

УДК 616.379:577.14:577.175:615.357

О. А. ФІЦНЕР, М. В. ХАЙТОВИЧ, І. М. РИЖКО

/Національний медичний університет імені О. О. Богомольця, Київ, Україна/

## Зміни окремих біохімічних показників крові та поведінки щурів зі стрептозотоциновим цукровим діабетом під впливом мелатоніну та N-ацетилцистеїну

### Резюме

**Мета роботи** – оцінити вплив екзогенного мелатоніну та N-ацетилцистеїну на поведінку щурів з експериментальним цукровим діабетом 1-го типу (ЦД 1) в тесті «діставання і виймання їжі»; з'ясувати вплив досліджуваних лікарських засобів на рівень глікемії, холестерину, загальний вміст тригліцеридів, АЛТ, АСТ крові експериментальних тварин.

**Матеріали та методи.** Рівень глікемії, холестерину, загальний вміст тригліцеридів, АЛТ, АСТ визначали в крові тварин (щурів з ЦД 1, які отримували фізіологічний розчин; щурів з ЦД 1, яким вводили *per os* N-ацетилцистеїн у дозі 1,5 г/кг (NAC), мелатонін – 10 мг/кг (Mel) та комбіновану терапію (NAC+Mel); здорових щурів (група контролю)). Для оцінки поведінки тварин використовували тест «діставання і виймання їжі».

**Результати.** На 6 тижні експериментального цукрового діабету тварини, які отримували фізіологічний розчин, мали нижчі показники успішних спроб діставання їжі (50,06±1,32 % проти 86,39±0,95 % в контролі,  $p < 0,001$ ). Щоденне, впродовж 5 тижнів, введення N-ацетилцистеїну та мелатоніну сприяло нормалізації кортикоспінальної функції (показник успішних спроб становив 82,23±3,42 %, 82,81±2,11 % та 80,49±0,5 %,  $p < 0,001$ ). Згідно з отриманими результатами, у крові щурів зі стрептозотоциновим цукровим діабетом рівень глікемії був майже в 4 рази вищим, що супроводжувалося збільшенням показника глікозильованого гемоглобіну. Також у тварин з цукровим діабетом зросла активність маркерних ферментів стану мембран гепатоцитів АЛТ та АСТ, що вказує на їх пошкодження. Застосування фармакотерапії зумовило зниження (порівняно з групою із цукровим діабетом) рівня глікемії та глікозильованого гемоглобіну. На фоні введення мелатоніну зменшилася активність маркерних ферментів цитолізу гепатоцитів АЛТ та АСТ на 28,3 % та 13,3 % ( $p < 0,05$ ).

**Висновки.** Терапія N-ацетилцистеїном та мелатоніном сприяла нормалізації кортикоспінальної функції та окремих біохімічних показників крові щурів з експериментальним ЦД 1.

**Ключові слова:** цукровий діабет 1-го типу, стрептозотозин, мелатонін, N-ацетилцистеїн, щури, тест «діставання і виймання їжі», показники крові

Цукровий діабет 1-го типу (ЦД 1) є хронічним аутоімунним захворюванням, що розвивається внаслідок комплексної взаємодії генетичних факторів та зовнішніх чинників. При цьому захворюванні відбувається поступове, селективне, органоспецифічне зниження кількості та функціональної активності інсулінопродукуючих  $\beta$ -клітин підшлункової залози [1]. Незважаючи на використання сучасних методів лікування, захворювання продовжує прогресувати. Зростає поширеність ЦД серед дітей. В Україні станом на 2016 рік було зареєстровано 8 847 дітей, хворих на ЦД, віком до 18 років (1 випадок хвороби на 861 дитину), і їх кількість зросла, порівняно з 2007 роком, до 7 931 [2]. ЦД супроводжується порушенням вуглеводного, ліпідного та білкового обміну, що призводить до розвитку різноманітних ускладнень [3].

Важливим механізмом патогенезу ЦД та його ускладнень є активація процесів вільнорадикального окиснення біомолекул, що супроводжується порушенням балансу між про- та антиоксидантним захистом [4]. Тому застосування антиоксидантних лікарських засобів є одним із обов'язкових компонентів терапії як ЦД, так і його ускладнень.

Активно вивчається роль мелатоніну у метаболізмі вуглеводів

та патогенезі ЦД. Мелатонін – гормон, який синтезується в основному шишкоподібною залозою, має чіткий циркадний характер екскреції [5]. Він регулює добові, сезонні та річні ритми організму, має седативну дію, покращує якість сну, регулює частоту серцевих скорочень, судинний тонус, запобігає агрегації тромбоцитів та зменшує рівень холестерину в крові [6]. Мелатонін є високоефективним антиоксидантом. Він прямо зв'язує гідроксил, супероксид-аніон, синглетний кисень, оксид азоту та пероксинітрид. Мелатонін також стимулює активність каскаду ферментів, таких як супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза та каталаза [7]. Гормон позитивно впливає на вуглеводний обмін за рахунок дії на рецептори мембран панкреоцитів та впливу на секрецію інсуліну. Регулюючи циркадні ритми метаболізму глюкози, мелатонін сприяє зниженню гіперглікемії у пацієнтів з порушенням вуглеводного обміну [8].

Результати останніх досліджень вказують на важливу роль іншого антиоксидантного препарату – N-ацетилцистеїну – в терапії ЦД 1 [9]. N-ацетилцистеїн у клітинах та / або плазмі піддається деацетилюванню, перетворюючись у L-цистеїн, який, в свою чергу, витрачається на синтез глутатіону. Глутатіон ( $\gamma$ -L-glutamyl-L-cysteinylglycine) є ендogenous трипептидом, що

захищає клітини від вільних радикалів та хімічно активних молекул пероксидів, тим самим забезпечуючи сильний антиоксидантний захист [10]. N-ацетилцистеїн розщеплює гідроксильний радикал, пероксид гідрогену та хлористоводневу кислоту. Він також здатний пригнічувати реакції апоптозу, що задіяні в патогенезі багатьох захворювань [11]. Завдяки здатності стимулювати вироблення та секрецію інсуліну, N-ацетилцистеїн зменшує рівень глюкози крові. Автори вказують на здатність препарату знижувати рівні холестерину і тригліцеридів [12].

**Мета** – з'ясувати вплив мелатоніну (Mel) та N-ацетилцистеїну (NAC) на рівні глікемії, холестерину, загальний вміст тригліцеридів, АЛТ, АСТ крові щупів з експериментальним цукровим діабетом 1-го типу, а також оцінити вплив досліджуваних лікарських засобів (ЛЗ) на поведінку тварин у тесті «діставання і виймання їжі».

## Матеріали та методи дослідження

Дослідження проведені на 35 статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar масою 200–260 г. Тварин утримували в умовах віварію згідно з санітарними нормами та на стандартному харчовому раціоні. Утримання тварин та експерименти проводили відповідно до положень Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та згідно з Директивою Європейського Союзу 2010/10/63 EU про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей [13].

Модель експериментального цукрового діабету 1-го типу викликали шляхом одноразового інтраперитонеального введення стрептозотину (STZ) (Sigma, США) у дозі 50 мг/кг у цитратному буферному розчині (pH 4,5) після 24-годинного голодування з вільним доступом до води [14].

Тварини були поділені на підгрупи: 1) контрольні тварини (n=7); 2) тварини з ЦД 1, яким вводили фізіологічний розчин (n=7); 3) тварини з ЦД 1, яким вводили N-ацетилцистеїн (STADA) у дозі 1,5 г/кг per os (n=7); 4) тварини з ЦД 1, яким вводили мелатонін (Київський вітамінний завод) у дозі 10 мг/кг per os (n=7); 5) група модельних тварин з ЦД 1, яким вводили комбінацію N-ацетилцистеїну та мелатоніну (n=7). Досліджувані ЛЗ експериментальним тваринам вводили протягом 5 тижнів, розпочинали введення через 2 тижні після індукції ЦД.

Поведінку тварин оцінювали за допомогою тесту «діставання і виймання їжі» [15]. Тестування проводили раз на тиждень, починаючи з 3 тижня експериментального ЦД. Перед дослідженням їжу у тварин забирали, проте залишали питну воду. Для експерименту було використано камеру з прозорими стінками, поділену перегородкою зі щілиною розміром 1,5 x 0,5 см, за якою, на відстані 1 см від щілини, знаходилися крихти комбікорму, аби тварина мала змогу дістати їжу за допомогою лапи. Тест тривав 45 хв.

Відсоток успішних спроб розраховували за формулою [15]:

$$\text{Успіх, \%} = (\text{кількість успішних спроб} / \text{загальне число спроб}) \times 100.$$

Тварин умертвляли декапітацією в кінці 7 тижня експерименту. Ступінь порушень вуглеводного обміну оцінювали за змінами вмісту глюкози та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c). Вміст глюкози визначали ферментативним колориметричним методом при довжині хвилі 505 нм [16]. HbA1c оцінювали турбідиметричним методом згідно з методикою [17]. Для оцінки ліпідного обміну визначали рівні холестерину та тригліцеридів. Стан печінки

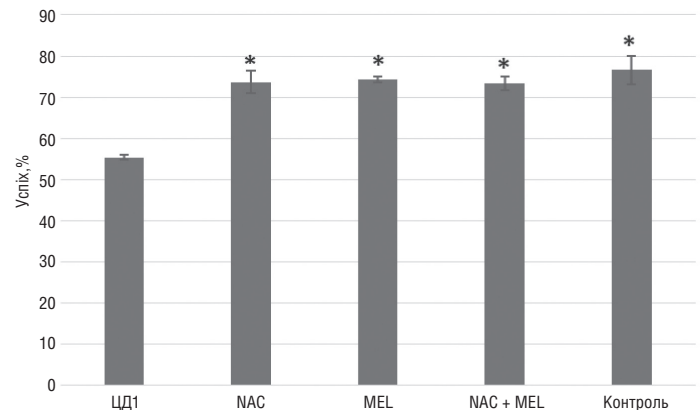
оцінювали за активністю маркерних ферментів цитолізу аланінамінотрансферази (АЛТ) і аспартатамінотрансферази (АСТ) у крові [16].

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою програми SPSS Statistics (версії 22.0) з використанням однофакторного дисперсійного аналізу AVONA за критерієм Даннета для груп порівняння з контрольною та дослідними групами.

## Результати та їх обговорення

Дослідження поведінки тварин в тесті «діставання і виймання їжі» на 3 тижні експериментального ЦД 1 не виявило статистично значущої різниці між дослідними групами (p>0,05). Проте, починаючи з 4 тижня в поведінці тварин з'явилися відмінності. Зокрема, тварини з ЦД 1 мали більш низькі показники успішних спроб. Успіх у тварин з ЦД 1 становив 55,8±2,23 %, а у контрольних тварин – 76,73±0,4 % (p<0,05). Введення тваринам з ЦД 1 мелатоніну сприяло зростанню кількості успішних спроб (70,57±2,41 %, p<0,05).

На рисунку 1 наведено результати, отримані на 5 тижні експериментального ЦД 1. NAC, Mel та комбінована терапія зумовили зростання показника успішних спроб у тварин з експериментальним ЦД.

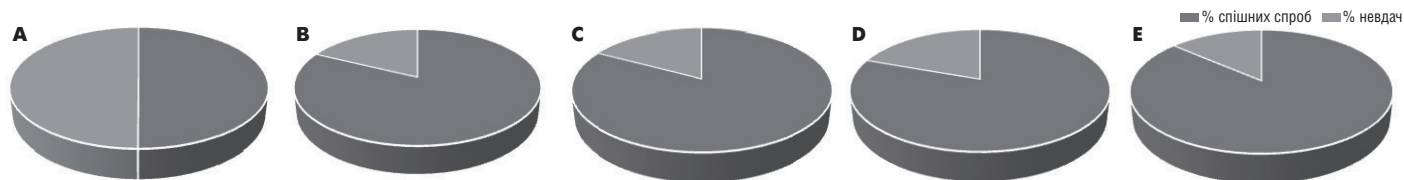


**Рис. 1.** Оцінка кортикоспінальної функції щурів за допомогою поведінкового тесту «діставання і виймання їжі»: ЦД 1 – тварини з ЦД 1, які отримували фізіологічний розчин per os; NAC – тварини з ЦД 1, яким вводили N-ацетилцистеїн (STADA) у дозі 1,5 г/кг per os; Mel – тварини з ЦД 1, яким вводили мелатонін (Київський вітамінний завод) у дозі 10 мг/кг per os; NAC+Mel – тварини з ЦД 1, яким вводили комбінацію N-ацетилцистеїну та мелатоніну; контроль – здорові тварини.

Примітка \* – p<0,05 порівняно з групою ЦД 1.

На 6 тижні експериментального ЦД також відмічали достовірні відмінності в поведінці тварин (рис. 2). Показник успішних спроб у тварин з ЦД 1 становив 50,06±1,32 % тоді як у контрольних – 86,39±0,95 %, p<0,001. Фармакотерапія сприяла достовірному (p<0,001) зростанню числа «успіху» в тварин з ЦД 1 (NAC – 82,23±3,42 %, Mel – 82,81±2,11 %, NAC+Mel – 80,49±0,5 %, p<0,001).

Результати попередніх досліджень вказують на порушення кортикоспінального шляху у щурів після моделювання стрептозотинового ЦД [18]. Ми встановили зменшення кількості успішних спроб діставання корму у тесті «діставання і виймання їжі» у щурів з модельованим ЦД 1, що, можливо, свідчить про порушення кортикоспінальної функції. Введення NAC та Mel сприяло



**Рис. 2.** Оцінка кортикостінальної функції щурів за допомогою поведінкового тесту «діставання і виймання їжі»: А – тварини з ЦД 1, які отримували фізіологічний розчин рег ос; В – тварини з ЦД 1, яким вводили N-ацетилцистеїн (STADA) у дозі 1,5 г/кг рег ос; С – тварини з ЦД 1, яким вводили мелатонін (Київський вітамінний завод) у дозі 10 мг/кг рег ос; D – тварини з ЦД 1 яким вводили комбінацію N-ацетилцистеїну та мелатоніну; Е – контрольні тварини.

нормалізації поведінки щурів за рахунок зростання відсотка успішних спроб.

Ми встановили, що вміст глюкози у крові щурів зі стрептозотоциновим ЦД був у 3,9 раза вищим, ніж у інтактних ( $p < 0,05$ ) тварин в кінці 7 тижня експерименту, що свідчить про виражену гіперглікемію (табл. 1). Найточнішим прогностичним показником серед біохімічних параметрів контролю ступеня компенсації та перебігу ЦД є визначення глікозильованого гемоглобіну крові (HbA1c). Він утворюється в результаті неферментативної реакції між гемоглобіном, що міститься в самих еритроцитах, і глюкозою крові, швидкість глікозильовання та його рівень визначаються концентрацією глюкози, що зберігається протягом життя еритроцитів [5]. Рівень глікозильованого гемоглобіну в тварин з експериментальним ЦД 1 був у 3 рази більший, ніж у контрольній групі ( $p < 0,05$ ). Також у тварин зі стрептозотоциновим ЦД 1 зросла активність маркерних ферментів стану мембран гепатоцитів АЛТ ( $81,6 \pm 3,97$  проти  $60,28 \pm 4,47$ ,  $p < 0,05$ ) та АСТ ( $199,8 \pm 23,92$  проти  $177,5 \pm 21,37$ ,  $p < 0,05$ ), що вказує на їх пошкодження. Рівень тригліцеридів у модельних щурів був на 10 % вищим, проте така різниця не є статистично значимою ( $p > 0,05$ ).

Застосування N-ацетилцистеїну та мелатоніну сприяло достовірному зниженню рівня глюкози у тварин з експериментальним діабетом майже в 3 рази ( $p < 0,05$ ). Комбінована терапія також сприяла зниженню рівня глікемії ( $14,88 \pm 2,95$  проти  $27,9 \pm 2,1$ ,  $p < 0,05$ ), яке, проте, не досягло рівня інтактних тварин. Фармакотерапія привела до зниження рівня глікозильованого гемоглобіну на 61 %, 63 % та 40 % відповідно ( $p < 0,05$ ).

У щурів, які отримували фармакотерапію, не виявлено вірогідних змін рівнів холестерину та тригліцеридів ( $p > 0,05$ ). Однак у крові тварин, які отримували мелатонін, спостерігали незначне зниження рівня тригліцеридів – на 11 %, порівняно з тваринами, яким вводили фізіологічний розчин. На фоні введення мелатоніну зменшилася активність маркерних ферментів цитолізу гепатоцитів АЛТ та АСТ на 28,3 % та 13,3 % відповідно ( $p < 0,05$ ).

Нормалізувальний ефект мелатоніну щодо досліджуваних нами показників крові щурів з експериментальним ЦД 1, можливо, зумовлений його антиоксидантними властивостями та гіпоглікемічною дією.

Отримані нами результати збігаються з даними попередніх досліджень. Так, введення мелатоніну впродовж 6 тижнів алоксандіабетичним щурам сприяло зниженню у них рівнів базальної глікемії та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c), а також стабілізації порушених в умовах абсолютного дефіциту інсуліну показників системи антиоксидантного захисту організму [19]. Інше експериментальне дослідження показало, що введення мелатоніну сприяє зниженню базальної глікемії та нормалізації вмісту загальних ліпідів, загального білка, окисно-модифікованих білків та сечовини в плазмі крові щурів з алоксановим цукровим діабетом [20]. Парентеральне введення препарату в дозі 10 мг/кг впродовж 14 днів щурам з ЦД 2-го типу запобігало розвитку нітрооксидативного стресу, пригнічуючи утворення реактивних форм кисню та проявляючи інгібувальну дію на активність NO-синтази; знижувало інтенсивність процесів окисної модифікації білків та ліпідів, а також сприяло підвищенню активності ферментів антиоксидантної системи; мало коригувальний вплив на показники обміну вуглеводів, процеси цитолізу та холестазу печінки [5]. Інтрагастральне введення у дозі 10 мг/кг впродовж 7 та 14 діб щурам з алоксаніндукованим ЦД сприяло зниженню у них проявів негативних наслідків метаболічних змін: зменшенню вмісту глюкози та креатиніну, нормалізації вмісту загального холестерину, сечовини, лужної фосфатази в плазмі крові [3]. Введення мелатоніну протягом 7 діб також сприяло нормалізації рівня глікемії, нормалізувало активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази і глутатіонпероксидази, що супроводжувалося підвищенням в печінці вмісту відновленого глутатіону [20]. Терапія N-ацетилцистеїном також сприяла нормалізації рівня глюкози та ліпідного профілю у щурів з експериментальним ЦД [21, 22].

## Висновки

На 6 тижні експериментального ЦД 1 тварини, які отримували фізіологічний розчин, мали більш низькі показники успішних спроб діставання їжі ( $50,06 \pm 1,32\%$  проти  $86,39 \pm 0,95\%$  у контролі,  $p < 0,001$ ). Введення N-ацетилцистеїну та мелатоніну щурам з експериментальним ЦД 1 сприяло збільшенню показника успіш-

**Таблиця 1.** Вплив мелатоніну та N-ацетилцистеїну на біохімічні показники крові щурів зі стрептозотоциновим цукровим діабетом

Показник	ЦД 1	НАС	Mel	НАС+Mel	Контроль
АЛТ, Од/л	$81,6 \pm 3,97^*$	$77,62 \pm 5,98^*$	$58,48 \pm 3,78\#$	$79,3 \pm 2,39^*$	$60,28 \pm 4,47\#$
АСТ, Од/л	$199,8 \pm 23,92^*$	$189,5 \pm 19,11$	$173 \pm 16,52\#$	$192,1 \pm 14,17$	$177,5 \pm 21,37\#$
Холестерин, ммоль/л	$1,27 \pm 0,06$	$1,42 \pm 0,09$	$1,42 \pm 0,07$	$1,27 \pm 0,06$	$1,43 \pm 0,05$
Тригліцериди, ммоль/л	$1,05 \pm 0,11$	$1,19 \pm 0,1$	$0,93 \pm 0,05$	$0,99 \pm 0,06$	$0,95 \pm 0,08$
Глюкоза, ммоль/л	$27,9 \pm 2,1^*$	$8,96 \pm 2,85\#$	$8,6 \pm 1,9\#$	$14,88 \pm 2,95^*\#$	$7,06 \pm 0,12\#$
Глікозильований гемоглобін (HbA1c), %	$18,6 \pm 0,75^*$	$7,2 \pm 1,79\#$	$6,86 \pm 1,25\#$	$11,03 \pm 1,96^*\#$	$6,01 \pm 0,08\#$

Примітки: 1. \* – відрізняється від контролю ( $p < 0,05$ ); 2. # – відрізняється від ЦД ( $p < 0,05$ ).

них спроб ( $82,23 \pm 3,42\%$ ,  $82,81 \pm 2,11\%$  та  $80,49 \pm 0,5\%$ ,  $p < 0,001$ ), що може свідчити про покращення кортикоспінальної функції.

При експериментальному ЦД 1 відмічається достовірне зростання рівня глюкози ( $27,9 \pm 2,1$ ;  $p < 0,05$ ), HbA1c ( $18,6 \pm 0,75\%$ ,  $p < 0,05$ ). У крові також збільшується рівень АЛТ ( $81,6 \pm 3,97$  Од/л,  $p < 0,05$ ) та АСТ ( $199,8 \pm 23,92$  Од/л,  $p < 0,05$ ).

Застосування N-ацетилцистеїну та мелатоніну сприяло достовірному зниженню рівня глюкози у тварин з експериментальним ЦД ( $p < 0,05$ ). Під впливом досліджуваних лікарських засобів також знижувався рівень глікозильованого гемоглобіну ( $7,2 \pm 1,79\%$ ,  $6,86 \pm 1,25\%$  та  $11,03 \pm 1,96\%$ ,  $p < 0,05$ ). На фоні введення мелатоніну зменшилися активність маркерних ферментів цитолізу гепатоцитів АЛТ та АСТ на  $28,3\%$  та  $13,3\%$  ( $p < 0,05$ ).

Перспективним є подальше вивчення впливу N-ацетилцистеїну та мелатоніну на стан та функції внутрішніх органів при ЦД 1, що дозволить обґрунтувати можливість їх використання з метою фармакотерапії.

## Список використаних джерел

1. Зак К. П. Роль нейтрофильных лейкоцитов в патогенезе сахарного диабета 1-го типа у человека (аналитический обзор с включением собственных данных) / К. П. Зак. // Современный эндокринологический журнал. – 2016. – № 2. – С. 120–139.
2. Глоба Є. В. Моногенний діабет в Україні: гени, фенотип, лікування / Є. В. Глоба, Н. Б. Зелінська, І. Ю. Шевченко // Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія. – 2017. – № 3. – С. 41–49.
3. Давидов Н. В. Особливості впливу мелатоніну на окремі біохімічні показники плазми крові щурів за умов алоксанового діабету / Н. В. Давидов // Вісник ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія». – 2016. – № 4. – С. 242–244.
4. The research and development on the antioxidants in prevention of diabetic complications / Mohammad Rahimi-Madiseh, Afsaneh Malekpour-Tehrani, Mahmoud Bahman, Mahmoud Rafieian-Kopaei // Asian Pacific Journal of Tropical Medicine. – 2016. – № 9. – С. 831.
5. Особливості показників прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, вуглеводного обміну та морфологічні зміни печінки за умов введення мелатоніну при експериментальному діабеті 2 типу / Я. І. Іванків, О. М. Олещук, Т. В. Дацко, Л. Я. Федонюк // Вісник морфології. – 2016. – № 2. – С. 253–258.
6. Хамидов Н. Х. Мелатонин в лечении заболеваний сердечно-сосудистой системы / Н. Х. Хамидов, Н. М. Хурсанов, Ф. Л. Саидмуродова // Известия академии наук республики Таджикистан. – 2014. – № 3. – С. 78–84.
7. Губин Д. Г. Многообразие физиологических эффектов мелатонина / Д. Г. Губин // International journal of applied and fundamental research. – 2016. – № 11. – С. 1048–1053.
8. Возможности мелатонина пролонгированного высвобождения в коррекции симптомов метаболического синдрома / В. О. Смирнова, И. Н. Барыкина, А. С. Саласюк [та ін.] // Российский кардиологический журнал. – 2016. – № 6. – С. 61–67.
9. Дослідження механізмів антиоксидантного захисту плодів Citrullus Colocynthis та N-ацетилцистеїну на моделі цукрового діабету в щурів / Г. Р. Ламазян, І. М. Ситник, Л. В. Натрус [та ін.] // Запорозький медичний журнал. – 2016. – № 5. – С. 69–77.
10. N-ацетилцистеин: фармакокинетические параметры и влияние на концентрацию эндогенных аминотиолов / А. А. Дутов, Д. А. Никитин, Ю. Л. Лукьянова [и др.] // Исследования фармакокинетики. – 2016. – № 2. – С. 26–30.
11. Sykhdev Singh Kamboj. N acetylcysteine inhibits hyperglycemia induced oxidative stress and apoptosis markers in diabetic neuropathy / Sykhdev Singh Kamboj, Rakesh Kumar Vasishtha, Rajat Sandhir // Journal of neurochemistry. – 2010. – № 112. – С. 77–91.
12. Effect of N-Acetylcysteine on Dyslipidemia and Carbohydrate Metabolism in STZ-Induced Diabetic Rats [Електронний ресурс] / Anderson Kaga, Pedro Barbanera, Nagilla Carmo [та ін.] // International Journal of Vascular Medicine. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.hindawi.com/journals/ijvm/2018/6428630/>.
13. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // Official Journal of the European Communities. – 2010. – L 276. – P. 33–79.
14. Стефанов О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів (методичні рекомендації) / за ред. чл.-кор. АМН України О. В. Стефанова. – К.: Авіцена, 2001. – 528 с.
15. Вплив трансплантації мультипотентних мезенхімальних стромальних клітин жирової клітковини на стан нервової тканини та поведінкові реакції мишей при моделюванні перивентрикулярної лейкомаляції / О. М. Цупиков, В. М. Крик, А. М. Устименко [та ін.] // Клінічна та органна трансплантація. – 2015. – № 1. – С. 62–67.
16. Камышников В. С. Справочник по клинко-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике / В. С. Камышников. – М.: МЕДпресс-информ, 2004. – 920 с.
17. Tietz Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics, 4th ed. C. A. Burtis, E. R. Ashwood, D. E. Bruns, W. B. Saunders Co, 2005.
18. Effect of streptozotocin-induced diabetes on motor representations in the motor cortex and corticospinal tract in rats. [Електронний ресурс] / K. Muramatsu, M. Ikutomo, T. Tamaki [et al.] // Brain Res. – 2017. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29273401>.
19. Мещишен І. Ф. Вплив мелатоніну на глікозилювання гемоглобіну крові та функціонування глутатіонової системи в печінці алоксандіабетичних щурів / І. Ф. Мещишен, І. М. Яремій, О. Ю. Кушнір // Світ медицини та біології. – 2012. – № 2. – С. 128–130.
20. Яремій І. М. Вплив мелатоніну на окремі показники плазми крові щурів із алоксановим цукровим діабетом / І. М. Яремій, О. Ю. Кушнір, А. В. Гоян. – 2016. – № 4. – С. 290–292.
21. Ситник І. М. Вплив N-ацетилцистеїну та лозартану на ранні електрокардіографічні зміни у щурів зі стрептозотоциновим цукровим діабетом 1 типу / І. М. Ситник, М. В. Хайтович, Н. П. Черновол // Український науково-медичний молодіжний журнал. – 2016. – № 3. – С. 5–11.
22. Effect of N-Acetylcysteine on Dyslipidemia and Carbohydrate Metabolism in STZ-Induced Diabetic Rats. [Електронний ресурс] / Kaga A. K., Barbanera P. O., do Carmo N. O. L. [et al.] // Send to Int J Vasc Med.. – 2018. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29796316>.

## Резюме

### Изменения отдельных биохимических показателей крови и поведения крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом под влиянием мелатонина и N-ацетилцистеина

Е. А. Фицнер, Н. В. Хайтович, И. Н. Рижко

Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца, Киев, Украина

**Цель** – оценить влияние экзогенного мелатонина и N-ацетилцистеина на поведение крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1-го типа (СД 1) в тесте «получения и извлечения пищи»; выяснить влияние лекарственных средств на уровни гликемии, холестерина, общее содержание триглицеридов, АЛТ, АСТ крови экспериментальных животных.

**Материалы и методы.** Уровень гликемии, холестерина, общее содержание триглицеридов, АЛТ, АСТ определяли в крови крыс (с СД 1, которые получали физиологический раствор; крыс с СД 1, которым вводили per os N-ацетилцистеин в дозе 1,5 г/кг (NAC), мелатонин в дозе 10 мг/кг (Mel) и комбинированную терапию (NAC+Mel); здоровых крыс (группа контроля)). Для оценки поведения животных был использован тест «получения и извлечения пищи».

**Результаты.** На 6 неделе экспериментального сахарного диабета животные, получавшие физиологический раствор, имели более низкие показатели успешных попыток получения пищи ( $50,06 \pm 1,32\%$  против  $86,39 \pm 0,95\%$ , в контроле,  $p < 0,001$ ). Ежедневное на протяжении 5 недель введение N-ацетилцистеина и мелатонина способствовало нормализации кортикоспінальної функції (показатель успешных попыток составил  $82,23 \pm 3,42\%$ ,  $82,81 \pm 2,11\%$ , и  $80,49 \pm 0,5\%$ ,  $p < 0,001$ ). Согласно полученным результатам, в крови крыс со стрептозотоциновым сахарным диабетом

уровень гликемии был почти в 4 раза выше, что сопровождалось увеличением показателя гликозилированного гемоглобина. Также у животных с сахарным диабетом возросла активность маркерных ферментов состояния мембран гепатоцитов АЛТ и АСТ, что указывает на их повреждение. Применение фармакотерапии обусловило снижение (по сравнению с группой сахарного диабета) уровня гликемии и гликозилированного гемоглобина. На фоне введения мелатонина уменьшилась активность маркерных ферментов цитолиза гепатоцитов АЛТ и АСТ на 28,3% и 13,3% ( $p < 0,05$ ).

**Выводы.** Терапия N-ацетилцистеином и мелатонином способствовала нормализации кортикоспинальной функции и отдельных биохимических показателей крови крыс с экспериментальным СД 1.

**Ключевые слова:** сахарный диабет 1-го типа, стрептотозотцин, мелатонин, N-ацетилцистеин, тест «получения и извлечения пищи», показатели крови

## Summary

### Changes in some biochemical parameters of blood and behavior streptotocin-induced diabetic rats under the influence of melatonin and N-acetylcysteine

O. A. Fitsner, M. V. Khaitovych, I. M. Rizhko

O. O. Bogomolets National Medical University, Kyiv, Ukraine

**The aim.** To evaluate the effect of exogenous melatonin and N-acetylcysteine on the behavior of rats with experimental diabetes mellitus type 1 (DM 1) in the test of «taking and eating food»; to find out the effect of the investigational drugs on the level of glycemia, cholesterol, the total content of triglycerides, ALT, AST of experimental animals' blood.

**Materials and methods.** The level of glycemia, cholesterol, total triglyceride, ALT, and AST were determined in rats' blood (with DM1 received a physiological solution; rats with DM 1 which was administered per os: N-acetylcysteine at a dose of 1,5 g/kg (NAC), melatonin – 10 mg/kg (Mel) and combination therapy (NAC+Mel); healthy rats (control group)). To evaluate the animals' behavior was used the test «taking and eating food».

**Results.** At 6 weeks of experimental diabetes, animals receiving a physiological solution had lower rates of successful attempts to eating food ( $50,06 \pm 1,32\%$  while in the control –  $86,39 \pm 0,95\%$ ,  $p < 0,001$ ). Daily, during 5 weeks of administration N-acetylcysteine and melatonin caused normalization corticospinal function (the rate of successful attempts was  $82,23 \pm 3,42\%$ ,  $82,81 \pm 2,11\%$  and  $80,49 \pm 0,5\%$ ,  $p < 0,001$ ). According to the obtained results, in the rats' blood with streptotocin – induced diabetes, the level of glycemia was almost 4 times higher, which was accompanied by an increase in glycosylated hemoglobin. Also, in animals with diabetes mellitus activity of the marker enzymes of the hepatocyte membranes ALT and AST was increased, that indicating their damage. The use of pharmacotherapy was caused decreasing (compared to a group with diabetes) of the level of glycemia and glycosylated hemoglobin. In the background of melatonin administration, the activity of marker enzymes of cytolysis of hepatocytes ALT and AST decreased by 28,3% and 13,3% ( $p < 0,05$ ).

**Conclusion.** The therapy of N-acetylcysteine and melatonin contributed to the normalization of the corticospinal function and some biochemical parameters of rats' blood with experimental DM 1.

**Key words:** diabetes mellitus type 1, streptotocin, melatonin, N-acetylcysteine, «taking and eating food» test, blood marks