

І.І. Савка
М.Н. Цитовський
Г.Д. Дмитрів

Львівський національний
медичний університет імені
Данила Галицького,
Львів, Україна

Надійшла: 07.09.2021

Прийнята: 25.09.2021

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.3.23-29>

УДК 616.37-002-036.11-085.032.13

МАКРО-, МІКРО- ТА УЛЬТРАМІКРО- СКОПІЧНІ ЗМІНИ ОРГАНІВ ПРИ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Savka I.I.  ✉, Tsytoivskyi M.N. , Dmytriv G.M.  Mechanisms of macro-, micro- and ultramicroscopic transformation of bodies in diabetes.

Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine.

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. The number of patients is increasing, mainly due to patients with type 2 diabetes. 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. It is important that at the time of diagnosis of type 2 diabetes, the prevalence of complications leading to a decline in quality of life, early disability and premature death is already high enough. Despite the presence in the fight against this disease effective drugs, modern technologies, new educational and preventive techniques, mankind loses the fight against diabetes year after year, which leads to disability due to its complications, reducing the life expectancy and quality of life of patients, loss working capacity and premature mortality. Thus, the current prevalence and incidence of diabetes and life-threatening complications suggest that there is a non-communicable diabetes epidemic in the world and in Ukraine in particular. 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.


Key words: testis, hematocirculatory bed, diabetes mellitus.


Citation:

Savka II, Tsytoivskyi MN, Dmytriv GM. [Mechanisms of macro-, micro- and ultramicroscopic transformation of bodies in diabetes]. Morphologia. 2021;15(3):23-9. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.3.23-29>

 Savka I.I. 0000-0002-2061-032X

 Tsytoivskyi M.N. 0000-0002-2183-4624

 Dmytriv G.M. 0000-0003-2627-9065

✉ irynasavka05@gmail.com

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

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 [1–3]. Домінуючу роль в інвалідації при цукровому діабеті відіграє ураження стінки судин різних органів [4]. Судини гемомікроциркуляторного русла відіграють важливу роль в імунних процесах [5]. 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 щурів, для створення моделей захворювання. Підґрунтям для використання вище згаданої лабораторної тварини є подібність будови тканин органів щура до людського організму [6, 7].

Дослідженням будови яєчка людини та експериментальних тварин за умов фізіологічної норми присвячено низку праць [7–10]. 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 ангіоархитектоніки органів щура 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 макроангіопатії.

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.

Частота уражень судин (мікро-, макроангіопатій) при цукровому діабеті складає 68–91% [11–13]. Механізми розвитку діабетичних ангіопатій досліджували вітчизняні та зарубіжні науковці [8, 12–16].

Результати

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 Бобирєвої Л.С. [12] 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 утворені дефекти проникають компоненти плазми, в тому числі атерогенні фракції ЛП, 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 [17]. 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 [11, 18, 19].

Вернигородський В. С. [20] 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, 22] проводять аналіз досліджень, проведених у щурів зі стрептозотоциніндукованим 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 протаногіди, протеїнову кіназу С та вільні радикали.

У фаховій літературі описано методи культивування ендотеліальних клітин при дослідженні механізмів патології кровоносних судин при цукровому діабеті [23]. 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 перичитів, зміна стану міжклітинних контактів і властивостей базальної мембрани (проникність ендотеліального бар'єра), зміна взаємодії з ліпопротеїдами сироватки, стимуляція міграції і про-

ліферації гладком'язових клітин і фібробластів, зміна регуляції тонуусу 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 [11, 15, 16, 24, 25]. 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 середовищі і в субендотеліальній 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 тонуусу 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 [3, 19, 26]. Характерним проявом цукрового діабету є розвиток сладж-

феномену, який виникає за умов зниження негативного заряду еритроцитів, зниження суспензійної стабільності крові і викликається агрегація еритроцитів, лейкоцитів і тромбоцитів. Підвищення в'язкості крові утруднює перфузію її через мікросудини [16, 24, 25].

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 [14, 25, 27]. 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 стрептозоточину (65 мг/кг) за 15 хв. до якої інтраперитонеально вводили нікотинамід у дозі 230 мг/кг маси тіла [28].

В основі моделі лежить частковий захист панкреатичних бета-клітин від цитотоксичної дії стрептозоточину за допомогою відповідних доз нікотинаміду, 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 [17]. Щодо периферійної нейропатії, то вона трапляється у 60% хворих. За даними Черкасова В. Г., Кривка Ю. Я. [29], 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 регенерації.

Оксидантний стрес, реперфузійна ішемія, дисфункція нервів розглядаються як основні причини пошкодження структури і функції аксонів та клітин Швана, розвитку автономної нейропатії [19].

Частота уражень органів травлення при діабеті пояснюється в основному нейропатією автономної частини периферійної нервової системи, в першу чергу ураженням блукаючого нерва [17]. 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, грибокове ураження язика, парестезія, трофічні розлади, тощо [22, 23, 30–33].

Встановлено, що у чоловіків, хворих на цукровий діабет, показники еректильної дисфункції були значно вираженішими, ніж в загальній популяції [20, 24, 34, 35]. У хворих з цукровим діабетом та статевими розладами відмічаються мікроангіопатії судин статевого члена, зміни у внутрішній оболонці судин, фіброзні зміни в подушечках Ебнера, розміщені в глибоких артеріях статевого члена. Макро-

ангіопатія 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.

Висновок

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 ангіоархітектоніки органів у динаміці перебігу експериментального цукрового діабету.

Перспективи подальших досліджень

Отримані дані комплексного аналізу динаміки змін гемомікроциркуляторного русла та структури яєчка білих щурів при експериментальній формі цукрового діабету, значно поглиблюють уявлення про перебудову тканин і органів в умовах гіперглікемії і є морфологічною основою для розуміння патогенезу і перебігу захворювань, зумовлених цукровим діабетом. Практичне значення отриманих результатів полягає в тому, що встановлена чітка залежність змін яєчка та його кровоносного русла від терміну розвитку цукрового діабету. Мікроангіопатія настає вже через два тижні експерименту. Проведене дослідження є підставою стверджувати, що структурні зміни яєчка при цукровому діабеті є наслідком діабетичної ангіопатії. Отримані дані важливі як для морфологів, так і для клініцистів, щодо розробки нових методів профілактики та лікування патології яєчка, зумовленої цукровим діабетом.

Джерела фінансування

Дослідження проведено в рамках науково-дослідної роботи «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).

Інформація про конфлікт інтересів

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

Літературні джерела References

1. Bobyrieva LI. [Free radical mechanisms of vascular wall damage in diabetes mellitus]. *Endocrinology*. 1997;1:109-113. Ukrainian.
2. Borys RI. [Electron microscopic study of the hemomicrocirculatory tract of different layers of the skin of white rats in experimental diabetes mellitus]. *Reports of morphology*. 2010;16(1):63-66. Ukrainian.
3. Luchytskyi YV, Bezverkha TP. [The role of vascular factor in sexual dysfunction in men with diabetes]. *Endocrinology*. 2006;1:55-62. Ukrainian.
4. Ptashnyk GI. [Features of blood supply to testicular membranes in mature men]. *Galician Medical Journal*. 2007;4:79-81. Ukrainian.
5. Khvorostinka VM, Ichenko IA, Moiseyenko TA. [Arterial hypertension and diabetes mellitus. Mechanisms of the formation of vascular lesions]. *Ukrainian Therapeutic Journal*. 2006;1:101-104. Russian.
6. Alves B. Diabetes, insulin-mediated glucose metabolism and Sertoli blood-testis barrier function. *Tissue barriers*. 2013;1(2):e23992. DOI: 10.4161/tisb.23992. PMID: 24665384; PMCID: PMC3875609.
7. Capehorn MS, Catarig AM, Furberg JK, Janez A, Price HC, Tadayon S, Vergès B, Marre M. Efficacy and safety of once-weekly semaglutide 1.0mg vs once-daily liraglutide 1.2mg as add-on to 1-3 oral antidiabetic drugs in subjects with type 2 diabetes (SUSTAIN 10). *Diabetes Metab*. 2020;46(2):100-109. DOI: 10.1016/j.diabet.2019.101117. PMID: 31539622.
8. Moebus S, Stang A, Möhlenkamp S, Dragano N, Schmermund A, Slomiany U, Hoffmann B, Bauer M, Broecker-Preuss M, Mann K, Siegrist J, Erbel R, Jöckel KH, Heinz Nixdorf Recall Study Group. 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. *Diabetologia*. 2009;52(1):81-89. DOI: 10.1007/s00125-008-1173-y. PMID: 18979083.
9. Petriv RB. [Ultrastructural and functional changes in the hemomicrocirculatory tract of the testis of adult white rats under conditions of experimental streptozotocin-induced diabetes mellitus].

- Galician Medical Journal. 2010;2:79-81. Ukrainian.
10. Brodiak IV. [Effect of aminoguanidine on NO synthase activity in peripheral blood leukocytes under conditions of streptozotocin diabetes in rats]. *Experimental physiology and biochemistry*. 2006;3:45-49. Ukrainian.
 11. Okada H, Tanaka M, Hasegawa G, Nakajima H, Kadono M, Okada Y, Hirata A, Oyamada H, Yamane T, Fukui M. Comparison of the Efficacy of Repaglinide Versus the Combination of Mitiglinide and Voglibose on Glycemic Variability in Japanese Patients with Type 2 Diabetes. *Curr Pharm Des*. 2020;25(43):4600-4605. DOI: 10.2174/1381612825666190920124853. PMID: 31538887.
 12. Osterby R, Hartmann A, Bangstad HJ. Structural changes in renal arterioles in Type I diabetic patients. *Diabetologia*. 2002;45(4):542-549. DOI: 10.1007/s00125-002-0780-2. PMID: 12032631.
 13. Kikhtiak OP, Skrypnik NV. [Possibilities of reproduction of diabetes mellitus in the experiment]. *Experimental and clinical endocrinology*. 2004;2:118-120. Ukrainian.
 14. Amann T. Epididymal Sperm Reserves. Sperm Production Bates. Development, anatomy, and physiology. 2012;2(3):433.
 15. Hallo OE. [Morphofunctional characteristic testicular of men reproductive age]. *Galician Medical Journal*. 2011;2:121-123. Ukrainian.
 16. Kryvko YI. [Changes in the ultrastructure of synapses and neurons of the anterior horns of the spinal cord in rats with streptozotocin-induced diabetes]. *Practical medicine*. 2003;5:91-95. Ukrainian.
 17. Hotiur OI. [Structural and functional features of the testis and epidermis in men of reproductive age (22-35 years) are normal]. *Galician Medical Journal*. 2012;2:24-26. Ukrainian.
 18. Patel A, MacMahon S, Chalmers J, Neal B, Billot L, Woodward M. Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008;358(24):2560-2572. DOI: 10.1056/NEJMoa0802987. PMID: 18539916.
 19. Petriv RB. [Ultrastructural and functional changes of the hemomicrocirculatory tract of the testis of adult white rats under conditions of experimental streptozotocin-induced diabetes mellitus]. *Galician Medical Journal*. 2010;2:79-81. Ukrainian.
 20. Vernyhorodskyi VS. [Clinical and morphological characteristics of the vessels of the lower extremities in patients with type II diabetes mellitus]. *Bulletin of morphology*. 2002;8(2):222-223. Ukrainian.
 21. Ivanova OV, Polorak VV. [Inhibitory effect of L-2264 on the development of secondary insulin resistance in rats with streptozotocin diabetes]. *Theoretical and experimental medicine*. 2004;4:40-43. Ukrainian.
 22. Tsiselskyi YV. [Correction by insulin hyperglycemia and lipid peroxidation in rats with experimental type 2 diabetes]. *Endocrinology*. 2007;2:287-291. Ukrainian.
 23. Schram MT, Henry RM, van Dijk RA, Kostense PJ, Dekker JM, Nijpels G, Heine RJ. Increased central artery stiffness in impaired glucose metabolism and type 2 diabetes: the Hoorn Study. *Hypertension*. 2004;43(2):176-81. DOI: 10.1161/01.HYP.0000111829.46090.92. PMID: 14698999.
 24. Pshenichnyy NF. [Simulation of blood circulation in the testicles in normal conditions and with varicocele]. *Bulletin of morphology*. 2005;11:60-62. Russian.
 25. Savka II. [The effect of hyperglycemia on the morphometric characteristics of the state of angioarchitectonics of the testis of rats]. *Bulletin of problems of biology and medicine*. 2016;2(2):291-295. Ukrainian.
 26. Prystupiuk OM. [Oxidative stress in the presence of diabetes]. *Ukrainian medical journal*. 2002;3:23-25. Ukrainian.
 27. Hui S, Liu Y, Chen M, Wang X, Lang H, Zhou M, Yi L, Mi M. Capsaicin Improves Glucose Tolerance and Insulin Sensitivity Through Modulation of the Gut Microbiota-Bile Acid-FXR Axis in Type 2 Diabetic db/db Mice. *Mol Nutr Food Res*. 2019;63(23):e1900608. DOI: 10.1002/mnfr.201900608. PMID: 31539192.
 28. Bolotov YN. [Therapeutic and diagnostic algorithm for acute testicular diseases in children]. *Pediatric surgery*. 2011;5:10-13. Russian.
 29. Cherkasov VH, Kryvko YI. [Pathogenetic mechanisms of streptozotocin-induced neuropathy and the effect of nicotinamide]. *Scientific Bulletin of the Bogomolets National Medical University*. 2009;2(3):17-22. Ukrainian.
 30. Arutyunyan NM. [Ultrasound criteria for the diagnosis of early manifestations of diabetic microangiopathy in patients with type 2 diabetes mellitus]. *Ultrasound and functional diagnostics*. 2007;5:76-82. Russian.
 31. Martovytska YV. [Diabetic microangiopathy: morphogenesis and role in the development of complications of diabetes mellitus]. *Pathology*. 2008;3:6-10. Ukrainian.
 32. Krasnyi MR, Serhiienko VO, Kovalyshyn VI, Serhiienko OO. [Features of ultrastructural changes of hemocapillaries of renal cortex of rats at streptozotocin diabetes]. *Problems of endocrine pathology*. 2006;3:39-43. Ukrainian.
 33. Xie F, Liang Y, Xia Y, Luo S, Jiang F, Fu L. Discovery of 2-ethoxy-4-(methoxymethyl)benzamide derivatives as potent and selective PTP1B inhibitors. *Bioorg Chem*. 2019;92:103273. DOI: 10.1016/j.bioorg.2019.103273. PMID: 31539748.
 34. Korpacheva-Zynych OV. [Androgens and type 2 diabetes]. *Endocrinology*. 2005;1:76-90. Ukrainian.
 35. Sultan RI, Mateshuk-Vatseba LR, Kryvko

Савка І.І., Цитовський М.Н., Дмитрів Г.Д. Макро-, мікро- та ультрамікроскопічні зміни органів при цукровому діабеті.

РЕФЕРАТ. 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. Чисельність хворих збільшується, в основному, внаслідок хворих на цукровий діабет 2-го типу. Цукровий діабет 2-го типу (ЦД 2-го типу) – важке прогресуюче хронічне захворювання, яке представляє собою незалежний фактор ризику розвитку серцевої недостатності (СН) і серцево-судинних ускладнень. В XXI ст. неухильне зростання ЦД 2-го типу і частоти його серйозних наслідків викликає велику тривогу світової медичної спільноти. Важливо, що на момент встановлення діагнозу ЦД 2-го типу поширеність ускладнень, що призводять до зниження якості життя, ранньої інвалідизації і передчасної смерті вже є достатньо висока. Незважаючи на наявність в боротьбі з цим захворюванням ефективних лікарських препаратів, сучасних технологій, нових освітніх та профілактичних методик, людство рік за роком програє боротьбу з ЦД, що призводить до інвалідизації у зв'язку з його ускладненнями, зменшенням тривалості і якості життя пацієнтів, втратою працездатності та передчасною смертністю. Отже, на даний час масштаби поширеності та захворюваності на ЦД та життєво загрозливий ускладнення дозволяють говорити про наявність неінфекційної епідемії цукрового діабету в цілому світі та й в Україні зокрема.

Ключові слова: яечко, гемомікроциркуляторне русло, цукровий діабет.

Савка И.И., Цитовський М.Н., Дмитрив Г.М. Макро-, микро- и ультрамикроскопические изменения органов при сахарном диабете.

РЕФЕРАТ. Исследование структурных изменений органов и тканей при сахарном диабете является одной из актуальных проблем современной медицины. По данным ВОЗ, во всех странах мира количество больных сахарным диабетом превышает 175 млн. По экспертной оценке распространения этого заболевания к 2025 году составит около 300 млн. Человек. В Украине официально зарегистрировано более 1 млн. Больных сахарным диабетом. ВОЗ признала данное заболевание неинфекционной эпидемией. Резкий рост распространенности сахарного диабета требует подробного изучения данной проблемы. Установлено, что распространенность сахарного диабета возрастает среди населения стран мира в зависимости от региона, уровня экономического развития страны, пола и возраста. Так, по выводам IDF наблюдается тенденция наибольшего распространения диабета среди урбанизированного (городского) трудоспособного населения развивающихся стран, у лиц в возрасте 40-59 лет примерно одинаково как мужского, так и женского пола. Численность больных увеличивается, в основном, вследствие больных сахарным диабетом 2-го типа. Сахарный диабет 2-го типа (СД 2-го типа) – тяжелое прогрессирующее хроническое заболевание, которое представляет собой независимый фактор риска развития сердечной недостаточности (СН) и сердечно-сосудистых осложнений. В XXI в. неуклонный рост СД 2-го типа и частоты его серьезных последствий вызывает большую тревогу мировой медицинской общественности. Важно, что на момент установления диагноза СД 2-го типа распространенность осложнений, приводящих к снижению качества жизни, ранней инвалидизации и преждевременной смерти уже достаточно высока. Несмотря на наличие в борьбе с этим заболеванием эффективных лекарственных препаратов, современных технологий, новых образовательных и профилактических методик, человечество год за годом проигрывает борьбу с СД, приводит к инвалидизации в связи с его осложнениями, уменьшением продолжительности и качества жизни пациентов, потерей работоспособности и преждевременной смертностью. Итак, в настоящее время масштабы распространенности и заболеваемости СД и жизненно угрожающие осложнения позволяют говорить о наличии неинфекционной эпидемии сахарного диабета во всем мире и в Украине в частности.

Ключевые слова: яичко, гемомікроциркуляторное русло, сахарный диабет.