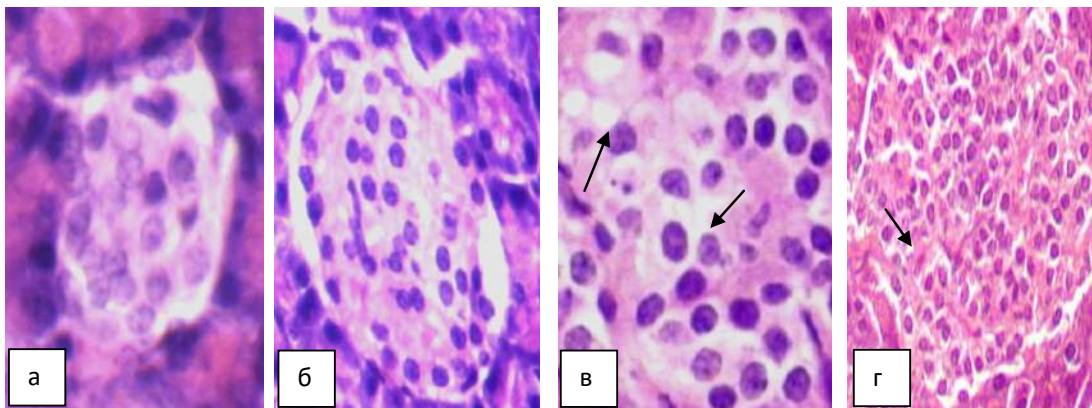


Рис. 3. Підшлункова залоза сирійських хом'яків, які отримували кафе-дієту: а – виразне зменшення клітин з темними ядрами в панкреатичному острівці, пізно частини темних ядер ($\times 400$); б – ділянки спустошеності клітин у панкреатичному острівці ($\times 400$); в – вакуолізація цитоплазми клітин ($\times 400$); г – деструкція частини ядер, певне "нівелювання" диференційних відмінностей між ядрами ендокриноцитів ($\times 250$). Гематоксилін-еозин.

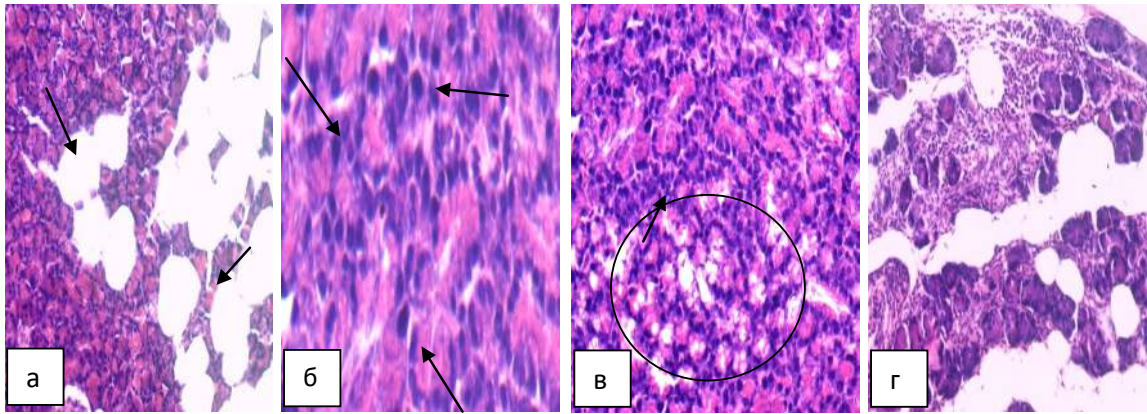


Рис. 4. Підшлункова залоза сирійських хом'яків, які отримували кафе-дієту: а – ліпоматоз (заміщення паренхіми жировою тканиною, $\times 100$); б – гіпертрофія частини ядер панкреатитів ($\times 400$); в – вакуолізація цитоплазми клітин ($\times 250$); г – склероз паренхіми ($\times 200$). Гематоксилін-еозин.

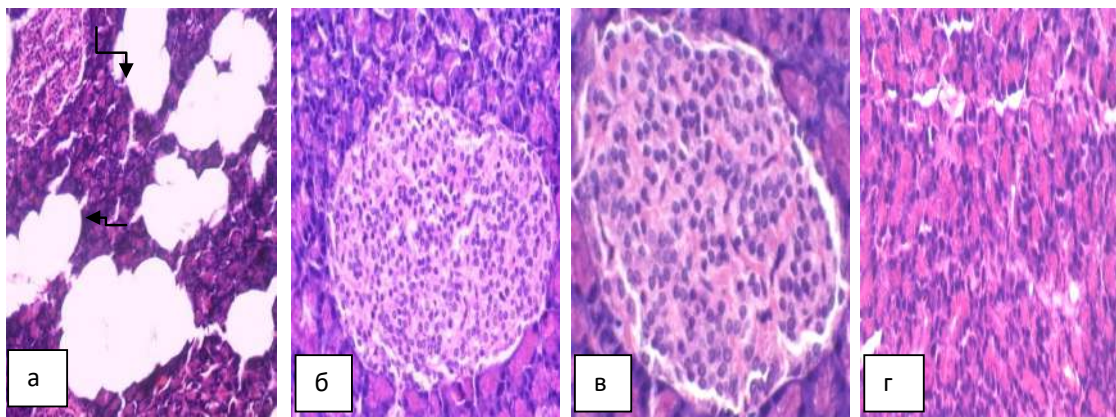


Рис. 5. Підшлункова залоза сирійських хом'яків, яким на тлі кафе-дієти внутрішньошлунково вводили вітамін Е в дозі 100 мг/кг: а – виразний ліпоматоз ($\times 100$); б – достатня насиченість панкреатичного острівця клітинами ($\times 200$); в – практично відсутність деструктивних та гіпертрофованих ядер, більша насиченість панкреатичного острівця клітинами зі світлими ядрами ($\times 250$); г – помірна гіпертрофія ядер панкреатитів ($\times 200$). Гематоксилін-еозин.

характеристики інкреторного апарату хом'яків покращувалися порівняно з КП. Значна частина панкреатичних острівців була виразно більш рівномірно заповнена клітинами. В острівцях різних класів видно наявність численних клітин з темними ядрами, навіть в острівцях з вогнищевою спустошеністю клітин. В острівцях кількість деструктивно змінених ядер була зменшеною. В екзокринній паренхімі залозистої тканини виразність ліпоматозу варіювала у різних тварин. Помітних змін у стані ацинусів не помічено (рис. 6).

За даними морфометрії, загальна кількість панкреатичних острівців на зрізах становила 20,4 одиниці. Частка острівців I і II класів зменшилася в середньому на 17,3 % порівняно з КП. Більш ніж на 17 % збільшилася частка острівців III класу, а також суттєво зросла кількість острівців IV класу (див. рис. 1).

Уведення на тлі кафе-дієти ПВК помітно покращило гістоархітектуру панкреатичних

острівців більшості хом'яків. Панкреатичні острівці різного класу були густо насичені клітинами, серед яких багато клітин з темними ядрами. Морфологічний стан клітин свідчив про їх нормальний функціональний стан. Лише в одного хом'яка частина панкреатичних острівців була з ознаками вогнищевої спустошеності клітин, вакуолізації клітин, деструкції частини ядер (рис. 7).

Показники морфометрії підтвердили позитивний вплив ПВК на інкреторний апарат хом'яків. Чисельність панкреатичних острівців, відсотковий розподіл їх за класами достовірно ($p < 0,05$) перевищували аналогічні показники у тварин КП і майже відповідали ІК (див. рис. 1).

В екзокринній паренхімі ознаки ліпоматозу в різних тварин групи варіювали, проте не перевищували за виразністю аналогічних ознак в інтактних тварин. Ацинарний рисунок збережено. Відмічено гіпертрофію ядер панкреатитів у частини ацинусів (рис. 8).

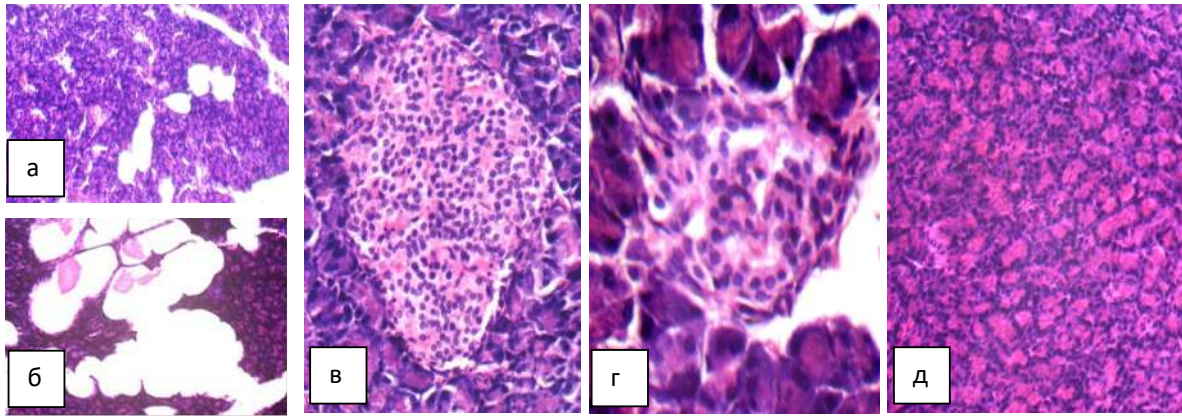


Рис. 6. Підшлункова залоза сирійських хом'яків, яким на тлі кафе-дієти внутрішньошлунково вводили метформін у дозі 60 мг/кг: а, б – різні за виразністю ознаки ліпоматозу ($\times 100$); в – виразна насиченість панкреатичного острівця клітинами, серед яких багато клітин з темними ядрами, помітне зниження кількості деструктивних ядер ($\times 200$); г – наявність достатньої кількості клітин з темними ядрами, незважаючи на певні ознаки спустошеності острівця ($\times 250$); д – нормальний стан ацинусів ($\times 100$). Гематоксилін-еозин.

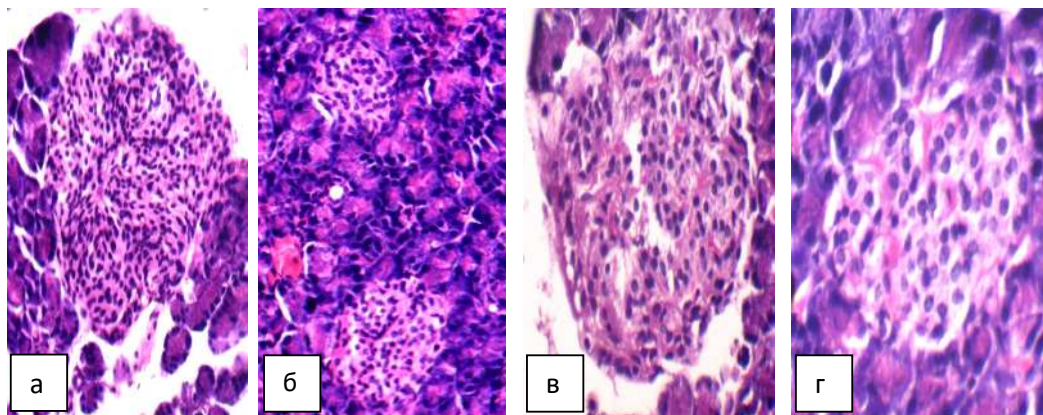


Рис. 7. Підшлункова залоза сирійських хом'яків, яким на тлі кафе-дієти внутрішньошлунково вводили полівітамінний комплекс у дозі 25,8 мг/кг: а, б – панкреатичні острівці різного класу, насичені рівномірно розташованими клітинами ($\times 200$); в, г – незначної виразності спустошеність клітин, вакуолізація частини клітин, деструкція деяких ядер ($\times 250$). Гематоксилін-еозин.

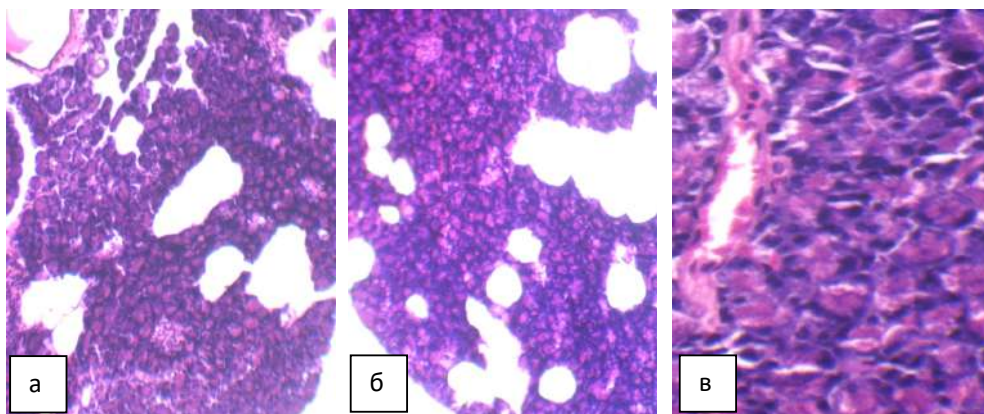


Рис. 8. Підшлункова залоза сирійських хом'яків, яким на тлі кафе-дієти внутрішньошлунково вводили полівітамінний комплекс у дозі 25,8 мг/кг: а, б – варіабельні за виразністю ознаки ліпоматозу ($\times 100$); в – гіпертрофія ядер частини панкреатитів ($\times 250$). Гематоксилін-еозин.

Таким чином, після споживання протягом 7 тижнів кафе-дієти у підшлунковій залозі сирійських хом'яків було виявлено певні ознаки вис-

наженості інсулярного апарату підшлункової залози, про що свідчили, по-перше, зниження "якості" частини бета-клітин у панкреатичних

острівцях, зменшення чисельності цих клітин, по-друге – збільшення відносної частки дуже дрібних і дрібних та зменшення частки середніх панкреатичних острівців.

За даними літератури [24], ці ознаки є наслідком функціонування панкреатичних бета-клітин у посиленому режимі гіперсекреції ними інсуліну (для інактивації підвищеного рівня цукру в крові, викликаного введенням значної кількості вуглеводів і жирів) та виснаження, що призводить до їх загибелі. Внаслідок цього зменшується загальна чисельність їх популяції. Морфологічно це проявляється гіпертрофією, дистрофією клітин, різного ступеня спустошеністю панкреатичних острівців. Збільшення відносної частки острівців I і II класів та зменшення кількості острівців III класу мають компенсаторний характер, цим орган намагається відновити сумарну кількість “працюючих” бета-клітин [24]. В екзокринній паренхімі залозистої тканини аліментарне перевантаження жирів і вуглеводів при відносному дефіциті білка призводить до функціональних змін частини панкреатитів (зміна розміру еозинофільної та базифільної зон цитоплазми, вакуолізація цитоплазми клітин, гіпертрофія ядер), що також є морфологічним проявом певних пристосувальних реакцій органа [23].

Досліджуваний ПВК сприяє зменшенню напруження інсуліноцитів та панкреатитів. Встановлено позитивний вплив ПВК на структуру тканини печінки хом'яків за умов ЕМС, імовірно, зумовлений фармакологічними властивостями складових цього комплексу: етилових ефірів омега-3 кислот, вітаміну Е, коензиму Q10, цинку, вітаміну А, біотину, селену. Так, зокрема, відзна-

чено здатність етилових ефірів омега-3 кислот включатися в модуляцію ліпідного обміну, регуляцію адипокінів, полегшувати перебіг запалення жирової тканини та сприяти адипогенезу зі змінами епігенетичних механізмів [25–27]. Показано, що вітамін Е проявляє антиоксидантну дію та пригнічує активність ензиму, який бере участь у синтезі холестерину [28]. Коензим Q10, цинк, вітамін А, біотин і селен опосередковано впливають на регуляцію ліпідного обміну за рахунок реалізації прямої та непрямой антиоксидантної дії, здатності пригнічувати субхронічний запальний процес в організмі [29–31].

За виразністю коригувального впливу на стан підшлункової залози хом'яків із МС полівітамінний комплекс не поступається препаратам порівняння – вітаміну Е і метформіну.

ВИСНОВКИ. 1. У хом'яків з моделлю метаболічного синдрому, викликаного споживанням кафе-дієти з вмістом жирів понад 40 % та із заміною питної води на 10 % розчин фруктози, гістологічно встановлено ознаки виснаженості інсулярного апарату підшлункової залози: зниження “якості” частини бета-клітин у панкреатичних острівцях, зменшення чисельності цих клітин, збільшення відносної частки дуже дрібних і дрібних та зменшення частки середніх панкреатичних острівців.

2. Досліджуваний полівітамінний комплекс сприяє зменшенню напруження інсуліноцитів та панкреатитів.

3. За виразністю коригувального впливу на стан підшлункової залози хом'яків із МС полівітамінний комплекс не поступається препаратам порівняння – вітаміну Е і метформіну.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021 / G. Fahed, L. Aoun, M. Bou Zerdan [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2022. – **23**. – P. 786.
2. Non-alcoholic fatty pancreatic disease: A review of literature / H. Tariq, S. Nayudu, S. Akella [et al.] // *Gastroenterol. Res.* – 2016. – **9**. – P. 87–91.
3. Metabolic syndrome and associated diseases: from the bench to the clinic / D. L. Mendrick, A. M. Diehl, L. S. Topor [et al.] // *Toxicological Sciences.* – 2018. – **162**, Issue 1. – P. 36–42.
4. Molecular aspects of pancreatic β -cell dysfunction: Oxidative stress, microRNA, and long noncoding RNA / M. J. Saeedi Borujeni, E. Esfandiary, A. Baradaran [et al.] // *J. Cell Physiol.* – 2019. – **234** (6). – P. 8411–8425. DOI: 10.1002/jcp.27755.
5. Fatty acid-induced lipotoxicity in pancreatic beta-cells during development of type 2 diabetes / Y. S. Oh, G. D. Bae, D. J. Baek [et al.] // *Front. Endocrinol.* – 2018. – **9**. – P. 384.
6. Hong S. W. Targets for rescue from fatty acid-induced lipotoxicity in pancreatic beta cells / S. W. Hong, W. Y. Lee // *Cardiovasc. Prev. Pharmacother.* – 2022. – **4** (2). – P. 57–62.
7. Dysfunction of persisting β cells is a key feature of early type 2 diabetes pathogenesis / C. M. Cohrs, J. K. Panzer, D. M. Drotar [et al.] // *Cell Rep.* – 2020. – **31** (1). – P. 107469.
8. Kern H. J. Role of nutrients in metabolic syndrome: a 2017 update / H. J. Kern, S. H. Mitmesser // *Nutrition and Dietary Supplements.* – 2018. – Vol. 10. – P. 13–26.
9. АЕвіт преміум (Aevit premium) : інструкція для медичного застосування [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://compendium.com.ua/info/350158/aevit-premium/>.

10. European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes: European Treaty Series No. 123: Text amended according to the provisions of the Protocol (ETS No. 170), as of its entry into force, on 2 December 2005. Strasbourg, 1986. 48 p.
11. Lalanza J. F. The cafeteria diet: A standardized protocol and its effects on behavior / J. F. Lalanza, E. M. S. Snoeren // *Neurosci. Biobehav. Rev.* – 2021. – **122**. – P. 92–119.
12. A hamster model of diet-induced obesity for preclinical evaluation of anti-obesity, anti-diabetic and lipid modulating agents / L. S. Dalbøge, P. J. Pedersen, G. Hansen [et al.] // *PLoS One.* – 2015. – **10** (8). – P. e0135634.
13. The effect of a complex pharmaceutical composition at lipid metabolism and liver status of rats under conditions of experimental metabolic syndrome / O. Ya. Mishchenko, N. Yu. Dukhnich, K. O. Kalko [et al.] // *Pharmacologyonline.* – 2021. – **3**. – P. 1705–1716.
14. Effect of complex pharmaceutical composition at the histostucture of the pancreas under the conditions of experimental metabolic syndrome in rats / N. Yu. Dukhnich, O. Ya. Mishchenko, K. O. Kalko [et al.] // *Pharmacologyonline.* – 2021. – **2**. – P. 1192–1202.
15. Альфа-токоферолу ацетат (вітамін Е) : інструкція для медичного застосування [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://compendium.com.ua/dec/271688/>.
16. Effects of liraglutide and vitamin e in fructose-induced metabolic syndrome in rats / A. Geddawy, M. Hussian, M. Y. Kamel [et al.] // *Pharmacology.* – 2017. – **99** (1–2). – P. 48–56. DOI: 10.1159/000449429.
17. Сіюфор : інструкція для медичного застосування [Електронний ресурс]. – Режим доступу : <https://mozdocs.kiev.ua/lixiview.php?id=38861>.
18. Рыболовлев Ю. Р. Прогностическая оценка безопасности веществ для человека по константам их биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Д. П. Сидяров, Н. И. Афонин // *Токсикологические аспекты безопасности готовых лекарственных форм : тез. докл. науч. конф. (Москва, 16–18 декаб. 1981 г.)*. – М., 1981. – С. 9–10.
19. Меркулов Г. А. Курс патологистологической техники / Г. А. Меркулов. – М. : Медицина, Ленингр. отд-ние, 1969. – 424 с.
20. Пирс Э. Гистохимия / Э. Пирс. – М. : Иностранная литература, 1962. – 967 с.
21. Можейко Л. А. Сравнительное изучение структурно-функциональных изменений панкреатических островков при экспериментальном сахарном диабете / Л. А. Можейко, Н. К. Соколов // *Журн. Гродненского государственного медицинского университета*. – 2014. – № 2. – С. 89–92.
22. Халафян А. А. STATISTICA 6. Статистический анализ данных : учебник / А. А. Халафян. – 3-е изд. – М. : ООО “Бином-Пресс”, 2007. – 512 с.
23. Нестерок Ю. А. Морфологическое исследование триады органов – печень, поджелудочная железа и двенадцатиперстная кишка – при экспериментальном описторхозе : автореф. дисс. на соискание учен. степени канд. биол. наук / Ю. А. Нестерок. – М., 2013. – 24 с.
24. Рушак В. В. Зміни інсуліну в підшлунковій залозі морських свинок при метаболічному синдромі / В. В. Рушак, М. О. Чащик // *Фізіол. журн.* – 2014. – **60**, № 2. – С. 45–50.
25. Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update / K. Albracht-Schulte, N. S. Kalupahana, L. Ramalingam [et al.] // *J. Nutr. Biochem.* – 2018. – **58**. – P. 1–16. DOI: 10.1016/j.jnutbio.2018.02.012.
26. Kawada T. Omega-3 polyunsaturated fatty acids and metabolic syndrome / T. Kawada // *Clin. Nutr.* – 2020. – **39** (7). – P. 2319.
27. Anti-inflammatory effects of omega 3 and omega 6 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease and metabolic syndrome / E. Tortosa-Caparrós, D. Navas-Carrillo, F. Marín, E. Orenes-Piñero // *Crit. Rev Food Sci. Nutr.* – 2017. – **2**. – P. 3421–3429.
28. Effects of liraglutide and vitamin E in fructose-induced metabolic syndrome in rats / A. Geddawy, M. Hussian, M. Y. Kamel [et al.] // *Pharmacology.* – 2017. – **99** (1–2). – P. 48–56. DOI: 10.1159/000449429.
29. Coenzyme Q10 in cardiovascular and metabolic diseases: current state of the problem / V. I. Zozina, S. Covantev, O. A. Goroshko [et al.] // *Curr. Cardiol. Rev.* – 2018. – **14** (3). – P. 164–174.
30. Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes / X. Miao, W. Sun, Y. Fu [et al.] // *Front. Med.* – 2013. – **7** (1). – P. 31–52.
31. Protective effect of supplementation with biotin against high-fructose-induced metabolic syndrome in rats / A. Aguilera-Mendez, M. G. Hernández-Equihua, A. C. Rueda-Rocha [et al.] // *Nutr. Res.* – 2018. – **57**. – P. 86–96.

REFERENCES

1. Fahed, G., Aoun, L., Bou Zerdan, M. (2022). Metabolic syndrome: updates on pathophysiology and management in 2021. *Int. J. Mol. Sci.*, 23, 786.
2. Tariq, H., Nayudu, S., Akella, S. (2016). Non-alcoholic fatty pancreatic disease: A review of literature. *Gastroenterol. Res.*, 9, 87-91.
3. Mendrick, D. L., Diehl, A. M., Topor, L. S. (2018). Metabolic syndrome and associated diseases: from the bench to the clinic. *Toxicological Sciences*, 162, (1), 36-42.
4. Saeedi Borujeni, M. J., Esfandiary, E., Baradaran, A. (2019). Molecular aspects of pancreatic β -cell dysfunction: Oxidative stress, microRNA, and long noncoding RNA. *J. Cell Physiol.*, 234 (6), 8411-8425.
5. Oh, Y.S., Bae, G.D., Baek, D.J. (2018). Fatty acid-induced lipotoxicity in pancreatic beta-cells during development of type 2 diabetes. *Front. Endocrinol.*, 9, 384.
6. Hong, S.W., Lee, W.Y. (2022). Targets for rescue from fatty acid-induced lipotoxicity in pancreatic beta cells. *Cardiovasc. Prev. Pharmacother.*, 4 (2), 57-62.
7. Cohrs, C.M., Panzer, J.K., Drotar, D.M. Dysfunction of persisting β cells is a key feature of early type 2 diabetes pathogenesis. *Cell Rep*, 31 (1), 107469.

8. Kern, H.J., Mitmesser, S.H. (2018). Role of nutrients in metabolic syndrome: a 2017 update. *Nutrition and Dietary Supplements*, 10, 13-26.
9. Aevit Premium (Aevit Premium): instructions for medical use. [Electronic resource. Access mode: <https://compendium.com.ua/info/350158/aevit-premium/> [in Ukrainian].
10. *European convention for the protection of vertebrate animals used for the experimental and other scientific purposes: European Treaty Series No. 123*. Text amended according to the provisions of the Protocol (ETS No. 170), as of its entry into force, on 2 December 2005. Strasbourg, 1986.
11. Lalanza, J.F., Snoeren, E.M.S. (2021). The cafeteria diet: A standardized protocol and its effects on behavior. *Neurosci. Biobehav. Rev.*, 122, 92-119.
12. Dalbøge, L.S., Pedersen, P.J., Hansen, G. (2015). A hamster model of diet-induced obesity for preclinical evaluation of anti-obesity, anti-diabetic and lipid modulating agents. *PLoS One*, 10 (8), e0135634.
13. Mishchenko, O.Ya., Dukhnich, N.Yu., Kalko, K.O. (2021). The effect of a complex pharmaceutical composition at lipid metabolism and liver status of rats under conditions of experimental metabolic syndrome. *Pharmacologyonline*, 3, 1705-1716.
14. Dukhnich, N.Yu., Mishchenko, O.Ya., Kalko, K.O. (2021). Effect of complex pharmaceutical composition at the histostructure of the pancreas under the conditions of experimental metabolic syndrome in rats. *Pharmacologyonline*, 2, 1192-1202.
15. Alpha-tocopherol acetate (vitamin E) instructions for medical use [Electronic resource]. Access mode: <https://compendium.com.ua/dec/271688/> [in Ukrainian].
16. Geddawy, A., Hussian, M., Kamel, M.Y. (2017). Effects of liraglutide and vitamin E in fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Pharmacology*, 99 (1-2), 48-56.
17. Siofor: instructions for medical use [Electronic resource]. Access mode: <https://mozdocs.kiev.ua/liki/view.php?id=38861> [in Ukrainian].
18. Rybolovlev, Yu.R., Sidyarov, D.P., Afonin, N.I. (1981). *Prognostic assessment of the safety of substances for humans based on the constants of their biological activity*. Moscow [in Russian].
19. Merkulov, G.A. (1969). *Pathological histological technique course*. Moscow: Medicina, Leningr [in Russian].
20. Pirs E. *Histochemistry* (1962). Moscow: Inostr. Literatura [in Russian].
21. Mozhejko, L.A., Sokolov, N.K. (2014). Comparative study of structural and functional changes in pancreatic islets in experimental diabetes mellitus. *Journal of Grodno State Medical University*, 2, 89-92 [in Russian].
22. Halafyan, A.A. (2007). *STATISTICA 6. Statistical data analysis. 3rd ed. Textbook*. Moscow: OOO "Binom-Press" [in Russian].
23. Nesterok, Yu.A. (2013). Morphological study of the triad of organs – liver, pancreas and duodenum – in experimental opisthorchiasis. *Extended abstract of Candidate's thesis*. Moscow [in Russian].
24. Rushchak, V.V., Chashchuk, M.O. (2014). Insulin changes in the pancreas of guinea pigs with metabolic syndrome. *Physiological Journal*, 60 (2), 45-50 [in Ukrainian].
25. Albracht-Schulte, K., Kalupahana, N.S., Ramalingam L. et al. (2018). Omega-3 fatty acids in obesity and metabolic syndrome: a mechanistic update. *J. Nutr. Biochem.*, 58, 1-16.
26. Kawada, T. (2020). Omega-3 polyunsaturated fatty acids and metabolic syndrome. *Clin. Nutr.*, 39 (7), 2319.
27. Tortosa-Caparrós, E., Navas-Carrillo, D., Marín, F., Orenes-Piñero E. (2017). Anti-inflammatory effects of omega 3 and omega 6 polyunsaturated fatty acids in cardiovascular disease and metabolic syndrome. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.*, 2, 3421-3429.
28. Geddawy, A., Hussian, M., Kamel, M.Y. (2017). Effects of liraglutide and vitamin E in fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Pharmacology*, 99 (1-2), 48-56.
29. Zozina, V. I., Covantev. S., Goroshko. O. A. (2018). Coenzyme Q10 in cardiovascular and metabolic diseases: current state of the problem. *Curr. Cardiol. Rev.*, 14 (3), 164-174.
30. Miao, X., Sun, W., Fu, Y. (2013). Zinc homeostasis in the metabolic syndrome and diabetes. *Front. Med.*, 7 (1), 31-52.
31. Aguilera-Mendez, A., Hernández-Equihua, M.G., Rueda-Rocha, A.C. (2018). Protective effect of supplementation with biotin against high-fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Nutr. Res.*, 57, 86-96.

Отримано 25.07.2023

Адреса для листування: К. О. Калько, Інститут підвищення кваліфікації спеціалістів фармації Національного фармацевтичного університету, майдан Захисників України, 17, Харків, 61001, Україна, e-mail: ketrin27kalko@gmail.com.

N. Yu. Dukhnich, K. O. Kalko, O. Ya. Mishchenko
NATIONAL UNIVERSITY OF PHARMACY, KHARKIV

THE INFLUENCE OF A MULTIVITAMIN COMPLEX ON THE STATE OF PANCREAS OF HAMSTERS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL METABOLIC SYNDROME

Summary

Introduction. Under the conditions of metabolic syndrome (MS), there is a violation of the pancreas function, therefore, the pancreaprotective properties of drugs used for the treatment of MS are important.

The aim of the study – to investigate the effect of a multivitamin complex (MVC) (Aevit premium produced by JSC “Kyiv Vitamin Plant”) on the structure of the pancreas tissue of Syrian golden hamsters under the conditions of experimental MS induced by a cafe diet.

Research Methods. MS was caused by a cafe diet with a fat content 40 %. The prepared mixture was given to animals for 7 weeks (49 days). Drinking water was replaced with 10 % fructose solution. The studied MVC (25.8 mg/kg) and comparator drugs: metformin (60.0 mg/kg) and vitamin E (100 mg/kg) were applied starting from the 5th week of MS during 3 weeks (21 days). Pancreas micropreparations were prepared according to generally accepted histological methods. The microscopic preparations were viewed under a Granum L 30 (03) light microscope, microscopic images were photographed with a Granum DSM 310 digital video camera. The photographs were processed on a Pentium 2.4 GHz computer using the Toup View program.

Results and Discussion. After consumption of a cafe diet for 7 weeks in the hamsters pancreas, certain signs of the insular apparatus exhaustion were established: a decrease in the “quality” of beta cells, a decrease of cells amount; an increase in the relative proportion of very small and small and a decrease in the proportion of medium pancreatic islets. Under the influence of MVC, the number of pancreatic islets, their percentage distribution by classes significantly exceeded similar indicators in animals with control pathology and practically corresponded to the intact control.

Conclusions. The investigated MVC contributed to the reduction of the stress of insulinocytes and pancreaticocytes of the pancreas in Syrian hamsters with a model of metabolic syndrome. It was established that in terms of the expressiveness of the corrective effect on the condition of the pancreas of hamsters under the conditions of MC, PVC is not inferior to vitamin E and metformin.

KEY WORDS: experimental metabolic syndrome; pancreas; multivitamin complex (MVC); hamsters.