

УДК 616.379-008.64: 616.89: 612.833: 577.175.3

<https://doi.org/10.24959/cphj.18.1465>*О. А. Фіцнер, М. В. Хайтович, І. М. Рижко, Л. І. Голопихо*

Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

## ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ ТА N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ НА СТАН ОРІЄНТОВНО-ДОСЛІДНИЦЬКОЇ АКТИВНОСТІ ЩУРІВ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Важливим завданням сучасної медицини є пошук та розробка лікарських засобів, що виявляють церебропротекторні властивості у хворих на цукровий діабет 1 типу.

**Мета.** Вивчити вплив препаратів мелатоніну та N-ацетилцистеїну на орієнтовно-дослідницьку активність і тривожність щурів за умов експериментального цукрового діабету 1 типу.

**Матеріали та методи.** Щури з індукованим цукровим діабетом 1 типу отримували N-ацетилцистеїн (1,5 г/кг), мелатонін (10 мг/кг) або їх комбінацію впродовж 5-ти тижнів. Для вивчення орієнтовно-дослідницької активності та тривожності щурів використано тест «відкритого поля», «темна-світла камера».

**Результати.** Введення N-ацетилцистеїну, мелатоніну та комбінації препаратів сприяло збільшенню орієнтовно-дослідницької активності та зменшенню тривожності щурів з експериментальним цукровим діабетом. У тварин, які отримували фармакотерапію, зростала горизонтальна та вертикальна активність, зменшувалася кількість актів дефекації та уринації в тесті «відкритого поля». Зменшувався час перебування в темному відсіку та зростав у світлому відсіку установки, тварини робили більшу кількість переходів, виглядувань у тесті «темна-світла камера».

**Висновки.** N-ацетилцистеїн та мелатонін у монотерапії та в комбінації покращують глікемічний контроль і масу тіла щурів із експериментальним цукровим діабетом 1 типу, позитивно впливають на емоційний (зменшують тривожність) та вегетативний стан, попереджують порушення локомоторної та орієнтовно-дослідницької активності.

**Ключові слова:** цукровий діабет; головний мозок; мелатонін; N-ацетилцистеїн; «відкрите поле»; «темна – світла камера»

*О. А. Fitsner, M. V. Khaitovych, I. M. Rzhko, L. I. Holopicho**Bogomolets National Medical University*

### The effect of melatonin and N-acetylcysteine on the state of the orientation research activity in rats under conditions of the experimental diabetes mellitus

An important task of modern medicine is the search and development of drugs that exhibit cerebroprotective properties in patients with type 1 diabetes mellitus.

**Aim.** To study the effects of melatonin and N-acetylcysteine on the orientation research activity and anxiety of rats under conditions of the experimental diabetes mellitus.

**Materials and methods.** Rats with induced diabetes mellitus received N-acetylcysteine (1.5 g/kg), melatonin (10 mg/kg), or their combination for 5 weeks. The “open field” test and “dark-light chamber” were used to study the orientation research activity and anxiety of rats.

**Results.** The introduction of N-acetylcysteine, melatonin, and their combination contributed to an increase in the orientation research activity and a decrease of anxiety in rats with the experimental diabetes mellitus. In animals received pharmacotherapy the horizontal and vertical activity increased, the number acts of defecation and urination decreased in the “open field” test. The time of staying in the dark compartment of the chamber reduced, while the time of staying in the light compartment increased, animals moved and peeped out more often in the “dark-light chamber” test.

**Conclusions.** N-acetylcysteine and melatonin in monotherapy and in combination improve glycemic control and the body weight of rats with the experimental type 1 diabetes mellitus, have a positive effect on the emotional (reduce the anxiety) and vegetative status, preventing disorders of the locomotor and orientation research activity.

**Key words:** diabetes mellitus; diabetic neuropathy; streptozotocin; melatonin; N-acetylcysteine; “open field” test; “dark-light chamber”

*Е. А. Фицнер, Н. В. Хайтович, И. Н. Рыжко, Л. И. Голопихо**Национальный медицинский университет имени А. А. Богомольца*

### Влияние мелатонина и N-ацетилцистеина на состояние ориентировочно-исследовательской активности крыс в условиях экспериментального сахарного диабета

Важной задачей современной медицины является поиск и разработка лекарственных средств, проявляющих церебропротекторные свойства у больных сахарным диабетом 1 типа.

**Цель.** Изучить влияние препаратов мелатонина и N-ацетилцистеина на ориентировочно-исследовательскую активность и тревожность крыс в условиях экспериментального сахарного диабета 1 типа.

**Материалы и методы.** Крысы с индуцированным сахарным диабетом 1 типа получали N-ацетилцистеин (1,5 г/кг), мелатонин (10 мг / кг) или их комбинацию в течение 5-ти недель. Для изучения ориентировочно-исследовательской активности и тревожности крыс использовано тест «открытого поля», «темная-светлая камера».

**Результаты.** Введение N-ацетилцистеина, мелатонина и комбинации препаратов способствовало увеличению ориентировочно-исследовательской активности и уменьшению тревожности крыс с экспериментальным сахарным диабетом. В животных, получавших фармакотерапию, росла горизонтальная и вертикальная активность, уменьшалось количество актов дефекации и урикации в тесте «открытого поля». Уменьшалось время пребывания в темном отсеке и увеличивалось в светлом отсеке установки, животные делали большее количество переходов, выглядываний в тесте «темная-светлая камера».

**Выводы.** N-ацетилцистеин и мелатонин в монотерапии и в комбинации улучшают гликемический контроль и массу тела крыс с экспериментальным сахарным диабетом 1 типа, положительно влияют на эмоциональное (уменьшают тревожность) и вегетативное состояние, предупреждают нарушения локомоторной и ориентировочно-исследовательской активности.

**Ключевые слова:** сахарный диабет; головной мозг; мелатонин; N-ацетилцистеин; «открытое поле»; «темная-светлая камера»

Цукровий діабет (ЦД) – хронічне ендокринне захворювання, що є найчастішою причиною інвалідизації хворих внаслідок розвитку тяжких хронічних ускладнень [1]. Результатами багатьох експериментальних та клінічних досліджень доведено, що ЦД є фактором ризику ураження головного мозку (ГМ) [2]. Патогенез порушення функціонування ГМ при ЦД є комплексним, складним та до кінця не вивченим. Більшість дослідників виділяє такі складові: судинні порушення, оксидативний стрес, нейрозапалення, порушення функціонування мітохондрій, апоптоз, зменшення кількості нейротрофічних факторів, активація ацетилхолінестерази, зміни нейротрансмітерів, порушення процесів відновлення мозку, зміни лімфатичної системи, накопичення  $\beta$ -амілоїду, фосфорилування тау-білків, та нейродеградація [2]. Розвиток гіпо-, гіперглікемії призводить до порушення транспортної функції мозкового кровообігу (зменшується транспортування інсуліну, амінокислот, холіну) та розвитку оксидативного стресу в мітохондріях центральної нервової системи (ЦНС) [3]. Також встановлено, що гіперглікемія призводить до накопичення лактату – продукту анаеробного розпаду глюкози при ішемії, що посилює ацидоз та сприяє дисбалансу внутрішньоклітинного гомеостазу [4]. Збільшення рівня глюкози крові зумовлює прогресування ішемії ГМ [3].

Результатами багатьох наукових досліджень доведено існування взаємозв'язку між розвитком ЦД та нейропсихічними розладами, такими як поведінкові зміни, тривожність, порушення когнітивних функцій та депресії [5]. Також вивчається механізми порушення пам'яті на здатності до навчання при ЦД 1, основними причинами яких є порушення обміну речовин, судинні ускладнення та накопичення вільних радикалів [5, 6].

Важливим завданням сучасної медицини є пошук та розробка лікарських засобів, що виявляють церебропротекторні властивості у хворих на ЦД 1 типу. Активно досліджується роль

антиоксидантів у терапії ЦД та його ускладнень, зокрема діабетичній нейропатії.

**Мета роботи** – вивчити вплив препаратів мелатоніну (Mel) та N-ацетилцистеїну (НАС) на орієнтовно-дослідницьку активність і тривожність щурів за умов експериментального ЦД 1 типу.

### Матеріали та методи

Усі маніпуляції на тваринах проведені відповідно до Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» та згідно з «Директивою Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [7]. Досліди проведено на 30 статевозрілих щурах лінії Wistar масою 200-260 г. Тварини були поділені на групи: «ЦД» (щури з моделлю діабету 1 типу, які отримували плацебо) та три «експериментальні» групи («НАС» – щури з ЦД, яким *per os* щоденно одноразово вводили N-ацетилцистеїн у дозі 1,5 г/кг; «Mel» – щури з ЦД, яким *per os* щоденно одноразово вводили мелатонін у дозі 10 мг /кг; «НАС + Mel» – щури з ЦД, яким *per os* щоденно одноразово вводили комбіновану терапію N-ацетилцистеїну та мелатоніну), а також здорові щури, які ввійшли до групи контролю. Плацебо (вода для ін'єкцій) і дослідні речовини щури отримували через 2 тижні після моделювання ЦД впродовж 5 тижнів. Тварин вигодували та утримували у виварії Національного медичного університету імені О. О. Богомольця.

ЦД 1-го типу моделювали введенням стрептозотозину (STZ) (Sigma, США) у дозі 50 мг/кг у цитратному буферному розчині (рН 4,5) одноразово інтраперитоніально відповідно до методичних рекомендацій [8]. Відтворення ЦД контролювали за вмістом глюкози крові, який визначали за допомогою портативного глюкометра One Touch Select Simple (LifeScan, США). На 3-ій день відбирали тварин, що мали стійку гіперглікемію із показником глюкози периферичної крові вище, ніж 15 ммоль/л.

Для аналізу орієнтовно-дослідницької активності щурів було використано методику «відкрите поле» та «темна-світла камера».

Установка «відкрите поле» являє собою прямокутну камеру розміром 40x40 см з пластмасовими стінками висотою 30 см. Підлогою слугував лист білого пластика з нанесеною чорною фарбою решіткою, що ділить поле на 36 рівних квадратів (8x8 см). Зовнішніми вважалися 20 квадратів, які прилягають до стінок поля. Відповідно, внутрішніми є 16 квадратів, які не прилягають до стінок. Тест тривав 3 хв, впродовж яких фіксували кількість перетнутих центральних та периферичних квадратів, причому перетин центральних квадратів враховувався як показник дослідницької активності. Крім цього, реєстрували: кількість стійок (як показник дослідницької активності), грумінг (показник підвищення тривожності), кількість уринацій та дефекацій (як показник вегетативної поведінки). Після тестування тварину поміщали до клітки, а поле протирали.

Установка «темна-світла камера» складається з двох однакових за розміром частин – забарвленої у чорний колір комірки з кришкою і білої без кришки, що були сполучені невеликим отвором – ніркою. Під час тестування тварину спочатку поміщали в світлу частину і фіксували час, через який вона переходила в темну, а також кількість виглядувань з нірки та кількість і тривалість виходів з неї. Тривалість тесту становила 3 хв, після чого тварину поміщали до клітки, а установку протирали. Поведінка щура в даному тесті являє собою інтегральний результат мотивацій: орієнтовно-дослідницької діяльності та норкового рефлексу (рефлекс переваги темряви [9]).

Статистичну обробку даних проводили методами варіаційної статистики 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. Нормальність розподілу змінних перевіряли за тестом Шапіро-Вілка. Точкову оцінку результатів представляли у вигляді середніх значень і стандартної похибки середнього ( $\bar{X} \pm m$ ).

### Результати та їх обговорення

Порівнюючи динаміку змін глюкози крові (рис. 1), у групі ЦД1 було виявлено стійке прогресування гіперглікемії впродовж 7 тижнів експерименту ( $p < 0,01$  порівняно з контролем). На першому тижні корекції відмічалось зниження рівня глюкози крові у групі НАС та Mel, проте достовірних відмінностей не було виявлено. На 5-му тижні експерименту у групі НАС виявлено вірогідне зниження рівня глюкози  $8,38 \pm 0,56$  ммоль/л про-

ти групи ЦД1  $21,14 \pm 2,63$  ( $p < 0,01$ ). У тварин, які приймали Mel, рівень глюкози становив  $10,72 \pm 2,61$ , що також є статистично значимим ( $p < 0,05$ ). На 6-7 тижні експериментального ЦД1 групи НАС та Mel виявили гіпоглікемічний ефект порівняно з групою ЦД1 ( $p < 0,05$ ).

На фоні стійкої гіперглікемії відбувалось зменшення маси тіла дослідних тварин (рис. 1). Так, у кінці 7 тижня експерименту відмічали значне зменшення маси тіла щурів групи ЦД1  $200,30 \pm 4,55$  г порівняно з контролем  $278 \pm 10,83$  ( $p < 0,01$ ). Лікування сприяло вірогідному збільшенню маси тіла щурів: у групі НАС –  $291,2 \pm 19,4$  г ( $p < 0,01$ ), Mel –  $287,20 \pm 9,39$  г ( $p < 0,01$ ) та НАС + Mel –  $256 \pm 15,38$  ( $p < 0,05$ ).

Через 3 тижні після моделювання стрептозоточинового ЦД 1 (СТЗ ЦД1) були виявлені відмінності орієнтовно-дослідницької діяльності щурів у тесті «відкритого поля». За умов ЦД1 показники локомоторної активності тварин свідчили про достовірні зміни горизонтальної активності (рис. 2) за рахунок зменшення перетину периферичних квадратів ( $16,20 \pm 2,76$  у групі ЦД1 та  $38,67 \pm 5,73$  в контролі  $p < 0,05$ ). Кількість перетину центральних квадратів не відрізнялася у групах ( $p > 0,05$ ). Число горизонтальних стійок (як показник дослідної активності) в групі ЦД 1 становило  $8,00 \pm 2,75$ , що по відношенню до контрольної групи було в 2,5 рази менше (рис. 3). Тривожність та вегетативна поведінка дослідних тварин змінювалася недостовірно ( $p > 0,05$ ). Застосування НАС та Mel у щурів зі СТЗ ЦД1 не сприяло зміні орієнтовно-дослідницької активності.

Аналіз поведінки тварин у тесті «темна-світла камера» на 3-ому тижні СТЗ ЦД1 не виявив відмінностей між дослідними групами ( $p > 0,05$ ).

На 6 тижні експерименту (табл. 1) у групі ЦД1 відмічалось пригнічення горизонтальної рухової активності в тесті «відкритого поля». Введення НАС та Mel сприяло збільшенню орієнтовно-дослідницької активності, що проявлялося у зростанні числа перетину центральних, периферичних квадратів та збільшенні вертикальних стійок. Зокрема, в групі тварин, які отримували НАС, реєструвалося збільшення кількості перетнутих периферичних квадратів на 40,5 %, центральних – на 53,8 % та стійок – на 38,9 % у порівнянні з групою ЦД1 ( $p < 0,05$ ). Mel у моно- та комбінованій терапії також сприяв збільшенню активності тварин (у периферичних квадратах – на 26,2 % та 34,8 %; у центральних – на 61 % та 39,7 %; при вертикальній активності – на 39,8 % та 37 % відповідно). Моделювання СТЗ ЦД 1 та терапія дослідними лікарськими засобами не вплинуло на частоту та тривалість актів грумінгу.

Моделювання ЦД1 на 6 тижні експерименту викликало збільшення кількості актів дефе-

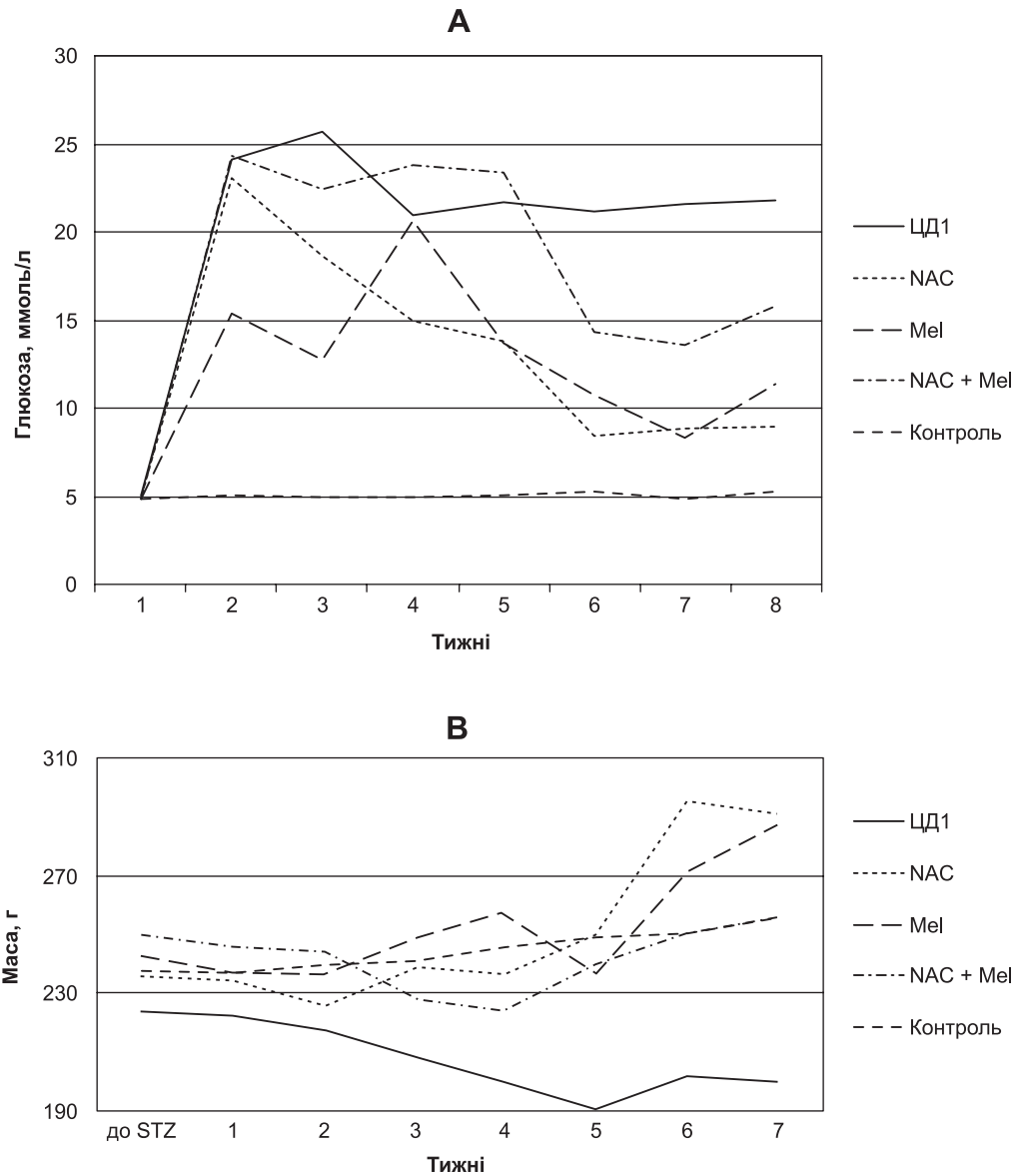


Рис. 1. Динаміка зміни глюкози крові (А) та маси тіла дослідних тварин (В)

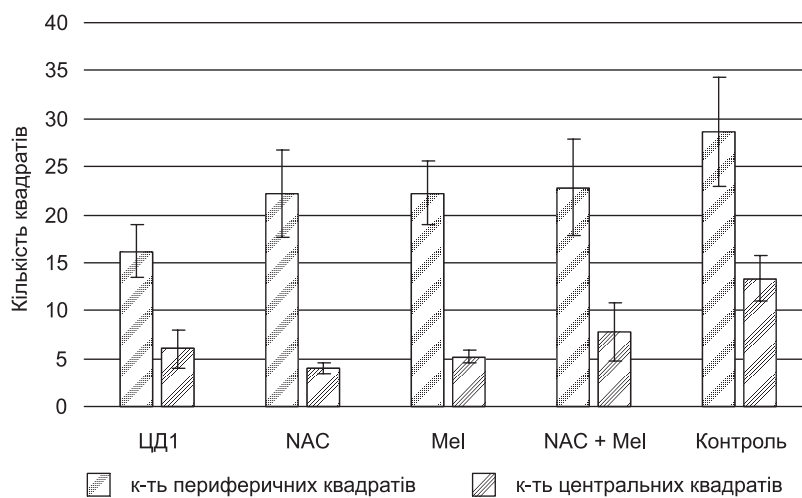


Рис. 2. Кількість перетнутих периферичних та центральних квадратів здоровими щурами (контроль), щурами з ЦД1, які отримували плацебо, щурами з ЦД1, які приймали: N-ацетилцистеїн у дозі 1,5 г/кг – (NAC), мелатонін – 10 мг/кг (Mel) та комбіновану терапію (NAC + Mel)

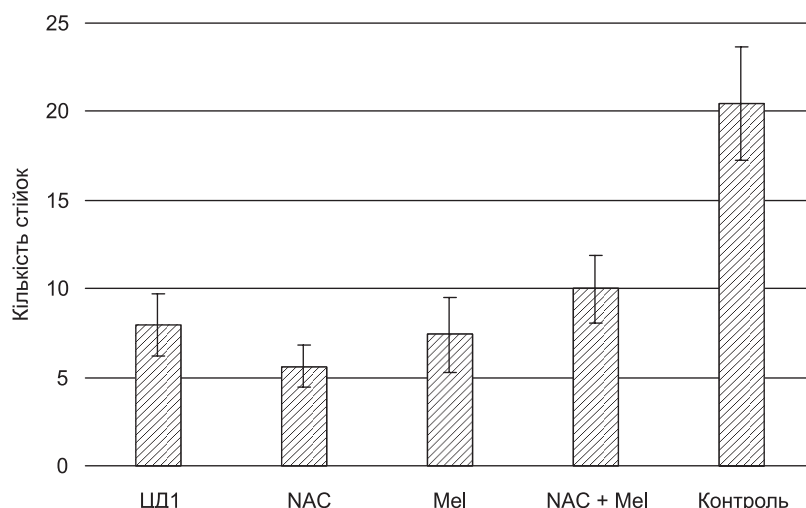


Рис. 3. Вертикальна активність здорових щурів (контроль), щурів з ЦД1, які отримували плацебо, щурів з ЦД1, які приймали: N-ацетилцистеїн у дозі 1,5 г/кг – (NAC), мелатонін – 10 мг/кг (Mel) та комбіновану терапію (NAC + Mel)

кації в 2,6 разів та уринації майже в 2 рази в порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). Терапія NAC сприяла наближенню показників до значень контролю ( $1,1 \pm 0,31$  та  $0,5 \pm 0,16$ ). Mel та комбінована терапія зменшили число актів уринації у тварин з ЦД1 ( $1,13 \pm 0,32$  та  $1,2 \pm 0,2$ ;  $p < 0,05$ ) і не впливали на частоту дефекацій.

Дослідження поведінки тварин у тесті «темна-світла камера» на 6 тижні моделювання СТЗ ЦД1 також показало відмінності в дослідних групах (табл. 2). Так, у групі тварин з ЦД1, які отримували плацебо, відзначалося зростання часу перебування в темному та зменшення в світлому відсіках установки в порівнянні з контрольною групою ( $p < 0,05$ ). У тварин, які отримували NAC, Mel та комбінацію, відзначалося зростання пізнавальної активності та зменшення тривожності, що проявлялося у зростанні часу перебування в світлому та зменшення в темному відсіках установки в порівнянні з групою ЦД1. Зокрема, середній час перебування в світлому відсіку тварин групи NAC становив  $26,40 \pm 5,64$  с,

Mel –  $31,0 \pm 7,5$  с, NAC + Mel –  $27,40 \pm 3,74$  с, тоді як у групі ЦД1 –  $10,25 \pm 2,72$  с ( $p < 0,05$ ).

У тварин, які отримували терапію NAC та Mel, реєстрували зростання числа виглядувань з темного відсіку, що є показником пізнавальної активності, на 48 % та 54,5 % у порівнянні з групою ЦД1 ( $p < 0,01$ ). NAC в моно- та комбінованій терапії збільшував вертикальну активність тварин з ЦД1 ( $2,25 \pm 0,60$  та  $2,60 \pm 0,75$  у порівнянні з  $0,50 \pm 0,29$  у тварин з ЦД1, які отримували плацебо,  $p < 0,05$ ).

Отже, у щурів з експериментальним ЦД1 типу показники орієнтовно-дослідницької діяльності на 6 тижні експерименту змінювалися за рахунок зменшення кількості вертикальних стійок, перетину центральних та периферичних квадратів у тесті «відкритого поля».

Як відомо, тест «відкритого поля» дає можливість оцінити поведінкову реакцію щурів, рівень емоційно-поведінкової реактивності, дослідницьку та захисну поведінку, симптоми неврологічного дефіциту, локомоторну стереоти-

Таблиця 1

### Зміна орієнтовно-дослідницької активності та вегетативної поведінки щурів у тесті «відкритого поля» на 6 тижні експерименту

Група тварин	Горизонтальна активність (кількість квадратів, які перетнула тварина)		Вертикальна активність	Грумінг (вмивання), кількість	Кількість актів уринації	Кількість актів дефекації
	периферичні	центральні				
ЦД1	$21,63 \pm 2,71^*$	$5,50 \pm 0,68^*$	$8,00 \pm 1,52^*$	$1,90 \pm 0,35$	$2,12 \pm 0,30^*$	$1,12 \pm 0,30^*$
NAC	$36,40 \pm 4,09\#$	$11,9 \pm 2,6\#$	$13,10 \pm 1,64\#$	$1,60 \pm 0,22$	$1,10 \pm 0,31\#$	$0,50 \pm 0,16\#$
Mel	$29,32 \pm 2,80$	$14,1 \pm 3,1\#$	$13,3 \pm 1,8\#$	$1,70 \pm 0,32$	$1,13 \pm 0,32\#$	$0,9 \pm 0,2$
NAC + Mel	$33,20 \pm 2,73\#$	$9,12 \pm 0,67\#$	$12,7 \pm 1,9$	$1,60 \pm 0,26$	$1,2 \pm 0,2\#$	$1,10 \pm 0,18$
Контроль	$40,0 \pm 6,1\#$	$13,90 \pm 2,04\#$	$15,60 \pm 1,15\#$	$1,60 \pm 0,16$	$0,8 \pm 0,3\#$	$0,60 \pm 0,16\#$

Примітка. \*  $p < 0,05$  у порівнянні з контрольною групою; #  $p < 0,05$  у порівнянні з групою ЦД1.



Таблиця 2

**Зміна орієнтовно-дослідницької активності та тривожності щурів у тесті «темна-світла камера» на 6 тижні експерименту**

Група тварин	t (с) першого заходу в темний відсік	t(с) в темному відсіку	t(с) в світлому відсіку	Число переміщень туди-сюди	Кількість виглядань зі світлого відсіку у темний	Кількість виглядувань з темного відсіку у світлий	Число вставання на задні лапи
ЦД 1	7,00 ± 1,08	169,8 ± 2,7*	10,25 ± 2,70*	1,5 ± 0,5*	1,25 ± 0,25	2,50 ± 0,65**	0,50 ± 0,29**
NAC	12,4 ± 4,8	153,6 ± 5,6#	26,40 ± 5,64#	2,4 ± 0,4	2,4 ± 0,4	4,25 ± 0,63##	2,25 ± 0,63#
Mel	8,40 ± 1,16	149,0 ± 7,5#	31,0 ± 7,5#	3,00 ± 0,83	2,40 ± 0,97	5,50 ± 1,32##	2,00 ± 1,26
NAC + Mel	4,00 ± 0,45	152,6 ± 3,7#	27,40 ± 3,74#	3,00 ± 0,44	1,80 ± 0,49	3,60 ± 0,68	2,60 ± 0,75#
Контроль	7,40 ± 1,69	151,00 ± 5,98#	27,00 ± 5,05#	3,2 ± 0,4#	2,40 ± 0,24	6 ± 1##	2,75 ± 0,48##

Примітка. \* p<0,05 порівняно з контрольною групою; # p<0,05 порівняно з ЦД 1; \*\* p<0,01 порівняно з контрольною групою; ## p<0,01 порівняно з ЦД1.

пю [10]. Встановлені відмінності показників орієнтовно-дослідницької активності в групі щурів з експериментальним ЦД 1 типу вказують на те, що зміни поведінкової діяльності тварин можуть бути пов'язані з розвитком діабетичної нейропатії. Отримані нами результати стосовно змін орієнтовно-дослідницької діяльності щурів за умов СТЗ ЦД1 підтверджуються даними попередніх досліджень. Так, було відмічено, що час перебування тварин у центрі лабіринту та обстеження нірок (показник дослідницької активності) достовірно менший в тварин з ЦД1 (p < 0,001) [11].

Іншими дослідженнями показані суттєві порушення нервових клітин головного мозку, що призводять до змін у поведінці тварин з ЦД. Результати експерименту показали зменшення об'єму гіпокампу, щільності дендритів та концентрації білка кори головного мозку у тварин з ЦД у порівнянні зі здоровими [12]. Зміна синаптичної пластичності головного мозку при експериментальному ЦД супроводжувалася поведінковими змінами та когнітивним дефіцитом [13]. Індукція ЦД 1 типу у щурів супроводжувалася ознаками пошкодження та атрофії нейронів різних відділів гіпокампу, що свідчило про розвиток діабетичної енцефалопатії. Найбільш виражені були морфологічні зміни в пірамідних нейронах СА3 та СА2 полей вентрального гіпокампу [14]. Моделювання ЦД на щурах-самцях також супроводжувалося зменшенням кровопостачання головного мозку, погіршенням церебрального метаболізму, розвитком ацидозу, оксидативного стресу та підвищеною деструкцією нейронів [15]. Встановлено, що в головному мозку тварини з ЦД1 рівень білків гіпокаль-

цину та парвальбуміну значно знижений порівняно зі здоровими тваринами [16]. Зниження даних білків порушує внутрішньоклітинний гомеостаз кальцію та викликає загибель нейронів [16].

Клінічні дослідження вказують, що атрофія головного мозку більш виражена у хворих на ЦД порівняно зі здоровими [17]. Також відомо, що зменшення рівня інсуліну провокує зниження пам'яті та розвиток діабетичної енцефалопатії [18], тоді як гіперглікемія сприяє когнітивному дефіциту у хворих на ЦД [17].

Також у тварин із ЦД1 нами виявлено порушення вегетативних функцій (збільшення числа актів дефекації та уринації) і тривожності.

Введення NAC у дозі 1,5 г/кг, Mel – у дозі 10 мг/кг та комбінації препаратів сприяло збільшенню орієнтовно-дослідницької активності та зменшенню тривожності. Так, у тварин, які отримували фармакотерапію, зростала горизонтальна та вертикальна активність, зменшувалася кількість актів дефекації та уринації в тесті «відкритого поля». Зменшувалася час перебування в темному та зростав у світлому відсіках установки, тварини робили більшу кількість переходів, виглядувань у тесті «темна-світла камера».

#### ВИСНОВКИ

N-ацетилцистеїн та мелатонін у монотерапії та в комбінації покращують глікемічний контроль і масу тіла щурів із експериментальним цукровим діабетом 1 типу, позитивно впливають на емоційний (зменшують тривожність) та вегетативний стан, попереджують порушення локомоторної та орієнтовно-дослідницької активності.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

## Перелік використаних джерел інформації

1. Зелінська, Н. Б. Статистика цукрового діабету у дітей в Україні (аналіз і прогноз) / Н. Б. Зелінська, Є. В. Глоба, Н. Л. Погадаєва // *Клінічна ендокринологія та ендокринна хірургія*. – 2013. – № 1. – С. 80–83.
2. Hamed, S. A. Brain injury with diabetes mellitus : evidence, mechanisms and treatment implications / S. A. Hamed // *Expert Rev. Clin. Pharmacol.* – 2017. – Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28276776>
3. Diabetes Mellitus and Blood–Brain Barrier Dysfunction : An Overview / Sh. Prasad, R. K. Sajja, P. Naik, L. Cucullo // *J. Pharmacovigil.* – 2014. – Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4306190/>
4. Клыпа, Т. В. Гипергликемия критических состояний / Т. В. Клыпа, М. С. Орехова, Л. И. Забросаева // *Сахарный диабет*. – 2015. – № 4. – С. 33–41.
5. Bensaoula, D. A. Hesperidin effects on behavior and locomotor activity of diabetic Wistar rat / D. A. Bensaoula, N. Boukhris, A. Tahraoui // *African J. of Biotechnol.* – 2016. – Vol. 15, Issue 45. – P. 2572–2577. doi: 10.5897/ajb2016.15715
6. Effects of Infantile Repeated Hyperglycemia on Behavioral Alterations in Adult Male and Female Rats / M. Moghadami, A. Moghimi, E. Ahangar et al. // *Neurol. Sci.* – 2012. – Vol. 4. – P. 60–67.
7. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes // *Official J. of the European Communities*. – 2010. – Vol. 276. – P. 33–79.
8. Стефанов, О. В. Доклінічні дослідження лікарських засобів : метод. рек. / за ред. чл–кор. НАМН України О. В. Стефанова. – К. : Авіценна, 2001. – 528 с.
9. Поведінкові реакції щурів вістар у віддаленому періоді після внутрішньоутробного опромінення I 131 / Є. В. Тукаленко, І. І. Тубальцева, І. Р. Дмитрієва та ін. // *Наукові праці. Техногенна безпека. Радіобіологія*. – 2016. – № 268. – С. 99–104.
10. Шастун, Н. П. Порівняльна оцінка впливу антиконвульсантів з ГАМК– та глутаматергічною дією на поведінкові реакції та локомоторну функцію щурів в експерименті / Н. П. Шастун, В. І. Опришко // *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. – 2015. – № 4. – С. 72–75.
11. Behavioral and Locomotor Measurements Using an Open Field Activity Monitoring System for Skeletal Muscle Diseases / K. S. Tatem, J. L. Quinn, A. Phadke et al. // *J. Vis. Exp.* – 2014. – Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4672952/>
12. Brain Aging and AD–Like Pathology in Streptozotocin–Induced Diabetic Rats / J.–Q. Wang, J. Yin, Y.–F. Song et al. // *J. of Diabetes Res.* – 2014. – Available at : <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2014/796840/>
13. Impairment of hippocampal neurogenesis in streptozotocin–treated diabetic rats / W. J. Zhang, Y. F. Tan, J. T. Yue et al. // *Acta Neurol. Scand.* – 2008. – Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17854417>
14. Морфологические изменения гиппокампа при экспериментальном моделировании диабетической энцефалопатии / А. В. Смирнов, М. В. Шмидт, Н. Г. Паньшин, В. А. Кузнецова // *Волгоградский научно–мед. журн.* – 2016. – № 2. – С. 37–39.
15. Шведський, В. В. Експериментальне порушення мозкового кровообігу на тлі алоксанового цукрового діабету: характеристика моделі / В. В. Шведський, О. А. Ходаківський // *Буковинський мед. вісник*. – 2012. – № 1. – С. 150–156.
16. Park, D. J. Diabetes aggravates decreases in hippocalcin and parvalbumin expression in focal cerebral ischemia / D. J. Park, P. O. Koh // *Neurosci. Lett.* – 2018. – Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29061397>
17. Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimer’s disease / S. Cunnane, S. Nugent, M. Roy et al. // *Nutrition*. – 2011. – Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21035308>
18. Cholerton, B. Insulin resistance and pathological brain ageing / B. Cholerton, L. D. Baker // *Diabet. Med.* – 2011. – Available at : <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21974744>

## References

1. Zelinska, N. B., Hloba, Ye. V., Pohadaieva, N. L. (2013). *Klinichna endokrynolohiia ta endokrynna khirurgiia*, 1, 80–83.
2. Hamed, S. A. (2017). Brain injury with diabetes mellitus: evidence, mechanisms and treatment implications. *Expert Rev Clin Pharmacol*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28276776>
3. Prasad, S., Sajja, R. K., Naik, P., Cucullo, L. (2014). Diabetes Mellitus and Blood–Brain Barrier Dysfunction: An Overview. *J Pharmacovigil*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4306190/>
4. Klypa, T. V., Orekhova, M. S., Zabrosaeva, L. I. (2015). *Sakharnyi diabet*, 4, 33–41.
5. Bensaoula, D. A., Boukhris, N., Tahraoui, A. (2016). Hesperidin effects on behavior and locomotor activity of diabetic Wistar rat. *African Journal of Biotechnology*, 15 (45), 2572–2577. doi: 10.5897/ajb2016.15715
6. Moghadami, M., Moghimi, A., Ahangar, E. (2012). Effects of Infantile Repeated Hyperglycemia on Behavioral Alterations in Adult Male and Female Rats. *Neur science*, 4, 60–67.
7. Council Directive 2010/63/EU of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes (2010). *Official Journal of the European Communities*, 276, 33–79.
8. Stefanov, O. V. (2001). *Doklinichni doslidzhennia likarskykh zasobiv*. Kyiv: Avitsena, 528.
9. Tukaenko, Ye. V., Tubaltseva, I. I., Dmytriieva, I. R. et al. (2016). *Naukovi pratsi. Tekhnohenna bezpeka. Radiobiolohiia*, 268, 99–104.
10. Shastun, N. P., Opryshko, V. I. (2015). *Zdobutky klinichnoi i eksperymentalnoi medytsyny*, 4, 72–75.
11. Tatem, K. S., Quinn, J. L., Phadke, A. et al. (2014). Behavioral and Locomotor Measurements Using an Open Field Activity Monitoring System for Skeletal Muscle Diseases. *J Vis Exp*. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4672952/>
12. Wang, J.–Q., Yin, J., Song, Y.–F. et al. (2014). Brain Aging and AD–Like Pathology in Streptozotocin–Induced Diabetic Rats. *Journal of Diabetes Research*. Available at: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2014/796840/>

13. Zhang, W. J., Tan, Y. F., Yue, J. T. et al. (2008). Impairment of hippocampal neurogenesis in streptozotocin-treated diabetic rats. *Acta Neurol Scand.* Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17854417>.
14. Smirnov, A. V., Shmidt, M. V., Panshin, N. H., Kuznetcova, V. A. (2016). *Volgogradskii nauchno-medycynskii zhurnal*, 2, 37–39.
15. Shvedskiy, V. V., Khodakivskiy, O. A. (2012). *Bukovynskiy medychnyi visnyk*, 1, 150–156.
16. Park, D. J., Koh, P. O. (2018). Diabetes aggravates decreases in hippocampal and parvalbumin expression in focal cerebral ischemia. *Neurosci Lett.* Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29061397>.
17. Cunnane, S., Nugent, S., Roy, M. et al. (2011). Brain fuel metabolism, aging, and Alzheimers disease. *Nutrition.* Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21035308>
18. Cholerton, B., Baker, L. D. (2011). Insulin resistance and pathological brain ageing. *Diabet Med.* Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21974744>

---

*Відомості про авторів / Information about authors / Информация об авторах*

**Фіцнер О. А.**, аспірант кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (<https://orcid.org/0000-0002-9752-6898>)

**Fitsner O. A.**, Postgraduate student, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University (<https://orcid.org/0000-0002-9752-6898>)

**Фіцнер Е. А.**, аспірант кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені А. А. Богомольця (<https://orcid.org/0000-0002-9752-6898>)

**Хайтович М. В.**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (<https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>)

**Khaitovych M. V.**, MD, Professor, Head of Department, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University (<https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>)

**Хайтович Н. В.**, доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені А. А. Богомольця (<https://orcid.org/0000-0001-6412-3243>)

**Рижко І. М.**, завідувач лабораторії клінічних досліджень, НДІ експериментальної та клінічної медицини, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця (<https://orcid.org/0000-0003-0588-7969>)

**Ryzhko I. M.**, head of Laboratory of Clinical Laboratory Diagnostics in Scientific Research Institute of Experimental and Clinical Medicine, Bogomolets National Medical University (<https://orcid.org/0000-0003-0588-7969>)

**Рыжко И. Н.**, завідувач лабораторією клінічних досліджень, НДІ експериментальної та клінічної медицини, Національний медичний університет імені А. А. Богомольця (<https://orcid.org/0000-0003-0588-7969>)

**Голопиχο Л. І.**, кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені О. О. Богомольця

**Holopykha L. I.**, Candidate of Medicine (Ph.D.), associate professor of the Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University

**Голопиχο Л. И.**, кандидат медичних наук, доцент кафедри клінічної фармакології та клінічної фармації, Національний медичний університет імені А. А. Богомольця

*Адреса для листування:* 01601, м. Київ, б-р Тараса Шевченка, 13, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації НМУ імені О. О. Богомольця. E-mail: [lfitsner@gmail.com](mailto:lfitsner@gmail.com)

*Mailing address:* T. Shevchenko Blvd., 13, Kyiv, Ukraine, 01601, Department of Clinical Pharmacology and Clinical Pharmacy, Bogomolets National Medical University. E-mail: [lfitsner@gmail.com](mailto:lfitsner@gmail.com)

*Адрес для переписки:* 01601, г. Киев, б-р Тараса Шевченко, 13, кафедра клінічної фармакології та клінічної фармації НМУ імені А. А. Богомольця. E-mail: [lfitsner@gmail.com](mailto:lfitsner@gmail.com)