

Установлено практичне відсутня впливу препаратів на дані показники у інтактних тварин на протязі всіх часових відрізків спостереження (1, 3, 7, 14, 21 та 30 днів).

**Ключевые слова:** клітинний цикл, фрагментація ДНК, надпочечникові залози, миші, 0,9 % розчин NaCl, лактопротеїн з сорбітолом, HAES-LX 5%.

Рецензент - д.мед.н., проф. Гунас І.В.

Стаття надійшла до редакції 11.05.2015 р.

Dzevulska Iryna Viktorivna - PhD in Medical Sciences, Associate Professor, Department of Human Anatomy, Bogomolets National Medical University; dzevulska@gmail.com

© Олещук О.М., Іванків Я.І.

УДК: 615.357-06:616.379-008.64]-092.9

**Олещук О.М., Іванків Я.І.**

ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України", кафедра фармакології з клінічною фармакологією (майдан Волі, 1, м.Тернопіль, 46001, Україна)

## ВСТАНОВЛЕННЯ ЕФЕКТИВНОСТІ ЗАСТОСУВАННЯ МЕЛАТОНІНУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ЦУКРОВИМУ ДІАБЕТИ 2 ТИПУ

**Резюме.** Досліджено вплив мелатоніну на показники прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, обміну вуглеводів, стану печінки та гуморального імунітету у тварин зі змодельованим експериментальним діабетом 2 типу. Показано, що застосування даного середника в дозі 10 мг / кг інтраперитонеально впродовж 10 днів призводить до пригнічення активності процесів ліпопероксидації, активізації антиоксидантної та гуморальної ланок захисту організму, сприяє зниженню рівня глюкози та вмісту маркерів ураження печінки.

**Ключові слова:** експериментальний діабет, мелатонін, прооксидантно-антиоксидантна система, печінка.

### Вступ

Мелатонін (N-ацетил-5-метокситриптамін) - епіфізарний гормон, який синтезується шишкоподібною залозою з триптофану, причому проміжним продуктом його синтезу є серотонін, та послідовно, з настанням темряви, піддається гідроксилюванню завдяки дії двох ферментів: триптофан-5-монооксигенази і декарбоксілази ароматичних кислот. Спектр фізіологічних функцій, притаманних мелатоніну, надзвичайно широкий як на системному, тканинному, клітинному, так і на субклітинному рівнях [Пішак, 2013].

Ефекти мелатоніну реалізуються через специфічні мембранні (MT1 (MTNR1A) і MT2 (MTNR1B)) та ядерні (RZR $\alpha$ , ROR $\alpha$ , ROR $\alpha$ 2 і RZR $\beta$ ) рецептори, які присутні в багатьох внутрішніх органах, в тому числі і в печінці [Slominski et al., 2012].

Мелатонін є одним з найпотужніших ендогенних антиоксидантів. Ця властивість визначена у всіх клітинних структурах, включаючи ядро клітини. Володіє протективними властивостями відносно вільно-радикального ураження ДНК, білків і ліпідів. Цей пінеальний гормон здатний зв'язувати вільні радикали і стимулювати активність ферментів антиоксидантної системи, таких як супероксиддисмутаза, глутатіонпероксидаза, глутатіонредуктаза, глюкозо-6-фосфат дегідрогеназа [Левин, 2007]. Меланонін - селективний інгібітор індукцйбельної NO синтази [Deng et al., 2006; Camacho et al., 2012]. Доведено, що його застосування зменшує прояви нітрооксидативного стресу та спричиняє гепатопротекторну дію [Олещук, 2012; Олещук та ін., 2012].

Відомо, що мелатонін бере участь у регуляції функцій імунної системи, про що свідчить присутність

його рецепторів на поверхні периферичних імунотетентних клітинах та потенціяція вироблення ними різноманітних цитокінів [Беленичев и др., 2003].

Цукровий діабет (ЦД) за своїм соціальним і медичним значенням займає провідне місце у загальній структурі захворюваності й характеризується швидким розвитком супутніх ускладнень, тяжкістю лікування і серйозним прогнозом. В основі патогенезу ушкодження клітин печінки при ЦД лежить формування проявів нітрооксидативного стресу, що характеризується підвищеною концентрацією активних форм кисню і виснаженням систем антиоксидантного захисту. Такий окислювальний дисбаланс в гепатоцитах веде до порушення функціональної здатності та метаболічних процесів у печінці, формування стеатогепатиту, а в подальшому і цирозу печінки [Lucchesi et al., 2013].

Мелатонін, окрім доведеної антиоксидантної дії, відіграє істотну роль у метаболізмі вуглеводів та патогенезі ЦД за рахунок прямого впливу на функцію клітинних елементів острівців Лангерганса через специфічні рецептори, присутні на поверхні мембран  $\beta$ - і  $\alpha$ -клітин підшлункової залози [Nagorny et al., 2011]. Згідно даних літератури для ЦД характерним є порушення циркадної продукції мелатоніну в епіфізі та його вмісту в сироватці крові [Кононенко и др., 2013]. Отож, логічним є припущення, що застосування мелатоніну при цукровому діабеті не тільки нормалізуватиме обмін глюкози та стан імунної системи, а також покращуватиме функціональний стан та метаболічні процеси у печінці.

**Мета** - встановити особливості дії мелатоніну на показники глікемії, прооксидантно-антиоксидантного

гомеостазу, стану печінки та гуморального імунітету у тварин із експериментальним ЦД.

### Матеріали та методи

Моделювання ЦД 2 типу у статевозрілих самців - щурів проводили шляхом підшкірного введення розчину дексаметазону (фірма "KRKA", Словенія) в дозі 0,125 мг/кг протягом 13 діб. [Стефанов, 2001]. Тварини були розділені на три групи: 1 - контрольна група, 2 - щурі із цукровим діабетом, 3 - щурі із цукровим діабетом, яким з 14 доби від початку експерименту вводили мелатонін ("Sigma", США) протягом 10 днів, парентерально у дозі 10 мг/кг. Тваринам 1 та 2 груп вводили відповідний об'єм ізотонічного розчину. Щурів декапітували під тіопенталовим наркозом на наступний день після останнього введення препарату. Усі дослідження на тваринах проводили згідно з Науково-практичними рекомендаціями з утримання лабораторних тварин та роботи з ними (Київ, 2002) та Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986) [Кожем'якін та ін., 2002; European convention, Strasbourg 1986].

Про стан печінки судили за активністю маркерних ферментів цитолізу аланінамінотрансферази (АлАТ), аспартатамінотрансферази (АсАТ) за методом Райтмана-Френкеля у сироватці крові, холестази - за активністю гамма-глутамілтранспептидази (ГГТП). Ступінь порушень вуглеводного обміну оцінювали за змінами вмісту глюкози [Камышников, 2004], визначали вміст компонентів жовчі в сироватці крові за рівнем загального білірубину, холестерину використовували стандартний набір реактивів ТОВ "Філісіт - Діагностика". Стан системи антиоксидантного захисту - за активністю супероксиддисмутази (СОД) [Чевари и др., 1985], каталази (КАТ) [Королюк и др., 1988] та вмістом відновленого глутатіону (GSH) [Ellman, 1959]; рівень церулоплазміну (ЦП) [Колб, Камышников, 1982]; активність вільнорадикального окиснення ліпідів вивчали за вмістом ТБК-активних продуктів (ТБП) [Андреева и др., 1988] та вмісту ГПЛ [Гаврилов, Мишкорудная, 1983].

Вміст сироваткових імуноглобулінів класів А, М і G (Ig A, M, G) визначали методом твердофазного імуноферментного аналізу, рівень циркулюючих імунних комплексів (ЦІК) визначали за їх реакцією з розчином поліетиленгліколю-6000 за Чернушенко [1978].

Статистичну обробку отриманих результатів провели у відділі системних статистичних досліджень університету в програмному пакеті Statsoft STATISTIKA, методом варіаційної статистики з використанням U-критерію Манна-Уїтні та критерію Стюдента, за статистично достовірні вважали зміни при  $p < 0,05$ .

### Результати. Обговорення

Формування експериментального діабету за повторного введення дексаметазону підтверджували зростан-

ням рівня глікемії в піддослідних тварин 2 групи на 74,5% порівняно з показниками контрольної групи.

Результати наших досліджень показали, що у тварин із експериментальним діабетом вміст ТБП у печінці та в сироватці крові підвищився на 17,7% і 40,1% відповідно порівняно з аналогічними показниками у групі контрольних тварин. Було встановлено достовірне зростання концентрації ГПЛ на 28,7% у печінці. Все це свідчить про активацію при моделюванні досліджуваної патології процесів ліпопероксидації. Останнє, на нашу думку, зумовило компенсаторне підвищення активності у печінці та крові тварин СОД (на 39,4% та 29,4% відповідно), у крові КАТ (на 44,5%). А у печінці каталазна активність знизилась на 20,3%. Разом з тим, пул GSH виснажувався як у печінці, так у крові, про що свідчить зниження його вмісту (на 31,3% та 5,9% відповідно) порівняно з контрольними показниками. Концентрація мідьвмісного антиоксидантного білка, який здатен прямо нейтралізувати як вільні радикали, каталізувати окиснення заліза, приймає участь у імунних реакціях та стабілізує мембрани клітин [Ващенко, Ващенко, 2006] була вищою (на 18,3%) у тварин із ЦД. Таким чином ми можемо стверджувати про виникнення дисбалансу ферментативної та неферментативної ланок антиоксидантного захисту в умовах змодельованої патології.

Згідно з результатами, представленими в таблиці 1, у відповідь на десятиденне введення мелатоніну вміст ТБП у печінці та в сироватці крові, порівняно з 2 групою тварин зі змодельованим ЦД знизився на 12,5% та 19,4% відповідно, вміст ГПЛ у печінці на 12,7%, тобто активність процесів ліпопероксидації за введення досліджуваного коригуючого чинника зменшувалася. Вміст GSH в досліджуваних середовищах підвищився на 26,3% та 11,6%. Каталазна активність печінки за введення мелатоніну зросла на 17,27%, а у крові активність цього ферменту вірогідно знизилась на 7,2%. Активність іншого антиоксидантного ферменту СОД зменшилася як у крові (на 21,9%), так і у печінці (на 26,8%), порівняно із нелікованими тваринами. Відмічено достовірне зниження (на 10,4%) в сироватці крові концентрації церулоплазміну. Наші дані щодо антиоксидантної дії досліджуваного препарату при ЦД співпадають із результатами інших дослідників [Ельбекьян и др., 2013]. Одним із механізмів антирадикальної дії є здатність мелатоніну пригнічувати вільнорадикальні процеси за рахунок активізації глутатіонової ланки [Агарков и др., 2014], що підтверджується і нашими дослідженнями.

Зросла активність маркерних ферментів стану мембран гепатоцитів АлАТ та АсАТ на 52,1% та 40,9% відповідно, що в першу чергу вказує на їхнє пошкодження та розвиток печінково-клітинної недостатності. Нами було встановлено також підвищення концентрації жовчних пігментів у крові, а саме холестерину на 60,9% і загального білірубину на 58,8%, а також значне зростання активності ГГТП у 2,73 рази, дані свідчать про порушення функціональної здатності печінки щодо екс-

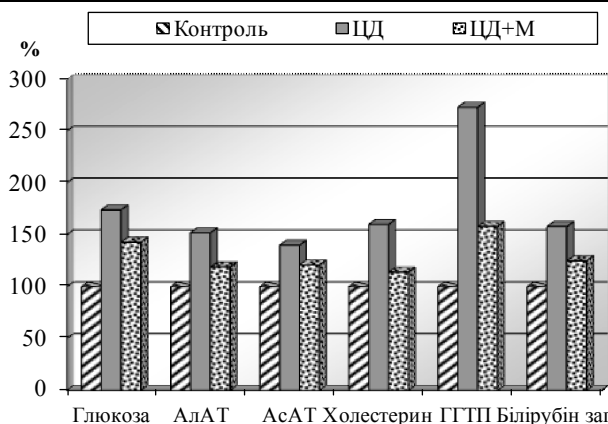
**Таблиця 1.** Зміни показників інтенсивності ліпопероксидації та антиоксидантної системи при цукровому діабеті та за введення мелатоніну ( $M \pm m$ ,  $n=7$ ).

Показник	Група тварин		
	1 (контроль)	2 (ЦД)	3 ЦД+М
ГПЛ (печінка), ум.од./кг	4,21±0,04	5,42±0,01 $p < 0,05$	4,73±0,08 $p_1 < 0,05$
ТБП (печінка), мкмоль/кг	4,63±0,21	5,44±0,24 $p < 0,05$	4,76±0,09 $p_1 < 0,05$
ТБП (кров), мкмоль/л	3,36±0,16	4,70±0,23 $p < 0,001$	3,79±0,25 $p_1 < 0,05$
Каталаза (печінка), кат/кг	4,35±0,12	3,47±0,18 $p < 0,01$	4,06±0,14 $p_1 < 0,05$
Каталаза (кров), кат/л	13,57±0,68	19,61±0,49 $p > 0,001$	18,21±0,29 $p_1 < 0,05$
СОД (печінка), ум.од./кг	4,25±0,19	5,92±0,43 $p < 0,05$	4,33±0,45 $p_1 < 0,05$
СОД (кров), ум.од./л	4,75±0,16	6,14±0,27 $p < 0,01$	4,79±0,45 $p_1 < 0,05$
GSH (печінка), ммоль/кг	4,15±0,07	2,85±0,07 $p < 0,05$	3,59±0,12 $p_1 < 0,01$
GSH (кров), ммоль/л	71,13±0,80	66,90±1,01 $p < 0,01$	74,67±1,34 $p_1 < 0,01$
Церулоплазмін (кров), мг/л	225,57±13,74	266,93±10,85 $p < 0,05$	239,23±4,54 $p_1 < 0,05$

**Примітки:** у цій та наступній таблиці достовірність відносно:  $p$  - контролю,  $p_1$  - діабету.

**Таблиця 2.** Зміни показників імунологічного стану у крові щурів при цукровому діабеті та за введення мелатоніну ( $M \pm m$ ,  $n=7$ ).

Показник	Група тварин		
	Контроль	ЦД	ЦД+М
Ig A, г/л	2,28±0,10	1,71±0,06 $p < 0,001$	1,90±0,04 $p_1 < 0,01$
Ig M, г/л	2,95±0,06	2,57±0,08 $p < 0,01$	2,69±0,07 $p_1 < 0,05$
Ig G, г/л	4,30±0,08	3,56±0,08 $p < 0,001$	3,97±0,06 $p_1 < 0,01$
ЦІК, ум.од	147,06±5,99	114,16±3,55 $p < 0,01$	123,83±1,54 $p_1 < 0,01$



**Рис. 1.** Зміни окремих біохімічних показників у крові щурів при цукровому діабеті та за введення мелатоніну ( $M \pm m$ ,  $n=7$ ).

реції компонентів жовчі та ймовірний розвиток холестатичного синдрому (рис. 1). Наші результати узгоджуються з даними інших дослідників. Так було встановлено, що двотижневе введення дексаметазону експериментальним тваринам супроводжувалось вірогідним підвищення глюкози у крові, активність АлАТ і АсАТ зроста порівняно з контролем відповідно на 11 та 20%, рівень холестерину в крові - на 51%. [Дрогозов та ін., 2006; Гарник, Білоусова, 2007].

Застосування мелатоніну сприяло достовірному зниженню глікемії у тварин із експериментальним діабетом на 17,94%. Водночас зменшилась активність маркерних ферментів цитолізу гепатоцитів АлАТ та АсАТ на 21,2% та 13,9%, концентрація загального білірубину та холестерину на 20,8% та 28,9% відповідно порівняно із 2 групою тварин.

Аналіз наукової літератури показав, що мелатонін проявляє протекторний вплив за умов ураження як в експериментальних, так і в клінічних умовах. Було встановлено, що курсове застосування препарату хворими ЦД 2 типу статистично значимо знижувало рівні глюкози та холестерину у крові [Антонюк-Щеглова, 2013]. А результати експериментальних досліджень показали, що внутрішньоочеревне введення мелатоніну при ураженні печінки знижувало прояви цитолітичного і холестатичного синдромів, нормалізувало активність дихальних комплексів мітохондрій, знижувало ступінь окисного пошкодження мітохондріальних білків і ліпідів, відновлювало активність мітохондріальних цитохромів P-450 [Кузнецова, Семак, 2012]. За даними літератури, велика кількість мелатоніну виробляється тканиною шлунково-кишкового тракту, а за допомогою печінкової ворітної вени надходить у загальний кровотік, при цьому його концентрація в печінці та жовчі перевищує рівні у крові [Vubenik, 2008]. Наведі вище результати наукових досліджень узгоджуються з отриманими нами даними та обґрунтовують гепатопротективний ефект мелатоніну при експериментальному цукровому діабеті 2 типу.

Відомо, що при цукровому діабеті формується дефіцит і зниження функціональної активності як специфічної, так і неспецифічної ланки імунітету, що призводить до порушення механізмів регуляції клітинних і гуморальних реакцій [Оленович, 2014]. Дані наукових досліджень свідчать про те, що при ЦД 2 типу спостерігається зниження рівня IgG, виражені зрушення клітинного і гуморального імунітету, що в свою чергу визначає тяжкість перебігу та прогноз захворювання [Кузник і др., 2008].

Мелатонін бере участь в регуляції імунної системи через специфічні рецептори. Обидва типи рецепторів мелатоніну - мембранні та ядерні, визначені на лейкоцитах. Мембранні знайдені, в основному, на CD4 Т-лімфоцитах, CD8 Т і В-клітинах, а ядерні рецептори індукують вироблення цитокінів мононуклеарними клітинами крові [Szczepanik, 2007]. Різні форми лейкоцитів

активуються мелатоніном, зокрема, Т, В і NK-лімфоцити, моноцити і спленоцити. Ці процеси пов'язані з перебігом вивільнення цитокінів і включають стимуляцію вироблення інтерлейкіну (ІЛ)-2, ІЛ-6 і ІЛ-12, в той час як рівень фактора некрозу пухлини-альфа може бути зменшений в одних випадках, а в інших збільшений [Hardeland, Pöeggeler, 2008].

Імунорегуляторна активність мелатоніну здійснюється за рахунок не тільки впливу на певні типи лейкоцитів. Мелатонін здатен утворюватися деякими з імункомпетентних клітин, наприклад моноцитами, еозинофілами, опасистими та природними кілерами - (NK) клітинами [Hardeland, Pöeggeler, 2008].

Оцінку стану гуморальної ланки імунітету при змодельованому ЦД 2, визначали за рівнем IgG, IgM, IgA та ЦІК в сироватці крові. Як свідчать результати, представлені у табл. 2, ми спостерігали зниження концентрації імуноглобулінів в сироватці крові щурів на тлі змодельованої патології, зокрема рівень IgA зменшився в 1,3 раза, IgM - в 1,15 раза та IgG в 1,21 раза, а рівень ЦІК в 1,18 раза, що свідчить про пригнічення захисних механізмів і зниження загальної імунореактивності організму піддослідних тварин при експериментальному дексаметазоновому діабеті. Десятиденне введення мелатоніну сприяло активізації гуморальної ланки імунітету. На це вказувало зростання концентрації імуноглобулінів в сироватці крові, а саме IgA на 16,7%, IgM на 8,67%, IgG на 7,74%, а також рівня ЦІК на 8,62%.

За даними літератури здатність мелатоніну вплива-

ти на стан гуморального імунітету може бути поясненим прямим стимулюючим впливом цього гормону на В-лімфоцити, його здатністю регулювати клітинний імунітет, а також прямою та опосередкованою антиоксидантною дією [Москаленко та ін., 2005; Suke et al., 2006].

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. За умов змодельованого цукрового діабету 2 типу спостерігається достовірне зростання концентрації глюкози у крові тварин, розвиток оксидативного стресу, порушення метаболічних процесів та морфофункціонального стану печінки, суттєвих змін зазнає також гуморальна ланка імунної системи організму.

2. Введення з метою корекції виявлених порушень мелатоніну тваринам з експериментальним цукровим діабетом статистично значимо знизило активність процесів ліпопероксидації, активізувало ферментативні та неферментативні механізми антиоксидантного захисту організму; мало виражений корегульований вплив на показники обміну вуглеводів, процеси цитолізу та холестази у печінці.

3. У відповідь на пригнічення гуморальної ланки імунітету в умовах експериментального дексаметазонового діабету мелатонін проявив імуномодулюючу дію.

Подальші дослідження будуть направлені на вивчення залежності фармакодинамічних ефектів мелатоніну від поліморфізму MT2-рецепторів при експериментальному цукровому діабеті.

### Список літератури

- Активність глутатионової антиоксидантної системи і надфн-генерируючих ферментів в сыворотке крови крыс при сахарном диабете 2-го типа и воздействии препаратов, корригирующих уровень мелатонина /А.А.Агарков, Т.Н.Попова, А.Н.Веревкин [и др.] //Бюлл. эксперим. биол. и мед.- 2014.- №2.- С.158-162.
- Андреева Л.И. Модификация метода определения перекисей липидов в тесте с тиобарбитуровой кислотой /Л.И.Андреева, Л.А.Кожемякин, А.А.Кишкун //Лаб. дело.- 1988.- №11.- С.41-43.
- Антонюк-Щеглова І.А. Досвід застосування мелатоніну в літніх хворих із цукровим діабетом 2 типу /І.А.Антонюк-Щеглова //Ендокринологія.- 2013.- Т. 18, №4.- С.32-38.
- Ващенко В.И. Церулоплазмин - от метаболита до лекарственного средства /В.И.Ващенко, Т.Н.Ващенко //Психофармакология и биол. нарколология.- 2006.- Т.6, №3.- С.1254-1269.
- Гаврилов В.Б. Спектрофотометрическое определение содержания гидроперекисей липидов в плазме крови /В.Б.Гаврилов, М.И.Мишкорудная /Лаб. дело.- 1983.- №3.- С.33-35.
- Гарник Т.П. Вивчення дії фітозасобів на моделі дексаметазонового діабету та токсичного гепатиту /Т.П.Гарник, І.В.Білоусова //Сучасна гастроентерологія.- 2007.- №1 (33).- С.40-44.
- Доклінічні дослідження лікарських засобів /За ред. член-кор. АМН України О.В.Стефанова.- К., 2001.- С.11-23.
- Дрогвоз С.М. Встановлення ефективності препарату "Гексод" при дексаметазоновому діабеті /С.М.Дрогвоз, І.П.Бухтіярова, Л.М.Деримедвідь //Кліні. фармація.- 2006.- Т.10, №4.- С.53-57.
- Камышников В.С. Справочник по клинико-биохимическим исследованиям и лабораторной диагностике /Камышников В.С.- М.: МЕДпресс.- информ, 2004.- 920 с.
- Колб В.Г. Справочник по клинической химии /В.Г.Колб, В.С.Камышников.- Минск: Беларусь, 1982.- 311 с.
- Кузнецова Е.И. Использование мелатонина в качестве гепатопротектора при внепеченочном холестазае /Е.И.Кузнецова, И.В.Семак //Биология - наука XXI века: 16-я Международная Пуш. шк.-конф. молодых ученых (Пушино, 16-21 апр. 2012 г.): сб. тез. /Пуш. науч. центр Рос. акад. наук.- Пушино, 2012.- С.180-181.
- Левин Я.И. Мелатонин и неврология //Русский мед. журнал.- 2007.- Т.15, №24.- Р.1851-1855.
- Мелатонин при сахарном диабете: от патофизиологии к перспективам лечения /В.И.Конonenков, В.В.Климонтов, С.В.Мичурина [и др.] //Сахарный диабет.- 2013.- №2.- С.11-16.
- Метод определения активности каталазы /М.А.Королюк, Л.И.Иванова, И.Г.Майорова [та ін.] //Лаб. дело.- 1988.- №1.- С.16-19.
- Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними /Ю.М.Кожем'якін, О.С.Хромов, М.А.Філоненко [та ін.] - К.: Авіцена, 2002.- 156с.
- Оленович О.А. Неспецифична реактивність організму у хворих на цукровий діабет залежно від його типу /О.А.Оленович //Буковинський мед. вісник.- 2014.- Т.18, №2 (70).- С.77-80.

- Олещук О.М. Вплив мелатоніну на функціональний стан печінки при цирозі /О.М.Олещук, К.А.Посохова, О.О.Шевчук //Матер. VI конгресу патофізіологів України.- Місхор, 2012.- С.364-365.
- Олещук О.М. Прооксидантно-антиоксидантний баланс у печінці щурів при її ішемії-реперфузії за присутності модуляторів синтезу оксиду азоту / О.М.Олещук //Мед. хімія.- 2012.- Т.6, №2.- С.49-53.
- Підходи до застосування мелатоніну в хемопроменевій терапії злоякісних новоутворів /І.П.Москаленко, П.П.Сорочан, Н.А.Никифорова [та ін.] //Укр. радіол. журнал.- 2005.- №13.- С.100-105.
- Пішак В.П. Антипроліферативні властивості мелатоніну /В.П.Пішак, М.І.Кривчанська, О.А.Громик // Інтегративна Антропологія.- 2013.- №2 (22).- С.25-30.
- Регуляція антиоксидантного гомеостазу і системи детоксикації організму гормоном мелатоніном. Роль мелатонін-зависимих рецепторів в реалізації этой функції /И.Ф.Беленичев, Ю.И.Губский, Е.Л.Левицкий [и др.] //Соврем. проблемы токсикологии.- 2003.- №2.- С.2-16.
- Сравнительная характеристика клеточного и гуморального иммунитета у больных сахарным диабетом 1-го и 2-го типов /Кузник Б.И., Узник Н.Н., Цыбиков М.Ю. [и др.] //Кубанский научн. мед. вестник.- 2008.- №5 (104).- С.91-94.
- Чевари С. Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения её в биологических материалах /С.Чевари, И.Чаба, И.Секей //Лаб. дело.- 1985.- №11.- С.678-681.
- Эльбекьян К.С. Влияние мелатонина на показатели окислительного стресса и элементного дисбаланса при экспериментальном сахарном диабете / К.С.Эльбекьян, А.Б.Муравьева, Е.В.Пажитнева //Фундаментальные исследования.- 2013.- №9.- С.178-181.
- Bubenik G.A. Thirty four years since the discovery of gastrointestinal melatonin /G.A.Bubenik //J. Physiol. Pharmacol.- 2008.- №58(2).- P.33-51.
- Diabetes mellitus triggers oxidative stress in the liver of alloxan - treated rats: A mechanism for diabetic chronic liver disease /A.N.Lucchesi, N.T.Freitas, L.L.Cassettari [et al.] //Acta Circular. Brassily.- 2013.- Vol.28, №7.- P.502-508.
- Distribution of melatonin receptors in murine pancreatic islets /C.L.Nagorny, R.Sathanoori, U.Voss [et al.] //J. Pineal. Res.- 2011.- №50.- P.412-417.
- Ellman G. L. Tissue sulfhydryl groups / G.L.Ellman //Arch. Biochem. Biophys.- 1959.- №82.- P.70-77.
- European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and others scientific purposes //Council of Europe.- Strasbourg, 1986.- №123.- P.52.
- Hardeland R. Melatonin beyond its classical functions /R.Hardeland, B.Poeggeler //Open Physiol. J.- 2008.- №1.- P.1-23.
- Melatonin membrane receptors in peripheral tissues: distribution and functions / R.M.Slominski, R.J.Reiter, N.Schlabritz-Loutsevitch [et al.] //Mol. Cell. Endocrinol.- 2012.- №351(2).- P.152-166.
- Melatonin suppresses macrophage cyclooxygenase-2 and inducible nitric oxide synthase expression by inhibiting p52 acetylation and binding /W.-G.Deng, S.-T.Tang, H.-P.Tseng [et al.] //Blood.- 2006.- Vol.108.- P.518-524.
- Melatonin synthetic analogs as nitric oxide synthase inhibitors /E.Camacho, M.D.Carrion, M.C.Lopez-Cara [et al.] //Mini Reviews in Medicinal Chemistry.- 2012.- Vol.12, №7.- P.600-617.
- Protective effect of melatonin against propoxur-induced oxidative stress and suppression of humoral immune response in rats /S.G.Suke, A.Kumar, R.S.Ahmed [et al.] //Indian J. of Experimental Biology.- 2006.- Vol.44, №4.- P.312-315.
- Szczepanik M. Melatonin and its influence on immune system /M.Szczepanik // J. Physiol. Pharmacol.- 2007.- №58(6).- P.115-124.

**Олещук А.М., Иванків Я.І.**

#### УСТАНОВКА ЕФЕКТИВНОСТІ ПРИМЕНЕННЯ МЕЛАТОНІНА ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ САХАРНОМУ ДІАБЕТЕ 2 ТИПА

**Резюме.** Исследовано влияние мелатонина на показатели прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу, обмен углеводов, состояния печени и гуморального иммунитета у животных с смоделированным экспериментальным диабетом 2 типа. Показано, что применение данного вещества в дозе 10 мг / кг интраперитонеально в течение 10 дней приводит к подавлению активности процессов липопероксидации, активизации антиоксидантного и гуморального звеньев защиты организма, способствует снижению уровня глюкозы и содержания маркеров поражения печени.

**Ключевые слова:** экспериментальный диабет, мелатонин, прооксидантно-антиоксидантная система, печень.

**Oleshchuk O.M., Ivankiv Ya.I.**

#### SETTING THE EFFICACY OF USING MELATONIN IN EXPERIMENTAL DIABETES MELLITUS 2 TYPE

**Summary.** The effect of melatonin on indicators of prooxidant-antioxidant homeostasis, carbohydrate metabolism, liver condition and humoral immunity at the animals with experimental type 2 diabetes were studied. It was established that the usage of this agent at a dose of 10 mg / kg intraperitoneally during 10 days lead to inhibition of lipid peroxidation processes, activation of humoral and antioxidant protection of the organism, reduce levels of glucose and markers of liver damage.

**Key words:** experimental diabetes, melatonin, prooxidant-antioxidant system, liver.

*Рецензент - д.мед.н., проф. Федонюк Л.Я.*

*Стаття надійшла до редакції 26.10.2015 р.*

*Олещук Олександра Михайлівна - д.мед.н., проф., завідувач кафедри фармакології з клінічною фармакологією ДВНЗ "Тернопільський державний медуніверситет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України"; oleshchuk@tdmu.edu.ua*  
*Іванків Яна Ігорівна - аспірант кафедри фармакології з клінічною фармакологією ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України"; yanaivankiv@ukr.net*