

Вплив хронічної гіпомелатоніемії на вуглеводний і ліпідний обмін за умов призначення щурам «дієти західного типу»

О.І. Белікова¹, В.С. Черно¹, Ю.Д. Френкель¹, В.О. Костенко²

¹Миколаївський національний університет імені В.О. Сухомлинського;

²ВДНЗУ «Українська медична стоматологічна академія», Полтава;

e-mail: laboratoriyankb@ukr.net

Досліджували вплив гіпомелатоніемії, індукованої цілодобовим освітленням щурів інтенсивністю 1500 лк протягом 60 діб, на вуглеводний і ліпідний обмін за умов призначення висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти (20 %-й розчин фруктози та відповідний раціон). Виявлено, що за цих умов зменшувалася концентрація мелатоніну у сироватці крові на 55,6 % порівняно з результатом, отриманим при окремому цілодобовому освітленні. У тварин спостерігалися більш глибокі метаболічні порушення, притаманні синдрому інсулінорезистентності (рівень гіперінсулінемії, дисліпопротеїнемії, гіпо- α -ліпопротеїнемії, гіпертригліцеридемії, підвищення маси вісцерального жиру). Це супроводжувалося розвитком декомпенсованого пероксидного окиснення ліпідів у крові щурів, зменшенням антиоксидантного потенціалу, але без істотних змін вмісту маркерів системного запалення (фактора некрозу пухлини α та церулоплазміну). При цьому утворення вторинних продуктів пероксидації (сполук, що реагують з тіобарбітуровою кислотою) перевищувало на 49,1 та 11,9 % відповідний результат груп з окремим впливом цілодобового освітлення та дієти.

Ключові слова: синдром інсулінорезистентності; гіпомелатоніемія; висококалорійна вуглеводно-ліпідна дієта; вуглеводний і ліпідний обмін; системна запальна відповідь.

ВСТУП

Проблема патогенних наслідків гіпомелатоніемії пов'язана зі збільшенням контингенту осіб, які за характером своєї діяльності часто змінюють місце перебування (екіпажі авіаліній і поїздів далекого сполучення, водії вантажного та пасажирського транспорту дальних рейсів, спортсмени, бізнесмени, туристи, вахтовики та ін.) [1, 2]. Численні експериментальні та клінічні дослідження доводять, що гіпомелатоніемія, яка є наслідком дисрегуляції супрахіазматичного ядра гіпоталамуса та зменшення пінеальної продукції мелатоніну (особливо при порушенні світлового режиму), супроводжується зміною вуглеводного та ліпідного метаболізму, розвитком системної запальної відповіді, артеріальної гіпертензії, ендотеліальної дисфункції та окисного стресу [3, 4]. Всі

названі розлади є компонентами синдрому інсулінорезистентності (ІР), або метаболічного синдрому. Показано, що гіпопінеалізм, індукований тривалим цілодобовим освітленням, викликає у кролів розвиток ІР, артеріальної гіпертензії, гіперінсулінемії та дисліпідемії [4]. Виявлено високий ризик розвитку ІР та інших проявів цього синдрому у працівників локомотивних бригад [2]. Наводяться дані щодо позитивних ефектів екзогенного мелатоніну, який протидіє розвитку ІР, коригує обмін речовин, забезпечує баланс секреції інсуліну, нейтралізує активні форми кисню і азоту, в тому числі отримані внаслідок метаболізму атерогенних фракцій ліпопротеїнів [3, 5]. Нещодавно показано, що дієта та поживні речовини можуть модулювати коливання вмісту мелатоніну, але вплив цих чинників має менше значення, ніж циркадіанний цикл [6]. Зменшення концентрації мелатоніну ви-

кликає системні метаболічні розлади – IP та цукровий діабет 2-го типу [7]. Дослідження взаємодії мелатоніну та інсуліну при моделюванні в експерименті на щурах IP виявило зворотний зв'язок: збільшення вмісту мелатоніну призводить до зниження секреції інсуліну та навпаки [8]. Проте нез'ясованим залишається питання стану IP-асоційованих порушень метаболізму, що виникають при призначенні висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти (ВКВЛД), відомої як «дієта західного типу», за умов гіпомелатоніемії. Вирішення цього питання дозволить розширити існуючі засоби попередження та лікування синдрому IP.

Метою нашої роботи було вивчення впливу гіпомелатоніемії, індукованої цілодобовим освітленням щурів, на вуглеводний і ліпідний обмін за умов призначення щурам висококалорійного раціону, збагаченого вуглеводами та ліпідами («дієти західного типу»).

МЕТОДИКА

Дослідження були проведені на 28 білих щурах-самцях лінії Вістар масою 215-255 г, розподілених на 4 групи: 1-ша – інтактні тварини (n=7), 2-га – з відтворенням хронічної гіпомелатоніемії цілодобовим освітленням тварин інтенсивністю 1500 лк (n=7), у 3-й – призначали ВКВЛД (n=7), у 4-й – моделювали хронічну гіпомелатоніемію сумісно з призначенням ВКВЛД (n=7). Тривалість експерименту в групах 2–4 становила 60 діб. Тварин декапітували під ефірним наркозом, дотримуючись положення «Європейської конвенції по захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Щурам у складі «дієти західного типу» призначали 20 %-й водний розчин фруктози для пиття та раціон харчування, який містить такі компоненти: рафіноване пшеничне борошно – 45 %, сухе знежирене коров'яче молоко – 20 %, крохмаль – 10 %, столовий

маргарин (зі складом жирів 72-82 %) – 20 %, переокиснена соняшникова олія – 4 %, хлорид натрію – 1 % [9].

Концентрацію мелатоніну, інсуліну та фактора некрозу пухлини α (ФНП- α) у сироватці крові визначали імуноферментним методом з використанням наборів Rat Melatonin ELISA Kit (“Wuhan EIAab Sci Co@”, Китай), Rat Insulin ELISA Kit (“MyBioSource”, США), Rat TNF α ELISA Kit (“MyBioSource”, США). Концентрацію глюкози, загального холестерину, тригліцеридів (ТГ) та холестерину ліпопротеїнів високої щільності (ЛВЩ) визначали за допомогою набору реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (м. Дніпро, Україна). Вміст холестерину ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності (ЛНЩ і ЛДНЩ) вірогідно розраховували за формулою Фридвальда: холестерин ЛНЩ = загальний холестерин – (холестерин ЛВЩ + ТГ/2,2); холестерин ЛДНЩ = ТГ/2,2. Індекс атерогенності (ІА) розраховували за формулою: ІА = (загальний холестерин – холестерин ЛВЩ) / холестерин ЛВЩ. Індекс інсулінорезистентності НОМА-IR (Homeostasis Model Assessment of Insulin Resistance) розраховували за формулою: НОМА-IR = глюкоза натще (ммоль/л) \times інсулін натще (мкОд/мл) / 22,5. Концентрацію церулоплазміну у сироватці крові визначали за методом, що базується на окисненні *n*-фенілендіаміну [10]. Рівень пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) у крові оцінювали за утворенням у реакції тіобарбітурової кислоти (ТБК) з ТБК-активними продуктами забарвленого триметинового комплексу до і після 1,5-годинної інкубації. Активність антиоксидантної системи вивчали за приростом концентрації ТБК-активних сполук за час інкубації в залізоаскорбатному буферному розчині, а також за активністю ферментів – супероксиддисмутази (СОД) і каталази [10]. В кінці експерименту у щурів визначали індекс маси тіла (ІМТ) як відношення маси тіла (г) щурів до квадрату довжини тіла (см²) [11], видаляли вісцеральний (мезентеріальний, ретроперитонеальний та епідидимальний) жир,

який зважували на електронних вагах [4].

Отримані результати статистично обробляли. Для перевірки розподілу на нормальність було застосовано розрахунок критерію Шапіро-Уїлка. Якщо вони відповідали нормальному розподілу, то для їх порівняння використовували критерій t Стьюдента для незалежних вибірок. У разі, коли варіаційні ряди не підлягали нормальному розподілу, статистичну обробку здійснювали, використовуючи непараметричний метод – тест Манна-Уїтні. Для множинного порівняння застосовували поправку Бонфероні, а при розподілі, який відрізняється від нормального – критерій Краскела-Уоліса. Статистичні розрахунки проводили з використанням програми “StatisticSoft 6,0”.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У разі цілодобового освітлення щурів вірогідно зменшувався вміст мелатоніну у сироватці крові до $16,0 \pm 1,2$ пг/мл (у інтактних щурів – $31,8 \pm 2,5$ пг/мл), тобто на 49,7 %, що свідчить про розвиток гіпомелатоніемії (рис. 1). Призначення ВКВЛД суттєво не змінювало значення цього показника. За умов поєднаної дії цілодобового освітлення

та дієти концентрація мелатоніну у сироватці крові достовірно зменшувалася до $7,1 \pm 0,7$ пг/мл, що нижче від результату 1-ї групи – на 77,7 %, 2-ї групи – на 55,6 %, 3-ї групи – на 73,7 %.

Таким чином, розвиток гіпомелатоніемії закономірно виникає у щурів за умов тривалого цілодобового освітлення і не виявляється при призначенні ВКВЛД. Проте, коли ці чинники діють разом, вміст мелатоніну суттєво зменшується у разі окремого впливу. Це підтверджує здатність аліментарних чинників за певних умов впливати на секрецію мелатоніну, виявлену іншими дослідниками [6]. Цією умовою можуть бути потужні індуктори гіпопінеалізму (наприклад, порушення циклу світло-темрява), а ВКВЛД підсилює їхню здатність викликати розвиток гіпомелатоніемії. Показано, що такі компоненти дієти, як глюкоза, натрій, етанол та кофеїн, можуть впливати на циркадіанні ритми та вироблення мелатоніну через зміну експресії генетичних компонентів біологічного годинника, зокрема, clock-генів [6]. Не виключено, що інші вуглеводи (крім глюкози) та ліпіди також здатні зменшувати пінеальну продукцію мелатоніну за допомогою подібних механізмів.

Цілодобове освітлення щурів не супро-

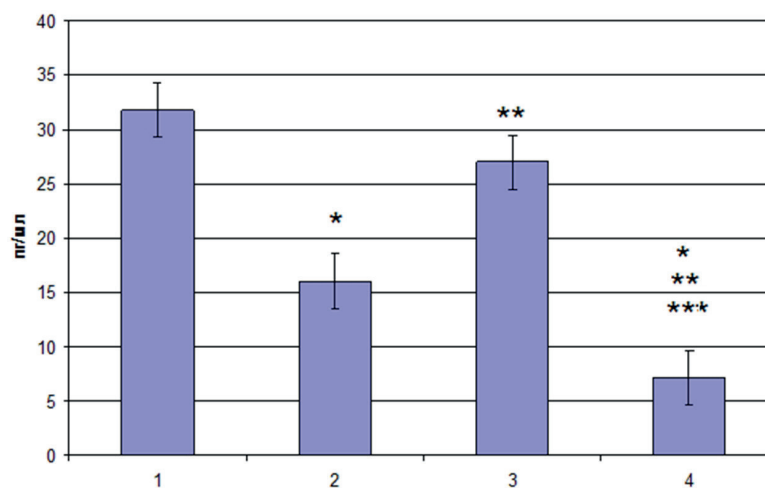


Рис. 1. Концентрація мелатоніну у сироватці крові інтактних щурів (1), в умовах цілодобового освітлення (2), висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти (3), цілодобового освітлення та дієти (4). * $P < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами; ** порівняно зі значенням 2-ї групи; *** порівняно зі значенням 3-ї групи

воджувалось істотними змінами показників вуглеводного та ліпідного обміну в крові (табл. 1). Це доводить, що такі тварини є досить резистентними до дисметаболических розладів за умов гіпомелатоніемії. Однак в експериментах на кролях, які зазнавали освітлення протягом 5 міс (у режимі – вдень природним світлом, а вночі електричним, інтенсивність освітлення 20-40 лк), відмічався розвиток гіперінсулінемії, ІР та дисліпідемії [4].

У разі призначення ВКВЛД підвищувалася концентрація глюкози та інсуліну в сироватці крові в 1,5 та у 3,1 раза відповідно ($P<0,001$) порівняно з показниками інтактних тварин. Індекс НОМА-ІР також істотно збільшувався у 4,6 раза ($P<0,01$), що свідчить про розвиток ІР. Проте певного зв'язку між концентраціями мелатоніну та інсуліну, як це було показано іншими дослідниками [8], ми не виявили. За умов призначення ВКВЛД концентрація загального холестерину та холестерину ЛНЩ суттєво не змінювалася порівняно з відповідними значеннями ін-

тактних тварин, але достовірно зменшувався вміст холестерину ЛВЩ – на 26,2 % ($P<0,01$), а також підвищувалася концентрація холестерину ЛДНЩ і тригліцеридів – у 2,40 та 2,36 раза відповідно ($P<0,001$). Індекс атерогенності істотно не змінювався. Таким чином призначення щурам 20 %-го розчину фруктози та ВКВЛД порушує ліпідний обмін, що виявлялося у розвитку дисліпопротеїнемії та гіпертригліцеридемії, які є складовими компонентами синдрому ІР.

Слід враховувати, що застосування 10-20 %-го розчину фруктози для пиття протягом 2 міс супроводжується розвитком у морських свинок і хом'яків ознак ІР [12, 13]. У щурів умовою її відтворення є доповнення фруктозного навантаження відповідним раціоном, збагаченим вуглеводами та переокисненими жирами [9]. Відомо, що тригліцериди і метаболіти неестерифікованих жирних кислот (НЕЖК) – жирні кислоти, активовані КоА, діацилгліцерол, цераміди – здатні викликати тяжку ІР. Це відбувається внаслідок порушен-

Таблиця 1. Показники вуглеводного та ліпідного обміну в умовах цілодобового освітлення та призначення щурам висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти ($M\pm m$)

Показники	Інтактні тварини	Цілодобове освітлення	Дієта	Дієта і цілодобове освітлення
Концентрація глюкози, ммоль/л	4,71±0,23	4,93±0,24	7,16±0,27 *	6,89±0,25 *,**
Концентрація інсуліну, мкОд/мл	1,51±0,26	2,12±0,23	4,61±0,27 *	5,42±0,25 *,**,***
Індекс інсулінорезистентності НОМА-ІР	0,27±0,06	0,38±0,07	1,24±0,23 *	1,46±0,27 *,**
Загальний холестерин, ммоль/л	1,95±0,25	1,95±0,21	2,05±0,27	2,16±0,24
Холестерин ліпопротеїнів високої щільності, ммоль/л	0,61±0,04	0,56±0,05	0,45±0,03*	0,24±0,04 *,**,***
Холестерин ліпопротеїнів низької щільності, ммоль/л	1,04±0,23	0,97±0,19	0,88±0,28	0,98±0,20
Холестерин ліпопротеїнів дуже низької щільності, ммоль/л	0,30±0,03	0,41±0,05	0,72±0,05 *	0,94±0,04 *,**,***
Тригліцериди, ммоль/л	0,67±0,06	0,90±0,1	1,58±0,11*	2,08±0,09 *,**,***
Індекс атерогенності	2,2±0,3	2,6±0,5	3,6±0,6	8,9±1,1 *,**,***

Примітка: тут і в табл. 2: * $P<0,05$ порівняно з інтактними тваринами; ** порівняно зі значенням 2-ї групи; *** порівняно зі значенням 3-ї групи

ня передачі інсулінового сигналу (наприклад, завдяки фосфорилуванню за серином субстрату інсулінового рецептора 1) [14].

У разі цілодобового освітлення шурів та призначення їм ВКВЛД значно порушувалися показники вуглеводного та ліпідного метаболізму. Концентрація глюкози при цьому вірогідно перевищувала на 46,3 та 39,8 % відповідні значення 1-ї та 2-ї груп, вміст інсуліну – у 3,6 та 2,6 раза ($P < 0,001$), та на 17,6 % ($P < 0,05$) – 3-ї групи. Індекс НОМА-IR був більшим в 5,4 та 3,8 раза ($P < 0,01$) за відповідні значення 1-ї та 2-ї груп. Вміст

холестерину ЛВЩ був вірогідно меншим на 60,7, 57,1 та 46,7 %, щодо 1-ї, 2-ї та 3-ї груп відповідно. Концентрація холестерину ЛДНЩ і тригліцеридів істотно зростала та достовірно перевищувала у 3,1 раза (кожен) відповідні значення 1-ї групи, у 2,3 раза – 2-ї групи, та на 30,6 і 31,6 % – 3-ї групи. Індекс атерогенності також значно підвищувався та у 4,1, 3,4 та 2,5 раза був більшим за відповідні значення 1-ї, 2-ї та 3-ї груп.

Слід відмітити, що цілодобове освітлення шурів істотно не впливало на ІМТ (рис. 2,а) та масу вісцерального жиру (див. рис. 2,б).

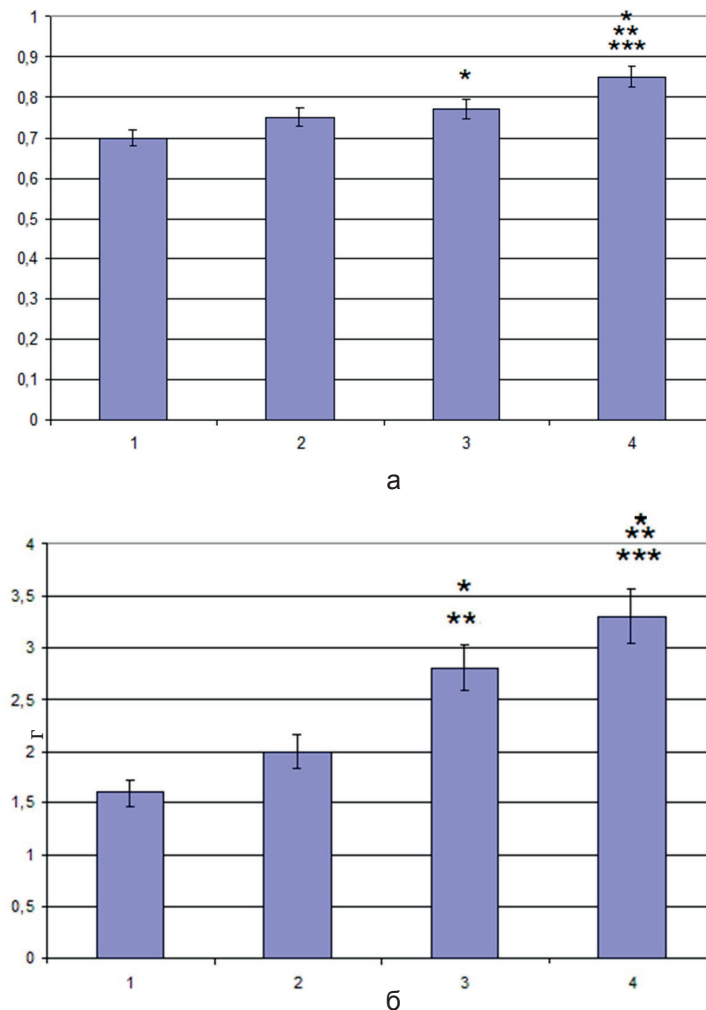


Рис. 2. Індекс маси тіла (а) та маса мезентеріального і ретроперитонеального жиру (б) у інтактних шурів (1), в умовах цілодобового освітлення (2), призначення шурам висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти (3), цілодобового освітлення та дієти (4). * $P < 0,05$ порівняно з інтактними тваринами; ** порівняно зі значенням 2-ї групи; *** порівняно зі значенням 3-ї групи

Призначення дієти вірогідно збільшувало ці показники на 10,0 та 75,0 % відповідно порівняно з контролем.

За умов цілодобового освітлення щурів протягом часу призначення їм ВКВЛД підвищувалися ІМТ та маса вісцерального жиру, які достовірно перевищували на 21,4 і 106,0 % відповідні результати 1-ї групи, на 13,3 і 57,1 % – 2-ї групи, на 10,4 і 17,9 % – 3-ї групи. Такі зміни можуть вважатися закономірним наслідком порушень, виявлених при біохімічних дослідженнях ліпідного спектра крові.

Нині широко дискутується питання щодо загальної ланки патогенезу синдрому ІР, яка була би спроможна інтегрувати всі його компоненти. Знайшло теоретичне та експериментальне обґрунтування припущення, що таким універсальним механізмом може бути тривала активація сигналізації, залежної від транскрипційного ядерного чинника κВ (NF-κВ) [9, 12]. Так, гіперінсулінемія за умов порушень фосфоінозитол-3-кіназного шляху активує внутрішньоклітинні механізми запалення, включно з NF-κВ-сигналізацією [15]. Розвиток окисно-нітрозативного стресу у разі гіпомелатонінемії також пов'язаний з активацією NF-κВ [16].

Дійсно, цілодобове освітлення щурів підвищувало вміст прозапального цитокіну ФНП-α (рис. 3,а) та білка гострої фази запалення церулоплазмину (див. рис. 3,б), синтез яких кодується NF-κВ-підконтрольними генами [17, 18], на 70,3 % (P<0,02) та 27,1 % (P<0,05) відповідно порівняно зі значеннями інтактних тварин. Це свідчить про розвиток системного запалення.

Нещодавно показано, що церулоплазмін є більш чутливим маркером системної запальної відповіді, ніж ФНП-α та С-реактивний білок [19]. У разі призначення ВКВЛД також істотно підвищувалася концентрація ФНП-α та церулоплазмину – в 2,5 та 41,4 % відповідно порівняно зі значеннями інтактних тварин. Відомо, що тригліцериди і НЕЖК є активаторами NF-κВ-залежного синтезу прозапальних цитокінів – ФНП-α, інтерлейкінів 1β, -6 тощо,

зокрема, через зв'язування з Toll-подібними рецепторами 4 [14, 20]. Наслідком цього є фосфорилування за серином субстрату інсулінового рецептора 1 з подальшим пригніченням передачі інсулінового сигналу та розвитком ІР [21]. За умов цілодобового освітлення щурів та призначення їм дієти концентрація ФНП-α та церулоплазмину достовірно перевищувала у 3,22 і 1,5 раза відповідні показники 1-ї групи, на 89,6 і 17,6 % – 2-ї групи, проте не було статистично значущої різниці порівняно з 3-ю групою.

Відомо, що важливим механізмом реалізації патогенної дії ліпопротеїнів крові є їхня окисна модифікація, пов'язана з розвитком окисного стресу [20]. За нашими результатами, цілодобове освітлення щурів підвищувало концентрацію ТБК-активних сполук та її приріст у прооксидантному залізоаскорбатному буферному розчині на 24,1 % (P<0,01) та 63,7 % (P<0,02) відповідно порівняно зі значеннями інтактних тварин (табл. 2). Активність СОД зменшувалася на 31,5 % (P<0,01). Ці результати вказують на активацію ПОЛ та зниження антиоксидантного потенціалу крові.

У разі призначення дієти також підвищувалася концентрація ТБК-активних сполук на 65,4 % (P<0,001) порівняно з контролем. Проте її приріст суттєво не змінювався. Це вказує на розвиток компенсованого ПОЛ у крові щурів. Однак знижувалася активність СОД і каталази – на 37,6 % (P<0,001) та 27,3 % (P<0,05) відповідно. За умов цілодобового освітлення щурів протягом часу призначення їм ВКВЛД вірогідно збільшувалася концентрація ТБК-активних сполук, яка перевищувала на 85,0, 49,1 та 11,9 % відповідні значення 1-ї, 2-ї та 3-ї груп. Її приріст за час інкубації збільшувався на 88,7 % (P<0,01) порівняно з 1-ю групою. Активність СОД знижувалася на 44,1 % (P<0,001) щодо контролю, каталази – на 44,4 та 32,9 % порівняно з 1-ю та 2-ю групами відповідно (P<0,01). Ці зміни вказують про розвиток декомпенсованого ПОЛ, причому утворення вторинних про-

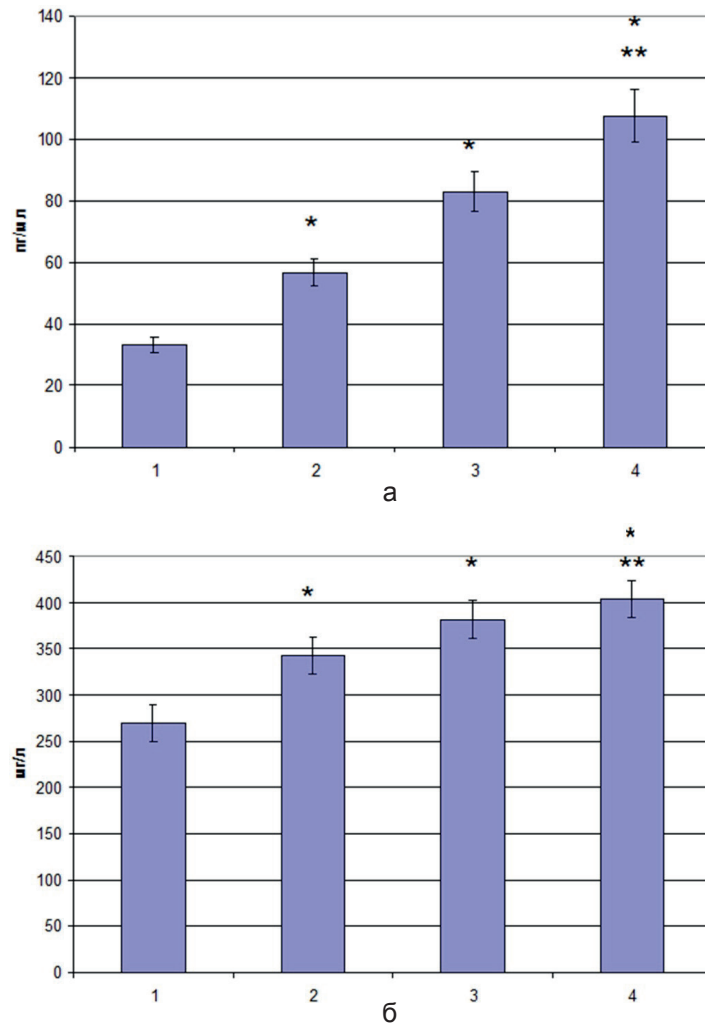


Рис. 3. Концентрація фактора некрозу пухлини α (а) та церулоплазміну (б) в сироватці крові інтактних щурів (1), в умовах цілодобового освітлення (2), висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти (3), цілодобового освітлення та дієти (4). * $P < 0,05$ * порівняно з інтактними тваринами; ** порівняно зі значенням 2-ї групи; *** порівняно зі значенням 3-ї групи

дуктів значно перевищує таке при окремому застосуванні цілодобового освітлення або призначенні ВКВЛД.

Продукти ПОЛ є індукторами активації певних редоксчутливих факторів транскрипції (NF- κ B, AP-1) [22], які регулюють експресію низки прозапальних цитокінів, що, в свою чергу, ініціюють розвиток окисного стресу [20]. Це може бути механізмом формування своєрідної патологічної системи, яка підтримується завдяки неконтрольованим зворотним позитивним зв'язкам. Індукція окиснення ліпопротеїнів є важливою лан-

кою атерогенезу, що сприяє експресії молекул клітинної адгезії, міграції моноцитів із кровотоку та гладеньком'язових клітин, їхньому перетворенню у пінисті клітини, активації синтезу факторів росту, тромбоксану, цитокінів у ендотеліоцитах, макрофагах і гладеньком'язових клітинах, інгібуванню синтезу простагліцину. При цьому порушується ендотелійзалежна вазодилатація, збільшується агрегація тромбоцитів та тромбогенна активність ендотелію [20, 23].

Таким чином, цілодобове освітлення щурів за умов призначення їм ВКВЛД зменшує

Таблиця 2. Показники пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантної системи крові в умовах цілодобового освітлення та призначення щурам висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти (M±m)

Показники	Інтактні тварини	Цілодобове освітлення	Дієта	ДІЄТА і цілодобове освітлення
Концентрація сполук, що реагують з тиобарбітуровою кислотою, мкмоль/л	12,23±0,82	15,18±0,45 *	20,23±0,70 *	22,63±0,61 *, **, ***
Приріст концентрації сполук, що реагують з тиобарбітуровою кислотою, за час інкубації, мкмоль/л	13,43±2,17	21,98±1,96 *	18,37±2,72	25,34±2,25 *
Активність супероксиддисмутази, од. акт.	2,13±0,10	1,46±0,14 *	1,33±0,12 *	1,19±0,09 *
Активність каталази, од. акт.	1,87±0,16	1,55±0,14	1,36±0,17 *	1,04±0,09 *, **

концентрацію мелатоніну у сироватці крові більшою мірою, ніж при окремому цілодобовому освітленні щурів. Це є ефективним засобом моделювання синдрому IP та супроводжується більш значними проявами головних метаболічних ознак цього синдрому: гіперінсулінемії, дисліпопротеїнемії, гіпо- α -ліпопротеїнемії, гіпертригліцеридемії, а також підвищеною масою вісцерального жиру та розвитком декомпенсованого ПОЛ ліпідів у крові тварин, але суттєво не впливає на показники системного запалення (ФНП- α та церулоплазмін) порівняно з окремим застосуванням «дієти західного типу».

The authors of this study confirm that the research and publication of the results were not associated with any conflicts regarding commercial or financial relations, relations with organizations and/or individuals who may have been related to the study, and interrelations of coauthors of the article.

Е.І. Белікова, В.С. Черно, Ю.Д. Френкель, В.О. Костенко

ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОЙ ГИПОМЕЛАТОНИНЕМИИ НА УГЛЕВОДНЫЙ И ЛИПИДНЫЙ ОБМЕН В УСЛОВИЯХ НАЗНАЧЕНИЯ КРЫСАМ «ДИЕТЫ ЗАПАДНОГО ТИПА»

Исследовали влияние гипомелатонинемии, индуцированной круглосуточным освещением животных интенсивностью 1500 лк в течение 60 суток, на углеводный и

липидный обмен в условиях назначения крысам высококалорийной углеводно-липидной диеты (20 %-й раствор фруктозы и соответствующий рацион). Выявлено, что в этих условиях уменьшается концентрация мелатонина в сыворотке крови на 55,6 % по сравнению с результатом, полученным при отдельном круглосуточном освещении. У животных отмечались более выраженные метаболические нарушения, характерные для синдрома инсулинорезистентности (гиперинсулинемии, дислипидопроteinемии, гипо- α -липопротеинемии, гипертриглицеридемии, повышения массы висцерального жира). Это состояние сопровождалось развитием декомпенсированного перекисного окисления липидов и уменьшением антиоксидантного потенциала в крови крыс, но без существенных изменений содержания маркеров системного воспаления (фактора некроза опухоли α и церулоплазмينا). При этом образование вторичных продуктов перекисидации (соединений, реагирующих с тиобарбитуровой кислотой) превышало на 49,1 и 11,9 % соответствующий результат групп с отдельным влиянием круглосуточного освещения и диеты. Ключевые слова: синдром инсулинорезистентности; гипомелатонинемия; высококалорийная углеводно-липидная диета; углеводный и липидный обмен; системный воспалительный ответ.

O.I. Belikova¹, V.S. Chernov¹, Yu.D. Frenkel¹, V.O. Kostenko²

INFLUENCE OF CHRONIC HYPOMELATONINEMIA ON CARBOHYDRATE AND LIPID METABOLISM OF RATS KEPT ON WESTERN DIET

We studied the effect of hypomelatoninemia induced by round-the-clock light with an intensity of 1500 lx for 60 days on carbohydrate and lipid metabolism of white rats kept on high-calorie carbohydrate-lipid diet (HCCLD, 20 % fructose solution and the diet). It was found that these conditions

reduced the melatonin concentration in the blood serum by 55.6 % compared with the results obtained from the animals exposed to the round-the clock light only. Herewith, the animals developed the insulin resistance syndrome, which was accompanied by more marked manifestations of its characteristic metabolic symptoms as hyperinsulinemia, dyslipoproteinemia, hypo- α -lipoproteinemia, hypertriglycerolemia, and increased visceral fat mass. This condition demonstrated the development of decompensated lipid peroxidation and a decrease in the antioxidant potential in the blood of rats, but without significant changes in the concentration of systemic inflammation markers (tumor necrosis factor α and ceruloplasmin). Under these circumstances the formation of secondary peroxidation products (compounds reacting with thiobarbituric acid) surpassed the relevant results in the group exposed to the separate round-the-clock light and in the group kept on the high-calorie carbohydrate-lipid diet by 49.1 % and 11.9 % respectively.

Key words: insulin resistance syndrome; hypomelatoninemia; high-calorie carbohydrate-lipid diet; carbohydrate and lipid metabolism; systemic inflammatory response.

¹V.O. Sukhomlinsky Mykolayiv National University;

²Ukrainian Medical Stomatological Academy, Poltava, Ukraine; e-mail: laboratoriyankb@ukr.net

REFERENCES

- Waterhouse J, Reilly T, Edwards B. The stress of travel. *J Sports Sci.* 2004 Oct;22(10):946-65.
- Kurshakov AA, Saifutdinov RG, Anchikova LI, Valeeva IK, Nikishova TV. Insulin resistance and endothelial dysfunction in metabolic syndrome. *Kazan Med J.* 2011; 92 (2):173-6. [Russian].
- Rapoport SI, Molchanov AY, Golichenkov VA, Burlakova OV, Suprunenko ES, Savchenko ES. Metabolic syndrome and melatonin. *Klin Med.* 2013; (11):8-14.
- Mishchenko TV, Gladkih AI, Poltorak VV, Bondarenko LO. Hypopinealism as a factor of metabolic syndrome development. *Endokrynologia.* 2015; 20(2):494-500. [Ukrainian].
- Cardinali DP, Vigo DE. Melatonin, mitochondria, and the metabolic syndrome. *Cell Mol Life Sci.* 2017 Aug 17. doi: 10.1007/s00018-017-2611-0.
- Peuhkuri K., Sihvola N., Korpela R. Dietary factors and fluctuating levels of melatonin. *Food Nutr Res.* 2012; 56: 10.3402/fnr.v56i0.17252.
- Hardeland R. Neurobiology, Pathophysiology, and Treatment of Melatonin Deficiency and Dysfunction. *Sci World J.* 2012; 2012: 640389.
- Peschke E., Bähr I., Mühlbauer E. Melatonin and Pancreatic Islets: Interrelationships between Melatonin, Insulin and Glucagon. *Int J Mol Sci.* 2013 Apr; 14(4): 6981–7015.
- Talash VV, Kostenko VA. Effect of inhibitors of nuclear factor kb activation upon metabolism and hemocoagulation under modeled metabolic syndrome. *Farmakolohiya ta likars'ka toksykolohiya.* 2015;(2):83-9. [Ukrainian].
- Methods of clinical and experimental research in medicine (Ed. IP Kaidashev). – Poltava; 2003. [Ukrainian].
- Novelli EL, Diniz YS, Galhardi CM, Ebaid GM, Rodrigues HG, Mani F, Fernandes AA, Cicogna AC, Novelli Filho JL. Anthropometrical parameters and markers of obesity in rats. *Lab Anim.* 2007 Jan;41(1):111-9.
- Panchal SK, Brown L. Rodent models for metabolic syndrome research. *J Biomed Biotechnol.* 2011; 2011: 351982.
- Derymedvid LV, Buchtyarova IP, Gorbach TV. Efficiency antioxidants Reksod at experimental metabolic syndrome. *Eksperyment. i klin. med.* 2011;(3):30-5. [Ukrainian].
- Kaidashev IP. NF- κ B Activation as a molecular basis of pathological process by metabolic syndrome. *Fiziol Zh.* 2012;58(1):93-101. [Ukrainian].
- Coletta DK, Balas B, Chavez AO, Baig M, Abdul-Ghani M, Kashyap SR, Folli F, Tripathy D, Mandarino LJ, Cornell JE, Defronzo RA, Jenkinson CP. Effect of acute physiological hyperinsulinemia on gene expression in human skeletal muscle in vivo. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2008 May;294(5):E910-7.
- Frenkel' Yu, Chernov V. Role of transcription nuclear factor κ B in mechanisms impairing oxidative metabolism in rats brain under chronic hypomelatoninemia. *Georgian Med News.* 2014 Jul-Aug;(232-233):99-102. [Russian].
- Tornatore L, Thotakura AK, Bennett J, Moretti M, Franzoso G. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation. *Trends Cell Biol.* 2012 Nov;22(11):557-66.
- Persichini T, Maio N, di Patti MC, Rizzo G, Toscano S, Colasanti M, Musci G. Interleukin-1 β induces ceruloplasmin and ferroportin-1 gene expression via MAP kinases and C/EBP β , AP-1, and NF- κ B activation. *Neurosci Lett.* 2010 Oct 29;484(2):133-8.
- Kutsenko LO, Kaidashev IP. The place of ceruloplasmin among the acute phase proteins as a marker of systemic inflammation. *Lab diagn.* 2011;(3):59-68. [Russian].
- Ambroskina VV, Kriachok TA, Larionov OP, Bratus' VV, Talaieva TV. The presence and characteristics of interrelations between lipid metabolism disorder and systemic inflammation. *Fiziol Zh.* 2008;54(3):36-46. [Ukrainian]
- de Alvaro C, Teruel T, Hernandez R, Lorenzo M. Tumor necrosis factor alpha produces insulin resistance in skeletal muscle by activation of inhibitor kappaB kinase in a p38 MAPK-dependent manner. *J Biol Chem.* 2004 Apr 23;279(17):17070-8.
- Morgan MJ, Zheng-gang L. Crosstalk of reactive oxygen species and NF- κ B signaling. *Cell Res.* 2011 Jan; 21(1): 103-15.
- Endogenous mechanisms of cardioprotection as the basis of pathogenetic therapy of heart diseases. (Eds AA Moybenko, VE Dosenko, AN Parkhomenko). Kiev: Naukova dumka; 2008. [Russian].

Матеріал надійшов до редакції 27.10.2017