

ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІ ДОСЛІДЖЕННЯ

ХРОНОБІОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ МЕЛАТОНІНУ НА ОКРЕМІ СКЛАДОВІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ГІПОПІНЕАЛІЗМІ*

Бондаренко Л. О., Міщенко Т. В., Полторак В. В., Сотник Н. М.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
chronobk@bk.ru

ПЕРЕЛІК СКОРОЧЕНЬ

АГ — артеріальна гіпертензія
АТ — артеріальний тиск
МС — метаболічний синдром

SAT — систолічний артеріальний тиск
ЦО — цілодобове освітлення
НОМА-IR — Homeostasis Model Assessment Insulin Resistance

В наших попередніх дослідженнях, проведених на молодих статевозрілих кролях, було встановлено, що на тлі гіпопінеалізму, індукованого тривалим (протягом 5 місяців) ЦО (цілодобове освітлення), розвиваються основні складові МС (метаболічний синдром), а саме, — гіперінсулінемія і інсулінорезистентність, інтолерантність до глюкози, абдомінальне ожиріння та АГ (артеріальна гіпертензія) [1], відомі в науковій літературі як смертельний квартет [2].

При проведенні хронобіологічних досліджень при обстеженні тварин з МС, що розвивається на тлі гіпопінеалізму, встановлені

глибокі порушення добових ритмів концентрації в крові глюкози, інсуліну та лептину, а також рівня АТ (артеріальний тиск), які в різні терміни спостереження характеризуються як нівелювання або навіть інверсія ритму [3, 4, 5]. Оскільки повернення піддослідних тварин з ознаками яскраво вираженого МС в умови природного освітлення не виявилось здатним нормалізувати жоден із показників, що характеризують дане захворювання, єдиним засобом терапевтичної дії, на нашу думку, було компенсувати дефіцит мелатоніну шляхом його введення ззовні.

Згідно з вищевикладеним, метою даної

*Роботу виконано згідно з плановою науковою тематикою лабораторії хроноендокринології ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України» «Дослідити механізми прискореного старіння при гіпопінеалізмі: хронобіологічні аспекти», (державний реєстраційний № 0113U001282).

Установою, що фінансує роботу, є НАМН України.

Автори гарантують колективну відповідальність за все, що опубліковано в статті.

Автори гарантують відсутність конфлікту інтересів та власної фінансової зацікавленості при виконанні роботи та написанні статті.

Рукопис надійшов до редакції 21.08.2015.

роботи було дослідити вплив екзогенного мелатоніну на порушені циркадні ритми показників основних складових метаболічного

синдрому, що розвивається у кролів на тлі гіпопінеалізму, індукованого тривалим цілодобовим освітленням.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Роботу виконано на 30 молодих статевозрілих самцях кроля (вік 4–5 місяців). Тварин контрольної групи утримували протягом експерименту в умовах природної зміни дня і ночі. З метою моделювання гіпопінеалізму для піддослідних кролів був створений режим ЦО (в світлу пору доби — природне сонячне світло, в темну — електричне освітлення інтенсивністю у клітках 30–40 люкс), тривалість якого складала 5 місяців [6]. Обидві групи тварин під час дослідження утримували в стандартних умовах віварію, за виключенням світлового режиму, визначеного умовами досліду. Всі процедури з кролями, а також їх знеживлення були здійснені відповідно до вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986). Кролям піддослідної групи після завершення ЦО було проведено 10-денний курс ін'єкцій мелатоніну («Sigma», США) в дозі 2,5 мг/кг маси тіла внутрішньом'язово за 1 годину до настання темряви на тлі відновлення природного режиму освітлення. Обстеження проводили 4 рази на добу: ранок (07⁰⁰–08⁰⁰), день (13⁰⁰–14⁰⁰), вечір (19⁰⁰–20⁰⁰) та ніч (01⁰⁰–02⁰⁰). В темну пору доби обстеження та забір крові у контрольних тварин проводили при червоному світлі, оскільки воно майже не впливає на формування нічного піка мелатоніну [7]. Для оцінки стану вуглеводного обміну було визначено концентрацію глюкози та інсуліну в сироватці крові, розраховано НОМА-IR. Рівень глюкози в циркуляції визначали глюкозооксидазним методом з використанням ферментативного аналізатора «Ексан-Г» (Литва). Концентрацію інсуліну визначали імуноферментним методом із використанням наборів реактивів «Insulin ELISA» (DRG Instruments GmbH, Німеччина), оскільки для даного набору реактивів перехресна реакція антитіл до інсуліну лю-

дини з інсуліном кроля складає 63%. Розрахунок індексу НОМА-IR проводили за [8]. Наявність абдомінально-вісцерального ожиріння встановлювали за показником абсолютної маси жирової тканини даної локалізації, який визначали як суму мас епідидимального, ретроперитоніального та мезентеріального жиру, вилученого під час розтину тварин. Додатково розраховували відносну масу абдомінально-вісцерального жиру. Для оцінки гормональної активності білої жирової тканини було проведено визначення концентрації лептину в сироватці крові імуноферментним методом з використанням наборів реактивів «Leptin (Sandwich) ELISA» (DRG Instruments GmbH, Німеччина), оскільки гомологічність кодуючої амінокислотної послідовності молекули лептину людини та кроля складає 82% [9]. Кількісні визначення концентрації інсуліну та лептину проводили за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 3200 («Awareness», США). САТ (систоличний артеріальний тиск) вимірювали на центральній артерії вуха за методом [10] у модифікації [11]. Знеживлення тварин проводили з використанням тіопенату натрію. Статистичний аналіз отриманих даних проведено параметричними та непараметричними методами. Перевірку відповідності розподілу даних закону Гаусса було здійснено за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Порівняння груп, в яких цифрові ряди мали нормальний розподіл, здійснено за допомогою непарного t-критерію Стьюдента. Для аналізу кількісних даних, розподіл яких не відповідав нормальному закону, було використано U-критерій Манна-Уїтні. У випадку множинних порівнянь був використаний однофакторний дисперсійний аналіз. Результати подано у вигляді $\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$. Розходження вважали статистично значущими при $p \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дані дослідження впливу екзогенного мелатоніну на добовий ритм концентрації інсуліну в сироватці крові кролів із МС, що розвивався на тлі гіпопінеалізму, наведені в табл. 1.

Встановлено, що вдень у кролів із МС курсове введення екзогенного мелатоніну не викликало змін концентрації інсуліну в сироватці крові порівняно з відповідним показником у тварин до проведення терапевтичного заходу або відносно даного параметру у кролів контрольної групи. Поряд із цим, вночі інсулінемія знижувалась на 29,7% ($p < 0,05$) відносно величини, визначеної відразу після завершення цілодобової світлової експозиції (група II), хоча й не до норми, оскільки перевищувала контрольний показник на 48,9% ($p < 0,001$). Таким чином, зниження рівня інсуліну внаслідок надходження екзогенного мелатоніну відбувається саме вночі. На основі визначених протягом доби змін інсулінемії під впливом мелатоніну встановлено відновлення циркадного ритму гормону, хоча за більш високих концентрацій інсуліну в циркуляції.

Дані вивчення впливу курсового введення мелатоніну на порушений при МС добовий ритм глюкози наведені в табл. 2.

Як видно з таблиці 2, курсове введення мелатоніну кролям із МС викликало зменшення абсолютних величин концентра-

ції глюкози в крові у будь-яку пору доби, проте ступінь цього зниження був різним. Так, порівняно з показниками у тварин II групи, умовно прийнятими за 100%, у кролів III групи рівень глюкози складав відповідно: вранці 81,8%, вдень 94,6%, увечері 87,3%, вночі 77,8%. Інакше кажучи, найбільший глюкозознижуючий ефект мелатонін виявляв вночі та вранці, менший — увечері, а вдень 5,4% зниження глікемії взагалі не виявилось значущим.

Такий неоднозначний ефект дії мелатоніну протягом доби ми схильні пояснити наступними обставинами. По-перше, оскільки мелатонін вводили перед настанням темряви, його найвища концентрація виявлялася саме вночі, трохи менша — вранці [12]. По-друге, як відомо, мелатонінові рецептори активуються саме в темну пору доби (за умов відсутності світла) [13], у зв'язку з чим свою найбільшу активність цей гормон проявляє саме вночі. По-третє, найяскравіше виражене підвищення рівня глюкози у кролів із МС виявляється вночі та вранці, що призводить до нівелювання її добового ритму, тому саме в ці часи глікемія особливо потребує корекції. Той факт, що вдень мелатонін не впливає на нормальній рівень глюкози в крові, є дуже важливим спостереженням, оскільки мелатонін призначають, як правило, при інших захворюваннях, а са-

Таблиця 1

Вплив екзогенного мелатоніну на добовий ритм рівня інсуліну в сироватці крові кролів із метаболічним синдромом на тлі гіпопінеалізму, індукованого цілодобовим освітленням, пмоль/л

Група, кількість тварин	Умови досліджу	Статистичний показник	Пора доби	
			День	Ніч
I (n = 11)	Контроль (природна зміна дня і ночі)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	105,37 ± 14,46	62,84 ± 7,49*
II (n = 6)	ЦО 5 місяців	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ рI-II	131,10 ± 15,93 > 0,05	133,10 ± 16,30 < 0,001
III (n = 8)	ЦО 5 місяців + ін'єкції мелатоніну	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ рI-III рII-III	128,30 ± 11,86 > 0,05 > 0,05	93,60 ± 9,73* < 0,001 < 0,05

Примітка. * — статистична значущість при співставленні показників вдень та вночі, ($p < 0,05$).

ме, — як седативний, антистресорний засіб, препарат, якому притаманна антиоксидантна та антирадикальна, гіпохолестеринемічна та протисклеротична дія тощо [14] і в якості побічного ефекту отримати гіпоглікемію було б надзвичайно небажаним.

Таким чином, курсове введення мелатоніну кролям із МС знижує підвищений рівень глюкози, але не впливає на нормальний, виказуючи при цьому модулюючий ефект, а також відновлює добовий ритм глікемії.

За даними розрахунку НОМА-IR у кролів із МС при гіпопінеалізмі, індукованому ЦО протягом 5 місяців, встановлено зниження даного показника, тобто інсулінорезистентності, внаслідок компенсації дефіциту мелатоніну шляхом курсового введення цього гормону з $5,4 \pm 0,5$ ум. од. до $3,9 \pm 0,4$ ум. од. ($p < 0,05$), що вказує на покращення утилізації глюкози за цих умов.

Результати дослідження ефекту екзогенного мелатоніну на показники загальної маси тіла, абсолютної та відносної маси абдомінально-вісцерального жиру у кролів із МС, що розвивається на тлі гіпопінеалізму, наведено в табл. 3.

Як видно із таблиці 3, екзогенний мелатонін не викликав у піддослідних кролів змін загальної маси тіла, проте знижував у них абсолютну та відносну масу абдомі-

нально-вісцерального жиру (на 24% та на 23,5% відповідно), хоча й не до норми. Ці дані вказують на позитивний ефект мелатоніну щодо зменшення ступеня ожиріння при гіпопінеалізмі.

З огляду на це нами додатково було проведено дослідження впливу гормональної терапії на порушений добовий ритм циркуляторного рівня лептину у кролів із абдомінально-вісцеральним ожирінням при МС, індукованому гіпопінеалізмом [4], (табл. 4).

Встановлено, що внаслідок курсового надходження мелатоніну у кролів із МС відбувається зниження рівня лептину в циркуляції вранці та вдень (на 26,5% та 24,8%), проте даний параметр увечері та вночі залишається стабільним. Ці зміни лежать в основі відновлення добового ритму лептину, що слід розцінювати як позитивний ефект проведеної гормональної терапії, оскільки при МС, індукованому гіпопінеалізмом, верифіковано гіперлептинемію на тлі нівелювання добового ритму цього гормону [4].

Результати дослідження можливості корекції АГ з порушенням добового ритму АТ за типом «non-dipper» у кролів із МС, індукованим гіпопінеалізмом [5], шляхом компенсації дефіциту мелатоніну, наведено в табл. 5.

Наведені дані дослідження впливу екзогенного мелатоніну на добові ритми по-

Т а б л и ц я 2

Вплив екзогенного мелатоніну на добовий ритм концентрації глюкози в сироватці крові кролів із метаболічним синдромом на тлі гіпопінеалізму, індукованого цілодобовим освітленням, ммоль/л

Група, кількість тварин	Умови досліджу	Статистичний показник	Пора доби			
			Ранок	День	Вечір	Ніч
I (n = 10)	Контроль (природна зміна дня і ночі)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	$4,47 \pm 0,18$	$5,56 \pm 0,08$	$5,40 \pm 0,12$	$4,16 \pm 0,17^{**}$
II (n = 10)	ЦО 5 місяців	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ рI-II	$6,23 \pm 0,11$ < 0,001	$5,73 \pm 0,21$ > 0,05	$6,16 \pm 0,15$ < 0,05	$6,17 \pm 0,21$ < 0,001
III (n = 10)	ЦО 5 місяців + ін'єкції мелатоніну	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ рI-III рII-III	$5,10 \pm 0,12$ < 0,001 < 0,001	$5,42 \pm 0,12$ > 0,05 > 0,05	$5,38 \pm 0,14$ > 0,05 < 0,05	$4,80 \pm 0,13^*$ < 0,001 < 0,001

П р и м і т к а. * — статистична значущість при співставленні показників день–ніч, ($p < 0,05$);

* — статистична значущість при співставленні показників день–ніч, ($p < 0,001$).

казників складових МС, індукованого гіпопінеалізмом, свідчать про його позитивний терапевтичний ефект різного ступеня вираженості. Встановлено, що у кролів із МС після курсового введення мелатоніну відбувається зниження рівня САТ вранці, вдень, ввечері та вночі порівняно з показниками, визначеними до проведення терапевтичного заходу (відповідно на 11,3 %, 14,0 %, 14,9 та 13,4 %). Більше того, у цих тварин внаслідок ін'єкцій мелатоніну рівень САТ вранці та вдень знижувався майже до фізіологічних показників, але ввечері та вночі даний по-

казник хоча і був значно меншим (на 10,7 і 10,8 %), але все одно цілком вірогідно перевищував контрольні величини. Незважаючи на виражений антигіпертензивний ефект мелатоніну, нормалізації добового ритму АТ внаслідок проведеної терапії не відбувалось.

Підсумовуючи ефекти мелатоніну, як засобу замісної терапії, на основні складові МС, слід зазначити, що його курсове введення викликає у кролів із МС, індукованим гіпопінеалізмом, відновлення добового ритму циркуляторних рівнів інсулі-

Таблиця 3
Вплив екзогенного мелатоніну на показники загальної маси тіла, абсолютної та відносної маси абдомінально-вісцерального жиру у кролів із метаболічним синдромом на тлі гіпопінеалізму, індукованого цілодобовим освітленням

Група, кількість тварин	Умови досліджу	Статистичний показник	Маса тіла, кг	Маса абдомінально-вісцерального жиру	
				абсолютна, г	відносна, г/кг
I (n = 9)	Контроль (природна зміна дня і ночі)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	3,7 ± 0,1	81,3 ± 3,7	22,1 ± 0,8
II (n = 5)	ЦО 5 місяців	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ р _{I-II}	4,0 ± 0,2 > 0,05	168,0 ± 15,0 < 0,001	42,2 ± 2,1 < 0,001
III (n = 8)	ЦО 5 місяців + ін'єкції мелатоніну	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ р _{I-III} р _{II-III}	4,0 ± 0,1 > 0,05 > 0,05	127,7 ± 11,6 < 0,001 < 0,05	32,3 ± 1,9 < 0,001 < 0,05

Таблиця 4
Вплив екзогенного мелатоніну на добовий ритм концентрації лептину в сироватці крові кролів із метаболічним синдромом на тлі гіпопінеалізму, індукованого цілодобовим освітленням протягом 5 місяців, нг/мл

Група, кількість тварин	Умови досліджу	Статистичний показник	Пора доби			
			Ранок	День	Вечір	Ніч
I (n = 15)	Контроль (природна зміна дня і ночі)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	1,37 ± 0,14**	1,09 ± 0,11**	2,11 ± 0,11	2,12 ± 0,07
II (n = 6)	ЦО 5 місяців	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ р _{I-II}	2,75 ± 0,28 < 0,001	2,38 ± 0,24 < 0,001	2,90 ± 0,29 < 0,05	3,17 ± 0,28 < 0,001
III (n = 8)	ЦО 5 місяців + ін'єкції мелатоніну	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ р _{I-III} р _{II-III}	2,02 ± 0,12* < 0,001 < 0,05	1,79 ± 0,07** < 0,001 < 0,05	2,70 ± 0,16 < 0,05 > 0,05	2,79 ± 0,16 < 0,001 > 0,05

Примітка. * — статистично значуща відмінність порівняно з показником вночі (p < 0,05);

* — статистично значуща відмінність порівняно з показником вночі (p < 0,001).

Вплив екзогенного мелатоніну на добовий ритм систолічного артеріального тиску у кролів із метаболічним синдромом на тлі гіпопінеалізму, індукованого цілодобовим освітленням протягом 5 місяців, мм рт. ст.

Група, кількість тварин	Умови досліджу	Статистичний показник	Пора доби			
			Ранок	День	Вечір	Ніч
I (n = 9)	Контроль (природна зміна дня і ночі)	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$	50,2 ± 0,7	50,6 ± 0,9	45,9 ± 0,9*	44,3 ± 0,6 **
II (n = 10)	ЦО 5 місяців	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ р _{I-II}	57,5 ± 0,8 < 0,001	60,1 ± 1,1 < 0,001	59,7 ± 1,0 < 0,001	56,7 ± 0,5 < 0,001
III (n = 10)	ЦО 5 місяців + ін'єкції мелатоніну	$\bar{X} \pm S_{\bar{X}}$ р _{I-III} р _{II-III}	51,0 ± 0,3 > 0,05 < 0,001	51,7 ± 0,5 > 0,05 < 0,001	50,8 ± 0,5 < 0,001 < 0,001	49,1 ± 0,8 < 0,001 < 0,001

Примітка. * — статистично значуща відмінність порівняно з показником вранці (p < 0,05);

** — статистично значуща відмінність порівняно з показником вранці (p < 0,001).

ну і глюкози та послаблення інсулінорезистентності. Отримані результати узгоджуються з літературними даними стосовно впливу мелатоніну на глюкозний гомеостаз мишей із МС, індукованим високожировою дієтою [15] та даними клінічного дослідження впливу цього гормону на окремі прояви МС [16]. Механізм визначеного ефекту мелатоніну, може бути, пов'язаний із здатністю даного індоламіну посилювати експресію глюкозних транспортерів в інсулінчутливих тканинах внаслідок ефекту гормону [20] та активність IRS-1/PI-3-кіназного каскаду в клітинах скелетних м'язів мишей і гіпоталамусі щурів [18, 19]. При цьому, безпосередній вплив гормону на інсулін-залежний транспорт глюкози, ймовірно, є домінуючим, оскільки також відомо, що мелатонін приймає участь в регуляції секреції інсуліну β-клітинами, яка визначається його рецептор-опосередкованим супресивним ефектом [17].

Компенсація недостатності мелатоніну у кролів із МС на тлі гіпопінеалізму сприяє зниженню абсолютної маси абдомінально-вісцерального жиру, суттєвому зменшенню проявів гіперлептинемії та відновленню добового ритму концентрації лептину в циркуляції. Отримані результати узгоджуються з існуючими даними літератури стосовно участі мелатоніну в регуляції накопичен-

ня абдомінально-вісцеральної жирової тканини [21]. Існує припущення, що мелатонін приймає участь у регуляції маси тіла за допомогою ідентифікованих в жировій тканині мембранних рецепторів мелатоніну типу MT₁ [22]. При цьому результати дослідження *in vitro* вказують на пригнічення мелатоніном диференціації та обмеження гіпертрофії жирової тканини [23]. На підставі наведених даних можна стверджувати, що мелатонін слід розглядати як ефективний терапевтичний засіб для попередження надлишкового накопичення абдомінального жиру.

Встановлено, що екзогенний мелатонін викликає зниження рівня АТ протягом доби у кролів із МС при гіпопінеалізмі, але не відновлює його добовий ритм. Важливо підкреслити, що найбільшу антигіпертензивну дію мелатонін виявляє саме вночі. Отримані нами результати підтверджують відомі антигіпертензивні властивості мелатоніну, продемонстровані як клінічними, так і експериментальними роботами [24, 25], та які згодом знайшли своє застосування у геріатрії [26]. В основі антигіпертензивної дії мелатоніну розглядаються такі механізми як вплив гормону на активність симпатичної нервової системи та рецептор-опосередкована вазодилатація судинної сітки мелатоніном [24, 25]. Проте остаточний механізм

ефекту гормону на рівень АТ ще й досі залишається дискусійним.

Отже, на підставі наведених даних стає можливим стверджувати, що мелатонін позитивно впливає на всі вивчені нами скла-

дові МС і тому може розглядатись як препарат, що не тільки запобігає подальшому розвитку цього захворювання, але й суттєво зменшує його наявні прояви.

ВИСНОВКИ

1. Мелатонін слід розглядати як ефективний терапевтичний засіб, який здійснює комплексний позитивний вплив на основні складові метаболічного синдрому, що розвивається на тлі гіпопінеалізму.
2. Курсове введення мелатоніну викликає відновлення добового ритму інсуліну та глюкози у кролів із метаболічним синдромом, індукованим гіпопінеалізмом.
3. Компенсація дефіциту мелатоніну за метаболічного синдрому при гіпопінеалізмі сприяє зниженню маси абдоминально-вісцерального жиру, концен-
- трації лептину в крові та відновленню його добового ритму, проте не викликає нормалізації абсолютних значень даних показників.
4. Екзогенний мелатонін здійснює антигіпертензивний ефект, проте не впливає на порушення добового ритму систолічного артеріального тиску за метаболічного синдрому, індукованого гіпопінеалізмом.
5. Отримані дані слід вважати як теоретичне обґрунтування доцільності клінічного використання препаратів мелатоніну у хворих на МС, що розвивається на тлі гіпопінеалізму.

ЛІТЕРАТУРА (REFERENCES)

1. Mishchenko TV, Gladkyh OI, Poltorak VV, et al. *Endokrynologija* 2015; 2: 494-500.
2. Kravec EB, Samojlova JuG, Matjusheva NB, et al. *Byul Sib Med* 2008; 1:80-88.
3. Mishchenko TV, Gladkyh OI, Poltorak VV, et al. *Probl Endokryn Patologii* 2015; 1:73-79.
4. Bondarenko LO, Sotnyk NM, Mishchenko TV. *Probl Endokryn Patologii* 2015; 2:85-93.
5. Bondarenko LA, Mishchenko TV. *Patol Fiziol i Eksp Meditsina* 2015; 1:46-49.
6. Patent 20383 UA *Sposib modeljuvannja involjutyvnyh procesiv u pineal'nij zalozi*.
7. Illnerova H, Vanecsek J. *Reprod Nutr Dev* 1988; 28:515-526.
8. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, et al. *Diabetologia* 1985; 28:412-419.
9. Yang J, Wang ZL, Zhao XQ, et al. *PLoS ONE* 2008; 3(1):5-17.
10. Grant RT, Rothschild R. *J Physiology* 1934; 81: 265-269.
11. Patent 83426 UA *Prystrij dlja vymirjuvannja arterial'nogo tysku u kroliv*.
12. Reiter RJ. *Neuroendocrinol Lett* 1988; 10(4): 218-225.
13. Arushanyan EB. *Unikalnyiy melatonin (biologicheskie svoystva i farmakologiya)*, Stavropol, 2006: 400 p.
14. Hardeland R, Cardinali DP, Srinivasan V, et al. *Progr Neurobiol* 2011; 93:350-384.
15. Sartori C, Dessen P, Mathieu C, et al. *Endocrinology* 2009; 150:5311-5347.
16. Shatylo VV, Antonjuk-Shheglova IA, Bodak EM, et al. *Krovoobig ta Gemostaz* 2013; 1:5-12.
17. Peschke E, Schucht H, Mühlbauer E. *J Pineal Res* 2010; 49:373-381.
18. Anhe GF, Caperuto LC, Pereira-Da-Silva M, et al. *J Neurochem* 2004; 90:559-566.
19. Ha E, Yim SV, Chung JH, et al. *J Pineal Res* 2006; 41(1):67-72.
20. Bazwinsky-Wutschke I, Bieseke L, Mühlbauer E, et al. *J Pineal Res* 2014; 56:82-96.
21. Raskind MA, Burke BL, Crites NJ, et al. *Neuropsychopharm* 2007; 32(2):284-288.
22. Brydon L, Petit L, Delagrance P, et al. *Endocrinology* 2001; 142:4264-4271.

23. Alonso-Vale MI, Peres SB, Vernochet C, et al. *J Pineal Res* 2009; 47:221-227.
24. Leibowitz A, Peleg E, Sharabi Y. *Amer J Hypertens* 2008; 21(3):348-351.
25. Scheer FAJL, Van Montfrans GA, Van Someren EJW, et al. *Hypertension* 2004; 43:192-197.
26. Korkushko OV, Shatylo VB, Antonjuk-Shheglova IA, et al. *Zastosuvannya melatoninu v geriatrychnij praktyci, Kyi'v*, 2010: 23 p.

ХРОНОБИОЛОГІЧНІ АСПЕКТИ ВПЛИВУ МЕЛАТОНІНУ НА ОКРЕМІ СКЛАДОВІ МЕТАБОЛІЧНОГО СИНДРОМУ ПРИ ГІПОПІНЕАЛІЗМІ

Бондаренко Л. О., Мищенко Т. В., Полторак В. В., Сотник Н. М.

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В. Я. Данилевського НАМН України», м. Харків
chrono@bk.ru

На молодих статевозрілих кролях із метаболічним синдромом, що розвивається на тлі гіпопінеалізму, індукованому тривалим (протягом 5 місяців) цілодобовим освітленням, вивчено вплив курсового введення мелатоніну (2,5 мг/кг маси тіла внутрішньом'язово протягом 10 діб) на циркадні ритми показників основних складових метаболічного синдрому. Встановлено, що хронічне надходження цього індоламіну викликає відновлення добових ритмів рівнів інсуліну та глюкози в сироватці крові, послаблення проявів інсулінорезистентності, сприяє зменшенню маси абдомінально-вісцерального жиру, зниженню концентрації та відновленню добових ритмів лептину в сироватці крові, здійснює антигіпертензивний ефект, але не відновлює циркадний ритм систолічного артеріального тиску у кролів за цих умов.

К л ю ч о в і с л о в а : мелатонін, метаболічний синдром, гіпопінеалізм, добовий ритм.

ХРОНОБИОЛОГИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ВЛИЯНИЯ МЕЛАТОНИНА НА ОТДЕЛЬНЫЕ СОСТАВЛЯЮЩИЕ МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА ПРИ ГИПОПИНЕАЛИЗМЕ

Бондаренко Л. А., Мищенко Т. В., Полторак В. В., Сотник Н. Н.

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В. Я. Данилевского НАМН Украины»,
г. Харьков
chrono@bk.ru

На молодых половозрелых кроликах с метаболическим синдромом, развивающимся на фоне гипопинеализма, индуцированного длительным (в течение 5 месяцев) круглосуточным освещением, изучено влияние курсового введения мелатонина (2,5 мг/кг массы тела внутримышечно в течение 10 дней) на циркадные ритмы показателей основных составляющих метаболического синдрома. Установлено, что хроническое поступление этого индоламина вызывает восстановление суточных ритмов уровней инсулина и глюкозы в сыворотке крови, ослабление проявлений инсулинорезистентности, способствует уменьшению массы абдоминально-висцерального жира, снижению концентрации и восстановлению суточных ритмов лептина в сыворотке крови, осуществляет антигипертензивный эффект, но не восстанавливает циркадный ритм систолического артериального давления у кроликов в этих условиях.

К л ю ч е в ы е с л о в а : мелатонин, метаболический синдром, гипопинеализм, суточный ритм.

CHRONOBIOLOGICAL ASPECTS OF MELATONIN INFLUENCE ON THE SEVERAL COMPONENTS OF THE METABOLIC SYNDROME IN HYPOPINEALISM

L. O. Bondarenko, T. V. Mishchenko, V. V. Poltorak, N. M. Sotnyk

*SI «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine», Kharkiv
chronobk@bk.ru*

It was studied the effects of melatonin administration (2,5 mg/kg b.w. intramuscularly for 10 days) on circadian rhythms of the metabolic syndrome main components parameters on young adult rabbits with metabolic syndrome on the background of hypopinealism induced by long (for 5 months) day and night lighting. It was established that chronic treatment with this indolamine induced restoration of circadian rhythms of insulin and glucose levels in serum, decrease of insulin resistance manifestations, reduce abdominal-visceral fat weight, lowering the concentration and recovery leptin circadian rhythms in the serum. It was also revealed, that melatonin administration demonstrate antihypertensive effect, but don't restore systolic blood pressure circadian rhythm in studied rabbits.

K e y w o r d s: melatonin, metabolic syndrome, hypopinealism, circadian rhythm.