

DOI 10.31718/2077-1096.26.2.137

ДК: 616.124.2:544.466:616.379-008.64]-07-092.9:599.323.4

Ісаченко М.І.

ДЕНСИТОМЕТРИЧНЕ ДОСЛІДЖЕННЯ МІОКАРДА ЛІВОГО ШЛУНОЧКА ЩУРІВ З ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 І 2 ТИПІВ ТА ПРИ ВВЕДЕННІ АМІНОКИСЛОТ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, Україна

Вступ. Провідною причиною летальності при цукровому діабеті є ускладнення з боку серцево-судинної системи, серед яких ключове місце посідає специфічне ураження серцевого м'яза – кардіоміопатія. В основі її патогенезу лежать метаболічні перебудови, індуковані хронічною гіпералікемією, та інтенсифікація нітросо-оксидативного стресу. Важливу роль у регуляції гомеостазу міокарда відіграють газотрансмітери, проте за умов діабету спостерігається дисфункція ферментів та дефіцит субстратів, що призводить до порушень нуклеїнового обміну. Стан апарату синтезу рибонуклеїнової кислоти в клітині є чутливим індикатором інтенсивності біосинтетичних процесів та загальної життєздатності тканин. Зниження концентрації рибонуклеїнової кислоти відображає пригнічення трансляційної активності, що є морфологічним підґрунтям для розвитку атрофічних та дистрофічних змін серця. Мета дослідження. Вивчити денситометричні показники вмісту нуклеїнових кислот, ступінь фіброзу та гіпертрофії клітин міокарда лівого шлуночка щурів з експериментальним цукровим діабетом першого та другого типів, а також оцінити вплив введення метаболічних попередників газотрансмітерів. Матеріали і методи. Дослідження виконане на щурах лінії Wistar. Цукровий діабет 1-о типу моделювали внутрішньоочеревинним введенням стрептозоцину в дозі 45 мг / кг маси тіла. Цукровий діабет 2-о типу моделювали шляхом годівлі тварин кормом із 40% вмістом жирів протягом 8 тижнів із наступним введенням стрептозоцину в дозі 30 мг / кг. Тварини були розподілені на групи, частина з яких отримувала L-аргінін або N-ацетил-L-цистеїн у дозі 1,5 г/кг із питною водою протягом 2 тижнів. Концентрацію рибонуклеїнової кислоти визначали гістохімічним методом за Ейнарсоном. Фіброз оцінювали на зрізах, фарбованих трихромом Массона, а морфометрію проводили на препаратах, забарвлених гематоксиліном та еозином із подальшим проведнням кореляції Пірсона і Спірмена між цим показниками і концентрацією рибонуклеїнової кислоти. Кількісну оцінку здійснювали за допомогою програмного забезпечення ImageJ. Результати. Аналіз показників групи з цукровим діабетом першого типу встановив значуще зниження концентрації рибонуклеїнової кислоти в ядрі кардіоміоцитів на 21 % і на 14 % у цитоплазмі порівняно до групи контролю. При цукровому діабеті другого типу спостерігалось глибше виснаження цитоплазматичного пулу рибонуклеїнової кислоти – на 27 % менше за контроль. В обох експериментальних моделях зафіксовано значне зростання фіброзу та середньої площі цитоплазми клітин. Введення L-аргініну не призвело до відновлення концентрації нуклеїнових кислот, проте у щурів із першим типом діабету це сприяло зниженню відсотка фіброзу. Важливо, що при другому типі діабету L-аргінін виявив профібротичний вплив. Введення N-ацетил-L-цистеїну продемонструвало виражений позитивний ефект: концентрація ядерної рибонуклеїнової кислоти зросла на 33 % при першому типі та на 34 % при другому типі діабету порівняно з групами без лікування. Також цей препарат проявив протективний ефект на морфологічні показники, знижуючи рівень фіброзу та ступінь гіпертрофії клітин. Висновки. Експериментальний цукровий діабет 1 і 2 типів призводить до структурно-функціональної деградації міокарда лівого шлуночка, проте характер змін залежить від типу патології: при цукровому діабеті 1 типу переважає виснаження ядерного пулу РНК та зменшення площі ядер, тоді як при цукровому діабеті 2 типу спостерігається глибше виснаження цитоплазматичної рибонуклеїнової кислоти на фоні вираженої гіпертрофії клітин та інтенсивного фіброзу. Використання L-аргініну не відновлює нуклеїновий обмін в міокарді, хоча встановлена пряма залежність між накопиченням рибонуклеїнової кислоти у цитоплазмі і зростанням відсотку фіброзу, що вказує на спрямованість синтетичних процесів в бік фіброгенезу, а не відновлення паренхіми. Введення N-ацетил-L-цистеїну при 1 типі цукрового діабету забезпечує відновлення ядерного пулу рибонуклеїнової кислоти до контрольного показника, тоді як при 2 типі – викликає гіперактивацію ядерного синтезу, яке не відповідає відновленню цитоплазматичного пулу.

Ключові слова: цукровий діабет 1 і 2 типів, кардіоміопатія, міокард, денситометрія, L-аргінін, N-ацетил-L-цистеїн, щури.

Дослідження здійснене в рамках НДР Запорізького державного медико-фармацевтичного університету: «Патогенетичні механізми нейродеструкції та гліальної дисфункції при енцефалопатіях: біомаркери та таргетна нейропротекція» за програмою наукових досліджень і розробок, що фінансується з державного бюджету, державний реєстраційний No 0126U001479 (2026–2027 рр.).

Всі матеріали поширюються на умовах ліцензії Creative Commons Attribution License International CC-BY, яка дозволяє іншим розповсюджувати роботу з визнанням авторства цієї роботи і першої публікації в цьому журналі © Всі автори, 2025

Надійшла/Received: 10.03.2026. Прийнята/Accepted: 13.04.2026. Опублікована/Published: 29.05.26.

ISSN 2077-1096 (print), ISSN 2077-1126 (online)

Вступ

Провідною причиною летальності при цукровому діабеті (ЦД) є ускладнення з боку серцево-судинної системи, провідне місце серед яких посідає кардіоміопатія [1]. В основі її патогенезу лежать метаболічні перебудови, спричинені ЦД, та інтенсифікація нітритно-оксидативного стресу [2]. Ключова роль у регуляції судинного тонуусу і внутрішньоклітинного гомеостазу міокарда належить газотрансмітерам – системі оксиду азоту та сірководню [3]. Проте за умов хронічної гіперглікемії та інсулінорезистентності спостерігається дисфункція ферментів, що їх продукують, а також наявність субстратного дефіциту, що призводить до порушень нуклеїнового обміну і, як наслідок, зниження регенераторного потенціалу кардіоміоцитів [3].

Стан РНК-синтетичного апарату клітини є чутливим індикатором інтенсивності біосинтетичних процесів та загальної життєздатності міокарда. Зниження концентрації РНК у ядрі та цитоплазмі відображає пригнічення трансляційної активності, що є морфологічним підґрунтям для розвитку атрофічних та дистрофічних змін. Водночас роль нуклеїнового пулу в процесах патологічного ремоделювання та фіброгенезу при різних типах діабету залишається недостатньо вивченою [4].

Тож, виходячи із зазначеного вище, у вивченні кардіоміопатії при експериментальному цукровому діабеті 1 і 2 типів малодослідженим і перспективним є використання метаболічних попередників газотрансмітерів, зокрема L-аргініну, як субстрату для синтаз оксиду азоту, та N-ацетил-L-цистеїну, в якості донора тіолів та сульфгідрильних груп [5-6].

Мета дослідження

Вивчити денситометричні показники концентрації нуклеїнових кислот, ступеня фіброзу та гіпертрофії клітин міокарду лівого шлуночка щурів з експериментальним цукровим діабетом 1 і 2 типів і при введенні амінокислот.

Матеріали і методи

Усі дослідження були виконані 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, діє до 20.12.2028), у відповідності з національними і Європейськими нормами поводження з тваринами, що використовуються для наукових цілей, після схвалення локальної Комісії з питань біоетики при ЗДМФУ (протокол №2 від 15.03.2023р.) [7-8].

ЦД1 моделювали одноразовим введенням стрептозоцину (СТЦ) (Streptozocin, S0130-1G, Sigma) в 50 мМ натрій цитратному буфері (рН 4,5) у дозі 45 мг / кг внутрішньоочеревинно екtempорого із подальшим вільним випаюванням розчином глюкози [9]. Щурам ЦД2 на етапі 0

проводили моделювання інсулінорезистентності шляхом годівлі їх комбікормом з 40 % вмістом жирів (за рахунок комбінації жирів рослинного і тваринного походження) протягом 8 тижнів із розрахунку 30 г / добу / тварину [10], після чого паралельно з щурами групи ЦД1 ввели одноразово СТЦ у дозі 30 мг / кг. Контрольним тваринам вводили лише цитратний буфер в тому ж об'ємі. Через 2 тижні від дня введення СТЦ були відібрані тварини в обох експериментальних групах з концентрацією глюкози > 15 мМ/л. Через 6 тижнів з дня ведення СТЦ щури були розподілені на підгрупи. Підгрупу ЦД1-1 і ЦД2-1 склали щури з ЦД1 і ЦД2 відповідно – без введення амінокислот; ЦД1-2 і ЦД2-2 – щури з ЦД, яким вводили розчин L-аргініну (2-аміно-5-гуанідиновалеріанова кислота, C₆H₁₄N₄O₂, ЧДА, Китай), шляхом додавання у питну воду (1,5 г / кг / л на день); ЦД1-3 і ЦД2-3 – щури з ЦД1 та ЦД 2 типів із додаванням їм у питну воду N-ацетил-L-цистеїну (N-ацетил-L-цистеїн, C₅H₉NO₃S, Китай) в тому ж дозуванні як і L-аргінін. Розчини амінокислот оновлювали щодня о 8 ранку, випаювання продовжували 2 тижні після чого щурів виводили з експерименту шляхом одномоментної декапітації під «Тіопенталом» (тіопентал натрію 120 мг/кг внутрішньочеревинно).

Вміст нуклеїнових кислот в 5 мкм зрізах міокарда щурів експериментальних груп визначали гістохімічним методом шляхом забарвлення галлоціанін-хромовими галунами за Ейнарсоном [11].

Для проведення подальшого кореляційного аналізу додаткового до денситометричного дослідження, оцінювали вираженість фіброзу міокарда у відсотках від загальної площі кадру на зрізах фарбованих трихромом Массона, а також дослідження середньої площі ядер кардіоміоцитів (мкм²) та площі цитоплазми (мкм²) на препарат фарбованих гематоксилином і еозином.

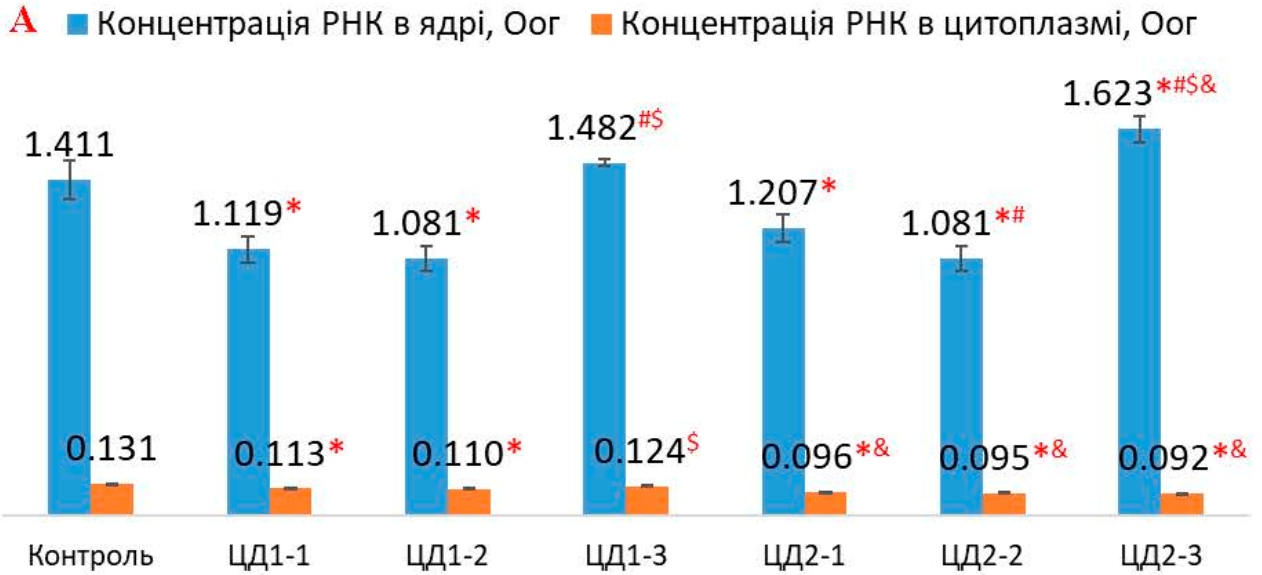
Кількісну оцінку проводили з використанням програмного забезпечення ImageJ (National Institutes of Health, США) на мікрофотографіях отриманих за допомогою світлового мікроскопа Axioscope з камерою AxioCam ICm 1, а кольорові оглядові – PrimoStar з кольоровою цифровою камерою AxioCam 105 color. Все обладнання виробництва «Carl Zeiss», Німеччина. В ImageJ проводили визначення інтегральної оптичної щільності в одиницях оптичної густини (ОоГ).

Статистична обробка виконували за допомогою однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) у програмі Statistica (ліцензія №JZ804I382130ARCN10-J). Усі безперервні змінні були перевірені на нормальний розподіл за допомогою W-тесту Шапіро-Вілка. Безперервні змінні представлені як середнє ± середнє значення стандартної помилки (M±m). Двостороннє значення р<0,05 вважалося статистично значущим для всіх тестів. Кореляційний аналіз проводили методом Пірсона (r) та Спірмена (ρ).

Графічна візуалізація отриманих статистичних даних проведена з використанням інструментів штучного інтелекту (Gemini 3 Flash/Python-based analysis).

Результати дослідження

Результати дослідження міокарда щурів експериментальних груп представлено на рисунку 1 (рис. 1).

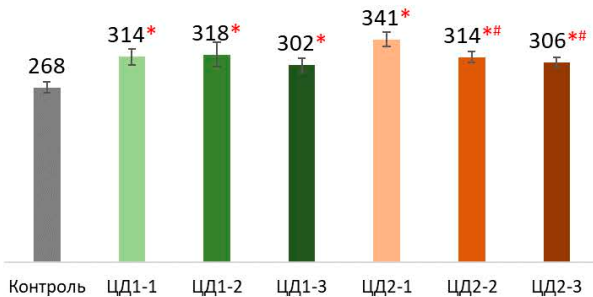


B % фіброзу



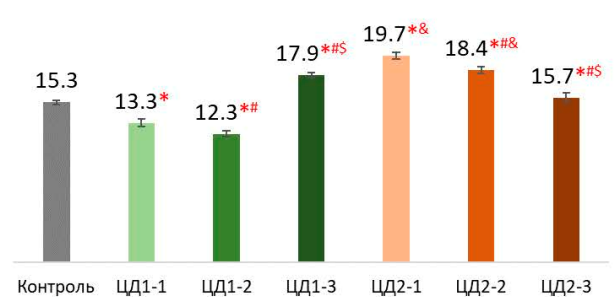
C

S цит



D

S ядра



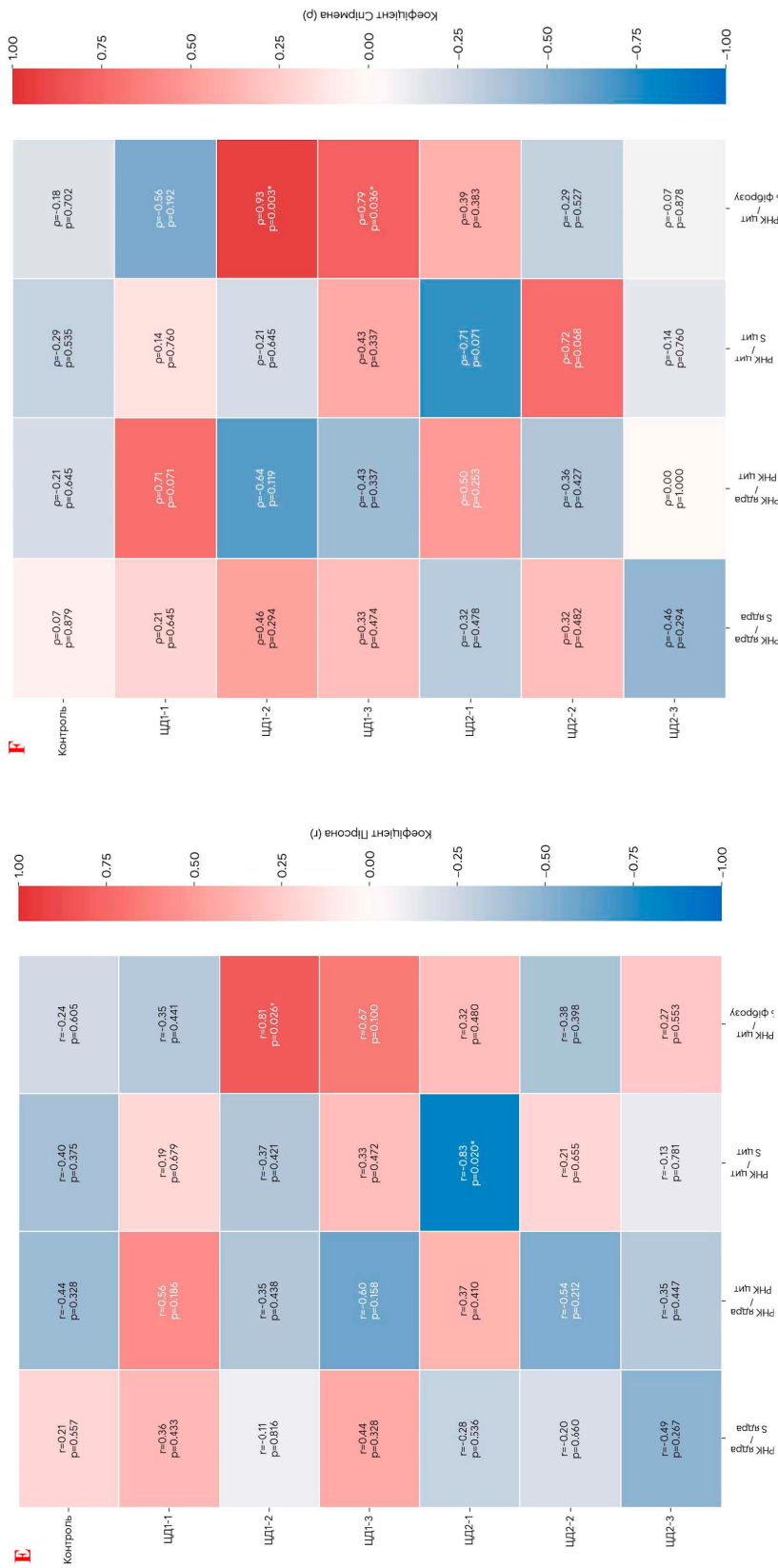


Рисунок 1. Результати дослідження міюкарда шурів експериментальних груп.

Примітка 1. – (*) – статистично значуща різниця у порівнянні з контролем, $p < 0,05$; (#) – статистично значуща різниця групи з амінокислотами у порівнянні з ЦД1-1 / ЦД2-1 без введення амінокислот, $p < 0,05$; (\$) – статистично значуща різниця групи ЦД1-2 / ЦД2-2 з L-аргініном, $p < 0,05$; (&) – статистично значуща різниця груп з ЦД1 у порівнянні з відповідними групами ЦД2, $p < 0,05$.

Примітка 2. (A) – Денситометричний аналіз міюкарда шурів експериментальних груп, Мгпг.

Примітка 3. (B) – Відсоток фіброзу міюкарда шурів експериментальних груп, Мгпг.

Примітка 4. (C) – Середня площа ядер кардіоміоцитів шурів експериментальних груп, Мгпг.

Примітка 5. (D) – Середня площа цитоплазми кардіоміоцитів шурів експериментальних груп, Мгпг.

Примітка 6. Теплова карта (Heat map) кореляційного аналізу (E) – кореляція Пірсона, (F) – кореляція Спірмена, (р) – статистично значуща різниця, $p < 0,05$.

Обговорення результатів

Аналіз показників групи ЦД1-1 установив значуще зниження концентрації РНК в ядрі кардіоміоцитів на 21 % і на 14 % в цитоплазмі порівняно до групи контролю, у той час як при ЦД2-1 спостерігалась менш виражене зниження ядерної РНК порівняно до контролю (на 14 %), а концентрація в цитоплазмі була значуще менша за аналогічний показник як контролю (на 27 %), так і ЦД1-1 (15 %) (див. рис 1 А). Подібні зміни описані в роботах останніх років, де показано, що хронічна гіперглікемія призводить до порушення функції РНК-полімераз, змінам епігенетичної регуляції та активації шляхів стрес-відповіді (оксидативний стрес) [12]. Менш виражене зниження РНК при ЦД2-1 може свідчити про часткове збереження транскрипційного апарату на ранніх етапах інсулінорезистентності, що підтверджується даними Yao X et al., (2024) де показано, що прогресування клітинної дисфункції більше повільне, аніж при ЦД1 [13]. Слід зазначити, що при обох ЦД спостерігалось значне зростання фіброзу і середньої площі цитоплазми порівняно до контролю, при цьому показники ЦД2-1 перевищували показники ЦД1-1 (див. рис 1 В-С). Однак, середня площа ядра при ЦД1-1 була меншою за контрольну, в той час як при ЦД2-1 зростала (див. рис 1 D). Кореляційний аналіз Спірмена у групі ЦД1-1 виявив тенденцію до позитивного зв'язку між ядерною та цитоплазматичною РНК, що може вказувати на збереження механізмів транспорту нуклеїнових кислот на початкових етапах (див. рис 1 F). Натомість у групі ЦД2-1 за методом Пірсона зафіксовано сильний від'ємний лінійний зв'язок між вмістом цитоплазматичної РНК та площею цитоплазми, що підкреслює лінійну залежність між виснаженням РНК-пулу та морфологічними змінами клітин (див. рис 1 E). Ймовірно це пов'язано з тим, що збільшення об'єму клітини не супроводжується адекватним синтезом РНК, як наслідок метаболічного переважання клітин. Подібні зміни також пов'язують із порушенням mTOR-сигналіngu та рибосомного біогенезу при інсулінорезистентності [14].

Введення L-аргініну щурам ЦД1-2 та ЦД2-2 не привезло до відновлення концентрації РНК порівняно до щурів відповідних груп без введення амінокислот. Проте порівняння ЦД1-2 та ЦД2-2 між собою виявило значуще збільшення концентрації РНК в цитоплазмі у щурів ЦД1-2 на 15 % (див. рис 1 А). Відсутність позитивного ефекту при введенні L-аргініну, ймовірно, пов'язано з «роз'єднанням» ендотеліальної синтази оксиду азоту при оксидативному стресі, що призводить не до утворення оксиду азоту, а супероксиду [3,6]. Слід зазначити, що введення L-аргініну щурам ЦД1-2 ефективно знижувало від-

соток фіброзу, проте не мало ефекту на площу цитоплазми і призводило до зменшення площі ядра порівняно до ЦД1-1 без амінокислот. У щурів ЦД2-2 виявлено профібротичний вплив на міокард, проте зменшення площі ядра і відсутність ефекту на площу цитоплазми (див. рис 1 В-D). Важливою особливістю групи ЦД1-2 стало виявлення сильного позитивного кореляційного зв'язку між вмістом цитоплазматичної РНК та відсотком фіброзу і за Спірменом і за Пірсоном (див. рис 1 E-F). Це свідчить про те, що на фоні застосування L-аргініну посилення експресії РНК у цитоплазмі тісно пов'язане з прогресуванням фіброзних змін міокарда, внаслідок активації фібробластів та посилення експресії профібротичних генів [15]. Це узгоджується з даними про те, що NO-дисбаланс може стимулювати TGF- β /SMAD-залежні шляхи та фіброгенез [14]. Таким чином, підвищення цитоплазматичної РНК у даному випадку, ймовірно, відображає не відновлення нормальної функції, а активацію патологічного ремоделювання.

Введення N-ацетил-L-цистеїну продемонструвало виражений ефект при обох типах ЦД на показник концентрації ядерної РНК. Так, при ЦД1-3 концентрація виросла на 33 %, а при ЦД2-3 на 34 % порівняно до ЦД1-1 та ЦД2-1, що відобразилось і на статистичній значущості порівняно до груп з L-аргініном (див. рис. 1 А). Це може бути пов'язано з його антиоксидантними властивостями та здатністю відновлювати рівень глутатіону, що, у свою чергу, стабілізує транскрипційні процеси та захищає ДНК і РНК від оксидативного ушкодження [5,13-14]. Відомо, що N-ацетил-L-цистеїну також може модулювати активність NF- κ B та інших транскрипційних факторів, що сприяє відновленню транскрипційного гомеостазу. N-ацетил-L-цистеїн проявив більш виражений протективний ефект на морфометричні показники міокарда, а саме зниження відсотку фіброзу, площу цитоплазми та площі ядра (див. рис 1 В-D). Кореляційний аналіз Спірмена групи ЦД1-3 підтвердив позитивний зв'язок між цитоплазматичною РНК та відсотком фіброзу, що підкреслює роль РНК-пулу в процесах структурного ремоделювання міокарда за умов використання донорів сірководню (див. рис 1 F). Це узгоджується з сучасними уявленнями про те, що редокс-модуляція не повністю блокує TGF- β -залежний фіброгенез, а лише частково його послаблює [5,14-15].

Висновки

1. Експериментальний цукровий діабет 1 і 2 типів призводить до структурно-функціональної деградації міокарда лівого шлуночка, проте характер змін залежить від типу патології: при ЦД1 переважає виснаження ядерного пулу РНК та зменшення площі ядер, тоді як при ЦД2 спосте-

рігається глибше виснаження цитоплазматичної РНК на фоні вираженої гіпертрофії клітин та інтенсивного фіброзу.

2. Використання L-аргініну не відновлює нуклеїновий обмін в міокарді, хоча встановлена пряма залежність між накопиченням РНК у цитоплазмі і зростанням відсотку фіброзу, що вказує на спрямованість синтетичних процесів в бік фіброгенезу, а не відновлення паренхіми.

3. Введення N-ацетил-L-цистеїну при 1 типі цукрового діабету забезпечує відновлення ядерного пулу РНК до контрольного показника, тоді як при 2 типі викликає гіперактивацію ядерного синтезу, яке не відповідає відновленню цитоплазматичного пулу.

ORCID автора

Ісаченко М.І. – ORCID ID: 0000-0002-3026-1012.

Література

1. GBD 2021 Diabetes Collaborators. Global, regional, and national burden of diabetes from 1990 to 2021, with projections of prevalence to 2050: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet*. 2023 Jul 15;402(10397):203-234. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01301-6. Epub 2023 Jun 22. Erratum in: *Lancet*. 2023 Sep 30;402(10408):1132. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02044-5. Erratum in: *Lancet*. 2025 Jan 18;405(10474):202. doi: 10.1016/S0140-6736(25)00053-4.
2. Prieto-Lain N, Trenas A, Gómez-Huelgas R, Pérez-Belmonte LM. Practical approach to the management of diabetic cardiomyopathy: From molecular pathways to treatment strategies. *Kardiol Pol*. 2026;84(1):7-18. doi: 10.33963/v.phj.110057.
3. Pagliaro P, Weber NC, Femminò S, Alloati G, Penna C. Gasotransmitters and noble gases in cardioprotection: unraveling molecular pathways for future therapeutic strategies. *Basic Res Cardiol*. 2024 Aug;119(4):509-544. doi: 10.1007/s00395-024-01061-1.
4. Zhang JR, Sun HJ. Roles of circular RNAs in diabetic complications: From molecular mechanisms to therapeutic potential. *Gene*. 2020 Dec 30;763:145066. doi: 10.1016/j.gene.2020.145066.
5. Pu Y, Lin W, Ren S, Gao Y, Wang G. The therapeutic potential of hydrogen sulfide and its donors, a new discovery in vascular diseases. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2025 May 30;86(2):128-47. doi: 10.1097/FJC.0000000000001714.
6. Forzano I, Avisato R, Varzideh F, Jankauskas SS, Cioppa A, Mone P, Salemme L, Kansakar U, Tesorio T, Trimarco V, Santulli G. 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 May 18;22(1):117. doi: 10.1186/s12933-023-01852-1.
7. European Parliament and the Council of the 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*. 2010 Oct 20;L276:33-79.
8. Law of Ukraine No. 3447-IV "On the Protection of Animals from Cruelty." *Bulletin of the Verkhovna Rada of Ukraine*. 2006;27:230. (Ukrainian).
9. Kolesnyk YM, Isachenko MI. Analysis of the body composition of rats with experimental diabetes mellitus type 1 and its correction. *Mod Med Technol*. 2024;16(4):247-54. doi: 10.14739/mmt.2024.4.311425.
10. 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. doi: 10.14739/2310-1237.2025.1.31427713.
11. StainsFile. Einarsen's galloycyanin chrome alum [Internet]. StainsFile; [cited 2024 May 15]. Available from: <https://www.stainsfile.com/protocols/einarsens-galloycyanin-chrome-alum/>
12. Zheng Y, Xu Y, Ji L, San W, Shen D, Zhou Q, Meng G, Shi J, Chen Y. Roles of distinct nuclear receptors in diabetic cardiomyopathy. *Front Pharmacol*. 2024 Jul 24;15:1423124. doi: 10.3389/fphar.2024.1423124.
13. Yao X, Huang X, Chen J, Lin W, Tian J. Roles of non-coding RNA in diabetic cardiomyopathy. *Cardiovasc Diabetol*. 2024 Jun 29;23(1):227. doi: 10.1186/s12933-024-02252-9.
14. Li SS, Pan L, Zhang ZY, Zhou MD, Chen XF, Qian LL, Dai M, Lu J, Yu ZM, Dang S, Wang RX. Diabetes Promotes Myocardial Fibrosis via AMPK/EZH2/PPAR-γ Signaling Pathway. *Diabetes Metab J*. 2024 Jul;48(4):716-729. doi: 10.4093/dmj.2023.0031.
15. Wang H, Wang EZR, Feng B, Chakrabarti S. CircRNA_012164/MicroRNA-9-5p axis mediates cardiac fibrosis in diabetic cardiomyopathy. *PLoS One*. 2024 Jul 23;19(7):e0302772. doi: 10.1371/journal.pone.0302772.

Summary

DENSITOMETRIC STUDY OF THE LEFT VENTRICULAR MYOCARDIUM IN RATS WITH EXPERIMENTAL TYPE 1 AND TYPE 2 DIABETES MELLITUS AND THE ADMINISTRATION OF AMINO ACIDS

Isachenko M.I.

Keywords: type 1 and type 2 diabetes mellitus, cardiomyopathy, myocardium, densitometry, L-arginine, N-acetyl-L-cysteine, rats.

Introduction. The leading cause of mortality in diabetes mellitus is complications of the cardiovascular system, among which a specific lesion of the heart muscle, cardiomyopathy, occupies a key place. Its pathogenesis is based on metabolic rearrangements induced by chronic hyperglycemia and the intensification of nitroso-oxidative stress. Gasotransmitters play an important role in the regulation of myocardial homeostasis; however, under conditions of diabetes, enzyme dysfunction and substrate deficiency are observed, leading to disorders of nucleic acid metabolism. The state of the ribonucleic acid synthesis apparatus in the cell is a sensitive indicator of the intensity of biosynthetic processes and the overall viability of tissues. A decrease in the concentration of ribonucleic acid reflects the inhibition of translational activity, which is the morphological basis for the development of atrophic and dystrophic changes in the heart.

Objective. To study the densitometric parameters of nucleic acid content, the degree of fibrosis, and hypertrophy of left ventricular myocardial cells in rats with experimental type 1 and type 2 diabetes mellitus, as well as to evaluate the effect of the administration of metabolic precursors of gasotransmitters.

Materials and Methods. The study was conducted on Wistar rats. Type 1 diabetes mellitus was modeled by intraperitoneal administration of streptozotocin at a dose of 45 mg/kg of body weight. Type 2 diabetes mellitus was modeled by feeding the animals a diet with a 40% fat content for 8 weeks, followed by the administration of streptozotocin at a dose of 30 mg/kg. The animals were divided into groups, some of which received L-arginine or N-acetyl-L-cysteine at a dose of 1.5 g/kg with drinking water for 2 weeks. The concentration of ribonucleic acid was determined by the histochemical Einarsen method. Fibrosis was assessed on sections stained with Masson's trichrome, and morphometry was performed on preparations stained with hematoxylin and eosin, followed by Pearson and Spearman correlation analysis between these parameters and the concentration of ribonucleic acid. Quantitative assessment was carried out using ImageJ software.

Results. Analysis of the parameters in the group with type 1 diabetes mellitus established a significant decrease in the concentration of ribonucleic acid in the nucleus of cardiomyocytes by 21% and by 14% in the cytoplasm compared to the control group. In type 2 diabetes mellitus, a deeper depletion of the cytoplasmic pool of ribonucleic acid was observed – 27% less than the control. In both experimental models, a significant increase in fibrosis and the average area of cell cytoplasm was recorded. The administration of L-arginine did not lead to the restoration of nucleic acid concentrations; however, in rats with type 1 diabetes, it contributed to a decrease in the percentage of fibrosis. Importantly, in type 2 diabetes, L-arginine showed a pro-fibrotic effect. The administration of N-acetyl-L-cysteine demonstrated a pronounced positive effect: the concentration of nuclear ribonucleic acid increased by 33% in type 1 and by 34% in type 2 diabetes compared to the untreated groups. This drug also showed a protective effect on morphological parameters, reducing the level of fibrosis and the degree of cell hypertrophy.

Conclusions. Experimental type 1 and type 2 diabetes mellitus leads to structural and functional degradation of the left ventricular myocardium, but the nature of the changes depends on the type of pathology: in type 1 diabetes mellitus, depletion of the nuclear pool of ribonucleic acid and a decrease in nuclear area predominate, while in type 2 diabetes mellitus, a deeper depletion of cytoplasmic ribonucleic acid is observed against the background of pronounced cell hypertrophy and intensive fibrosis. The use of L-arginine does not restore nucleic metabolism in the myocardium, although a direct correlation was established between the accumulation of ribonucleic acid in the cytoplasm and the increase in the percentage of fibrosis, indicating that synthetic processes are directed toward fibrogenesis rather than parenchyma restoration. The administration of N-acetyl-L-cysteine in type 1 diabetes mellitus ensures the restoration of the nuclear pool of ribonucleic acid to the control level, while in type 2 – it causes hyperactivation of nuclear synthesis that does not correspond to the restoration of the cytoplasmic pool.