

Оцінювання змін показників вуглеводного обміну щурів з експериментальним цукровим діабетом різного ґенезу на фоні введення L-аргініну та N-ацетил-L-цистеїну

М. І. Ісаченко^{В,С,D}, Ю. М. Колесник^{А,Е,F}

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

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

Мета роботи – визначити специфіку змін вуглеводного обміну у щурів з експериментальним цукровим діабетом 1 (ЦД1), 2 (ЦД2) типів і проаналізувати кореляційні взаємозв'язки їхньої модифікації на фоні введення амінокислот L-аргініну та N-ацетил-L-цистеїну.

Матеріали і методи. ЦД1 індуковано на старих самцях щурів лінії Wistar шляхом одноразового введення 45 мг/кг стрептозоточину. У щурів із ЦД2 спочатку індукували інсулінорезистентність (високожировий комбікорм протягом 8 тижнів), після цього одноразово вводили стрептозоточин у дозі 30 мг/кг. Через 6 тижнів тварин із цукровим діабетом поділили на 3 підгрупи: без застосування амінокислот, із введенням L-аргініну, з використанням N-ацетил-L-цистеїну.

Результати. Експериментальне моделювання ЦД1 спричинило стійку гіперглікемію та гіпоінсулінемію, значно змінивши метаболічні індекси. У щурів із ЦД2 виникла гіперглікемія на фоні гіперінсулінемії, а отже сформувалася інсулінорезистентність. Введення L-аргініну та N-ацетил-L-цистеїну щурам з обома типами діабету сприяло зниженню рівня глюкози та збільшенню концентрації інсуліну, хоча статистично значущої різниці між цими амінокислотами за впливом не виявлено. L-аргінін сприяв значному збільшенню індексу HOMA-β у щурів із ЦД1, помірного – у щурів із ЦД2. Крім того, він спричиняв значне збільшення індексу HOMA-IR у групі з ЦД1, що свідчить про покращення чутливості до інсуліну. N-ацетил-L-цистеїн також покращив індекси HOMA-β та HOMA-IR у щурів із ЦД1, хоча його вплив на ЦД2 був менш вираженим і не досяг рівня статистичної значущості.

Висновки. У щурів із цукровим діабетом 1 типу обидві амінокислоти сприяли зниженню концентрації глюкози, що зумовлено покращенням функціонування β-клітин підшлункової залози через збільшення концентрації інсуліну, індексу HOMA-β порівняно з показниками підгрупи без корекції, проте спричинило й підвищення HOMA-IR, а названі показники не відновилися до контрольних значень. Ці зміни супроводжувалися істотним порушенням метаболічних зв'язків, що підтверджено за результатами кореляційного аналізу. На фоні розвитку цукрового діабету 2 типу обидві амінокислоти знизили концентрацію глюкози і збільшили рівень інсуліну порівняно з показниками підгрупи без корекції, але індекс HOMA-β покращився лише у щурів, яким вводили L-аргінін. Збережена гіперінсулінемія в усіх трьох підгрупах спричинила збільшення HOMA-IR порівняно з контролем, без значущої різниці за ефектом амінокислот. Кореляційний аналіз дав змогу визначити більшу збереженість метаболічних зв'язків показників вуглеводного обміну порівняно зі щурами з цукровим діабетом 1 типу.

Ключові слова: цукровий діабет 1 і 2 типу, інсулін, індекси HOMA-IR і HOMA-β, L-аргінін, N-ацетил-L-цистеїн, кореляційний аналіз, щури.

Патологія. 2025. Т. 22, № 2(64). С. 93-99

Assessment of changes in carbohydrate metabolism parameters in rats with experimental diabetes mellitus of different origins under L-arginine and N-acetyl-L-cysteine administration

M. I. Isachenko, Yu. M. Kolesnyk

The aim: to determine the specificity of changes in carbohydrate metabolism in rats with experimental type 1 (DM1) and type 2 (DM2) diabetes mellitus and to analyze correlations of their modification under administration of the amino acids L-arginine and N-acetyl-L-cysteine.

Materials and methods. DM1 was induced in old male Wistar rats by a single 45 mg/kg streptozotocin. In rats with DM2, insulin resistance was first induced (high-fat mixed feed for 8 weeks), after which 30 mg/kg streptozotocin was administered once. After 6 weeks, animals with DM were divided into 3 subgroups: without amino acid administration, rats with L-arginine and with N-acetyl-L-cysteine.

Results. Experimental modeling of DM1 resulted in persistent hyperglycemia and hypoinsulinemia, which significantly altered metabolic indices. In rats with DM2, hyperglycemia developed with hyperinsulinemia, indicating established insulin resistance. Administration of L-arginine and N-acetyl-L-cysteine to rats with both types of diabetes lowered glucose levels and increased insulin concentrations, although no statistically significant difference was found between the effects of these amino acids. L-arginine significantly increased the HOMA-β index in rats with DM1 and moderately increased it in rats with DM2. In addition, it caused a significant increase in the HOMA-IR index in the group with DM1, indicating improved insulin sensitivity. N-acetyl-L-cysteine also improved HOMA-β and HOMA-IR indices in rats with DM1, although its effect on DM2 was less pronounced and did not reach statistical significance.

Keywords: type 1 and 2 diabetes mellitus, insulin, HOMA-IR and HOMA-β indices, L-arginine, N-acetyl-L-cysteine, correlation analysis, rats.

Pathologia. 2025;22(2):93-99

Conclusions. In rats with type 1 diabetes, both amino acids cause a decrease in glucose concentration, which is due to improved pancreatic β -cell function due to increased insulin concentration, the HOMA- β index compared to the subgroup without correction, but also causes an increase in the HOMA-IR index, and the listed indicators do not return to control values. These changes were accompanied by profound disruption of metabolic relationships, which is confirmed by correlation analysis. Against the background of the development of type 2 diabetes mellitus, both amino acids reduce glucose concentration and increase insulin compared to the subgroup without correction, however, the HOMA- β index improves only in rats with L-arginine, and the preserved hyperinsulinemia in all 3 subgroups leads to an increase, compared to the control, in the HOMA-IR index without a significant difference between the effects of amino acids. Correlation analysis revealed greater preservation of metabolic relationships of carbohydrate metabolism indicators compared to rats with type 1 diabetes mellitus.

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найпоширеніших ендокринних патологій (29,3 млн хворих у світі) та характеризується порушенням вуглеводного обміну [1]. За даними ВООЗ, за останні десятиліття кількість хворих на цукровий діабет у світі зросла вчетверо, і цим зумовлена актуальність всебічного дослідження цієї нозології [2].

Основними патогенетичними варіантами цукрового діабету є 1 (ЦД1) і 2 (ЦД2) типи, які, хоча і призводять до гіперглікемії, але мають дещо різні механізми ушкодження органів-мішеней [3]. Різниця в патогенезі цих типів ЦД зумовлює доцільність різних підходів до лікування та корекції метаболічних порушень. Традиційні методи лікування передбачають застосування інсуліну, препаратів з гіпоглікемічною дією, зміни в дієті та фізичній активності [4]. Останнім часом посилюється інтерес до використання амінокислот (АК) як потенційних коректорів метаболічних дисфункцій та прямої асоціації ЦД із порушенням їхнього ендогенного біосинтезу [5].

Серед амінокислот, що нині вивчають, L-аргінін і L-цистеїн (опосередковано через його донатор N-ацетил-L-цистеїн) мають значний потенціал до поліпшення функції β -клітин панкреатичних островців, зниження оксидативного стресу та покращення метаболічних показників [6]. L-аргінін може сприяти підвищенню продукції оксиду азоту, що покращує мікроциркуляцію і в підшлунковій залозі, і в органах-мішенях, що може впливати на резистентність до інсуліну [7,8]. L-цистеїн є потужним антиоксидантом, який може захищати клітини від оксидативного ушкодження [9].

Вивчення впливу цих амінокислот на показники вуглеводного обміну у щурів з експериментальним ЦД різного ґенезу може дати нові відомості, що сприятиме розробленню ефективних терапевтичних стратегій. Мета цього дослідження полягала не лише в оцінюванні корекційного ефекту амінокислот, але й у виявленні кореляційних зв'язків між показниками вуглеводного обміну. Це дасть змогу схарактеризувати патогенетичні особливості двох експериментальних моделей та оцінити їхню цінність, а отже стане основою для нових клінічних досліджень.

Мета роботи

Визначити специфіку змін вуглеводного обміну у щурів з експериментальним цукровим діабетом 1, 2 типів і проаналізувати кореляційні взаємозв'язки їхньої модифікації на фоні введення амінокислот L-аргініну та N-ацетил-L-цистеїну.

Матеріали і методи дослідження

Дослідження здійснили на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (свідцтво про технічну компетентність МОЗ України від 21.12.2023 року № 181/23, діє до 20.12.2028 року). Експеримент проведено з дотриманням етичних принципів експериментів на тваринах, одержано дозвіл локальної Комісії з питань біоетики Запорізького державного медико-фармацевтичного університету (протокол від 19.06.2025 року № 8) [10,11].

Експеримент здійснили на нормоглікемічних, нормотензивних щурах-самцях лінії Wistar, вік тварин – 18–22 місяці. Щурів поділили на три експериментальні групи, дві із них надалі ділили на три підгрупи. Дизайн експерименту наведено на *рис. 1*.

ЦД1 моделювали одноразовим введенням стрептозотину (Streptozocin, S0130-1G, Sigma) у 50 мМ натрій цитратному буфері (рН 4,5) у дозі 45 мг/кг внутрішньочеревинно *ex tempore* із вільним випоюванням розчином глюкози надалі [12]. Щурам ЦД2 на етапі 0 моделювали інсулінорезистентність, годуючи їх комбікормом із 40 % вмістом жирів (внаслідок комбінації жирів рослинного та тваринного походження) протягом 8 тижнів із розрахунку 30 г/добу/тварину [13]. Після цього паралельно зі щурами групи ЦД1 їм одноразово вели стрептозотин у дозі 30 мг/кг.

Контрольним тваринам вводили лише цитратний буфер у тому самому об'ємі. Через 2 тижні від дня введення стрептозотину в обох експериментальних групах відібрані тварини з концентрацією глюкози >15 мМ/л.

Через 6 тижнів від дня введення стрептозотину щурів поділили на підгрупи. До підгруп ЦД1-8-1 і ЦД2-8-1 залучено щурів із ЦД1 і ЦД2 відповідно, їм не вводили амінокислоти; до підгруп ЦД1-8-2 і ЦД2-8-2 – тварин із цукровим діабетом, яким давали розчин L-аргініну (2-аміно-5-гуанідиновалеріанова кислота, $C_6H_{14}N_4O_2$, ЧДА, Китай) шляхом додавання до питної води у дозі 1,5 г/кг/л на день; до підгруп ЦД1-8-3 і ЦД2-8-3 – щурів із цукровим діабетом і додаванням N-ацетил-L-цистеїну (N-ацетил-L-цистеїн, $C_5H_9NO_3S$, Китай) до питної води в такій самій дозі, що й L-аргінін. Розчини амінокислот оновлювали щодня о 08:00, введення продовжували 2 тижні. Після цього щурів виводили з експерименту шляхом одномоментної декапітації під «Тіопенталом» (тіопентал натрію, 120 мг/кг внутрішньочеревинно).

Концентрацію глюкози вимірювали натще в зразку крові з хвостової вени за допомогою глюкометра Contour plus (BAYER CONSUMER CARE AG,

1

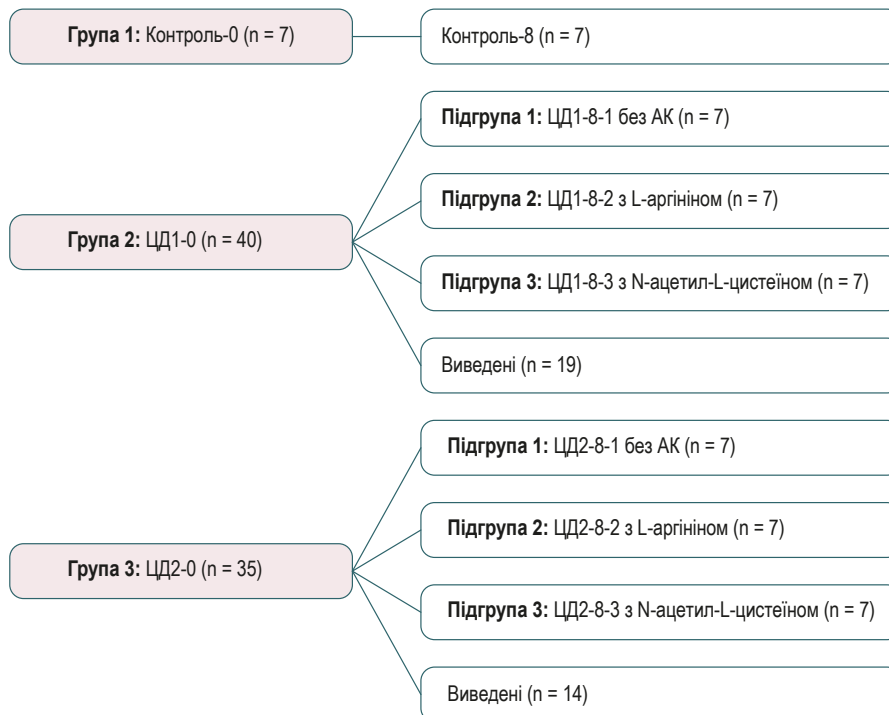


Рис. 1. Дизайн експерименту.

Швейцарія) і тест-смужок Contour plus (із глюкозодегідрогеназою).

Концентрацію інсуліну плазми оцінювали у зразку крові з хвостової вени імуноферментним методом відповідно до інструкції до набору Rat Insulin ELISA Kit (Thermo Scientific, США) на спектрофотометрі Sirio S (Seac, Італія) на 450 нм.

Індекси HOMA-β (оцінює функцію бета-клітин підшлункової залози, тобто здатність виробляти інсулін) та HOMA-IR (визначає інсулінорезистентність) обраховували за формулами: $HOMA-\beta = (20 \times C_i) / (C_f - 3,5)$ та $HOMA-IR = (C_i \times C_f) / 22,5$, де C_i – концентрація інсуліну, мкМО/мл, C_f – концентрація глюкози, мМ/л.

Статистично результати опрацювали за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) у програмі Statistica (ліцензія № JРZ8041382130ARCN10-J). Безперервні змінні наведено як середнє (M) ± середнє значення стандартної помилки (m). Усі параметри зіставляли за допомогою одностороннього дисперсійного аналізу, а потім, у разі значущості, – двостороннього тесту Тьюкі для численних порівнянь. Під час кореляційного аналізу використано коефіцієнт кореляції Пірсона. Двостороннє значення $p < 0,05$ визначено як статистично значуще для всіх тестів.

Результати

Аналіз показників параметрів вуглеводного обміну в контрольних щурів на 0 і 8 тижнях дав змогу визначити еуглікемію та нормоінсулінемію. Після обрахунку індексів HOMA-β і HOMA-IR встановлено нормативні

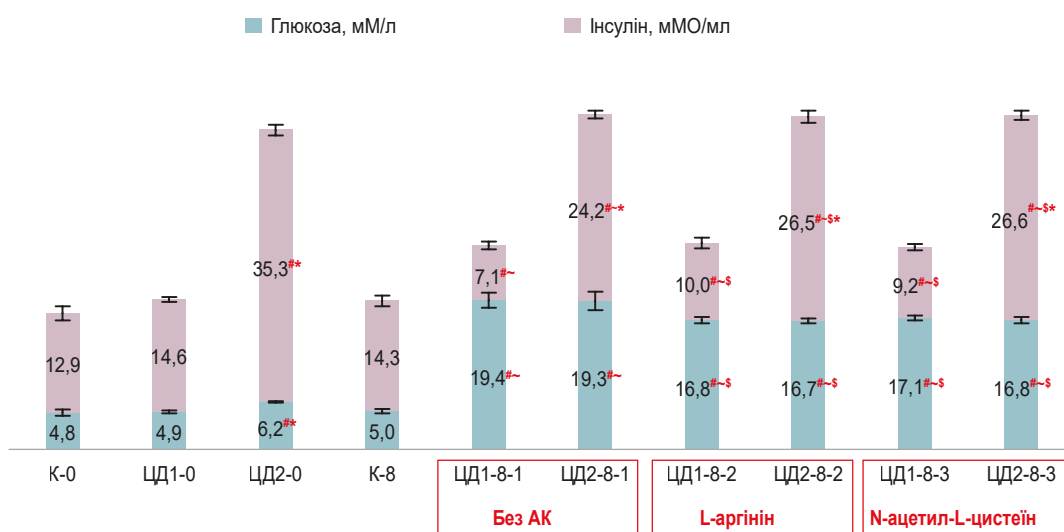
діапазони: для HOMA-β – у межах 368–377, для HOMA-IR – 2,8–3,2 (рис. 2А–С).

У групі контролю кореляційний аналіз зв'язків концентрації глюкози з названими показниками дав змогу встановити сильну позитивну кореляцію з інсуліном на 0 і 8 тижнях. З індексами HOMA-IR і HOMA-β виявлено високу залежність, але різної спрямованості; це підтверджує відсутність резистентності тканин до інсуліну та збалансовану функціональну активність β-клітин. Аналіз кореляції Пірсона вмісту інсуліну з обрахованими індексами показав майже оптимальний достовірний лінійний позитивний зв'язок з HOMA-IR протягом обох термінів дослідження, але високий негативний – з HOMA-β на 0 тижні із втратою залежності на 8 тижні (табл. 1).

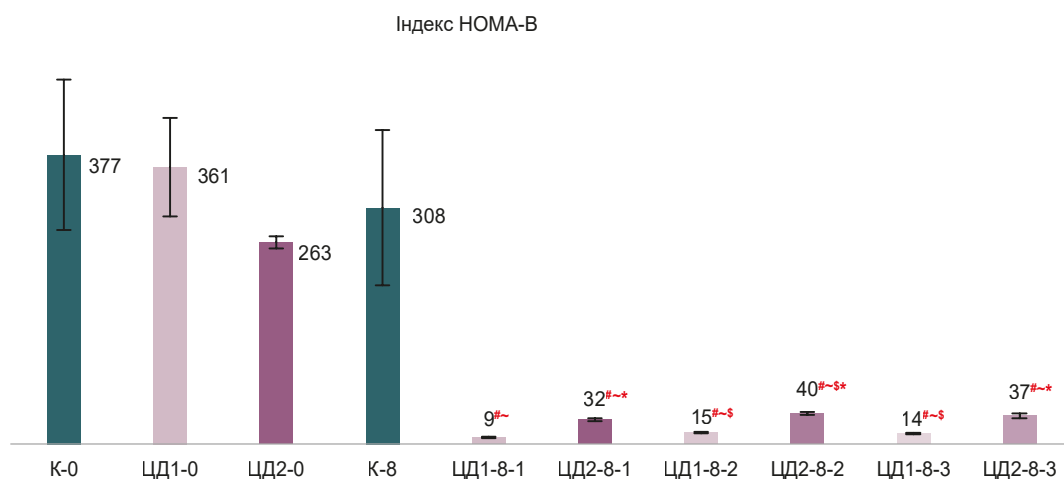
Експериментальне моделювання ЦД1 на 8 тижні призвело до стійкої гіперглікемії та гіпоінсулінемії, що спричинило зменшення індексу HOMA-β і збільшення HOMA-IR порівняно з контролем (рис. 2А–С). На фоні виявлених трансформацій аналіз взаємозв'язків параметрів, які вивчали, та обрахованих індексів показав зміну вектора лінійної залежності глікемії та інсуліну на протилежний негативний зі зменшенням її сили, а зв'язки з індексами HOMA-IR і HOMA-β зберегли закономірності, як і в контролі. Кореляція Пірсона між інсуліном та індексом HOMA-β показала зміни направленості – зі слабкої негативної на сильну позитивну (табл. 1).

У щурів із групи ЦД2 порівняно з контролем на 8 тижні дослідження концентрацій глюкози та інсуліну виявлено сформовану гіперглікемію (на рівні показника ЦД1-8-1) на фоні підвищеного рівня інсуліну

2A



2B



2C

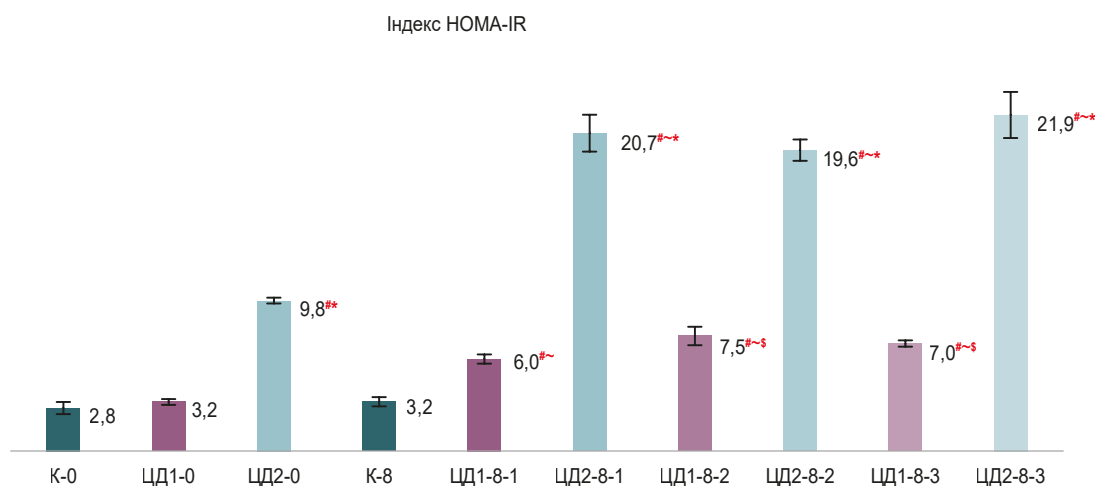


Рис. 2. Показники вуглеводного обміну щурів експериментальних груп ($M \pm m$).

#: статистично значуща різниця показників ЦД щодо показників контрольної групи у відповідний строк ($p < 0,05$); ~: статистично значуща різниця показників груп на 8 тижні щодо показників цієї самої групи на 0 тижні ($p < 0,05$); \$: статистично значуща різниця показників підгруп щурів, яким вводили амінокислоти, порівняно з показниками тварин без корекції ($p < 0,05$); *: статистично значуща різниця показників ЦД1 щодо показників ЦД2 відповідного терміну ($p < 0,05$).

Таблиця 1. Кореляційний аналіз зв'язків параметрів вуглеводного обміну (кореляція Пірсона, r)

Групи, підгрупи		Кореляція Пірсона, r				
		Глюкоза з			Інсулін з	
		інсуліном	НОМА- β	НОМА-IR	НОМА- β	НОМА-IR
Контроль	Контроль-0, $n = 7$	$r = 0,664$; $p = 0,001^*$	$r = -0,966$; $p = 0,001^*$	$r = 0,919$; $p = 0,001^*$	$r = -0,780$; $p = 0,078$	$r = 0,903$; $p = 0,048^*$
	Контроль-8, $n = 7$	$r = 0,269$; $p = 0,560$	$r = -0,901$; $p = 0,006^*$	$r = 0,851$; $p = 0,015^*$	$r = -0,102$; $p = 0,795$	$r = 0,733$; $p = 0,094$
ЦД1	ЦД1-0, $n = 21$	$r = 0,458$; $p = 0,037^*$	$r = -0,900$; $p = 0,001^*$	$r = 0,941$; $p = 0,001^*$	$r = -0,299$; $p = 0,188$	$r = 0,691$; $p = 0,001^*$
	ЦД1-8-1, $n = 7$	$r = -0,601$; $p = 0,154$	$r = -0,865$; $p = 0,012^*$	$r = 0,279$; $p = 0,545$	$r = 0,914$; $p = 0,004^*$	$r = 0,594$; $p = 0,160$
	ЦД1-8-2, $n = 7$	$r = 0,129$; $p = 0,782$	$r = -0,212$; $p = 0,648$	$r = 0,392$; $p = 0,385$	$r = 0,942$; $p = 0,002^*$	$r = 0,963$; $p = 0,001^*$
	ЦД1-8-3, $n = 7$	$r = -0,645$; $p = 0,118$	$r = -0,853$; $p = 0,015^*$	$r = -0,244$; $p = 0,598$	$r = 0,949$; $p = 0,001^*$	$r = 0,898$; $p = 0,006^*$
ЦД2	ЦД2-0, $n = 21$	$r = 0,035$; $p = 0,880$	$r = -0,755$; $p = 0,001^*$	$r = 0,496$; $p = 0,022^*$	$r = 0,619$; $p = 0,003^*$	$r = 0,885$; $p = 0,001^*$
	ЦД2-8-1, $n = 7$	$r = -0,287$; $p = 0,533$	$r = -0,944$; $p = 0,001^*$	$r = 0,954$; $p = 0,001^*$	$r = 0,558$; $p = 0,193$	$r = 0,013$; $p = 0,978$
	ЦД2-8-2, $n = 7$	$r = -0,050$; $p = 0,915$	$r = -0,623$; $p = 0,135$	$r = 0,463$; $p = 0,296$	$r = 0,812$; $p = 0,027^*$	$r = 0,862$; $p = 0,013^*$
	ЦД2-8-3, $n = 7$	$r = 0,130$; $p = 0,782$	$r = -0,928$; $p = 0,003^*$	$r = 0,952$; $p = 0,001^*$	$r = 0,206$; $p = 0,658$	$r = 0,424$; $p = 0,343$

*: статистично значуща різниця ($p < 0,05$).

(на 69,2 % порівняно з контролем) (рис. 2А–С). Це спричинило зменшення індексу НОМА- β і збільшення НОМА-IR, але порівняно з показниками відповідної підгрупи з ЦД1 вони були більшими в 3,4 і 3,5 рази. Кореляційний аналіз показав втрату зв'язку показників глюкози з інсуліном зі збереженням сили та спрямованості залежності глюкози з обрахованими індексами, а також повну втрату лінійної кореляції інсуліну з індексами НОМА- β та НОМА-IR (табл. 1).

Введення L-аргініну щурам ЦД1-8-2 і ЦД2-8-2 сприяло зменшенню концентрації глюкози порівняно з підгрупами без введення АК (ЦД1-8-1 і ЦД2-8-1 відповідно) без статистично значущої різниці між групами ЦД1 і ЦД2 (рис. 2А). Крім того, виявлено збільшення інсуліну у ЦД1-8-2 на 41,5 % і ЦД2-8-2 на 9,5 % порівняно з підгрупами щурів без введення АК (рис. 2А). Результатом змін цих параметрів стали зсуви обрахованих індексів НОМА- β у щурів ЦД1-8-2 – збільшення на 61,6 %, а у тварин ЦД2-8-2 – 27,0 %. НОМА-IR значущих змін зазнав лише у підгрупі ЦД1-8-2 (збільшення на 24,8 %) порівняно з ЦД1-8-1 (рис. 2В, С). Аналіз кореляційних зв'язків глюкози з індексами у щурів ЦД1-8-2 показав зсуви, подібні до підгрупи без введення АК. Втім, виявлено тенденцію до відновлення позитивного зв'язку з інсуліном (як було в контролі), а також відновлення сильного позитивного зв'язку інсуліну з індексом НОМА-IR. У щурів із ЦД2-8-2 кореляційний аналіз дав змогу встановити втрату зв'язку глюкози зі всіма параметрами, але, разом із тим, і відновлення статистично значущої сильної позитивної кореляції інсуліну з індексами порівняно з підгрупами без АК, хоча й не відновило зв'язки, як у контролі (табл. 1).

N-ацетил-L-цистеїн у щурів обох підгруп (ЦД1-8-3 і ЦД2-8-3) сприяв зниженню концентрації глюкози порівняно з підгрупами без введення АК, але статистично значущої різниці між групами з діабетами та L-аргініном це зниження не мало (рис. 2А). Такі зміни супроводжувались збільшенням концентрації інсуліну на 30,6 % у ЦД1-8-3 і 10,0 % у ЦД2-8-3 порівняно з підгрупами без корекції, що не мало достовірної різниці з ефектами L-аргініну (рис. 2А).

Логічними є зсуви обрахованих індексів НОМА- β і НОМА-IR. Так, у щурів із підгрупи ЦД1-8-3 вони збільшились порівняно з ЦД1-8-1 на 46,9 % і 16,4 %, що перевищувало показники ЦД2-8-3 у 2,7 і 3,1 рази.

Зауважимо, що порівняння показників ЦД2-8-3 і ЦД2-8-1 статистично значущої різниці не виявило, як і різниці за впливом обох АК на експериментальні підгрупи (рис. 2В, С).

Аналіз кореляцій Пірсона показав значущу збереженість сили та спрямованості зв'язку між глюкозою і НОМА- β на рівні контролю в щурів з обох підгруп (ЦД1-8-3 і ЦД2-8-3), а також глюкози з НОМА-IR у ЦД2-8-3, що став сильним позитивним, а не помірним, як у контролі. Ці дані зіставні з ЦД2 на 8 тижні без АК, на відміну від підгрупи з L-аргініном, який такі зміни не спричинив. Кореляційний аналіз зв'язків інсуліну й обрахованих індексів показав у щурів із підгрупи ЦД1-8-3 наявність кореляцій, що за силою і направленістю зіставні з ЦД1-8-2 і L-аргініном, але у щурів із підгрупи ЦД2-8-3 статистично значущих змін не виявлено (табл. 1).

Обговорення

У щурів з обох підгруп із ЦД1 і ЦД2 обидві амінокислоти, що вивчали, показали потенційну здатність знижувати концентрацію глюкози у крові. Такі властивості АК вже відомі за результатами дослідження, що здійснили N. S. Bajwa et al. [6]. Це зниження, імовірно, є результатом покращення функціонування β -клітин підшлункової залози, що підтверджено збільшенням концентрації інсуліну та порівняно з підгрупами без введення АК. Ці дані наведено в метааналізі I. T. Forzano et al. [7].

L-аргінін – відомий попередник оксиду азоту (NO), може покращувати кровопостачання та функцію острівців підшлункової залози [14]. За даними, що одержали J. Cho et al., така індукція секреції інсуліну пов'язана зі збільшенням продукції глюкозо-6-фосфату глюкокіназою шляхом прямої стимуляції та запобігання його деградації [15].

L-цистеїн, будучи прекурсором глутатіону, міг би знижувати оксидативний стрес, який посилює пошкодження β -клітин. Втім, за результатами нашого дослідження, значуще покращення індексу НОМА- β зафіксовано лише в тварин із ЦД1, що пов'язано з принципово різними патогенетичними мішенями при різних типах цукрового діабету. Втім, у результаті аналогічного за експериментальною моделлю ЦД2

дослідження M. Schuurman et al., виявлено зниження оксидативного стресу β -клітин, покращення їхнього функціонування. Ці дані підтверджують ад'ювантний терапевтичний потенціал N-ацетил-L-цистеїну для контролю прогресування ЦД2 у людей [16].

Незважаючи на позитивні зміни, показники, що вивчали, не відновились до контрольних значень, а отже зробили висновок про обмеженість регенеративного або функціонального потенціалу β -клітин в умовах значної деструкції [17].

Встановлено підвищення індексу HOMA-IR у групі ЦД1, що свідчить про посилення інсулінорезистентності. Втім, це, найімовірніше, є результатом вираженої гіперглікемії в щурів із ЦД1. За результатами досліджень, що здійснили в останні роки, повідомляли не тільки про розвиток інсулінорезистентності, але і про ініціацію нею аутоімунної сероконверсії [18]. У щурів із ЦД2 встановлено збільшення індексу HOMA-IR порівняно з контролем, без значущої різниці за ефектами амінокислот. Це підтверджує ключову роль інсулінорезистентності в патогенезі ЦД2, а також є свідченням того, що амінокислоти, хоча й можуть знижувати рівень глюкози й інсуліну, але не повністю усувають основну причину – резистентність тканин до інсуліну [19].

Кореляційний аналіз дав змогу встановити істотне порушення метаболічних зв'язків ЦД1. Це пояснює складність відновлення гомеостазу вуглеводного обміну навіть за умов часткового покращення інсулінової секреції. У тварин із ЦД2 виявлено більшу збереженість метаболічних зв'язків показників вуглеводного обміну порівняно зі щурами з ЦД1. Ці дані підтверджують принципові відмінності в патофізіології діабету цих двох типів. Ба більше, це дає змогу схарактеризувати предиктори, сприяє класифікації підтипів переддіабету, а отже дає змогу оцінити ефективність терапевтичного підходу [20].

Отже, за результатами дослідження, L-аргінін і L-цистеїн мають певний терапевтичний потенціал для корекції метаболічних порушень вуглеводного обміну при обох типах ЦД, але їхні механізми та ступінь ефективності відрізняються. У разі ЦД1 їхня дія спрямована на часткове покращення функції β -клітин, а при ЦД2 вони впливають на рівень глюкози та інсуліну, але мають обмежений вплив на інсулінорезистентність. Ці дані обґрунтовують доцільність продовження досліджень для детальнішого розуміння механізмів дії цих АК та їхнього потенційного застосування в комплексній терапії цукрового діабету.

Висновки

1. У щурів із цукровим діабетом 1 типу обидві амінокислоти спричиняють зниження концентрації глюкози, що зумовлено покращенням функціонування β -клітин підшлункової залози через збільшення концентрації інсуліну, індексу HOMA- β порівняно з підгрупою без корекції, але разом із тим призводить до збільшення HOMA-IR, а названі показники не відновлюються до контрольних значень. Ці зміни супроводжувались істотним порушенням метаболічних зв'язків, що підтверджено за результатами кореляційного аналізу.

2. На фоні розвитку цукрового діабету 2 типу обидві амінокислоти знижують концентрацію глюкози і збільшують рівень інсуліну порівняно з підгрупою без корекції. Втім, індекс HOMA- β покращився лише у щурів із введенням L-аргініну, а збережена гіперінсулінемія в усіх трьох підгрупах експериментальних тварин спричиняла збільшення HOMA-IR порівняно з контролем, без значущої різниці за ефектами амінокислот. Кореляційний аналіз дав змогу визначити більшу збереженість метаболічних зв'язків параметрів вуглеводного обміну порівняно з показниками щурів із цукровим діабетом 1 типу.

Фінансування

Дослідження здійснене в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету «Патогенез і патоморфологія ендокринних, церебро-васкулярних, пухлинних і непухлинних захворювань у пацієнтів та в експерименті, державний реєстраційний № 0125U002639 (2025–2029).

Конфлікт інтересів: відсутній.

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

Надійшла до редакції / Received: 25.04.2025

Після доопрацювання / Revised: 03.07.2025

Схвалено до друку / Accepted: 08.07.2025

Відомості про авторів:

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

ORCID ID: 0000-0002-3026-1012

Колесник Ю. М., д-р мед. наук, професор, ректор Запорізького державного медико-фармацевтичного університету, заслужений діяч науки і техніки України.

ORCID ID: 0000-0002-1556-5085

Information about the authors:

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

Kolesnyk Yu. M., MD, PhD, DSc, Professor, Rector of Zaporizhzhia State Medical and Pharmaceutical University, Honored Science and Technology Figure of Ukraine.



Марія Ісаченко (Mariia Isachenko)
isachenko.maria@gmail.com

References

- Martin SS, Aday AW, Almarazgo ZI, Anderson CA, Arora P, Avery CL, et al. 2024 Heart Disease and Stroke Statistics: A Report of US and Global Data From the American Heart Association. *Circulation*. 2024;149(8):e347-e913. doi: 10.1161/CIR.0000000000001209. Erratum in: *Circulation*. 2024;149(19):e1164. doi: 10.1161/CIR.0000000000001247. Erratum in: *Circulation*. 2025;151(25):e1095. doi: 10.1161/CIR.0000000000001344
- Urgent action needed as global diabetes cases increase four-fold over past decades [Internet]. Who.int. [cited 2025 Jun 25]. Available from: <https://www.who.int/news/item/13-11-2024-urgent-action-needed-as-global-diabetes-cases-increase-four-fold-over-past-decades>
- Cloete L. Diabetes mellitus: an overview of the types, symptoms, complications and management. *Nurs Stand*. 2022;37(1):61-6. doi: 10.7748/ns.2021.e11709
- Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark Å, et al. Guidelines and Recommendations for Laboratory Analysis in the Diagnosis and Management of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care*. 2023;46(10):e151-99. doi: 10.2337/dci23-0036

5. Liu Y, Wang H, Liang Y, Guo Z, Qu L, Wang Y, et al. Dietary intakes of methionine, threonine, lysine, arginine and histidine increased risk of type 2 diabetes in Chinese population: does the mediation effect of obesity exist? *BMC Public Health*. 2023;23(1):1551. doi: [10.1186/s12889-023-16468-z](https://doi.org/10.1186/s12889-023-16468-z)
6. Bajwa NS, Aslam MW, Amin MR ul, Abida Mateen A, Saifullah Khan, Ain Q ul, et al. Comparative Study of Metformin, N-Acetylcysteine and L-Arginine on Hyperglycemia in Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. *Pakistan Journal of Medical and Health Sciences*. 2022;16(02):508-11. doi: [10.53350/pjmhs22162508](https://doi.org/10.53350/pjmhs22162508)
7. 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;22(1):89. doi: [10.1186/s12933-023-01827-2](https://doi.org/10.1186/s12933-023-01827-2). Erratum in: *Cardiovasc Diabetol*. 2023;22(1):117. doi: [10.1186/s12933-023-01852-1](https://doi.org/10.1186/s12933-023-01852-1)
8. Popazova O, Belenichev I, Bukhtiyarova N, Ryzhenko V, Gorchakova N, Oksenysh V, et al. Molecular and Biochemical Mechanisms of Cardiomyopathy Development Following Prenatal Hypoxia-Focus on the NO System. *Antioxidants (Basel)*. 2025;14(6):743. doi: [10.3390/antiox14060743](https://doi.org/10.3390/antiox14060743)
9. Xing S, Guo Z, Lang J, Zhou M, Cao J, He H, et al. N-Acetyl-L-cysteine ameliorates gestational diabetes mellitus by inhibiting oxidative stress. *Gynecol Endocrinol*. 2023;39(1):2189969. doi: [10.1080/09513590.2023.2189969](https://doi.org/10.1080/09513590.2023.2189969)
10. 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.
11. Verkhovna Rada of Ukraine. On the Protection of Animals from Brutal Treatment. *Law of Ukraine*; February 21, 2006 No. 3447-IV. Available from: <https://zakon.rada.gov.ua/go/3447-15>
12. Kolesnyk YM, Isachenko MI. [Analysis of the body composition of rats with experimental diabetes mellitus type 1 and its correction]. *Modern medical technology*. 2024;16(4):247-54. Ukrainian. doi: [10.14739/mmt.2024.4.311425](https://doi.org/10.14739/mmt.2024.4.311425)
13. Kolesnyk YM, Isachenko MI. [Modeling insulin resistance in Wistar rats induced by a combined high-fat diet as a predictor of type 2 diabetes (experimental phase 1 study)]. *Pathologia*. 2025;22(1):5-11. Ukrainian. doi: [10.14739/2310-1237.2025.1.314277](https://doi.org/10.14739/2310-1237.2025.1.314277)
14. Halperin F, Mezza T, Li P, Shirakawa J, Kulkarni RN, Goldfine AB. Insulin regulates arginine-stimulated insulin secretion in humans. *Metabolism*. 2022;128:155117. doi: [10.1016/j.metabol.2021.155117](https://doi.org/10.1016/j.metabol.2021.155117)
15. Cho J, Horikawa Y, Enya M, Takeda J, Imai Y, Imai Y, et al. L-Arginine prevents cereblon-mediated ubiquitination of glucokinase and stimulates glucose-6-phosphate production in pancreatic β -cells. *Commun Biol*. 2020 Sep 8;3(1):497. doi: [10.1038/s42003-020-01226-3](https://doi.org/10.1038/s42003-020-01226-3)
16. Schuurman M, Wallace M, Sahi G, Barillaro M, Zhang S, Rahman M, et al. N-acetyl-L-cysteine treatment reduces beta-cell oxidative stress and pancreatic stellate cell activity in a high fat diet-induced diabetic mouse model. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2022;13:938680. doi: [10.3389/fendo.2022.938680](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.938680)
17. Hosseinkhani S, Arjmand B, Dilmaghani-Marand A, Mohammadi Fateh S, Dehghanbanadaki H, Najjar N, et al. Targeted metabolomics analysis of amino acids and acylcarnitines as risk markers for diabetes by LC-MS/MS technique. *Sci Rep*. 2022;12(1):8418. doi: [10.1038/s41598-022-11970-7](https://doi.org/10.1038/s41598-022-11970-7)
18. Apostolopoulou M, Lambadiari V, Roden M, Dimitriadis GD. Insulin Resistance in Type 1 Diabetes: Pathophysiological, Clinical, and Therapeutic Relevance. *Endocr Rev*. 2025;46(3):317-48. doi: [10.1210/endrev/bnae032](https://doi.org/10.1210/endrev/bnae032)
19. White PJ, McGarrah RW, Herman MA, Bain JR, Shah SH, Newgard CB. Insulin action, type 2 diabetes, and branched-chain amino acids: A two-way street. *Mol Metab*. 2021;52:101261. doi: [10.1016/j.molmet.2021.101261](https://doi.org/10.1016/j.molmet.2021.101261)
20. Khalili D, Khayamzadeh M, Kohansal K, Ahanchi NS, Hasheminia M, Hadaegh F, et al. Are HOMA-IR and HOMA-B good predictors for diabetes and pre-diabetes subtypes? *BMC Endocr Disord*. 2023;23(1):39. doi: [10.1186/s12902-023-01291-9](https://doi.org/10.1186/s12902-023-01291-9)