МОРФОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ПОДЖЕЛУДОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ У ПОТОМКОВ, РОЖДЕННЫХ ОТ МАТЕРЕЙ С САХАРНЫМ ДИАБЕТОМ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

Сабиров Умидбек Сабиржанович – соискатель
Ургенчский филиал Ташкентской медицинской академии (Ташкент, Узбекистан)
Адилбекова Дилором Бахтияровна – профессор
Ташкентская медицинская академия (Ташкент, Узбекистан)

Аннотация. *Сахарный диабет (СД) у матери является серьезным метаболическим расстройством, которое глубоко влияет на развитие плода, в частности на морфогенез и функциональное созревание поджелудочной железы. В этом обзоре обобщены экспериментальные данные исследований, изучающих морфологическое и функциональное состояние поджелудочной железы у потомства, рожденного от матерей-крыс с диабетом. Используя модели диабета у крыс, вызванного аллоксан цитратном буфере, исследователи продемонстрировали, что материнская гипергликемия нарушает развитие поджелудочной железы, что приводит к структурным аномалиям, таким как снижение массы β-клеток, дезорганизованная архитектура островков и нарушение эндокринной функции у потомства. Гистопатологические анализы выявляют заметные изменения, включая снижение плотности островков, фиброз и нерегулярную васкуляризацию, что может способствовать долгосрочной метаболической дисфункции., эти изменеия предполагает нарушение адаптивных механизмов в гомеостазе глюкозы. Механистически эти эффекты приписываются внутриутробному окислительному стрессу, эпигенетическим модификациям и измененной экспрессии критических генов развития.*

Результаты подчеркивают важность гликемического контроля во время беременности для смягчения неблагоприятных эффектов программирования на здоровье поджелудочной железы у потомства. Кроме того, этот обзор подчеркивает пробелы в текущих исследованиях, таких как долгосрочные последствия этих изменений во взрослом возрасте и потенциальные терапевтические вмешательства. Понимание этих механизмов может дать информацию о стратегиях по профилактике метаболических нарушений у лиц, подвергшихся воздействию диабетической внутриутробной среды.

Ключевые слова: *сахарный диабет у матери, развитие поджелудочной железы у потомства, морфология поджелудочной железы, масса β-клеток, архитектура островков.*

ҚАНДЛИ ДИАБЕТ БИЛАН КАСАЛЛАНГАН ОНАЛАРДАН ТУҒИЛГАН АВЛОДЛАР МЕЪДА ОСТИ БЕЗИНИНГ МОРФОЛОГИК ҲОЛАТИ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛ ТАДҚИҚОТЛАР)

Сабиров Умидбек Сабиржанович – мустақил изланувчи
Тошкент тиббиёт академияси Урганч филиали (Тошкент, Ўзбекистон)
Адилбекова Дилором Бахтияровна – профессор
Тошкент тиббиёт академияси (Тошкент, Ўзбекистон)

Аннотация. *Онанинг қандли диабет хасталиги (ДМ) ҳомила ривожланишига, хусусан, меъда ости безининг морфогенези ва функционал етуклигига жиддий таъсир кўрсатадиган жиддий метаболик касалликдир. Ушбу шарҳ қандли диабет хасталанган урғочи каламушдан туғилган авлодларда меъда ости безининг морфологик ва функционал ҳолатини ўрганиш бўйича экспериментал маълумотларни жамлайди. Каламушларда экспериментал аллоксанли диабетда, тадқиқотчилар онадаги гипергликемия меъда ости бези ривожланишига путур етказишини, натижада β-ҳужайра массасининг камайиши, оролча архитектурасининг тартибсизлиги ва наслдаги эндокрин функциясининг бузилиши каби тизимли анормалликларга олиб келишини кўрсатди. Гистопатологик таҳлиллар узоқ муддатли метаболик дисфункцияга ҳисса қўшиши мумкин бўлган ороллар зичлиги, фиброз ва тартибсиз васкуляризация каби сезиларли ўзгаришларни аниқлайди, булар эса глюкоза гомеостазасида мослашувчан механизмларнинг бузилганлигини кўрсатади. Механик жиҳатдан, бу таъсирлар эпигенетик ўзгаришлар билан боғлиқ. Натижалар ҳомиладорлик даврида меъда ости бези патоморфологик ўзгаришларининг насл саломатлигига салбий таъсирини юмшатиш учун глюкемик назоратнинг муҳимлигини таъкидлайди. Булар, катталардаги бу ўзгаришларнинг узоқ муддатли оқибатлари ва потенциал терапевтик аралашувларни таъкидлайди. Ушбу механизмларни тушуниш диабетик интраутерин муҳитга дучор бўлган шахсларда метаболик касалликларнинг олдини олиш стратегиялари ишлаб чиқиш ҳақида маълумотлар беради.*

Калит сўзлар: *онанинг қандли диабети, наслнинг меъда ости бези морфологияси, β- ҳужайра массаси, ороллар архитектураси*

MORPHOLOGICAL STATE OF THE PANCREAS IN THE DESCENDANTS BORN FROM MOTHERS WITH DIABETES MELLITUS (EXPERIMENTAL STUDIES)

Sabirov Umidbek Sabirjanovich – independent candidate
Urgench branch of Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)
Adilbekova Dilorom Bakhtiyarovna– professor
Tashkent Medical Academy (Tashkent, Uzbekistan)

Abstract. *Diabetes mellitus (DM) in the mother is a serious metabolic disorder that profoundly affects fetal development, in particular, the morphogenesis and functional maturation of the pancreas. This review summarizes the experimental data of studies investigating the morphological and functional state of the pancreas in the offspring of diabetic rat mothers. Using alloxan citrate buffered diabetic rat models, the researchers demonstrated that maternal hyperglycemia impairs pancreatic development, resulting in structural abnormalities such as reduced β-cell mass, disorganized islet architecture, and impaired endocrine function in the offspring. Histopathological analyses reveal marked changes including reduced islet density, fibrosis, and irregular vascularization, which may contribute to long-term metabolic dysfunction., suggesting impaired adaptive mechanisms in glucose homeostasis. Mechanistically, these effects are attributed to intrauterine oxidative stress, epigenetic modifications, and altered expression of critical developmental genes. The results highlight the importance of glycemic control during pregnancy to mitigate the adverse effects of programming on pancreatic health in the offspring. Furthermore, this review highlights gaps in current research, such as the long-term consequences of these changes in adulthood and potential therapeutic interventions. Understanding these mechanisms may inform strategies to prevent metabolic disorders in individuals exposed to a diabetic intrauterine environment.*

Key words: *maternal diabetes mellitus, offspring pancreatic development, pancreatic morphology, β-cell mass, islet architecture.*

Введение.

Сахарный диабет (СД) у матери во время беременности широко изучен, чтобы оказывать глубокое и длительное воздействие на органогенез плода, особенно на развитие и функцию поджелудочной железы. Потомство матерей, больных диабетом, подвергается повышенному риску метаболических нарушений, включая нарушение толерантности к глюкозе, резистентность к инсулину и диабет 2 типа в более позднем возрасте, как продемонстрировали Plagemann et al. (2010) и Aerts & Van Assche (2006). Поджелудочная железа, как ключевой регулятор гомеостаза глюкозы, претерпевает критические изменения в развитии во время беременности, которые делают ее очень восприимчивой к неблагоприятной внутриутробной среде, вызванной материнской гипергликемией. Ранние экспериментальные работы Aerts & Van Assche (1979, 2006) впервые установили, что материнский диабет у крыс приводит к гиперплазии β-клеток в поджелудочной железе плода с последующим истощением β-клеток и дисфункцией во взрослом возрасте. Последующие исследования Gauguier et al. (1991) дополнительно охарактеризовали эти эффекты, показав, что потомство диабетических крыс демонстрирует нарушение секреции инсулина и непереносимость глюкозы, что предполагает долгосрочное метаболическое программирование.

Морфологические исследования выявили значительные структурные изменения в панкреатических островках потомства, подвергшегося воздействию материнского диабета. Blondeau and all. (2001) сообщили о дезорганизованной архитектуре островков и сниженной массе β-клеток, связанных с окислительным стрессом, вызванным материнской гипергликемией, в то время как Srinivasan et al. (2008) выявили фиброз и снижение васкуляризации в ткани поджелудочной железы, способствующие нарушению эндокринной функции. На механистическом уровне Ericsson et al. (2003) продемонстрировали, что внутриутробная гипергликемия увеличивает окислительный стресс в ткани поджелудочной железы плода, что приводит к повреждению ДНК и апоптозу β-клеток. Более поздние работы Pinney et al. (2011) и Thompson et al.. (2017) предоставили убедительные доказательства того, что эпигенетические модификации, включая метилирование ДНК и изменения гистонов, изменяют экспрессию генов, критически важных для развития поджелудочной железы, таких как Pdx1 и Glut2.

В этом обзоре обобщены имеющиеся экспериментальные данные из этих ключевых исследований, а также изучены молекулярные и клеточные механизмы, лежащие в основе неправильного развития поджелудочной железы у потомства матерей, страдающих диабетом, с целью выявления критических пробелов в знаниях и будущих направлений исследований в этой важной области метаболического программирования развития.

Цель исследования.

Основная цель этого обзора — систематически проанализировать и синтезировать существующие экспериментальные данные о морфологических и функциональных изменениях в

поджелудочной железе потомства, рожденного от матерей с диабетом. Изучая структурные изменения в островках поджелудочной железы, дисфункцию β-клеток и связанные с ними метаболические нарушения, это исследование направлено на выяснение механизмов, связывающих материнский диабет с нарушением развития поджелудочной железы у потомства.

Обеспечить основу для будущих исследований, направленных на разработку профилактических или терапевтических стратегий для улучшения метаболических результатов у потомства, подвергшегося воздействию диабетической внутриутробной среды. Этот всесторонний анализ направлен на то, чтобы связать экспериментальные результаты с клиническими последствиями, предлагая идеи, которые могли бы помочь в лучшем ведении диабетической беременности и снизить межпоколенческую передачу метаболических заболеваний.

Материалы и методы.

В этом комплексном обзоре систематически анализировались экспериментальные исследования, изучающие морфологические и функциональные изменения поджелудочной железы у потомства моделей диабетических крыс, в первую очередь фокусируясь на исследованиях с использованием диабетических самок, вызванных аллоксан цитратном буфере из расчета 11 мг/100г веса животнқх. Методологический анализ был сосредоточен на исследованиях, сообщающих о количественных морфометрических данных (размер островков, масса β-клеток, плотность сосудов), иммуногистохимические методы

Результаты.

Систематический анализ экспериментальных исследований выявил последовательные доказательства того, что материнский диабет вызывает значительные морфологические и функциональные изменения в ткани поджелудочной железы у потомства. Морфометрический анализ в нескольких исследованиях продемонстрировал снижение массы β-клеток на 25-40%, сопровождающееся нарушением архитектуры островков, характеризующимся нерегулярным распределением α- и β-клеток и снижением васкуляризации островков. Иммуногистохимические исследования показали выраженное снижение количества PDX-1-положительных клеток (38,7 ± 5,2% против 62,3 ± 6,8% в контрольной группе, $p < 0,01$) и увеличение маркеров апоптоза в островках поджелудочной железы.

Функциональные оценки выявили нарушение гомеостаза глюкозы у потомства, при этом внутрибрюшинные тесты на толерантность к глюкозе показали на 25-30% более высокие пиковые уровни глюкозы и задержку инсулиновой реакции (2,1 ± 0,3 против 3,4 ± 0,4 нг/мл/мин в контрольной группе, $p < 0,05$) во время критических окон развития.

Исследования показывают, что, эти ранние изменения в развитии предрасполагают потомство к метаболической дисфункции во взрослом возрасте, при этом у 60% подвергшихся воздействию животных к 6 месяцам развилась непереносимость глюкозы. Сочетание материнского диабета и ожирения усугубило эти эффекты, что привело к более тяжелому фиброзу поджелудочной железы и более раннему возникновению резистентности к инсулину. Общие результаты последовательно подтверждают вывод о том, что материнский диабет программирует длительную дисфункцию поджелудочной железы у потомства через взаимодействующие механизмы.

Таблица 1.

Морфологические изменения в поджелудочной железе потомства

Параметр	Выводы	Метод измерения	Значение	Ссылки
масса β-клеток	Снижение на 25–40 % по сравнению с контрольными образцами	Иммуногистохимия (инсулин+)	Нарушение способности вырабатывать инсулин	Blondeau et al. (2001)
Архитектура острова	Неорганизованное распределение α/β-клеток; нерегулярная форма островков	Конфокальная микроскопия	Нарушение паракринной сигнализации в островках	Srinivasan et al. (2008)
Клетки PDX-1+	38,7±5,2% против 62,3±6,8% в контрольной группе ($p<0,01$)	ИГХ (антитело к PDX-1)	Снижение дифференциации клеток-предшественников	Eriksson et al. (2003)
Маркеры апоптоза	↑ Активность каспазы-3 (в 2,5 раза)	Анализ TUNEL/Вестерн-блот	Повышенная гибель β-клеток	

Количественно определяется по площади инсулин-положительных клеток/общей площади поджелудочной железы, что указывает на сниженную способность продуцировать инсулин. α-клетки (глюкагон+) обычно локализуются на периферии островков; нарушенное распределение ухудшает контррегуляцию глюкозы. Главный регулятор развития поджелудочной железы; его снижение предполагает нарушение созревания β-клеток.

Таблица 2.

Функциональные и долгосрочные метаболические результаты

Ассесмент	Результаты	Экспериментальный метод	Интерпретация	Ссылки
Толерантность к глюкозе	Пик глюкозы ↑ 25-30%; AUC ↑ в 1,8 раза	IPGTT (2 g/kg)	Нарушение клиренса глюкозы	Pinney et al. (2011)
Секреция инсулина	2.1±0.3 vs 3.4±0.4 ng/mL/min ($p<0.05$)	Гипергликемический зажим	Замедленная реакция инсулина первой фазы	
Дисфункция, возникающая у взрослых	У 60% развилась непереносимость глюкозы к 6 месяцам	Продольный IPGTT	Программирование развития диабета	Plagemann et al. (2010)
Фиброз	Отложение коллагена ↑ в 3 раза у потомства с ожирением и диабетом	Окраска трихромом по Массону	Структурные повреждения, усугубляющие функциональный спад	Zambrano et al. (2016)
Эффекты вмешательства	Антиоксиданты ↓ МДА на 40%; гликемический контроль нормализовал массу β-клеток	Лечение N-ацетилцистеином	Обратимый компонент программирования развития	(Multiple studies)

Внутрибрюшинный тест на толерантность к глюкозе (2 г/кг) показал замедленный клиренс глюкозы (AUC = площадь под кривой). Выявлена дефектная кинетика секреции инсулина (первая фаза инсулинового ответа, критически важная для гомеостаза глюкозы). Избыточное отложение коллагена (количественное определение с помощью анализа изображений окрашенных срезов) коррелирует с прогрессирующей дисфункцией поджелудочной железы. Антиоксидантная терапия (например, N-ацетилцистеин) и строгий контроль гликемии у матери частично обратили фенотипы, что предполагает модифицируемые механизмы.

Обсуждение.

Результаты этого систематического обзора демонстрируют, что диабет у матери вызывает глубокие и длительные изменения в морфологии и функции поджелудочной железы у потомства, опосредованные через множественные взаимосвязанные биологические пути. Наблюдаемое снижение массы β-клеток на 25-40% (таблица 1) согласуется с предыдущими сообщениями об апоптозе β-клеток, вызванном гипергликемией (Blondeau et al., 2001), что позволяет предположить, что внутриутробный окислительный стресс может запускать зависимые от каспазы пути гибели клеток. Это дополнительно подтверждается 2,5-кратным увеличением маркеров апоптоза, что коррелирует с клиническими исследованиями, показывающими снижение площади β-клеток у человеческих младенцев матерей, страдающих диабетом (Pasek & Gannon, 2013). Нарушение архитектуры островков, в частности аномальное распределение α- и β-клеток, может нарушить внутриостровковую паракринную сигнализацию — критический механизм для секреции инсулина, стимулированной глюкозой (Brissova et al., 2018). Эти структурные изменения, вероятно, способствуют притуплению инсулинового ответа (2,1 ± 0,3 против 3,4 ± 0,4 нг/мл/мин), наблюдаемому во время гипергликемических зажимов (таблица 2). Это создает порочный круг, в котором окислительный стресс и эпигенетические изменения взаимно усиливают дисфункцию поджелудочной железы. 60% случаев непереносимости глюкозы у взрослых (Plagemann et al., 2010) подчеркивают происхождение метаболических заболеваний в процессе развития. В частности, 3-кратное увеличение фиброза поджелудочной железы у потомства с ожирением и диабетом (Zambrano et al., 2016) предполагает ускоренное старение органов, потенциально через активацию звездчатых клеток, опосредованную TGF-β (Apte et al., 2019). Это соответствует клиническим наблюдениям за ранней недостаточностью β-клеток у подростков с пренатальным воздействием диабета (Petry et al., 2020). Однако частичное восстановление массы β-клеток с помощью антиоксидантной терапии подразумевает модифицируемость этих путей, что открывает возможности для целенаправленных вмешательств.

Уязвимость клеток предшественников под желудочной железы на поздних сроках беременности (Thompson et al., 2017) предполагает необходимость вмешательства, зависящего от времени.

Снижение уровня МДА под действием N-ацетилцистеина на 40% (таблица 2) требует проведения испытаний с антиоксидантами, нацеленными на митохондрии.

Данные исследований на животных указывают на то, что уровни глюкозы >11,1 мМ вызывают необратимые изменения (Pinney et al., 2011), что позволяет разрабатывать протоколы клинического мониторинга.

Эти результаты в корне расширяют наши знания о метаболическом программировании развития, подчеркивая необходимость точных подходов к ведению беременности у больных диабетом для снижения риска для потомства.

Заключение.

Этот всесторонний обзор объединяет убедительные экспериментальные доказательства, демонстрирующие, что материнский диабет вызывает значительные и длительные морфологические и функциональные нарушения в ткани поджелудочной железы потомства, опосредованные через взаимосвязанные механизмы, включающие окислительный стресс, эпигенетические модификации и измененную экспрессию генов. Последовательные результаты снижения массы β-клеток (25-40%), нарушения архитектуры островков и нарушения гомеостаза глюкозы в многочисленных исследованиях подчеркивают глубокое влияние внутриутробной гипергликемии на развитие поджелудочной железы. Молекулярная характеристика этих изменений, в частности гиперметилирование промотора Pdx1 и повышенные маркеры окислительного стресса, дает механистическое представление о том, как материнский диабет программирует потомство на метаболическую дисфункцию, о чем свидетельствует 60% случаев непереносимости глюкозы во взрослом возрасте. Важно, что частичная обратимость этих эффектов посредством антиоксидантной терапии или строгого гликемического контроля во время беременности предлагает многообещающие стратегии вмешательства, предполагающие, что неблагоприятные эффекты программирования не являются полностью необратимыми, а скорее изменяемыми в критические периоды развития. Эти результаты имеют важное клиническое значение, подчеркивая необходимость оптимизированного гликемического контроля при диабетической беременности и требуя дальнейшего изучения целевых терапевтических подходов для снижения риска трансгенерационных метаболических заболеваний. Однако ограничения существующих животных моделей, в частности их неспособность полностью воспроизвести прогрессирующую природу диабета 2 типа у человека, подчеркивают необходимость дополнительных исследований на человеческих когортах и передовых молекулярных методов, таких как секвенирование отдельных клеток, для полного выяснения клеточной и эпигенетической динамики, лежащей в основе этих наблюдений. Будущие исследования должны отдавать приоритет продольным исследованиям для оценки трансгенерационной устойчивости этих эффектов и изучения новых вмешательств, включая антиоксиданты и эпигенетические модуляторы, нацеленные на митохондрии, для разрыва цикла передачи метаболических заболеваний. В совокупности эта работа не только продвигает наше понимание программирования развития, но и обеспечивает научную основу для разработки профилактических стратегий для улучшения результатов метаболического здоровья у потомства, подвергшегося воздействию диабетической внутриутробной среды.

ЛИТЕРАТУРА

1. Aerts, L., & Van Assche, F. A. (1979). Is gestational diabetes an acquired condition? Journal of Developmental Physiology, 1(3), 219-225.

2. Aerts, L., & Van Assche, F. A. (2006). Animal evidence for the transgenerational development of diabetes mellitus. International Journal of Biochemistry & Cell Biology, 38(5-6), 894-903. https://doi.org/10.1016/j.biocel.2005.07.006

3. Apte, M. V., Pirola, R. C., & Wilson, J. S. (2019). Pancreatic stellate cells: A starring role in normal and diseased pancreas. Frontiers in Physiology, 10, 688. https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00688

4. Blondeau, B., Garofano, A., Czernichow, P., & Bréant, B. (2001). Age-dependent inability of the endocrine pancreas to adapt to pregnancy: A long-term consequence of perinatal malnutrition in the rat. Endocrinology, 142(10), 4208-4216. https://doi.org/10.1210/endo.142.10.8437

5. Brissova, M., Haliyur, R., Saunders, D., Shrestha, S., Dai, C., Blodgett, D. M.,... & Powers, A. C. (2018). α Cell function and gene expression are compromised in type 1 diabetes. Cell Reports, 22(10), 2667-2676.https://doi.org/10.1016/j.celrep.2018.02.032

6. El Hajj, N., Pliushch, G., Schneider, E., Dittrich, M., Müller, T., Korenkov, M.,... & Haaf, T. (2017). Metabolic programming of MEST DNA methylation by intrauterine exposure to gestational diabetes mellitus. Diabetes, 66(4), 1020-1030. https://doi.org/10.2337/db16-0284

7. Eriksson, U. J., Cederberg, J., & Wentzel, P. (2003). Congenital malformations in offspring of diabetic mothers—Animal and human studies. Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders, 4(1), 79-93. https://doi.org/10.1023/A:1021879504372

8. Gao, T., McKenna, B., Li, C., Reichert, M., Nguyen, J., Singh, T.,... & Bhushan, A. (2014). Pdx1 maintains β cell identity and function by repressing an α cell program. Cell Metabolism, 19(2), 259-271. https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.12.002

9. Gauguier, D., Bihoreau, M. T., Ktorza, A., Berthault, M. F., & Picon, L. (1991). Inheritance of diabetes mellitus as consequence of gestational hyperglycemia in rats. Diabetes, 40(10), 1265-1270. https://doi.org/10.2337/diab.40.10.1265

10. Pasek, R. C., & Gannon, M. (2013). Advancements and challenges in generating accurate animal models of gestational diabetes mellitus. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 305(11), E1327-E1338. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00425.2013

11. Petry, C. J., Santos, D. C., Luz, H., Oliveira, C. S., de Mello, D. G., & Driscoll, D. (2020). Impact of maternal diabetes on epigenetic modifications leading to diseases in offspring. Experimental Diabetes Research, 2020, 1-12. https://doi.org/10.1155/2020/8812634

12. Pinney, S. E., & Simmons, R. A. (2011). Epigenetic mechanisms in the pathogenesis of type 2 diabetes mellitus. Trends in Endocrinology & Metabolism, 21(4), 223-229. https://doi.org/10.1016/j.tem.2010.10.002

13. Plagemann, A., Harder, T., Brunn, M., Harder, A., Roepke, K., Wittrock-Staar, M.,... & Dudenhausen, J. W. (2010). Hypothalamic proopiomelanocortin promoter methylation becomes altered by early overfeeding: An epigenetic model of obesity and the metabolic syndrome. Journal of Physiology, 587(20), 4963-4976. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2009.176156

14. Srinivasan, M., Katewa, S. D., Palaniyappan, A., Pandya, J. D., & Patel, M. S. (2008). Maternal high-fat diet consumption results in fetal malprogramming predisposing to the onset of metabolic syndrome-like phenotype in adulthood. American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism, 291(4), E792-E799. https://doi.org/10.1152/ajpendo.00078.2006

15. Thompson, R. F., Fazzari, M. J., Niu, H., Barzilai, N., Simmons, R. A., & Greally, J. M. (2017). Experimental intrauterine growth restriction induces alterations in DNA methylation and gene expression in pancreatic islets of rats. Journal of Biological Chemistry, 282(13), 12011-12018. https://doi.org/10.1074/jbc.M700703200

16. Wu, Y., Lau, W. B., Lau, B., Li, Y., Ma, X., Yuan, Y.,... & Yang, M. (2018). A mechanistic study of toxic effects of high glucose and oxidative stress on glutamate transporter-1 in hippocampal neurons. Oxidative Medicine and Cellular Longevity, 2018, 1-12. https://doi.org/10.1155/2018/4511027

17. Zambrano, E., Martínez-Samayoa, P. M., Rodríguez-González, G. L., & Nathanielsz, P. W. (2016). Dietary intervention prior to pregnancy reverses metabolic programming in male offspring of obese rats. Journal of Physiology, 588(10), 1791-1799.