

УДК 577.352.42

**РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К КИСЛОТНОМУ ГЕМОЛИЗУ ЭРИТРОЦИТОВ КРОЛЕЙ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ПРИМЕНЕНИИ САХАРОСНИЖАЮЩИХ СРЕДСТВ****<sup>1</sup>Т.А. Шаталова, <sup>1</sup>О.А. Горобченко, <sup>1</sup>О.Т. Николов, <sup>1</sup>С.В. Гаташ,  
<sup>1</sup>Т.Н. Овсянникова, <sup>2</sup>А.И. Гладких**<sup>1</sup>Харьковский национальный университет имени В.Н. Каразина, пл. Свободы 4, Харьков 61022, Украина;<sup>2</sup>Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского АМН Украины, ул. Артема 10, Харьков 61002, Украина.

e-mail: Shatalova\_ta@mail.ru

Поступила в редакцию 18 ноября 2013 года

Принята 23 декабря 2013 года

Работа посвящена изучению резистентности эритроцитов к кислотному гемолизу у кролей с экспериментальной моделью дексаметазонового сахарного диабета 2 типа без лечения и при применении различных сахароснижающих средств. В качестве исследуемых образцов использовались эритроциты интактных животных, кролей с сахарным диабетом, получавших плацебо, и кролей, получавших сахароснижающие препараты – метформин и экспериментальное соединение 1408. Кривые гемолиза получали при помощи фотоэлектроколориметра ФЭК-М (максимум светопропускания  $\lambda=740$  нм). Было выявлено, что при экспериментальном сахарном диабете у кролей отмечается изменение формы эритроцитов; уменьшается количество эритроцитов повышенной стойкости. На фоне применения метформина отмечалось приближение основных показателей эритрограммы эритроцитов этой группы кролей к показателям эритрограммы контрольной группы, что может свидетельствовать о восстановлении физико-химических свойств эритроцитов. Применение экспериментального соединения способствует увеличению в крови эритроцитов повышенной стойкости, однако оно не влияет на восстановление архитектоники эритроцита.

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** эритроциты, сахарный диабет, кислотный гемолиз, эритрограмма.**ACID RESISTANCE OF RABBITS ERYTHROCYTE WITH EXPERIMENTAL DIABETES AND APPLICATION OF GLUCOSE-LOWERING AGENTS****<sup>1</sup>T.A. Shatalova, <sup>1</sup>O.A. Gorobchenko, <sup>1</sup>O.T. Nikolov, <sup>1</sup>S.V. Gatash, <sup>1</sup>T.N. Ovsyannikova,  
<sup>2</sup>A.I. Gladkyh**<sup>1</sup>V.N. Karazin Kharkiv National University, 4 Svobody Sq., Kharkiv 61022, Ukraine<sup>2</sup>Institute of Problems of Endocrine Pathology, AMS of Ukraine, 10 Artema Street, Kharkiv 61002, Ukraine.

This paper covers the study of erythrocyte resistance to acid hemolysis in rabbits with the experimental model of dexamethasone type 2 diabetes by application of glucose-lowering agents. As samples rabbit erythrocytes with diabetes mellitus, rabbit erythrocytes treated with the metformin and experimental compound 1408 and intact individuals had been used. Hemolysis curves were obtained using photoelectrocolorimeter FEK-M (maximum light transmission  $\lambda=740$  nm). The study revealed that in experimental diabetes mellitus in rabbits observed change in shape erythrocytes, and reduced the number of erythrocytes increased resistance. During the treatment with metformin there has been recorded the approximation of the erythrogram key indicators of rabbit erythrocytes in this group, to the erythrogram indicators of erythrocyte suspensions in the rabbit control group, which may indicate the restoration of physical and chemical properties of red blood cells. Application of experimental compounds increases in erythrocytes increased resistance, but it does not affect the recovery of the architectonics of the erythrocyte.

**KEY WORDS:** erythrocyte, diabetes, acid hemolysis, erythrogram.**РЕЗИСТЕНТНІСТЬ ДО КИСЛОТНОГО ГЕМОЛІЗУ ЕРИТРОЦИТІВ КРОЛІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ І ВИКОРИСТАННІ ЦУКРОЗНИЖУЮЧИХ ЗАСОБІВ****<sup>1</sup>Т.О. Шаталова, <sup>1</sup>О.О. Горобченко, <sup>1</sup>О.Т. Ніколов, <sup>1</sup>С.В. Гаташ, <sup>1</sup>Т.М. Овсяннікова, <sup>2</sup>А.І. Гладких**<sup>1</sup>Харьківській національний університет імені В.Н. Каразіна, пл. Свободи 4, Харків 61022, Україна;

<sup>2</sup>*Институт проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского НАМН Украины, вул. Артема 10, Харків, 61002, Україна.*

Робота присвячена вивченню резистентності еритроцитів до кислотного гемолізу у кролів з експериментальною моделлю дексаметазонового цукрового діабету 2 типу при використанні цукрознижувальних засобів. В якості досліджуваних зразків використовувалися еритроцити інтактних тварин, кролів з цукровим діабетом, що одержували плацебо, і кролів, що одержували цукрознижувальні препарати - метформін та експериментальну сполуку 1408. Криві гемолізу отримували за допомогою фотоелектроколориметра ФЕК-М (максимум світлопропускання  $\lambda=740$  нм). Було виявлено, що при експериментальному цукровому діабеті у кролів відзначається зміна форми еритроцитів і зменшення кількості еритроцитів підвищеної стійкості. На тлі застосування метформіну зазначалося наближення основних показників еритрограми еритроцитів цієї групи кролів до показників еритрограми контрольної групи, що може свідчити про відновлення фізико-хімічних властивостей еритроцитів. Застосування експериментальної сполуки сприяє збільшенню в крові еритроцитів підвищеної стійкості, проте вона не впливає на відновлення архітектоники еритроцита.

**КЛЮЧОВІ СЛОВА:** еритроцити, цукровий діабет, кислотний гемоліз, еритрограма.

Исследование резистентности эритроцитов к кислотному гемолизу является достаточно простым и распространенным методом оценки их физико-химических свойств, которое проявляется в их стойкости по отношению к повреждающим воздействиям. Поэтому показатель резистентности эритроцита может быть использован в качестве характеристики его состояния [1].

Глубокие нарушения молекулярной организации клеточных мембран, лежащие в основе серьезных нарушений функциональной активности эритроцитов, играют существенную роль в формировании сосудистых осложнений при сахарном диабете 2 типа (СД 2). При сахарном диабете на эритроцит оказывает влияние повышенный уровень глюкозы, дислипидемия, повышение артериального давления, т.е. эритроцит функционирует в чрезвычайно неблагоприятных условиях, и, в связи с этим, изучение морфофункциональных особенностей эритроцитов, несомненно, имеет важное клиническое значение [2, 3]. Метод кислотных эритрограмм позволяет дифференцировать эритроциты по химической стойкости. В зависимости от устойчивости к действию кислоты различают низкостойкие, среднестойкие и высокостойкие эритроциты. Сдвиг эритрограммы может свидетельствовать как о нарушении костномозгового кроветворения, так и о наличии в крови веществ, изменяющих стойкость эритроцитов.

Целью данной работы было исследование кислотной резистентности эритроцитов подопытных животных при патологии (экспериментальный сахарный диабет 2 типа) и применении различных сахароснижающих лекарственных средств.

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Данное исследование проводилось в соответствии с национальными «Общезначимыми принципами экспериментов на животных», что согласуется с положениями Европейской Конвенции о защите позвоночных животных, используемых для экспериментов или в иных научных целях (Страсбург, 18 марта 1986 г.).

При исследовании влияния СД 2 на резистентность эритроцитов кролей использовали животных из питомника Института эндокринной патологии имени В. Я. Данилевского АМН Украины. Исследовалась резистентность эритроцитов к кислотному гемолизу четырех групп животных. Первая группа – контроль (интактные кроли, 5 особей). Вторая группа – кроли с модельным сахарным диабетом, получавшие в качестве плацебо воду (СД 2+плацебо, 5 особей). Плацебо применяли для учета влияния стресса, который получают животные при введении препарата и уравнивания групп по действию этого фактора. Третья группа – кроли с модельным сахарным

диабетом, получавшие метформин (СД 2+метформин, 4 особи). Четвертая группа – кроли с модельным сахарным диабетом, получавшие новое экспериментальное средство с сахароснижающим действием – соединение 1408 (СД 2+1408, 3 особи). Препарат 1408 разработан и синтезирован в Институте проблем эндокринной патологии имени В.Я. Данилевского АМН Украины (г. Харьков). В настоящее время он проходит испытание в экспериментах на животных как антидиабетический сахароснижающий препарат. Препараты и плацебо животным вводили per os с помощью зонда. Диабет вызывали введением дексаметазона по общепринятой схеме [4]. Общее число животных в эксперименте составляло 17 особей.

Сахароснижающие препараты и плацебо вводились в течение 10 дней ежедневно. Последний раз – за сутки до забора крови. После забора цельную венозную кровь кролей, стабилизированную гепарином, хранили в холодильнике при температуре +4°C в течение 1-3 суток.

Образцы эритроцитов готовили из цельной крови непосредственно перед получением кислотных эритрограмм. Для этого кровь центрифугировали при 3000 об/мин в течение 10 минут, отбирали плазму и снимали лейкоцитарную пленку с поверхности осевших эритроцитов. Затем клетки отмывали три раза физиологическим раствором (0,15М NaCl, pH=7,3). Кривые гемолиза получали при помощи фотоэлектроколориметра ФЭК-М (с красным светофильтром), а изменение оптической плотности регистрировали автоматическим потенциометром ЭПП-09М. Для правильной интерпретации полученных данных важным и необходимым условием является одинаковая концентрация клеток в образце. За стандартную принималась концентрация эритроцитов при которой оптическая плотность составляла 0,7. Для нормальной крови это соответствует разведению 1:1000, но ввиду индивидуальных вариаций количества эритроцитов, приведение к стандартной концентрации выполнялось для каждого анализа. В кювету содержащую стандартную концентрацию эритроцитов, добавляли при постоянном перемешивании гемолитик HCl, так, что конечная концентрация в образце составляла 0,002 N HCl. Для улучшения условий взаимодействия клеток друг с другом и предотвращения их седиментации суспензию равномерно перемешивали с помощью специальной механической мешалки. Отсчет показаний прибора производится через 30-секундный интервал между отсчетами [5].

Расчет доли эритроцитов (%Э), распавшихся за промежуток времени  $t$ , проводили по формуле:

$$\% \text{ Э} = \frac{D_i - D_{i-1}}{D_0 - D_\infty} \times 100 \%$$

где  $D$ -оптическая плотность,  $D_0$  и  $D_\infty$  - ее исходные и конечные значения,  $i$ - порядковый номер измерения. На рисунках представлены усредненные эритрограммы по группе кролей, со стандартными отклонениями в соответствии с уровнем значимости  $p < 0,05$ . Результаты обрабатывались в программном пакете Origin8Pro для каждой группы кролей.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В результате исследования были получены эритрограммы крови здоровых кролей, кролей с СД 2 и кролей с СД 2, получавших лекарственные препараты. Анализ кислотных эритрограмм проводился по следующим показателям: продолжительность гемолиза, пик гемолиза, ширина интервала гемолиза доминирующей группы эритроцитов в популяции.

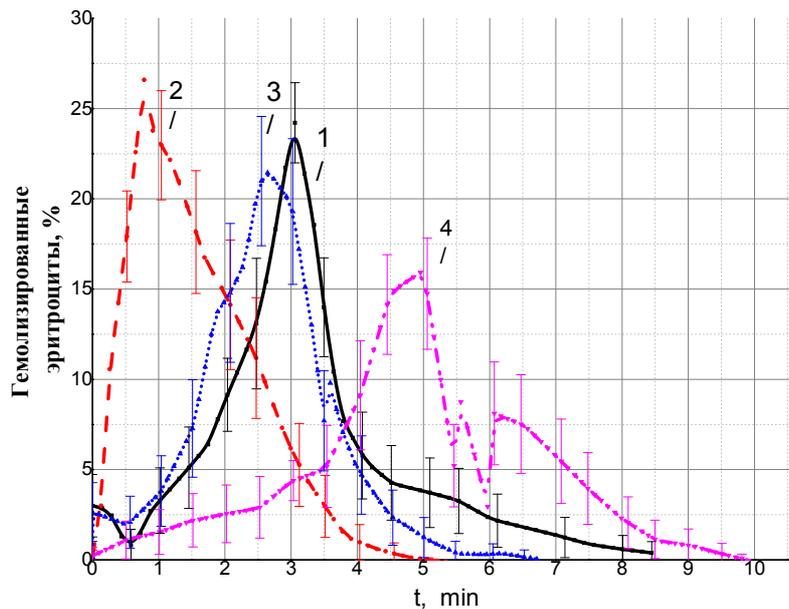


Рис. 1. Эритрограммы суспензий эритроцитов кролей контрольной группы (1), группы кролей с модельным СД 2, получавших плацебо (2), получавших метформин (3), получавших экспериментальное средство (4).

При нормальном состоянии организма эритрограмма строго стабильна и отражает динамическое равновесие в системе крови, обеспечивающее соответствие между процессами кроветворения и разрушения крови [2, 5, 17].

Как видно из рис. 1, эритрограмма суспензий эритроцитов контрольной группы кролей (кривая 1) отражает начало гемолиза на 0,5-0,9 минуте, длительность гемолиза - 7,5-8 минут, резкий максимум - на 3,2 минуте. Также эритрограмма отображает асимметричность распределения эритроцитов по стойкости, поскольку гемолизу предшествуют изменения формы и плотности эритроцитов, которые в основном сводятся к изменению формы эритроцитов из двояковогнутых в сферическую. Процесс сферуляции занимает до 1 минуты, после чего начинается истинный гемолиз - процесс, отображаемый провалом на эритрограмме, соответствует переходному состоянию взвеси, когда клетки уже приобрели сферическую форму, но процесс разрушения мембран эритроцитов еще не произошел.

Из эритрограммы кролей с модельным сахарным диабетом (кривая 2), видно, что процесс начала гемолиза не сопровождается сферуляцией, которая наблюдается у кролей контрольной группы. Это может быть объяснено тем обстоятельством, что при экспериментальном СД 2 у животных геометрические параметры и форма эритроцитов изменяются вследствие процессов, происходящих внутри организма при патологии [6-9]. При попадании уже деформированного эритроцита в кислую среду, процесс гемолиза происходит с первых секунд. Короткое время гемолиза (4,5-5 минут), увеличение максимума и сдвиг его влево, по сравнению с показателями контрольной группы означают усиление распада эритроцитов, отсутствие или уменьшение количества эритроцитов повышенной стойкости, физиологическое старение эритроцитов вследствие уменьшения молодых форм при угнетении эритропоэза или гемолитических процессов, происходящих в крови на фоне патологии. На данные процессы, вероятнее всего, влияет активация процессов перекисного окисления липидов (ПОЛ), происходящая при СД 2, что и может приводить к нарушению физико-химической структуры клеточных мембран эритроцитов, вплоть до их полного разрыва

и гемолиза [10, 11]. Вследствие повышения активности ПОЛ происходит нарушение липидного спектра мембран эритроцитов (снижение содержания общих липидов и фракции фосфатидилхолина (ФХ) при повышении уровня фракций лизофосфатидилхолина и фосфатидилинозитола; увеличение соотношения насыщенных/ненасыщенных жирных кислот во фракциях ФХ и фосфатидилэтаноламина; повышение вязкости глубоких и модификация наружных слоев мембран эритроцитов). В завершение этого процесса развиваются признаки гипоксии, которая в свою очередь вызывает усиление активности эритропоэтина и стимуляции эритропоэза у больных сахарным диабетом. В нормальных условиях уровень продукции эритроцитов регулируется эритропоэтином. В условиях активности ПОЛ крови усиливается развитие анемического синдрома, приводящее к повышению активности адреналовой системы, в результате чего компенсация углеводного обмена нарушается, увеличивается содержание сахара в крови и токсичность плазмы крови. У декомпенсированных больных СД 2 хронически нарушается система эритрона, механизмы эритропоэза [10, 12], вследствие чего может страдать эффективность инсулинотерапии.

На эритрограмме группы кролей СД 2+метформин определяется небольшая впадина на начальном этапе времени, характеризующая процесс сферуляции. Поскольку, на эритрограмме группы кролей СД 2+плацебо отсутствует данная впадина, можно предположить, что метформин способствует восстановлению нормальной формы эритроцитов крови, нарушенной вследствие патологии. Сопоставляя положения максимумов эритрограмм группы кролей с СД 2+плацебо (максимум достигнут на 1 минуте) и кролей с СД 2+метформин (максимум достигнут на 2,5 минуте), можно отметить сдвиг вправо, ближе к контрольному, что может свидетельствовать об омоложении состава крови, повышении регенерации или изменении качественных характеристик эритроцитов в сторону незрелых форм. Ширина интервала стойкости эритроцитов к гемолизу является одним из основных показателей характеризующих состояние доминирующей группы эритроцитов в популяции. Приближение данного показателя в группе кролей СД 2+метформин к показателю контрольной группы может свидетельствовать о положительном влиянии метформина на клетки крови. Резистентность эритроцитов тесно связана со многими проявлениями жизнедеятельности организма и, следовательно, ее определение может иметь разностороннее клиническое значение. Приближение основных показателей эритрограммы группы кролей СД 2+метформин к показателям контрольной группы, может свидетельствовать об эффективности используемого препарата.

Параллельно с исследованием кислотной резистентности эритроцитов кролей с СД 2 проводилось изучение гидратационных свойств эритроцитов методом СВЧ-диэлектрметрии. Полученные нами ранее результаты [13] подтверждают предположение о том, что метформин положительно влияет на клетки крови. Также, в работе [15] показано, что введение диабетическим кролям метформина способствует достижению у них стойкого гликемического контроля, что коррелирует с восстановлением показателей коэффициента функции бета-клеток, инсулинемии и снижением атерогенного индекса до уровней, соответствующих показателям контроля.

На эритрограмме кролей с СД 2+1408 (кривая 4) видно отсутствие впадины на начальном этапе времени, характеризующее процесс сферуляции, как и на эритрограмме суспензий эритроцитов группы кролей с СД 2+плацебо, что может свидетельствовать о том, что используемое соединение 1408 не оказывает влияния на восстановление архитектоники эритроцита, нарушенной вследствие СД 2, либо влияние препарата на данный показатель - крайне незначительно. Также видно, что

положение максимума эритрограммы группы кролей СД 2+1408 смещено вправо, что свидетельствует о преобладании в крови эритроцитов повышенной стойкости. Это может быть объяснено воздействием одного из основных факторов, влияющих на стойкость эритроцита: его возрастом, начальной величиной стойкости, с которой он вышел из костного мозга, и различными воздействиями на эритроцит, в течение его жизни в сосудистом русле [4, 10]. Последнее, вероятнее всего и является основополагающим фактором, определяющим данное изменение на эритрограмме.

В норме у людей и большинства животных на эритрограмме один максимум [2, 16]. Появление двух максимумов на эритрограмме группы кролей СД 2+1408, может являться признаком наличия двух групп эритроцитов, резко различающихся по стойкости; такое распределение обычно появляется при резком нарушении равновесия в системе крови. По появлению и исчезновению максимумов в некоторых случаях можно наблюдать смену поколений эритроцитов. Появление нескольких максимумов может служить признаком неравномерности процессов кроветворения. Наблюдаемое расширение интервала стойкости может происходить за счет усиления регенерации эритроцитов или патологического эритропоэза [11, 14]. Поэтому, применение нового экспериментального вещества 1408 в клинической медицине требует проведения дальнейших исследований, направленных, в том числе, на изучение его влияния на архитектуру эритроцитов.

### ВЫВОДЫ

1. При экспериментальном сахарном диабете у кролей отмечается нарушение кислотной резистентности эритроцитов, уменьшение количества эритроцитов повышенной стойкости.
2. Применение метформина способствует восстановлению физико-химических свойств эритроцитов, о чем говорит приближение основных показателей эритрограммы группы кролей с экспериментальным СД 2, получавших метформин, к показателям эритрограммы суспензий эритроцитов кролей контрольной группы.
3. Применение нового экспериментального вещества с сахароснижающим действием способствует увеличению в крови эритроцитов повышенной стойкости, о чем свидетельствует увеличение времени гемолиза.
4. Биологически активные компоненты, входящие в состав исследуемых лекарственных препаратов (метформин, соединение 1408) оказывают не только сахароснижающее действие, но и - протективное в отношении мембран эритроцитов, что приводит к повышению их кислотной резистентности.

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Галенок В. А. Гемореология при нарушениях углеводного обмена / В. А. Галенок, Е. В. Гостинская, В. Е. Диккер. – Новосибирск. – 1987. – 86 с. /Galenok V. A. Gemoreologija pri narusenijah uglevodnogo obmena / V. A. Galenok, E. V. Gostinskaja, V. E. Dikker. – Novosibirsk. – 1987. – 86 s./
2. Иванов И. Т. Сравнение механизмов кислотного и щелочного гемолиза эритроцитов человека / И. Т. Иванов // Биофизика. – 2001. – Т. 46, № 2. –С. 281–290. /Ivanov I. T. Sravnenie mehanizmov kislotnogo i shhelochnogo gemoliza jeritocitov cheloveka / I. T. Ivanov // Biofizika. – 2001. – Т. 46, № 2. –С. 281–290./
3. Борисова А. Г. Анализ изменений терморезистентности эритроцитов при раке легкого / А. Г. Борисова, Е. К. Олейник // Клиническая лабораторная диагностика. – 2001. – № 5. – С. 14–16. /Borisova A. G. Analiz izmenenij termorezistentnosti jeritocitov pri rake legkogo / A. G. Borisova, E. K. Olejnik // Klinicheskaja laboratornaja diagnostika. – 2001. – № 5. – S. 14–16./
4. Полторац В. В. Экспериментальне вивчення нових гіпоглікемічних засобів: метод. рекомендації / В. В. Полторац, Н. І. Горбенко // Доклінічні дослідження лікарських засобів; за ред. О. В. Стефанова. – К, 2001. – С. 396–408. /Poltorak V. V. Eksperimental'ne vivchennja novih gipoglikemichnih zasobiv: metod. rekomendacii / V. V. Poltorak, N. I. Gorbenko // Doklinichni doslidzhennja likars'kih zasobiv; za red. O. V. Stefanova. – K, 2001. – S. 396–408./

5. Терсков И. А. Метод химических (кислотных) эритрограмм / И. А. Терсков, И. И. Гительзон // Биофизика. – 1957. – Т. 2, № 2. – С. 259–266. /Terskov I. A. Metod himicheskikh (kislotnyh) jeritrogramm / I. A. Terskov, I. I. Gitel'zon // Biofizika. – 1957. – Т. 2, № 2. – С. 259–266./
6. Давыдова Е. В. Влияние температуры на распределение эритроцитов по индексу сферичности / Е. В. Давыдова, О. И. Гордиенко // Біофізичний вісник. – 2009. – № 23 (2). – С. 114–119. /Davydova E. V. Vlijanie temperatury na raspredelenie jeritrocytov po indeksu sferichnosti / E. V. Davydova, O. I. Gordienko // Biofizichnij visnik. – 2009. – № 23 (2). – С. 114–119./
7. Выдыборец С. В. Изменения эритроцитов при сахарном диабете / С. В. Выдыборец // Врачебное дело. – 1990. – № 2. – С. 56–61. /Vydyborec S. V. Izmenenija jeritrocytov pri sahamom diabete / S. V. Vydyborec // Vrachebnoe delo. – 1990. – № 2. – С. 56–61./
8. Распределение эритроцитов по индексу сферичности у больных на сахарный диабет разных типов и у лабораторных животных при экспериментальном сахарном диабете / В. С. Буркина, Т. Н. Овсянникова, И. А. Забелина, А. И. Гладких // Сборник тезисов. «Биология наука XXI века» 13-я Международная Пушинская школа-конференция молодых ученых. — Пушино, 2009. — С. 92–93. /Raspredelenie jeritrocytov po indeksu sferichnosti u bol'nyh na sahamyj diabet raznyh tipov i u laboratornyh zhivotnyh pri jeksperimental'nom sahamom diabete / V. S. Burkina, T. N. Ovsjannikova, I. A. Zabelina, A. I. Gladkih // Sbornik tezisov. «Biologija nauka XXI veka» 13-ja Mezhdunarodnaja Pushhinskaja shkola-konferencija molodyh uchenyh. — Pushhino, 2009. — С. 92–93./
9. Буркина В. С. Распределение эритроцитов по индексу сферичности у больных на сахарный диабет разных типов / В. С. Буркина, О. И. Гордиенко, В. А. Македонская // Сборник тезисов. «Биология наука XXI века». — Пушино, 2009. — С. 93–94. /Burkina V. S. Raspredelenie jeritrocytov po indeksu sferichnosti u bol'nyh na sahamyj diabet raznyh tipov / V. S. Burkina, O. I. Gordienko, V. A. Makedonskaja // Sbornik tezisov. «Biologija nauka XXI veka». — Pushhino, 2009. — С. 93–94./
10. Мамедгасанов Р. М. Гемопоэтическая активность крови в условиях диабетогенной интоксикации у больных инсулинозависимым сахарным диабетом / Р. М. Мамедгасанов, М. М. Фейзуллаев // Эндокринология. – 2011. – № 2. – С. 62–64. /Mamedgasanov R. M. Gemopojeticheskaja aktivnost' krovi v uslovijah diabetogennoj intoksikacii u bol'nyh insulinozavisimym sahamym diabedom / R. M. Mamedgasanov, M. M. Fejzullaev // Jendokrinologija. – 2011. – № 2. – С. 62–64./
11. Вочегорский И. А. Антиоксиданты при экспериментальном сахарном диабете / И. А. Вочегорский, Л. М. Рассохина, И. Ю. Мирошниченко // Пробл. эндокринологии. – 2008. – 54 (5). – С. 43–49. /Vohegorskij I. A. Antioksidanty pri jeksperimental'nom sahamom diabete / I. A. Vohegorskij, L. M. Rassohina, I. Ju. Miroschnichenko // Probl. jendokrinologii. – 2008. – 54 (5). – С. 43–49./
12. Дедов И. И. Диабетическая нефропатия / И. И. Дедов, М. В. Шестакова – Москва. – 2000 – 225 с. /Dedov I. I. Diabeticheskaja nefropatija / I. I. Dedov, M. V. Shestakova – Moskva. – 2000 – 225 с./
13. Соловьев Д. В. Диэлектрическая проницаемость эритроцитов кролей на частоте 9,2 ГГц при диабете 2 типа и применении сахароснижающих средств / Д. В. Соловьев, О. А. Горобченко, Т. А. Шаталова [и др.] // Біофізичний вісник. – 2011. – Вип. 27 (2). – С. 40–49. /Solov'ev D. V. Dijelektricheskaja pronicaemost' jeritrocytov krolej na chastote 9,2 GGc pri diabete 2 tipa i primenenii saharosnizhajushhh sredstv / D. V. Solov'ev, O. A. Gorobchenko, T. A. Shatalova [i dr.] // Biofizichnij visnik. – 2011. – Vip. 27 (2). – С. 40–49./
14. Балаболкин М. И. Роль окислительного стресса в патогенезе сосудистых осложнений сахарного диабета и применение витаминов и микроэлементов для их лечения и профилактики / М. И. Балаболкин // Клиническая эндокринология. – 2006. – № 6. – С. 1–7. /Balabolkin M. I. Rol' oksislitel'nogo stressa v patogeneze sosudistyh oslozhnenij sahamogo diabeta i primenenie vitaminov i mikroelementov dlja ih lechenija i profilaktiki / M. I. Balabolkin // Klinicheskaja jendokrinologija. – 2006. – № 6. – С. 1–7./
15. Дослідження антигіперглікемічних та антиатерогенних властивостей діакамфу на кролях за умов експериментального цукрового діабету 2 типу / Т. В. Соколюк, Н. І. Горбенко, Д. Г. Подгайний, [та ін.]. // Фармаком. – 2009. – № 2. – С. 114–117. /Doslidzhennja antigiperglikemichnih ta antiaterogennih vlastivostej diakamfu na kroljah za umov eksperimental'nogo cukrovogo diabetu 2 tipu / T. V. Sokoljuk, N. I. Gorbenko, D. G. Podgajnij, [ta in.]. // Farmakom. – 2009. – № 2. – С. 114–117./
16. Гительзон И. И. Состав красной крови в норме и патологии / И. И. Гительзон. – Томск, 1960. – 187 с. /Gitel'zon I. I. Sostav krasnoj krovi v norme i patologii / I. I. Gitel'zon. – Tomsk, 1960. – 187 с./