

І.А. Владімірова, І.Б. Філіппов, О.Н. Падурару, Є.Я. Шуба, Є.М. Кулієва, Я.М. Шуба

Зміни нервово-м'язової передачі в гладеньких м'язах сечового міхура щурів з експериментальним цукровим діабетом

Показано, що у хворих на цукровий діабет нервова регуляція вісцеральних гладеньких м'язів порушується. Ми дослідили внесок холінергічної і пуринергічної нервово-м'язової передачі у скорочення смужок гладеньких м'язів детрузора (ГМД) контрольних щурів і щурів із стрептозотоциніндукованим цукровим діабетом у відповідь на електричну стимуляцію або прикладання екзогенних агоністів карбахолу (КХ, 1 мкмоль/л) та АТФ (1 ммоль/л). Нам вдалося виявити два типи скорочувальних реакцій ГМД тварин, хворих на діабет. Перший тип, який був у 80 % усіх досліджених смужок хворих тварин, характеризувався відсутністю змін у амплітуді та кінетиці синаптичновикликаних скорочень і скорочень у відповідь на прикладання екзогенного КХ, але посиленням скорочувальної відповіді на прикладання екзогенний АТФ порівняно з контролем. Другий тип реакцій, що спостерігався у решті (20 %) смужок, полягав у подовженні тривалості синаптичновикликаних скорочень внаслідок збільшення внеску в них холінегічного компонента, статистично достовірного посилення відповіді на екзогенний КХ та ще більшому посиленні скорочень на екзогенний АТФ порівняно з контролем. Наші результати деякою мірою пояснюють розбіжності в літературних даних щодо впливу експериментального діабету на нервово-м'язову передачу в ГМД. Встановлення причин виявленої різноманітності синаптичної передачі при діабеті потребує подальших досліджень.

Ключові слова: цукровий діабет, сечовий міхур, гладенькі м'язи, скорочення, нервово-м'язова передача.

ВСТУП

Вегетативна діабетична нейропатія – є тяжким і частим ускладненням цукрового діабету [1]. Послаблення впливів з боку вегетативної нервової системи на гладенькі м'язи сечового міхура у хворих на цукровий діабет провокує розвиток діабетичних цистопатій, основним симптомом яких є нетримання сечі [2]. Як правило, люди з цукровим діабетом страждають від нетримання сечі через зниження чутливості сечового міхура, збільшення його розмірів і порушення випорожнення, що призводить до суттєвих залишкових об'ємів сечі після сечовипускання. Однак часто симптоми нетримання сечі у хворих на цукровий діабет відрізняються, маючи ознаки гіперактивного сечового міхура і нетримання сечі. Якщо у першому випадку діабетичної цистопатії

сечовий міхур має ознаки гіпоректорності, то нетримання сечі характеризується нестабільністю детрузора при наповненні міхура. Незважаючи на те, що діабетичні цистопатії являють собою значну медичну та соціальну проблему серйозно впливаючи на якість життя, механізми їх виникнення все ще залишаються маловивченими.

Літературні дані щодо впливу цукрового діабету на нервово-м'язову синаптичну передачу у вісцеральних гладеньких м'язах і, зокрема, гладеньких м'язах детрузора (ГМД) сечового міхура є досить суперечливими. Переважаючою є думка, що при діабеті експресія мускаринових М-холінорецепторів і чутливість ГМД до їх агоністів зростають [3–6]. Більше того, антагоністи М-холінорецепторів вважаються ефективними для усунення симптомів гіперактивного сечового міхура

© І.А. Владімірова, І.Б. Філіппов, О.Н. Падурару, Є.Я. Шуба, Є.М. Кулієва, Я.М. Шуба

і нетримання сечі різної етіології, хоч така терапія має досить обмежене застосування через значні побічні ефекти [5, 6]. Водночас на моделі діабету 1-го типу у щурів і кролів було показано послаблення холінергічних впливів на ГМД [7–9].

Суперечливими залишаються також дані щодо впливу діабету на пуринергічну нерво-м'язову передачу, яка також бере участь у синаптичному збудженні ГМД сечового міхура [10, 11]. На наш погляд різнобій результатів попередніх досліджень може свідчити про наявність неконтрольованих факторів, які супроводжують розвиток діабету в модельних експериментах на тваринах, і які можуть впливати на перебіг синаптичних процесів.

Мета нашої роботи – порівняти внесок холінергічного та пуринергічного компонентів синаптичного збудження гладеньких м'язів детрузора сечового міхура щурів у нормі та за умов стрептозотоцин(СТЗ)-викликаного діабету, а також визначити фактори, що його супроводжують.

МЕТОДИКА

Експериментальні тварини та індукція діабету. Досліди проводили на смужках ГМД сечового міхура контрольних та хворих на діабет щурів-самців лінії Вістар масою до індукції діабету 200–250 г. Діабет викликали одним внутрішньоочеревинним введенням 42 мг/кг СТЗ, розведеному у 100 ммоль/л оцтовому буфері при рН 4,5. Через 3 доби після введення СТЗ тварин перевіряли на вміст глюкози в крові, і тих щурів, у яких вона становила 30 ммоль/л і більше, відносили до «діабетичної групи». Хворих тварин використовували в експериментах після 8 тиж з доби введення СТЗ. Контрольним тваринам вводили аналогічний об'єм чистого буфера.

Підготовка смужок ГМД та вимірювання скорочення. Тварин анестезували ефіром і декапітували. Сечовий міхур швидко видаляли та поміщали в нагрітий (37° С), розчин Кребса (в ммоль/л): NaCl – 120,4, KCl – 5,9,

CaCl₂ – 1,8, MgCl₂ – 1,2, NaH₂PO₄ – 1,2, NaHCO₃ – 15,5, глюкози – 11,5 (рН 7,4). Передню стінку міхура розрізали від основи до купола, очищали від сполучної тканини та уретелію і нарізали поздовжні та кільцеві смужки довжиною 0,7–1,0 см і діаметром 0,2–0,3 см. Смужки поміщали в проточну камеру з одним кінцем зафіксованим нерухомо, а другим – прикріпленим до ємнісного датчика сили з базовим навантаженням 3 мН. Електричну стимуляцію (ЕС) проводили серіями імпульсів із 20 стимулів (тривалість імпульсу 0,5 мс, амплітуда 100 В, частота 10 Гц) раз на 1 хв, що було достатньо для повного відновлення базального тону. Запис синаптичновикликаних скорочень здійснювали через аналогово-цифровий перетворювач на комп'ютер і паралельно на чорнильний самописець.

Всі хімічні речовини, які використовували в дослідженні, були від “Sigma-Aldrich” карбахол (КХ) розчиняли у воді в концентрації 10 ммоль/л, і потрібний об'єм для досягнення кінцевої робочої концентрації (1 мкмоль/л) додавали до розчину Кребса, Na-АТФ розводили в розчині Кребса (робоча концентрація 1 ммоль/л).

Аналіз результатів і статистика. У кожен експеримент брали 8–10 смужок ГМД, вимірюючи зміни базального тону, максимальну амплітуду синаптичновикликаних скорочень і їх тривалість на рівні половинної амплітуди у відповідь на прикладання різних речовин. Ми не помітили статистично значущих відмінностей у скоротливих реакціях кільцевих і поздовжніх смужок ГМД ні у відповідь на електричну стимуляцію інтрамуральних нервових закінчень, ні на прикладання екзогенних КХ або АТФ. Результати кожного експерименту усереднювали і наводили у вигляді середнє ± стандартна похибка середнього з позначенням числа смужок «n», на яких вони отримані. Статистичне порівняння контрольних значень і значень під впливом діабету та хімічних речовин проводили за допомогою непарного критерію t Стьюдента. Значущими вважали відмінності при P<0,05.

РЕЗУЛЬТАТИ

Відомо, що скорочення ГМД у відповідь на ЕС переважно зумовлені вивільненням з інтрамуральних еферентних нервових закінчень двох основних збуджувальних нейро-медіаторів, ацетилхоліну і АТФ, з наступною активацією постсинаптичних мускаринових М-холінорецепторів та іонотропних пуринових P2X-рецепторів на гладеньком'язових клітинах (ГМК) детрузора. Оскільки активація скорочення через іонотропні рецептори відбувається швидше, ніж через метаботропні, то скорочувальна реакція у відповідь на ЕС загалом складається з двох компонентів – початкового, транзійтного пуринергічного, і затриманого. Ми вибрали показники ЕС (пачка з 20 імпульсів амплітудою 100 В і тривалістю 0,5 мс при частоті 10 Гц) такими, що дають можливість спостерігати тільки наростаючу фазу скорочення смужки ГМД до субмаксимальної амплітуди (рис. 1,а) з тим, щоб мати можливість оцінити як стимулювальну, так і пригнічувальну дію різних фармакологічних агентів на синаптичну передачу. Така тривалість пачки імпульсів здатна

викликати як пуринергічний, так і холінергічний компоненти скорочення. Збільшення числа імпульсів у пачці вище 20 призводило до незначного підвищення амплітуди скорочувальної реакції, пропорційного зростання її тривалості та появи в ній транзійтного і тонічного компонентів (див. рис. 1,а).

Незважаючи на те, що всіх хворих на діабет щурів використовували в експерименті на 8–10-й тиждень після введення СТЗ, вміст глюкози у їх крові був приблизно однаковий, коливаючись у межах 25–30 ммоль/л, і всі вони мали явні симптоми захворювання (знижена маса, поліурія, помутніння рогівки) за характеристиками скорочувальних реакцій у відповідь на ЕС смужки ГМД виявилися неоднорідними, і їх можна було класифікувати на два основні типи. Більшість досліджених смужок (80 %) хворих на діабет тварин не виявили статистично значущих відмінностей у характеристиках синаптичновикликаних скорочень (амплітуда, тривалість, швидкість релаксації) порівняно із препаратами від контрольних щурів, тоді як решта (20 %) препаратів із видозміненою скорочувальною

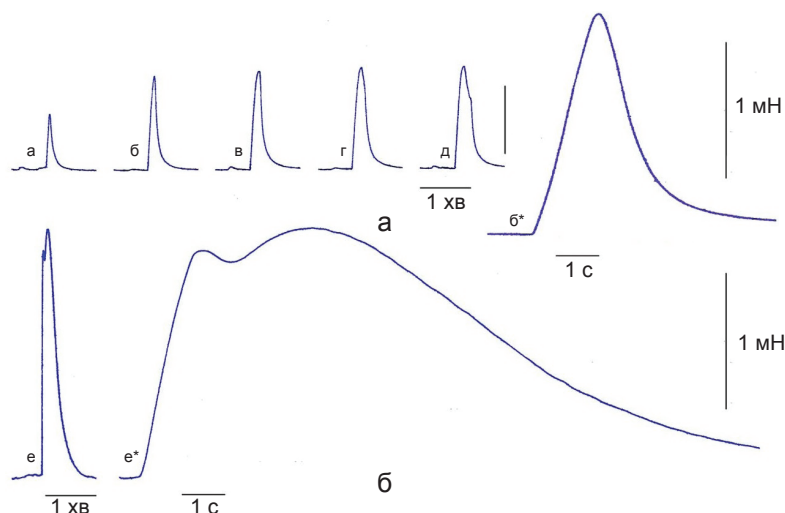


Рис. 1. Скорочення смужок гладеньких м'язів детрузора (ГМД) у відповідь на електричну стимуляцію (ЕС) і зміни їх форми при ускладненні діабету інтерстиціальним цистом: а – типові реєстрації синаптичновикликаних скорочень поздовжніх смужок ГМД сечового міхура контрольних щурів у відповідь на збільшення кількості імпульсів у пачці (від 10 до 50 з приростом 10 для а–д відповідно, частота 10 Гц); е* – реєстрація б (20 імпульсів) при швидкій розгортці часу; б – типові реєстрації синаптичновикликаних скорочень смужок поздовжніх ГМД сечового міхура щурів, хворих на діабет з ознаками інтерстиціального циститу у відповідь на ЕС (20 імпульсів) при повільній (е) і швидкій розгортці часу (е*)

реакцією. Найбільш очевидною особливістю цієї реакції порівняно з контролем стало значне уповільнення фази релаксації, яке навіть супроводжувалося транзйентним посиленням скорочення (овершут) після припинення пачки стимулювальних імпульсів (див. рис. 1,б). Ми помітили, що сильно видозмінена фаза релаксації спостерігалася тоді, коли сечовий міхур хворих щурів, з якого готувалися смужки ГМД, виявляв такі зовнішні ознаки запалення (цистит), як набряк, почервоніння, накопичення мастоцитів. Тому цих тварин ми умовно назвали хворими на діабет, ускладнений циститом.

Використання фармакологічних засобів, специфічних для холінергічного та пуринергічного компонентів синаптичної передачі, дали змогу виявити, що суттєва зміна скорочувальної реакції у разі, коли цукровий діабет супроводжується циститом, пов'язана з істотним збільшенням внеску холінергічного компонента в синаптичновикликане скорочення. Дійсно, як показано на рис. 2, овершут скорочення і затяжна релаксація при припиненні ЕС могли бути повністю усунуті антагоністом М-холінорецепторів атропіном (1 мкмоль/л), що вказує на їх холінергічну природу.

Отже, описане в літературі збільшення холінергічних впливів на ГМД при діабеті [3, 4], ймовірно, є наслідком не тільки гіперглікемії, а вимагає також наявності супровідного запального процесу, який є частим ускладненням при цукровому діабеті.

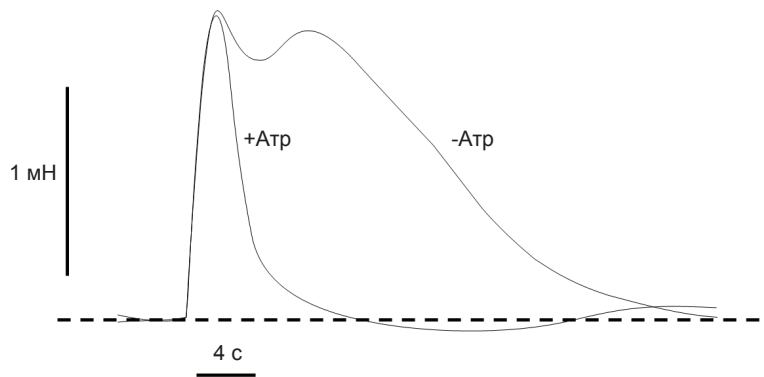


Рис. 2. Наведено типові синаптичновикликані скорочувальні реакції смужок ГМД сечового міхура щурів з діабетом з ознаками інтерстиціального циститу до (-Атр) і після (+Атр) прикладання антагоніста М-холінорецепторів атропіну

Вплив екзогенних КХ і АТФ на скорочення гладеньких м'язів детрузора контрольних і дослідних щурів. Екзогенне прикладання КХ викликало потужне підвищення базального тону (скорочення) ГМД контрольних тварин, на тлі якого також спостерігалася збільшення амплітуди скорочень у відповідь на ЕС (рис. 3). При цьому статистично значимих відмінностей як у амплітудах КХ-індукованих скорочувальних реакцій, так і у відносному посиленні синаптичновикликаних скорочень ГМД контрольних і дослідних тварин не спостерігалася. На відміну від КХ, екзогенне прикладання агоніста пуринорецепторів АТФ (1 ммоль/л) значно менше підвищувало базальний тонус порівняно з КХ і призводило не до посилення, а до зменшення амплітуди синаптичновикликаних скорочень ГМД тварин у нормі (рис. 4).

Незважаючи на те, що при діабеті не було помітних змін у реакціях на прикладання екзогенного КХ порівняно з контролем, у ГМД усіх тварин спостерігалися суттєві відмінності в реакції на прикладання екзогенного АТФ. По-перше, амплітуда скорочення у відповідь на пряме прикладання АТФ виявилася приблизно в 2 рази вищою у препаратах ГМД щурів із цукровим діабетом порівняно з контрольними щурами (рис. 4, 5). По-друге, незважаючи на те, що відносно зменшення амплітуди скорочень, викликаних ЕС, у відповідь на перше прикладання екзогенного АТФ практично не відрізнялося у ГМД усіх

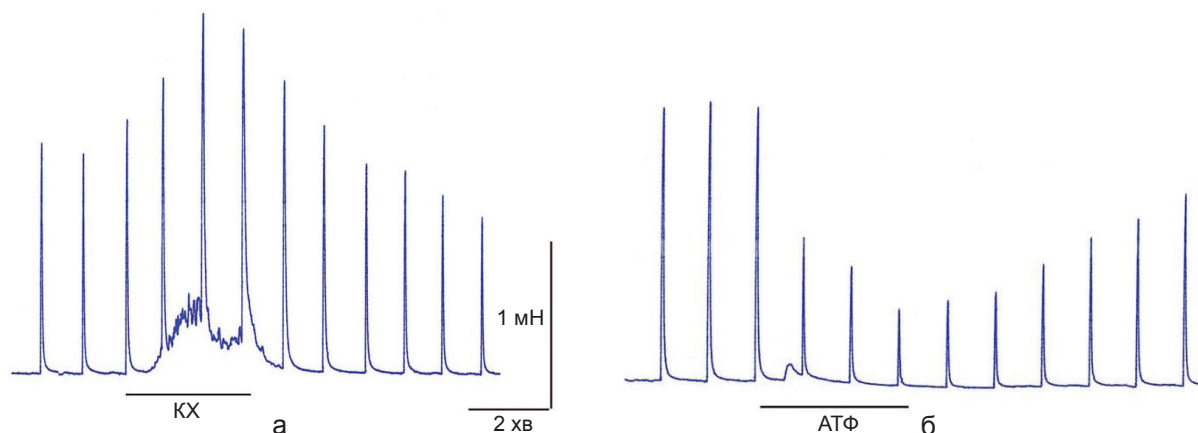


Рис. 3. Ефекти стимуляції М-холінорецепторів і пуринорецепторів екзогенними агоністами на скорочення гладеньких м'язів детрузора (ГМД) сечового міхура: а, б – типові неперервні реєстрації скорочень смужок ГМД сечового міхура контрольних щурів при періодичній електричній стимуляції інтрамуральних нервових закінчень і прикладанні екзогенних агоністів (час прикладання позначений горизонтальними ризками) М-холінорецепторів карбахолу (КХ, а) і пуринорецепторів АТФ (б)

тварин, при повторному його прикладанні пригнічення синаптичновикликаних скорочень у препаратах хворих щурів виявлялося сильнішим, ніж у контролі (див. рис. 4).

У ГМД хворих тварин, сечові міхури яких також мали виражені ознаки запалення,

застосування екзогенного АТФ викликало ще більше скорочення порівняно з хворими на діабет тваринами без запальних ускладнень і набагато більше, ніж у препаратах контрольних щурів (див. рис. 4, 5). У препаратах хворих тварин з ускладненням (циститом),

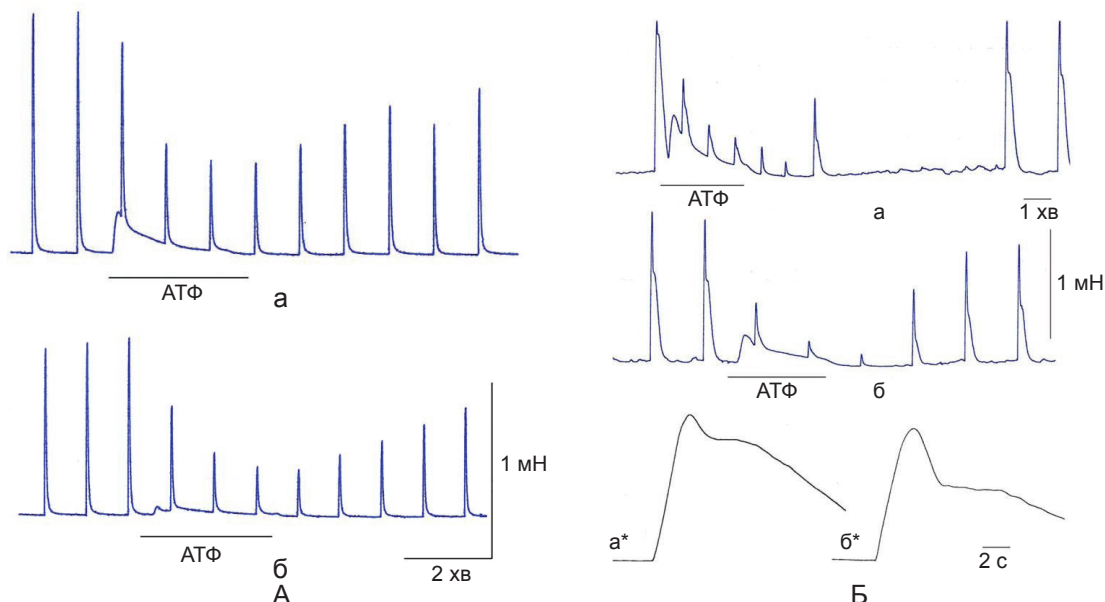


Рис. 4. Ефекти повторного прикладання екзогенного АТФ на скорочення гладеньких м'язів детрузора (ГМД): типові неперервні записи скорочення смужок ГМД сечового міхура контрольних (А) щурів та хворих на діабет щурів з циститом (Б) при періодичній електричній стимуляції (ЕС) і послідовному прикладанні екзогенного АТФ з 10-хвилинним відмиванням між його прикладаннями - а, б (час прикладання АТФ помічено горизонтальними ризками) записи а* і б* демонструють скорочувальні реакції у відповідь на ЕС при швидкій розгортці часу до першого прикладання АТФ і після 10-хвилинного відмивання

екзогенне прикладання АТФ пригнічувало амплітуду як початкового пуринергічного, так і холінергічного компонентів синаптично-викликаних скорочень, а після відмивання АТФ амплітуди всіх компонентів значною мірою відновлювалися (див. рис. 4). Повторне прикладання АТФ само по собі викликало менше скорочення, ніж перше і сильніше пригнічення обох компонентів синаптично-викликаних реакцій з подальшим їх поступовим відновленням протягом 10 хв. Оскільки при відмиванні АТФ амплітуда холінергічного компонента синаптично-викликаних скорочень відновлювалася навіть повільніше, ніж початковий пуринергічний компонент (див. рис. 4,б, записи а* і б*), зниження амплітуди цих скорочень під дією екзогенного АТФ навряд чи можна пояснити тільки десенситизацією пуринорецепторів.

Вивільнення NO також може робити внесок у скорочувальну реакцію ГМД у відповідь на ЕС [12], і який може відрізнятись у щурів, хворих на цукровий діабет, тим більше, якщо він ускладнюється циститом. Щоб це перевірити ми провели експерименти з інгібітором NO-синтази L-NNA (100 мкмоль/л). Не було виявлено статистично значущих відмінностей між контрольними, хворими та хворими з циститом щурами, ні в амплітуді компонентів синаптично-викликаних скорочень, ні у впливі на них екзогенного АТФ. Крім того, всі

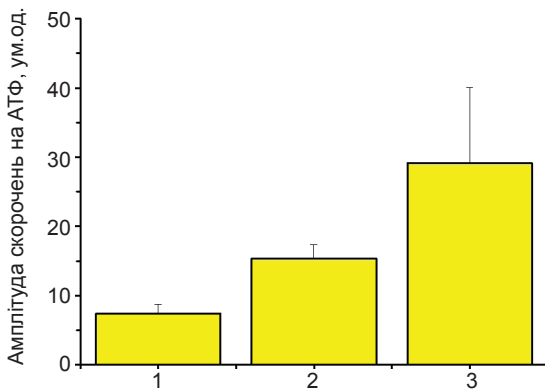


Рис. 5. Підвищення чутливості до екзогенного АТФ гладеньких м'язів детрузора при діабеті та діабеті, ускладненому циститом: 1 – контроль, 2 – діабет, 3 – діабет, ускладнений циститом

відмінності у відповідях, які спостерігалися без L-NNA, збереглися також і за наявності інгібітора. Це означає, що NO не бере участі в описаних ефектах.

Загалом, отримані результати свідчать про істотні порушення нервово-м'язової синаптичної передачі при поєднанні діабетичного і запального ушкодження тканин сечового міхура. Оскільки самого діабету було недостатньо, щоб викликати статистично значущі відмінності в показниках скорочувальних реакцій на ЕС порівняно з контролем, це означає, що фактори, зумовлені діабетом і запаленням, викликають синергетичний ефект.

Ми також виявили, що амплітуда скорочення у відповідь на прикладання екзогенного АТФ є більшою у ГМД щурів з цукровим діабетом порівняно з контрольними тваринами, і вона зростає ще більше, якщо діабет поєднується з інтерстиціальним циститом.

Таким чином, наші результати показують, що ефективність пуринергічної і, особливо, холінергічної нервово-м'язової передачі в ГМД сечового міхура істотно підвищується, якщо цукровий діабет ускладнюється інтерстиціальним циститом, спонукаючи до висновку, що основною причиною змін нервово-м'язової передачі у сечовому міхурі хворих на цукровий діабет, швидше за все є не гіперглікемія сама по собі, а ускладнення, які її супроводжують, зокрема, цистит. Серед запальних медіаторів, які можуть впливати на скорочення гладеньких м'язів є простагландини, лейкотрієни, тромбосани, гістамін, серотонін, брадикінін [13]. Водночас відомо, що при діабеті змінюється активність протеаз, які можуть впливати на стабільність пептидних медіаторів [14–16], а також естераз та гідролаз, які гідролізують низку біоактивних молекул, в тому числі ацетилхолін [7, 17, 18]. Потрібні подальші дослідження для визначення механізмів синергічної дії діабету і запалення на нервово-м'язову передачу в ГМД сечового міхура.

За підтримки Національної академії наук України і Державного фонду фундаментальних досліджень грант F46.2/001.

**І.В. Владимірова, І.Б. Філіппов,
А.Н. Падурару, Є.Я. Шуба, Е.М. Кулієва,
Я.М. Шуба**

ИЗМЕНЕНИЯ НЕРВНО-МЫШЕЧНОЙ ПЕРЕДАЧИ В ГЛАДКИХ МЫШЦАХ МОЧЕВОГО ПУЗЫРЯ КРЫС С ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫМ САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ

Литературные данные показывают, что у больных сахарным диабетом нервная регуляция висцеральных гладких мышц нарушается. Мы исследовали вклад холинергического и пуринаргического компонентов нервно-мышечной передачи в сокращение полосок гладких мышц детрузора (ГМД) контрольных крыс и крыс с стрептозотацин-индуцированным сахарным диабетом в ответ на электрическую стимуляцию, и приложение экзогенных агонистов карбахола (КХ, 1 мкмоль/л) и АТФ (1 ммоль/л). Нам удалось обнаружить два типа сократительных реакций ГМД больных животных. Первый тип, который встречался в 80 % всех исследованных полосок диабетических крыс, характеризовался отсутствием изменений в амплитуде и кинетике синаптически вызванных сокращений и эффектов на приложение КХ, но усилением сократительного ответа на приложение экзогенного АТФ по сравнению с контролем. Второй тип реакций, наблюдавшийся в остальных 20 % препаратах, заключался в увеличении продолжительности синаптически вызванных сокращений за счет большего вклада в них холинергического компонента, статистически достоверного усиления ответа на приложение экзогенного КХ и еще большего усиления сокращений на приложение экзогенного АТФ по сравнению с контролем. Наши результаты в некоторой степени объясняют различия в литературных данных по влиянию экспериментального диабета на нервно-мышечную передачу в ГМД. Установление причин выявленной гетерогенности синаптической передачи при диабете требуют дальнейших исследований. Ключевые слова: сахарный диабет, мочевого пузыря, гладкие мышцы, сокращение, нервно-мышечная передача.

REFERENCES

1. Vinik AI, Freeman R, Erbas T. Diabetic autonomic neuropathy. *Semin Neurol.* 2003 Dec;23(4):365-72.
2. Daneshgari F, Liu G, Bircder L, Hanna-Mitchell AT, Chacko S. Diabetic bladder dysfunction: current translational knowledge. *J Urol.* 2009 Dec;182(6 Suppl):S18-26.
3. Latifpour J, Gousse A, Kondo S, Morita T, Weiss RM. Effects of experimental diabetes on biochemical and functional characteristics of bladder muscarinic receptors. *J Pharmacol Exp Ther.* 1989 Jan;248(1):81-8.
4. Lheshi GN, Zar MA. The effect of streptozotocin-induced diabetes on cholinergic motor transmission in the rat urinary bladder. *Br J Pharmacol.* 1991 Jul;103(3):1657-62.
5. Hegde SS, Eglen RM. Muscarinic receptor subtypes modulating smooth muscle contractility in the urinary bladder. *Life Sci.* 1999;64(6-7):419-28.
6. Andersson KE, Yoshida M. Antimuscarinics and the overactive detrusor--which is the main mechanism of action? *Eur Urol.* 2003 Jan;43(1):1-5.
7. Agarwal VR, Rastogi AK, Sahib MK, Sagar P. In vitro insulin effect on acetylcholine esterase of erythrocyte membranes of normal and diabetic rats. *Acta Diabetol Lat.* 1985 Oct-Dec;22(4):359-63.
8. Liu G, Daneshgari F. Alterations in neurogenically mediated contractile responses of urinary bladder in rats with diabetes. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2005 Jun;288(6):F1220-6.
9. Mumtaz FH, Lau DH, Siddiqui EJ, Morgan RJ, Thompson CS, Mikhailidis DP. Changes in cholinergic and purinergic neurotransmission in the diabetic rabbit bladder. *In Vivo.* 2006 Jan-Feb;20(1):1-4.
10. de Groat WC, Yoshimura N. Pharmacology of the lower urinary tract. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2001;41:691-721.
11. Ford AP, Gever JR, Nunn PA, Zhong Y, Cefalu JS, Dillon MP, Cockayne DA. Purinoceptors as therapeutic targets for lower urinary tract dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2006 Feb;147 Suppl 2:S132-43.
12. Andersson KE, Persson K. Nitric oxide synthase and nitric oxide-mediated effects in lower urinary tract smooth muscles. *World J Urol.* 1994;12(5):274-80. Review.
13. Rosamilia A, Dwyer PL. Pathophysiology of interstitial cystitis. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2000 Oct;12(5):405-10.
14. Brooks BA, Goll DE, Peng YS, Greweling JA, Hennecke G. Effect of alloxan diabetes on a Ca²⁺-activated proteinase in rat skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1983 Mar;244(3):C175-81.
15. Song RH, Singh AK, Leehey DJ. Decreased glomerular proteinase activity in the streptozotocin diabetic rat. *Am J Nephrol.* 1999;19(3):441-6.
16. Zambotti-Villela L, Yamasaki SC, Villarreal JS, Murena-Nunes C, Silveira PF. Prolyl, cystyl and pyroglutamyl peptidase activities in the hippocampus and hypothalamus of streptozotocin-induced diabetic rats. *Peptides.* 2007 Aug;28(8):1586-95.
17. Wolinsky H, Goldfischer S, Capron L, Capron F, Coltoff-Schiller B, Kasak L. Hydrolase activities in the rat aorta. I. Effects of diabetes mellitus and insulin treatment. *Circ Res.* 1978 Jun;42(6):821-31.
18. Patel BN, Mackness MI, Harty DW, Arrol S, Boot-Handford RP, Durrington PN. Serum esterase activities and hyperlipidaemia in the streptozotocin-diabetic rat. *Biochim Biophys Acta.* 1990 Jul 20;1035(1):113-6.

*Ін-т фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ;
Міжнарод. центр молекуляр. фізіології НАН України, Київ;
Державна ключова лабораторія молекуляр. і клітин. фізіології, Київ
E-mail: yshuba@biph.kiev.ua*

*Матеріал надійшов
до редакції 23.05.2013*