

# ЗМІНИ СУБЦИРКАДІАННИХ РИТМІВ ПОКАЗНИКІВ СИСТЕМИ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ НИРОК ЩУРІВ ПРИ ІНТОКСИКАЦІЇ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ ТА КОРЕКЦІЯ МЕЛАТОНІНОМ

*І.В. Лопушинська*

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

*Досліджено субциркадіанні ритми вмісту ТБК-реакційних продуктів, альдегідо- та кето-похідних ДНФГ, активності каталази у нирках щурів при інтоксикації тетрахлорметаном за умов експериментального рівнодення. Показано, що інтоксикація тетрахлорметаном викликає десинхроноз білядобових ритмів досліджуваних показників. П'ятиразове уведення інтоксикованим тваринам мелатоніну за умов експериментального рівнодення призводить до відновлення ритмів та корекції абсолютних значень досліджених величин.*

**Мета роботи** - дослідити дію мелатоніну на субциркадіанні ритми показників вільнорадикального окиснення у нирках щурів при інтоксикації тетрахлорметаном за умов експериментального рівнодення. **Матеріали та методи.** Досліди проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 180-200 г, яких утримували за умов віварію зі сталим температурним (+20°C) режимом штучним освітленням інтенсивністю 1500 лк в режимі 12 годин світла до 12 годин темряви (12С:12Т) протягом всього експерименту. Після 7-місячного моделювання світлових умов тварини розділяли на групи: 1-ша - контрольна група тварин; 2 група - тваринам в/ш вводили розчин мелатоніну; 3 група - тваринам в/ш, дворазово вводили розчин тетрахлоретану (CCl<sub>4</sub>); 4 група - тваринам, інтоксикованим тетрахлорметаном, в/ш вводили розчин мелатоніну. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під легким ефірним наркозом о 8.00, 12.00, 16.00 та о 20.00 годині. У супернатантах 5%-их гомогенатів нирок визначали вміст ТБК-реакційних продуктів, альдегідо- та кето-похідних ДНФГ та активність каталази. Отримані цифрові дані опрацьовували статистично - за методом варіаційної статистики з використанням критерію Стьюдента. **Результати.** Стан вільнорадикального окиснення ліпідів і білків у нирках щурів за умов штучного освітлення інтенсивністю 1500 Лк з 8.00 до 20.00 год коливався в межах одного показника зі значенням в середньому для вмісту ТБК-реакційних продуктів - 41,1±1,59 мкмоль/г тканини та для вмісту, альдегідо- та кето-похідних ДНФГ - 24,6±1,23 о.о.г./г тканини. Отруєння тварин тетрахлорметаном призводить до посиленого окиснення ліпідів і білків у нирках щурів на 16.00 год - формуючи субциркадіанний ритм з вираженим максимумом. Уведення мелатоніну щурам, ураженим тетрахлорметаном за умов експериментального рівнодення, призвело до зниження абсолютних значень вмісту продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків у нирках тварин протягом дня і відновлення структури субциркадіанних ритмів відповідних показників. Активність каталази за умов експериментального рівнодення набувала максимальних значень о 20.00 год (20,9 ±0,45 мкмоль/хв/г тканини), а мінімальних- 19,9±0,52 мкмоль/хв/г тканини було о 8.00 та 16.00 год. За умов токсичного ураження тетрахлорметаном відмічено різкий спад активності каталази у середньому на 45%. Уведення мелатоніну призвело до підвищення абсолютних значень активності каталази у нирках щурів порівняно з показниками групи тварин, інтоксикованих CCl<sub>4</sub>-ном у середньому на 30%. **Висновки.** 1. За умов експериментального рівнодення зі штучним освітленням у 1500 Лк субциркадіанні ритми основних показників про-/антиоксидантного захисту протягом світлового дня у нирках щурів мають незначну амплітуду коливань. 2. Інтоксикація щурів тетрахлорметаном викликала десинхроноз показників вільнорадикального окиснення макромолекул у нирках. 3. П'ятиразове уведення мелатоніну призвело до відновлення субциркадіанних ритмів досліджуваних показників.

## **Ключові слова:**

*мелатонін, нирки, тетрахлорметан, субциркадіанні ритми.*

Клінічна та експериментальна патологія Т.17, №3 (65), С.63-68.

DOI:10.24061/1727-4338.XVII.3.65.2018.134

E-mail: biochemistry@bsmu.edu.ua

## ИЗМЕНЕНИЯ СУБЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СИСТЕМЫ ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНОЙ ЗАЩИТЫ ПОЧЕК КРЫС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ТЕТРАХЛОРЕТАНОМ И КОРРЕКЦИЯ МЕЛАТОНИНОМ

*И.В. Лопушинская*

Клінічна та експериментальна патологія. 2018. Т.17, №3 (65)

ISSN 1727-4338

<https://www.bsmu.edu.ua>

**Ключевые слова:**  
мелатонин,  
почки, тетрахло-  
лорметан,  
субциркадианные  
ритмы.

Клиническая и  
экспериментальная  
патология Т.17, №3  
(65), С.63-68.

Исследовано субциркадианные ритмы содержания ТБК-реакционных продуктов, альдегидо- и кето-производных ДНФГ, активности каталазы в почках крыс при интоксикации тетрахлолорметаном в условиях экспериментального равенства. Показано, что интоксикация тетрахлолорметаном вызывает десинхронизацию суточных ритмов исследуемых показателей. Пятикратное введение интоксикованым животным мелатонина в условиях экспериментального равенства приводит к восстановлению ритмов и коррекции абсолютных значений исследованных величин. **Цель работы** - исследовать действие мелатонина на субциркадианные ритмы показателей свободнорадикального окисления в почках крыс при интоксикации тетрахлолорметаном в условиях экспериментального равенства. **Материалы и методы.** Опыты проводили на белых нелинейных крысах-самцах массой 180-200 г, содержащихся в условиях вивария с постоянным температурным (+20°C) режимом, искусственным освещением интенсивностью 1500 лк в режиме 12:00 света в 12:00 темноты (12С: 12Т) в течение всего эксперимента. После 7-мидневного моделирования световых условий животных разделяли на группы: 1-я - контрольная группа животных; 2 группа - животным в/ж вводили раствор мелатонина; 3 группа - животным в/ж, двукратно вводили раствор тетрахлолорметана (CCl<sub>4</sub>); 4 группа - животным, после интоксикации тетрахлолорметаном, в/ж вводили раствор мелатонина. Этаназию животных проводили путем декапитации под легким эфирным наркозом в 8.00, 12.00, 16.00 и в 20.00 часов. В супернатантах 5% -ных гомогенатов почек определяли содержание ТБК-реакционных продуктов, альдегидо- и кето-производных ДНФГ и активность каталазы. Полученные цифровые данные обрабатывали статистически - по методу вариационной статистики с использованием критерия Стьюдента. **Результаты.** Состояние свободнорадикального окисления липидов и белков в почках крыс в условиях искусственного освещения интенсивностью 1500 Лк с 8.00 до 20.00 колебался в пределах одного показателя со значением, в среднем, для ТБК-реакционных продуктов -  $41,1 \pm 1,59$  мкмоль / г ткани и для альдегидо- и кето-производных ДНФГ -  $24,6 \pm 1,23$  е.о.п. / г ткани. Отравление животных тетрахлолорметаном приводит к усиленному окислению липидов и белков в почках крыс на 16.00 - формируя субциркадианный ритм с выраженным максимумом. Введение мелатонина крысам, пораженным тетрахлолорметаном в условиях экспериментального равенства, привело к снижению абсолютных значений содержания продуктов свободнорадикального окисления липидов и белков в почках животных в течение дня и восстановления структуры субциркадианных ритмов соответствующих показателей. Активность каталазы в условиях экспериментального равенства приобретала максимальных значений в 20.00 ( $20,9 \pm 0,45$  мкмоль/мин/г ткани), а минимальных ( $19,9 \pm 0,52$  мкмоль/мин/г ткани) - в 8.00 и 16.00. В условиях токсического поражения тетрахлолорметаном отмечено резкое падение активности каталазы в среднем на 45%. Введение мелатонина привело к повышению абсолютных значений активности каталазы в почках крыс сравнимо с показателями группы животных, интоксикованных CCl<sub>4</sub>-ном в среднем на 30%. **Выводы.** 1. В условиях экспериментального равенства с искусственным освещением в 1500 Лк субциркадианные ритмы основных показателей про-/антиоксидантной защиты в течение светового дня в почках крыс имеют незначительную амплитуду колебаний. 2. Интоксикация крыс тетрахлолорметаном вызвала десинхронизацию показателей свободнорадикального окисления макромолекул в почках. 3. Пятикратное введения мелатонина привело к восстановлению субциркадианных ритмов исследуемых показателей.

**Key words:**  
melatonin,  
kidneys, tetrachlo-  
romethane,  
subcircadian  
rhythms.

Clinical and  
experimental  
pathology. Vol.17,  
№3 (65), P.63-68.

#### CHANGES OF SUBCIRCADIAN RHYTHMS OF INDICATORS OF THE PROOXIDANT AND ANTIOXIDANT DEFENSE SYSTEM IN THE KIDNEY OF RATS WITH TETRACHLOROMETHANE INTOXICATION AND CORRECTION OF MELATONIN

**I. V. Lopushynska**

The subcircadian rhythms of TBA-reactive products content, aldehyde and ketone derivatives of DNFH, the activity of catalase in rat kidneys with tetrachloromethane intoxication on the conditions of experimental equality have been investigated. It was shown that intoxication with tetrachloromethane causes desynchronization of circadian rhythms of the studied indices. Five-single administration to intoxicated animals of melatonin on the conditions of experimental equality leads to the restoration of rhythms and the correction of absolute values of the investigated variables.

*The aim of the study. To investigate the effect of melatonin on subcircadian rhythms of free radical oxidation indicators in rat kidneys with tetrachloromethane intoxication on the conditions of experimental equality. **Materials and methods.** Research conducted on white nonlinear sexually mature male rats weighing  $180 \pm 10$  g, which were kept under vivarium conditions with constant temperature ( $+20^{\circ}\text{C}$ ) regime and artificial lighting with an intensity of 1500 lux in a mode of 12 hours of light up to 12 hours of darkness (12L:12D) throughout the experiment. After a 7-day simulation of light conditions the animals were separated into groups: 1st group - a control group of animals (intact animals); 2nd group - animals that were intradermally administered of melatonin solution; 3rd group - animals that were intragastric administered twice of tetrachloromethane solution; 4th group - intoxicated tetrachloromethane animals were intragastric administered of melatonin solution. Euthanasia of animals was carried out by decapitation under a light etheric anesthesia at 8.00, 12.00, 16.00 and at 20.00 o'clock. In the post-nuclear supernatants of the 5%-s kidney homogenates were determined: the content of TBA-reactive products, aldehyde and ketone derivatives of DNFH, catalase activity. The received digital data was processed statistically by the method of variation statistics using Student's t-test. **Results.** The state of free radical oxidation of lipids and proteins in rat kidneys under artificial lighting with an intensity of 1500 lux from 8.00 to 20.00 hr fluctuated within one indicator with an average value for the content of the TBA-reactive products -  $41,1 \pm 1,59$   $\mu\text{mol/g}$  of tissue and for the content of the aldehyde and ketone derivatives of DNFH -  $24,6 \pm 1,23$  oz/g of tissue. Poisoning of animals with tetrachloromethane leads to increased oxidation of lipids and proteins in the rat kidneys at 16.00 h - forming a subcircadian rhythms with a pronounced maximum. Administration of melatonin to rats affected by tetrachloromethane on the conditions of experimental equality has led to a decrease in the absolute values of the content of free radical oxidation products of lipids and proteins in the kidney of animals during the day and has led to the restoration of the structure of subcircadian rhythms of the corresponding indices. The catalase (CAT) activity on the conditions of experimental equality acquired maximum values at 20.00 h ( $20,9 \pm 0,45$   $\mu\text{mol/min/g}$  of tissue), and the minimum -  $19,9 \pm 0,52$   $\mu\text{mol/min/g}$  of tissue was at 8.00 and 16.00 h. In the conditions of toxic lesions with tetrachloromethane a sharp decrease on average by 45% in the activity of catalase was observed. The administration of melatonin resulted in an increase in the absolute values of activity of catalase in rat kidneys in comparison with the indicators of a group of animals which were intoxicated with  $\text{CCl}_4$  on average by 30%. **Conclusions.** 1. On the conditions of experimental equality under the artificial lighting with an intensity of 1500 lux subcircadian rhythms of the main indicators of pro- / antioxidant protection during light day in the rat kidneys have a small amplitude of oscillations. 2. Intoxication of rats with tetrachloromethane caused desynchronization of indicators of free radical oxidation of macromolecules in the kidneys. 3. Five-single administration of melatonin has led to the restoration of the subcircadian rhythms of the investigated indicators.*

## Вступ

Функції організму керуються своїми власними ритмами - циркадіанними (білядобовими) [1,2]. Мелатонін синтезується шишкоподібною залозою, елементами дифузної ендокринної системи, травним трактом та ретиною і контролює циркадіанну ритміку біологічних процесів, інтегрує функції нервової, ендокринної та імунної систем. Найбільш специфічною рисою системи синтезу мелатоніну є її денні (у деяких видів добові) коливання та величезна чутливість до світла, яке гальмує її активність. [3]. Світло є найважливішим чинником навколишнього середовища, який контролює утворення мелатоніну, і тому впливає на продукцію цього гормону. Так, освітлення вночі стрімко зменшує вміст та вивільнення мелатоніну [4,5]. Властивість світла при застосуванні вночі виключати мелатонін-синтезуювальну систему притаманна всім вивченим на даний час тваринам, однак, кількість світла, необхідна для досягнення цього ефекту, істотно різниться.

Зміни циркадіанних ритмів можуть виникати при перебуванні організму за умов зміненого фотоперіоду чи дії токсичних речовин (зокрема тетрахлорметану) і проявляться явищами десинхронозу. Інтенсивне освітлення призводить не тільки до порушення біоритмів організму внаслідок пригнічення синтезу мелатоніну, а й виступає потужним стресовим фактором, запускає активацію стрес-реалізуючих систем організму [6,7]. Нирки, займаючи вагове місце в забезпеченні динамічної рівноваги внутрішнього середовища організму, і як будь-яка інша біологічна система, характеризуються часовою організацією функцій. Координовані взаємодії між екстра- та інтраренальними чинниками регуляції діяльності нирок зумовлюють підвищену зацікавленість науковців до вивчення особливостей їх хроноритмологічної організації [8]. При цьому знайдено обмаль відомостей стосовно впливу тетрахлорметану на субциркадіанні ритми показників про- й антиоксидантної системи у нирках за умов експериментального

рівнодення та можливість їх корекції мелатоніном.

### Мета роботи

Дослідити дію мелатоніну на субциркадіанні ритми показників вільнорадикального окиснення та активність каталази у нирках шурів при інтоксикації тетрахлорметаном за умов експериментального рівнодення.

### Матеріал і методи дослідження

Досліди проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 180–200 г, яких утримували за умов віварію зі сталим температурним (+20°C) режимом штучним освітленням інтенсивністю 1500 люкс в режимі 12 годин світла до 12 годин темряви (12C:12T) протягом всього експерименту. Після 7-миденного моделювання світлових умов тварини розділяли на групи: 1-ша - контрольна група тварин, яким внутрішньошлунково вводили 0 8.00 год фізіологічний розчин, який містив 0,046% розчин спирту - еквівалентний у розчині мелатоніну; 2 група - тваринам внутрішньошлунково вводили щоденно в ранкові години розчин мелатоніну (Sigma, США) з розрахунку 3 мг/кг маси тварини на фоні відповідних світлових умов; 3 група - тваринам внутрішньошлунково щоденно в ранкові години дворазово вводили ССІ4 (50% розчин на оливковій олії) із розрахунку 0,25 мл/100г маси тварин; 4 група - тваринам, інтоксикованим тетрахлорметаном, внутрішньошлунково протягом 5-ти днів вводили розчин мелатоніну. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під легким ефірним наркозом о 8.00, 12.00, 16.00 та о 20.00 годині.

У супернатантах 5%-их гомогенатів нирок (на трис-НСІ буфері, рН 7,4) визначали вміст ТБК-реакційних

продуктів (ТБК-РП) [9], альдегідо-та кето-похідних динітрофенілгідрозину (альдегідо-та кетопохідних ДНФГ) [10] та активність каталази (КАТ) [11]. Утримання тварин та всі процедури здійснювали з дотриманням принципів гуманного ставлення до тварин згідно з правилами "Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних і інших наукових цілях" (Страсбург, 1986) і Закону України "Про захист тварин від жорстокого поводження" (№ 3447-IV від 21 лютого 2006 р.). Отримані цифрові дані опрацьовували статистично. Для статистичного аналізу отриманих результатів використовували пакет програм обробки даних загального призначення Statistica for Windows версії 7.0 (Stat Soft inc., США). Статистичну різницю оцінювали за допомогою парного та звичайного t- критеріїв Стьюдента для зв'язаних та незалежних даних. При p 0,05 різницю вважали статистично вірогідною.

### Результати та їх обговорення

Досліджено субциркадіанні ритми показників вільнорадикального окиснення ліпідів і білків у нирках шурів за умов експериментального рівнодення (інтенсивність освітлення 1500 люкс). Так, у контрольній групі тварин протягом світлового дня вміст ТБК-реакційних продуктів вірогідно змінювався з незначною амплітудою: максимальне значення відмічено о 8.00 год ( $43,1 \pm 1,52$  мкмоль/г тканини), а мінімальне - о 16.00 год ( $39,4 \pm 1,47$  мкмоль/г тканини). Уведення мелатоніну вірогідно не змінило ритму вмісту МА у нирках тварин протягом світлового періоду дня при експериментальному рівноденні (рис. 1а).

Отруєння тварин тетрахлорметаном призвело до

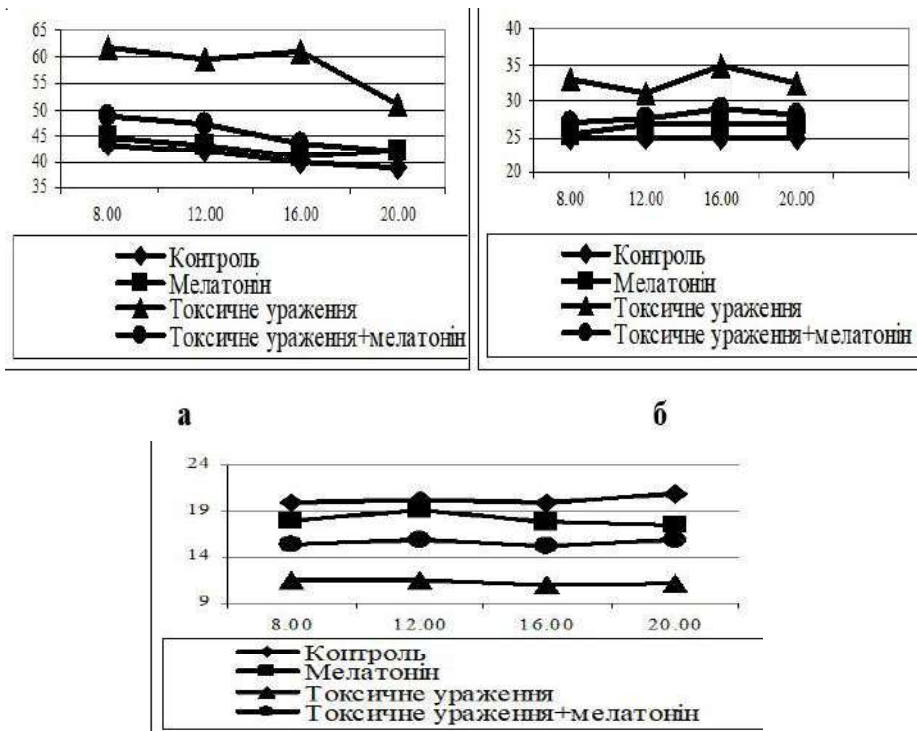


Рисунок 1. Хронограми вмісту ТБК-реакційних продуктів (а), альдегідо- та кетопохідних ДНФГ (б) та активності каталази (в) у нирках шурів при інтоксикації тетрахлорметаном за умов експериментального рівнодення та дії мелатоніну

різкого підвищення абсолютних значень вмісту ТБК-реакційних продуктів у нирках щурів на 16-ту год, що викликало десинхроноз. Даний показник в групі з токсичним гепатитом зріс у середньому на 30% о 8.00 год, на 29% о 12.00 год, на 35% о 16.00 год та на 24% о 20.00 год у порівнянні з контролем. Тому максимальне значення вмісту ТБК-РП у нирках щурів спостерігали о 16.00 год (рис. 1а).

П'ятиразове введення мелатоніну у дозі 3,0 мг/кг маси щура на фоні інтоксикації тварин тетрахлорметаном спостерігали як зниження абсолютних значень показників ТБК-РП, так і вірогідні зміни субциркадіанних ритмів даного показника, наближаючи їх до значень контролю. Активні форми кисню при окислювальному стресі призводять до активації процесів вільнорадикального окиснення не тільки ліпідів, а й білків. У контрольній групі вміст альдегідо- та кето-похідних ДНФГ вірогідно не змінювався з 8.00 год протягом світлового дня (рис 1б). Уведення тваринам мелатоніну на фоні експериментального рівнодення вірогідно не вплинуло ні на абсолютні значення, ні на хроноритми даного показника. При інтоксикації тварин тетрахлорметаном за умов експериментального рівнодення у нирках щурів спостерігали зростання вмісту альдегідо- та кето-похідних ДНФГ у середньому на 25% порівняно до контролю з 8.00 до 20.00 год досліду з формуванням вираженої структури ритму вмісту альдегідо- та кето-похідних ДНФГ. Характерно, що найвищий рівень окиснення макромолекул (і ліпідів і білків) при токсичному ураженні чотирихлористим карбоном спостерігали о 16. 00 годині (див. рис. 1а, 1б). Уведення мелатоніну протягом 5-ти днів тваринам, інтоксикованим ССІ4-ном призвело до зниження абсолютних значень вмісту альдегідо- та кето-похідних ДНФГ у середньому на 15 – 20% протягом досліджуваного періоду (з 8.00 до 20.00 год) і корекції субциркадіанних ритмів вмісту альдегідо- та кето-похідних ДНФГ до значень групи контролю.

Отже, стан вільнорадикального окиснення ліпідів і білків у нирках щурів за умов штучного освітлення інтенсивністю 1500 Лк з 8.00 до 20.00 год коливався в межах одного показника зі значенням в середньому для вмісту ТБК-РП -  $41,1 \pm 1,59$  мкмоль/г тканини та для вмісту альдегідо- та кето-похідних ДНФГ -  $24,6 \pm 1,23$  о.о.г/г тканини. Такі ж субциркадіанні ритми вмісту ТБК-РП та альдегідо- та кето-похідних ДНФГ зберігалися і при п'ятиразовому введенні мелатоніну на фоні експериментального рівнодення. Отруєння тварин тетрахлорметаном призводить до посиленого окиснення ліпідів і білків у нирках щурів на 16.00 год - формуючи субциркадіанний ритм з вираженим максимумом. Уведення мелатоніну щурам, ураженим тетрахлорметаном за умов експериментального рівнодення, призвело до зниження абсолютних значень вмісту продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків у нирках тварин протягом дня і відновлення структури субциркадіанних ритмів відповідних показників.

За умов експериментального рівнодення введення мелатоніну практично не впливають на субциркадіанні ритми вмісту продуктів вільнорадикального окиснення

макромолекул - ТБК-реакційних продуктів і альдегідо- та кето-похідних ДНФГ. Отруєння тварин тетрахлорметаном призвело до зміни динаміки ритму досліджуваних показників. П'ятиденне надходження мелатоніну в організм щурів, отруєних тетрахлорметаном при експериментальному рівноденні відновлювало динаміку хроноритму показників і у середньому на 50% корегувало показники у бік контролю. При експериментальному рівноденні протягом 12-ти годин дослідження спостерігали коливання ритму активності антиоксидантного ферменту - каталази (рис. 1в). У контрольній групі активність КАТ за умов експериментального рівнодення набувала максимальних значень о 20.00 год ( $20,9 \pm 0,45$  мкмоль/хв/г тканини), а мінімальних-  $19,9 \pm 0,52$  мкмоль/хв/г тканини було о 8.00 та 16.00 год. Уведення мелатоніну протягом 5-ти днів за умов експериментального рівнодення призвело до зниження ( $P > 0,05$ ) активності каталази на 10% без зміни динаміки ритму.

За умов токсичного ураження тетрахлорметаном при експериментальному рівноденні відмічено різкий спад активності каталази у середньому на 45% (рис. 1в). При цьому спостерігали зменшення різниці між мінімумом і максимумом і хронограма мала вигляд прямої. Уведення мелатоніну призвело до підвищення абсолютних значень активності каталази у нирках щурів порівняно з показниками групи тварин, інтоксикованих ССІ4-ном у середньому на 30%.

Відомо, що інтоксикація супроводжується посиленням катаболічних процесів, внаслідок накопичення надлишкової кількості біологічно активних речовин та активних форм кисню, деформованих білкових метаболітів та інших токсичних речовин ендogenous походження [12]. Тому нами встановлено, що при дворазовому уведенні розчину тетрахлорметану у нирках щурів змінювалися показники вмісту продуктів вільнорадикального окиснення макромолекул і поруч з цим відмічено десинхроноз даних показників. Уведення мелатоніну на фоні інтоксикації проявляло корегуючий ефект на досліджувані показники та відновлюючий - на структуру ритму.

## Висновки

1. За умов експериментального рівнодення зі штучним освітленням у 1500 Лк субциркадіанні ритми основних показників про-/антиоксидантного захисту протягом світлового дня у нирках щурів мають незначну амплітуду коливань.

2. Інтоксикація щурів тетрахлорметаном викликала десинхроноз показників вільнорадикального окиснення макромолекул у нирках.

3. П'ятиразове введення мелатоніну призвело до відновлення субциркадіанних ритмів досліджуваних показників.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у вивченні впливу мелатоніну на функціональні зміни нирок.

## Список літератури

1. Анисимов ВН. Эпифиз, биоритмы и старение организма. Успехи физиол. наук. 2008; 39(4): 40-65.

ISSN 1727-4338

<https://www.bsmu.edu.ua>

2.Губин ДГ. Молекулярные механизмы циркадианных ритмов и принципы развития десинхроноза. Успехи физиологических наук. 2013; 44(4): 65-87.

3.Bernard M, Guerlotte J, Cogne M, Greve P, Collin JP, Voisin P. Transcriptional regulation of an enzyme involved in the synthesis of melatonin. C R Seances Soc Biol Fil. 1993; 187(1): 69-76. French.

4.Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. J Pineal Res. 2012; 52(2):139-66. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00934.x.

5.Hardeland R. Melatonin: signaling mechanisms of a pleiotropic agent. Biofactors. 2009; 35(2):183-92. doi: 10.1002/biof.23.

6.Evely KM, Hudson RL, Dubocovich ML, Haj-Dahmane S. Melatonin receptor activation increases glutamatergic synaptic transmission in the rat medial lateral habenula. Synapse. 2016;70(5):181-6. doi: 10.1002/syn.21892. Epub 2016 Feb 22.

7.Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: Exceeding Expectations. Physiology. 2014; 29: 325-33.

8.Zalba G., Fortuco A, Diez J. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease. Nephrol. Dial. Transplant. 2009. Vol.24:2686-2690.

9.Владимиров ЮА, Арчаков АИ. Перексидное окисление липидов в биологических мембранах.М.: Наука;1972. 252 с.

10.Мещишен ІФ. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові. Бук. мед. вісник. 1998;Т.2, 1: 156-8.

11.Королюк МА, Иванова ЛИ, Майоров ИГ. Метод определения активности каталазы. Лаб. дело. 1988;1: 16-9.

12.Шмойлов ДК, Каримов ИЗ, Одынец ТН. Патогенетическая роль эндогенной интоксикации. Лабораторна діагностика. 2012;2:65-9.

#### References

1.Anisimov VN. Epifiz. bioritmy i starenie organizma [Epiphysis, biorhythms and aging of the body]. Uspekhi fiziol. nauk. 2008; 39(4): 40-65. (in Russian)

2.Gubin DG. Molekulyarnyye mekhanizmy tsirkadiannykh

ritmov i printsipy razvitiya desinkhronoza [Molecular mechanisms of circadian rhythms and principles of desynchronization development]. Uspekhi fiziologicheskikh nauk. 2013; 44(4): 65-87. (in Russian)

3.Bernard M, Guerlotte J, Cogne M, Greve P, Collin JP, Voisin P. Transcriptional regulation of an enzyme involved in the synthesis of melatonin. C R Seances Soc Biol Fil. 1993; 187(1): 69-76. French.

4.Hardeland R, Madrid JA, Tan DX, Reiter RJ. Melatonin, the circadian multioscillator system and health: the need for detailed analyses of peripheral melatonin signaling. J Pineal Res. 2012; 52(2):139-66. doi: 10.1111/j.1600-079X.2011.00934.x.

5.Hardeland R. Melatonin: signaling mechanisms of a pleiotropic agent. Biofactors. 2009; 35(2):183-92. doi: 10.1002/biof.23.

6.Evely KM, Hudson RL, Dubocovich ML, Haj-Dahmane S. Melatonin receptor activation increases glutamatergic synaptic transmission in the rat medial lateral habenula. Synapse. 2016; 70(5):181-6. doi: 10.1002/syn.21892. Epub 2016 Feb 22.

7.Reiter RJ, Tan DX, Galano A. Melatonin: Exceeding Expectations. Physiology. 2014; 29: 325-33.

8.Zalba G.,Fortuco A, Diez J. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease. Nephrol. Dial. Transplant. 2009; 24:2686-2690

9. Vladymyrov YuA, Archakov AI. Peroksydnoye okysleniye lipidov v biolohichnykh membranakh [Peroxide oxidation of lipids in biological membranes.].M.: Nauka; odna tsysyacha dev'yat'sot simdesyat dvi. 252 s.(in Russian)

10. Meshchishen IF. Metod vyznachennya okisnyuval'noyi modifikatsiyi bilkiv plazmi (syrovatki) krovy [Method of determination of oxidative modification of plasma proteins (serum)]. Buk. med. visnyk. 1998; T.2, №1: 156-8.(in Ukrainian).

11.Korolyuk MA, Ivanova CHY, Mayorov IH. Metod vyznachennya aktyvnosti katalazy [Method for determining the activity of catalase]. Lab. sprava. 1988; 1: 16-9.(in Russian)

12.Shmoylov DK, Karimov IZ, Odynets TN. Patohenetychna rol' endohennoyi intoksykatsiyi [Pathogenetic role of endogenous intoxication.]. Laboratorna diahnostyka. 2012; 2: 65-9.(in Russian)

#### Відомості про авторів:

Лопушинська І. В. - к. біол.н., доцент кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії Вищого державного навчального закладу України "Буковинський державний медичний університет", Чернівці

#### Сведения об авторах:

Лопушинская И.В. - к. биол. н., доцент кафедры биологической и биологической химии и клинической биохимии Высшего государственного учебного заведения Украины "Буковинский государственный медицинский университет", Черновцы

#### Information about authors:

Lopushynska I. V. - candidate of biological science, associate professor of department of bioorganic and biological chemistry, State Higher Educational Institution of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Стаття надійшла до редакції 23.08.2018

Рецензент – проф. Р.С. Булик

© І.В. Лопушинська, 2018