

УДК 612.146.1:577.158:612.67

О.К.Кульчицький, Р.І.Потапенко, С.М.Новікова

**ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ПЕРЕРИВЧАСТОЇ ГІПОБАРИЧНОЇ ГІПОКСІЇ НА СТАН СИСТЕМИ ОКСИДУ АЗОТУ ТА АКТИВНІСТЬ ПЕРОКСИДНИХ ПРОЦЕСІВ У МІОКАРДІ ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ**Лабораторія регуляції метаболізму (зав. – д.мед.н. О.К.Кульчицький)  
ДУ «Інститут геронтології АМН України», м. Київ

**Резюме.** У досліджах на 6-8-місячних (дорослих) та 24-26-місячних (старих) нелінійних щурах-самцях встановлено, що за фізіологічного спокою продукція оксиду азоту, яку оцінювали за вмістом нітриту і нітратів, у міокарді з віком не змінюється, в організмі в цілому зменшується. cNOS- та iNOS-активність у міокарді старих щурів порівняно з дорослими не змінюється. За дії переривчастої гіпоксії генерація NO у міокарді щурів обох вікових груп підтримується на рівні контрольних. Проте в дорослих щурів це відбувається за актива-

ції обох ізоформ NOS, більшою мірою cNOS, у старих – переважно за рахунок iNOS (зростає у два рази), cNOS-активність знижується. У підданих гіпоксії дорослих щурів, порівняно з контрольними, виявлено незначне збільшення тіобарбітурактивних продуктів, у старих – їх рівень суттєво зростає і посилюється окиснювальна модифікація білків, що свідчить про розвиток окисного стресу.

**Ключові слова:** оксид азоту, окисний стрес, міокард, старіння, гіпоксія.

**Вступ.** На сьогоднішній день не викликає заперечень твердження щодо зменшення адаптаційних можливостей старого організму людини і експериментальних тварин і збільшення його чутливості до дії екстремальних чинників довкілля. Доведено також, що чільне місце в розвитку адаптаційних реакцій за цих умов займають система оксиду азоту [7] та процесів вільнорадикального окиснення, співвідношення яких визначає напрямки компенсаторних реакцій за різних патологічних станів, особливо за патології серцево-судинної системи [2]. З іншого боку показано (у тому числі й нашими дослідженнями), що старіння супроводжується зменшенням продукції оксиду азоту і розвитком судинної дисфункції [10, 12]. Процес старіння в цілому асоціюється з високою вірогідністю виникнення і розвитку хвороб, що призводять до зниження оксигенації тканин. У той же час чисельними дослідженнями на статево зрілих тваринах показано, що гіпоксія спричиняє суттєві зміни активності компонентів циклу оксиду азоту, спрямованість яких залежить від тяжкості та довготривалості дефіциту кисню і розвитку окисного стресу. Проте, незважаючи на значущість проблеми визначення механізмів адаптації, віковий аспект залишається мало дослідженим.

**Мета дослідження.** Визначити стан системи монооксиду азоту та показників окисного стресу в дорослих та старих щурів в умовах впливу переривчастої гіпобаричної гіпоксії для з'ясування вікових особливостей дії гіпоксичних впливів.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведені на двох групах нелінійних щурів-самців: 6-8 міс. (дорослих) та 24-26 міс. (старих). Кожна група розподілена на дві підгрупи по 6 тварин у кожній: контрольну та дослідну (перебування у барокамері на «висоті» 5 000 м по 6 год щоденно протягом шести діб, швидкість «підйому» і «спуску» - 1 000 м/год). Контрольних і дослідних (через 24 год після завершення «спуску») щурів декапітували за легкого ефірного наркозу, проводили за-

бір крові, вилучали серце. З крові одержували плазму (3 000 об/хв, 15 хв), серце гомогенізували у трис-НСІ буфері (50 ммоль/л, рН – 7,4, що містить 1 ммоль/л ЕДТА) і використовували у дослідженнях. Стабільні метаболіти оксиду азоту нітриту ( $\text{NO}_2^-$ ) і нітрати ( $\text{NO}_3^-$ ) визначали в безбілкових аліквотах плазми і гомогенату спектрофотометричним методом:  $\text{NO}_2^-$  – з використанням реактиву Гриса [11],  $\text{NO}_3^-$  – після попереднього відновлення до  $\text{NO}_2^-$  і виражали у нмоль/г тканини та нмоль/мл плазми. Сумарну NO-синтазу (cNOS + iNOS) активність гомогенатів міокарда вимірювали у субстратній суміші наступного складу (ммоль/л): трис-НСІ – 50; L-аргінін (“Sigma”, США) – 1; НАДФ.Н – 1;  $\text{CaCl}_2$  – 10; гомогенат – 0,1 мл (1 : 10); iNOS – активність за аналогічних умов, але за відсутності  $\text{Ca}^{++}$  (замість  $\text{CaCl}_2$  додавали 1 ммоль/л ЕДТА). За cNOS активність (eNOS + nNOS) вважали різницю між сумарною NOS та iNOS активностями. Визначали NOS активність спектрофотометричним методом за накопиченням НАДФ<sup>+</sup> (340 нм) [8] і виражали у нмоль НАДФ<sup>+</sup> на г тканини за годину. Вміст тіобарбітурактивних продуктів (ТБК-АП) вимірювали спектрофотометричним методом (532 нм) і виражали у нмоль/мл плазми і нмоль на г тканини. Окиснювальну модифікацію білків (ОМБ) оцінювали за вмістом карбонільних груп [1]. Останні визначали спектрофотометричним методом у реакції з 2,4-ДНФГ: нейтрального характеру – за довжини хвилі 370 нм, основного – 430 нм і виражали перші у нмоль/мл плазми та нмоль на г тканини (використовуючи коефіцієнт молярного поглинання, який дорівнює  $22 \times \text{M}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$ ), другі – в одиницях оптичної густини (ОГ) на 1 мл плазми та 1 г тканини. Вміст карбаміду (набори фірми «Фелісит – Діагностика», Україна) та L-аргініну визначали в колориметричній реакції загальноживаними методами і виражали в мкмоль/г тканини та мкмоль/мл плазми [3]. Статистичну обробку одержаних результатів

проводили з використанням t- критерію Стьюдента і вважали вірогідними за  $p < 0,05$ .

#### Результати дослідження та їх обговорення.

Наведені в таблиці 1 дані свідчать про те, що рівень стабільних метаболітів оксиду азоту за фізіологічного спокою у міокарді дорослих і старих щурів статистично не відрізняється, натомість, NO-синтазна активність серцевого м'яза в старих тварин порівняно з дорослими значно нижча (cNOS – на 21 %, iNOS – на 31 %). Падіння NO-синтазної активності мало б призвести до зниження синтезу NO *de novo* і відповідно до зниження вмісту  $\text{NO}_2^-$  та  $\text{NO}_3^-$ . Проте цього не відбувається, можливо, внаслідок активації за старіння нітрил/нітрат-редуктазних систем. Відомо, що активність цього складового компонента циклу оксиду азоту значно активується за умов дефіциту кисню і може в 100 разів перевищувати активність NO-синтаз. На користь цього припущення можуть свідчити дані щодо розвитку в старому організмі тканинної гіпоксії [4], яка мала б сприяти останньому. У той же час вміст нітратів у плазмі крові, які на погляд багатьох дослідників є маркером продукування NO у цілісному організмі, у старих щурів нижчий за такий у дорослих на 22 % ( $4,11 \pm 0,39$  і  $5,32 \pm 0,57$  нмоль/мл) і, скоріш за все, це зумовлено падінням активності ендотеліальної NO-синтази аорти в старості [10]. Більш низький рівень NO-синтазної активності в міокарді старих щурів, порівняно з дорослими, може бути пов'язаний з кількома чинниками. По-перше, це може бути зумовлено зниженням експресії відповідних генів NO-синтаз, по-друге – дисфункцією NO-синтаз внаслідок змін у процесі старіння вмісту і співвідношення субстратів і окремих кофакторів, необхідних для нормального функціонування цих складних ферментів, і як результат – зменшення синтезу оксиду азоту на користь супероксид-аніона і пероксинітриду. Втім, за нашими даними, рівень основного субстрату ферментної реакції – L-аргініну – із збільшенням віку щурів не змінюється і становить у плазмі крові дорослих  $1,93 \pm 0,08$  нмоль/мл, у ста-

рих –  $2,17 \pm 0,10$  нмоль/мл, у міокарді, відповідно  $3,08 \pm 0,36$  і  $3,29 \pm 0,35$  нмоль/мл. Крім того, слід брати до уваги і вірогідність збільшення використання оксиду азоту в реакціях нейтралізації супероксидного радикала, оскільки активність СОД (мітохондріальної і цитозольної лізоформ) за старіння знижується.

За дії гіпоксії вміст стабільних метаболітів оксиду азоту в міокарді дорослих щурів порівняно з контрольними не зазнає змін, у старих – децю підвищується рівень нітратів (на 20 %). Це відбувається в дорослих за більш високого, ніж у контрольних, рівня NO-синтазної активності, (cNOS – на 52 %, iNOS – на 37 %). У старих дослідних тварин, на відміну від дорослих активність cNOS у міокарді порівняно з контрольними більш низька (на 17 %), натомість, активність індукцибельної NO-синтази перевищує її рівень у контрольних майже у два рази (на 107 %). У плазмі крові за впливу гіпоксії вміст нітратів підвищується в щурів обох вікових груп, більшою мірою – у старих (на 68 %), сягаючи однакового рівня незалежно від віку.

Оцінюючи одержані результати, слід враховувати, що за дії гіпоксії в інтервальному режимі можуть відбуватися і, напевно, відбуваються адаптивні зрушення. Це припущення підтверджується зростанням вмісту карбаміду в плазмі крові, який вважається маркером адаптації організму до дії різних екстремальних чинників, проте, лише дорослих щурів (з  $3,56 \pm 0,30$  до  $6,03 \pm 0,18$  мкмоль/мл). У старих дослідних щурів його рівень залишається незмінним і дорівнює  $5,00 \pm 0,59$  мкмоль/мл у контрольних і  $5,96 \pm 0,30$  мкмоль/мл. Відомо також, що названа модель використовується дослідниками з метою адаптації організму до дії різних екстремальних чинників. Більш висока NO-синтазна активність у міокарді щурів по закінченні гіпоксії порівняно з контрольними може розцінюватись як адаптивна реакція організму, що спрямована на забезпечення оптимального за цих умов рівня синтезу оксиду азоту. Втім, вміст стабільних метаболітів NO в міокарді щурів за

Таблиця 1

#### Вплив переривчастої гіпобаричної гіпоксії на вміст стабільних метаболітів оксиду азоту та NO-синтазну активність у міокарді щурів різного віку, (M±m)

Показники	6-8 міс. (n=6)		24-26 міс. (n=6)	
	контроль	дослід	контроль	дослід
$\text{NO}_2^-$ , нмоль/г тканини	31,2±5,7	38,8±5,3	39,5±7,6	40,7±9,6
$\text{NO}_3^-$ нмоль/г тканини	33,4±2,5	34,2±5,3	35,7±2,9	43,0±4,9*
( $\text{NO}_2^- + \text{NO}_3^-$ ), нмоль/г тканини	64,6±4,3	72,9±14,6	75,6±10,6	83,8±10,9#
cNOS, нмоль/г тканини x год <sup>-1</sup>	60,6±3,9	93,4±3,4***	47,9±2,78#	40,3±0,9*
iNOS, нмоль/г тканини x год <sup>-1</sup>	38,4±1,8	51,7±3,9*	26,7±2,3##	55,8±2,4***

Примітки. (тут і в наступній таблиці): # –  $p < 0,05$ , ## –  $p < 0,01$  – порівняно з дорослими; \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,01$ , \*\*\* –  $p < 0,001$  – порівняно з контролем

Таблиця 2

**Вплив переривчастої гіпобаричної гіпоксії на вільнорадикальне окиснення ліпідів і білків у міокарді і плазмі крові щурів різного віку (M±m)**

Показники	6-8 міс. (n=6)		24-26 міс. (n=6)	
	контроль	дослід	контроль	дослід
	Плазма крові			
ТБК-РП, нмоль/мл	2,11±0,28	2,09±0,25	1,93±0,33	2,20±0,30
КГ <sub>370</sub> , нмоль/мл	515±42	521±31	454±21	505±29
КГ <sub>430</sub> од. ОГ/мл	1,3±0,03	1,23±0,07	1,16±0,09	1,38±0,06
	Міокард			
ТБК-РП, нмоль/г тканини	4,96±0,36	5,86±0,23*	5,15±0,33	6,77±0,74*
КГ <sub>370</sub> , нмоль/г тканини	444±23	515±37	454±24	507±25
КГ <sub>430</sub> од. ОГ/г тканини	1,41±0,08	1,58±0,09	1,42±0,06	1,64±0,07**

цих умов не перевищує притаманний контрольним, що може бути наслідком збільшення депонування оксиду азоту, що завжди супроводжує зростання його синтезу [7]. Привертає увагу і той факт, що підтримання відносно стабільного рівня нітритів і нітратів у міокарді старих дослідних щурів відбувається, на відміну від дорослих, виключно за рахунок зростання активності індукцельної NOS. Останнє може призвести до небажаних наслідків, а саме – зростання продукції супероксидного радикала, накопичення токсичного пероксинітриду, розвитку окисного стресу. У той же час активність сNOS у міокарді старих дослідних щурів порівняно з контрольними знижується на 17 %.

З метою оцінки активності процесів вільнорадикального окиснення у щурів за впливу гіпоксії в міокарді й плазмі крові визначали рівень кінцевих продуктів пероксидації ліпідів і окисномодифікованих білків. Останні вважають за більш чутливі і стабільні маркери розвитку окисного стресу. Як видно з наведених у табл. 2 результатів досліджень, вікова різниця вмісту ТБК-АП у міокарді та плазмі крові щурів за умов фізіологічного спокою відсутня. Залишається стабільним зі збільшенням віку і вміст ОМБ, який оцінювали за кількістю карбонільних груп останніх. Це підтверджує наш висновок щодо підтримання відносної рівноваги про- та антиоксидантних систем захисту в старих щурів за фізіологічного спокою [5].

За умов гіпоксії в міокарді й плазмі крові щурів відбуваються певні зміни окремих показників, що мають вікові особливості (табл. 2). Так, у міокарді дорослих щурів дещо зростає рівень ТБК-АП (на 18 %), вміст ОМБ не змінюється. У міокарді старих по закінченню дії гіпоксії вміст ТБК-АП перевищує рівень контрольних на 31 %. Крім того, на відміну від дослідних дорослих щурів, у них спостерігається збільшення (на 15 %) вмісту карбонільних груп білків. У плазмі крові дослідних тварин обох вікових груп вміст

ТБК-АП і окисно модифікованих білків порівняно з контрольними залишається на рівні контрольних. Таким чином, за впливу переривчастої гіпоксії в міокарді старих щурів порівняно з дорослими спостерігається виражена активація ліпідної пероксидації і окиснювальна модифікація білків. Це вказує на суттєвий дисбаланс за цих умов прооксидантної та антиоксидантної систем у міокарді старих щурів і свідчить про розвиток у них окисного стресу.

#### Висновок

Підсумовуючи одержані результати, слід зазначити, що за впливу переривчастої гіпоксії рівень продукції оксиду азоту, який визначали за вмістом його стабільних метаболітів, у міокарді щурів обох вікових груп підтримується на рівні контрольних тварин. Проте це відбувається різними шляхами: у дорослих – переважно внаслідок активації конститутивних NO-синтаз, у старих – індукцельної NOS. Останнє може призвести до небажаних наслідків. Показано, що помірна активація іNOS у міокарді за різних пошкоджувальних чинників або патологічних станів може мати позитивний ефект, оскільки сприятиме збільшенню генерації NO і посиленню його протективних властивостей [9]. Втім, значна і тривала її активація, як відомо, супроводжується вивільненням великої кількості супероксидного та гідроксил-радикалів і токсичного пероксинітриду, внаслідок чого іNOS втрачає свої протективні якості і сприяє розвитку або посиленню окисного стресу, що і спостерігається в старих дослідних щурів. Не виключено, що падіння активності конститутивної NOS у міокарді старих щурів теж пов'язано з розвитком окисного стресу. Відомо, що частка сNOS знаходиться у мембрано-асоційованих структурах-кавеолах. Посилення ліпідної пероксидації мембранних структур клітин призводить до змін ліпідного складу і структурно-функціональної перебудови в цілому, що буде порушувати динамічну рівновагу молекули фер-

менту з білком кавеоліном, якому відводиться провідна роль у регуляції активності cNOS, і зрештою, до зменшення кількості активних молекул. З іншого боку, посилена пероксидація ліпідного бішару плазматичних мембран кардіоміоцитів у старих щурів призведе до різкого збільшення їх проникності, зростання внутрішньоклітинної концентрації  $Ca^{++}$ , посилення експресії гену iNOS і, врешті-решт, до зростання її активності.

Таким чином, одержані дані незаперечно свідчать про те, що старі щури (зокрема серцевий м'яз) є більш уразливими до гіпоксичного впливу. Цьому, зокрема, сприяє зменшення потужності с (e+n) NOS-активності, а відтак – кровотоку та киснепостачання, а також надійності антиоксидантного захисту кардіоміоцитів та організму в цілому. Це може призвести до більш тяжкого перебігу хвороб, у патогенезі яких чільне місце займає гіпоксія і/або окисний стрес.

### Література

1. Мещишен І.Ф. Метод визначення окисно модифікованих білків плазми крові / І.Ф.Мещишен // Бук. мед. вісн. – 1998.– Т. 2, № 1. – С. 156-158.
2. Тимочко М.Ф. Роль процесів ліпіпероксидації та NO-залежного метаболізму у визначенні напряму адаптаційного процесу / М.Ф.Тимочко, О.І.Терлецька, С.М.Ковальчук // Укр. біохім. ж. – 2000. – Т. 74, № 4а. – С. 87.
3. Колб В.Г. Клиническая биохимия / В.Г.Колб, В.С.Камышников. – Минск: Беларусь, 1976. – 311с.
4. Возрастные особенности функции эндотелия и микроциркуляции при гипоксическом стрессе / О.В.Коркушко, Э.О.Асанов, А.В. Писарук [и др.] // Кровообіг та гемостаз. – 2007. – № 2. – С. 15-19.
5. Кульчицкий О.К. Особенности перекисного окисления липидов в тканях головного мозга и печени старых крыс / О.К.Кульчицкий, Р.И.Потапенко, С.Н.Новикова // Укр. біохім. ж. – 2001. – Т. 73, № 4. – С. 63-67.
6. Возрастные особенности влияния иммобилизационного стресса на состояние системы оксида азота / О.К.Кульчицкий, Р.И.Потапенко, С.Н.Новикова [и др.] // Пробл. старения и долголетия. – 2009. – Т. 18, № 1. – С. 51-59.
7. Депонирование оксида азота у крыс разных генетических линий и его роль в антистрессорном эффекте адаптации к гипоксии / М.Г.Пшенникова, Б.В.Смирин, О.Н.Бондаренко [и др.] // Рос. физиол. ж. – 2000. – Т. 86, № 2. – С. 174-181.
8. Сумбаев В.В. Влияние ДДТ на активность синтазы оксида азота в печени, легких и головном мозге / В.В.Сумбаев, И.М.Ясинская // Современ. пробл. токсикол. – 2000. – № 3. – С. 3-7.
9. Forstermann U. Endothelial nitric oxide synthase in vascular disease / U.Forstermann, T.Munzel // Circulation. – 2006. – Vol. 113, № 13. – P. 1708-1714.
10. Frolkis V.V. The aging cardiovascular system Frolkis / V.V.Frolkis, V.V.Bezrukov, O.K.Kulchitsky // Physiology and pathology. – New York: Springer Publishing Company, Inc., 1996. – 238 p.
11. Analysis of nitrate, nitrite and [ $^{15}N$ ] nitrate in biological fluids / L.C.Green, D.A.Wagner, Glogowski J. [et al.] // Anal.Biochem. – 1982. – Vol. 126, № 1. – P. 131-138.
12. Küng C. Different mechanisms of endothelial dysfunction with aging and hypertension in rat aorta / C.Küng, T.F.Lüscher // Hypert. – 1995. – Vol. 25, № 2. – P. 194-200.

## ОСОБЕННОСТИ ВЛИЯНИЯ ПРЕРЫВИСТОЙ ГИПОБАРИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ НА СОСТОЯНИЕ СИСТЕМЫ ОКСИДА АЗОТА И АКТИВНОСТЬ ПЕРОКСИДНЫХ ПРОЦЕССОВ В МИОКАРДЕ КРЫС РАЗНОГО ВОЗРАСТА

*О.К.Кульчицкий, Р.И.Потапенко, С.Н.Новикова*

**Резюме.** В опытах на 6-8 мес. (взрослых) и 24-26 мес. (старых) нелинейных крысах-самцах показано, что в условиях физиологического покоя продукция оксида азота, которую оценивали по содержанию нитритов и нитратов, в миокарде с возрастом не изменяется, в организме в целом – уменьшается. cNOS- и iNOS-активность в миокарде старых крыс, по сравнению со взрослыми, не изменяется. При действии прерывистой гипоксии генерация NO в миокарде крыс обеих возрастных групп поддерживается на уровне контрольных. Однако, у взрослых крыс это происходит за счет активации обеих изоформ NOS, в большей степени cNOS, у старых – преимущественно за счет iNOS (растет в два раза), cNOS-активность падает. У подвергнутых гипоксии взрослых крыс, по сравнению с контрольными, выявлено незначительное увеличение тиобарбитурактивных продуктов, у старых их уровень существенно растет и усиливается окислительная модификация белков, что свидетельствует о развитии у них окислительного стресса.

**Ключевые слова:** оксид азота, окислительный стресс, миокард, старение, гипоксия.

PECULIARITIES OF THE INFLUENCE OF INTERMITTENT HYPOBARIC HYPOXIA  
ON THE STATE OF THE NITROGEN OXIDE SYSTEM AND THE ACTIVITY OF  
PEROXIDE PROCESSES IN THE MYOCARDIUM OF RATS OF DIFFERENT AGE

*O.K.Kulchytskyi, R.I.Potapenko, S.N.Novikova*

**Abstract.** This investigation was performed in experiments on non-linear male rats aged 6-8 months (adult) and 24-26 months (old). The nitrogen oxide production measured by the nitrite and nitrate contents in the myocardium under physiological rest conditions was found to be unchanged with an increasing age, while its rate in the organism as a whole was reduced. The cNOS and iNOS activities in the old versus adult rat myocardium remained unchanged. Under intermittent hypoxia exposure, the NO generation in the myocardium of the rats of both age groups was maintained at a level of the control animals. Notably, it occurred due to an activation of both NOS isoforms (especially cNOS) in the adult rats and mainly due to the activation of iNOS isoform (two-fold increase) in the old animals. The cNOS activity decreased. In the adult rats exposed to hypoxia there was a slight increase of the thiobarbiturate products compared to the control animals. In the old rats, their level was rising considerably and the oxidative modification of proteins was enhanced, thus evidencing of an oxidative stress development.

**Key words:** nitrogen oxide, oxidative stress, myocardium, aging, hypoxia.

State Institute of Gerontology of the Ukrainian AMS (Kiev)

Рецензент – доц. Н.В.Черновська

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol.13, №4.–P.177-181

Надійшла до редакції 21.07.2009 року

© О.К.Кульчицький, Р.І.Потапенко, С.М.Новікова, 2009

УДК 616.379-008.64:577.114

*О.Ю.Кушнір, І.Ф.Мешишен, І.М.Яремій*

ВПЛИВ РІЗНИХ ДОЗ МЕЛАТОНІНУ НА СТАН ВУГЛЕВОДНОГО  
ОБМІНУ В ПЕЧІНЦІ АЛОКСАНДІАБЕТИЧНИХ ЩУРІВ ЗА  
УМОВ ГІПОФУНКЦІЇ ЕПІФІЗА

Кафедра медичної хімії (зав. – проф. І.Ф.Мешишен)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** У статті показано, що в печінці алоксандіабетичних щурів відбувалися зміни вуглеводного обміну та рівня базальної глікемії в крові щодо контролю. Різні умови освітлення протягом одного тижня призводили до: активації фосфоролізу глікогену і глюконеогенезу; пригнічення – гліколізу та окисної стадії пентозо-фосфатного шляху окиснення глюкозо-6-

фосфату за умов постійного світла. Уведення алоксандіабетичним щурам мелатоніну (МТ) в дозі 10 мг/кг упродовж тижня сприяло повній нормалізації показників обміну вуглеводів у групі тварин із явним та прихованим діабетом.

**Ключові слова:** мелатонін, алоксановий діабет, вуглеводний обмін, печінка, щури.

**Вступ.** Мелатонін (МТ) стимулює поглинання глюкози та депонування глікогену в тканинах [5]. Оскільки цукровий діабет (ЦД) – це стан хронічної гіперглікемії [6], доцільним є поглиблене вивчення зазначених функцій МТ за умов ЦД.

**Мета дослідження.** З'ясувати вплив мелатоніну на рівень базальної глікемії в крові, вміст глікогену й активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ), піруваткінази (ПК), лактатдегідрогенази (ЛДГ) та глюкозо-6-фосфатази (Г-6-Ф-ази) в печінці щурів при алоксановому цукровому діабеті за умов гіпофункції епіфіза.

**Матеріал і методи.** Експерименти проведені на статевозрілих самцях безпородних білих щурів масою 0,18-0,20 кг. Фотоперіодичні зміни моделювали протягом 1-го тижня: 1) природна зміна світлової та темної фаз доби з 19 по 25 березня 2009 року в середньому становила 12: 12 год; 2) штучна зміна світлової та темної фаз (світло з 08.00 до 20.00 год, освітленість на рівні

кліток 500 лк) становила 12: 12 год; 3) постійне світло протягом доби (500 лк) [3]. Алоксановий діабет викликали шляхом уведення щурам 5 % розчину алоксану моногідрату внутрішньоочеревинно в дозі 170 мг/кг одноразово, після 24-годинного голодування [6]. Визначали рівень базальної глікемії (БГ) за допомогою приладу One Touch Ultra Easy (виробник "Johnson & Johnson", США). На третю (критичну) добу спостерігалася загибель 50% алоксандіабетичних щурів. Дослідних тварин розподілено на шість груп у відповідних умовах освітлення: 1) інтактні щури (контрольна група); 2) щури з явним цукровим діабетом (БГ  $\geq$  8,0 ммоль/л) [6]; 3) щури з явним цукровим діабетом, яким, починаючи з 5-ї доби після уведення алоксану впродовж тижня щоденно о 8 годині ранку внутрішньоочеревинно вводили препарат мелатоніну (виробник "Sigma", США) в дозі 5 та 10 мг/кг [8]; 4) щури з явним цукровим діабетом, які починаючи з 5-ї доби піс-

© О.Ю.Кушнір, І.Ф.Мешишен, І.М.Яремій, 2009