

DOI 10.31718/2077-1096.26.2.152

УДК 616.379-008.64:616-008-039.3]-074-092.9

Крашевський А.В., Ганчева О.В.

СПЕЦИФІКА ЗМІН ВМІСТУ СТАБІЛЬНИХ МЕТАБОЛІТІВ НІТРОГЕН ОКСИДУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ МОДЕЛЯХ ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ

Запорізький державний медико-фармацевтичний університет, м. Запоріжжя, Україна

Цукровий діабет є однією з найактуальніших медико-соціальних проблем XXI століття, що характеризується неухильним зростанням поширеності, високою частотою ускладнень і значним навантаженням на систему охорони здоров'я. У патогенезі цукрового діабету важливу роль відіграє система монооксиду азоту, дисфункція якої може проявлятися як недостатністю його фізіологічних ефектів, так і надмірним ушкоджувальним впливом токсичних кінцевих метаболітів. Мета дослідження: визначення специфіки змін вмісту стабільних метаболітів нітроген оксиду (NO_x та нітротирозину) в плазмі крові та гомогенатах мозку при експериментальних моделях цукрового діабету 1 та 2 типів у статевозрілих щурів-самців лінії Wistar. Матеріали та методи. Експериментальну частину дослідження було проведено на 30 статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar, розподілених на 3 експериментальні групи по 10 тварин у кожній (контрольна група, група з моделлю цукрового діабету 1 типу і група з моделлю цукрового діабету 2 типу). Загальний білок визначали біуретовим методом. Біохімічний аналіз вмісту стабільних метаболітів NO в плазмі крові та гомогенатах мозку визначали за методом Гріса з наступним перерахунком у $\mu\text{M/g}$ білка. Рівень 3-нітротирозину в цитозольній фракції гомогенатів мозку та плазмі крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу з наступним перерахунком у ng/g білка. Статистична обробка результатів дослідження була виконана з використанням пакета прикладних програм Statistica (описова статистика, тест Шапіро-Вілка, тест Брауна-Форсайта, ANOVA, ANOVA Уелча, тест Тьюкі, t-тест Уелча з поправкою Бонферроні, $p < 0,05$). Результати. Було виявлено низку важливих закономірностей специфіки змін стабільних метаболітів монооксиду азоту при різних типах експериментального цукрового діабету. Найвищий рівень нітритів був зафіксований при цукровому діабеті 1 типу із зростанням у 5,5 рази у порівнянні з контролем. При цукровому діабеті 2 типу рівень NO_x був достовірно нижчий, ніж при цукровому діабеті 1 типу. Рівень 3-нітротирозину в плазмі щурів зріс у 3,1 рази при цукровому діабеті 1 типу та у 2,5 рази при цукровому діабеті 2 типу. Аналіз показників кінцевих метаболітів NO в гомогенатах мозку виявив зростання NO_x при цукровому діабеті 2 типу у 1,7 рази вище, ніж при цукровому діабеті 1 типу, і у 21 раз вище, ніж у контролі. Рівень 3-нітротирозину в гомогенатах мозку щурів зріс приблизно в 1,7 рази при цукровому діабеті обох типів. Висновки. Експериментальний цукровий діабет обох типів супроводжується патологічним зростанням продукції оксиду азоту, що має як системний характер (у плазмі), так і локальний (у тканинах головного мозку). Цукровий діабет 2 типу характеризується більш агресивним накопиченням метаболітів NO у головному мозку порівняно з цукровим діабетом 1 типу. Біохімічний маркер 3-нітротирозин можна вважати надійним показником тяжкості нейродегенеративних змін при діабеті.

Ключові слова: система монооксиду азоту, стабільні метаболіти нітроген оксиду, NO_x , нітротирозин, плазма, мозок, експериментальний цукровий діабет 1 та 2 типи, щури-самці лінії Wistar.

Дослідження здійснено 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 № 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: 8.04.2026. Опублікована/Published: 29.05.26.

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

Вступ

Цукровий діабет (ЦД) є однією з найважливіших медико-соціальних проблем XXI століття, характеризується зростаючою поширеністю, високою частотою ускладнень та значним навантаженням на систему охорони здоров'я. Так, за оцінкою Міжнародної організації діабету, у 2024 р. на ЦД страждало близько 589 млн. дорослих людей (11% світової популяції), а до 2050 р. кількість хворих може сягнути 853 млн., що складе майже 13% відсотків від популяції [1]. Вважається, що у 2024 діабет викликав 3,4 млн смертей по усьому світу, тобто майже кожен одинадцятий смертельний випадок серед дорослого

населення [2]. Крім того, у тому ж році витрати глобальної системи охорони здоров'я на боротьбу з діабетом перевищили 1 трлн. доларів, тобто близько 12% загальних витрат цієї сфери, що означає зростання на 338% за останні 17 років [2].

Сучасні наукові дослідження та клінічні спостереження довели, що ЦД – це група порушень вуглеводного метаболізму, при яких утилізація глюкози зменшена, а продукція збільшена, що призводить до гіперглікемії [3]. ЦД зазвичай поділяють на кілька клінічних категорій – ЦД 1 або 2 типу, гестаційний ЦД та деякі інші специфічні типи, які мають різну етіологію та патогенез [4].

Щодо патогенезу, було описано залучення системи монооксиду азоту, як через недостатність його фізіологічних ефектів, так і надмірного пошкодження токсичними кінцевими метаболітами. Було доведено, що при діабеті знижується біодоступність NO через зменшення його синтезу, роз'єднання ендотеліальної NO-синтази (eNOS) та збільшення оксидативного стресу [5]. Фізіологічно NO бере участь у кількох біохімічних шляхах, пов'язаних з метаболізмом вуглеводів та ліпідів, в тому числі модулює секрецію інсуліну та захоплення глюкози [5]. Крім периферійних ефектів, дані свідчать і про роль NO у центральній регуляції гомеостазу глюкози [5]. Але NO може виступати і як пошкоджуючий агент, у реакції з супероксид-аніоном утворюючи пероксинітрид, що, в свою чергу, може викликати перекисне окислення ліпідів, нітрування протеїнів, пошкодження ДНК і клітинну смерть [6].

Сьогодні з'являються нові дослідження стосовно модулюючої ролі NO, як головного регулятора енергетичного метаболізму мозку, що є ключовим питанням для розуміння функції мозку та захворювань. Основна роль NO в регуляції метаболізму мозку та судинних реакцій додатково обґрунтовується обговоренням його ролі як медіатора нейроваскулярного зв'язку та модуляції локального кровотоку в мікросудинах. Різноманітні аспекти NO як внутрішньоклітинного та міжклітинного месенджера, що передає інформацію, пов'язану з його просторовою та часовою динамікою концентрації, передбачають не лише обговорення його реакцій та потенційних мішеней у визначеному біологічному середовищі, але й регуляцію його синтезу родиною синтаз оксиду азоту. Нещодавно значну увагу привернув альтернативний NOS-незалежний шлях утворення NO — нітрат → нітрид → NO, який відкриває нові перспективи для розуміння біології оксиду азоту в мозку та підкреслює важливість локальних концентрацій стабільних метаболітів NO_x [7].

Дослідження на тваринах і людях показали, що NO є критично важливим гравцем у метаболізмі глюкози. Синтез NO з L-аргінину нижчий у пацієнтів з ЦД 2 типу, а біодоступність NO, що походить від eNOS, нижча. NO в нервовій системі відіграє роль у нейроваскулярному зв'язку, гіпоталамічній регуляції сприйняття глюкози та енергетичному гомеостазі, впливаючи на утилізацію глюкози [8].

Численні епідеміологічні та доклінічні дослідження встановили сильну кореляцію між діабетом та когнітивними порушеннями. У зв'язку із цим ЦД 2 типу зараз визнаний беззаперечним фактором ризику різних форм деменції [9].

Не менш значущі зв'язки порушень в системі монооксиду азоту із ускладненнями при ЦД 1 типу. Так, діабетична периферична нейропатія (ДПН) є одним із найпоширеніших довгострокових ускладнень ЦД1 та ЦД2 і характеризується структурними (мікроангіопатія, аксональна атрофія, порушення мієлінізації та порушення вза-

ємодії між клітинами Шванна та аксонами) та функціональними (порушення аксонального транспорту, сенсорні та рухові розлади) змінами в нейронах. Було встановлено, що при ЦД NO сприяє розвитку та прогресуванню ДПН, оскільки він відіграє певну роль у перфузії та електрофізіологічних функціях нейронів. Під час розвитку ДПН відбуваються специфічні для ізоформ зміни експресії та активності NO-синтази. Нейронна NOS (nNOS) зазвичай демонструє послідовне зниження регуляції, особливо в моделях ЦД2, тоді як індукована NOS (iNOS) має тенденцію до підвищення регуляції в моделі ЦД1 [10].

Виходячи з приведених фактів, доцільно дослідити стан кінцевих метаболітів системи NO у плазмі крові та гомогенатах мозку щурів у моделях ЦД 1 та 2 типів, вимірюючи вміст як нітридів (NO_x) так і нітротирозину.

Враховуючи зазначене вище, **метою** дослідження було визначення специфіки змін вмісту стабільних метаболітів нітрогену (NO_x та нітротирозину) в плазмі крові та гомогенатах мозку при експериментальних моделях цукрового діабету 1 та 2 типів у статевозрілих щурів-самців лінії Wistar.

Матеріали та методи

Експериментальну частину дослідження було проведено на базі Навчально-наукового медико-лабораторного центру з віварієм ЗДМФУ в суворій відповідності з національними «Спільними етичними принципами експериментів на тваринах» (Україна, 2001), погодженими з положенням Ради 2010 / 63EU Європейського парламенту і Ради від 22 вересня 2010 року по захисту тварин, які використовуються в наукових цілях, (Council Directive 2010 / 63EU of the European Parliament and of the Council of 22 September 2010 on the protection of animals used for scientific purposes) на 30 статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar віком 8-10 місяців із початковою масою тіла 220-260 г. Щури були розподілені на 3 експериментальні групи по 10 тварин у кожній.

Комісія з питань біоетики Запорізького державного медичного університету МОЗ України не виявила порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи та затвердила етичність методології експерименту (протокол №9 від 12 жовтня 2024 року).

План експерименту складався із комплексу паралельних біохімічних (рівень глюкози, концентрацію NO_x), імуноферментних (вміст нітротирозину) та статистичних методів, і включав на початку формування груп зважування тварин, вимірювання у них рівня глюкози натще, моделювання цукрового діабету відповідного типу (1 або 2 типу).

Для відтворення цукрового діабету 1-го типу 10-и тваринам одноразово внутрішньоочеревинно вводили стрептозотозин (СТЦ, Sigma) у дозі 45 мг/кг. Препарат готували *ex tempore* на 50 мМ натрій-цитратному буфері (pH 4,5), після чого

щурам забезпечували вільний доступ до розчину глюкози. Моделювання ЦД2 відбувалося у два етапи: спочатку протягом 8 тижнів 10 щурів утримували на високожировій дієті (40% жирів, 30 г корму на добу), а згодом одноразово вводили СТЦ у нижчій дозі — 30 мг/кг. Контрольна група з 10-и щурів отримувала еквівалентний об'єм цитратного буфера. До подальших досліджень залучали лише тих щурів, чий рівень глікемії через два тижні після ін'єкції СТЦ перевищував 15 ммоль/л.

На 21-у добу після моделювання ЦД щурів виводили з експерименту під анестезією тіопенталом натрію (120 мг/кг, внутрішньочеревно). негайно після цього проводили відбір плазми та вилучення головного мозку.

Навіску тканини мозку (100 мг, зона гіпоталамусу) промивали фізрозчином та гомогенізували при +4 °C у буфері (сахароза, Tris-HCl, EDTA; pH 7,4). Для отримання цитозольної фракції застосовували двоступеневе диференційне центрифугування: 1-е центрифугування для видалення клітинного детриту (Errendorf 5804 R, Німеччина) на 1000×g (7 хв); 2-е - для осадження органел та отримання супернатанту (Sigma 3-30K, Німеччина) при 17000×g (20 хв).

Біохімічний аналіз вмісту стабільних метаболітів NO в плазмі крові та гомогенатах мозку визначали за методом Гріса. Оптичну густину заміряли на спектрофотометрі Libra S32 (США) при 540 нм. Розрахунок проводили за калібрувальною кривою (NaNO₃, 0-50 мкМ/л) з наступним перерахунком у мкМ/г білка. Загальний бі-

лок визначали біуретовим методом за абсорбції при 546 нм (Libra S32).

Рівень 3-нітротирозину в цитозольній фракції гомогенатів мозку та плазмі крові визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу (ELISA) з використанням комерційного набору (Sigma-Aldrich, США) згідно з інструкцією виробника з наступним перерахунком у нг/г білка.

Математична обробка результатів дослідження була виконана з використанням пакета прикладних програм Statistica (ліцензійний №JPZ804I382130ARCN10-J). На першому етапі проводили перевірку гіпотези про нормальність розподілу вибірок за допомогою тесту Шапіро-Вілка та гіпотези про однорідність дисперсій за допомогою тесту Брауна-Форсайта. За дотримання відповідних умов для порівняння середніх значень використовували параметричний метод ANOVA та post-hoc тест Тьюкі. При неоднорідності дисперсій використовували метод ANOVA Уелча та post-hoc попарно t-тест Уелча з поправкою Бонферроні. Дані виражали як середнє значення (M) та стандартну помилку середнього (m). Різницю між показниками вважали достовірною при двосторонньому рівні значущості менше 5% (p < 0,05).

Результати

Було виявлено, що хронічна гіперглікемія, яка формується при цукровому діабеті, сприяє системним та локальним змінам в системі монооксиду азоту (табл. 1).

Табл. 1
Концентрації стабільних метаболітів монооксиду азоту та нітротирозину в плазмі крові та гомогенатах мозку щурів експериментальних груп (M±m).

Експериментальні групи	Плазма крові		Гомогенат головного мозку	
	NO _x , мкМ/г білка	3-Нітротирозин, нг/г білка	NO _x , мкМ/г білка	3-Нітротирозин, нг/г білка
Контроль, n=10	0,02±0,001	0,06±0,008	0,061±0,04	0,88±0,06
ЦД1, n=10	0,11±0,01 ^{1,2}	0,19±0,02 ^{1,2}	0,74±0,07 ²	1,48±0,11 ¹
ЦД2, n=10	0,07±0,001 ¹	0,15±0,01 ¹	1,31±0,12 ¹	1,52±0,16 ¹

Примітка 1. (1) - вірогідна різниця показників груп ЦД1 та ЦД2 (p_{st}<0,05) по відношенню до групи контролю.

Примітка 2. (2) - вірогідна різниця показників групи ЦД1 (p_{st}<0,05) по відношенню до групи ЦД2.

Обговорення

Проведене дослідження виявило цілу низку важливих закономірностей специфіки змін стабільних метаболітів монооксиду азоту при різних типах експериментального цукрового діабету. Так було встановлено, що при обох типах ЦД порівняно з контролем у плазмі крові спостерігається значне зростання маркерів оксиду азоту. Найвищий рівень нітритів було зафіксовано при ЦД1 із зростанням у 5,5 рази відносно контролю, що необхідно розглядати як гостру системну запальну відповідь та активацію iNOS внаслідок вираженої гіперглікемії. При ЦД2 рівень NO_x був достовірно нижчий, ніж при ЦД1, що може вказувати на інший темп розвитку ендотеліальної дисфункції. У нещодавньому дослідженні групи науковців було показано, що при ЦД 1 типу спостерігається негативний зв'язок між рівнем пошкодження ДНК та концентрацією нітритів у си-

роватці крові [11].

Зростання рівня 3-нітротирозину в плазмі щурів з експериментальним ЦД у 3,1 рази при ЦД1 та у 2,5 рази при ЦД2 підтверджує, що надлишковий NO не просто накопичується, а вступає в реакцію з радикалами, утворюючи пероксинітрит, який пошкоджує білки крові. Сьогодні визначення рівня нітротирозину в багатьох наукових дослідженнях патогенезу ЦД стає своєрідним «золотим стандартом» підтвердження прогресуючого нітрозативного стресу. Більшість науковців розглядають збільшення його рівня в тому числі і в якості прогностичного маркера ускладнень [12].

Аналіз показників кінцевих метаболітів NO на локальному рівні в гомогенатах мозку показав варту уваги та клінічно значущу динаміку. Було виявлене критичне зростання NO_x при ЦД2, концентрація яких ставала у 1,7 разів вище, ніж при

ЦД1, і у 21 раз вище, ніж у контролі. Можна припустити, що встановлений факт вказує на те, що поєднання інсулінорезистентності та високожирової дієти, яка була використана при експериментальному моделюванні ЦД2, спричиняє значно потужнішу продукцію NO саме в нервовій тканині, ніж при класичному інсулінодефіциті [12].

Необхідно відзначити виявлене нітрозативне пошкодження білків мозку: при обох типах діабету його рівень зростає майже вдвічі. Синхронне підвищення рівнів NOx та 3-нітротирозину в гомогенатах мозку свідчить про виснаження антиоксидантного захисту та активне формування пероксинітриду. Виявлена закономірність може свідчити про інтенсивну нітрацію тирозинових залишків церебральних білків, що веде до їх структурної деградації та втрати функцій.

Висновки

Експериментальний цукровий діабет обох типів супроводжується патологічним зростанням продукції оксиду азоту, що має як системний характер (у плазмі), так і локальний (у тканинах головного мозку). ЦД 2 типу характеризується більш агресивним накопиченням метаболітів NO у головному мозку порівняно з ЦД1. Біохімічний маркер 3-нітротирозин можна вважати надійним показником тяжкості нейродегенеративних змін при діабеті.

Перспективи подальших досліджень

можуть полягати у вивченні морфоденситометричних параметрів нейронів «харчового центру» гіпоталамусу вентромедіального ядра та латерального гіпоталамусу при експериментальному цукровому діабеті 1 та 2 типів.

ORCID авторів

Крашевський А.В. – 0000-0001-5998-7151

Ганчева О.В. – 0000-0001-7339-7078

Особистий внесок авторів

Крашевський А.В.: в) надання матеріалів для дослідження, г) збір та узагальнення даних, е) написання рукопису. Ганчева О.В.: а) концепція та дизайн, б) адміністративна підтримка, д) аналіз та інтерпретація результатів, е) написання рукопису, ж) редагування рукопису, з) остаточне затвердження рукопису.

Summary

SPECIFICITY OF CHANGES IN THE CONTENT OF STABLE NITRIC OXIDE METABOLITES IN EXPERIMENTAL MODELS OF DIABETES MELLITUS

Krashevskiy A.V., Hancheva O.V.

Keywords: nitric oxide system, stable nitric oxide metabolites, NO_x, nitrotyrosine, plasma, brain, type 1 and type 2 experimental diabetes mellitus, male Wistar rats.

Diabetes mellitus is one of the major medical and social challenges of the 21st century, characterized by its increasing prevalence, high incidence of complications, and substantial burden on healthcare systems. The nitric oxide system has been implicated in the pathogenesis of diabetes mellitus, both through impairment of its physiological functions and through excessive tissue damage caused by toxic end metabolites.

Objective. To determine the specific patterns of changes in the levels of stable nitric oxide metabolites (NO_x and nitrotyrosine) in blood plasma and brain homogenates in experimental models of type 1 and type 2 diabetes mellitus in adult male Wistar rats.

Конфлікт інтересів

Відсутній.

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

References

1. Genitsaridi I, Salpea P, Salim A, Sajjadi SF, Tomic D, James S, et al. 11th edition of the IDF Diabetes Atlas: global, regional, and national diabetes prevalence estimates for 2024 and projections for 2050. *The Lancet Diabetes & Endocrinology* [Internet]. 2025 Dec 16;14(2):149–56. Available from: [https://doi.org/10.1016/s2213-8587\(25\)00299-2](https://doi.org/10.1016/s2213-8587(25)00299-2)
2. Magliano DJ, Boyko EJ, Committee DA 11th ES. 3. The global picture of diabetes [Internet]. *Diabetes Atlas - NCBI Bookshelf*. 2025. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK618744/>
3. Sacks DB, Arnold M, Bakris GL, Bruns DE, Horvath AR, Lernmark A, et al. Guidelines and recommendations for laboratory analysis in the diagnosis and management of diabetes mellitus. *Diabetes Care* [Internet]. 2023 Jul 20;46(10):e151–99. Available from: <https://doi.org/10.2337/dci23-0036>
4. Bajaj M, McCoy RG, Balapattabi K, Bannuru RR, Bellini NJ, Bennett AK, et al. 2. Diagnosis and Classification of diabetes: Standards of Care in Diabetes—2026. *Diabetes Care* [Internet]. 2025 Dec 8;49(Supplement 1):S27–49. Available from: <https://doi.org/10.2337/dc26-s002>
5. Lundberg JO, Weitzberg E. Nitric oxide signaling in health and disease. *Cell* [Internet]. 2022 Aug 1;185(16):2853–78. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2022.06.010>
6. Islam K, Islam R, Nguyen I, Malik H, Pirzadah H, Shrestha B, et al. Diabetes mellitus and associated vascular disease: pathogenesis, complications, and evolving treatments. *Advances in Therapy* [Internet]. 2025 Apr 19;42(6):2659–78. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12325-025-03185-9>
7. Laranjinha J, Nunes C, Ledo A, Lourenço C, Rocha B, Barbosa RM. The peculiar facets of nitric oxide as a cellular messenger: from Disease-Associated signaling to the regulation of brain bioenergetics and neurovascular coupling. *Neurochemical Research* [Internet]. 2020 Mar 19;46(1):64–76. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11064-020-03015-0>
8. Ghasemi A, Jeddi S, Kashfi K. Brain glucose metabolism: Role of nitric oxide. *Biochemical Pharmacology* [Internet]. 2024 Dec 19;232:116728. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2024.116728>
9. Gonçalves JS, Seica RM, Laranjinha J, Lourenço CF. Impairment of neurovascular coupling in the hippocampus due to decreased nitric oxide bioavailability supports early cognitive dysfunction in type 2 diabetic rats. *Free Radical Biology and Medicine* [Internet]. 2022 Nov 1;193(Pt 2):669–75. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.freeradbiomed.2022.11.009>
10. Jahn LA, Logan B, Love KM, Horton WB, Eichner NZ, Hartline LM, et al. Nitric oxide-dependent micro- and macrovascular dysfunction occurs early in adolescents with type 1 diabetes. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism* [Internet]. 2021 Dec 13;322(2):E101–8. Available from: <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00267.2021>
11. Rostoka E, Salna I, Dekante A, Pahirko L, Borisovs V, Celma L, et al. DNA damage in leukocytes and serum nitrite concentration are negatively associated in type 1 diabetes. *Mutagenesis* [Internet]. 2021 May 1;36(3):213–22. Available from: <https://doi.org/10.1093/mutage/geab015>
12. Jakubiak GK, Ciešlar G, Stanek A. Nitrotyrosine, Nitrated Lipoproteins, and Cardiovascular Dysfunction in Patients with Type 2 Diabetes: What Do We Know and What Remains to Be Explained? *Antioxidants* [Internet]. 2022 Apr 27;11(5):856. Available from: <https://doi.org/10.3390/antiox11050856>

Materials and methods. The experimental part of the study was conducted on 30 mature male Wistar rats, divided into 3 experimental groups of 10 animals each (control group, group with a model of type 1 diabetes mellitus and group with a model of type 2 diabetes mellitus). Total protein was determined using the biuret method. Biochemical analysis of the content of stable NO metabolites in blood plasma and brain homogenates was performed using the Griess method, followed by conversion to $\mu\text{M/g}$ protein. The level of 3-nitrotyrosine in the cytosolic fraction of brain homogenates and blood plasma was assessed using the solid-phase immunoassay method, followed by conversion to ng/g protein. Statistical processing of the study results was performed using the Statistica application software package (descriptive statistics, Shapiro-Wilk test, Brown-Forsythe test, ANOVA, Welch's ANOVA, Tukey test, Welch's t-test with Bonferroni adjustment, $p < 0.05$).

Results. The study revealed several important patterns in the specificity of changes in stable nitric oxide metabolites across different types of experimental diabetes mellitus. The highest level of nitrites was recorded in type 1 diabetes mellitus, with an increase of 5.5 times compared to the control. In type 2 diabetes mellitus, the level of NO_x was significantly lower than in type 1 diabetes mellitus. The level of 3-nitrotyrosine in the plasma of rats increased by 3.1 times in type 1 diabetes mellitus and by 2.5 times in type 2 diabetes mellitus. Analysis of the indicators of final NO metabolites in brain homogenates revealed an increase in NO_x in type 2 diabetes mellitus, 1.7 times higher than in type 1 diabetes mellitus and 21 times higher than in the control. The level of 3-nitrotyrosine in rat brain homogenates increased approximately 1.7-fold in both types of diabetes.

Conclusions. Experimental diabetes mellitus of both types is accompanied by a pathological increase in nitric oxide production, which has both systemic (in plasma) and local (in brain tissues) nature. Type 2 diabetes mellitus is characterised by a more aggressive accumulation of NO metabolites in the brain compared to type 1 diabetes mellitus. The biochemical marker 3-nitrotyrosine can be considered a reliable indicator of the severity of neurodegenerative changes in diabetes.