

## ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ОБМІН ВУГЛЕВОДІВ ЗА УМОВ ЗМІНЕНОГО ФОТОПЕРІОДУ

О.Ю.Кушнір, І.Ф.Мецишен, І.М.Яремій

Буковинський державний медичний університет

*Ключові слова: мелатонін; фотоперіод; вуглеводний обмін; печінка; щури*

*Показано, що в печінці щурів відбувалися зміни вмісту глікогену, активності піруваткінази, глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, лактатдегідрогенази та глюкозо-6-фосфатази, а також рівня базальної глікемії в крові у порівнянні з контролем. Різні умови освітлення протягом одного тижня призводили до активації фосфоролізу глікогену і глюконеогенезу; до пригнічення гліколізу та окисної стадії пентозофосфатного шляху окиснення глюкозо-6-фосфату за умов постійного світла та до протилежних змін за умов постійної темряви. Введення алоксандіабетичним щурам мелатоніну в дозі 5 та 10 мг/кг упродовж тижня сприяло нормалізації показників обміну вуглеводів. Екзогенний мелатонін сприяв відновленню енергетичного метаболізму. Ймовірно, в умовах повної темряви дія мелатоніну пов'язана з впливом на метаболізм глюкози, тоді як при фізіологічній пінеалектомії за відсутності мелатоніну чутливість до інсуліну збільшується.*

Важливим синхронізатором ритмів функцій організму з 24-годинним режимом чергування світла і темряви є мелатонін (МТ) [7]. Мета роботи полягала у дослідженні впливу різних доз МТ на рівень базальної глікемії (БГ) у крові; на вміст глікогену (ГЛ) та активність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (Г-6-ФДГ), піруваткінази (ПК), лактатдегідрогенази (ЛДГ) та глюкозо-6-фосфатази (Г-6-Ф-ази) у печінці щурів за умов фізіологічної норми на тлі гіпо- та гіперфункції епіфізу [9, 12].

### Матеріали та методи

Експерименти проведені на 72 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);

4) цілодобова темрява (0-0,5 лк) [4, 6]. Третині тварин впродовж 7-ми днів щоденно о 08.00 вводили препарат МТ (виробник “Sigma”, США) [3] у дозі 10 мг/кг [13]; іншій третині — у дозі 5 мг/кг внутрішньоочередивно. Решта тварин складала контрольну групу. Вищезазначений розподіл груп стосувався різних умов освітлення. Визначення рівня БГ проводили за допомогою приладу One Touch (виробник “Johnson & Johnson”, США). Тварин забивали шляхом декапітації під легким ефірним наркозом на 8-му добу від початку експерименту [6]. У супернатанті, отриманому після центрифугування 5%-го гомогенату печінки при 900 g, визначали вміст ГЛ та активність ферментів за стандартними методиками [1, 2]. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за методикою Стьюдента.

### Результати та їх обговорення

Різні умови освітлення впродовж 1-го тижня (табл. 1) призводять до зменшення рівня БГ

на 37% за умов постійної темряви при порівнянні з показниками контрольних тварин в умовах рівнодення. Введення МТ: 1) у дозі 10 мг/кг викликало зниження рівня БГ на 30% за умов рівнодення, на 27% — за умов постійного світла, на 35% — за умов постійної темряви, що вірогідно відрізняється від показників контролю на 1-шу добу експерименту; 2) у дозі 5 мг/кг призводило до зниження рівня БГ на 32% за умов постійної темряви у порівнянні з вихідними показниками, що вказує на гіпоглікемічну дію препарату МТ [11, 14].

У печінці контрольних щурів, які перебували за умов постійного світла, зросла (табл. 2) активність ЛДГ на 22% та знизилась активність Г-6-ФДГ і ПК на 20 й день на 16% відповідно; за умов постійної темряви активність Г-6-ФДГ зросла на 42% у порівнянні з показниками за умов рівнодення.

Уведення МТ у дозі 5 та 10 мг/кг тваринам призвело до: 1) підвищення за умов рівнодення активності Г-6-ФДГ на 15 і 32% та ПК на 14% (у дозі 10 мг/кг) та зниження активності Г-6-Ф-ази на 23 і 43% та ЛДГ на 14% (у дозі

Таблиця 1

**Рівень базальної глікемії натще в крові щурів за умов різної довжини світлового періоду (ммоль/л), ( $M \pm m$ ,  $n=6$  у кожній групі)**

Умови експерименту		Показники	
		на 1-у добу (до введення мелатоніну)	на 8-у добу (7 днів введення мелатоніну)
Природне рівнодення С : Т = 12 : 12	Контроль	5,4±0,97	5,3±0,92
	Контроль + мелатонін, 5 мг/кг	5,6±0,66	4,9±0,57
	Контроль + мелатонін, 10 мг/кг	5,7±0,72	3,8±0,25 <sup>a,d</sup>
Штучне рівнодення С : Т = 12 : 12	Контроль	5,5±0,74	5,4±0,76
	Контроль + мелатонін, 5 мг/кг	5,4±0,40	4,8±0,55
	Контроль + мелатонін, 10 мг/кг	5,6±0,57	4,0±0,22 <sup>a,d</sup>
Постійне світло С : Т = 24 : 0	Контроль	5,2±0,51	5,8±0,38
	Контроль + мелатонін, 5 мг/кг	5,3±0,81	4,9±0,71
	Контроль + мелатонін, 10 мг/кг	5,2±0,24	4,6±0,12 <sup>a,d</sup>
Постійна темрява С : Т = 0 : 24	Контроль	5,1±0,75	3,3±0,08 <sup>c,d</sup>
	Контроль + мелатонін, 5 мг/кг	5,2±0,60	3,5±0,47 <sup>c,d</sup>
	Контроль + мелатонін, 10 мг/кг	5,2±0,72	3,4±0,36 <sup>c,d</sup>

Примітки:

- 1) С : Т = 12 : 12 — зміна світлової та темної фаз становила 12 : 12 год, С : Т = 24 : 0 — зміна світлової та темної фаз становила 24 : 0 год, С : Т = 0 : 24 — зміна світлової та темної фаз становила 0 : 24 год;
- 2) <sup>a</sup> — зміни вірогідні в межах групи стосовно значень контрольних тварин у відповідних дослідних умовах освітлення ( $p \leq 0,05$ );
- 3) <sup>b</sup> — зміни вірогідні в межах групи стосовно значень тварин, яким проводили введення препарату мелатоніну в дозі 5 мг/кг у відповідних дослідних умовах освітлення ( $p \leq 0,05$ );
- 4) <sup>c</sup> — зміни вірогідні стосовно значень контрольних тварин за умов природного (штучного) рівнодення ( $p \leq 0,05$ );
- 5) <sup>d</sup> — зміни вірогідні в межах групи стосовно 1-ї доби ( $p \leq 0,05$ ).

Таблиця 2

**Вплив мелатоніну у дозі 5 та 10 мг/кг на вміст глікогену та активність деяких ферментів печінки за умов різної довжини світлового періоду ( $M \pm m$ ,  $n=6$  у кожній групі)**

Умови експерименту		Показники				
		глікоген, мг%	глюкозо-6-фосфат-дегідрогеназа, нмоль/хв×мг білка	піруват-кіназа, мкмоль/хв×мг білка	лактат-дегідрогеназа, нмоль/хв×мг білка	глюкозо-6-фосфатаза, мкг/хв×мг білка
Природне рівнодення	К	3191±46,4	6,4±0,26	51,9±2,60	2,5±0,03	22,0±1,17
	К + M1	3341±65,9	7,4±0,23 <sup>a</sup>	53,0±2,50	2,4±0,05	17,1±1,10 <sup>a</sup>
	К + M2	3363±96,1	8,4±0,29 <sup>a,b</sup>	60,6±2,51 <sup>a,b</sup>	2,2±0,04 <sup>a,b</sup>	12,4±0,79 <sup>a,b</sup>
Штучне рівнодення	К	3219±56,6	6,5±0,27	52,2±2,33	2,5±0,04	22,2±0,80
	К + M1	3369±54,2	7,6±0,34 <sup>a</sup>	53,5±2,48	2,4±0,04	17,7±0,91 <sup>a</sup>
	К + M2	3410±71,9	8,5±0,34 <sup>a,b</sup>	60,9±2,60 <sup>a,b</sup>	2,1±0,05 <sup>a,b</sup>	13,0±0,61 <sup>a,b</sup>
Постійне світло	К	3003±82,1	5,3±0,26 <sup>c</sup>	43,7±2,56 <sup>c</sup>	3,0±0,07 <sup>c</sup>	24,3±1,21
	К + M1	3148±27,2	6,9±0,15 <sup>a</sup>	52,2±3,06 <sup>a</sup>	2,6±0,04 <sup>a</sup>	20,4±1,17 <sup>a</sup>
	К + M2	3209±42,7	9,2±0,28 <sup>a,b,c</sup>	55,6±1,99 <sup>a</sup>	2,1±0,06 <sup>a,b,c</sup>	18,3±1,06 <sup>a,c</sup>
Постійна темрява	К	3232±52,1	8,8±0,32 <sup>c</sup>	55,0±1,69	2,4±0,04	19,8±1,18
	К + M1	3402±71,5	6,4±0,30 <sup>a</sup>	59,1±4,46	2,0±0,03 <sup>a,c</sup>	14,4±1,38 <sup>a,c</sup>
	К + M2	3624±59,5 <sup>a</sup>	6,2±0,25 <sup>a</sup>	65,6±2,96 <sup>a,c</sup>	1,9±0,05 <sup>a,c</sup>	11,8±0,77 <sup>a,c</sup>

Примітки:

- 1) К — інтактний контроль, К + M1 — значення тварин, яким проводили введення мелатоніну у дозі 5 мг/кг, К + M2 — значення тварин, яким проводили введення мелатоніну у дозі 10 мг/кг;
- 2) <sup>a</sup> — зміни вірогідні в межах групи стосовно значень контрольних тварин у відповідних дослідних умовах освітлення ( $p \leq 0,05$ );
- 3) <sup>b</sup> — зміни вірогідні в межах групи стосовно значень тварин, яким проводили введення препарату мелатоніну в дозі 5 мг/кг у відповідних дослідних умовах освітлення ( $p \leq 0,05$ );
- 4) <sup>c</sup> — зміни вірогідні стосовно значень контрольних тварин за умов природного (штучного) рівнодення ( $p \leq 0,05$ ).

10 мг/кг) відповідно у порівнянні з контролем; 2) збільшення за умов постійного світла активності Г-6-ФДГ і ПК на 25 і 73% та 19 і 28% відповідно, а також до зниження активності ЛДГ на 15 і 30% та Г-6-Ф-ази на 25% (у дозі 10 мг/кг) відповідно у порівнянні з контролем; 3) зниження за умов постійної темряви активності Г-6-ФДГ (даний показник вірогідно не відрізнявся від показників контролю за умов рівнодення), збільшення вмісту ГЛ та активності ПК на 12 і 20% (у дозі 10 мг/кг) відповідно та зниження активності ЛДГ на 21% (у дозі 10 мг/кг) та Г-6-Ф-ази на 27 і

40% відповідно у порівнянні з контролем.

Отримані дані узгоджуються з дослідженнями, які виявили порушення включення глюкози в цикл Кребса в пінеалектомованих щурів і відновлення енергетичного метаболізму під впливом екзогенного МТ [5, 8, 10]. Згідно з отриманими нами результатами виявилось доцільним відтворення хроноритму виділення інсуліну (основного гормону із гіпоглікемічною дією) на прикладі препарату мелатоніну, тобто його введення у світловий період доби з максимумом вранці [14] для виявлення впливу на рівень базальної

глікемії та стан вуглеводного обміну, що при подальших дослідженнях створило певну перспективу доклінічного спостереження препарату мелатоніну у якості гіпоглікемічного засобу при абсолютній недостатності інсуліну, тобто при цукровому діабеті першого типу.

#### ВИСНОВОК

Введення шурам МТ у дозі 5 та 10 мг/кг щоденно впродовж 7-ми днів чинить корегуючий вплив на рівень базальної глікемії та показники обміну вуглеводів у печінці щурів за умов зміненого фотоперіоду (постійне світло, постійна темрява).

#### ЛІТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н., Виноградова И.А. // *Вопр. онкол.* — 2006. — Т. 53, №5. — С. 491-498.
2. Бабич Н.О., Антоняк Г.Л., Тьмочко М.Ф. // *Вопросы мед. химии.* — 2000. — №2. — Режим доступу до журн.: <http://medi.ru/pbmc/8800209.htm>
3. Бондаренко Л.А., Горбач Т.В., Геворкян А.Р. // *Проблеми ендокринної патол.* — 2008. — №3. — С. 56-61.
4. Булик Р.Є. // *Вісник наукових досліджень.* — 2008. — №1. — С. 78-80.
5. Городецький В.К. // *Клиническая лабораторная диагностика.* — 2006. — №2. — С. 25-32.
6. Заморський І.І., Пішак В.П., Мешишен І.Ф. // *Фізіол. журн.* — 1999. — Т. 45, №4. — С. 69-75.
7. *Мелатонин в норме и патологии / Под ред. Ф.И.Комарова, С.И.Раппопорта, Н.К.Малиновской, В.Н.Анисимова.* — М.: ИД Медпрактика, 2004. — 524 с.
8. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В. // *Вестник рос. АМН.* — 2006. — №9-10. — С. 121-127.
9. Cathy Cailotto, Caroline van Heijningen, Jan van der Vliet et al. // *Endocrinol.* — 2008. — Vol. 149, №4. — P. 1914-1925.
10. Derlacz R.A., Poplawski P., Napierala M. et al. // *J. Pineal Res.* — 2005. — Vol. 38, №3. — P. 164-169.
11. Ha E., Yim S.V., Chung J.H. et al. // *J. Pineal Res.* — 2006. — Vol. 41, №1. — P. 67-72.
12. Haus E. // *Adv. Drug Deliv. Rev.* — 2007. — Vol. 31, №9-10. — P. 985-1014.
13. Kanter Mehmet, Uysal Hamdi, Karaca Turan, Sagmanligil Hulia Ozdemir // *Arch. Toxicol.* — 2006. — Vol. 80, №6. — P. 362-369.
14. Peshke E. // *J. Pineal Res.* — 2008. — Vol. 44, №1. — P. 26-40.

Адреса для листування: 58000, м. Чернівці,  
пл. Театральна, 2. Тел. (3722) 3-75-61.  
Буковинський державний медичний університет

Надійшла до редакції 26.01.2010 р.