

УДК 616.153.857 – 06: 616.137.83/93] – 091.8 – 003.93 – 092.9

**Юрик І. І., Головата Т. К.**

## **ГІСТОЛОГІЧНІ ЗМІНИ МАГІСТРАЛЬНИХ СУДИН НИЖНІХ КІНЦІВОК ЩУРІВ ДОРЕПРОДУКТИВНОГО ТА РЕПРОДУКТИВНОГО ВІКУ ЗА УМОВ ГІПЕРУРИКЕМІЇ В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ТЕРМІНУ ЕКСПЕРИМЕНТУ**

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І. Я. Горбачевського МОЗ України"

*Робота присвячена вивченню морфологічних змін в судинах щурів за умов гіперурикемії. В багатьох дослідженнях доведено, що гіперурикемія сприяє розвитку субклінічного атеросклерозу. Метою нашого дослідження було з'ясувати особливості гістологічних змін судинного русла нижніх кінцівок у щурів дорепродуктивного та репродуктивного віку за умов гіперурикемії в залежності від терміну експерименту. Дослідження проведені на 64 білих щурах. Експериментальна група становила 48 тварин із біохімічно підтвердженою гіперурикемією, які були розділені на 2 групи: перша – 24 щури чотирьохмісячного віку, вагою 150 – 170 грам і друга – 24 щури віком 12 місяців вагою 230 – 250 грам. Контрольну групу становили щури віком 4 і 12 місяців по 8 тварин в кожній. Дослідження структурних змін стінок артерій та вен у щурів дорепродуктивного і репродуктивного віку при експериментальній гіперурикемії в динаміці показало їхнє найбільш активне наростання на 30-ту добу експерименту, стабілізацію та типізацію комплексу патоморфологічних проявів з децю повільнішим їх прогресуванням до 45-ї доби дослідження. У тварин репродуктивного віку вираженість структурних зрушень більша. Експериментальна гіперурикемія у щурів дорепродуктивного віку проявляється ремоделюванням артерій переважно стегно-підколінного сегменту за типом гіпертрофічного потовщення інтими, медії та адвенциї. Ремоделювання артерій у щурів репродуктивного віку характеризується поєднанням гіпертрофічного та склеротично-запального типів і спостерігається, переважно, у гомілковому сегменті.*

Ключові слова: гіперурикемія, ремоделювання, артерії нижніх кінцівок.

*Робота виконана в рамках планової наукової роботи кафедри патологічної анатомії з секційним курсом та судової медицини Тернопільського державного медичного університету імені І. Я. Горбачевського «Ремоделювання кровоносних русел внутрішніх органів та тканин при різних патологічних станах в експерименті», № держ. реєстрації: 0111U008026.*

### **Вступ**

Ремоделювання судинного русла залежить не тільки від вікових змін, але і від впливу екзогенних та ендогенних чинників. Одним із таких факторів є підвищений рівень сечової кислоти (СК) у сироватці крові. В багатьох дослідженнях доведено, що гіперурикемія (ГУ) сприяє розвитку субклінічного атеросклерозу [1, 2, 3], є фактором ризику смертності у хворих стенокардією [4], артеріальною гіпертензією, ожирінням, хронічною судинною недостатністю [5, 6]. Аналіз літературних публікацій свідчить про значну зацікавленість науковців до питання ГУ, але її здебільшого розглядають в контексті клінічних проявів основного захворювання, при якому вона виявлена лабораторно. Також багатьма науковцями вивчається розвиток атеросклерозу вінцевих артерій за умов ГУ [7, 8], особливості гіперурикемічної кардіоміопатії. Однак, залишається недостатньо вивченим впливу ГУ на судинне русло нижніх кінцівок в залежності від віку та тривалості експерименту.

### **Мета дослідження**

З'ясувати особливості гістологічних змін судинного русла нижніх кінцівок у щурів дорепродуктивного та репродуктивного віку за умов ГУ в залежності від терміну експерименту.

### **Матеріали і методи**

Дослідження проведені на 64 білих щурах. Експериментальна група становила 48 тварин із біохімічно підтвердженою ГУ, які були розділені на 2 групи: перша – 24 щури чотирьохмісячного

віку, вагою 150 – 170 грам і друга – 24 щури віком 12 місяців вагою 230 – 250 грам. Контрольну групу становили щури віком 4 і 12 місяців по 8 тварин в кожній.

Гіперурикемію відтворювали шляхом вигодовування щурів протягом 45 днів білковою дієтою з додаванням до їжі аутолізу дріжджів, який є джерелом пуринів і нуклеїнових кислот, молібдату амонію – для стимуляції ферменту ксантиноксидази, інозину, який є попередником сечової кислоти та кров'янки стандартного технологічного виробництва. Утримання щурів та всі експерименти виконані відповідно до положень "Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей" (Страсбург, 1986), Загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Гельсинської декларації Всесвітньої медичної асоціації (2000). Виведення лабораторних щурів з експерименту здійснювали шляхом інтраочеревинного введення великих доз тіопенталу натрію на 15-ий, 30-ий та 45-ий день. Рівень вмісту в крові сечової кислоти визначали за загальноприйнятою методикою.

Біоптати тканин стегнового, підколінного і гомілкового сегментів фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну і за стандартною методикою ущільнювали парафіном. Депарафінізовані гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином, резорцин-фуксином за Вейгертом та ван Гізоном, фукселіном Харта, залізним гематоксиліном за Генденгайном та альціановим си-

нім, толуїдиновим синім та ШИК-реакцією. Рівень урикемії визначали в біохімічній лабораторії за загальноприйнятою методикою. В роботі з гістологічними препаратами використовували мікроскопи SEOSCAN, Люмам Р-8, МБИ-15. Зображення з мікроскопів виводили на монітор комп'ютера за допомогою відеокамери VISION Color CCD Camera і програми InterVideoWinDVR.

### Результати та їх обговорення

Порівняльний мікроскопічний аналіз магістральних судин стегнового, підколінного і гомілковостопного басейнів піддослідних тварин дозволив виявити особливості їхніх структурних змін за умов експериментальної гіперурикемії та в динаміці.

Після 15-го дня експерименту у тварин дорепродуктивного віку рівень гіперурикемії становив  $(176,12 \pm 3,16)$  мкмоль/л. Структурні зміни мали місце в усіх шарах стінок судин переважно стегно-підколінного сегменту. Перш за все вони стосувалися внутрішньої оболонки – інтими. В артеріях вона виглядала дещо потовщеною порівняно з контролем. Ендотеліоцити змінювали форму, ставали округлими за рахунок набряку цитоплазми. Ядра виглядали поліморфними. Окремі клітини злущувалися. Субендотеліальний прошарок незначно і нерівномірно потовщувався переважно в місцях десквамації ендотеліоцитів. Клітини аморфної речовини слабо диференціювалися. Внутрішня еластична мембрана на цьому терміні експерименту рівномірно гофрована, не змінює форми та просвіту самої артерії. Міоцити середньої оболонки розміщувалися концентрично, ядра мали веретеноподібну форму. Нерідко візуалізувалися гіпертрофовані клітини. Міжклітинний матрикс потовщувався за рахунок набряку. Адвентиція розрихлювалася, мала вуалеподібний вигляд і складалася із косо-поздовжньо розташованих проліферуючих колагенових і еластичних волокон. Селективне забарвлення на сполучну тканину за методами Ван Гізона та Маллорі показало превалювання колагенових фібрил.

Вени у щурів дорепродуктивного віку зберігали звичайну конфігурацію з гладкою інтимією. Ознак десквамації не виявлялося. Однак, межі між шарами стінки були нечіткими за рахунок набряку позаклітинного матриксу.

У щурів репродуктивного віку на зазначеному терміні експерименту при рівні гіперурикемії  $(189,98 \pm 2,22)$  мкмоль/л в артеріях судин стегнового, підколінного та гомілкового сегментів ми виявляли подібні, але більш виражені зміни порівняно із даними тварин дорепродуктивного віку. Слід зазначити, що при однотипності проявів, вони були найбільш характерними для артерій гомілкового сегменту. Більш виразною ставала зміна гістоархітекtonіки інтими. Збільшувалася кількість десквамованих ендотеліоцитів а, відповідно, зростала площа «оголеної» базальної мембрани та потовщеного субендотеліального

шару. Еластичні мембрани зберігали цілісність, але їхня гофрованість ставала нерівномірною за рахунок проліферації еластичних фібрил.

Гладкі міозити м'язового шару артерій гіпертрофовувалися поряд із зростанням кількості колагенових волокон у позаклітинному матриксі. Тут же з'являлися поодинокі лімфоцити. В адвентиції зростала частка колагенових волокон. Просвіти артерій, як правило, вільні. Проте, як в місцях десквамації ендотеліоцитів, так і в самих просвітах судин спостерігалися агрегація і адгезія еритроцитів (рис. 1).

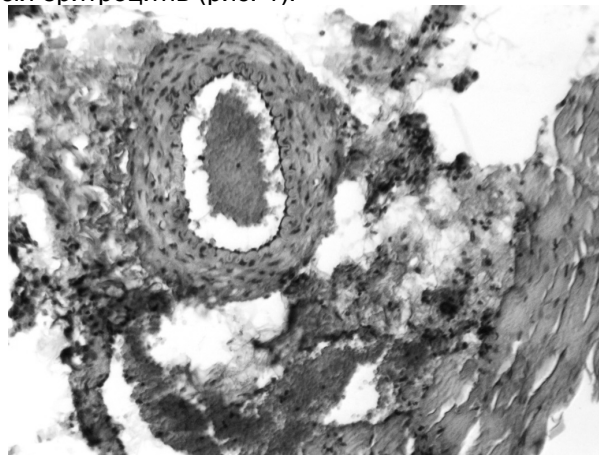


Рис. 1. Артерія гомілкового сегменту щура репродуктивного віку на 15-й день експериментальної гіперурикемії. Гіпертрофія м'язового шару, явища складу еритроцитів. Забарвлення гематоксиліном і еозином. Об. 10х., Ок 10х.

В стінках вен тварин репродуктивного віку при збереженій конфігурації їхнього просвіту спостерігалися початкові явища фіброзу переважно в зовнішній оболонці.

На 30-ту добу експерименту рівень гіперурикемії у тварин дорепродуктивного віку становив  $(242,80 \pm 1,58)$  мкмоль/л, а у щурів репродуктивного віку –  $(254,43 \pm 3,01)$  мкмоль/л. Порівняно із попереднім терміном дослідження патологічні прояви суттєво наростали. У щурів дорепродуктивного віку найбільш характерними зміни були для артерій стегно-підколінного сегменту. Спостерігалося подальше потовщення інтими артерій стегнового, підколінного та гомілкового сегментів. Клітини ендотелію набухали та ставали округлими, цитоплазма світла за рахунок набряку, ядра гіперхромні. В просвітах судин виявлялися як поодинокі, так і групи злущених ендотеліоцитів. З'являлися осередки проліферації в ділянках збереженої ендотеліальної висилки. В місцях пошкодженого ендотелію формувалися агрегати еритроцитів. В базальній мембрані наростала питома частка колагенових волокон. Виразні зміни спостерігалися в структурі еластичних волокон - гіперплазія внутрішньої мембрани та в товщі судинних стінок. Самі фібрили набували нерівномірної товщини та звивистості, фрагментувалися, випрямлялися, розволокнювалися. Відповідно змінювалася конфігурація інтими з ламінарної на гофровану. Візуально зменшувався діаметр судин. Лейоміоцити середньої

оболонки рівномірно гіпертрофувалися, а в позаклітинному матриксі проліферували колагенові волокна.

Завдяки таким патологічним проявам зі сторони внутрішньої та зовнішньої оболонок артерій переважали процеси концентричного та неопластичного ремоделювання.

Адвентиція також потовщувалася за рахунок розростання колагенових волокон і одночасно розрихлювалася набряковою рідиною. В периваскулярних просторах також спостерігалися явища склерозування і набряку.

У групі дорослих тварин ці зрушення були аналогічними, але наростали. Особливістю було те, що наряду із уже зазначеними проявами, маніфестували явища гіпертрофії окремих структурних компонентів та стінки судин в цілому. Звертала увагу лімфоцитарна інфільтрація переважно в медії, яка поширювалася на зовнішню оболонку а, зрідка, на периваскулярну строму. В цей же період спостерігалася нерівномірність патоморфологічних змін в окремо взятій судині. Найчастіше вони виявлялися у місцях розгалужень артерій, особливо гомілкового сегменту. Гістологічні зміни у венах зберігали такі ж тенденції як і після 15-ї доби експерименту із ознаками гіпертрофії міоцитів та склерозування.

Рівень гіперурикемії у щурів дорепродуктивного віку, які перебували на гіпеурикемічній дієті 45 днів, становив ( $265,09 \pm 2,39$ ) мкмоль/л проти ( $116,83 \pm 1,77$ ) мкмоль/л у тварин контрольної групи, а в групі щурів репродуктивного віку – ( $268,67 \pm 4,09$ ) мкмоль/л проти ( $125,13 \pm 2,37$ ) мкмоль/л.

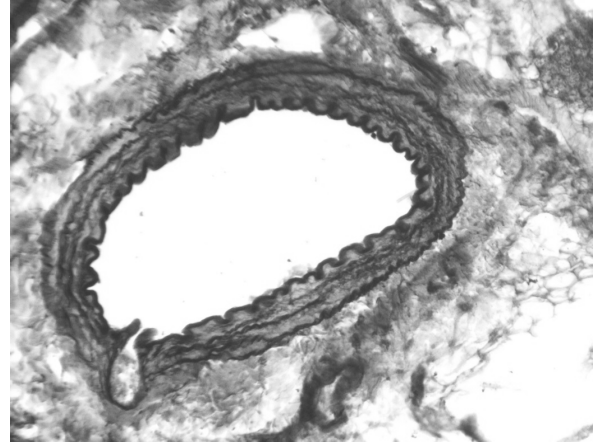
Мікроскопічне дослідження судин у щурів дорепродуктивного віку за цих умов показало наростання та комплексність уражень судинного русла, які були виявлені на 30-ту добу. Так, спостерігалася потовщення інтими артерій стегового, підколінного та гомілкового сегментів за рахунок набряку цитоплазми ендотеліоцитів та їх десквамації. Паралельно із злуцненням клітин виявлялися осередки їхньої проліферації. Ядра ставали гіперхромними. Субендотеліальний шар також потовщувався – в ньому проліферували колагенові волокна. Еластичні волокна внутрішньої мембрани та в товщі судинних стінок також проліферували. Явища гіпереластозу супроводжувалися фрагментацією та мультиплікацією еластичних фібрил. Таке потовщення інтими призводило до зміни її ламінарності на гофрованість (рис. 2).

Як і в попередньому терміні, зазначений тип структурної перебудови найбільш характерним був для артерій стегоно-підколінного сегменту. У цих артеріях, подібно до попереднього терміну, переважали процеси концентричного та неопластичного ремоделювання. Таким змінам сприяли також зміни внутрішньої та зовнішньої оболонок артерій. Гладкі міоцити гіпертрофувалися. В екстрацелюлярному матриксі розросталися колагенові волокна, питома частка еластичних фіб-

рил зменшувалася.

Нерідко в місцях пошкодження ендотелію спостерігалася адгезія еритроцитів та формування пристінкових тромбів.

Аналогічні зміни виявлялися і в артеріях гомілкового сегменту.



*Рис. 2. Артерія стегового сегменту щура дорепродуктивного віку на 30-й день експериментальної гіперурикемії.*

*Гіпереластоз та проліферація еластичних волокон. Виразна нерівномірна гофрованість внутрішньої еластичної мембрани. Забарвлення за Харттом. Об. 10х., Ок 10х.*

У щурів репродуктивного віку на 45-ту добу експерименту спостерігалися більш виражені прояви гіпереластозу артерій стегового і підколінного сегментів порівняно із даними тварин дорепродуктивного віку. Еластичні волокна потовщувалися. Одночасно відмічалася їх фрагментація та мультиплікація. Також у стінках артерій і, подекуди, периваскулярно цієї групи тварин виявлялися лімфоцитарні інфільтрати. Кількість колагенових волокон збільшувалася і в адвентиції. Найчастіше описані прояви спостерігалися у місцях розгалужень або відходження додаткових артеріальних гілок. В усіх шарах стінок вен спостерігалася проліферація колагенових волокон, нерівномірна гіпертрофія гладких міоцитів, що надавало внутрішній оболонці неоднакової товщини.

## **Висновки**

Дослідження структурних змін стінок артерій та вен у щурів дорепродуктивного і репродуктивного віку при експериментальній гіперурикемії в динаміці показало їхнє найбільш активне наростання на 30-ту добу експерименту, стабілізацію та типізацію комплексу патоморфологічних проявів з дещо повільнішим прогресуванням їх до 45-ї доби дослідження. У тварин репродуктивного віку вираженість структурних зрушень більша порівняно із тваринами дорепродуктивного віку.

Експериментальна гіперурикемія у щурів дорепродуктивного віку проявляється ремоделюванням артерій переважно стегоно-підколінного сегменту за типом гіпертрофічного потовщення інтими, медії та адвентиції.

Ремоделювання артерій у щурів репродуктивного віку характеризується поєднанням гіпертрофічного та склеротично-запального типів і

спостерігається, переважно, у гомілковому сегменті.

### Перспективи подальших досліджень

Електронномікроскопічні та імуногістохімічні дослідження будуть важливими для поглибленого вивчення морфогенезу ремоделювання артерій нижніх кінцівок за умов гіперурикемії.

### Література

1. Бильченко А.В. Микроальбуминурия: эволюция понимания клинической роли / А.В. Бильченко // Здоров'я України. – 2010. – № 3. – С. 65 – 67.
2. Lottmann K. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review / K. Lottmann, X. Chen, P.K. Schadlich // Curr. Rheumatol. Rep. – 2012. – Vol. 14 (2). – P. 195 – 203.
3. Roddy E. Epidemiology of gout / E. Roddy, M. Doherty // Arthritis Research & Therapy. 2010. – V. 12, № 6. – P. 223 – 234.
4. Chen Chien-Chang. Impact of elevated uric acid on ventricular remodeling in infarcted rats with experimental hyperuricemia / Chien-Chang Chen, Yu-Jung Hsu, Tsung-Ming Lee // AJP. – Heart Circ. Physiol. – 2011. – Vol. 301. – P. 101 – 117.
5. Кравчун П.Г. Гиперурикемия та ремоделювання міокарда лівого шлуночка у хворих на метаболічний синдром з хронічною серцевою недостатністю / П.Г. Кравчун, Д.В. Ольховський // Український медичний альманах. — 2008. — Т. 11, № 1. — С. 66—69.
6. Marotta T. Association of hyperuricemia with conventional cardiovascular risk factors in elderly patients / T. Marotta, M. Liccardo, F. Schettini [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2015. – Vol. 1, № 1. – P. 27 – 32.
7. Польская И.И. Изучение взаимосвязи подагры и метаболического синдрома / И.И. Польская, И.М. Марусенко // Современная ревматология. – 2011. – № 2. – С. 20 – 26.

### Реферат

ГИСТОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ МАГИСТРАЛЬНЫХ СОСУДОВ НИЖНИХ КОНЕЧНОСТЕЙ КРЫС ДОРЕПРОДУКТИВНОГО И РЕПРОДУКТИВНОГО ВОЗРАСТА В УСЛОВИЯХ ГИПЕРУРИКЕМИИ В ЗАВИСИМОСТИ ОТ СРОКА ЭКСПЕРИМЕНТА.

Юрык И. И., Головата Т. К.

Ключевые слова: гиперурикемия, ремоделирования, артерии нижних конечностей.

Робота посвящена изучению морфологических изменений сосудов крыс при гиперурикемии. Во многих исследованиях доказано, что гиперурикемия способствует развитию субклинического атеросклероза. Целью нашего исследования было выяснить особенности гистологических изменений сосудистого русла нижних конечностей у крыс дорепродуктивного и репродуктивного возраста в условиях гиперурикемии в зависимости от срока эксперимента. Исследования проведены на 64 белых крысах. Экспериментальная группа составляла 48 животных с биохимически подтвержденной гиперурикемией, которые были разделены на 2 группы: первая – 24 крысы четырехмесячного возраста, весом 150-170 грамм и вторая – 24 крысы в возрасте 12 месяцев весом 230-250 грамм. Контрольную группу составили крысы в возрасте 4 и 12 месяцев по 8 животных в каждой. Исследование структурных изменений стенок артерий и вен у крыс дорепродуктивного и репродуктивного возраста при экспериментальной гиперурикемии в динамике показало их наиболее активное нарастание на 30-е сутки эксперимента, стабилизацию и типизацию комплекса патоморфологических проявлений и более медленным прогрессированием до 45-го дня исследования. У животных репродуктивного возраста выраженность структурных сдвигов более выражена. Экспериментальная гиперурикемия у крыс дорепродуктивного возраста проявляется ремоделированием артерий преимущественно бедренно-подколенного сегмента по типу гипертрофического утолщения интимы, меди и адвентиции. Ремоделирования артерий у крыс репродуктивного возраста характеризуется сочетанием гипертрофического и склеротически-воспалительного типов и наблюдается преимущественно в сосудах голени.

### Summary

HISTOLOGICAL CHANGES IN MAJOR BLOOD VESSELS OF LOWER LIMBS IN RATS OF PRE- REPRODUCTIVE AND REPRODUCTIVE AGE UNDER HYPERURICEMIA SUBJECT TO THE TERMS OF EXPERIMENT

Yuryk I.I., Golovata T. K.

Key words: hyperuricemia, remodeling, arteries of lower limbs

The work is dedicated to the study of morphological changes in the blood vessels of rats under hyperuricemia. Many studies showed that hyperuricemia contributes to the development of subclinical atherosclerosis. The main goal of our research was to find out the specifics of histological changes in the vascular system in rats of pre-reproductive and reproductive age under hyperuricemia depending on the terms of the experiment. The study involved 64 white rats. The test group included 48 animals with biochemically verified hyperuricemia, which were divided into 2 groups: the first one was made up by 24 four-month rats weighing 150 - 170 g, and the second one involved 24 twelve-month rats weighing 230 - 250 g. The test groups included

8. Nalsen C. Plasma antioxidant capacity among middle-aged men: the contribution of uric acid / C. Nalsen, M. Ohrvall, A. Kamal-Eldin, B. Vessby // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2006. – Vol. 66. – P. 239 – 248.

### References

1. Bil'chenko A.V. Mikroal'buminurija: jevoljucija ponimanija klinicheskoj roli / A.V. Bil'chenko // Zdorov'ja Ukraini. – 2010. – № 3. – S. 65 – 67.
2. Lottmann K. Association between gout and all-cause as well as cardiovascular mortality: a systematic review / K. Lottmann, H. Chen, R.K. Schadlich // Curr. Rheumatol. Rep. – 2012. – Vol. 14 (2). – P. 195 – 203.
3. Roddy E. Epidemiology of gout / E. Roddy, M. Doherty // Arthritis Research & Therapy. 2010. – V. 12, № 6. – P. 223 – 234.
4. Chen Chien-Chang. Impact of elevated uric acid on ventricular remodeling in infarcted rats with experimental hyperuricemia / Chien-Chang Chen, Yu-Jung Hsu, Tsung-Ming Lee // AJP. – Heart Circ. Physiol. – 2011. – Vol. 301. – P. 101 – 117.
5. Kravchun P.G. Giperurikemija ta remodeljuvanja miokarda livogo shlunochka u hvorih na metaboličnij sindrom z hroničnoju sercevoju nedostatnistju / P.G. Kravchun, D.V. Ol'hovskij // Ukraїns'kij medičnij al'manah. — 2008. — T. 11, № 1. — S. 66—69.
6. Marotta T. Association of hyperuricemia with conventional cardiovascular risk factors in elderly patients / T. Marotta, M. Liccardo, F. Schettini [et al.] // The Journal of Clinical Hypertension. – 2015. – Vol. 1, № 1. – P. 27 – 32.
7. Pol'skaja I.I. Izučenie vzaimosvjazi podagry i metaboličeskogo sindroma / I.I. Pol'skaja, I.M. Marusenko // Sovremennaja revmatologija. – 2011. – № 2. – S. 20 – 26.
8. Nalsen C. Plasma antioxidant capacity among middle-aged men: the contribution of uric acid / C. Nalsen, M. Ohrvall, A. Kamal-Eldin, B. Vessby // Scand. J. Clin. Lab. Invest. – 2006. – Vol. 66. – P. 239 – 248.

four-month and twelve-month rats, eight animals in each. The study of structural changes in the walls of arteries and veins of rats of pre-reproductive and reproductive age under experimental hyperuricemia in dynamics showed the most active elevation on the 30<sup>th</sup> day of the experiment with further stabilization and typification of the complex of morphological manifestations with slightly slower progressing up to the 45<sup>th</sup> day of experiment. The animals of reproductive age demonstrated higher intensity of structural infractions. The experimental hyperuricemia in the group of rats of pre-reproductive age manifests itself by remodeling of the arteries of mainly femoral and popliteal segments by type of hypertrophy of intima, media and adventitia. The remodeling of the arteries in the rats of reproductive age is characterized with combination of hypertrophy and sclerotic as well as inflammatory changes and can be observed mostly in tibial segment.

УДК 616.379 – 008.64:577.114

**Яремій І.М., Кушнір О.Ю., Гоян А. В.**

## **ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ОКРЕМІ ПОКАЗНИКИ ПЛАЗМИ КРОВІ ЩУРІВ ІЗ АЛОКСАНОВИМ ДІАБЕТОМ**

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

*Метою даної роботи було з'ясувати вплив екзогенного мелатоніну на рівень базальної глікемії, загальну антиоксидантну активність плазми крові, вміст загальних ліпідів, загального білка, окисно-модифікованих білків, молекул середньої маси та сечовини в плазмі крові щурів із алоксановим цукровим діабетом за умов природнього рівнодення. Згідно отриманих результатів, у крові алоксандіабетичних щурів рівень базальної глікемії був удвічі вищим порівняно з показниками інтактних щурів. У плазмі крові щурів із явним цукровим діабетом зросли вміст загальних ліпідів, молекул середньої маси, окисно-модифікованих білків та сечовини відповідно порівняно з показниками тварин контрольної групи. Уміст загального білка й антиоксидантна активність плазми крові діабетичних щурів були відповідно нижчими від показників інтактного контролю. Щоденне впродовж 14 днів введення алоксандіабетичним щурам мелатоніну зумовило зниження (порівняно з контролем) рівня базальної глікемії та сприяло нормалізації вмісту загальних ліпідів, загального білка, окисно-модифікованих білків, антиоксидантної активності плазми крові, вмісту сечовини та молекул середньої маси.*

Ключові слова: мелатонін, алоксановий діабет, кров, щури.

*Дана робота є фрагментом НДР «Стрес-індуковані морфофункціональні та біохімічні зміни хроноперіодичної та гепаторенальної систем у свавців. № держреєстрації 0114U002472».*

### **Вступ**

Мелатонін – гормон, що синтезується переважно епіфізом – регулює в організмі людини циркадіанні ритми, екскрецію гонадотропінів, обмін вуглеводів, ліпідів і білків, має антиоксидантну активність [2,9,13]. Відомо [5,12], що екзогенний мелатонін захищає цільові органи за умов діабетичного статусу. Окрім того, він попереджає, спричинені діабетом, зменшення функціонування антиоксидантної глутатіонової системи [5,6,7], а також знижує рівень гідроксильних радикалів у тканинах кролів [8,10].

### **Мета роботи**

З'ясувати вплив екзогенного мелатоніну на рівень базальної глікемії (БГ), загальну антиоксидантну активність плазми крові (АОА), вміст загальних ліпідів, загального білка (ЗБ), окисно-модифікованих білків (ОМБ), молекул середньої маси (МСМ) та сечовини в плазмі крові щурів із алоксановим цукровим діабетом (ЦД) за умов природнього рівнодення.

### **Матеріали та методи**

Експерименти проведені на статевозрілих самцях безпородних білих щурів масою 0,18 - 0,20 кг. Алоксановий діабет [4], викликали шляхом введення щурам 5%-го розчину алоксану

моногідрату внутрішньоочеревинно в дозі 170 мг/кг маси. Дослідних тварин було розділено на групи: 1) контроль (інтактні щури); 2) щури з явним ЦД (БГ  $\geq$  8,0 ммоль/л); 3) щури з явним ЦД, яким з 5-ої доби після введення алоксану впродовж 2-х тижнів щоденно о 8<sup>00</sup> внутрішньоочеревинно вводили мелатонін (Merk) із розрахунку 10 мг/кг. Кров для дослідження відбирали з хвостової вени. Визначення рівня БГ проводили за допомогою приладу One Touch Ultra Easy (виробник "Johnson & Johnson", США. Тварин забивали шляхом декапітації у відповідності до етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених Першим Національним конгресом з біоетики (Київ, 2000), що узгоджується з положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей. Кров відбирали у присутності гепарину. Досліджувані показники визначали в плазмі крові щурів за раніше описаними методиками [3,11]. Статистичну обробку результатів дослідження проводили за Стьюдентом. Для визначення адекватного методу статистичної оцінки середньої різниці між групами дослідження проведена попередня перевірка розподілу величин у вибірках. Згідно критерію Shapiro-Wilk, який виристовують з метою оцінки нормальності розподілу у вибірках об'ємом