

### МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІОКАРДА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ

ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет» (м. Івано-Франківськ)

dr.tetiana.iv@gmail.com

**Зв'язок публікації з плановими науково-дослідними роботами.** У статті використано матеріал дисертаційного дослідження, яке виконується відповідно до плану Івано-Франківського національного медичного університету і було частиною науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини, оперативної хірургії та топографічної анатомії «Оптимізація комплексного лікування морфологічних ушкоджень травної, ендокринної та сечостатевої систем при цукровому діабеті» (№ державної реєстрації 0113U000769).

**Вступ.** Цукровий діабет (ЦД) належить до патології, яка становить значну частку в структурі причин непрацездатності, інвалідності та смертності населення [1,2,3]. За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я та Міжнародної діабетичної федерації, чисельність хворих на ЦД у світі серед дорослого населення віком 20-79 років у 2015 р. становила 415 млн., а на 2040 р. прогнозують 642 млн. хворих, що охопить 10% населення Землі [4]. Упродовж майже століття, з 1922 р., у лікуванні ЦД 1 типу (а іноді й ЦД 2 типу) традиційно використовують препарати інсуліну. Препарати інсуліну – найпотужніші, однак не ідеальні цукрознижувальні медикаменти. Як показали численні дослідження, правильне використання цих засобів та хороший глікемічний контроль не завжди дозволяють уникнути серцево-судинних ускладнень ЦД, що зумовлюють приблизно 70% випадків передчасної смерті від інсульту, інфаркту міокарда та інших [5]. На сьогодні інсулінотерапія залишається безальтернативним методом лікування ЦД 1 типу, хоча і не завжди дозволяє досягнути хорошого рівня глікемії. Ось чому продовжується пошук нових препаратів, які можуть покращити контроль ЦД 1 типу [6].

Критично важливою є роль контролю глікемії у пацієнтів з ЦД, що може сповільнити чи попередити розвиток ускладнень. Так як одним з ускладнень ЦД є діабетична кардіоміопатія [7,8,9], **метою** нашої роботи є виявлення морфологічних змін міокарду шлуночків при експериментальному стрептозоточинному ЦД та його корекції.

**Об'єкт і методи дослідження.** Для дослідження використали 19 статевозрілих щурів-самців лінії Вістар (масою 200-220 г), які були поділені на 3 групи: 1 – інтактна (5 тварин), 2 – 5 тварин з модельованим експериментальним цукровим діабетом (ЕЦД), 3 – 9 тварин з ЕЦД, які отримували антидіабетичну терапію. Щурам 2-ї та 3-ї групи моделювання ЕЦД проводилось шляхом одноразового внутрішньоочеревинного введення стрептозоточину («Sigma», США) в дозі 6 мг/100 г маси тіла попередньо розведеного в 0,1 М цитратному буфері з рН 4,5. Тварини 3-ї групи з 14-го дня розвитку ЕЦД отримували антидіабетичну терапію: За підгрупа (3 тварини) отримували

ексенатид («Baetta», ЕліЛіллі, США) в дозі 0,04 мкг/100г/добу підшкірно зранку; 3б підгрупа (3 тварини) отримувала підшкірні ін'єкції інсуліну гларгін («LantusSoloStar») в дозі 1-3 ОД/кг маси тіла/добу підшкірно зранку з наступним титруванням відповідно до рівня глюкози в крові; 3в підгрупа отримувала зранку підшкірно ін'єкції інсуліну гларгін у дозі 1-3 ОД/кг маси тіла на добу з наступним титруванням відповідно до рівня глюкози в крові натще, а ввечері – ексенатид (0,02 мкг/100 г/добу підшкірно, за 30 хв. до годування).

Міокард правого та лівого шлуночків серця щурів забирали на 28-му добу експерименту. Рівень глюкози визначали щоденно з краплі крові хвостової вени за допомогою тест-смужок на глюкометрі фірми «Accu-Chec» (Німеччина). Рівень глікозильованого гемоглобіну в крові визначали в сертифікованій лабораторії «Діамеб» за допомогою діагностичного набору «ACCENT-200 HbA1c DIRECT» (PZ Cormay S.A., Польща). Використали гістологічний (зabarвлення гематоксилін і еозином) та електронномікроскопічний методи дослідження. Гістологічні препарати і напівтонкі зрізи вивчали під світловим мікроскопом Leica DM 750 та фотографували за допомогою цифрової CCD – камери (Industrial digital camera UNCCD05100KPA-U-NA-N-C-SQ-NA). Морфометрію здійснювали на вказаних препаратах за допомогою програмного забезпечення NIH USA «Image J» в ручному режимі із урахуванням збільшень. Вимірювали площу кардіоміоцитів, їх ядер, ядерно-цитоплазматичний індекс (ЯЦІ) (відношення площі ядра до площі цитоплазми). Комп'ютерне опрацювання даних проводилося за допомогою статистичного пакету Stat. Soft. Inc; Tulsa, OK, USA; Statistica 6.

Експериментальні дослідження було проведено з дотриманням вимог гуманного ставлення до піддослідних тварин, регламентованих Законом України «Про захист тварин від жорстокого поводження» (№ 3447-IV від 21.02.2006 р.) та Європейською конвенцією про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 18.03.1986 р.).

**Результати досліджень та їх обговорення.** На 28 добу ЕЦД в 2 групі щурів рівень глюкози і глікованого гемоглобіну в крові, порівняно з 1 групою тварин, достовірно зростає до  $15,42 \pm 1,34$  ммоль/л (інтактні –  $5,12 \pm 1,0$  ммоль/л  $p < 0,001$ ) та  $9,01 \pm 0,26\%$  (інтактні –  $2,36 \pm 0,98\%$ ,  $p < 0,001$ ).

При гістологічному дослідженні міокарда шлуночків серця щурів 2-ї групи спостерігаємо значну гіперемію міокарда, яка зумовлена еритроцитарними складжами в капілярах та еритроцитарними масами в судинах гемомікроциркуляторного русла (**рис. 16**).

Морфометрична характеристика кардіоміоцитів щурів при експериментальному стрептозоточиновому цукровому діабеті та його корекції

Ділянка міокарда	Показники	Групи тварин				
		1	2	3		
				3а	3б	3в
Правий шлуночок	$S_{\text{кардіоміоцита}}$ (мкм <sup>2</sup> )	266,74±17,26	236,54±9,24*	256,95±8,95*	258,42±11,03*	263,06±9,52*
	$S_{\text{ядра}}$ (мкм <sup>2</sup> )	17,25±1,36	17,22±1,25	17,12±0,85	17,10±1,1	17,21±1,03
	ЯЦІ	0,07±0,006	0,08±0,006*	0,07±0,004*	0,07±0,004	0,07±0,004
Лівий шлуночок	$S_{\text{кардіоміоцита}}$ (мкм <sup>2</sup> )	347,67±16,69	312,55±11,85*	339,52±8,29*#	342,16±6,37#	345,57±7,48#
	$S_{\text{ядра}}$ (мкм <sup>2</sup> )	19,77±3,89	19,40±0,98	19,23±1,14	19,26±1,02	19,22±1,91
	ЯЦІ	0,06±0,01	0,07±0,002*	0,06±0,004#	0,06±0,003#	0,06±0,006#

Примітки:

1)\* $p < 0,05$  – достовірна різниця між 1 групою і 2, 3 групою щурів;

2) # $p < 0,05$  – достовірна різниця між 2 групою і 3а, 3б, 3в підгрупами щурів.

За даними морфометричного аналізу площа кардіоміоцитів правого і лівого шлуночків достовірно зменшується, порівняно з 1-ю групою тварин, натомість площа їх ядер вірогідно не змінюється (табл.). Така перебудова кардіоміоцитів призводить до статистично значущого збільшення їх ЯЦІ. Такі ж зміни з боку кардіоміоцитів спостерігали і інші автори, які уже на 7 добу ЕЦД виявляли зменшення об'єму кардіоміоцитів лівого шлуночка на 30% у тварин, показали значне зменшення довжини і ширини, але не товщини міоцитів, що свідчить про диспропорційну реорганізацію структури тканини серця на ранніх термінах

ЕЦД [10]. Багато вчених пов'язують морфологічні зміни в міокарді при ЦД з порушенням його метаболізму, активацією ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, автономною дисфункцією, запаленням, оксидативним стресом [11,12,13].

Вчені виявляли зменшення маси серця щурів на 3 тиждень ЕЦД більш як на 20%, пов'язуючи це з оксидативним стресом, що веде до порушення експресії генів, відповідальних за синтез міозину, а відтак до ремоделювання міофібрил, порушення як морфології, так і функції серця. Внаслідок проведеної корекції гормоном дегідроепіандростероном, який має ви-

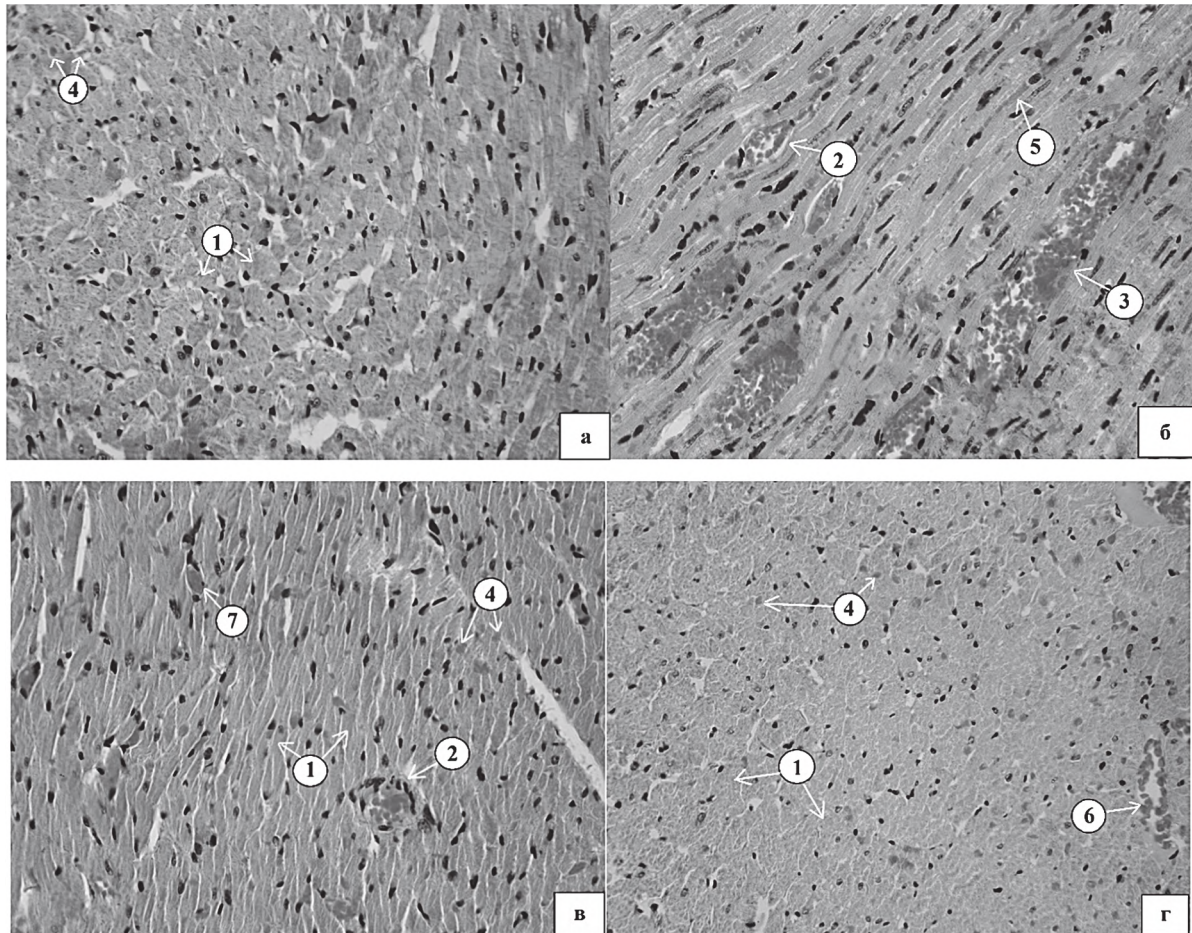


Рис. 1. Гістологічна характеристика міокарда щурів 1-ї (а), 2-ї (б) груп, 3а (в) та 3в (г) підгруп. Забарвлення гематоксилін і еозинном. Мікрофотографії. 3б.: а, б, в, г х 400. Позначення: 1- кардіоміоцити, 2- артерія, 3- вена, 4- капіляри, 5- еритроцитарні складжі, 6- синусоїд, 7- венула.



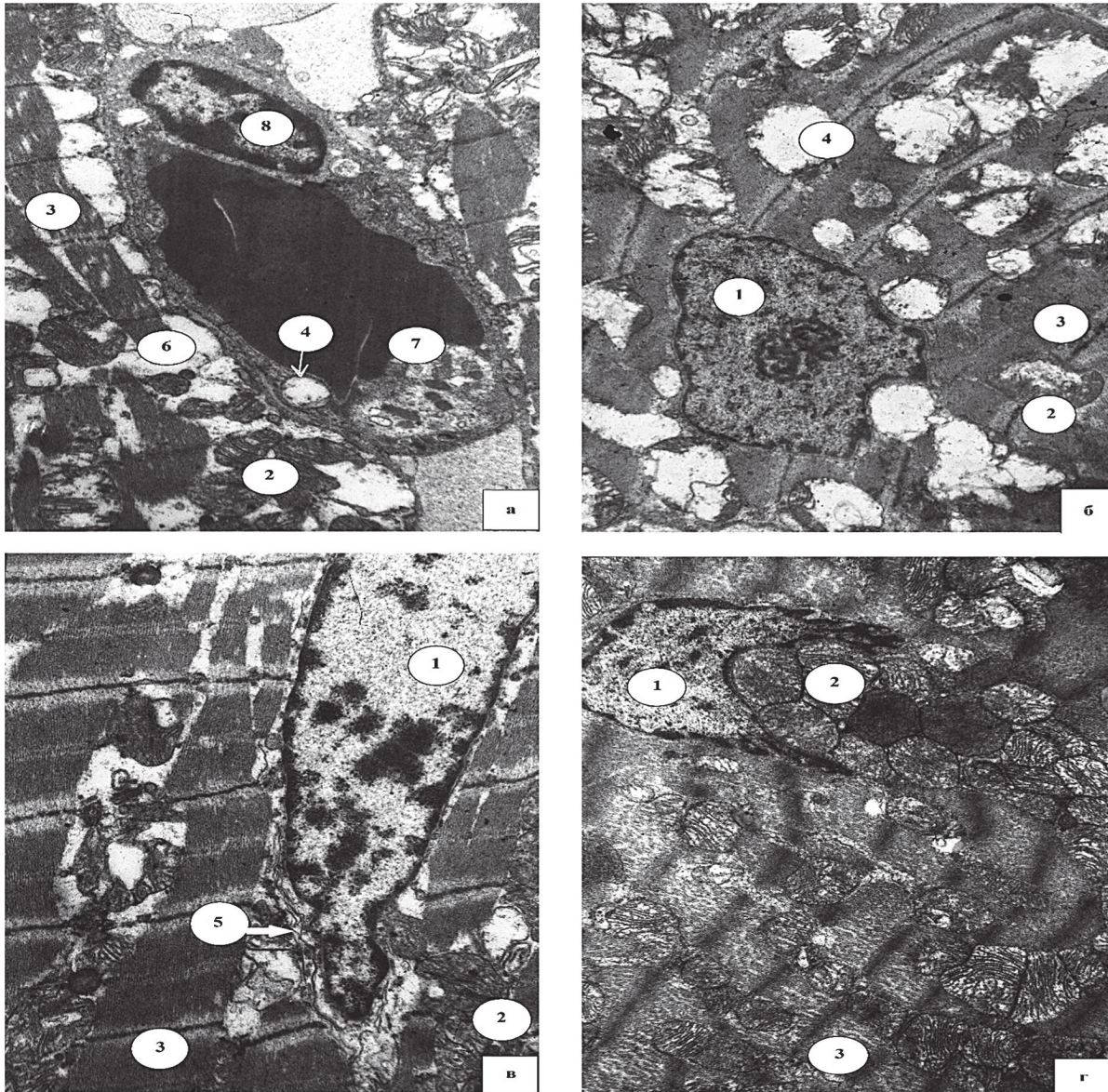


Рис. 2. Ультраструктурна перебудова міокарда щурів при стрептозоточиновому цукровому діабеті (а, б) та його корекції (в, г). Електронні мікрофотографії. 3б.: а, б, г) x 6400; в) x 8000.

Позначення: 1- ядро, 2- мітохондрії, 3- міофібрила, 4- вакуоля, 5- комплекс Гольджі, 6- підсарколемальний набряк, 7- мікротромб у просвіті капіляра, 8- ядро ендотеліоцита.

ражені антиоксидантні властивості, морфометричні показники кардіоміоцитів щурів наближались до показників контрольної групи [14].

У 2-й групі тварин на ультраструктурному рівні у даний термін розвитку ЕЦД в кардіоміоцитах спостерігається підсарколемальний набряк та значне просвітлення саркоплазми (рис. 2а). Сарколема розпушена, місцями утворює інвагінації всередину клітини. Вставні диски мають ступінчастий хід, проте в деяких місцях зруйновані. Гетерохроматин ядер у вигляді грудок конденсований вздовж внутрішньої поверхні ядерної оболонки. Остання утворює пальцеподібні випини (рис. 2а). В одних кардіоміоцитах спостерігаємо сегментарні контрактири міофібрил, в інших – розшарування міофіламентів, в третіх – вогнищевий лізис (рис. 2 а-б). Z-лінії міофібрил потовщені, фрагментовані. Між міофібрилами та в підсарколемальному просторі виявляємо мітохондрії з просвітленим матриксом та розпадом крист. Окремі з них мають повністю зруйновану внутрішню оболон-

ку і перетворюються у вакуолі. Цистерни саркоплазматичної сітки розширені, з нерівними контурами. Рибосоми вільно розміщені в цитоплазмі, подекуди утворюють скупчення у вигляді полісомальних розеток. Такі зміни кардіоміоцитів розвиваються на тлі діабетичної мікроангіопатії [15] яка характеризується еритроцитарними сладжами, адгезією тромбоцитів, дистрофічно-деструктивними змінами ендотеліоцитів (рис. 2а).

На 28 добу ЕЦД в 3-й групі щурів, що отримували ін'єкції ексенатиду впродовж 14 днів, рівні глюкози й глікованого гемоглобіну в крові достовірно знизилися, порівняно з 2-ю групою тварин (у всіх випадках  $p < 0,05$ ), у 3а підгрупі до  $9,23 \pm 1,02$  ммоль/л та  $6,55 \pm 0,27\%$ , у 3б – до  $7,69 \pm 0,98$  ммоль/л та  $5,73 \pm 0,92\%$ , у 3в – до  $5,11 \pm 0,96$  ммоль/л та  $4,42 \pm 0,34\%$  відповідно. При цьому слід зазначити, що рівень глюкози у 3б і 3в підгрупах достовірно не відрізнялися від інтактних щурів ( $p > 0,05$ ), тоді як у 3а підгрупі був достовірно вищим за інтактні показни-

ки ( $p < 0,05$ ). Рівні глікованого гемоглобіну у 3-й групі щурів були достовірно вищими за інтактні показники (у всіх випадках  $p < 0,05$ ), проте знаходились в межах допустимої норми. Таким чином найвищі рівні глюкози і глікованого гемоглобіну спостерігались у 3а підгрупі тварин, які отримували ін'єкції тільки есенатиду. Найкращі показники глікемічного профілю спостерігались у 3в підгрупі щурів, які отримували комбіноване лікування.

Через 14 днів лікування площа кардіоміоцитів правого шлуночка у тварин 3-ї групи є достовірно меншою, порівняно з інтактними тваринами, натомість достовірно не відрізняється від 2-ї групи тварин. При цьому ЯЦІ достовірно не відрізняється від інтактних показників (табл.). Площа кардіоміоцитів лівого шлуночка на 14 день лікування є достовірно більшою у порівнянні з 2-ю групою тварин, при цьому в 3а і 3б підгрупах достовірно не відрізняється від інтактних щурів (табл.). Площа ядер кардіоміоцитів у всіх групах тварин достовірно не відрізняється. Такі морфометричні зміни кардіоміоцитів лівого шлуночка призводять до вірогідного зменшення ЯЦІ до показників норми у 3-й групі тварин, порівняно з 2-ю групою (табл.).

У 3-й групі тварин на гістологічних препаратах відмічається зменшення повнокрів'я міокарду, порівняно з 2-ю групою тварин, проте в капілярах і артеріолах 3а підгрупи виявляємо еритроцитарні складжі (рис. 1в). Гістологічна картина міокарду 3в підгрупи тварин практично не відрізняється від інтактною групи (рис. 1г).

Електронно-мікроскопічно у кардіоміоцитах міокарда тварин 3а підгрупи виявляли мітохондрії із збереженою ультраструктурою поряд з деструктив-

но-зміненими (рис. 2в). У 3в підгрупі тварин електронно-мікроскопічні дослідження вказували на розвиток внутрішньоклітинних регенераторних процесів у кардіоміоцитах, що характеризувались: появою в цитоплазмі молодих мітохондрій (рис. 2г). Міофібрили і саркоплазматична сітка мали звичайну будову, місцями спостерігались сегментарні контрактири міофібрил. Більшість кардіоміоцитів 3в підгрупи щурів за світлооптичною та ультраструктурною організацією не відрізнялись від таких у інтактних щурів, спостерігали нормалізацію їх цитокаріометричних показників.

**Висновки.** На 28 добу перебігу ЕЦД спостерігаються початкові ознаки розвитку діабетичної кардіоміопатії, яка в кардіоміоцитах морфологічно проявляється: зменшенням їхньої площі, деструктивними змінами мітохондрій, розволокненням і вогнищевим лізисом міофібрил, підсарколемальним набряком. Такі зміни спостерігаються на тлі розвитку діабетичної мікроангіопатії.

У 3-й групі тварин, які отримували різне лікування найкращі показники глікемічного профілю спостерігались у 3в підгрупі щурів, які отримували комбіноване лікування, тоді як найвищі рівні глюкози і глікованого гемоглобіну були у 3а підгрупі тварин, які отримували тільки ін'єкції есенатиду. Більшість кардіоміоцитів 3в підгрупи щурів за світлооптичною та ультраструктурною організацією не відрізнялись від таких у інтактних щурів, при цьому спостерігалась нормалізація їх цитокаріометричних показників.

**Перспективи подальших досліджень.** Перспективними є дослідження змін міокарду серця у віддалені терміни розвитку ЕЦД та його корекції різними антидіабетичними середниками.

### Література

1. Tron'ko MD. Analiz, priorityety, shlyaxy vykonannya derzhavnoyi cilovoyi programy "Czukrovyy diabet" na 2009-2013 roky. Zdorovya Ukrainy. Tematychnyj nomer. 2010;16-7. [in Ukrainian].
2. Kuzyshyn OV, Kovalyshyn NV, Almashyna XV. Bioxemiya czukrovogo diabetu: 1. Teoretychna chastyna (oglyad). Medychna xemiya. 2010;10:74-115. [in Ukrainian].
3. Konstantinos Trachanas, sKevos Sideris, Constantina Aggeli, Emmanouil Poulidakis, Konstantinos Gatzoulis, Dimitrios Tousoulis, et al. Diabetic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to Treatment Hellenic. J Cardiol. 2014;55:411-21.
4. Kixtyak OP. Vplyv suputnoyi terapiyi nevrologichnyx i sercevo-sudynnyx urazhen u hvoryh na czukrovyy diabet 2 typu. Zdorovya Ukrainy. 2017;1:18-20. [in Ukrainian].
5. Kaminskij OV. Chomu zrostaye kil'kist pryznachen preparativ metforminu dlya likuvannya czukrovogo diabetu 1 typu? Zdorovya Ukrainy. 2017;23(420):3. [in Ukrainian].
6. Mankovskij BN. Novosty ezhegodnogo kongressa Evropejskoj assocyacy po yzuchenyyu dyabeta. Zdorovya Ukrainy. 2017;3(39):14-5. [in Russian].
7. Korsak YuV. Statevi ta vikovi osoblyvosti urazhennya miokarda u hvoryh na czukrovyy diabet 2 typu v poyednanni z ishemichnoyu hvoroboyu sercyu. Ukrayinskij terapevtychnyj zhurnal. 2006;3:46. [in Ukrainian].
8. Barinov EF, Sulayeva YeM, Kanana YeM. Strukturni determinanty rozvytku dylatacijnoyi kardiomiopatii pry eksperymentalnomu czukrovomu diabeti. Klinichna anatomiya ta operatyvna xirurgiya. 2009;8(1):26-32. [in Ukrainian].
9. Ashish A, Wilson Tang WH, Sameer Bansilal, Mario J. Garcia, Michael E. Farkouh. Diabetic Cardiomyopathy: Insights into Pathogenesis, Diagnostic Challenges, and Therapeutic Options. The American Journal of Medicine. 2008;121:748-57.
10. Cagalinec M, Waczulikova I, Ulicna, Chorvat D JR. Morphology and Contractility of Cardiac Myocytes in Early Stages of Streptozotocin-Induced Diabetes Mellitus in Rats. Physiol. Res. 2013;62:489-501.
11. Guanghong Jia, Vincent G. DeMarco, James R. Sowers. Insulin resistance and hyperinsulinaemia in diabetic cardiomyopathy. Nat Rev Endocrinology. 2016;12(3):144-53.
12. Chowdhry MF, Hunaid A. Vohra, Galinanes M. Diabetes increases apoptosis and necrosis in both ischemic and nonischemic human myocardium: Role of caspases and poly-adenosine diphosphate-ribose polymerase. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2007;134:124-31.
13. Boudina S, Heiko B, Sena S, Brian T. O'Neill, Vlad G. Zaha. Contribution of Impaired Myocardial Insulin Signaling to Mitochondrial Dysfunction and Oxidative Stress in the Heart. Circulation. 2009;119:1272-83.
14. Aragno M, Mastrocola R, Medana C, Catalano MG, Vercellinatto I, Danni O, et al. Oxidative Stress-Dependent Impairment of Cardiac Specific Transcription Factors in Experimental Diabetes. Endocrinology. 2006;147(12):5967-74.
15. Zhurakivska OYa, Mykulec' TI, Zhurakivs'kyj VM. Morfologichni zminy krovonosnogo rusla miokarda pry streptozotocynovomu czukrovomu diabeti ta jogo korekciyi. Aktual'ni problemy suchasnoyi medycyny: Visnyk Ukrayinskoyi medychnoyi stomatologichnoyi akademiyi. 2017;17(157):230. [in Ukrainian].



### МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА МІОКАРДА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМУ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТИ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ

Власюк Т. І.

**Резюме.** Метою роботи є вивчення морфологічних змін міокарда шлуночків серця щурів із експериментальним стрептозотоциновим цукровим діабетом та при його корекції. Цукровий діабет моделювали одноразовим внутрішньоочеревинним введенням стрептозоточину (6 мг на 100 г маси тіла). Встановлено, що на 28 добу перебігу експериментального цукрового діабету спостерігаються початкові ознаки діабетичної кардіоміопатії, яка розвивається на тлі діабетичної мікроангіопатії.

Щоденні ін'єкції ексенатиду та інсуліну призводять до: нормалізації рівнів глюкози і глікозильованого гемоглобіну в крові, відновлення морфометричних показників і ультраструктурної будови кардіоміоцитів шлуночків серця.

**Ключові слова:** цукровий діабет, міокард, щури, інсулін, ексенатид.

### МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА МИОКАРДА ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВОМ САХАРНОМ ДИАБЕТЕ И ЕГО КОРРЕКЦИИ

Власюк Т. И.

**Резюме.** Целью работы является изучение морфологических изменений миокарда желудочков сердца крыс с экспериментальным стрептозотоциновым сахарным диабетом и при его коррекции. Сахарный диабет моделировали однократным внутрибрюшинным введением стрептозоточина (6 мг на 100 г массы тела). Установлено, что на 28 сутки течения экспериментального сахарного диабета наблюдаются начальные признаки диабетической кардиомиопатии, которая развивается на фоне диабетической микроангиопатии.

Ежедневные инъекции эксенатида и инсулина приводят к: нормализации уровня глюкозы и гликозилированного гемоглобина в крови, восстановлению морфометрических показателей и ультраструктурного строения кардиомиоцитов желудочков сердца.

**Ключевые слова:** сахарный диабет, миокард, крысы, инсулин, эксенатид.

### MORPHOLOGICAL CHARACTERISTIC OF MYOCARDIUM IN EXPERIMENTAL STREPTOZOTOCIN DIABETES MELITUS AND ITS CORRECTION

Vlasiuk T. I.

**Abstract.** The aim of the study is to determine the morphological changes of myocardium of rats with experimental streptozotocin diabetes mellitus and its correction.

19 mature male Wistar rats (weighing 200-220 g) were used for the study. Animals were divided into 3 groups: 1 – intact (5 animals), 2 – 5 animals with experimental diabetes mellitus (EDM), 3 – 9 animals from the EDM who received antidiabetic therapy. EDM in rats of the 2nd and 3rd groups was modelled by a single intraperitoneal injection of streptozotocin (Sigma, USA) at a dose of 6 mg/100 g of body weight pre-diluted in 0.1 M citrate buffer pH 4.5. Animals of the 3rd group from the 14th day of the development of the EDM were receiving antidiabetic therapy: 3a subgroup (3 animals) were receiving exenatide ("Baeta", EliLilli, USA) at a dose of 0.04 µg / 100 g / day subcutaneously in the morning; Subgroup 3b (3 animals) were receiving subcutaneous injections of insulin glargine ("Lantus-SoloStar") at a dose of 1-3 U / kg body weight / day subcutaneously in the morning followed by titration according to the level of glucose in the blood; 3c subgroup was receiving subcutaneous injections of insulin glargine in the morning at a dose of 1-3 U / kg of body weight per day followed by titration according to the level of glucose in the blood, and in the evening – exenatide (0.02 µg / 100 g / day subcutaneously, 30 minutes before feeding).

The pieces of myocardium of the right and left ventricles of the heart were taken on the 28th day of the experiment. Histologic (coloring of hematoxylin and eosin) and electron microscopic research methods were used. The initial signs of diabetic cardiomyopathy were detected on the 28<sup>th</sup> day of experimental diabetes mellitus.

In the 3rd group, in which animals were receiving different treatment, the best glycemic parameters were observed in the 3c subgroup of rats, which were receiving combined treatment, while the highest levels of glucose and glycosylated hemoglobin were in the 3a subgroup of animals, receiving only injections of exenatide. Most of the cardiomyocytes of 3c subgroup of rats in the lightoptical and ultrastructural organization did not differ from those in intact rats.

Daily injections of exenatide and insulin result in: normalization of glucose and glycosylated hemoglobin levels in the blood, repair of morphometric parameters and ultrastructural structure of cardiomyocytes of the ventricles of the heart.

**Key words:** diabetes mellitus, myocardium, rats, insulin, exenatide.

*Рецензент – проф. Білаш С. М.  
Стаття надійшла 31.07.2018 року*