

УДК 617.7-001.31:577.17

DOI:10.24061/2413-0737/XXI.2.82.1.2017.5

*К.М. Комнацька, І.Л. Черешнюк, О.А. Ходаківський, А.В. Мельник***ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРІШНЬОКЛІТИННИХ (МЕТАБОЛІТОТРОПНИХ) МЕХАНІЗМІВ НЕЙРОРЕТИНОПРОТЕКТИВНОЇ АКТИВНОСТІ МЕЛАТОНІНУ ПРИ ТЕРАПІЇ МОДЕЛЬНОЇ КОНТУЗІЇ ЗОРОВОГО АНАЛІЗАТОРА**

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова

Резюме. Терапія кролів із модельною контузією ока, викликаною дією потоку вуглекислого газу під тиском, розчином мелатоніну дозою 10 мг/кг доведено, викликає позитивний коригувальний вплив на енергетичний метаболізм, обмін монооксиду азоту, явище глутаматної ексайтотоксичності та нівелює прояви оксидативного стресу за рахунок збереження активності ферментативної ланки антиоксидантної системи. За досліджуваними показниками (маркерами) метаболічних процесів мелатонін вірогідно перевершував ефек-

тивність корвітину або цитиколіну. До провідних складових внутрішньоклітинних механізмів нейроретинотекторної дії мелатоніну при експериментальній контузії ока можна віднести його антиексайтотоксичну і енергомодульовальну дії, антиоксидантну активність та спроможність нормалізувати обмін монооксиду азоту.

Ключові слова: мелатонін, контузія ока, глутамат, енергодефіцит, монооксид азоту, оксидативний стрес.

Вступ. У попередніх наших дослідженнях, присвячених скринінговому вивченню наявності в мелатоніну захисної дії на зоровий аналізатор в умовах модельної контузії ока із подальшою порівняльною оцінкою її величини, встановлено, що даній біологічно-активній речовині притаманна висока (вірогідно вища ніж у цитиколіну, мексидолу, тіотриазоліну та корвітину) нейроретинотекторна активність, яка проявилась у достовірній деескалації сироваткових титрів нейронального маркера цитодеструкції – нейронспецифічної енолази [11]. Це вказує на той факт, що мелатонін за терапевтичного застосування умовно ефективною дозою 10 мг/кг парентерально сприяє збереженню цілісності нейронів сітківки та волокон зорового нерва за даної патології. Отримані дані є підґрунтям для подальшої комплексної оцінки можливих механізмів цитопротективної дії мелатоніну з метою його обґрунтованого впровадження у практичну офтальмологічну практику як лікарського засобу з нейроретинотективною дією для лікування травматичних уражень ока.

Мета дослідження. Оцінити вплив мелатоніну на перебіг внутрішньоклітинних метаболічних процесів у сітківці кролів у постконтузійний період за маркерними величинами глутаматної ексайтотоксичності, енергетичного обміну, балансу NO та оксидативного стресу, як можливих складових механізму його цитопротективної дії.

Матеріал і методи. Експерименти проведені на 33 кролях-самцях породи Шиншила масою 3,0-3,6 кг. Усі тварини знаходились у віварію Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова (ВНМУ) на стандартному водно-харчовому раціоні при природному освітленні та вільному доступі до води та корму. Під час роботи з лабораторними тваринами дотримувались методичних рекомендацій державного фармацевтичного центру Міністерства охорони здоров'я (МОЗ) України і вимог біоетики згідно з національними «Загальними етичними принципа-

ми експериментів на тваринах» (2001), що відповідають положенням «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» [7, 15]. Дослідження проводили в Навчально-науково-дослідній лабораторії з доклінічної оцінки нових лікарських засобів та біологічно-активних сполук «Фармадар» (витяг з протоколу №9 засідання вченої ради ВНМУ ім. М.І. Пирогова про створення нового окремого підрозділу від 31.03.2016) та на базі клінічно-діагностичної лабораторії кафедри біохімії (свідоцтво МОЗ України про переатестацію №002/10 від 11 січня 2010 р.).

Попередньо наркотизованим внутрішньовенно (в/в) пропофолом (40 мг/кг, Kabi, Австрія) кролям здійснювали впритул холостий постріл вуглекислим газом під тиском у центр рогівки [8, 9, 11]. Через годину – перше введення мелатоніну («Мелатонін», Sigma Chemical Co., St. Louis, США) дозою 10 мг/кг та референс-препаратів з інтервалом 12 год: цитиколіну («Сомазин», Ferrer International, S.A., Іспанія) та корвітину («Корвітин», Борщагівський ХФЗ, Україна) відповідно 250 та 10 мг/кг. Мелатонін є погано розчинним у воді, тому його розчин готували *ex tempore* із субстанції – спочатку розчиняли в етанолі і в подальшому доводили 0,9 % розчином NaCl (фінальна концентрація етанолу – 5 %, мелатоніну – 2,5 мг/мл) [14]. Групі контрольної патології вводили 0,9 % розчин NaCl. Всі препарати застосовувались в/в повільно в крайову вену вуха 7 діб поспіль, останнє введення було за 12 год до забору біоматеріалу на дослідження.

Зміни метаболічних показників у сітківці ока щурів оцінювали через 7 діб після моделювання контузії. Сітківку промивали холодним 1,15 % розчином KCl та гомогенізували у середовищі 1,15 % розчину KCl (співвідношення 1:3). Пост'ядерну фракцію отримували з гомогенатів шляхом центрифугування (30 хв, 1500g при +4° С). Маркерною величиною, яка віддзеркалює

зміни в енергетичному балансі в сітківці, був пул аденозинтрифосфornoї кислоти (АТФ). Вміст АТФ визначали в безбілковому трихлороцтовому екстракті сітківки 1:5 (10 % розчин трихлороцтової кислоти) хроматографічним методом [10]. Кількість загального білка визначали мікробіуретовим методом з реактивом Бенедикта [6]. Про ступінь активації оксидативного стресу в сітківці судили за кінцевим продуктом процесу перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) – малоновим альдегідом (МА) та показником окисної модифікації білка (ОМБ) – карбонільними групами протеїнів (КГП). Рівні МА та КГП верифікували за реакцією з тіобарбітуровою кислотою та із 2,4-динітрофенілгідразиним відповідно [1, 3]. Стан системи ретинального антиоксидантного захисту оцінювали за активністю глутатіонпероксидази (ГПО) спектрофотометричним методом за накопиченням окисненого глутатіону [2].

Про кількість монооксиду азоту (NO) судили за рівнем у гомогенатах сітківки стабільних метаболітів нітритів і нітратів. Їх суму визначали за реакцією з реактивом Грісса після відновлення нітратів зависю цинкового порошку в розчині амоніаку [5].

Вміст глутамату в склоподібному тілі ока досліджували методом тонкошарової хроматографії на силуфолових пластинах [4]. Екстракцію амінокислот проводили 96 % спиртом при температурі 60-65 °С. Сухий осад розчиняли у воді у співвідношенні 1 мг вихідної тканини: 1 мкл води. Як рухоми фазу використовували суміш бутанол : льодяна оцтова кислота : вода у співвідношенні 80 : 20 : 20. Для виявлення амінокислот використовували 0,5 % розчин нінгідрину в 95 % ацетоні, що містив 1 % оцтову кислоту. З метою детекції глутамату в пробах використовували «свідок» (стандартний розчин глутамату). Елюцію глутамату проводили 60 % спиртом з 0,005 % CuSO_4 , після чого проби центрифугували при 3000g протягом 45 хв. У супернатанті визначали вміст глутамату спектрофотометричним методом при довжині хвилі 540 нм.

Результати обробляли за допомогою статистичної програми StatPlus 2009. Використовували параметричний критерій t Стьюдента та непараметричний критерій W Уайта. Вірогідними вважали зміни при $p < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення. Встановлено, що наприкінці 7-ї доби після моделювання контузії ока, у сітківці кролів мали місце виразні зміни в метаболічному гомеостазі, а саме, на тлі формування глутаматної ексайтотоксичності (вірогідне зростання рівня глутамату відносно інтактних показників у середньому в 1,47 раза), набував розвитку енергодефіцит, який верифікувався достовірним зниженням пулу АТФ у середньому на 52,3 % (табл. 1). Додатково, на користь наявного енергетичного дисбалансу свідчить і процес накопичення вільного глутамату, оскільки збільшення вмісту останнього, за умов травми є наслідком посилення його синтезу

з α -кетоглутарату, а рівень цієї оксикислоти значно підвищується саме на тлі пригнічення активності циклу трикарбонових кислот Кребса. Ще однією із можливих причин надлишкового синтезу даного нейротрансмітера є зменшення активності глюконеогенезу з глутамату, що призводить до секвестрації останнього в сітківці.

На тлі неспроможності в постконтузійний період енергогенеруючих систем клітин сітківки до регуляції вуглеводного обміну відбулась ескалація явищ оксидативного стресу (підвищився вміст МА та КГП при паралельному зниженні активності ГПО, у середньому, відповідно у 2,29, 2,62 та 1,82 раза, $p < 0,05$ (табл. 2)).

Окрім глутаматної ексайтотоксичності, енергодефіциту та оксидативного стресу, кінець першого тижня модельної контузії ока характеризувався наявним у сітківці дисбалансом у функціонуванні системи монооксиду азоту, що пов'язано зі зростанням у ній вмісту стабільних метаболітів нітроген монооксиду – нітритів та нітратів, у середньому в 3,3 раза, $p < 0,05$ (табл. 1). За даних умов, гіперпродукція NO відбувається, переважно, за рахунок надлишкової експресії кальцій-залежної індукцибельної NO-синтази, що зумовлено активацією NMDA-рецепторів (глутаматною ексайтотоксичністю), і призводить до формування нітрозативного стресу, через утворення з молекул монооксиду азоту реакційноздатного пероксинітриду. Схожі процеси мають місце в нейронах головного мозку при гострій церебральній ішемії та в кардіоміоцитах при ішемічно-гіпоксичному ураженні серця [12, 13]. Відповідно до цього, доречним є порівняльна оцінка величини коригувального впливу типових метаболіто-ропних нейро- та кардіопротекторів цитиколіну та корвітину з мелатоніном. Нами виявлені вірогідні зміни в досліджуваних критеріях, які дають можливість стверджувати про притаманний мелатоніну коригувальний вплив на окреслені метаболічні процеси в ретиноцитах. Так, по-перше, терапевтичне застосування мелатоніну дозою 10 мг/кг доведено сприяє реалізації його позитивної енергомодулювальної дії, на користь чого свідчило зростання пулу АТФ у сітківці на рівні 83,1 % вищому за аналогічний показник у тварин групи контрольної патології (табл. 1). Паралельно відзначається антиглутаматна активність мелатоніну, що проявилось зменшенням рівня досліджуваного нейротрансмітера в середньому на 26,8 %, $p < 0,05$. За спроможністю нарощувати вміст у сітківці дослідженого макроергу та знижувати синтез глутамату, терапія мелатоніном достовірно переважала ефективність корвітину або цитиколіну в середньому на 33,8 та 13,5 %. Мелатонін дозою 10 мг/кг в/в ліпше за референс-препарат корвітин (10 мг/кг) або цитиколін (250 мг/кг в/о) сприяв відновленню в сітківці кролів нормально-го функціонування циклу NO на 7-му добу курсової терапії контузії, що проявилось у вірогідному, відносно групи контрольної патології, зменшенні вмісту стабільних метаболітів NO, у середньому,

Таблиця 1

Вплив окремої курсової терапії мелатоніном, корвітином або цитиколіном на рівень глутамату та маркери енергетичного і монооксидного балансу в сітківці кролів із модельною контузією ока, $M \pm m$

Групи тварин	Показники		
	Глутамат, нмоль/мг протеїну	АТФ, нмоль/мг протеїну	Нітриги та нітрати, нмоль/мг протеїну
Інтактні кролі, n=6	8,55±0,20	53,2±1,59	5,70±0,27
Контузія + 0,9% розчин NaCl (контрольна патологія), n=6	12,6±0,24*	25,4±1,53*	18,8±0,62*
Контузія + мелатонін, 10 мг/кг, n=7	9,22±0,17* ^{#&}	46,5±1,59* ^{#&}	9,25±0,41* ^{#&}
Контузія + корвітин, 10 мг/кг, n=7	12,2±0,23* [#]	30,8±1,15* [#]	15,5±0,67* [#]
Контузія + цитиколін, 250 мг/кг, n=7	11,8±0,23* ^{#°}	40,2±1,54* ^{#°}	12,3±0,57* ^{#°}

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно інтактних тварин; [#] – $p < 0,05$ відносно тварин групи контрольної патології; [°] – $p < 0,05$ відносно корвітину; [&] – $p < 0,05$ відносно цитиколіну

Таблиця 2

Вплив окремої курсової терапії мелатоніном, корвітином або цитиколіном на прояви оксидативного стресу в сітківці кролів із модельною контузією ока, $M \pm m$

Групи тварин	Показники		
	МА, нмоль / мг протеїну	КГП, нмоль / мг протеїну	Глутатіон-пероксидаза, мкмоль/хв на 1 мг протеїну
Інтактні кролі, n=6	3,60±0,18	1,10±0,06	6,01±0,32
Контузія + 0,9% розчин NaCl (контрольна патологія), n=6	8,25±0,20*	2,88±0,11*	3,30±0,22*
Контузія + мелатонін, 10 мг/кг, n=7	4,30±0,26* ^{#&}	1,52±0,08* ^{#&}	5,10±0,23* ^{#&}
Контузія + корвітин, 10 мг/кг, n=7	6,15±0,28* [#]	2,21±0,10* [#]	4,10±0,20* [#]
Контузія + цитиколін, 250 мг/кг, n=7	5,10±0,24* ^{#°}	1,72±0,10* ^{#°}	4,62±0,22* ^{#°}

Примітка. * – $p < 0,05$ відносно інтактних тварин; [#] – $p < 0,05$ відносно тварин групи контрольної патології; [°] – $p < 0,05$ відносно корвітину; [&] – $p < 0,05$ відносно цитиколіну

в 2,03 раза. Подібний ефект мелатоніну може бути підґрунтям до обмеження нітрозативного стресу, як одного із проявів загального оксидативного стресу, розвиток якого лімітується утворенням із монооксиду азоту пероксинітридом. На нашу думку, мелатонін не має безпосереднього деескалаційного впливу на вміст у сітківці стабільних метаболітів NO. Ця дія має опосередкований характер через його модулювальний вплив на формування глутаматної ексайтотоксичності, енергодефіциту та прямої антиоксидантної активності, яка дозволяє блокувати синтез пероксинітриду та зберігати тільки що утворений NO від атак вільними радикалами.

Синхронно до локалізації явищ нітрозативного стресу, терапія контузійної травми ока у кролів розчином мелатоніну, сприяла послабленню процесів ПОЛ та ОМБ, на що вказувало зменшення маркерів цих процесів МА та КГП відносно контрольної патології, у середньому, відповідно в 1,91 та 1,89 раза, $p < 0,05$. За досліджуваними показниками мелатонін вірогідно перевершував

ефективність корвітину в середньому на 43,0 та 45,4 %, а цитиколіну – відповідно на 18,6 та 13,2 %. За спроможністю зберігати активність ГПО мелатонін також вірогідно переважав референси – корвітин у середньому на 19,6 %, а цитиколін відповідно на 9,4 %.

Таким чином, провідні складові механізми нейроретинопротекторної дії мелатоніну при модельній контузії ока характеризуються послабленням явища глутаматної ексайтотоксичності, відновленням енергопостачання сітківки (у т.ч. за рахунок нормалізації перебігу реакцій у циклі Кребса), модулювальним впливом на обмін монооксиду азоту, зниженням інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів і окисної модифікації білків та активацією ферментативної ланки антиоксидантного захисту сітківки. За спроможністю нормалізувати внутрішньоретикулярний метаболізм мелатонін, умовно ефективною дозою 10 мг/кг доведено, перевершує корвітин (10 мг/кг) або цитиколін (250 мг/кг).

Висновки

1. Терапія кролів з модельною контузією ока, викликану дією потоку вуглекислого газу під тиском, розчином мелатоніну дозою 10 мг/кг доведено, сприяє реалізації його позитивного коригувального впливу на енергетичний метаболізм, на обмін NO та явище глутаматної ексайтотоксичності (верифікація за відповідним зростанням в сітківці відносно значень контрольної патології пулу АТФ на рівні 83,1 %, зменшенням вмісту стабільних метаболітів NO у 2,03 раза та рівня глутамату в середньому відповідно на 26,8 %, $p < 0,05$).

2. Терапія контузійної травми ока у кролів розчином мелатоніну сприяла послабленню процесів оксидативного стресу, на що вказувало вірогідне зменшення рівнів маркерів перекисного окиснення ліпідів (малонового альдегіду) та окисної модифікації білків (карбонільних груп протеїнів) відносно контрольної патології в середньому відповідно в 1,91 та 1,89 раза, на тлі достовірного зростання активності глутатіонпероксидази.

3. За досліджуваними показниками (маркерами) метаболічних процесів, мелатонін вірогідно перевершував ефективність корвітину або цитиколіну.

4. До провідних складових внутрішньоклітинних механізмів нейроретинопротекторної дії мелатоніну при експериментальній контузії можна віднести його антиексайтотоксичну і енергомодульовальну дії, антиоксидантну активність та спроможність нормалізувати обмін монооксида азоту.

Перспективи подальших досліджень. Обґрунтувати можливість та доцільність впровадження мелатоніну в практичну офтальмологічну практику як лікарського засобу за новим призначенням із нейроретинопротективною дією для лікування травматичних уражень ока.

Література

1. Владимиров Ю.А. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А. Владимиров, А.И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
2. Власова С.Н. Активность глутатион-зависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С.Н. Власова, Е.И. Шабунина, И.А. Персегина // Лаб. дело. – 1990. – № 8. – С. 19-22.
3. Заїчко Н.В. Окислювальна модифікація білків сироватки крові як маркер активності ревматоїдного артриту та її зміни під впливом фармакотерапії амізоном, індометацином, німесулідом / Н.В. Заїчко // Вісн. Вінниц. держ. мед. ун-ту. – 2003. – № 7 (2/2). – С. 664-666.

4. Зайцева Г.Н. Метод хроматографического разделения аминокислот (определение ГАМК и глутаминовой кислоты) / Г.Н. Зайцева, Н.Н. Тюленева // Лаб. дело. – 1958. – № 3. – С. 24-30.
5. Коренман И.М. Методы определения органических соединений / И.М. Коренман. – М.: Химия, 1975. – 360 с.
6. Кочетов Г.А. Практическое руководство по энзимологии / Г.А. Кочетов – М.: Высшая школа, 1980. – 272 с.
7. Надлежащая производственная практика лекарственных средств / Под ред. Н.А. Ляпунова, В.А. Загория, В.П. Георгиевского, Е.П. Безуглой. – К.: МОРИОН, 1999. – С. 508-545.
8. Пат. на корисну модель № 109789 Україна МПК А61F 9/00 Спосіб моделювання контузії ока для скринінгової оцінки нейроретинопротективної активності лікарських засобів та біологічно активних речовин / І.Л. Черешнюк, К.М. Комнацька, В.Л. Повх, О.А. Ходаківський; замовник і патентовласник І.Л. Черешнюк, В.Л. Повх, К.М. Комнацька, О.А. Ходаківський. – № у 201601524; заявл. 19.02.16; опубл. 12.09.16, Бюл. № 17, 2016 р.
9. Пат. на корисну модель № 109424 Україна МПК А61К 31/00 А61Р 27/02 Застосування цитопротекторів, вибраних з ряду цитиколіну, мелатоніну, мексидолу, корвітину, тіотриазоліну та розчину сульфату магнію, як нейроретинопротекторів / І.Л. Черешнюк, В.Л. Повх, К.М. Комнацька, О.А. Ходаківський; замовник і патентовласник І.Л. Черешнюк, В.Л. Повх, К.М. Комнацька, О.А. Ходаківський – № у 201601703; заявл. 23.02.16; опубл. 25.08.16, Бюл. № 16, 2016 р.
10. Прохорова М.И. Современные методы биохимических исследований (липидный и энергетический обмен) / М.И. Прохорова. – Ленинград: Изд-во Ленингр. ун-та, 1982. – 272 с.
11. Скринінг наявності та порівняльна оцінка величини нейроретинопротекторного ефекту серед деяких препаратів з антиоксидантною дією або модульовальною активністю на формування глутаматної ексайтотоксичності / К.М. Комнацька, І.Л. Черешнюк, О.А. Ходаківський, С.В. Прокопенко // Світ медицини та біології. – 2016. – № 4. – С. 105-109.
12. Ходаківський О.А. Вплив адемоу на показники обміну NO в серці щурів із модельним інфарктом міокарда / О.А. Ходаківський, С.В. Павлов, Н.В. Бухтіярова // Укр. біохім. ж. – 2013. – Т. 85, № 3. – С. 85-89.
13. Khodakovskiy O.A. Corrective influence of ademol on metabolism of nitrogen monoxide in the brain of the rats with modeling cerebral ischemia / O.A. Khodakovskiy, A.Y. Khodakovskiy // Бук. мед. вісник. – 2014. – Т. 18, № 1. – С. 134-138.
14. Melatonin Reduces the Expression of Excitotoxicity-Triggered Markers of Apoptosis / H. Manev, T. Uz, A. Kharlamov [et al.] // Therapeutic Potential of Melatonin. – 1997. – Vol. 23. – P. 89-98.
15. Simone F. Biotechnology, animal health and animal welfare within the framework of European Union legislation / F. Simone, J. Serratos // Rev. Sci. Tech. Oie. – 2005. – Vol. 24, № 1. – P. 89-99.

ХАРАКТЕРИСТИКА ВНУТРИКЛЕТОЧНЫХ (МЕТАБОЛИТОТРОПНЫХ) МЕХАНИЗМОВ НЕЙРОРЕТИНОПРОТЕКТИВНОЙ АКТИВНОСТИ У МЕЛАТОНИНА ПРИ ТЕРАПИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ КОНТУЗИИ ЗРИТЕЛЬНОГО АНАЛИЗАТОРА

Е.Н. Комнацкая, И.Л. Черешнюк, А.А. Ходаковский, А.В. Мельник

Резюме. Терапия кроликов с модельной контузией глаза, вызванной действием потока углекислого газа под давлением, раствором мелатонина в дозе 10 мг/кг внутривенно, вызывает положительное корректирующее воздействие на энергетический метаболизм, обмен монооксида азота, явление глутаматной экссайтотоксичности и нивели-

рует проявления оксидативного стресса за счет сохранения активности ферментативной антиоксидантной системы. По исследуемым показателям (маркерам) метаболических процессов, мелатонин достоверно превосходит эффективность корвитина или цитиколина. К ведущим внутриклеточным механизмам нейроретинопротекторного эффекта мелатонина при экспериментальной контузии глаза можно отнести его антиэксцитотоксическое и энергомодулирующее действие, антиоксидантную активность и способность препарата нормализовать обмен монооксида азота.

Ключевые слова: мелатонин, контузия глаза, глутамат, энергодефицит, монооксид азота, оксидативный стресс.

FEATURES OF INTRACELLULAR (METABOLITROTROPIC) MECHANISMS OF NEURORETINOPROTECTIVE ACTIVITY OF MELATONIN IN THE THERAPY OF EXPERIMENTAL CONTUSION OF THE VISUAL ANALYZER

K.M. Komnatska, I.L. Chereshniuk, O.A. Khodakivskiy, A.V. Melnyk

Abstract. Therapy of rabbits with an experimental contusion of the eye, caused by the action of the flow of carbon dioxide under pressure, by intravenous infusion of melatonin in dose 10 mg / kg, contributes to the realization of its positive adjustment effects on energy and nitrogen monoxide metabolisms, the glutamate excitotoxicity phenomenon and eliminates signs of oxidative stress due to the saving activity of its own fermentation links of antioxidant system. Melatonin significantly exceeds the effectiveness of corvitolin or citicolin by the studied indicators (markers) of metabolism. The leading intracellular mechanisms of neuroretinoprotective effect of melatonin in experimental eye contusion can be attributed to its anti-excitotoxicating and energy-modulating effect, antioxidant activity and the ability of the drug to normalize the metabolism of nitrogen monoxide.

Key words: melatonin, contusion of eye, glutamate, nitrogen monoxide, oxidative stress.

Pirogov National Medical University (Vinnytsia)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2017. – Vol. 21, № 2 (82), part 1. – P. 19-23

Надійшла до редакції 11.04.2017 року