

Temirova Olena Anatoliivna*assistant of the Department of Clinical Pharmacology
and Clinical Pharmacy
Bogomolets National Medical University
Kyiv, Ukraine***Khaitovych Mykola Valentinovich***Doctor of Medical Sciences Professor
Head of the Department of Clinical Pharmacology
and Clinical Pharmacy
Bogomolets National Medical University
Kyiv, Ukraine*

STUDY THE EFFECTS OF N-ACETYLSTYSTINE, MELATONIN AND THEIR COMBINATIONS ON THE FUNCTIONAL STATE OF THE CENTRAL NERVOUS SYSTEM IN RATS WITH STREPTOZOTOCIN-INDUCED DIABETES TYPE 1

Темірова Олена Анатоліївна*асистент кафедри клінічної фармакології
та клінічної фармації
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Київ, Україна***Хайтович Микола Валентинович***доктор медичних наук, професор
завідувач кафедри клінічної фармакології
та клінічної фармації
Національного медичного університету імені О.О. Богомольця
Київ, Україна*

ВИВЧЕННЯ ВПЛИВУ N-АЦЕТИЛЦИСТЕЇНУ, МЕЛАТОНІНУ ТА ЇХ ПОСДНАННЯ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ЦЕНТРАЛЬНОЇ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ У ЩУРІВ ЗІ СТРЕПТОЗОТОЦИНОВИМ ЦУКРОВИМ ДІАБЕТОМ 1 ТИПУ

Summary. Rats with induced diabetes mellitus type 1 (DM1) received N-acetylcysteine (NAC, 1500 mg/kg), melatonin (Mel, 10 mg/kg), and their combination for 5 weeks starting from the 15th day after the control pathology was reproduced. The "open field" test and "dark-light camera" was used to study the functional state of the central nervous system of experimental animals.

The uses of NAC, Mel and their combination contributed to the increase in horizontal (by 1.2-1.9 times, $p < 0.05$) and vertical (by 1.4-1.7 times, $p < 0.05$) activity of rats with DM1 in the «open field» test. While in animals receiving NAC and NAC + Mel, the number of urination acts were decreased by 2.9 and 3.3 times, respectively ($p < 0.05$). There were increased of stay time in the "light" part of the plant by 2.4-2.9 times ($p < 0.05$), the number of views from the «dark» part increased by 2.2-3.0 times ($p < 0.05$), vertical activity increased by 3.6-5.5 times ($p < 0.05$) of pharmacological correction animals groups in the "dark-light camera".

The obtained results indicate that the behavior of rats with streptozotocin DM1 was improved by induction of the investigational drugs, which may indicate about normalization of the functional state of the central nervous system.

Анотація. Щури з індукованим цукровим діабетом 1 типу (ЦД1) отримували N-ацетилцистеїн (НАЦц, 1500 мг/кг), мелатонін (Мел, 10 мг/кг) та їх комбінацію протягом 5 тижнів, починаючи з 15 доби після відтворення контрольної патології. Для оцінки функціонального стану центральної нервової системи дослідних тварин використано методику «відкритого поля» та «темно-світлої камери».

Застосування НАЦц, Мел та їх комбінації сприяло зростанню горизонтальної (в 1,2-1,9 рази, $p < 0,05$) та вертикальної (в 1,4-1,7 рази, $p < 0,05$) активності щурів з ЦД1 в тесті «відкритого поля». Тоді як в тварин які отримували НАЦц та НАЦц+Мел, кількість актів урінації зменшилася в 2,9 та 3,3 рази ($p < 0,05$). В тесті «темно-світлої камери» час перебування тварин, груп фармакологічної корекції, в «світлій» частині установки зріс в 2,4-2,9 рази ($p < 0,05$), кількість виглядань з «темного» відсіку збільшилася в 2,2-3,0 рази ($p < 0,05$), вертикальна активність в 3,6-5,5 рази ($p < 0,05$). Отримані результати вказують на покращення поведінки щурів зі стрептозотоциновим ЦД1, при застосуванні досліджуваних лікарських засобів, що може свідчити нормалізацію функціонального стану центральної нервової системи.

Key words: *diabetes mellitus type 1, brain, N-acetylcysteine, melatonin, "open field", "dark-light camera".*

Ключові слова: *цукровий діабет 1 типу, головний мозок, N-ацетилцистеїн, мелатонін, «відкрите поле», «темно-світла камера».*

Постановка проблеми. Цукровий діабет (ЦД) є важливою проблемою сьогодення, вивченням якої займаються спеціалісти різних галузей. ЦД, як хронічне захворювання, впливає на якість життя. Зокрема, головним фактором, який визначає якість життя пацієнтів з ЦД, є ступінь враження нервової системи (розвиток діабетичної нейропатії) [1]. Діабетична нейропатія (ДН) - загальний симптомокомплекс, який характеризує ураження різних відділів нервової системи при ЦД за відсутності інших причин його розвитку [2]. ДН розвивається в наслідок поширеного враження нейронів та їх відростків, як периферичної так і центральної нервової системи (ЦНС) [1]. Патологія периферичної нервової системи при ЦД досить добре вивчена, але при цьому стан ЦНС часто знаходиться поза увагою дослідників і потребує подальшого вивчення. Однак, одним з найпоширеніших та серйозних ускладнень ЦД є саме дисфункція головного мозку, пов'язана з розвитком когнітивного дефіциту, яку прийнято позначати як діабетична енцефалопатія (ДЕ). При ЦД 1 типу (ЦД1) ДЕ має первинний характер і пов'язана з порушенням дії інсуліну та гіперглікемією, тоді як при ЦД2 в значній мірі ДЕ є наслідком судинних ускладнень [3].

Порушення когнітивної сфери є найбільш раннім, чітким та обов'язковим критерієм енцефалопатії [4]. Повідомляється про розвиток когнітивного дефіциту вже на ранніх стадіях ЦД1 [5]. У пацієнтів з ЦД1 когнітивна дисфункція має широкий діапазон – від легких когнітивних порушень до розвитку деменції [6]. Когнітивні порушення знижують здатність пацієнтів до адекватного контролю глікемії та збільшують ризик типових ускладнень [7]. В клінічному дослідженні, в якому було задіяно 56 пацієнтів з ЦД1, було виявлено зниження семантичної вербальної швидкості, візуальної пам'яті, уваги, швидкості опрацювання матеріалу порівняно зі здоровими добровольцями (n=36) [8]. В окремих дослідженнях встановлено зв'язок між зниженням швидкості психомоторних реакцій та епізодами гіпоглікемії в дорослих пацієнтів з ЦД1 [9]. Гострота проблеми обумовлена зниженням когнітивних функцій в дітей раннього віку з ЦД1 [10]. Так, у дітей відмічається зниження швидкості обробки інформації, пам'яті, словникового запасу та загального інтелекту на початкових етапах ЦД1 [11]. Автори зазначають, що діти, яким ЦД1 було діагностовано у віці до 7 років, мають більший ризик розвитку серйозних когнітивних дисфункцій [12].

На сьогодні, відсутні лікарські засоби для попередження та лікування когнітивних розладів в пацієнтів з ЦД [11]. В експериментальних роботах та клінічних дослідженнях вивчається протективна роль антиоксидантних речовин природного та синтетичного походження [13-16]. Тому *метою дослідження* було вивчення впливу лікарських засобів, які володіють антиоксидантними властивостями, а саме N-ацетилцистеїну,

мелатоніну, та їх комбінації, на функціональний стан головного мозку щурів з експериментальним ЦД1.

Об'єкти і методика. Дослідження проводили на 50 статевозрілих щурах-самцях лінії Wistar масою 200-260 г. Тварин вирощували і утримували на звичайному збалансованому харчовому раціоні та вільному доступі до води в умовах віварію Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Усі маніпуляції були проведені відповідно до Закону України № 3447-IV «Про захист тварин від жорстокого поводження» [17] та згідно з «Директивою Європейського Союзу 2010/10/63 ЕУ про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [18]. Дотримання біоетичних норм засвідчено експертним висновком Комісії з питань етики НМУ імені О.О. Богомольця (протоколи № 99 від 28 грудня 2016 р.; № 119 від 22 лютого 2019 р.).

Тваринам моделювали ЦД1 шляхом введенням стрептозоточину (STZ) (Sigma, США) у дозі 50 мг/кг [19]. Дослідні щури були розподілені на 5 груп: ІК (інтактний контроль, група інтактних щурів, які отримували 0,9% фізіологічний розчин); КП (контрольна патологія, група тварин зі стрептозоточинним ЦД1, які отримували 0,9% фізіологічний розчин); НАцц (група щурів з індукованим ЦД1, які отримували N-ацетилцистеїн у дозі 1500 мг/кг); Мел (група щурів з індукованим ЦД1, які отримували мелатонін у дозі 10 мг/кг); НАцц+Мел (група щурів з індукованим ЦД1, які отримували N-ацетилцистеїн у дозі 1500 мг/кг та мелатонін у дозі 10 мг/кг). Лікарські засоби вводили внутрішньошлунково протягом 5 тижнів, починаючи з 15 доби після відтворення контрольної патології.

Для дослідження впливу N-ацетилцистеїну, мелатоніну та їх комбінації на функціональний стан ЦНС у щурів було використано методику «відкритого поля» та «темна-світлої камера» [20, 21]. Тестування починалося в один і той же час доби, за однакових умов освітлення і температури, за відсутності сторонніх запахів і шуму. Для уникнення впливу присутності експериментатора на поведінку тварин проводилася відеозйомка за допомогою відеокамери, вмонтованої на висоті 50 см. Після тестування кожної тварини установки протирали вологою губкою.

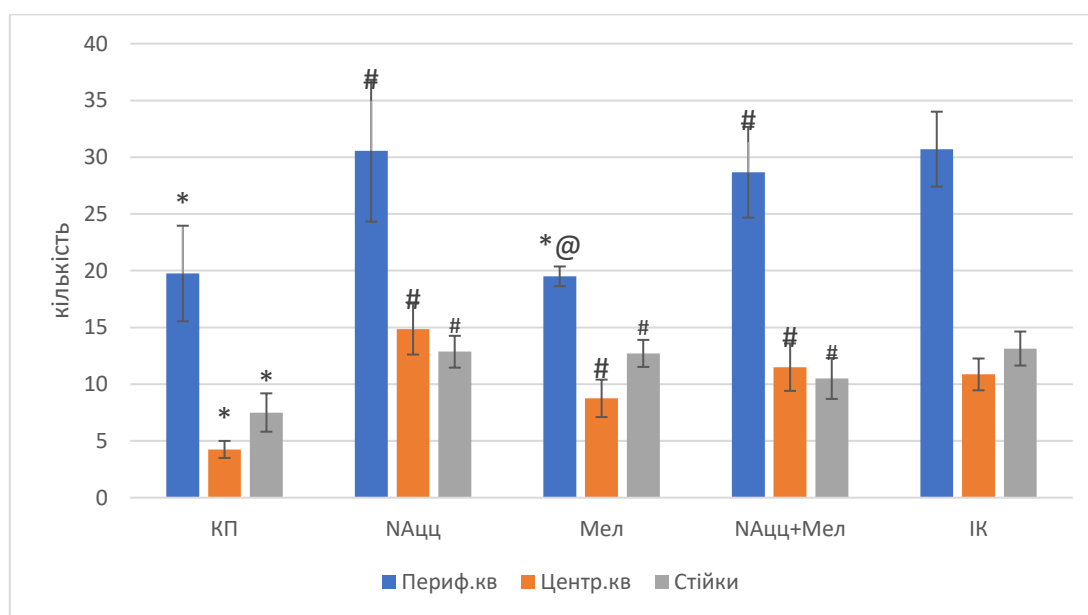
Методика «відкрите поле» певним чином відображає модуляцію функціональної активності мозку. За допомогою «відкритого поля» вивчали як вплинуло застосування N-ацетилцистеїну, мелатоніну та їх комбінації на рівень тривожності та дослідної активності щурів з експериментальним ЦД1. Для проведення цього тесту була використана прямокутна камера 40х40 см з пластиковими стінками висотою 30 см. Підлогою слугував лист білого пластику, з нанесеною чорною фарбою решіткою, що ділить поле на 36 рівних квадратів. Зовнішніми вважалися 20 квадратів, які прилягають до стінок поля. Відповідно,

внутрішніми – 16 квадратів, які не прилягають до стінок. Тварину саджали в центр камери та реєстрували її поведінку протягом 3хв. У тесті визначали такі показники: горизонтальна активність, вертикальна активність, грумінг, дефекація, урінація. Горизонтальну активність оцінювали за кількістю квадратів, які перетнула тварина усіма кінцівками. При цьому горизонтальну активність поділяли на зовнішню (перетини квадратів які прилягають до стінок) та внутрішню (перетин центральних квадратів).

Установка «темна-світла камера» являла собою камеру, що складалася з двох рівних відсіків – темного та світлого, розмірами 40х40х40 см. Відсіки сполучні між собою отвором (10х5 см) в перегородці. Зверху темний відсік мав непрозору стелю, тоді як світлий – прозору, для спостереження за твариною та відеофіксації її поведінки. Модель створює конфліктну ситуацію для тварини, яка має схильність досліджувати невідомий простір, але спочатку хоче уникнути невідомого (неофобія) [22]. Поведінка щура в даному тесті являє собою інтегральний результат мотивацій: орієнтовно-дослідницької діяльності та норкового рефлексу (рефлекс переваги темряви). Під час тестування дослідних щурів поміщали до темної частини установки та фіксували їх поведінку протягом 3 хв. Замірювали час за який тварина заходила до світлої частини установки, кількість виглядань та виходів з нірки, час проведений в різних відділах установки. Виглядування з нірки рахували коли ніс, голова чи передня частина тіла тварини виднілася в отворі, а виходом - переміщення всіх чотирьох кінцівок тварини у відповідну частину камери. Вважається, що проміжок часу, проведеного в темному відсіку, корелює з рівнем тривожності, тоді як кількість виходів, виглядувань та час проведений в світлому відсіку – показники дослідної активності [20-22].

Експериментальні дані оброблено методом варіаційної статистики за допомогою програм «Medstat» та «IBM SPSS Statistics Base version 22.0». Для з'ясування міжгрупових відмінностей у випадку нормального розподілу вибірових даних використовували t-критерій Ст'юдента (для попарних порівнянь) або однофакторний дисперсійний аналіз ANOVA за критерієм Шеффе та Даннета. За відсутності нормального розподілу використовували U – критерій Манна – Вітні. Відмінності вважали достовірними при $P < 0,05$. Точкову оцінку результатів представляли у вигляді середніх значень та стандартної похибки середнього ($M \pm m$) [23].

Результати. Через 3 тижні, після моделювання стрептотозоцинового ЦД1, виявлено відмінності в поведінці дослідних щурів в тесті «відкритого поля» які зростали до 7 тижня. Так, на 7 тижні, в групі щурів КП число перетину периферичних квадратів зменшилося на 35,60%, центральних – 60,00%, а вертикальних стійок на 42,90% порівняно з групою ІК ($p < 0,05$) (рис.1а) Вегетативні зміни супроводжувалися зростанням числа актів урінації ($1,67 \pm 0,21$ проти $0,43 \pm 0,29$ в контролі, $p < 0,05$) та дефекації ($1,43 \pm 0,26$ проти $0,33 \pm 0,21$, $p < 0,05$). Введення НАцц, щурам зі стрептотозоциновим ЦД1, на п'ятому тижні фармакотерапії (рис.1а) супроводжувалося зростанням горизонтальної та вертикальної активності ($p < 0,05$), зменшенням числа актів урінації та дефекації ($p < 0,05$). Протективна дія Мел сприяла збільшенню активності тварин за рахунок перетину центральних квадратів та збільшенню вертикальних стійок ($p < 0,05$). Фармакотерапія Mel також асоціювалася зі зменшенням числа актів урінації ($p < 0,05$) в щурів з ЦД 1 в тесті «відкритого поля» (рис.1b).



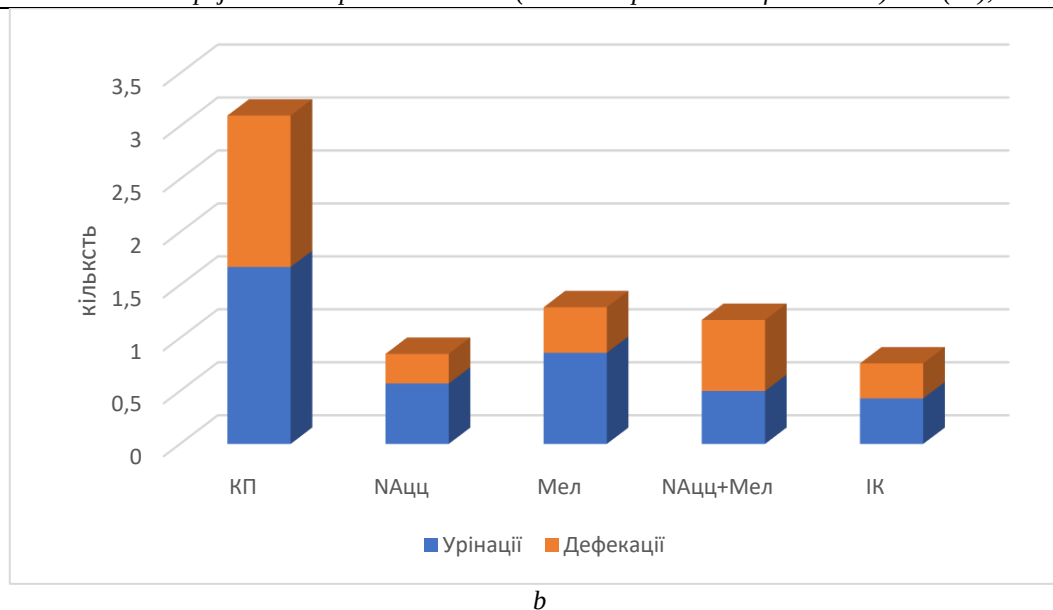


Рис.1 Вплив N-ацетилцистеїну (1500 мг/кг), мелатоніну (10 мг/кг) та їх поєднання (NAцц+Мел) на зміни орієнтовно-дослідницької активності (а) та вегетативної (б) поведінки щурів зі стрептозотоциновим ЦД1 в тесті «відкритого поля» на 7 тижні експерименту.

Примітки:

- 1.* – вірогідні відмінності проти інтактного контролю, $p < 0,05$;
2. # – вірогідні відмінності проти контрольної патології, $p < 0,05$;
3. @ – вірогідні відмінності проти NAцц+Мел, $p < 0,05$.

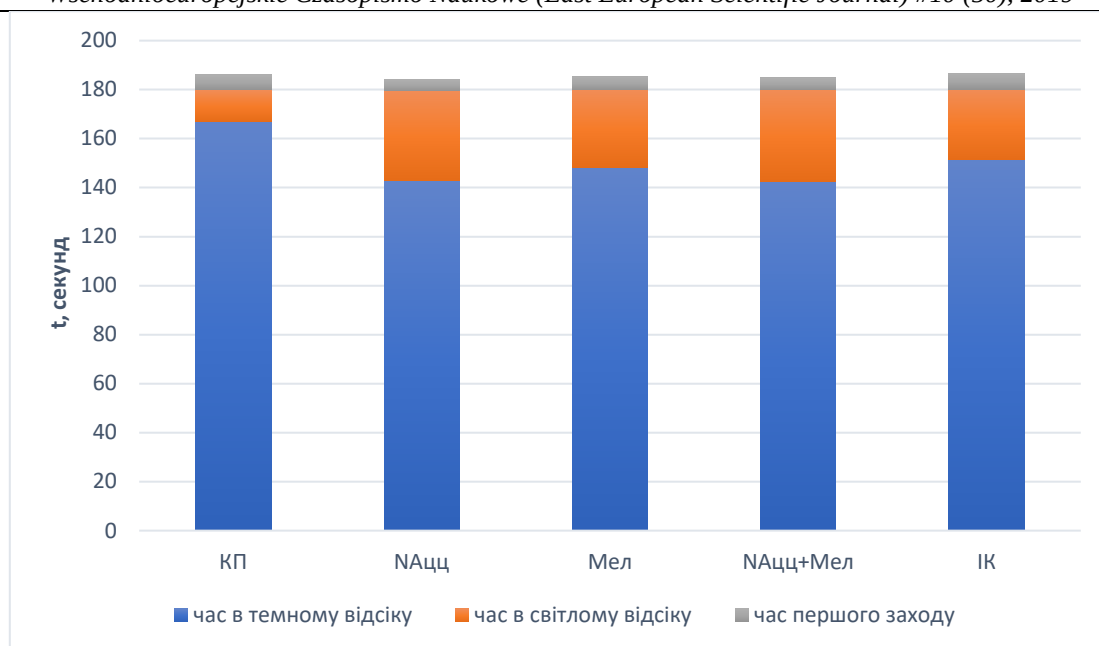
В групі тварин які отримували комбіновану терапію NAцц+Мел відзначено зростання горизонтальної активності (число перетину периферичних квадратів на 31,10%, центральних – 63,00% порівняно з групою КП, ($p < 0,05$) та не спостерігалось достовірних змін вертикальної активності. Окрім того, на 70,00% зменшувалась кількість актів урінації ($p < 0,05$) в тварин з ЦД1, що отримували комплекс ЛЗ. Не виявлено достовірних міжгрупових відмінностей за кількістю та тривалістю актів грумінгу.

Таким чином, зростання перетину периферичних квадратів, при застосуванні NAцц в моно- та комбінації з Мел у щурів зі стрептозотоциновим ЦД1, може свідчити про нормалізацію локомоторної активності. Тоді як достовірне зростання перетину центральних квадратів, у всіх групах фармакологічної корекції, свідчить про зменшення симптомів страху та значне посилення дослідницької діяльності. Застосування NAцц та Мел також супроводжувалося зростанням числа стійок що вказує на зростання пізнавальної активності тварин. Зниження актів урінації та дефекації, при застосуванні дослідних ЛЗ, об'єктивно відбиває зниження емоційної реактивності, оптимізацію емоційного стану й функціонального стану ЦНС щурів у цілому.

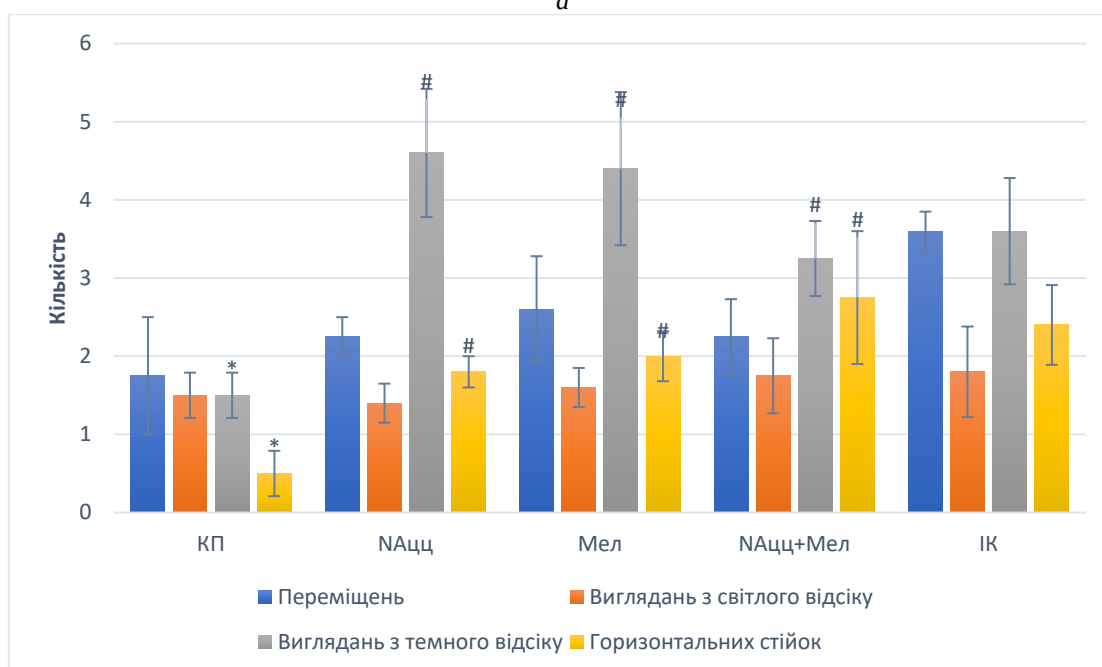
В тесті «темно-світлої камери» реєструвалися зміни поведінки щурів починаючи з 5 тижня

стрептозотоцинового ЦД1. Зокрема, на 7 тижня знайдено суттєві та вірогідні відмінності в часі перебування у відсіках установки (рис.2а). Так, сумарний час проведений в темній частині установки, групою тварин КП становив $167,00 \pm 6,36$ с, тоді як в контролі – $151,40 \pm 2,69$ с ($p < 0,05$). Час перебування в світлій частині установки, в групі тварин КП, на 7 тижні експерименту, зменшувався в 2,2 рази ($13,00 \pm 6,36$ с проти $28,80 \pm 2,63$ с в ІК, $p < 0,05$) що може свідчити про збільшення тривожності в тварин з експериментальним ЦД1. Щодо показників дослідницької активності, то реєструвалося зменшення числа виглядань з темного відсіку установки ($1,50 \pm 0,29$ проти $3,60 \pm 0,68$, $p < 0,05$) та вставань на задні лапи ($0,50 \pm 0,29$ проти $2,40 \pm 0,51$, $p < 0,05$) в порівнянні з ІК.

Всі досліджувані схеми фармакотерапії сприяли зменшенню тривожності та збільшенню пізнавальної активності тварин з ЦД1. Так, зменшувався час перебування в темному та зростав в світлому (в 2,8, 2,4 та 2,9 рази, $p < 0,05$) відсіках камери (рис.2а). Тварини проявляли більшу пізнавальну активність: збільшувалась кількість виглядань з темного відсіку (в групі NAцц до $4,60 \pm 0,82$, Мел – $4,40 \pm 0,98$ та NAцц+ Мел – $3,25 \pm 0,48$ $p < 0,05$), вертикальна активність (в 3,6, 4 та 5,5 рази відповідно, $p < 0,05$) (рис.2б).



a



b

Рис.2 Активність здорових щурів (ІК), щурів з ЦДІ, які отримували фізіологічний розчин (КП), щурів з ЦДІ, які приймали: N- ацетилцистеїн у дозі 1500 мг/кг (НАцц), мелатонін –10 мг/кг (Мел) та комбіновану терапію (НАцц + Мел) на 7 тижні експерименту.

Примітки.* – вірогідні відмінності проти інтактного контролю, $p < 0,05$; # – вірогідні відмінності проти контрольної патології, $p < 0,05$;

Таким чином, в ході проведеного дослідження зафіксовано значні зміни в поведінці щурів зі стрептозотоциновим ЦДІ в тесті «відкритого поля» та «темно-світлої камери» що узгоджується з результатами попередніх досліджень [24]. Застосування N-ацетилцистеїну, мелатоніну та їх поєднання сприяло покращенню поведінки щурів з експериментальним ЦДІ що може свідчити нормалізацію функціонального стану ЦНС.

Іншими дослідниками, М. Costa та співавторами, було виявлено нормалізацію когнітивних функцій мишей на стрептозотоциновій

моделі хвороби Альцгеймера при застосуванні НАцц [25]. Тоді як R. Schneider та співавтори встановили протективний вплив НАцц (в дозі 60 та 90 мг/кг) на поведінку щурів з алкогольною інтоксикацією в тесті «відкритого поля» [26]. В експериментальних дослідженнях також встановлено здатність Мел знижувати депресивну поведінку та тривожність при моделюванні хвороби Альцгеймера у щурів [27, 28]. Повідомляється про анксиолітичні та антистресорні властивості Мел в тесті «відкритого поля» в умовах самоподразнення вентролатеральних і

амбівалентних зон вентромедіального гіпоталамуса старих щурів [29]. Таким чином, результати даних досліджень підтверджують здатність N-ацетилцистеїну та мелатоніну виявляти нормалізуючий вплив на функціональний стан ЦНС.

Висновки.

1. Виявлено, що у щурів зі стрептозотоциновим ЦДІ, показники орієнтовно-дослідницької діяльності на 7 тижні експерименту змінювалися за рахунок зменшення як горизонтальної так і вертикальної активності в 1,7 рази ($p < 0,05$) в тесті «відкритого поля», тоді як в тесті «темно-світлої камери», вертикальна активність тварин зменшилася в 4,8 рази ($p < 0,05$). Індукція стрептозотоцинового ЦДІ також супроводжувалася зростанням тривожності, про що свідчить зменшення часу перебування тварин в «світлій» частині установки «темно-світлої камери» в 2,2 рази та зменшення числа виглядань 2,4 рази ($p < 0,05$). Вегетативні зміни супроводжувалися зростанням числа актів урінації в 3,8 рази та дефекації в 4,3 рази ($p < 0,05$).

2. Відмічено, що введення НАцц в дозі 1500 мг/кг, Мел – в дозі 10 мг/кг та комбінації препаратів, сприяло збільшенню орієнтовно-дослідницької активності та зменшенню тривожності. Так, в тварини які отримували фармакотерапію, зростала горизонтальна (в 1,2-1,9 рази, $p < 0,05$) та вертикальна (в 1,4-1,7 рази, $p < 0,05$) активність в тесті «відкритого поля». В щурів зі стрептозотоциновим ЦДІ, яким вводили НАцц та НАцц+Мел, кількість актів урінації зменшилася в 2,9 та 3,3 рази ($p < 0,05$). В тесті «темно-світлої камери» час перебування тварин з груп фармакологічної корекції в «світлій» частині установки зріс в 2,4-2,9 рази ($p < 0,05$), кількість виглядань з темного відсіку збільшилася в 2,2-3,0 рази ($p < 0,05$), вертикальна активність - в 3,6-5,5 рази ($p < 0,05$).

3. Отримані результати вказують на покращення поведінки щурів зі стрептозотоциновим ЦДІ при застосуванні досліджуваних лікарських засобів, що може свідчити про нормалізацію функціонального стану ЦНС.

Література

1. Марин С.П. Неврологические проявления сахарного диабета. The journal of neuroscience of B. M. Mankovskyi. 2015. Т.3, №1. С.105-109.
2. Morphological and Pathological Characteristics of Brain in Diabetic Encephalopathy / C. Ruia et al. 2018. Journal of Alzheimer's disease. Doi:10.3233/JAD-180314.
3. Мителев Д. А. Новые возможности в терапии цереброваскулярных нарушений у детей и подростков с сахарным диабетом 1 типа. Український журнал дитячої ендокринології. 2015. №3 (4). С.36-41.
4. Пашковський Н.В. Особливості когнітивних функцій у хворих на діабетичну

енцефалопатію залежно від стадії та типу основного захворювання. Медичні перспективи. 2007. Т.12, №3. С.8-12.

5. Mild Cognitive Impairment in Young Type 1 Diabetes Mellitus Patients and Correlation with Diabetes Control, Lipid Profile, and High-sensitivity C-reactive Protein/N. Kumar et al. Indian J Endocrinol Metab. 2018. №22(6). P.780–784.

6. Type 1 diabetes-associated cognitive impairment and diabetic peripheral neuropathy in Chinese adults: results from a prospective cross-sectional study/ Xin Ding et al. BMC Endocrine Disorders. №34.

7. <https://doi.org/10.1186/s12902-019-0359-2>

8. Родинський О. Г., Басиста К. І., Гузь Л. В. Нейрохімічні та поведінкові процеси в геронтогенезі за умов експериментальної гіпергілемії. Медичні перспективи. 2018. Т.18, №2. С.4-13.

9. Statin Use and Cognitive Impairment in Patients With Type 1 Diabetes: An Observational Study / J. M. Moryś. 2016. № 9. doi: 10.1097/WNF.0000000000000158.

10. Impaired cognitive processing speed in type 1 diabetic patients who had severe/recurrent hypoglycaemia / S. Bortolotti et al. 2018. Journal of diabetes and its complications. 2018. №11 (32). doi:10.1016/j.jdiacomp.2018.08.005.

11. Wei L., Huangband E., Gaoc S. Type 1 Diabetes Mellitus and Cognitive Impairments: A Systematic Review. Journal of Alzheimer's disease. 2017. №57. P. 29-36.

12. Diabetes mellitus, cognitive impairment, and Traditional Chinese Medicine / S. W. Seto et al. International Journal of Endocrinology. 2015. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/810439>.

13. Diabetes mellitus and cognitive impairments / E. Saedi et al. World Journal of Diabetes. 2016. Doi:10.4239/wjd.v7.i17.412/.

14. Шахмарданова С. А., Гулевская О. Н., Селецкая В. В., Зеленская А. В., Хананашвили Я. А., Нефедов Д. А., Галенко-Ярошевский П. А. Антиоксиданты: классификация, фармакотерапевтические свойства, использование в практической медицине. Журнал фундаментальной медицины и биологии. 2016. №3. С. 4-15.

15. Ebrahimipour S., Esmaeili A., Beheshti S. Effect of quercetin-conjugated superparamagnetic iron oxide nanoparticles on diabetes-induced learning and memory impairment in rats. Nanomedicine. 2018. Doi: 10.2147/IJN.S177871.

16. Esin R.G., Khairullin I.K., Esin O.R. Cerebral insulin resistance: current concepts of the pathogenesis and possible therapeutic strategies. Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova. 2018. Doi: 10.17116/jnevro20181181192-95.

17. Qiao Z., Chen Y., Zhang Y., Niu Q. Beneficial effects of deep-sea fish oil on diabetic mice neurological injury. Cellular and molecular biology. 2017. Doi: 10.14715/cmb/2017.63.1.9.

18. Про захист тварин від жорстокого поводження [Електронний ресурс]: Постанова Кабінету Міністрів України від 12.02.2006 р. № № 3447-IV. Режим доступу: <http://zakon4.rada.gov.ua/laws/show/3447-15>.
19. European Convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes [Електронний ресурс] – Режим доступу: <http://conventions.coe.int/treaty/en/treaties/html/123.htm>.
20. Animal Models of Diabetic Complications Consortium (AMDCC) Protocols. The University of Michigan Medical Center. Low-Dose Streptozotocin Induction Protocol (Mouse), 2003. 5 p.
21. Доклінічне вивчення специфічної активності потенційних лікарських засобів первинної та вторинної нейропротекції: методичні рекомендації / І. С. Чекман та ін. Київ, 2016. 93 с.
22. Грабовська С. В. Нейрофізіологічні реакції на дію низьких доз хлорпірифосу у щурів і їх потомства: дис. ... к-та біол. наук. 03.00.13/ Львівський національний університет імені І. Франка. Л., 2018. 132 с.
23. Тукаленко Є. В., Тубальцева І. І., Дмитрієва І. Р. Поведінкові реакції щурів вістар у віддаленому періоді після внутрішньоутробного опромінення 131 І. Техногенна безпека. Радіобіологія. 2016. №268. С. 99-104.
24. Трухачева Н. В. Медицинская статистика: учебное пособие. Ростов н/Д: Феникс, 2017. 324с.
25. Behavioral and Locomotor Measurements Using an Open Field Activity Monitoring System for Skeletal Muscle Diseases [Електронний ресурс] / Kathleen S. Tatem, James L. Quinn, Aditi Phadke та ін.] // J Vis Exp.. – 2014. – Режим доступу до ресурсу: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4672952/>.
26. N-acetylcysteine protects memory decline induced by streptozotocin in mice / M. Costa et al. Chemico-biological interactions. 2016. Doi:10.1016/j.cbi.2016.04.026.
27. N-acetylcysteine prevents behavioral and biochemical changes induced by alcohol cessation in rats / R. Schneider et al. Alcohol. 2015. Doi: 10.1016/j.alcohol.2015.01.009.
28. Nie L., Wei G., Peng S. Melatonin ameliorates anxiety and depression-like behaviors and modulates proteomic changes in triple transgenic mice of Alzheimer's disease. Biofactors. 2017. Doi:10.1002/biof.1369.
29. Balmik A., Chinnathambi S. Multi-faceted role of Melatonin in neuroprotection and amelioration of tau aggregates in Alzheimer's Disease. Alzheimers Dis. 2018. Doi: 10.3233/JAD-170900.
30. Шеверева В. М. Особенности поведения и эмоциональных реакций старых крыс в условиях самораздражения мозга и введения витамелатонина. Нейрофизиология. 2014. Т.46, №6. С.534-541.

Черничко К. Й.

к.б.н., доцент

Підгорна С.Я.

к.б.н., доцент

Делі О.Ф.

к.б.н., старший викладач

Одеський національний університет імені І. І. Мечникова,

кафедра зоології,

вул. Дворянська, 2, Одеса, 65082, Україна

ВИДОВИЙ СКЛАД ГЕЛЬМІНТІВ КУРЕЙ *GALLUS GALLUS DOMESTICUS*

В роботі проаналізовані результати обробки матеріалів, зібраних авторами у період 2017-2018 рр. Основний матеріал зібран в Одеській області. Досліджено видовий та таксономічний склад гельмінтів 30 особин домашніх курей. В ході дослідження було виявлено 5 видів гельмінтів, які відносяться до типу Plathelminthes, 4 родин та 5 родів. Найбільш представлені у *Gallus gallus domesticus* були *Raillietina echinobothrida* – 40% та *Ascaridia galli* – 35%. Екстенсивність зараженості гельмінтами склала 56,6 %. Домінуючою у паразитофауні є фауна цестод (цестоди – 64,7 %, нематоди – 35,29 %). Цестодами виявились дещо екстенсивніше заражені самки (90,9 %), ніж самці (9,1 %). Нематоди частіше паразитують у самок (83,3 %), ніж у самців (16,3 %).

Ключові слова: *Gallus gallus domesticus*, гельмінти, цестоди, нематоди.

В умовах інтенсивного використання земель, їх обводнення, розвитку рибництва відбуваються суттєві зміни в кількісному та якісному складі гельмінтофауни птахів, пов'язані зі зміною видового складу і чисельності птахів та різних груп безхребетних – проміжних хазяїв гельмінтів. Тому дані про гельмінтофауну птахів необхідні для розуміння сучасного стану та прогнозування

паразитологічної ситуації в Україні. Початок паразитологічних досліджень припадає на другу половину XVIII сторіччя. Більш широке дослідження гельмінтів птахів в Україні розпочалося в XIX сторіччі. Паразитологічні праці мали здебільшого характер фауністичного огляду і містили фрагментарні дані [39].