

© Іванків Я.І., Олещук О.М., Дацко Т.В., Федонюк Л.Я.

УДК: 615.357-06:616.379-008.64]-092.9

*Іванків Я.І., Олещук О.М., Дацко Т.В., Федонюк Л.Я.\**

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України", кафедра фармакології з клінічною фармакологією, кафедра мікробіології (майдан Волі, 1, м. Тернопіль, 46001, Україна)

## ОСОБЛИВОСТІ ПОКАЗНИКІВ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗУ, ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ ТА МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ ПЕЧІНКИ ЗА УМОВ ВВЕДЕННЯ МЕЛАТОНІНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ

**Резюме.** У статті представлені патогенетичні аспекти корекції гіперглікемії та ураження печінки у тварин зі змодельованим експериментальним діабетом 2 типу. Досліджено вплив мелатоніну на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, обміну вуглеводів і морфо-функціональний стан печінки при діабеті. Показано, що застосування даного середника в дозі 10 мг / кг інтраперитонеально впродовж 10 днів призводить до пригнічення активності процесів ліпопероксидації, активізації антиоксидантної ланки захисту організму, сприяє зниженню рівня глюкози, вмісту маркерів ураження печінки та посиленню регенераторної активності гепатоцитів.

**Ключові слова:** експериментальний діабет, мелатонін, прооксидантно-антиоксидантна система, печінка.

### Вступ

Враховуючи як широку розповсюдженість, так і досить серйозний прогноз, цукровий діабет (ЦД) 2-го типу є пріоритетним для громадського здоров'я та з високим показником тягаря захворюванням як у світі, так і в нашій державі. За даними ВООЗ до 2030 року число пацієнтів з ЦД сягне 438 млн (6-8% дорослого населення), при цьому більше 90% складуть особи з ЦД 2-го типу. [23].

Відомо, що стійка, тривала гіперглікемія, що характеризує ЦД 2 типу, не тільки активує утворення вільних радикалів, але й знижує активність факторів антиоксидантного захисту, таких як глутатіонпероксидаза, супероксиддисмутаза, каталаза, нікотинамідаденіндинуклеотидфосфатаза та інших [35]. В основі патогенезу ушкодження клітин печінки при досліджуваній патології лежить формування проявів нітрооксидативного стресу, що характеризується надмірною активацією індукцибельної форми синтази оксиду азоту [10]. Саме тому, такий вільнорадикальний дисбаланс у гепатоцитах призводить до порушення як функціональної здатності, так і метаболічних процесів у печінці, що в кінцевому результаті веде до формування стеатогепатиту та цирозу печінки [28].

Застосування антиоксидантної терапії, яку можна вважати патогенетичною, оскільки роль вільних радикалів кисню в патогенезі діабету та його ускладнень не підлягає сумніву, є одним з обов'язкових компонентів комплексної терапії як ЦД, так і його ускладнень [36].

Мелатонін (МТ) - гормон, який синтезується в основ-

ному шишкоподібною залозою, має чіткий циркадіанний характер екскреції [21]. Однак, спектр фізіологічних функцій, притаманних МТ, надзвичайно широкий як на системному, тканинному, клітинному, так і на субклітинному рівнях [22]. МТ є одним із найпотужніших ендогенних антиоксидантів. Цей пінеальний гормон здатний зв'язувати вільні радикали та стимулювати активність ферментів антиоксидантної системи. Він володіє протективними властивостями стосовно вільно-радикального ураження ДНК, білків і ліпідів. [15]. Меланонін - селективний інгібітор індукцибельної NO синтази [32, 33]. Доведено, що його застосування зменшує прояви нітрооксидативного стресу та проявляє гепатопротекторні властивості [19, 20].

Окрім того МТ відіграє істотну роль у метаболізмі вуглеводів і патогенезі ЦД за рахунок прямого впливу на функцію клітинних елементів острівців Лангерганса через специфічні рецептори, які присутні на поверхні мембран  $\beta$ - і  $\alpha$ -клітин підшлункової залози [29]. Згідно даних літератури для ЦД характерним є порушення циркадної продукції мелатоніну в епіфізі та його вмісту в сироватці крові [16]. Отож, логічним є припущення, що застосування мелатоніну при цукровому діабеті не тільки нормалізуватиме обмін глюкози, а також покращуватиме морфологічний стан і метаболічні процеси у печінці.

*Мета* - з'ясувати особливості впливу мелатоніну на показники глікемії, прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу та структурні зміни печінки у тварин із експериментальним діабетом 2 типу.

## Матеріали та методи

Усі дослідження на тваринах проводили згідно з Науково-практичними рекомендаціями щодо утримання лабораторних тварин і роботи з ними (Київ, 2002) та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [18, 31]. Моделювання ЦД 2 типу у статевозрілих самців - щурів проводили шляхом підшкірного введення розчину дексаметазону (фірма "KRKA", Словенія) в дозі 0,125 мг/кг протягом 13 діб. [9]. Тварини були розділені на три групи: 1 - контрольна група, 2 - щурі з цукровим діабетом, 3 - щурі з цукровим діабетом, яким з 14 доби від початку експерименту вводили мелатонін ("Sigma", США) протягом 10 днів, парентерально у дозі 10 мг/кг. Тваринам першої та другої груп вводили відповідний об'єм ізотонічного розчину. Щурів декапітували під тіопенталовим наркозом на наступний день після останнього введення препарату.

Ступінь порушень вуглеводного обміну оцінювали за змінами вмісту глюкози [12] та глікозильованого гемоглобіну (HbA1c) у крові за методом V.Chromy та ін. [34]. Про стан печінки судили за активністю маркерних ферментів цитолізу аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) у сироватці крові, холестеразу - за активністю гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП), визначали вміст компонентів жовчі в сироватці крові за рівнем загального білірубину та холестерину, використовували стандартний набір реактивів ТОВ "Філісіт-Діагностика". Стан системи антиоксидантного захисту - за активністю супероксиддисмутази (СОД) [25], каталази (КАТ) [17] та вмістом відновленого глутатіону (GSH) [30]; рівень церулоплазміну (ЦП) [13]; активність вільнорадикального окиснення ліпідів вивчали за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБП) [2] та вмісту ГПЛ [7]. У крові визначали вміст стабільного метаболіту NO - NO<sub>2</sub>- високоспецифічним спектрофотометричним методом Гріна зі співавторами за даними кольорової реакції з реактивом Гріса [27]. Проводили гістологічне дослідження тканини печінки.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA, методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента, за статистично достовірні вважали зміни при  $p < 0,05$ .

## Результати. Обговорення

Надмірні дози глюкокортикостероїдів можуть спричинити порушення секреторної функції бета-клітин острівців Лангерганса підшлункової залози та розвиток інсулінорезистентності. В експериментальних тварин відмічається погіршення толерантності до вуглеводів та зниження чутливості периферичних тканин \*до дії інсуліну. Дексаметазоновий діабет дозволяє відтворити головні патогенетичні механізми, а саме порушення секреції та дії інсуліну, що характерно для хворих на

цукровий діабет 2 типу [24].

Формування експериментального діабету за повторного введення розчину дексаметазону підтверджено зростанням рівня глюкози в піддослідних тварин 2 групи у 1,7 разів та HbA1c у 1,4 разів порівняно з показниками контрольної групи.

Зросла активність маркерних ферментів стану мембран гепатоцитів АлАТ та АсАТ на 52,1% та 40,9% відповідно, що в першу чергу вказує на їхнє пошкодження та можливий розвиток печінково-клітинної недостатності. Також встановлено підвищення концентрації жовчних пігментів у крові, а саме холестерину на 60,9% і загального білірубину на 58,8%, відмічено значне зростання активності ГГТП у 2,7 разів, що свідчить про порушення функціональної здатності печінки щодо екскреції компонентів жовчі та ймовірний розвиток холестатичного синдрому (табл. 1). Наші результати узгоджуються з даними інших дослідників. Встановлено, що двотижневе введення дексаметазону експериментальним тваринам супроводжувалося вірогідним підвищенням глюкози у крові, а також зростанням порівняно з контролем активності АлАТ і АсАТ та рівня холестерину в крові [11, 8].

Застосування мелатоніну сприяло достовірному зниженню глюкози у тварин із експериментальним діабетом на 17,9%, свідзначено відсутність вірогідних змін рівня глікозильованого гемоглобіну.

Вважається, що визначення в основному кількісно найбільшої фракції глікозильованого гемоглобіну крові, а саме HbA1c, є найбільш точним об'єктивним інтегральним і прогностичним показником серед біохімічних параметрів контролю ступеня як компенсації, так і перебігу діабету [5]. Оскільки глікозильований гемоглобін

**Таблиця 1.** Зміни окремих біохімічних показників у крові щурів при цукровому діабеті 2 типу та за введення мелатоніну ( $M \pm m$ ,  $n=7$ ).

Показник	Група тварин		
Глюкоза, ммоль/л	6,39±0,27	11,16±0,41 $p < 0,05$	9,16±0,45 $p_1 < 0,01$
HbA1c, %	4,9±0,24	6,9±0,21 $p < 0,001$	7,15±0,19 $p > 0,05$
АлАТ, Од/л	127,87±8,46	194,47±6,29 $p < 0,001$	153,29±4,53 $p_1 < 0,001$
АсАТ, Од/л	153,29±6,42	216,07±7,59 $p < 0,001$	186,10±4,92 $p_1 < 0,01$
ЛФ, Од/л	243,80±9,50	315,13±8,80 $p < 0,001$	276,91±3,85 $p_1 < 0,01$
Холестерин, ммоль/л	1,39±0,09	2,25±0,20 $p < 0,01$	1,59±0,05 $p_1 < 0,05$
Білірубін, мкмоль/л	3,31±0,13	5,26±0,29 $p > 0,001$	4,17±0,28 $p_1 < 0,05$
ГГТП, Од/л	2,34±0,16	6,39±0,30 $p < 0,001$	3,70±0,33 $p_1 < 0,001$

**Примітки:** в таблиці достовірність відносно: p - контролю,  $p_1$  - діабету.

утворюється в результаті повільної, неферментативної реакції між гемоглобіном, що міститься в самих еритроцитах і глюкозою сироватки крові, то швидкість глікозилювання і, отже, його рівень визначається концентрацією глюкози, що зберігається протягом життя еритроцита, про що і свідчать дані нашого дослідження.

На фоні введення даного середника зменшилась активність маркерних ферментів цитолізу гепатоцитів АлАТ та АсАТ на 21,2% та 13,9%, концентрація загального білірубину та холестерину на 20,8% та 28,9% відповідно порівняно із групою нелікованих тварин. Аналіз наукової літератури показав, що мелатонін проявляє протекторний вплив за умов ураження як в експериментальних, так і в клінічних умовах. Встановлено, що курсове застосування препарату хворими ЦД 2 типу статистично значимо знижує рівні глюкози та холестерину у крові [3]. А результати експериментальних досліджень показали, що внутрішньоочеревне введення мелатоніну при ураженні печінки знижує прояви цитолітичного і холестатичного синдромів, нормалізує активність дихальних комплексів мітохондрій, знижує ступінь окисного пошкодження мітохондріальних білків і ліпідів, відновлює активність мітохондріальних цитохромів Р-450 [14]. Наведені вище результати наукових досліджень узгоджуються з отриманими нами даними та обґрунтували гепатопротективний ефект мелатоніну при експериментальному цукровому діабеті 2 типу.

Згідно результатів досліджень у тварин з експериментальним діабетом вміст ТБП у печінці та в сироватці крові підвищився на 17,7% і 40,1% відповідно порівняно з аналогічними показниками у групі контрольних тварин. Було встановлено достовірне зростання концентрації ГПЛ на 28,7% у печінці. Все це свідчить про активацію процесів ліпопероксидації при моделюванні досліджуваної патології. Останнє, на нашу думку, зумовило компенсаторне підвищення активності у печінці та крові тварин СОД на 39,4% та 29,4% відповідно, у крові КАТ на 44,5%. А у печінці каталазна активність знизилась на 20,3%. Разом із тим, виснажився пул GSH як у печінці, так у крові, про що свідчить зниження його вмісту на 31,3% та 5,9% відповідно порівняно з контрольними показниками. Концентрація мідьвмісного антиоксидантного білка, який здатен прямо нейтралізувати вільні радикали, каталізувати окиснення заліза та стабілізувати мембрани клітин [4] була вищою у 1,2 рази у тварин з ЦД 2 типу. Вказані зміни відбулись на тлі наростання у сироватці крові рівня стабільного метаболіту оксиду азоту  $\text{NO}_2^-$  - на 41,1%. Вважається, що при діабеті в результаті активації прозапальними цитокінами (ФНП- $\alpha$ , ІЛ-1, ІЛ-6 та ін.) у багатьох типах клітин, а саме в лейкоцитах та тромбоцитах, відбувається експресія гену індукцибельної NO-синтази та надмірне утворення NO. В свою чергу кінцеві продукти метаболізму NO пошкоджують ендотелій судин, посилюють цитотоксичну дію лейкоцитів периферичної крові, порушують гемоциркуляцію та спричинюють

тканинну дезорганізацію [6]. Ці експериментальні дані підтверджують неспроможність антиоксидантної системи лейкоцитів реалізувати у повному обсязі захисні та адаптаційні механізми у разі оксидативно-нітративного стресу, який виникає за досліджуваної патології. Таким чином, можна стверджувати про виникнення дисбалансу ферментної та неферментної ланок антиоксидантного захисту в умовах змодельованої патології.

Згідно з результатами, представленими на рисунках 1 та 2, у відповідь на десятиденне введення мелатоніну вміст ТБП у печінці та в сироватці крові, порівняно з 2 групою тварин зі змодельованим ЦД, знизився на 12,5% та 19,4% відповідно, вміст ГПЛ у печінці на 12,7%, тобто активність процесів ліпопероксидації за введення досліджуваного коригуючого чинника зменшилася. Вміст GSH у досліджуваних середовищах підвищився на 26,3% та 11,6%. Каталазна активність печінки за введення мелатоніну зросла на 17,27%, а у крові активність цього ензиму вірогідно знизилась на 7,2%. Активність

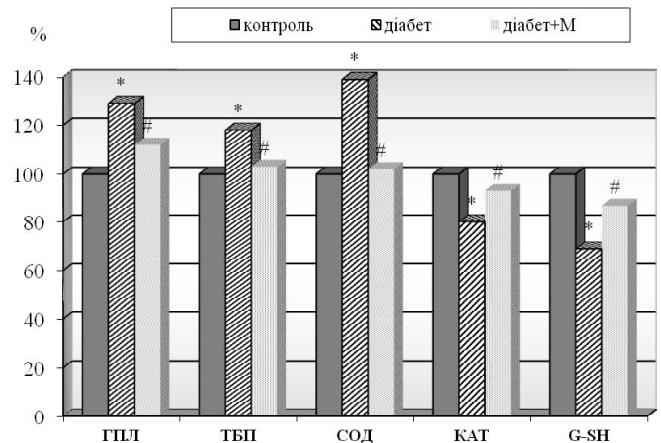


Рис. 1. Зміни показників інтенсивності ліпопероксидації та антиоксидантної системи у печінці при цукровому діабеті та за введення мелатоніну ( $M \pm m$ ,  $n=7$ ).

Примітки: тут і в подальшому: \* - вірогідність відмінностей відносно контролю, # - відносно ЦД 2 типу.

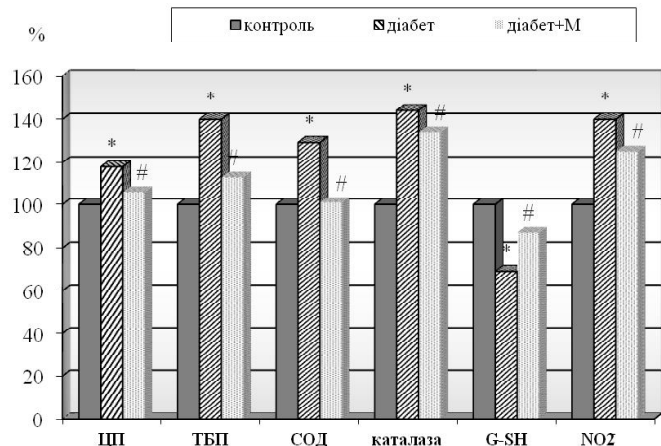
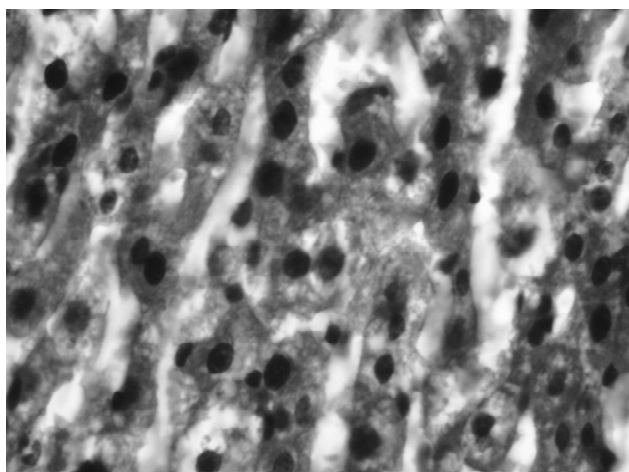


Рис. 2. Зміни показників інтенсивності ліпопероксидації та антиоксидантної системи у крові при цукровому діабеті та за введення мелатоніну ( $M \pm m$ ,  $n=7$ ).



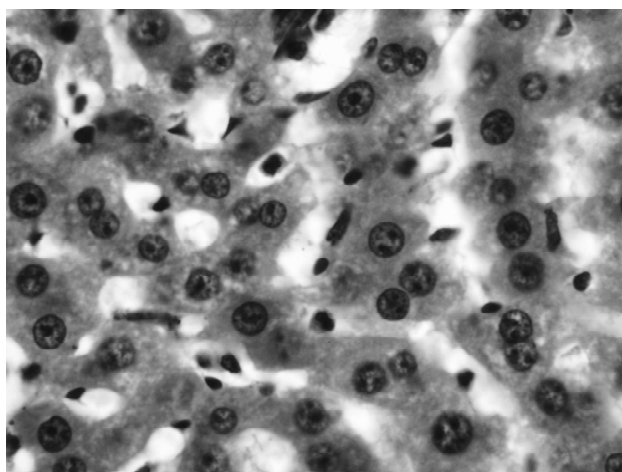
**Рис. 3.** Структурна організація печінки тварин із модельованим діабетом 2 типу. (Виражені дистрофічні зміни гепатоцитів). Гематоксилін-еозин. x400.

іншого антиоксидантного ферменту СОД зменшилася як у крові на 21,9%, так і у печінці на 26,8%, порівняно із нелікованими тваринами. Відмічено достовірне зниження на 10,4% в сироватці крові концентрації церулоплазміну. Як свідчать отримані результати, при введенні мелатоніну кількість стабільного метаболіту оксиду азоту NO<sup>2-</sup> у сироватці крові на 20,4% менша у порівнянні з групою щурів з діабетом, які не отримували препарат корекції Дані щодо антиоксидантної дії досліджуваного препарату при ЦД 2 типу співпадають із результатами інших дослідників [26]. Можна припустити, що мелатонін, який має потенційні антиоксидантні властивості, запобігає розвитку оксидативно-нітративного стресу за експериментального діабету інактивуючи вільні радикали та запобігаючи пригніченню ключових компонентів ензимної ланки антиоксидантної системи [1], що підтверджується і нашими дослідженнями.

Наступний етап дослідження - аналіз гістологічних препаратів печінки тварин із експериментальним ЦД 2 типу та на тлі введення мелатоніну.

При проведенні світлової мікроскопії печінки щурів при дексаметазоновому типі ЦД встановлено, що часточкова будова печінки збережена, однак цитоархітекtonіка в класичних печінкових часточках дещо порушена. Світлооптично виявлялось помірне повнокрів'я центральних вен, від яких у радіальному напрямку розходились печінкові балки. На гістологічних препаратах візуалізувались незначні ділянки, в яких була порушена балкова організація гепатоцитів. Всередині печінкових балок спостерігалось розширення просвітів жовчних капілярів.

Морфологічні зміни гепатоцитів проявлялись гіаліново-крапельною, гідропічною білковою та дрібнокрапельною жировою дистрофіями. У цитоплазмі клітин печінки відзначалось зменшення вмісту глікогену, у деяких класичних часточках глікоген виявлявся лише в цитоплазмі поодиноких клітин. Жирові включення в цитоплазмі гепатоцитів мали вигляд дрібних і крупних



**Рис. 4.** Структура печінки тварин із модельованим діабетом 2 типу при корекції мелатоніном. (Збільшення кількості двоядерних клітин). Гематоксилін-еозин. x400.

крапель. Розміри гепатоцитів централобулярних зон різко зростали за рахунок виражених дистрофічних змін, в тому числі мінеральних, внаслідок токсичного ураження. Контури клітин змінювались, міжклітинні контакти порушувались. Клітинні мембрани в деяких гепатоцитах були не суцільними. Частина уражених клітин гинула, про що свідчила наявність детриту та вогнищевої лімфо-гістіоцитарної інфільтрації. В окремих клітинах на фоні деструктивних змін цитоплазми гепатоцитів спостерігались ядра з ознаками каріопікнозу та каріолісису (рис. 3).

Гістологічне дослідження ураженої печінки після десятиденної корекції мелатоніном виявило відновлення її структурної організації. Це виражалось різким підвищенням регенераторної активності гепатоцитів у вигляді збільшення кількості двоядерних клітин (рис. 4).

Структура класичної печінкової часточки частково відновились: добре контуровані центральні вени з незначно розширеними просвітами, в яких локалізується невелика кількість еритроцитів; синусоїдні гемокапіляри візуалізуються в переважній більшості полів зору; балкова організація клітин відновлена. Десятиденна корекція мелатоніном зумовила часткову нормалізацію структурної організації печінкових часточок, зокрема гепатоцитів. Цитоплазма клітин стала більш однорідною та набула нормальних тинкторіальних властивостей. В переважній більшості клітин ядра еозинофільні, нормохромні, з чіткими добре вираженими контурами. Кровоносні судини та міжчасточкові жовчні протоки в портальних трактах по структурі наближаються до таких у інтактних щурів. Такий стан гепатоцитів свідчить про активний перебіг транскапілярних обмінних процесів, що і забезпечує перебіг регенерації в клітинах печінки.

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. При експериментальному цукровому діабеті 2 типу відмічається достовірне зростання рівня глюкози

та HbA1c у сироватці крові, відбувається порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги у крові та гомогенатах печінки тварин із розвитком оксидативного стресу, порушення метаболічних процесів та морфо-функціонального стану печінки.

2. Гістологічні дослідження печінки при експериментальному діабеті 2 типу показали наявність виражених структурно дистрофічних змін організації гепатоцитів, що зумовлює гемодинамічні порушення в органі.

3. Введення з метою корекції виявлених порушень мелатоніну тваринам з експериментальним діабетом попереджує розвиток нітрооксидативного стресу, пригнічуючи утворення активних форм кисню та проявляє інгібуючу дію на активність NO-синтази, знижуючи над-

продукцію NO у лейкоцитах, знижує інтенсивність процесів окисної модифікації білків та ліпідів, а також сприяє підвищенню активності ферментів антиоксидантної системи; має корегувальний вплив на показники обміну вуглеводів, процеси цитолізу та холестази у печінці.

4. Згідно даних гістологічного дослідження печінки, мелатонін в умовах експериментального дексаметазного діабету проявляє органопротективний ефект, попереджуючи появу дистрофічно-некротичних змін гепатоцитів, а також посилює їх регенераторну активність.

Всестороннє подальше вивчення впливу мелатоніну на стан та функції внутрішніх органів при цукровому діабеті дозволить обґрунтувати можливість його використання з метою фармакокорекції.

### Список літератури

- Активність глутатионової антиоксидантної системи і надфн-генерируючих ферментів в сыворотке крови крыс при сахарном диабете 2-го типа и воздействии препаратов, корригирующих уровень мелатонина / А.А.Агарков, Т.Н.Попова, А.Н.Веревкин [и др.] //Бюлл. эксперим. биол. и медицины.- 2014.- №2.- С.158-162.
- Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой / Л.И.Андреева, Л.А.Кожемякин, А.А.Кишкун //Лаб. дело.- 1988.- №11.- С.41-43.
- Антонюк-Щеглова І.А. Досвід застосування мелатоніну в літніх хворих із цукровим діабетом 2 типу /І.А.Антонюк-Щеглова //Ендокринологія.- 2013.- Т.18, №4.- С.32-38.
- Ващенко В.И. Церулоплазмин - от метаболита до лекарственного средства /В.И.Ващенко, Т.Н.Ващенко //Психофармакология и биол. наркологи.- 2006.- Т.6, №3.- С.1254-1269.
- Вельков В.В. Гликозилированный гемоглобин в диагностике сахарного диабета и в оценке риска его осложнений /В.В. Вельков //Клин. лабор. диагностика.- 2008.- №44.- С.65-75.
- Вплив агматину на метаболізм L-аргініну в еритроцитах крові за умов стрептозотоциндукованого діабету в щурів /І.В.Ференц, І.В.Бродяк, М.Я.Люта [та ін.] //Укр. біохім. журнал.- 2012.- Т.84, №3.- С.55-62.
- Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови /В.Б. Гаврилов, М.И. Мишкорудная //Лаб. дело.- 1983.- №3.- С.33-35.
- Гарник Т.П. Вивчення дії фітозасобів на моделі дексаметазного діабету та токсичного гепатиту /Т.П. Гарник, І.В. Білоусова //Сучасна гастроентерол.- 2007.- №1 (33).- С.40-44.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів /за ред. член-кор. АМН України О.В.Стефанова.- К., 2001.- С.11-23.
- Долженко М.М. Неалкогольна жировая хвороба печінки як новий фактор ризику ішемічної хвороби серця /М.М. Долженко, А.Я. Базилевич, Ю.В. Лимар [та ін.] //Ліки України.- 2011.- №8 (154).- С.73-77.
- Дроговоз С.М. Встановлення ефективності препарату "Рексод" при дексаметазозному діабеті /С.М. Дроговоз, І.П. Бухтіярова, Л.М. Деримедвідь //Клін. фармація.- 2006.- Т.10, №4.- С.53-57.
- Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике /Камышников В.С.- М.: МЕДпресс - информ, 2004.- 920с.
- Колб В.Г. Справочник по клинической химии /В.Г. Колб, В.С. Камышников - Минск: Беларусь, 1982.- 311с.
- Кузнецова Е.И. Использование мелатонина в качестве гепатопротектора при внепеченочном холестазае /Е.И. Кузнецова, И.В. Семак //Биология - наука XXI века: 16-я Междуна. Пуш. шк.-конф. молодых ученых (Пушино, 16-21 апреля 2012 г.): сб. тез. /Пуш. научн. центр Рос. акад. наук.- Пушино, 2012.- С.180-181.
- Левин Я.И. Мелатонин и неврология /Я.И.Левин //Русский мед. журнал.- 2007.- Т.15, №24.- Р.1851-1855.
- Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения /В.И. Кононенко, В.В. Климонтов, С.В. Мичурина [и др.] //Сахарный диабет.- 2013.- №2.- С.11-16.
- Метод определения активности каталазы /М.А.Королюк, Л.И.Иванова, И.Г.Майорова [та ін.] //Лаб. дело.- 1988.- №1.- С.16-19.
- Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними /Ю. М. Кожем'якін, О.С. Хромов, М. А. Філоненко, Г. А. Сайфетдінова.- К.: Авіцена, 2002.? 156 с.
- Олещук О.М. Вплив мелатоніну на функціональний стан печінки при цирозі /О.М. Олещук, К. А. Посохова, О.О. Шевчук //Матер. VI конгресу патофізіологів України.- Місхор, 2012.- С.364-365.
- Олещук О.М. Прооксидантно-антиоксидантний баланс у печінці щурів при ішемії-реперфузії за присутності модуляторів синтезу оксиду азоту /О.М. Олещук //Мед. хімія.- 2012.- Т.6, №2.- С.49-53.
- Основні фізіологічні властивості мелатоніну /В.П. Пішак, Р.Є. Булик, М.І. Кривчанська [та ін.] //Інтегративна антропология.- 2015.- №1.- С.32-38.
- Пішак В.П. Антипроліферативні властивості мелатоніну /В.П.Пішак, М.І. Кривчанська, О.А. Громик //Інтегративна антропология.- 2013.- №2 (22).- С.25-30.
- Полозова Л.Г. Терапия сахарного диабета 2-го типа: эффективность, доказанная временем /Л.Г. Полозова //Междуна. эндокринологический журнал.- 2013.- №4 (52).- С.57-62.
- Селятицкая В.Г. Динамика формирования инсулинорезистентности у экспериментальных животных при длительном введении глюкокортикоидных гормонов /В.Г. Селятицкая, О.И. Кузьминова, С.В. Одинцов //Бюл. эксперим. биол. и мед.- 2002.- Т.133, №4.- С.394-396.
- Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах /С.Чевари, И.Чаба, И.Секей //Лаб. дело.- 1985.- №11.- С.678-681.
- Эльбекьян К.С. Влияние мелатонина на показатели окислительного стресса и элементного дисбаланса при экспериментальном сахарном диабете /К.С. Эльбекьян, А.Б. Муравьева, Е.В. Пажитнева //Фундаментальные

- исследования.- 2013.- №9.- С.178-181.
27. Analysis of nitrate, nitrite and [15 N]-nitrate in biological fluids /L. Green, A.David, J.Glogovski [et al.] //Anal. Biochem.- 1982.- Vol.126, №1.- P.131-138.
28. Diabetes mellitus triggers oxidative stress in the liver of alloxan - treated rats: A mechanism for diabetic chronic liver disease /A.N.Lucchesi, N.T. Freitas, L.L. Cassettari [et al.] //Acta Circular Brassily.- 2013.- Vol.28, №7.- P.502-508.
29. Distribution of melatonin receptors in murine pancreatic islets /C.L.Nagorny, R.Sathanoori, U.Voss [et al.] //J. Pineal Res.- 2011.- №50.- P.412-417.
30. Ellman G.L. Tissue sulfhydryl groups / G.L.Ellman //Arch. Biochem. Biophys.- 1959.- №82.- P.70-77.
31. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and others scientific purposes //Council of Europe.- Strasbourg, 1986.- №123.- P.52.
32. Melatonin suppresses macrophage cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by inhibiting p52 acetylation and binding /W.-G. Deng, S.-T.Tang, H.-P. Tseng [et al.] //Blood.- 2006.- Vol.108.- P.518-524.
33. Melatonin synthetic analogs as nitric oxide synthase inhibitors /E. Camacho, M.D. Carrion, M.C. Lopez-Cara [et al.] //Mini Reviews in Medicinal Chemistry.- 2012.- Vol.12, №7.- P.600-617.
34. Nitric oxide and oxidative stress / V.Chromy, H.Konecna, R.Jedlickova [et al.] //Biochem. Clin. Bohemoslov.- 1986.- Vol.15.- P.327.
35. Oxidative stress, nitric oxide, and diabetes /D.Pitocco, F.Zaccardi, E. Di Stasio // Rev. Diabet. Study.- 2010.- Vol.7, №1.- P.15-25.
36. Role of oxidative stress in development of cardiovascular complications in diabetes mellitus /M.A.Haidara, H.Z.Yassin, M. Rateb [et al.] //Curr. Vasc. Pharmacol.- 2006.- Vol.4, №3.- P.215-227.

**Иванків Я.І., Олещук А.М., Дацко Т.В., Федонюк Л.Я.**

**ОСОБЕННОСТИ ПОКАЗАТЕЛЕЙ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ГОМЕОСТАЗА, УГЛЕВОДНОГО ОБМЕНА И МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПЕЧЕНИ ПРИ ВВЕДЕНИИ МЕЛАТОНИНА В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ДИАБЕТА 2 ТИПА**

**Резюме.** В статье представлены патогенетические аспекты коррекции гипергликемии и поражения печени у животных, которым моделировали экспериментальный диабет 2 типа. Исследовано влияние мелатонина на показатели прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, обмена углеводов и морфофункциональное состояние печени при диабете. Показано, что применение данного средства в дозе 10 мг/кг интраперитонеально в течение 10 дней приводит к подавлению активности процессов липопероксидации, активизации антиоксидантного звена защиты организма, способствует снижению уровня глюкозы, содержания маркеров поражения печени и усилению регенераторной активности гепатоцитов.

**Ключевые слова:** экспериментальный диабет, мелатонин, прооксидантно-антиоксидантная система, печень.

**Ivankiv Ya.I., Oleshchuk O.M., Dacko T.V., Fedoniuk L.Ya.**

**PROOXIDANT-ANTIOXIDANT HOMEOSTASIS, CARBOHYDRATE METABOLISM INDICATORS AND MORPHOLOGICAL CHANGES IN THE LIVER AFTER MELATONINE USAGE IN EXPERIMENTAL TYPE 2 DIABETES**

**Summary.** The pathogenic aspects of correcting hyperglycemia and liver damage in animals with modeled experimental type 2 diabetes were studied. It was investigated the effect of melatonin on indicators of prooxidant-antioxidant homeostasis, metabolism of carbohydrates and morpho-functional state of the liver in diabetes. It was shown that the use of the melatonine 10 mg/kg intraperitoneally for 10 days leads to inhibition of lipid peroxidation processes, enhance antioxidant protection level of the body, helps reduce blood glucose, markers of liver damage and enhance regeneration activity of hepatocytes.

**Key words:** experimental diabetes, melatonin, prooxidant-antioxidant system, liver.

**Рецензент - д.біол.н., проф. Сарафинюк Л.А.**

Стаття надійшла до редакції 14.06.2016р.

*Иванків Яна Ігорівна* - аспірант кафедри фармакології з клінічною фармакологією ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"; ivankivya@tdmu.edu.ua

*Олещук Олександра Михайлівна* - д. мед. н., професор, завідувач кафедри фармакології з клінічною фармакологією ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"; oleshchuk@tdmu.edu.ua

*Федонюк Лариса Ярославівна* - д. мед. н., професор, завідувач кафедри медичної біології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"; fedonyuklj@tdmu.edu.ua

*Дацко Тамара Вікторівна* - к. мед. наук, доцент ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України"; datsko\_t@tdmu.edu.ua