

NORMAL AND PATHOLOGICAL PHYSIOLOGY

МЕХАНІЗМИ МАКРО-, МІКРО- ТА УЛЬТРАМІКРОСКОПІЧНОЇ ПЕРЕБУДОВИ ОРГАНІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Савка І.І.

К.М.Н.

*Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького
м. Львів, Україна*

MECHANISMS OF MACRO-, MICRO- AND ULTRAMICROSCOPIC TRANSFORMATION OF BODIES IN DIABETES

Savka I.

Danylo Halytsky National Medical University of Lviv Lviv, Ukraine

DOI: [10.5281/zenodo.10100145](https://doi.org/10.5281/zenodo.10100145)

Анотація

Дослідження структурних змін органів і тканин за умов цукрового діабету є однією з актуальних проблем сучасної медицини. За даними ВООЗ, у всіх країнах світу кількість хворих цукровим діабетом перевищує 175 млн. За експертною оцінкою поширення цього захворювання до 2025 року становитиме близько 300 млн. людей. В Україні офіційно зареєстровано понад 1 млн. хворих на цукровий діабет. ВООЗ визнала дане захворювання неінфекційною епідемією. Різке зростання розповсюдженості цукрового діабету вимагає докладного вивчення даної проблеми.

Встановлено, що поширеність цукрового діабету зростає серед населення країн світу в залежності від регіону, рівня економічного розвитку країни, статі та віку. Так, за висновками IDF спостерігається тенденція найбільшого розповсюдження діабету серед урбанізованого (міського) працездатного населення країн, що розвиваються, у осіб віком 40–59 років приблизно однаково як чоловічої, так і жіночої статі. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2-го типу) – важке прогресуюче хронічне захворювання, яке представляє собою незалежний фактор ризику розвитку серцевої недостатності (СН) і серцевосудинних ускладнень. В ХХІ ст. неухильне зростання ЦД 2-го типу і частоти його серйозних наслідків викликає велику тривогу світової медичної спільноти.

Вибраний напрямок дослідження є частиною планової наукової роботи кафедри нормальної анатомії «Структура органів та їх кровоносного русла в онтогенезі, під дією лазерного опромінення та фармацевтичних засобів, при порушеннях кровопостачання, реконструктивних операціях та цукровому діабеті», номер державної реєстрації 0110U001854, яка виконується у Львівському національному медичному університеті імені Данила Галицького згідно з державним планом та програмою протягом 2009 – 2014 років.

Мета дослідження. Простежити динаміку макро-, та мікроструктурних змін органів при стрептозотонінуваному цукровому діабеті.

Abstract

The study of structural changes of organs and tissues in the context of diabetes is one of the urgent problems of modern medicine. According to WHO, in all countries of the world the number of patients with diabetes exceeds 175 million. According to an expert estimate of the spread of this disease by 2025 will make about 300 million people. More than 1 million people with diabetes have been officially registered in Ukraine. WHO has recognized the disease as a non-communicable epidemic. The dramatic increase in the prevalence of diabetes requires a detailed study of this problem.

It is established that the prevalence of diabetes increases among the population of the countries of the world depending on the region, the level of economic development of the country, gender and age. Thus, according to IDF findings, there is a tendency for the highest prevalence of diabetes among the urban (urban) able-bodied population of developing countries in persons between 40 and 59 years of age, approximately equal in both male and female. Type 2 diabetes (type 2 diabetes mellitus) is a severe progressive chronic disease that is an independent risk factor for heart failure (CH) and cardiovascular complications. In the XXI century the steady growth of type 2 diabetes and the frequency of its serious consequences is of great concern to the world medical community.

The article represents analysis of work of numerous researchers who studied statistical, clinical and morphological aspects of the impact of diabetes on cardiovascular system. Main morphogenetic, morphological and clinical aspects of complications of diabetes, pathologies of microcirculation of patients with diabetes were dedicated, what makes possible to predict and detect on the early stages vascular complications in diabetes and to perform effective prevention and treatment.

The chosen research area is part of the planned scientific work of the Department of Normal Anatomy "Structure of organs and their bloodstream in ontogeny, under the influence of laser irradiation and pharmaceuticals, with disorders of blood supply, reconstructive operations and diabetes mellitus, 0110U001854, Danylo Halytsky Medical University in accordance with the state plan and program for 2009-2014.

Ключові слова: яєчко, гемомікроциркуляторне русло, цукровий діабет.

Keywords: egg, hemomicrocirculatory bed, diabetes mellitus.

Вступ.

Цукровий діабет (ЦД) – захворювання, яке займає третє місце щодо безпосередніх причин смертності після серцево-судинних та онкологічних захворювань. Це одна з першочергових медичних і соціальних проблем у цілому світі, що зумовлено поширеністю та важкістю наслідків цієї хвороби. Ускладнення у хворих, які хворіють на ЦД розвиваються у 70 – 80%, а при тривалому протіканні у 100%. Через ускладнення цукрового діабету в світі кожні 30 секунд проводять ампутацію нижніх кінцівок. Вивчення поширення цукрового діабету в різних областях України засвідчило, що кількість хворих на цукровий діабет складає від 1,1% у західних регіонах до 1,9% у східних і центральних. Дане захворювання призводить до важких патологічних змін в організмі людини.

Для ранньої діагностики ускладнень цукрового діабету, що є запорукою успіху для подальшого лікування захворювання, важливо розуміти особливості будови і кровопостачання органів при цукровому діабеті [15, 18, 25]. Домінуючу роль в інвалідації при цукровому діабеті відіграє ураження стінки судин різних органів [9]. Судини гемомікроциркуляторного русла відіграють важливу роль в імунних процесах [33]. Проте, до останнього часу недостатньо вивченим залишається питання морфологічних змін кровоносних судин органів при цукровому діабеті. Частота уражень судин (мікро-, макроангіопатій) при цукровому діабеті складає 68 – 91%. Ураження периферійних судин у даних хворих спостерігається у 30 разів частіше, ніж у осіб аналогічного віку без цукрового діабету. Численні праці присвячені вивченню даної проблеми. Механізм розвитку діабетичних ангіопатій досліджували вітчизняні та зарубіжні науковці.

Перспективним напрямом дослідження структурних особливостей органів за умов цукрового діабету є використання експериментальних тварин, зокрема білих шурів, для створення моделей захворювання. Підґрунтям для використання вище згаданої лабораторної тварини є подібність будови тканин органів шура до людського організму [1, 3].

Дослідженням будови яєчка людини та експериментальних тварин за умов фізіологічної норми присвячено низку праць [3, 6, 8, 16]. У фаховій літературі трапляються поодинокі відомості про структуру яєчка експериментальних тварин на макрорівні, проте ці дані часто є суперечливими. Відсутні відомості щодо змін структур яєчка людини та експериментальних тварин на мікро- та ультрамікроскопічному рівнях за умов ЦД.

Підсумовуючи, можна зробити висновок про наявність цілої низки невирішених питань щодо морфологічних змін органів та їхнього гемомікроциркуляторного русла за умов цукрового діабету, якісно-кількісних змін ангіоархітекτονіки органів шура при експериментальній формі цукрового діабету, проблем успішного вибору найефективніших методів лікування судинних порушень

органів при цукровому діабеті, що безперечно зумовлено недостатнім вивченням морфологічних особливостей патогенезу мікроциркуляторних порушень на різних стадіях діабетичної мікроангіопатії.

Комплексне застосування нових адекватних методів дослідження визначило тенденцію сучасної медицини до пізнання нормальних і патологічних процесів в їх структурно-функціональній єдності.

Мета дослідження: провести аналіз даних фахової літератури щодо особливостей структури та кровоносного русла органів за умов цукрового діабету.

Огляд і обговорення.

Частота уражень судин (мікро-, макроангіопатій) при цукровому діабеті складає 68 – 91% [10, 11, 22]. Механізм розвитку діабетичних ангіопатій досліджували вітчизняні та зарубіжні науковці [2, 4, 9, 11, 22, 24].

Результати експериментальних та клінічних досліджень свідчать про підвищений рівень вільнорадикального окислення ліпідів, зменшення антиоксидантного забезпечення та зниження активності ферментної ланки системи антиоксидантного захисту при експериментальному діабеті та у хворих на цукровий діабет з судинними порушеннями. Дослідження останніх років свідчать про важливу роль неферментативного вільнорадикального окислення (ВРО) ліпідів і біополімерів. Судинна стінка є найбільш уразливим об'єктом індукування ВРО ліпідів, що обумовлено високим рівнем кисню в крові і низькою його утилізацією. Існування значних, метаболічно інертних гідрофобних (еластичні волокна, мембрани міоцитів) і гідрофільних (мукополісахаридний матрикс) ділянок у судинній стінці вимагає надійних механізмів гальмування реакцій ВРО ліпідів, що обумовлено високим рівнем кисню в крові і низькою його утилізацією. Дослідження Бобиревої Л.Є. [11] свідчать, що в судинній стінці відносно високий рівень ВРО – вищий, ніж у плазмі крові і міокарді. Вільнорадикальна теорія патогенезу атеросклерозу дозволяє припустити єдність перекисних механізмів у розвитку діабетичних ангіопатій і атеросклеротичних змін у судинній стінці. Посилення ВРО ліпідів виявлене у тварин з експериментальними моделями цукрового діабету. Імовірний механізм впливу інтермедіантів ВРО на структури стінки судин при діабетичних ангіопатіях можна уявити таким чином: активні форми кисню і перекиси впливають на судинний ендотелій, зумовлюючи його десквамацію; в утворенні дефекти проникають компоненти плазми, в тому числі атерогенні фракції ЛПП, одночасно ВР атакують еластичні і колагенові волокна судинної стінки, призводячи до утворення поперечних «зшивок», деструкції і фрагментації. Внаслідок впливу протеаз і лізосомальних ферментів виникають набряк (переважно в дрібних судинах) і потовщення базальної мембрани; в магістральних судинах (артеріях) – інфільтрація ліпідів, осередки

деструкції, у тяжких випадках з елементами кальцинозу. Посилення ВРО сприяє розвитку гіперкоагуляції та мікроциркуляторних розладів [20]. Клінічні спостереження підтвердили посилення ВРО ліпідів у хворих з різними формами цукрового діабету, що супроводжуються судинними ускладненнями. Виявлене різке збільшення вмісту продуктів аутоокислення у хворих на цукровий діабет, яке корелює з тяжкістю судинних ускладнень [7,10, 29].

Вернигородський В. С. [15] в результаті комплексного вивчення морфологічних змін вінцевих судин серця і змін в міокарді з врахуванням типу, форми і тривалості цукрового діабету встановили розповсюдження атеросклеротичного процесу на інтрамуральні артерії з накопичуванням в інтимі гілок вінцевих судин значної кількості ШИК-позитивних речовин. Найбільші зміни були виявлені в стінці дрібних артерій, капілярів і вен. При тривалому протіканні цукрового діабету, його важких і середньоважких формах відмічалось зростання виявлення діабетичних мікроангіопатій (ДМА) в міокарді. При цьому стінки судин потовщуються, набухають, що пов'язано з великою гідрофільністю глікозаміногліканів і гліколіпідів. Їх відкладання колоподібно охоплювали всю стінку, розповсюджуючись на різну глибину, рідше виявлялись сегментарно. Просвіти дрібних судин спочатку розширювалися, а потім звужувалися і частково облітерувалися. У нервових стовбурах авторами виявлено зміни типу нефропатій з потовщенням периневрію, проліферацією лемоцитів, нерівномірним потовщенням, гомогенізацією і фрагментацією нервових волокон і явища мікроангіопатій у внутрішньо-стовбурових судинах. Ці зміни належать до інтенсивності ДМА.

Кривко Ю. Я., Ткачук С. С., Цісельський Ю. В. та інші [21, 34] проводять аналіз досліджень, проведених у щурів зі стрептозототин-індукованим діабетом, у кролів і собак – з аллоксановим діабетом. Вони показали, що судинні порушення при діабеті пов'язані з дисфункцією ендотеліальних клітин, а первинним чинником цього процесу є підвищений рівень глюкози. Механізми, за допомогою яких гіперглікемія пошкоджує функцію ендотеліальних клітин, включають альдозоредуктазу, окис азоту, вазоконстрикторні простаноїди, протеїнову кіназу С та вільні радикали.

У фаховій літературі описано методи культивування ендотеліальних клітин при дослідженні механізмів патології кровоносних судин при цукровому діабеті [12]. Розглянуті принципи одержання і властивостей культур клітин ендотелію із макросудин і капілярів людини і тварин. Значний інтерес представляє продемонстрований *in vitro* токсичний вплив гіперглікемії на функцію ендотелію крупних і дрібних судин. До процесів, пов'язаних з порушенням функції ендотелію належать: зміна швидкості проліферації і загибель ендотеліальних клітин і перицитів, зміна стану міжклітинних контактів і властивостей базальної мембрани (проникність ендотеліального бар'єра), зміна взаємодії з ліпопро-

теїдами сироватки, стимуляція міграції і проліферації гладком'язових клітин і фібробластів, зміна регуляції тону судин, зміна взаємодії ендотелію з лейкоцитами (запальні процеси), вплив на властивості тромбоцитів, систему згортання крові і розчинення фібринового згустка (гіперкоагуляція і фібриноліз).

Ендотеліальні клітини мають мезенхімальне походження і формують одношаровий бар'єр між кров'ю і оточуючими тканинами. При вивченні культивованих ендотеліальних клітин за умов *in vitro*, вказують на зміни їхніх властивостей [4, 10, 24, 31, 32]. Виявлено «токсичний» вплив підвищеного рівня глюкози в середовищі (20–40 ммоль/л) на культивовані ендотеліальні клітини людини і тварин, що дозволило провести паралелі між дослідженнями *in vitro* і ситуацією, що має місце *in vivo*. Гіперглікемія знижує швидкість росту ендотеліальних клітин і призводить до появи багатоядерних клітин. Такий ефект гіперглікемії полягає в активації поліолового шляху обміну глюкози в ендотеліальних клітинах. Окрім інгібування росту ендотеліальних клітин, відбувалась індукція ланцюга реакцій апоптозу. Було виявлено ще один феномен, що дозволяє провести аналогію з ушкодженням судин при діабеті, а саме, генералізоване потовщення базальних мембран капілярів. На культурах ендотеліальних клітин крупних і дрібних судин показано, що при підвищенні концентрації глюкози (16–30 ммоль/л) клітини людини і тварин продукують в середовище і в субендотеліальний матрикс підвищену кількість колагену і фібронектину. Даний ефект зберігається впродовж багатьох наступних генерацій клітин, навіть, після зменшення концентрації глюкози до 5 ммоль/л. Підтверджується феномен «клітинної пам'яті».

Гіперглікемія розглядається як один з основних факторів, що викликає порушення ендотеліальної регуляції тону судин при діабеті. Початкова стадія захворювання характеризується збільшенням вазодилатації, тоді як «зрілий» діабет, навпаки, пов'язаний зі зменшенням дилатації судин. Виявлено парадоксальний ефект глюкози в культурах ендотеліальних клітин, який можна пов'язати зі зростанням вазодилатації на початкових стадіях діабету. Також відмічено, що одним з патогенетичних чинників порушення функції ендотелію при розвитку мікро- і макроангіопатій є кількісні і якісні зміни складу ліпопротеїдів крові хворих на ЦД.

Згідно з сучасними уявленнями, одним з перших етапів розвитку атеросклерозу є пошкодження ендотелію і зростання локальної адгезії лейкоцитів на люменальній поверхні. Вважають, що атеросклеротичне ураження при діабеті суттєво не відрізняється від такого при відсутності діабету, хоча воно може бути обширнішим, тяжким і агресивним [25, 29]. Характерним проявом цукрового діабету є розвиток складж-феномену, який виникає за умов зниження негативного заряду еритроцитів, зниження суспензійної стабільності крові і викли-

кається агрегація еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів. Підвищення в'язкості крові утруднює перфузію її через мікросудини [24, ...].

Ендотеліальні клітини, що вистилають внутрішню поверхню судин і камер серця, не тільки є бар'єром між кров'ю і гладкими м'язами судин, але вони ще регулюють тонус судин, транспорт ліпідів, гемостаз, імунологічну реактивність, тобто виступають у якості модулятора функцій судин.

Низку праць фахової літератури присвячено дослідженню цукрового діабету 2-ого типу [2, 5, 32]. Відомо, що інсулінорезистентність, поряд з порушенням функції бета-клітин, є одним із ключових факторів патогенезу цукрового діабету 2-ого типу та відіграє суттєву роль у розвитку дисліпідемії, гіпертензії та інших клінічних відхилень. Макросудинні ускладнення спостерігаються в 2 – 4 рази частіше у хворих на діабет, та є головною причиною інвалідизації та смертності.

Досліджено превентивний ефект речовини Л-2264 щодо розвитку вторинної інсулінової резистентності у щурів із стрептозотоциновим діабетом. Експеримент проведено на самцях щурів лінії Вістар масою 200-250 г. Відносно інсулінову недостатність (модель інсулінонезалежного цукрового діабету) відтворювали внутрішньовенною ін'єкцією стрептозотину (65 мг/кг) за 15 хв. до якої інтраперитонеально вводили нікотинамід у дозі 230 мг/кг маси тіла [17].

В основі моделі лежить частковий захист панкреатичних бета-клітин від цитотоксичної дії стрептозотину за допомогою відповідних доз нікотинамід, що призводить до помірної та стабільної базальної гіперглікемії та збереження запасів панкреатичного інсуліну до 40%. Модель характеризується інтолерантністю до вуглеводів, відносною недостатністю секреції інсуліну у відповідь на підвищений рівень глюкози та збереженням секреторної реакції на неглюкозні секретогени.

Відомо, що біологічна дія інсуліну на тлі хронічної гіперглікемії прогресивно знижується, що сприяє розвитку інсулінорезистентності. За умов даної моделі починаючи з 15 доби після індукції діабету відмічається погіршення чутливості тканин до дії інсуліну, що свідчить про розвиток вторинної інсулінової резистентності.

Автори стверджують, що застосування речовини Л-2264 запобігає розвитку вторинної інсулінорезистентності та поліпшує толерантність до вуглеводів у щурів з інсулін-незалежним цукровим діабетом. Виявлений гальмуючий ефект речовини Л-2264 щодо розвитку вторинної інсулінорезистентності свідчить про доцільність подальшого її дослідження як потенційного фармакологічного препарату для корекції інсулінорезистентних станів і, у тому числі, інсулінонезалежного цукрового діабету.

Відбуваються структурно-функціональні порушення нервової системи, які за даними різних дослідників, виявляються в 30-90% випадків у хворих цукровим діабетом.

Діабетична нейропатія є частим ускладненням цукрового діабету, що значно погіршує стан хворого [20]. Щодо периферійної нейропатії, то вона трапляється у 60% хворих. За даними Черкасова В. Г., Кривка Ю. Я., [33], діабетична нейропатія (ДПН) – це наявність симптомів та ознак дисфункції нервів при цукровому діабеті, якщо виключені всі інші причини. Моделювання діабетичної нейропатії у щурів супроводжується зменшенням капілярного кровоплину і кисневого потенціалу в нервах. Доведено, що в умовах гіпоксії у щурів розвиваються електрофізіологічні і морфологічні порушення, подібні до змін, які спостерігаються при моделюванні діабету. У хворих на цукровий діабет авторами виявлено органічні зміни капілярів нервів. Дослідженнями *in vivo* встановлено зменшення кисневого потенціалу в нервовій тканині, наявність епіневральних порушень, включаючи розвиток артеріовенозного шунтування. Патогенетичний механізм розвитку діабетичної нейропатії, спровокований вільнорадикальним стресом, супроводжується реперфузійною ішемією та дисфункцією нервів із пригніченням проведення імпульсу по нервових волокнах та здатності до регенерації.

Оксидантний стрес, реперфузійна ішемія, дисфункція нервів розглядаються як основні причини пошкодження структури і функції аксонів та клітин Швана, розвитку автономної нейропатії [29].

Частота уражень органів травлення при діабеті пояснюється в основному нейропатією автономної частини периферійної нервової системи, в першу чергу ураженням блукаючого нерва. [20]. При цьому певне значення має локальне порушення гемомікроциркуляції.

Патоморфологічні зміни, ступінь вияву яких залежить від тяжкості і тривалості перебігу цукрового діабету, відбувається і в язиці, найхарактернішими з них є глосит, ксеростомія, грибок ураження язика, парестезія, трофічні розлади, тощо [12, 14, 26, 27].

Встановлено, що у чоловіків, хворих на цукровий діабет, показники еректильної дисфункції були значно вираженішими, ніж в загальній популяції [19, 23, 28, 31]. У хворих з цукровим діабетом та статевими розладами відмічаються мікроангіопатії судин статевого члена, зміни у внутрішній оболонці судин, фіброзні зміни в подушечках Ебнера, розміщених в глибоких артеріях статевого члена. Макроангіопатія призводить до недостатності артеріального кровотоку. Порушення функції ендотелію судин при цукровому діабеті, артеріальній гіпертензії та захворюваннях серця може бути загальним патогенетичним чинником розвитку еректильної дисфункції при цих захворюваннях внаслідок погіршення васкуляризації кавернозних тіл. Еректильна дисфункція найчастіше зустрічається при серцево-судинних захворюваннях і цукровому діабеті, що наводить на думку про існування спільних патогенетичних механізмів порушення васкуляризації при цих хворобах. Цими спільними механізмами можуть бути порушення функції ендотелію судин.

Хоча досліджень зв'язку між розладами ерекції і вазоактивними факторами ендотелію небагато, не виникає сумніву, що зміни у виділенні і дії NO та ендотеліну-1 пов'язані з діабетичним станом. Таким чином, важливою є роль судинного чинника в патогенезі еректильної дисфункції у чоловіків, хворих на цукровий діабет.

Висновки:

Викладено теоретичне узагальнення для вирішення наукового завдання щодо встановлення особливостей структурної організації органів та їхнього кровоносного русла при цукровому діабеті, а також визначення закономірностей змін структурних компонентів та ангіоархітекtonіки органів у динаміці перебігу експериментального цукрового діабету.

Список літератури

1. Alves B. Diabetes, insulin-mediated glucose metabolism and Sertoli blood-testis barrier function. // *Tissue barriers*. 2013; 1 (2):92-96.
2. Amann T. Epididymal Sperm Reserves. Sperm Production Bates // *Development, anatomy, and physiology*. 2012; 2(3):433.
3. Association of impaired fasting glucose and coronary artery calcification as a marker of subclinical atherosclerosis in a population-based cohort – results of the Heinz Nixdorf Recall Study / S. Moebus, A. Stang, S Mohlenkamp [et al.] // *Diabetologia*. – 2009. – Vol. 52. № 8. – P. 81–89.
4. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study / M. T. Schram, R. M. Henry, R. A. van Dijk [et al.] // *Hypertension*. – 2004. – Vol. 43, № 2. – P. 176–181.
5. Hallo OE. [Morphofunctional characteristic testicular of men reproductive age]. *Galytski medicinal journal*. 2011; 2:121–123.
6. Patel A. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N.Engl.J.Med*. 2008; 358(24): 2560–2572.
7. Petriv RB. [Ultrastructure and functional changes hemomicrocirculation channel rat testis in term of experimental streptozotocin-induction diabetes]. *Galytski medicinal journal*. 2010; 2:79–81.
8. Ptashnyk GI. [Features of blood supply to the testicles in males shells adulthood]. *Galytski medicinal journal*. 2007; 4:79–81.
9. Osterby R. – J. Structural changes in renal arterioles in Type I diabetic patients / R. Osterby, A. Hartmann, H.-J. Bangstad // *Diabetologia*. – 2002. – Vol. 45, № 4. – P. 542–549.
10. Xie F. Discovery of 2-ethoxy-4-(methoxymethyl)benzamide derivatives as potent and selective PTP1B inhibitors. Xie F, Liang Y, Xia Y, Luo S, Jiang F, Fu L. // *Bioorg Chem*. – 2019. – Vol. 10, - P. 20-30.
11. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0 mg vs once-daily liraglutide 1.2 mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, Vergès B, Marre M. *Diabetes Metab*. 2019 Sep 10. pii: S1262-3636(19)12.
12. Capsaicin Improves Glucose Tolerance and Insulin Sensitivity Through Modulation of the Gut Microbiota-Bile Acid-FXR Axis in Type 2 Diabetic db/db Mice. Hui S, Liu Y, Chen M, Wang X, Lang H, Zhou M, Yi L, Mi M. *Mol Nutr Food Res*. 2019 Sep 20:e1900608. doi: 10.1002/mnfr.201900608.
13. Okada H, Comparison of the efficacy of repaglinide versus the combination of mitiglinide and voglibose on glycemic variability in Japanese patients with type 2 diabetes. Okada H, Tanaka M, Hasegawa G, Nakajima H, Kadono M, Okada Y, Hirata A, Oyamada H, Yamane T, Fukui M. *Curr Pharm Des*. 2019 Sep 20.
14. Арутюнян Н. М. Ультразвуковые критерии диагностики ранних проявлений диабетической микроангиопатии у пациентов с сахарным диабетом 2-го типа / Н. М. Арутюнян, С. Э. Лелюк // *Ультразвуковая и функциональная диагностика*. – 2007. – № 5. – С. 76–82.
15. Бобирева Л. Є. Вільнорадикальні механізми пошкодження судинної стінки при цукровому діабеті / Л. Є. Бобирева // *Ендокринологія*. – 1997. – № 1. – С. 109–113.
16. Бродяк І. В. Вплив аміногуанідину на активність NO-синтази в лейкоцитах периферичної крові за умов стрептозотоцинового діабету в щурів / І. В. Бродяк, Н. О. Сибірна // *Експериментальна фізіологія та біохімія*. – 2006. – № 3. – С. 45–49.
17. Болотов Ю. Н. Лечебно-диагностический алгоритм при острых заболеваниях яичка у детей // *Детская хирургия*. – 2011. – № 5. – С. 10–13.
18. Борис Р. Я. Електронно-мікроскопічне дослідження гемомікроциркуляторного русла різних шарів шкіри білого щура при експериментальному цукровому діабеті / Р. Я. Борис // *Вісник морфології*. – 2010. – Т. 16, № 1. – С. 63–66.
19. Вернигородський В. С. Клініко-морфологічна характеристика судин нижніх кінцівок у хворих на цукровий діабет II типу / В. С. Вернигородський // *Вісник морфології*. – 2002. – Т. 8, № 2. – С. 222–223.
20. Готюр О. І. Структурно-функціональні особливості яєчка та над'яєчка у чоловіків репродуктивного віку (22-35 років) в нормі / О. І. Готюр // *Галицький лікарський вісник*. – 2012. – № 2. – С. 24–26.
21. Иванова О. В. Гальмуючий вплив речовини Л-2264 на розвиток вторинної інсулінової резистентності у щурів із стрептозотоциновим діабетом / О. В. Иванова, В. В. Полторах, Н. І. Горбенко // *Теоретична і експериментальна медицина*. – 2004. – № 4. – С. 40–43.
22. Кіхтяк О. П. Можливості відтворення цукрового діабету в експерименті / О. П. Кіхтяк, Н. В. Скрипник // *Експериментальна та клінічна ендокринологія*. – 2004. – № 2. – С. 118–120.
23. Корпачева-Зінич О. В. Андрогени і цукровий діабет 2 типу / О. В. Корпачева-Зінич // *Ендокринологія*. – 2005. – № 1. – С. 76–90.
24. Діабетичні нейропатії / О. О. Сергієнко, А. С. Єфімов, Д. А. Єфімов, Ю. Я. Кривко. – Львів Атлас ; К., 2003. – 212 с.

25. Кривко Ю. Я. Зміни ультраструктури синапсів і нейронів передніх рогів спинного мозку у щурів з стрептозотоциніндукованим діабетом / Ю. Я. Кривко // Практична медицина. – 2003. – № 5. – С. 91–95.
26. Лучицький Є. В. Роль судинного чинника у порушенні статеві функції у чоловіків, хворих на цукровий діабет (огляд літератури) / Є. В. Лучицький, Т. П. Безверха // Ендокринологія. – 2006. – № 1. – С. 55–62.
27. Лучицький Є. В. Ерекtilьна дисфункція у чоловіків, хворих на цукровий діабет / Є. В. Лучицький, О. В. Качура // Ендокринологія – 2001. – Т. 6, № 1. – С. 121–123.
28. Мартовицька Ю. В. Діабетична мікроангіопатія: морфогенез та роль у розвитку ускладнень цукрового діабету / Ю. В. Мартовицька // Патологія. – 2008. – № 3. – С. 6–10.
29. Особливості ультраструктурних змін гемакапілярів ниркової кори щурів при стрептозотоциновому діабеті / М. Р. Красний, В. О. Сергієнко, В. І. Ковалишин, О. О. Сергієнко // Проблеми ендокринної патології. – 2006. – № 3. – С. 39–43.
30. Особливості будови язика щура при експериментальному стрептозотоциніндукованому цукровому діабеті / Р. Я. Султан, Л. Р. Матешук-Вацеба, Ю. Я. Кривко // Матеріали 8 Конгресу СФУЛТ, 30 вер. – 3 жовт. 2010р., м. Львів. – Львів; К.; Чікаго, 2010. – С. 672–673.
31. Пальтов Є. В. Динаміка морфометричних змін ланок гемомікро- циркуляторного русла тонкої кишки щурів на різних термінах перебігу стрептозотоциніндукованого цукрового діабету / Є. В. Пальтов, Р. М. Онисько // Збірник матеріалів науково – практичної конференції “ Морфологічний стан тканин і органів систем організму в нормі та патології ” Тернопіль, – 2009. – С. 134–135.
32. Петрів Р. Б. Ультраструктурні та функціональні зміни гемомікроциркуляторного русла яєчка статевозрілих білих щурів в умовах експериментального стрептозотоцин-індукованого цукрового діабету/ Р. Б. Петрів // Галицький лікарський вісник. – 2010. – № 2. – С. 79–81.
33. Приступок О. М. Оксидантний стрес за наявності цукрового діабету / О. М. Приступок // Український медичний часопис. – 2002. – № 3. – С. 23–25.
34. Пшеничний Н. Ф. Моделирование кровообращения в яичках в норме и при варикоцеле / Н. Ф. Пшеничний, В. В. Погорелый // Вісник морфології. – 2005. – № 11. – С. 60–62.
35. Савка І.І. Вплив гіперглікемії на морфометричну характеристику стану ангіоархітекtonіки яєчка щура / І.І.Савка // Вісник проблем біології і медицини. – 2016. – № 2 (2). – С. 291–295.
36. Хворостинка В. М. Артериальная гипертензия и сахарный диабет. Механизмы формирования сосудистых поражений / В. М. Хворостинка, И. А. Ильченко, Т. А. Моисеенко // Український терапевтичний журнал. – 2006. – № 1. – С. 101–104.
37. Черкасов В. Г. Патогенетичні механізми стрептозотоциніндукованої нейропатії та ефект застосування нікотинамід у / В. Ч. Черкасов, Ю. Я. Кривко // Науковий вісник Національного медичного університету імені О. О. Богомольця. – 2009. – № 2–3. – С. 17–22.
38. Цісельський Ю. В. Корекція за допомогою інсуліну гіперглікемії і перекисного окиснення ліпідів у щурів з експериментальним цукровим діабетом 2 типу / Ю. В. Цісельський, А. П. Левицький // Ендокринологія. – 2007. – № 2. – С. 287–291.

