

Вплив амінокислот L-аргініну та N-ацетил-L-цистеїну на функціональні параметри серцево-судинної системи у щурів з експериментальним цукровим діабетом 1 типу

Є. В. Каджарян^{іd}^{B,E}, М. Ю. Колесник^{іd}^{B,C,E}, М. І. Ісаченко^{іd}^{B,C,D}, Ю. М. Колесник^{іd}^{A,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Ключові слова:

кардіоміопатія, ремоделювання міокарда, лівий шлуночок серця, L-аргінін, N-ацетил-L-цистеїн, цукровий діабет 1 типу, ехокардіографія, артеріальний тиск, щури.

Keywords:

cardiomyopathy, myocardial remodeling, left ventricle, L-arginine, N-acetyl-L-cysteine, diabetes mellitus type 1, echocardiography, blood pressure, rats.

Надійшла до редакції /
Received: 11.08.2025

Після доопрацювання /
Revised: 18.09.2025

Схвалено до друку /
Accepted: 29.09.2025

Конфлікт інтересів:
відсутній.

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

© The Author(s) 2026
This is an open access article
under the
[Creative Commons](#)
[CC BY-NC 4.0 license](#)

Мета роботи – дослідити вплив L-аргініну та N-ацетил-L-цистеїну на структурно-функціональні параметри серцево-судинної системи у щурів з експериментальним цукровим діабетом 1 типу (ЦД1).

Матеріали і методи. ЦД1 індуковано в старих щурів-самців лінії Wistar шляхом одноразового введення стрептозотоцину у дозі 45 мг/кг. Через 6 тижнів тварин із ЦД1 поділили на три підгрупи: без введення амінокислот, з введенням L-аргініну, з введенням N-ацетил-L-цистеїну. Для реалізації мети дослідження у тварин вимірювали артеріальний тиск і виконували ехокардіографію.

Результати. У щурів з ЦД1 на 6 тижні експерименту встановлено значне підвищення систолічного (на 24 %) та діастолічного (на 17 %) артеріального тиску. Також виявлено дилатацію лівого шлуночка, що супроводжувалася збільшенням кінцево-діастолічного (на 20 %) і кінцево-систолічного (на 61 %) об'ємів, а також зниженням фракції викиду (на 6 %). На 8 тижні у щурів без корекції артеріальний тиск продовжував підвищуватися (систолічний – на 7 %, діастолічний – на 9 %), прогресувала систолічна дисфункція. Введення L-аргініну протягом 2 тижнів нормалізувало артеріальний тиск (зниження на 12–16 %) та зменшило дилатацію лівого шлуночка. L-аргінін сприяв покращенню систолічної функції (збільшення фракції викиду на 6 %). N-ацетил-L-цистеїн також знижував тиск, але не мав істотного впливу на ехокардіографічні показники.

Висновки. На фоні розвитку експериментального цукрового діабету 1 типу у щурів на 6 тижні формується кардіоміопатія з дилатацією лівого шлуночка та зниженням його систолічної функції. Ці процеси перебігають на фоні достовірного підвищення артеріального тиску та зниження частоти серцевих скорочень. У щурів з експериментальним цукровим діабетом через 8 тижнів зберігалися ознаки дилатації лівого шлуночка без статистично значущих змін порівняно з показниками 6 тижня, проте зафіксовано прогресування систолічної дисфункції на фоні подальшого підвищення артеріального тиску. Введення шурам із цукровим діабетом L-аргініну протягом 2 тижнів статистично значущо знижувало артеріальний тиск і зменшувало прояви дилатації лівого шлуночка порівняно з тваринами з цукровим діабетом без корекції на 8 тижні. Введення N-ацетил-L-цистеїну сприяло зниженню показників артеріального тиску в щурів, проте статистично значущого впливу на ехокардіографічні показники порівняно з підгрупою без корекції на 8 тижні не виявлено.

Сучасні медичні технології. 2026. Т. 18, № 1(68). С. 39-45

The effects of the amino acids L-Arginine and N-acetyl-L-cysteine on the functional parameters of the cardiovascular system in rats with experimental type 1 diabetes mellitus

Ye. V. Kadzharian, M. Yu. Kolesnyk, M. I. Isachenko, Yu. M. Kolesnyk

The aim was to investigate the effects of L-arginine and N-acetyl-L-cysteine on the structural and functional characteristics of cardiovascular system parameters in rats with experimental type 1 diabetes mellitus (DM1).

Methods and techniques. DM1 was induced in old male Wistar rats by a single 45 mg/kg streptozotocin. After 6 weeks, animals with DM1 were divided into 3 subgroups: without amino acid administration, rats with L-arginine and rats with N-acetyl-L-cysteine. To achieve the aim, blood pressure measurements and echocardiography were performed.

Results. In rats with DM1, a significant increase in systolic (by 24 %) and diastolic (by 17 %) blood pressure was observed at the 6th week of the experiment. Left ventricular dilatation was also found, accompanied by an increase in end-diastolic (by 20 %) and end-systolic (by 61 %) volumes, as well as a decrease in ejection fraction (by 6 %). At week 8, in rats without correction, blood pressure continued to increase (systolic by 7 %, diastolic by 9 %), and systolic dysfunction also progressed. Administration of L-arginine for 2 weeks normalized blood pressure (decrease by 12–16 %) and reduced left ventricular dilatation. L-arginine also improved systolic function (increase in ejection fraction by 6 %). N-acetyl-L-cysteine also reduced pressure but had no significant effect on echocardiographic parameters.

Conclusions. Against the background of the development of experimental type 1 diabetes mellitus in rats, cardiomyopathy with dilatation of the left ventricle and a decrease in its systolic function is formed by the 6th week. These changes occur in parallel with a significant increase in blood pressure and a decrease in heart rate. In rats with experimental diabetes mellitus, after 8 weeks, signs of left ventricular dilatation remained without statistically significant changes compared to the indicators of the 6th week, however, progression of systolic dysfunction was observed against the background of a further increase in blood pressure. Administration of L-arginine to rats with diabetes mellitus for 2 weeks statistically significantly reduced blood pressure and decreased manifestations of left ventricular dilatation comparable to rats with diabetes mellitus of 8 weeks duration without correction. Administration of N-acetyl-L-cysteine reduced blood pressure in the corresponding subgroup, however, no statistically significant effect on echocardiographic parameters was found compared to the 8-week group without correction.

Modern medical technology. 2026;18(1):39-45

Цукровий діабет 1 типу (ЦД1) – це хронічний метаболічний стан, який характеризується інсуліновою недостатністю, що призводить до порушення регуляції гомеостазу глюкози та низки ускладнень, одне з них – ураження серцево-судинної системи [1]. Для кардіоміопатії на фоні ЦД1 характерні суттєві структурні та функціональні зміни міокарда, включаючи гіпертрофію лівого шлуночка, систолічну або діастолічну дисфункцію та порушення скорочувальної здатності [2].

Патогенетичні механізми, що лежать в основі її розвитку, включають окиснювальний стрес, метаболічні аномалії та порушення сигнальних шляхів, що спричиняють погіршення серцевої функції [3]. Проте конкретні механізми, за допомогою яких ЦД1 запускає розвиток серцево-судинних захворювань, залишаються предметом дослідження.

У хворих на ЦД1 нестача інсуліну призводить до порушення метаболізму амінокислот, що супроводжується їх дисбалансом або дефіцитом. Амінокислоти, що викликають особливий науковий інтерес у цьому аспекті, – L-аргінін і L-цистеїн. Це обґрунтовано їхньою конституційною роллю у фізіології та патофізіології серцево-судинної системи [4].

L-аргінін – попередник оксиду азоту – відіграє визначальну роль у підтримці судинного тону та функції ендотелію. При ЦД1 нестача інсуліну може порушити продукування та біодоступність оксиду азоту, спричиняючи серцево-судинні ускладнення [5]. У результаті досліджень виявлено, що введення аргініну сприяє покращенню функції ендотелію та судинної реактивності у хворих на ЦД1. Це робить його потенційною терапевтичною мішенню для зменшення тяжкості серцево-судинних ускладнень [6].

L-цистеїн має сильні антиоксидантні властивості та може сприяти зменшенню шкідливого впливу окисного стресу, який є ключовим фактором розвитку діабетичних серцево-судинних ускладнень. Ця амінокислота відіграє важливу роль у підтримці окисно-відновного балансу та захисту від впливу вільних радикалів і активних форм кисню, що підвищуються при ЦД1 [7].

Мета роботи

Дослідити вплив L-аргініну та N-ацетил-L-цистеїну на структурно-функціональні параметри серцево-судинної системи у щурів з експериментальним цукровим діабетом 1 типу.

Матеріали і методи дослідження

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 р., діє до 20.12.2028 р.).

Експеримент виконано відповідно до національних «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах» (Україна, 2001), узгоджених із положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових завдань» (Страсбург, 1985), «Положенням про використання тварин у біомедичних дослідженнях» та Директивою Європейського парламенту та Ради Європейського Союзу 2010/63/ЄС від 22.09.2010 р. про захист тварин, що використовуються для наукових цілей [8,9]. Експеримент виконували з дозволу Комісії з питань біоетики при ЗЗапорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол від 19.06.2025 року № 8).

Дослідження здійснили на 47 нормоглікемічних нормотензивних щурах-самцях лінії Wistar віком 18–20 місяців, яких було поділили на дві експериментальні групи та три підгрупи (рис. 1).

Під час експериментальних досліджень на щурах у всьому світі використовують стрептозотоцинову модель ЦД 1 типу. У протоколі В. L. Furman (2021) цю модель рекомендовано як найбільш наближену до патогенезу ЦД1 у людини [10].

Інтактним нормоглікемічним щурам (n = 40) одноразово натще вводили розчин стрептозотозину (Streptozocin, S0130-1G, Sigma) в 50 мМ натрій цитратному буфері (pH 4,5) у дозі 45 мг/кг внутрішньоочеревинно із випоюванням надалі розчином глюкози за схемою: 1 доба – 20 %, 2–3 доба – 10 %, 4–5 доба – 5 %, з 6 – питна вода. Тваринам контрольної групи (n = 7) вводили лише цитратний буфер в тому самому об'ємі.

Через 2 тижні від дня індукції до подальшого дослідження взято лише тварин із концентрацією глюкози >15 ммоль/л (270 мг/дл) у зразку крові хвостової вени – 26 щурів. Вимірювання здійснили за допомогою глюкометра Contour plus (BAYER CONSUMER CARE AG, Швейцарія) і тест-смужок Contour plus. Надалі тварин утримували ще 4 тижні за стандартних умов з вільним доступом до їжі і води з постійним моніторингом глікемії раз на 2 тижні натще.

Через 6 тижнів від дня індукції взято 21 тварину – інші померли або не тримали стійку гіперглікемію.

1

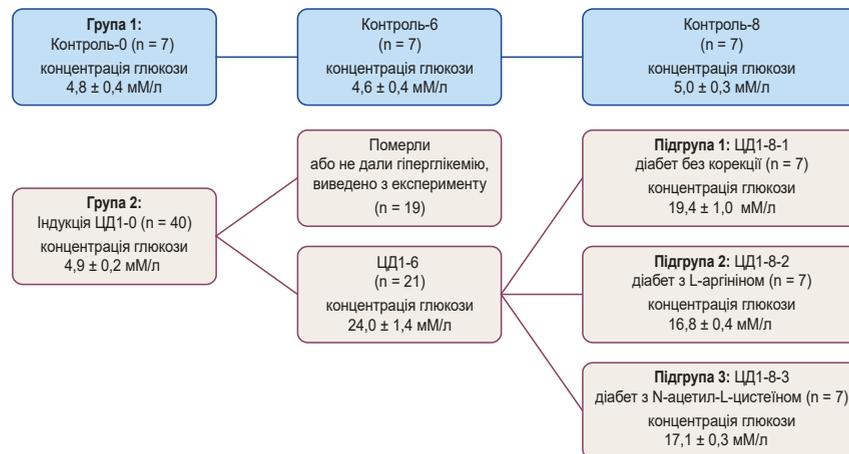


Рис. 1. Дизайн експерименту.

Після цього щурів групи ЦД1 поділили на 3 підгрупи. Підгрупу ЦД1-8-1 становили тварини з ЦД1 без введення амінокислот; ЦД1-8-2 – щури з ЦД1, яким введено розчин L-аргініну (2-аміно-5-гуанідиновалеріанова кислота, $C_6H_{14}N_4O_2$, ЧДА, Китай) шляхом додавання до питної води у дозуванні 1,5 г/кг/л на день протягом 2 тижнів (7–8 тижні експерименту); ЦД1-8-3 – щури з ЦД1 і корекцією N-ацетил-L-цистеїном (N-ацетил-L-цистеїн, $C_9H_9NO_3S$, Китай) шляхом додавання до питної води у розрахунок 1,5 г/кг/л на день. Розчини амінокислот оновлювали щодня о 08:00.

Артеріальний тиск (АТ) вимірювали за допомогою Blood Pressure Analysis Systems TM BP-2000 Series II (Visitech Systems, USA). Серію успішних вимірювань (10 у кожній сесії у кожній тварини) дослідження проводили на етапі залучення щурів до експерименту (0 тиждень), на 6 і 8 тижнях перебігу ЦД1.

Перед кожною ехокардіографією (Ехо-КГ) зону грудної клітки тварин голили лезом. Як анестезіологічний супровід процедури візуалізації взято ветеринарний препарат «Телазол» (tiletamine hydrochloride – 250 mg, zolazepam hydrochloride – 250 mg), який не має депресивного ефекту на серцево-судинну систему. Дослідження здійснено в положенні тварини на спині з фіксованими верхніми кінцівками та на лівому боці. Ехо-КГ виконано за допомогою сканера Vivid E9 (GE Healthcare, США) з високочастотним (15 МГц) матричним лінійним датчиком ML6-15-D із використанням спеціалізованого пакета для дослідження дрібних тварин «Rodent» (GE Healthcare, США). Коректність позиціонування променя перевірено в М-режимі. Стандартне вимірювання товщини міжшлуночкової перетинки, задньої стінки лівого шлуночка, кінцево-діастолічного (КДР) та кінцево-систолічного (КСР) розмірів проводили на рівні кінчиків стулок мітрального клапана по довгій осі лівого шлуночка серця. Дослідження здійснено у сірошкальному В-режимі в парастернальній та апікальній позиціях, кожне вимірювання виконано тричі з усередненням показників. Після цього обчислили такі параметри: маса лівого шлуночка (г), кінцево-діастолічний об'єм (мл), кінцево-систо-

лічний об'єм (мл), ударний об'єм (мл), серцевий викид (мл/хв), відносна товщина стінки. Більш детально методику описано в нашому попередньому дослідженні [11].

Статистично результати опрацювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) у програмі Statistica (ліцензія № JРZ8041382130ARCN10-J). Усі неперервні змінні перевірено на відповідність закону нормального розподілу за допомогою W-тесту Шапіро–Вілка. Безперервні змінні наведено як середнє значення \pm середнє значення стандартної помилки ($M \pm m$). Усі параметри порівняли за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу, а потім, у разі значущості, за допомогою двостороннього тесту Тьюкі для численних порівнянь. Двостороннє значення $p < 0,05$ оцінювали як статистично значуще для всіх тестів.

Результати

За результатами вимірювання АТ у щурів на фоні розвитку ЦД1 зафіксовано статистично значуще збільшення середнього показника систолічного і діастолічного АТ на 6 тижні порівняно з початком експерименту (ЦД1-0) – на 24 % і 17 % відповідно ($p < 0,05$) (табл. 1).

Прогресування діабету в підгрупі ЦД1-8-1 на 8 тижні призвело до підвищення систолічного АТ на 7 % і діастолічного на 9 % відповідно до показників групи ЦД1 на 6 тижні. Введення L-аргініну щурам підгрупи ЦД1-8-2 протягом 2 тижнів зумовило статистично достовірне зниження АТ порівняно з підгрупою ЦД1-8-1 без корекції. Так, систолічний АТ зменшився на 12 %, а діастолічний – на 16 % ($p < 0,05$). N-ацетил-L-цистеїн також спричинив зниження систолічного АТ на 10 %, діастолічного – на 14 % порівняно з підгрупою щурів без корекції.

Під час ехокардіографічного дослідження у тварин на етапі залучення до експериментальних груп (контроль і щури ЦД1-0) за морфофункціональними параметрами статистично значущої різниці не виявлено (табл. 2).

У результаті аналізу ехокардіографічних даних у щурів із цукровим діабетом вже на 6 тижні визначено розвиток дила-

Таблиця 1. Артеріальний тиск у щурів експериментальних груп, М ± m

| Показник, одиниці вимірювання | Контроль, n = 7 | | | ЦД1, n = 21 | | | | |
|-------------------------------|-----------------|---------|---------|---------------|------------------------|------------------------|----------------------------|----------------------------|
| | 0 | 6 | 8 | ЦД1-0, n = 21 | ЦД1-6, n = 21 | 8 | | |
| | | | | | | ЦД1-8-1, n = 7 | ЦД1-8-2, n = 7 | ЦД1-8-3, n = 7 |
| Систолічний АТ, мм рт. ст. | 117 ± 2 | 112 ± 3 | 111 ± 4 | 118 ± 3 | 146 ± 3 ^{1,2} | 156 ± 2 ^{1,2} | 138 ± 2 ^{1,2,3,4} | 141 ± 1 ^{1,2,3,4} |
| Діастолічний АТ, мм рт. ст. | 68 ± 2 | 67 ± 2 | 68 ± 2 | 67 ± 2 | 78 ± 2 ^{1,2} | 85 ± 3 ^{1,2} | 71 ± 2 ^{1,3,4} | 73 ± 3 ^{1,3,4} |

- 1: статистично значуща різниця показників ЦД1 щодо показників контрольної групи у відповідний строк (p < 0,05);
- 2: статистично значуща різниця показників експериментальної групи на 6 або 8 тижнях щодо її показника на 0 тижні (p < 0,05);
- 3: статистично значуща різниця показників експериментальної групи на 8 тижні щодо її показника на 6 тижні (p < 0,05);
- 4: статистично значуща різниця показників підгруп ЦД1-8-2, ЦД1-8-3 щодо показників підгрупи ЦД1-8-1 (p < 0,05).

Таблиця 2. Ехокардіографічні параметри серця щурів експериментальних груп, М ± m

| Показник, одиниці вимірювання | Контроль, n = 7 | | | ЦД 1 тип, n = 21 | | | | |
|--|-----------------|---------------|--------------------------|------------------|------------------------------|--------------------------------|----------------------------------|--------------------------------|
| | 0 | 6 | 8 | ЦД1-0, n = 21 | ЦД1-6, n = 21 | 8 | | |
| | | | | | | ЦД1-8-1, n = 7 | ЦД1-8-2, n = 7 | ЦД1-8-3, n = 7 |
| Кінцево-систолічний розмір, мм | 5,73 ± 0,10 | 5,74 ± 0,08 | 5,66 ± 0,09 | 5,82 ± 0,08 | 6,18 ± 10 ^{1,2} | 6,32 ± 0,05 ^{1,2} | 5,82 ± 0,13 ^{3,4} | 6,13 ± 0,14 ¹ |
| Кінцево-діастолічний розмір, мм | 2,96 ± 0,09 | 3,01 ± 0,06 | 3,10 ± 0,06 | 3,06 ± 0,08 | 3,61 ± 0,07 ^{1,2} | 3,92 ± 0,06 ^{1,2,3} | 3,34 ± 0,11 ^{2,3,4} | 3,73 ± 0,13 ^{1,2,5} |
| Товщина міжшлуночкової перетинки, мм | 1,57 ± 0,04 | 1,67 ± 0,04 | 1,64 ± 0,03 | 1,61 ± 0,03 | 1,45 ± 0,03 ^{1,2} | 1,44 ± 0,02 ^{1,2} | 1,42 ± 0,04 ^{1,2} | 1,45 ± 0,03 ^{1,2} |
| Товщина задньої стінки лівого шлуночка, мм | 1,89 ± 0,05 | 2,01 ± 0,04 | 2,03 ± 0,04 ² | 1,95 ± 0,04 | 1,76 ± 0,01 ^{1,2} | 1,75 ± 0,06 ^{1,2} | 1,71 ± 0,08 ^{1,2} | 1,72 ± 0,07 ^{1,2} |
| Фракція викиду, % | 86,0 ± 1,2 | 85,0 ± 0,6 | 84,0 ± 0,5 ³ | 84,0 ± 0,9 | 79,0 ± 1,4 ^{1,2} | 76,0 ± 1,0 ^{1,2} | 81,0 ± 2,0 ^{2,4} | 77,0 ± 2,6 ^{1,2} |
| Фракційне укорочення, % | 47,4 ± 0,2 | 47,1 ± 0,3 | 47,6 ± 0,2 | 47,3 ± 1,4 | 40,0 ± 0,7 ^{1,2} | 37,9 ± 0,7 ^{1,2,3} | 44,3 ± 1,5 ^{1,3,4} | 41,6 ± 2,0 ^{1,2} |
| Частота серцевих скорочень, уд./хв | 424 ± 4 | 425 ± 2 | 429 ± 3 | 433 ± 3 | 349 ± 9 ^{1,2} | 342 ± 18 ^{1,2} | 435 ± 4 ^{3,4} | 402 ± 21 ^{3,4} |
| Відносна товщина стінки лівого шлуночка | 0,66 ± 0,01 | 0,71 ± 0,01 | 0,72 ± 0,02 ² | 0,67 ± 0,1 | 0,57 ± 0,01 ^{1,2} | 0,55 ± 0,02 ^{1,2} | 0,59 ± 0,03 ^{1,2} | 0,56 ± 0,02 ^{1,2} |
| Маса лівого шлуночка, г | 0,500 ± 0,027 | 0,550 ± 0,019 | 0,531 ± 0,015 | 0,533 ± 0,018 | 0,501 ± 0,014 ¹ | 0,512 ± 0,012 | 0,442 ± 0,026 ^{1,2,3,4} | 0,488 ± 0,028 |
| Кінцево-діастолічний об'єм, мл | 0,198 ± 0,010 | 0,199 ± 0,08 | 0,190 ± 0,09 | 0,209 ± 0,08 | 0,250 ± 0,011 ^{1,2} | 0,264 ± 0,06 ^{1,2} | 0,208 ± 0,014 ^{3,4} | 0,244 ± 0,017 ¹ |
| Кінцево-систолічний об'єм, мл | 0,028 ± 0,002 | 0,029 ± 0,002 | 0,031 ± 0,002 | 0,031 ± 0,003 | 0,050 ± 0,003 ^{1,2} | 0,063 ± 0,003 ^{1,2,3} | 0,040 ± 0,004 ^{1,3,4} | 0,056 ± 0,006 ^{1,2,5} |
| Ударний об'єм, мл | 0,170 ± 0,010 | 0,170 ± 0,007 | 0,159 ± 0,008 | 0,178 ± 0,007 | 0,200 ± 0,011 ¹ | 0,201 ± 0,005 ^{1,2} | 0,169 ± 0,014 ³ | 0,188 ± 0,16 |
| Серцевий викид, мл/хв | 72,2 ± 4,5 | 72,4 ± 3,1 | 68,3 ± 3,4 | 74,1 ± 2,8 | 70,1 ± 4,5 | 68,5 ± 4,0 | 73,1 ± 5,7 | 73,7 ± 3,8 |

- 1: статистично значуща різниця показників ЦД1 щодо показників контрольної групи відповідного терміну (p < 0,05);
- 2: статистично значуща різниця показників експериментальної групи на 6 або 8 тижнях щодо її показника на 0 тижні (p < 0,05);
- 3: статистично значуща різниця показників експериментальної групи на 8 тижні щодо її показника на 6 тижні (p < 0,05);
- 4: статистично значуща різниця показників ЦД1-8-2, ЦД1-8-3 щодо показників підгрупи ЦД1-8-1 (p < 0,05);
- 5: статистично значуща різниця показників підгрупи ЦД1-8-2 щодо ЦД1-8-3 (p < 0,05).

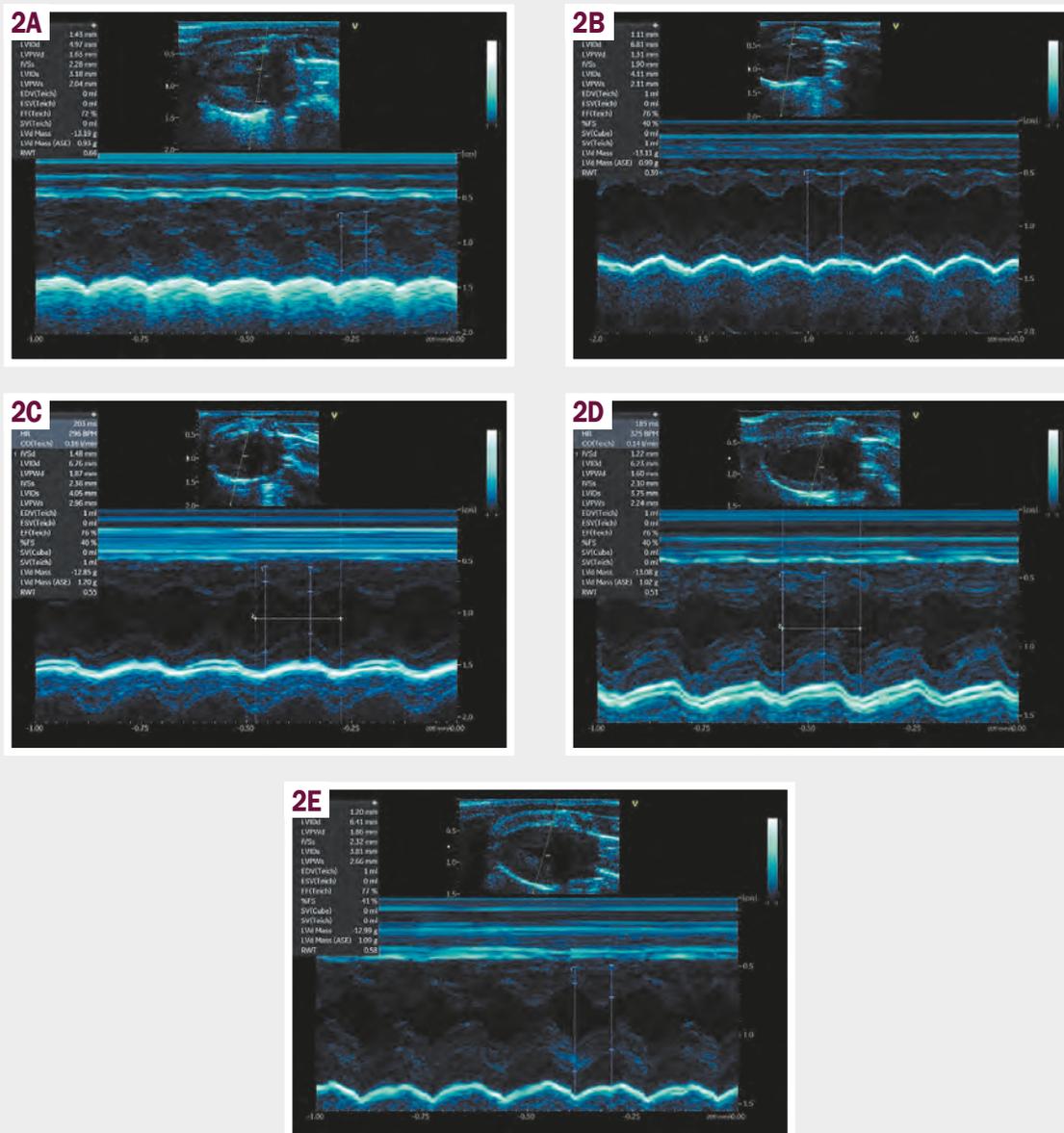


Рис. 2. Ехограми щурів із цукровим діабетом 1 типу. **A:** ЦД1-0, **B:** ЦД1-6, **C:** ЦД1-8-1, **D:** ЦД1-8-2, **E:** ЦД1-8-3. М-режим сканування. Парастернальна позиція. Довга вісь лівого шлуночка лише на рівні кінчиків стулок мітрального клапана. **IVSd:** міжшлуночкова перетинка в діастолу; **LVIDd:** кінцево-діастолічний розмір лівого шлуночка; **LVPWd:** задня стінка лівого шлуночка в діастолу; **IVSs:** міжшлуночкова перетинка в систолу; **LVIDs:** кінцево-систолічний розмір лівого шлуночка; **LVPWs:** задня стінка лівого шлуночка в систолу; **EF (Teich):** фракція викиду за Teichholz; **% FS:** відсоток фракції укорочення; **SV (Teich):** ударний об'єм за Teichholz.

тації лівого шлуночка – збільшення КДР на 6 % і КДО на 20 %, а також збільшення КСР на 18 % та КСО на 61 % порівняно з показниками групи ЦД1-0 ($p < 0,05$). Товщина стінок лівого шлуночка достовірно зменшилася – на 10 % для міжшлуночкової перетинки та задньої стінки лівого шлуночка ($p < 0,05$). Визначено зменшення фракції викиду лівого шлуночка як маркера його глобальної скоротливості – на 6 % порівняно з ЦД1-0 ($p < 0,05$). Середня частота серцевих скорочень (ЧСС) у щурів із ЦД1-6 зменшилася на 19 % порівняно з показниками цих щурів до ініціації діабету ($p < 0,05$). Всі ці показники статистично достовірно відрізнялися від контрольних на 6 тижні дослідження.

На 8 тижні у щурів без корекції порівняно з показниками ЦД1-6 зберігалася дилатація лівого шлуночка без достовірних змін порівняно з 6 тижнем. При цьому зареєстровано прогресування систолічної дисфункції – збільшення КСР на 9 % і КСО на 26 %, а також зниження фракційного укорочення на 5 % ($p < 0,05$).

Застосування L-аргініну протягом 2 тижнів асоціювалося зі зменшенням проявів дилатації лівого шлуночка (зменшенням КДР на 8 % та КДО на 21 %, зниженням КСР на 15 %, КСО на 37 %, $p < 0,05$). Зафіксовано достовірне покращення параметрів систолічної функції (збільшення фракції викиду на 6 % і фракційного укорочення на 17 % порівняно з показниками

щурів на 8 тижні без корекції, $p < 0,05$). Маса міокарда лівого шлуночка достовірно зменшилася на 14 % ($p < 0,05$). Одним із виявлених ефектів є відновлення ЧСС до початкових значень – групи ЦД1 ($p < 0,05$).

N-ацетил-L-цистеїн як донатор L-цистеїну спричинив збільшення ЧСС на 18 % порівняно з показниками щурів із підгрупи ЦД1-8-1 без корекції ($p < 0,05$), проте всі інші ехокардіографічні показники статистично значущо не відрізнялися, хоча встановлено позитивну тенденцію спрямованості цих змін (рис. 2).

Обговорення

Під час дослідження обрали саме стрептозотоцинову модель, оскільки вона формує аналог тяжкої кардіоміопатії людини з ЦД1, як описано у праці В. L. Furtan [10]. Термін 6 тижнів, за даними М. J. De Blasio et al., є достатнім для формування несприятливої систолічної дисфункції, що формується першою (до 4 тижнів експерименту) [12]. Така модель експерименту відповідає поставленій меті індукувати тяжку кардіоміопатію на фоні ЦД, що супроводжується формуванням стійкої гіперглікемії та артеріальної гіпертензії на тваринах, які старіють (вік – 18–20 місяців). Саме ці зміни є основними патогенетичними ланками, що зумовлюють тяжкість ураження серцево-судинної системи й у людини, і в експериментальних тварин. Ці дані підтверджено у метааналізі, що здійснили Х. Zou et al. [13].

Стрептозотозин-індукований ЦД1 у щурів через 6 тижнів спричиняв дилатацію лівого шлуночка, що асоціюється зі зниженням насосної функції серця. Таке ураження, ймовірно, формується через активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, запалення міокарда та фіброз [14]. Ба більше, Р. Galis et al. описали ультраструктурну складову дилатаційного фенотипу кардіоміопатії, що й зумовлює специфіку серцевої недостатності при ній, виявивши втрату саркомерів, замісний фіброз, коронарне мікросудинне розрідження і відкладення продуктів глікації. Це свідчить про те, що ремоделювання та дисфункцію міокарда лівого шлуночка патогенетично спричиняють гіперглікемія, ліпотоксичність, накопичення продуктів глікації, патологія мікросудинного русла, аутоімунність і зміни резистентності до інсуліну [15]. Щодо експерименту, який здійснили, крім названих ланок, тяжкість кардіоміопатії у тварин зумовлена ще й підвищенням артеріального тиску до 6 тижня експерименту, що патогенетично підсилює ураження серця шляхом перевантаження об'ємом [16].

Розвиток синусової брадикардії у щурів зі стрептозотоциновим діабетом вивчали М. А. Malone et al. Дослідники пов'язували її з енергетичним дефіцитом у синусовому вузлі на фоні порушення метаболізму глюкози з перевалюванням обміну жирних кислот як фактор нормалізації енергетичного балансу, що не залежить від симпатичної та парасимпатичної регуляції [17]. Ці результати пояснюють зниження ЧСС у щурів із ЦД1, зафіксоване в нашому дослідженні.

За результатами нашого дослідження, у щурів із ЦД1 зафіксовано збільшення ударного об'єму на фоні зниження ЧСС. Аналогічний результат отримали S. Gao et al., які припустили необхідність підтримання цього показника в результаті індукованого зниження ЧСС збільшення часу діастолічного наповнення, таким чином компенсуючи порушення релаксації

[18]. За даними V. Serhiyenko та A. Serhiyenko, це є результатом включення гетерометричного механізму адаптації серця [19].

У щурів із ЦД1 на 8 тижні зафіксовано підвищення артеріального тиску порівняно з даними на 6 тижні експерименту, що разом зі стабільною гіперглікемією протягом цього строку призводить до прогресування систолічної дисфункції. На нашу думку, що це пов'язано зі складною взаємодією між метаболічними, ендокринними та судинними змінами. Основні з них – судинна резистентність, підвищення активності гліколізування, електролітний дисбаланс, що спричиняють погіршення систолічної функції серця та його декомпенсацію на фоні прогресування ЦД1. Такий самий патогенетичний зв'язок проаналізували в дослідженні, що здійснене за участю пацієнтів з артеріальною гіпертензією та без неї. Встановлено, що при артеріальній гіпертензії прогресує зниження ехокардіографічних показників на фоні розвитку діабету [20].

Результати дослідження підтвердили позитивний вплив L-аргініну на функцію серця у щурів із дилатацією, що розвивається на фоні ЦД1. Встановлено, що лікування L-аргініном сприяє значному поліпшенню і діастолічної, і систолічної функцій серця, що зменшує прояви серцевої недостатності. L-аргінін – амінокислота що є попередником оксиду азоту (NO) як важливого вазодилатора. Підвищення рівнів NO може поліпшити ендотеліальну функцію та знизити судинний тонус, що призводить до зменшення системного артеріального тиску [21,22]. Це може бути особливо важливим механізмом компенсації, що виявлений у нашому експерименті.

Хоча L-цистеїн та його донатор N-ацетил-L-цистеїн має сильні антиоксидантні властивості та може допомогти зменшити шкідливий вплив окисного стресу, покращення ехокардіографічних параметрів серця у щурів з експериментальним цукровим діабетом 1 типу може бути обмеженим. Окиснювальний стрес – ключовий фактор розвитку діабетичних серцево-судинних ускладнень, але він не є єдиним чинником у патогенезі кардіоміопатії на фоні ЦД1 [23]. Інші фактори, як-от хронічна гіперглікемія, кінцеві продукти глікації, вегетативна нейропатія та метаболічні порушення, також можуть спричинити структурні та функціональні зміни у міокарді [24].

Простою націлювання на антиоксидантну дію L-цистеїну може бути недостатньо для повного вирішення багатогранної природи основних механізмів, що призводять до серцевої дисфункції при ЦД1. Більш комплексний терапевтичний підхід, спрямований на різні патологічні шляхи, залучені до діабетичної кардіоміопатії, ймовірно, буде необхідним для досягнення суттєвого покращення ехокардіографічних параметрів і загальних серцево-судинних результатів у таких пацієнтів.

Висновки

1. На фоні розвитку експериментального цукрового діабету 1 типу у щурів на 6 тижні формується кардіоміопатія з дилатацією лівого шлуночка та зниженням його систолічної функції. Ці процеси перебігають на фоні достовірного підвищення артеріального тиску та зниження частоти серцевих скорочень.

2. У щурів з експериментальним цукровим діабетом через 8 тижнів зберігались ознаки дилатації лівого шлуночка без статистично значущих змін порівняно з показниками 6 тижня,

проте зафіксовано прогресування систолічної дисфункції на фоні підвищення артеріального тиску.

3. Введення щурам із цукровим діабетом L-аргініну протягом 2 тижнів сприяло статистично значущому зниженню артеріального тиску та зменшенню проявів дилатації лівого шлуночка порівно зі щурами з цукровим діабетом у терміні 8 тижнів без корекції.

4. Введення N-ацетил-L-цистеїну знизило показники артеріального тиску в підгрупі, проте статистично значущих змін ехокардіографічних показників порівняно з даними групи у терміні 8 тижнів без корекції не виявлено.

Фінансування

Роботу профінансовано Національним фондом досліджень України в рамках проекту «Конкурс на одержання грантів Президента України для підтримки наукових досліджень і розробок молодих вчених-докторів філософії / кандидатів наук», реєстраційний № 2025.05/0004 «Корекція структурно-функціональних перебудов міокарда при діабетичній кардіоміопатії прецизійно-таргетною модуляцією порушень газотрансмітерної NO-системи».

Відомості про авторів:

Каджарян Є. В., канд. мед. наук, доцент каф. патологічної фізіології з курсом нормальної фізіології, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0002-3640-0749

Колесник М. Ю., д-р мед. наук, професор каф. терапії та кардіології, Навчально-науковий інститут післядипломної освіти, Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна.

ORCID ID: 0000-0001-7566-1899

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:

Kadzharian Ye. V., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Pathological Physiology with the Course of Normal Physiology, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

Kolesnyk M. Yu., MD, PhD, DSc, Professor of the Department of Therapy and Cardiology, Educational and Scientific Institute of Postgraduate Education, Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Ukraine.

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

- Wang M, Li Y, Li S, Lv J. Endothelial Dysfunction and Diabetic Cardiomyopathy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:851941. doi: 10.3389/fendo.2022.851941
- Syed FZ. Type 1 diabetes mellitus. *Ann Intern Med*. 2022;175(3):ITC33-48. doi: 10.7326/AITC202203150
- Heather LC, Gopal K, Srnic N, Ussher JR. Redefining Diabetic Cardiomyopathy: Perturbations in Substrate Metabolism at the Heart of Its Pathology. *Diabetes*. 2024;73(5):659-70. doi: 10.2337/dbi23-0019
- Gawrys J, Gajeci D, Szahidewicz-Krupska E, Doroszko A. Intraplatelet L-Arginine-Nitric Oxide Metabolic Pathway: From Discovery to Clinical Implications in Prevention and Treatment of Cardiovascular Disorders. *Oxid Med Cell Longev*. 2020;2020:1015908. doi: 10.1155/2020/1015908
- Sloun BV, Goossens GH, Erdos B, Lenz M, Riel NV, Arts IC. The Impact of Amino Acids on Postprandial Glucose and Insulin Kinetics in Humans: A Quantitative Overview. *Nutrients*. 2020;12(10):3211. doi: 10.3390/nu12103211
- Loscalzo J. Nitric oxide in vascular biology: elegance in complexity. *J Clin Invest*. 2024;134(4):e176747. doi: 10.1172/JCI176747
- Bhattacharya R, Saini S, Ghosh S, Roy P, Ali N, Parvez MK, et al. Organosulfurs, S-allyl cysteine and N-acetyl cysteine sequester di-carbonyls and reduces carbonyl stress in HT22 cells. *Sci Rep*. 2023;13(1):13071. doi: 10.1038/s41598-023-40291-6
- European Union. Directive 2010/63/EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes. *Official Journal of the European Union*, L276/33, 2010.
- Verkhovna Rada of Ukraine. [On the Protection of Animals from Brutal Treatment]. *Law of Ukraine dated 2006 Feb 21, No. 3447-IV*. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/laws/show/3447-15?lang=en#Text>
- Furman BL. Streptozotocin-Induced Diabetic Models in Mice and Rats. *Curr Protoc*. 2021;1(4):e78. doi: 10.1002/cpz1.78
- Kolesnyk YM, Kolesnyk MY, Hancheva OV, Isachenko MI. Left ventricular remodeling in normotensive Wistar rats exposed to intermittent hypoxia of different duration. *Pathologia*. 2023;20(1):5-13. doi: 10.14739/2310-1237.2023.1.277406
- De Blasio MJ, Huynh N, Deo M, Dubrana LE, Walsh J, Willis A, et al. Defining the Progression of Diabetic Cardiomyopathy in a Mouse Model of Type 1 Diabetes. *Front Physiol*. 2020;11:124. doi: 10.3389/fphys.2020.00124
- Zou X, Zhang L, Wang L, Wang S, Zeng Y. Exploring the Causality of Type 1 Diabetes and Stroke Risk: A Mendelian Randomization Study and Meta-analysis. *Mol Neurobiol*. 2023;60(12):6814-25. doi: 10.1007/s12035-023-03517-2
- Zaveri MP, Perry JC, Schuetz TM, Memon MD, Faiz S, Cancarevic I. Diabetic Cardiomyopathy as a Clinical Entity: Is It a Myth? *Cureus*. 2020;12(10):e11100. doi: 10.7759/cureus.11100
- Galis P, Bartosova L, Farkasova V, Bartekova M, Ferenczyova K, Rajtik T. Update on clinical and experimental management of diabetic cardiomyopathy: addressing current and future therapy. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2024;15:1451100. doi: 10.3389/fendo.2024.1451100
- Zhao X, Liu S, Wang X, Chen Y, Pang P, Yang Q, et al. Diabetic cardiomyopathy: Clinical phenotype and practice. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:1032268. doi: 10.3389/fendo.2022.1032268
- Malone MA, Schocken DD, Hanna SK, Liang X, Malone JI. Diabetes-induced bradycardia is an intrinsic metabolic defect reversed by carnitine. *Metabolism*. 2007;56(8):1118-23. doi: 10.1016/j.metabol.2007.04.005
- Gao S, Liu XP, Li TT, Chen L, Feng YP, Wang YK, et al. Animal models of heart failure with preserved ejection fraction (HFpEF): from metabolic pathobiology to drug discovery. *Acta Pharmacol Sin*. 2024;45(1):23-35. doi: 10.1038/s41401-023-01152-0
- Serhiyenko V, Serhiyenko A. [Diabetes mellitus and congestive heart failure]. *International journal of endocrinology (Ukraine)*. 2022;18(1):57-69. Ukrainian. doi: 10.22141/2224-0721.18.1.2022.1146
- Zhao Z, Hou C, Ye X, Cheng J. Echocardiographic Changes in Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Mellitus Patients with and without Hypertension. *Med Sci Monit*. 2020;26:e918972. doi: 10.12659/MSM.918972
- Forzano I, Avvisato R, Varzideh F, Jankauskas SS, Cioppa A, Mone P, et al. L-Arginine in diabetes: clinical and preclinical evidence. *Cardiovasc Diabetol*. 2023 Apr 18;22(1):89. doi: 10.1186/s12933-023-01827-2. Erratum in: *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):117. doi: 10.1186/s12933-023-01852-1
- Belenichev I, Popazova O, Bukhtiyarova N, Savchenko D, Oksenysh V, Kamyshnyi O. Modulating Nitric Oxide: Implications for Cytotoxicity and Cytoprotection. *Antioxidants (Basel)*. 2024;13(5):504. doi: 10.3390/antiox13050504
- Pan KL, Hsu YC, Chang ST, Chung CM, Lin CL. The Role of Cardiac Fibrosis in Diabetic Cardiomyopathy: From Pathophysiology to Clinical Diagnostic Tools. *Int J Mol Sci*. 2023;24(10):8604. doi: 10.3390/ijms24108604
- Shou Y, Li X, Fang Q, Xie A, Zhang Y, Fu X, et al. Progress in the treatment of diabetic cardiomyopathy, a systematic review. *Pharmacol Res Perspect*. 2024;12(2):e1177. doi: 10.1002/prp2.1177