

# Морфометричне оцінювання структурної перебудови міокарда лівого шлуночка при експериментальному цукровому діабеті 1 типу і при введенні амінокислот

М. І. Ісаченко<sup>А,B,C,D</sup>, Ю. М. Колесник<sup>Е,F</sup>

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

А – концепція та дизайн дослідження; В – збір даних; С – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; Е – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

**Мета роботи** – оцінити структурну перебудову міокарда лівого шлуночка при експериментальному цукровому діабеті 1 типу та дослідити вплив L-аргініну і N-ацетил-L-цистеїну.

**Матеріали і методи.** Дослідження здійснили на 47 щурах-самцях лінії Wistar. Цукровий діабет 1 типу моделювали стрептозоточином (45 мг/кг). Починаючи з шостого тижня, тварини отримували L-аргінін або N-ацетил-L-цистеїн (1,5 г/кг). За допомогою ImageJ аналізували площу кардіоміоцитів, ядерно-цитоплазматичний коефіцієнт і щільність клітин на 1 мм<sup>2</sup> тканини.

**Результати.** Встановлено, що цукровий діабет 1 типу спричиняє патологічну гіпертрофію кардіоміоцитів (площа +17 %) на фоні зниження їхньої щільності (-26 %) та пригнічення ядерного апарату (ядерно-цитоплазматичний коефіцієнт -10 %). Введення L-аргініну спричиняло зменшення периваскулярної інфільтрації, але разом із тим призводило до подальшого зниження ядерно-цитоплазматичного коефіцієнта (-17 % відносно групи цукрового діабету 1 типу). Натомість N-ацетил-L-цистеїн сприяв відновленню площі ядер (+34 % щодо групи з експериментальним цукровим діабетом 1 типу) та стабілізації клітинної щільності до рівня контролю.

**Висновки.** Експериментальний цукровий діабет 1 типу призводить до гіпертрофії, яку слід визначити як патологічну, зі значною втратою клітинної маси і порушенням морфометричних характеристик ядер і зниженням ядерно-цитоплазматичного коефіцієнта. Використання L-аргініну асоційоване зі зменшенням вираженості периваскулярної запальної інфільтрації, але не запобігало фрагментації м'язових волокон і клітинній гетерогенності, спричиняло зниження ядерно-цитоплазматичного коефіцієнта. N-ацетил-L-цистеїн сприяв зменшенню проявів патологічної гіпертрофії та нормалізації ядерного апарату.

## Ключові слова:

цукровий діабет 1 типу, ремоделювання, міокард, лівий шлуночок, морфометрія, L-аргінін, N-ацетил-L-цистеїн, щури.

Запорізький медичний журнал. 2026. Т. 28, № 3(156). С. 189-193

## Morphometric assessment of structural remodeling of the left ventricular myocardium in experimental type 1 diabetes mellitus and with amino acids supplementation

M. I. Isachenko, Yu. M. Kolesnyk

**Aim.** To evaluate left ventricular myocardial structural remodeling in experimental type 1 diabetes mellitus (T1DM) and to assess the effects of L-arginine and N-acetyl-L-cysteine.

**Materials and methods.** The study involved 47 male Wistar rats. Type 1 diabetes mellitus was induced by streptozotocin (45 mg/kg). From week 6, rats received L-arginine or N-acetyl-L-cysteine (1.5 g/kg). ImageJ software was used to analyze cardiomyocyte area, nucleo-cytoplasmic ratio, and cell density.

**Results.** T1DM was found to cause pathological cardiomyocyte hypertrophy (area +17 %) alongside decreased cell density (-26 %) and suppression of the nuclear apparatus (nucleo-cytoplasmic ratio -10 %). L-arginine administration reduced perivascular infiltration but further decreased the nucleo-cytoplasmic ratio (-17 % compared to type 1 diabetes mellitus). N-acetyl-L-cysteine promoted nuclear area recovery (+34 % compared to type 1 diabetes mellitus) and stabilized cell density to control levels.

**Conclusions.** Experimental type 1 diabetes mellitus leads to pathological left ventricular hypertrophy with significant cardiomyocyte loss and disturbance of morphometric characteristics of nuclei with a decrease in nucleo-cytoplasmic ratio. The use of L-arginine attenuates the severity of perivascular inflammatory infiltration and reduces the nucleo-cytoplasmic ratio but does not eliminate muscle fiber fragmentation and cellular heterogeneity. N-acetyl-L-cysteine reverses pathological hypertrophic changes and restores nuclear apparatus.

## Keywords:

type 1 diabetes mellitus, remodeling, myocardium, left ventricle, morphometry, L-arginine, N-acetyl-L-cysteine, rats.

Zaporozhye Medical Journal. 2026;28(3):189-193

Цукровий діабет 1 типу (ЦД1) формує тяжке ураження міокарда серця, особливо його лівого шлуночка. В патогенезі цієї кардіоміопатії важливу роль відіграють порушення газострансітерних систем, особливо оксиду азоту та сульфідів водню, що впливають на регуляцію судинного тону, енергетичного метаболізму й анти-оксидатного захисту кардіоміоцитів (КМЦ) [1]. За даними фахової літератури, одним із ключових патогенетичних маркерів структурної перебудови міокарда при ЦД1 є саме гіпертрофія, що характеризує перехід від компенсаторної адаптації до незворотного патологічного ремоделювання [2]. Встановлено, що її вираженість прямо залежить від названих механізмів.

Морфометричний аналіз гістоархітектури міокарда дає змогу оцінити потенційний вплив амінокислот – донаторів газотрансітерних систем на ремоделювання міокарда в умовах експериментально сформованої патології. Тому доцільно вивчати L-аргінін і N-ацетил-L-цистеїн як попередники синтезу газових молекул, що потенційно можуть вплинути на гіпертрофію [3,4].

## Мета роботи

Оцінити структурну перебудову міокарда лівого шлуночка при експериментальному цукровому діабеті 1 типу та дослідити вплив L-аргініну і N-ацетил-L-цистеїну.

## Матеріали і методи дослідження

Усі дослідження здійснили на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (свідоцтво про технічну компетентність МОЗ України № 181/23 від 21.12.2023, діє до 20.12.2028 року). Під час дослідження враховано національні та Європейські норми поводження з тваринами, яких використовують для наукових цілей. Матеріали, наведені у статті, розглянуто на засіданні Комісії з питань біоетики при Запорізькому державному медико-фармацевтичному університеті, порушень не виявлено (протокол від 12.05.2026 року № 7).

ЦД1 змодельовано на 47 щурах-самцях лінії Wistar віком 18–20 місяців. Тварин поділили на дві експериментальні групи: контролю (n = 7) та ЦД1 (n = 40). Індукцію ЦД1 здійснювали введенням стрептозотину (45 мг/кг внутрішньоочеревинно, Sigma Aldrich) у цитратному буфері. Контрольним щурам вводили лише буфер. Через 2 тижні відбирали тварин із глікемією >15 ммоль/л. Починаючи з шостого тижня експерименту, щурів із ЦД1 ділили на 3 підгрупи: без введення амінокислот (ЦД1-1, n = 7), з введенням L-аргініну (ЦД1-2, n = 7) та N-ацетил-L-цистеїну (ЦД1-3, n = 7). Обидві речовини додавали до питної води у дозі 1,5 г/кг/добу зі щоденною заміною розчину. Через 2 тижні корекції (загальна тривалість моделювання – 8 тижнів) виконували евтаназію шляхом декапітації під тіопенталом натрію (120 мг/кг). Детальніше дизайн дослідження наведено в попередній роботі [5].

Фрагменти тканини міокарда лівого шлуночка фіксували у розчині Буена, зневоднювали в градуваному етанолі, заливали в парапласт і робили зрізи завтовшки 5 мкм за допомогою роторного мікротома. Гістологічні

зрізи забарвлювали гематоксиліном Карацці та еозином (H & E), згідно зі стандартними протоколами.

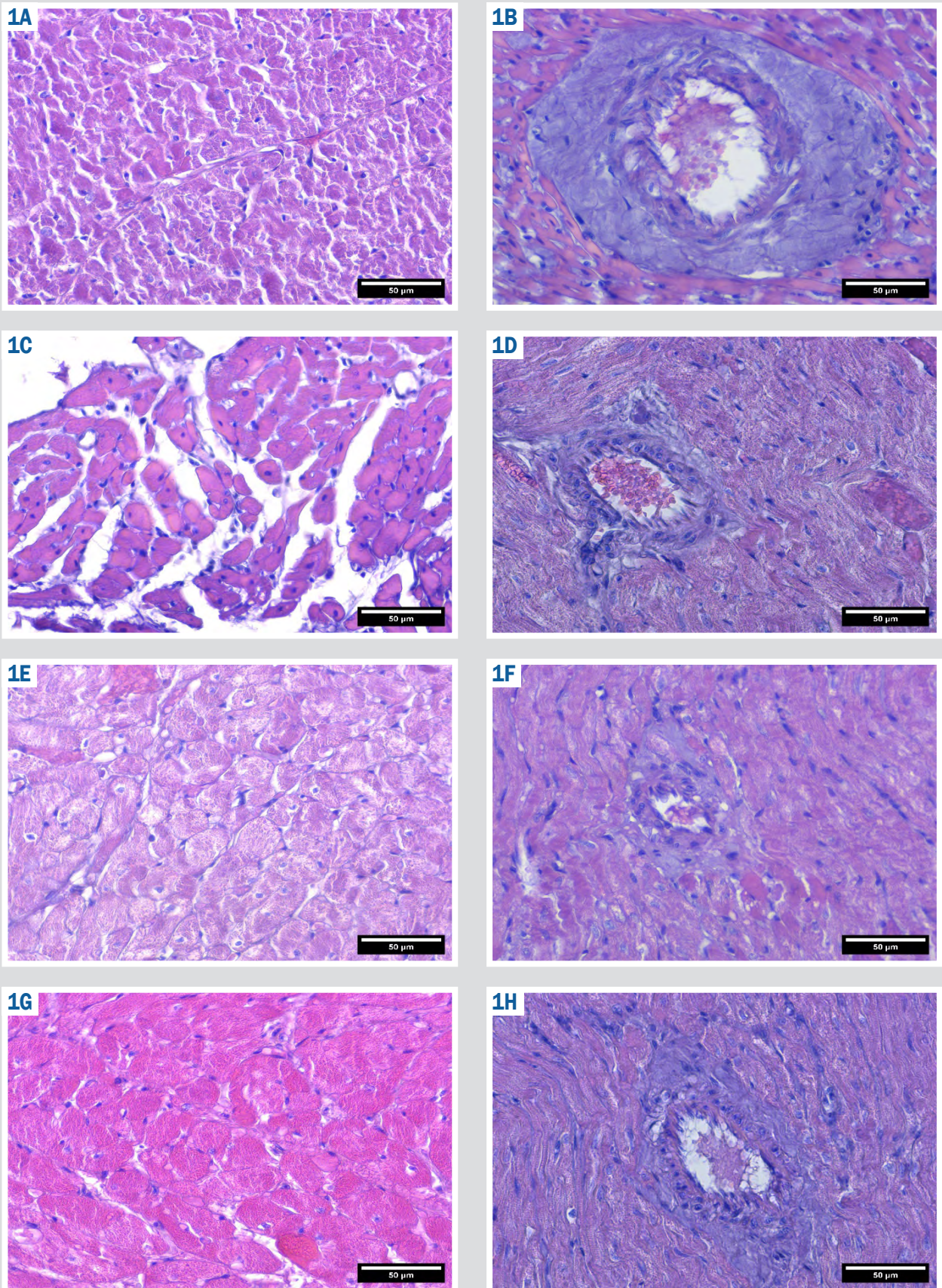
Морфометричний аналіз здійснили за допомогою цифрових мікрофотографій, які отримали за допомогою світлового мікроскопа PrimoStar (Carl Zeiss, Німеччина), що обладнаний цифровою камерою AxioCam 105 color (Carl Zeiss, Німеччина). Зображення зрізів міокарда отримано на об'єктиві  $\times 40$ , з випадково обраних полів поперечного зрізу міокарда лівого шлуночка (клітини округлої або багатокутної форми з центральним ядром). Поля, що містили артефакти, великі судини, значні зони фіброзу, виключено з дослідження. Для кожної тварини проаналізовано по 20 полів із наступним усередненням показників. Зображення аналізували в ImageJ ручним методом із виділенням кардіоміоцитів і ядер інструментом «Polygon Selection». Критерії включення клітин:  $\text{circ} \geq 0,65-0,70$ ;  $\text{round} \geq 0,7$ ;  $\text{AR} \leq 1,5$ ;  $\text{Solidity} \geq 0,9$ , ядро центральне з чітко окресленою ядерною мембраною і рівномірно забарвлене. Аналізували показники «Area, Minferet». Далі в режимі плагіна «Color Deconvolution» [6] із вибором вектора «H & E» вимірювали загальну площу ядер і цитоплазми кардіоміоцитів у кадрі, обчислювали кількість ядер. Після цього обраховували ядерно-цитоплазматичний коефіцієнт (ЯЦК) як співвідношення загальної площі ядер в кадрі до площі цитоплазми кардіоміоцитів у кадрі та щільність клітин на 1 мм<sup>2</sup> тканини:  $\text{щільність} = (\text{кількість ядер у кадрі} / 58452,6146) \times 1000000$ , де 58452,6146 – площа кадру.

Статистично результати опрацювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) у програмі Statistica (ліцензія № JPZ8041382130ARCN10-J). Усі безперервні змінні перевірено на нормальність розподіл за допомогою W-тесту Шапіро-Вілкі і в статті наведено як середнє  $\pm$  середнє значення стандартної помилки (M  $\pm$  m). Двостороннє значення p < 0,05 визначено як статистично вірогідне для всіх тестів.

## Результати

Дослідження зразків міокарда щурів контрольної групи, забарвлених H & E, дало змогу виявити комплексні патологічні зміни, що характерні для спричиненого віком старіння серця щурів. Виявлено фібротичні та склеротичні зміни судинно-периваскулярного комплексу, що зумовлюють зменшення проникної здатності гісто-гематичного бар'єра та погіршення трофіки міокарда. Помірні набрякові та фібротичні зміни визначено й у прошарках сполучної тканини інтерстицію, який часто поєднувався з гіпертрофічними змінами кардіоміоцитів зі збільшеними гіперхромними ядрами, неоднорідно забарвленою цитоплазмою та явищами помірної гідропічної дистрофії (рис. 1А, В, табл. 1).

Морфологічна картина міокарда у щурів із підгрупи ЦД1-1 (без амінокислот) свідчила про глибоку структурну дезорганізацію тканини. Ремоделювання судин характеризувалося більш вираженим потовщенням стінки і периваскулярними склеротичними змінами, асоційоване з більш значущими деструктивно-приспосувальними та реактивними запальними змінами міокарда. В просвіті окремих артерій виявлено регіональний стаз крові, або передтромботичний процес.



**Рис. 1.** Результати гістологічного дослідження міокарда щурів з експериментальних груп, Н & Е, зб.  $\times 400$ . **А, В:** контроль; **С, D:** ЦД1-1 без корекції; **Е, F:** ЦД1-2 з L-аргініном; **Г, H:** ЦД1-3 з N-ацетил-L-цистеїном.

Таблиця 1. Морфометричні параметри міокарда щурів експериментальних груп, М ± m

Показник, одиниці вимірювання	Контроль, n = 7	ЦД1-1, n = 7	ЦД1-2, n = 7	ЦД1-3, n = 7
Середня площа цитоплазми КМЦ, $\mu\text{m}^2$	267,8 ± 7,9	314,4 ± 12,3*	318,0 ± 18,5*	301,8 ± 10,8*
Minferet, $\mu\text{m}$	14,0 ± 0,5	16,1 ± 0,2*	17,0 ± 0,7*	15,5 ± 0,5*
Середня площа ядра, $\mu\text{m}^2$	15,3 ± 0,2	13,3 ± 0,4*	12,3 ± 0,3**	17,9 ± 0,2**§
Загальна площа ядер у кадрі, $\mu\text{m}^2$	925,4 ± 13,3	594,3 ± 17,0*	534,1 ± 11,0**	845,0 ± 11,3**§
Загальна площа КМЦ у кадрі, $\mu\text{m}^2$	41761 ± 305	29876 ± 160*	31736 ± 286**	41815 ± 455**§
ЯЦК	0,0226 ± 0,0005	0,0204 ± 0,0006*	0,0169 ± 0,0001**	0,0204 ± 0,0003**§
Щільність клітин на 1 $\text{mm}^2$ тканини	1034 ± 6	763 ± 4	744 ± 8	810 ± 4

\*: статистично значущі відмінності порівняно з контролем,  $p < 0,05$ ; #: статистично значущі відмінності підгруп корекції порівняно з підгрупою ЦД1-1 (без корекції),  $p < 0,05$ ; §: статистично значущі відмінності підгрупи ЦД1-3 із N-ацетил-L-цистеїном порівняно з ЦД1-2 і L-аргініном,  $p < 0,05$ .

Отже, для щурів із підгрупи ЦД1-1 характерне поєднання артерioskлеротичних і гемокоагуляційних механізмів порушення гемоциркуляції. Визначено гіпертрофію окремих КМЦ із дифузною гіперезинофілією цитоплазми, що кількісно виявляли за збільшенням середньої площі клітин КМЦ і Minferet порівняно з контролем на 17 % і 15 % відповідно. Виявляли ділянки зі значним замісним фіброзом (більш вираженим, ніж у контролі) строми, ознаками вакуольної дистрофії (клітини з оптично прозорими вакуолями в цитоплазмі) та атрофії КМЦ. Це призводило до зниження площі цитоплазми КМЦ у кадрі на 28 % і щільності на 26 % порівняно з контрольними показниками. Виявлено також осередки хронічної запальної інфільтрації міокардіальної строми, зокрема макрофагально-гістіоцитарні скупчення. Усі ці структурні зміни призводять до пригнічення ядерного апарату клітин, що виявляють за зменшенням площі ядер (-13 %), загальної площі ядер в кадрі (-36 %) та знижують ЯЦК (-10 %) порівняно з контрольними значеннями (рис. 1С, D, табл. 1).

Введення L-аргініну щурам із підгрупи ЦД1-2 призвело до стабілізації гістоархітекtonіки міокарда, а саме асоційоване з менш вираженим запальним компонентом порівняно з підгрупою ЦД1-1. Попри це, м'язові волокна залишалися фрагментованими та розділеними прошарками сполучної тканини. КМЦ зберігали ознаки гетерогенності, виявлено значно гіпертрофовані, атрофовані елементи та вакуольну дистрофію. Показники площі КМЦ та Minferet достовірно не відрізнялися від підгрупи ЦД1-1, але середня площа цитоплазми КМЦ у кадрі збільшилася на 6 %. Наголосимо на зменшенні ЯЦК на 17 % порівняно з підгрупою ЦД1-1 внаслідок зменшення середньої площі ядер і загальної площі ядер у кадрі. Стінки судин залишалися потовщеними, проте навколосудинна запальна реакція суттєво зменшувалась, а прилеглі волокна були більш структурно цілісні (рис. 1E, F, табл. 1).

Введення N-ацетил-L-цистеїну щурам із підгрупи ЦД1-3 сприяло збереженню архітекtonіки основної маси паренхіми, потовщенню судинних стінок та активній периваскулярній клітинній реакції. Велика площа ядер КМЦ та їхнє інтенсивне забарвлення корелювало з морфометричними даними щодо гіпертрофії ядерного апарату і порівняно з підгрупою ЦД1-1 (середня площа ядер – 34 %, площа ядер у кадрі – 42 %), і контролем (середня площа ядер – 17 %). Хоча виявляли окремі ділянки деструкції КМЦ, загальна площа КМЦ у кадрі більша за показник підгрупи ЦД1-1 на 40 %, відповідає рівню контролю. Втім, показники середньої площі КМЦ

і Minferet не мали статистично значущих відмінностей щодо підгрупи ЦД1-1. Такі зміни структури міокарда лівого шлуночка призвели до збільшення щільності клітин порівняно з підгрупою ЦД1-1, але без статистично значущих змін показника ЯЦК.

## Обговорення

У результаті дослідження зафіксовано розвиток комплексного патологічного ремоделювання у щурів із ЦД1, що включає поєднання гіпертрофічних, дегенеративних та інтерстиціальних змін міокарда. За даними наукової літератури, гіпертрофію міокарда лівого шлуночка слід визначати як компенсаторну реакцію на метаболічний стрес і енергетичний дефіцит, що виникає для підтримки скоротливої функції серця. Зокрема це пов'язано з дисрегуляцією AMPK- (AMP activated protein kinase), mTOR- (mechanistic Target of Rapamycin) та NF- $\kappa$ B- (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) залежних сигнальних механізмів [7].

Інсулінова недостатність і гіперглікемія призводять до зсуву метаболічного вектора КМЦ у бік підвищення використання вільних жирних кислот, що значно підвищує утворення активних форм кисню, мітохондріальну дисфункцію та зниження ефективності синтезу АТФ [8]. Ці зміни реалізуються внаслідок пригнічення AMPK-сигналіну, що супроводжується зниженням гальмівного впливу на mTORC1, який стимулює розвиток метаболічно неефективної гіпертрофії з порушенням аутофагії та накопичення пошкоджених органел, зокрема мітохондрій [9, 10].

Встановлено зменшення щільності КМЦ, що свідчить про втрату клітинної маси, яка прогресує, імовірно, внаслідок апоптозу і некрозу КМЦ через глюкзотоксичність, оксидативний стрес і порушення кальцієвого гомеостазу. За даними H. Wang et al., основним апоптотичним шляхом при ЦД1 є Bax/Bcl-2 дисбаланс із вивільненням цитохрому С [10]. Додатковим фактором, що обтяжує процес, є замісний фіброз, який розвивається через NF- $\kappa$ B- і TGF- $\beta$ -сигналінг. Це збільшує жорсткість міокарда, збільшуючи частку неклітинного компонента строми [2].

Особливо важливим є зменшення площі ядер КМЦ, яке спричинило дисоціацію між розмірами та нуклеарним апаратом, що виявляли за зменшенням ЯЦК. Це слід визначати як маркер саме «патологічності» сформованого ремоделювання у щурів із ЦД1, оскільки за умов фізіологічної гіпертрофії обов'язковим є пропорційне збільшення площі КМЦ і ядерного апарату,

що забезпечує нормальну транскрипційну активність. Ба більше, імовірно, у щурів з ЦД1 відбувається редукція ядер, пригнічення експресивної активності та біосинтезу білків, тобто виявляють ознаки виснаження адаптаційного потенціалу КМЦ. За даними A. Rezaee et al., це реалізується через активацію NF- $\kappa$ B-залежного сигнального шляху, що стимулює експресію прозапальних цитокінів, індукцію iNOS і додавання нітрозативного стресу. Це спричиняє нітрацію білків, фрагментацію ДНК та інгібування репаративних процесів [11].

Введення L-аргініну мало обмежену кардіопротективну ефективність. З одного боку, імовірно, надлишок субстрату для «роз'єднаної» на фоні ЦД1 eNOS і вираженої iNOS спричинив утворення пероксинітриту замість оксиду азоту. Це посилило нітрозативне пошкодження білків, ліпідів і ДНК КМЦ, що виявили за прогресивним зменшенням площі ядер та ЯЦК. З іншого боку, структурне ремоделювання міокарда супроводжувалося збільшенням площі КМЦ у кадрі; хоча на середню площу КМЦ і Minferet це не вплинуло, то, ймовірно, покращення асоційоване зі зменшенням фіброзу [3].

N-ацетил-L-цистеїн характеризувався вираженим кардіопротективним ефектом. За даними S. P. Levick et al., його дія пов'язана з відновленням редокс-стану клітини (рівня внутрішньоклітинного глутатіону та зниженням активних форм кисню), відновлює АМПК-сигналінг. Відновлення площі ядер КМЦ у цій підгрупі може свідчити про нормалізацію транскрипційної активності та активації репаративних процесів, а підвищення щільності клітин може бути наслідком зменшення апоптозу й уповільнення фібротичного ремоделювання [4].

## Висновки

1. Експериментальний цукровий діабет 1 типу призводить до гіпертрофії, яку слід визначати як патологічну з масивною втратою клітинної маси і порушенням морфометричних характеристик ядер, зниженням ядерно-цитоплазматичного коефіцієнта.

2. Використання L-аргініну зменшує вираженість периваскулярної запальної інфільтрації, проте не усуває фрагментації м'язових волокон і клітинної гетерогенності, знижує ядерно-цитоплазматичний коефіцієнт.

3. N-ацетил-L-цистеїн зменшує прояви патологічної гіпертрофії та сприяє нормалізації ядерного апарату.

## Фінансування

Дослідження профінансовано Національним фондом досліджень України в рамках проекту «Конкурс грантів Президента України на підтримку наукових досліджень та розробок молодих вчених – докторів філософії / кандидатів наук», № 2025.05/0004 «Корекція структурної та функціональної перебудови міокарда при діабетичній кардіоміопатії шляхом прецизійної цілеспрямованої модуляції порушень газотрансмітерної системи NO», договір № 281.05/0004 від 01.04.2026 року.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 12.03.2026

Після доопрацювання / Revised: 29.04.2026

Схвалено до друку / Accepted: 08.05.2026

## Відомості про авторів:

Ісаченко М. І., PhD, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3026-1012

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, ректор Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, Україна; заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: 0000-0002-1556-5085

## Information about the authors:

Isachenko M. I., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine; Honorary Scientist and Engineering Figure of Ukraine.



Марія Ісаченко (Mariia Isachenko)

fedotova@zsmu.pp.ua

## References

- Lorenzo-Almorós A, Cepeda-Rodrigo JM, Lorenzo Ó. Diabetic cardiomyopathy. *Revista clinica espanola*. 2022;222(2):100-11. doi: [10.1016/j.rceng.2019.10.012](https://doi.org/10.1016/j.rceng.2019.10.012)
- Han X, Zheng R, Zhang J, Liu Y, Li Z, Liu G, et al. Cardiomyocyte OTUD1 drives diabetic cardiomyopathy via directly deubiquitinating AMPK $\alpha$ 2 and inducing mitochondrial dysfunction. *Nat Commun*. 2025;16(1):6668. doi: [10.1038/s41467-025-61901-z](https://doi.org/10.1038/s41467-025-61901-z)
- Thakur MR, Tupe RS. L-Arginine: A multifaceted regulator of diabetic cardiomyopathy. *Biochem Biophys Res Commun*. 2025;761:151720. doi: [10.1016/j.bbrc.2025.151720](https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2025.151720)
- Levick SP, Widiapradja A. The Diabetic Cardiac Fibroblast: Mechanisms Underlying Phenotype and Function. *Int J Mol Sci*. 2020;21(3):970. doi: [10.3390/ijms21030970](https://doi.org/10.3390/ijms21030970)
- Kolesnyk YM, Isachenko MI. [Analysis of the body composition of rats with experimental diabetes mellitus type 1 and its correction]. *Modern Medical Technology*. 2024;16(4):247-54. Ukrainian. doi: [10.14739/mmt.2024.4.311425](https://doi.org/10.14739/mmt.2024.4.311425)
- Ruifrok AC, Johnston DA. Quantification of histochemical staining by color deconvolution. *Anal Quant Cytol Histol*. 2001;23(4):291-9.
- Rudokas MW, McKay M, Toksoy Z, Eisen JN, Bögner M, Young LH, et al. Mitochondrial network remodeling of the diabetic heart: implications to ischemia related cardiac dysfunction. *Cardiovasc Diabetol*. 2024;23(1):261. doi: [10.1186/s12933-024-02357-1](https://doi.org/10.1186/s12933-024-02357-1)
- Tan H, Yue T, Chen Z, Wu W, Xu S, Weng J. Targeting FGF21 in cardiovascular and metabolic diseases: from mechanism to medicine. *Int J Biol Sci*. 2023;19(1):66-88. doi: [10.7150/ijbs.73936](https://doi.org/10.7150/ijbs.73936)
- Wei J, Zhao Y, Liang H, Du W, Wang L. Preliminary evidence for the presence of multiple forms of cell death in diabetes cardiomyopathy. *Acta Pharm Sin B*. 2022;12(1):1-17. doi: [10.1016/j.apsb.2021.08.026](https://doi.org/10.1016/j.apsb.2021.08.026)
- Wang H, Wang L, Hu F, Wang P, Xie Y, Li F, et al. Neuregulin-4 attenuates diabetic cardiomyopathy by regulating autophagy via the AMPK/mTOR signalling pathway. *Cardiovasc Diabetol*. 2022;21(1):205. doi: [10.1186/s12933-022-01643-0](https://doi.org/10.1186/s12933-022-01643-0)
- Rezaee A, Rahmanian P, Nemati A, Sohrabifard F, Karimi F, Elahinia A, et al. NF- $\kappa$ B axis in diabetic neuropathy, cardiomyopathy and nephropathy: A roadmap from molecular intervention to therapeutic strategies. *Heliyon*. 2024;10(9):e29871. doi: [10.1016/j.heliyon.2024.e29871](https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2024.e29871)