

# Гіпопінеалізм як чинник розвитку метаболічного синдрому

Т.В. Міщенко,  
О.І. Гладких,  
В.В. Полторак,  
Л.О. Бондаренко

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України»

**Резюме.** На молодих статевозрілих самцях кроля встановлено, що на тлі гіпопінеалізму, індукованого тривалим (протягом 5 міс.) цілодобовим освітленням (удень – сонячне світло, уночі – електричне, з інтенсивністю 30-40 люкс), розвивається такий комплекс складових метаболічного синдрому: абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози та артеріальна гіпертензія. Причому динаміка змін показників даних порушень є неоднозначною: через 2 місяці після початку експерименту відбувається найвище зростання базальної інсулінемії, через 3 місяці – маси абдомінально-вісцерального жиру, через 5 місяців – рівня глюкози в сироватці крові та артеріального тиску.

**Ключові слова:** гіпопінеалізм, метаболічний синдром, інсулінорезистентність, ожиріння, артеріальна гіпертензія.

Гіпопінеалізм є нейроендокринним захворюванням, що його 1969 року було охарактеризовано А.М. Хелімським «хворобливий стан, який виникає внаслідок зниження рівня секреції всіх гормонів і гормонодів епіталамо-епіфізарної ділянки» [1]. У наших попередніх дослідженнях встановлено, що тривале цілодобове освітлення невеликої інтенсивності (30-40 люкс) викликає в піддослідних кролів виражені зміни функціонування пінеальної залози, що через 1-2 місяці цілодобової світлової експозиції характеризуються як диспінеалізм (зниження біосинтезу мелатоніну, що супроводжується порушеннями морфо-функціонального стану та початковою стадією прискороного апоптозу пінеалоцитів), а після 3-5 місяців – як гіпопінеалізм (супресія

функціональної активності пінеальної залози внаслідок прогресуючої втрати гормонпродукуючих клітин) [2, 3]. На тлі гіпопінеалізму нами також було виявлено порушення ліпідного спектру крові, а саме: збільшення концентрації в крові загальної холестерину, холестерину у складі ліпопротеїнів низької та дуже низької щільності поряд зі значним зниженням рівня холестерину в складі ліпопротеїнів високої щільності, підвищення рівня тригліцеридів [4], а також дисбаланс окремих фракцій фосфоліпідів [5], що складало підґрунтя розвитку ендотеліальної дисфункції та атеросклерозу [6, 7].

Асоційований із ризиком розвитку серцево-судинних захворювань і цукрового діабету 2-го типу кластер метаболічних порушень, який складають абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність і гіперінсулінемія, атерогенна дисліпідемія, артеріальна гіпертензія, визначається як метаболічний синдром (МС) [8, 9]. Сьогодні

\* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я. Данилевського НАМН України», вул. Артема, 10, м. Харків, 61002, Україна, e-mail: chrnoo@bk.ru

вивчення етіології та патогенезу МС становить сучасний, пріоритетний напрямок наукових досліджень порівняно з оцінкою прогностичного значення МС для ризику розвитку кардіоваскулярних захворювань і діабету [10]. Це зумовлено відсутністю консенсусу в питанні ключової ланки (інсулінорезистентність або абдомінальне ожиріння) ініціації та прогресування цього захворювання, невизначеністю послідовності включення окремих складових МС до патологічного процесу та головних нейроендокринних механізмів, через які реалізується програма запуску патологічного процесу, що призводить до маніфестації МС [11, 12].

Останніми роками численними дослідженнями зв'язку мелатоніну зі складовими МС отримано докази прямого або опосередкованого впливу мелатоніну на регуляцію маси тіла, метаболізм вуглеводів, рівень артеріального тиску, але дотепер роль мелатоніну в патогенезі МС залишається невизначеною [13, 14]. Так, існуючими клінічними дослідженнями добового ритму мелатоніну в пацієнтів із діагностованим МС та в здорових осіб різниці в нічному рівні мелатоніну, його денній концентрації або загальній продукції не виявлено [15]. На противагу цьому, результати досліджень [16, 17] вказують на зниження піку секреції мелатоніну в нічний час у пацієнтів із МС, що суперечить даним [18], згідно з якими в пацієнтів із МС різних вікових груп, включаючи осіб похилого та старечого віку, має місце посилення нічної екскреції 6-оксимелатонін-сульфату (6-ОМС) із сечею, на підставі чого автори зробили висновок про наявність гіперсекреції мелатоніну пінеальною залозою. Вищенаведені праці складно зіставити, оскільки в організації досліджень є низка відмінностей (використання діагностичних критеріїв International Diabetes Federation, 2005 або Adult Treatment Panel III of the National Cholesterol Education Program, 2003 для верифікації МС; неоднорідність груп за віковим і статевим складом або відсутність диференціації за останньою ознакою взагалі, методами та біологічним матеріалом для визначення концентрації мелатоніну). З іншого боку, експериментальними дослідженнями комплексних наслідків супресії нічного синтезу та секреції мелатоніну пінеальною залозою показано, що перебування самців щура в умовах цілодобового освітлення різної інтенсивності протягом 2 тижнів призводить до порушення циркадного патерну мелатоніну, глюкози, молочної кислоти та кортикостерону в крові [19], а утримування таких тварин

в умовах тривалого цілодобового освітлення, причому як природних (період «білих ночей» у Карелії), так і штучно створених, провокує розвиток абдомінального ожиріння, гіперінсулінемії, глюкозурії, гіперхолестеринемії, гіперглікемії, гіпербеталіпопротеїнемії, які автори схильні розглядати як складові МС [20]. Проте автори не наводять даних стосовно артеріального тиску, а також морфо-функціонального стану та гормональної активності пінеальної залози.

З огляду на вищевикладене метою даного дослідження було вивчення особливостей маніфестації основних складових МС на тлі гіпопінеалізму, індукованого тривалим цілодобовим освітленням, та експериментальне підтвердження того, що гіпопінеалізм слід розглядати як самостійний і потужний чинник ризику розвитку МС.

## Матеріали та методи

Дослідження виконано на 19 молодих статевозрілих (4-5 міс.) самцях кроля. Контрольних тварин утримували в умовах природної зміни дня та ночі, для піддослідних тварин було створено режим цілодобового освітлення (вдень – природне сонячне світло, вночі – електричне освітлення інтенсивністю 30-40 люкс). Дослідження тривало 5 місяців.

В усіх тварин протягом експерименту щомісячно визначали масу тіла, вимірювали систолічний артеріальний тиск (САТ) на центральній артерії вуха за методом [21] у нашій модифікації [22], брали зразки крові з крайової вени іншого вуха для подальших біохімічних і гормональних досліджень.

Рівень інсуліну в сироватці крові натще визначали імуноферментним методом із використанням набору реактивів «Insulin ELISA» (DRG Instruments GmbH, Німеччина) за допомогою імуноферментного аналізатора Stat Fax 3200 («Awareness», США). Для даного набору реактивів перехресна реакція антитіл до інсуліну людини з інсуліном кроля складає 63%, причому амінокислотна послідовність молекули інсуліну людини відрізняється від такої кроля лише варіацією в 30-му положенні В-ланцюга [23]. Стан глюкозного гомеостазу оцінювали на підставі визначення рівня глюкози в сироватці крові натще глюкозооксидазним методом із використанням ферментативного аналізатора «Ексан-Г» (Литва), а також під час орального тесту толерантності до глюкози (ОТТГ) із навантаженням глюкозою в дозі 1 г/кг маси тіла. Перед і після перорального введення глюкози через 30, 60, 120 і 180 хвилин її концентрацію визначали у

## Оригінальні дослідження

венонній крові. Глікемічну реакцію в ОТТГ оцінювали за показниками площі під глікемічними кривими, яку розраховували за допомогою програми «Mathlab». Як показник інсулінорезистентності використовували гіперінсулінемію натще та НОМА-індекс інсулінорезистентності (НОМА-IR) [24]. Евтаназію піддослідних тварин проводили під наркозом відповідно до умов, зазначених у методичних рекомендаціях МОЗ України, та загальних етичних принципів проведення експериментів на тваринах, узгоджених із Положеннями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, яких використовували для експериментальних та інших наукових цілей» [25]. Під час розтину в контрольних і піддослідних тварин визначали масу абдомінально-вісцерального жиру в результаті поєднання показників маси епідидимального, ретроперитонеального та мезентеріального жиру.

Отримані вибірки перевіряли на розподіл відповідно до нормального закону за допомогою критерію Шапіро-Уїлка. Статистичну обробку даних проводили з використанням *t*-критерію Стюдента. Результати наведено у вигляді  $\pm$  (середнє арифметичне  $\pm$  стандартна похибка середнього арифметичного). Розходження вважали статистично значущими за  $p < 0,05$ .

## Результати та їх обговорення

У тварин контрольної групи протягом 5 місяців статистично значуще не змінювались показники концентрації інсуліну, глюкози та артеріального тиску, площі під глікемічною кривою, НОМА-IR (дані не наведено), проте поступово зростала маса тіла з  $3,0 \pm 0,1$  кг до  $3,7 \pm 0,1$  кг ( $p < 0,001$ ) і маса абдомінально-вісцерального жиру, показник якої становив  $53,2 \pm 4,3$  г на початку і  $80,7 \pm 4,6$  г наприкінці експерименту ( $p < 0,05$ ).

Динаміку змін маси тіла піддослідних тварин під час проведення експерименту наведено в **таблиці 1**. Впродовж дослідження даний параметр змінювався відносно свого показника у вихідному стані неоднозначно. Через 1 місяць від початку експерименту маса тіла кролів залишалася незмінною порівняно з величиною у вихідному стані. Внаслідок утримання піддослідних тварин в умовах цілодобового освітлення протягом 2 і 3 місяців було зареєстровано зростання показника їх загальної маси тіла на 26,7% і 53,3% відповідно. Через 4 місяці після початку дослідження даний параметр у кролів піддослідної групи статистично значуще не відрізнявся від величини у вихідному стані, проте наприкінці

експерименту (через 5 місяців цілодобової світлової експозиції) перевищував її на 33,3%.

Як видно з таблиці 1, зміни маси абдомінально-вісцерального жиру у тварин піддослідної групи відбувалися паралельно зі змінами загальної маси тіла. Встановлено, що через 1 місяць цілодобового освітлення показник маси абдомінально-вісцерального жиру кролів статистично не змінювався. Внаслідок утримання тварин в умовах експерименту протягом 2 і 3 місяців даний параметр виражено зростав, перевищуючи величину у вихідному стані на 458,3% і 595,3% відповідно. Проте через 4 і 5 місяців цілодобової світлової експозиції маса абдомінально-вісцерального жиру кролів піддослідної групи збільшувалася лише на 155,3% і 215,8% відповідно порівняно з показником тварин контрольної групи, умовно прийнятого за 100%.

Наведені дані свідчать, що гіпопінеалізм слід розглядати як одну з причин розвитку абдомінального ожиріння та, відповідно, збільшення загальної маси тіла. Встановлено, що пік накопичення абдомінально-вісцеральної жирової тканини в умовах тривалого цілодобового освітлення припадає на 3-й місяць після початку світлової експозиції.

Вивчення динаміки показників вуглеводного метаболізму в умовах даного експерименту показало (**табл. 2**), що рівень глюкози в сироватці крові натще в піддослідних кролів не мав відхилень від норми протягом 1-4 місяців від початку експерименту, незважаючи на виявлену тенденцію до збільшення через 1 місяць і вірогідне зростання цього показника на 32,9% через 4 місяці порівняно з даними у вихідному стані, оскільки абсолютні значення були в межах фізіологічного коридору коливань, верхню

**Таблиця 1.** Динаміка змін маси тіла та абдомінально-вісцерального жиру в кролів із гіпопінеалізмом

| Група, кількість тварин | Умова експерименту                         | Маса тіла, кг                       | Маса абдомінально-вісцерального жиру, г |
|-------------------------|--|-------------------------------------|---|
| I<br>n=10               | Вихідний стан (природна зміна дня та ночі) | $3,0 \pm 0,1$                       | $53,2 \pm 4,3$                          |
| II<br>n=5               | Цілодобове освітлення 1 місяць             | $3,0 \pm 0,1$                       | $59,5 \pm 11,5$                         |
| III<br>n=5              | 2 місяці                                   | $3,8 \pm 0,2$<br>$p_{I-III} < 0,05$ | $297,0 \pm 25,3$<br>$p_{I-III} < 0,001$ |
| IV<br>n=5               | 3 місяці                                   | $4,6 \pm 0,2$<br>$p_{I-IV} < 0,001$ | $369,9 \pm 13,6$<br>$p_{I-IV} < 0,001$  |
| V<br>n=5                | 4 місяці                                   | $3,4 \pm 0,2$                       | $135,8 \pm 12,0$<br>$p_{I-V} < 0,001$   |
| VI<br>n=5               | 5 місяців                                  | $4,0 \pm 0,2$<br>$p_{I-VI} < 0,001$ | $168,0 \pm 15,0$<br>$p_{I-VI} < 0,001$  |

межу якого визначено як 6 ммоль/л. Подовження тривалості цілодобового освітлення до 5 місяців викликало в кролів піддослідної групи подальше зростання концентрації глюкози в сироватці крові натще – даний показник перевищував величину у вихідному стані вже на 44,5%. Проте, на нашу думку, навряд чи є підстава стверджувати про наявність базальної гіперглікемії в кролів із гіпопінеалізмом через 5 місяців після початку цілодобового освітлення, оскільки попри встановлене підвищення вміст глюкози лише незначно перевищував верхню межу фізіологічних коливань, притаманних цьому виду тварин [26].

Щодо змін концентрації інсуліну в сироватці крові в кролів із гіпопінеалізмом встановлено, що через 1 місяць після початку експерименту рівень інсуліну в сироватці крові статистично значуще не змінювався. Після перебування піддослідних тварин в умовах цілодобової світлової експозиції протягом 2 місяців зареєстровано значуще підвищення концентрації інсуліну – на 324,1% відносно показника у вихідному стані, але через 3 місяці від початку експерименту зростання рівня даного гормону мало менш виражений характер, перевищуючи величину у вихідному стані лише на 47,3%. Надалі, через 4 і 5 місяців освітлення в темну пору доби, рівні інсуліну в крові піддослідних тварин статистично значуще не відрізнялись від контрольних величин. Утім виявлені зміни концентрації інсуліну після 4 і 5 місяців цілодобового освітлення з огляду на виявлені особливості коливань рівня даного гормону в попередні терміни спостереження не можна розглядати як динамічний процес відновлення нормального функціонування ендокринної частини підшлункової залози. Гістологічними та морфометричними дослідженнями даного органа цих тварин показано, що після занадто високої напруги β-клітин на початку розвитку патологічного процесу виникають і поглиблюються з часом деструктивні процеси передусім в ендокринній частині підшлункової залози, на що вказують визначені прогресуюча загибель острівців Лангерганса (кількість наприкінці експерименту складала лише 29,5% від норми) та їх спустошення внаслідок вираженого зменшення кількості β-клітин. Причому останнє відбувалося на тлі деградації клітинної структури інсулінпродукуючого апарату та функціонального перенапруження β-клітин зі збереженою морфологією [27].

Наведені дані з огляду на той факт, що МС вважається преморбідним станом цукрового діабету 2-го типу (ЦД 2), привертають особливу увагу. Як відомо, клінічну маніфестацію ЦД 2 пов'язано із суттєвим зниженням кількості пан-

**Таблиця 2.** Динаміка змін рівнів глюкози, інсуліну в сироватці крові натще та HOMA-IR у кролів із гіпопінеалізмом

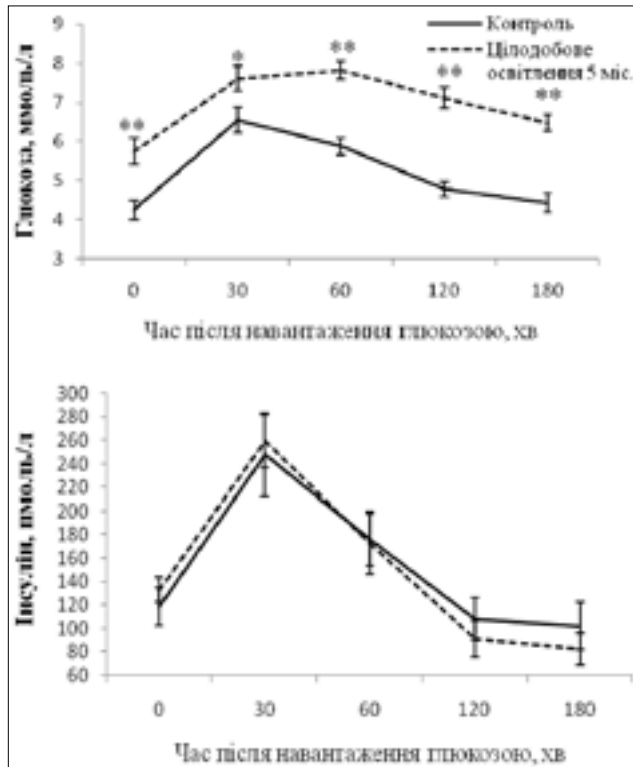
| Група тварин | Умова експерименту                         | Концентрація глюкози, ммоль/л                     | Концентрація інсуліну, мкМО/мл                | HOMA-IR, ум. од.                              |
|--------------|--|---|---|---|
| I            | Вихідний стан (природна зміна дня та ночі) | n=14<br>4,47±0,20                                 | n=9<br>15,30±2,10                             | n=9<br>2,68±0,25                              |
| II           | Цілодобове освітлення 1 місяць             | n=12<br>5,16±0,26<br>0,05 < p <sub>II</sub> < 0,1 | n=10<br>17,06±1,72                            | n=10<br>4,02±0,52<br>p <sub>II</sub> < 0,05   |
| III          | 2 місяці                                   | n=12<br>3,92±0,38                                 | n=8<br>64,88±7,71<br>p <sub>III</sub> < 0,001 | n=8<br>10,95±0,79<br>p <sub>III</sub> < 0,001 |
| IV           | 3 місяці                                   | n=7<br>4,80±0,38                                  | n=10<br>22,53±2,50<br>p <sub>IV</sub> < 0,05  | n=7<br>4,63±0,34<br>p <sub>IV</sub> < 0,001   |
| V            | 4 місяці                                   | n=5<br>5,94±0,15<br>p <sub>V</sub> < 0,05         | n=5<br>17,46±1,87                             | n=5<br>4,56±0,39<br>p <sub>V</sub> < 0,001    |
| VI           | 5 місяців                                  | n=6<br>6,46±0,28<br>p <sub>VI</sub> < 0,001       | n=6<br>19,03±2,31                             | n=6<br>5,38±0,54<br>p <sub>VI</sub> < 0,001   |

креатичних β-клітин. Йому притаманний прогресуючий характер, а саме спонтанна еволюція відносної інсулінової недостатності до абсолютного дефіциту інсуліну на тлі персистентної інсулінорезистентності [28]. Тобто, наведені результати дослідження змін функціональної активності панкреатичних β-клітин, поряд зі встановленими морфологічними порушеннями структури острівців Лангерганса [27] та в поєднанні з посиленням стану інсулінорезистентності (дані наведено нижче) під час розвитку основних складових МС на тлі гіпопінеалізму, деякою мірою є подібними до детермінуючих патогенетичних складових ЦД 2 в людини.

З огляду на визначені особливості змін рівнів глюкози та інсуліну в кролів із гіпопінеалізмом можна припустити можливість розвитку в них порушення толерантності до глюкози, у зв'язку з чим тваринам, яких утримували в різних світлових режимах протягом 5 місяців, було проведено ОТТГ із паралельним визначенням вмісту інсуліну в сироватці крові. Результати наведено на **рисунку**.

За результатами ОТТГ встановлено, що у тварин із гіпопінеалізмом рівень глюкози протягом усього тесту був статистично значуще вищим за відповідний показник контрольної групи. Проте особливу увагу привертає перевищення глікемії через 120 хв після навантаження глюкозою як базального рівня піддослідної групи (7,12±0,27 ммоль/л проти 5,75±0,13 ммоль/л, p < 0,001), так і глікемії контрольної групи у відповідний термін після навантаження

## Оригінальні дослідження



**Рис.** Глікемія, рівень інсуліну в сироватці крові під час проведення ОТТГ у кролів із гіпопінеалізмом, індукованим цілодобовим освітленням: \* –  $p < 0,05$ , \*\* –  $p < 0,001$ .

( $7,12 \pm 0,27$  ммоль/л проти  $4,78 \pm 0,18$  ммоль/л,  $p < 0,001$ ), оскільки неповернення рівня глюкози під час ОТТГ до базальної концентрації саме за цей часовий проміжок є класичною ознакою інтолерантності до глюкози. Додатковим підтвердженням існування порушень у метаболічному сигналінгу інсуліну в кролів із гіпопінеалізмом, індукованим тривалим цілодобовим освітленням, є збільшення площі під глікемічною кривою в піддослідних тварин до  $1289,0 \pm 28,0$  ммоль/л $\cdot$ хв $^{-1}$  ( $p < 0,001$ ) порівняно з показником контрольної групи, який склав  $944,3 \pm 19,5$  ммоль/л $\cdot$ хв $^{-1}$ .

Визначено рівні глюкозостимульованої секреції інсуліну. Встановлено, що під час тесту інсулінемія між групами статистично значуще не різнилася. Вірогідне зростання базальної

глікемії та рівнів глюкози після навантаження (ОТТГ) в піддослідній групі порівняно з показниками контрольних тварин свідчить про наявність інсулінорезистентності та, відповідно, відносної інсулінової недостатності в кролів із гіпопінеалізмом. Крім того, подібний характер змін інсулінемії, поряд з означеними груповими відмінностями в глікемії під час ОТТГ, вказують на відсутність компенсаторної реакції панкреатичних  $\beta$ -клітин у відповідь на індуковану навантаженням глюкозою більш виражену гіперглікемію у тварин піддослідної групи.

На підставі розрахунку індексу інсулінорезистентності виявлено, що через 1 і 2 місяці цілодобового освітлення даний параметр зростав на 50% і 308,5% ( $p < 0,05$  і  $p < 0,001$ ) відповідно порівняно з вихідною величиною. Надалі, через 3 і 4 місяці цілодобової світлової експозиції НОМА-ІR у піддослідних тварин із гіпопінеалізмом зменшувався, проте статистично значуще перевищував показник у вихідному стані на 72,8% і 70,1% ( $p < 0,001$  в обох випадках), а вже через 5 місяців зростав індекс інсулінорезистентності на 100,7% ( $p < 0,001$ ) відносно вихідної величини.

Виявлені особливості змін параметрів вуглеводного обміну в динаміці розвитку гіпопінеалізму вказують, що ініціація інсулінорезистентності в поєднанні з компенсаторною гіперінсулінемією на етапі диспінеалізму (через 1-2 місяці цілодобового освітлення) складає підґрунтя для надмірної стимуляції та тривалого зниження потенційної спроможності панкреатичних  $\beta$ -клітин у кролів із гіпопінеалізмом (через 3-5 місяців цілодобового освітлення), що врешті решт призводить до розвитку інтолерантності до глюкози та посилення інсулінорезистентності.

Динаміку САТ у контрольних і піддослідних кролів наведено в **таблиці 3**.

У контрольних тварин, яких протягом 5 місяців утримували в умовах природної зміни дня та ночі, показники САТ статистично не змінювались. Водночас у піддослідних кролів, яких утримували в умовах цілодобового освітлення,

**Таблиця 3.** Динаміка систолічного артеріального тиску (мм рт. ст.) в кролів із гіпопінеалізмом

| Група тварин | Умова дослідження     | Вихідний стан  | Термін спостереження, міс. |                |                |                                    |                                       |
|--------------|-----------------------|----------------|----------------------------|----------------|----------------|------------------------------------|---------------------------------------|
|              |                       |                | 1                          | 2              | 3              | 4                                  | 5                                     |
| I            | Контроль              | n = 5          | n = 5                      | n = 5          | n = 5          | n = 5                              | n = 5                                 |
|              |                       | $50,0 \pm 0,7$ | $51,6 \pm 0,9$             | $49,2 \pm 1,6$ | $51,7 \pm 1,3$ | $51,2 \pm 1,4$                     | $50,6 \pm 0,9$                        |
| II           | Цілодобове освітлення | n = 14         | n = 11                     | n = 12         | n = 10         | n = 6                              | n = 6                                 |
|              |                       | $51,8 \pm 0,8$ | $50,7 \pm 0,9$             | $52,2 \pm 0,9$ | $51,1 \pm 1,1$ | $55,7 \pm 0,3^*$ $P_{I-II} < 0,05$ | $58,2 \pm 1,2^{**}$ $P_{I-II} < 0,05$ |

Примітка: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,001$  порівняно з показником у вихідному стані.

через 4 і 5 місяців після початку експерименту зареєстровано зростання САТ відповідно на 8,8% і 15,0%. Враховуючи результати проведеного раніше дослідження змін циркадного ритму САТ у кролів із гіпопінеалізмом, індукованим тривалим цілодобовим освітленням, а саме нівелювання добового ритму САТ внаслідок порушення природного циклу світло/темрява [29], можна зазначити, що отримані дані свідчать про розвиток артеріальної гіпертензії, яка проявляється переважно в недостатньому зниженні артеріального тиску саме в нічний час, тобто за типом «non-dipper».

Отже, на підставі вивчення динаміки змін показників, що характеризують окремі складові МС, виявлено таку послідовність подій на тлі розвитку гіпопінеалізму: через 2 місяці після початку експерименту відбувається найвище зростання базального рівня інсуліну в крові, через 3 місяці – маси абдомінально-вісцерального жиру, через 5 місяців – концентрації глюкози в крові та артеріального тиску.

Отримані дані свідчать, що дефіцит мелатоніну в організмі першочергово відображається на гормональній активності панкреатичних β-клітин. Надмірну стимуляцію інсулінпродукуючого апарату за гіпопінеалізму, ймовірно, зумовлено поєднанням перебігу двох патологічних процесів. Перший, на нашу думку, полягає в недостатньому гальмуванні мелатоніном (у зв'язку з його дефіцитом) секреції інсуліну панкреатичними β-клітинами вже на стадії диспінеалізму, оскільки визначено рецептор-опосередкований супресивний ефект мелатоніну на продукцію інсуліну β-клітинами острівців Лангерганса [30, 31] і припускається існування функціонального антагонізму між мелатоніном та інсуліном [32]. Другий пов'язано з розвитком інсулінорезистентності на тлі гіпопінеалізму, оскільки компенсаторна реакція на зниження чутливості периферичних тканин до інсуліну призводить до гіперінсулінемії. Персистентна напруга функціонального стану інсулінпродукуючого апарату є підґрунтям для прогресуючої загибелі β-клітин [27]. Надалі розвивається абдомінальне ожиріння, проявляються ознаки дисліпідемії [4], наслідком чого є серйозні патологічні порушення в серцево-судинній системі – ендотеліальна дисфункція, артеріальна гіпертензія, атеросклероз та ішемія міокарда [6, 33-35].

Отже, на підставі наведених даних можна стверджувати, що гіпопінеалізм, індукований тривалою дією світла в темну пору доби, слід розглядати як самостійний і потужний чинник розвитку визначальних складових МС.

## Висновки

1. На тлі тривалого гіпопінеалізму розвивається комплекс складових метаболічного синдрому: абдомінальне ожиріння, інсулінорезистентність, порушення толерантності до глюкози та артеріальна гіпертензія.
2. Гіпопінеалізм слід розглядати як самостійний і досить потужний чинник, що провокує розвиток метаболічного синдрому на тлі стандартного харчування.

## Список використаної літератури

1. Хелимский А.М. Эпифиз (шишковидная железа) // М.: Медицина, 1969. 183 с. (Khelinsky A.M. Epiphysis (pineal gland) // M.: Meditsina, 1969. 183 p.).
2. Губина-Вакулик Г.И., Бондаренко Л.А., Сотник Н.Н. Длительное круглосуточное освещение как фактор ускоренного старения пинеальной железы // Усп. геронтол. 2007, 20, № 1, 92-95. (Gubina-Vakulik G.I., Bondarenko L.A., Sotnik N.N. Prolonged twenty-four-hour light as a factor of accelerated aging of the pineal gland // Usp. gerontol. 2007, 20, N 1, 92-95).
3. Бондаренко Л.А., Губина-Вакулик Г.И., Сотник Н.Н., Геворкян А.Р. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов // Пробл. эндокрин. патологии. 2005, № 4, 38-45. (Bondarenko L.A., Gubina-Vakulik G.I., Sotnik N.N., Gevorkyan A.R. Effect of permanent light on twenty-four-hour melatonin rhythm and structure of rabbit pineal gland // Probl. endocrin. patologii. 2005, N 4, 38-45).
4. Кузьмина И.А., Бондаренко Л.А. Влияние гипопинеализма на биоритмы показателей липидного спектра крови у кроликов // Буков. мед. віс. 2006, № 4, 93-96. (Kuz'minova I.A., Bondarenko L.A. Influence of hypopinealism on biorhythms of blood lipid spectrum indices in rabbits // Bukov. med. vis. 2006, N 4, 93-96).
5. Бондаренко Л.А., Бабенко Н.А. Влияние длительного круглосуточного освещения на спектр фосфолипидов в сыворотке крови кроликов // Рос. физиол. журн. им. Сеченова. 2006, 92, № 3, 318-323. (Bondarenko L.A., Babenko N.A. Effect of prolonged twenty-four-hour light on phospholipid spectrum in rabbit blood serum // Ros. fisiol. zhurn. im. Setshenova. 2006, 92, N 3, 318-323).
6. Караченцев Ю.И., Бондаренко Л.А., Кондаков И.К. и др. Пинеальная железа и эндотелиальная дисфункция аорты: фотобиологические аспекты // Пробл. эндокрин. патологии. 2004, № 4, 49-58. (Karachentsev Yu. I., Bondarenko L.A., Kondakov I.K. et al. Pineal gland and aortic endothelial dysfunction: photobiologic aspects // Probl. endocrin. patologii. 2004, N 4, 49-58).
7. Кондаков И.К., Гальчинська В.Ю., Бондаренко Л.А. та ін. Роль светового стресса в прискороному розвитку експериментального атеросклерозу // Зб. наук. праць співроб. КМАПО ім. П.Л. Шупика. К., 2004, 13, № 3, 168-175. (Kondakov I.K., Gal'chyn's'ka V. Yu., Bondarenko L.A. et al. Role of light stress in accelerated development of experimental atherosclerosis // Zb. nauk. prats spivrobot. NMAPO im. P.L. Shupyk. K., 2004, 13, N 3, 168-175).
8. Reaven G. Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. 1988, 37, 1595-607.
9. Alberti K.G.M.M. Harmonizing the Metabolic Syndrome. A Joint Interim Statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity // Circulation. 2009, 120, 1640-1645.
10. Reaven G.M. The metabolic syndrome: time to get off the merry-go-round? (Review) // J. Intern. Med. 2011, 269, 127-136.
11. Grundy S.M., Hansen B., Smith S.C. et al. Clinical management of metabolic syndrome. Report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association Conference on Scientific Issues Related to Management // Circulation. 2004, 109, 551-556.

## Оригінальні дослідження

12. Бутрова С.А. Висцеральное ожирение – ключевое звено метаболического синдрома // Міжнародний ендокринологічний журнал. 2009, 2, № 20, 82-84. (Butrova S.A. Visceral obesity – key link of metabolic syndrome // Mizhnarodnii endocrinologichnyi zhurnal. 2009, 2, N 20, 82-84).
13. Nduhirabandi F, du Toit E.F, Lochner A. Melatonin and the metabolic syndrome: a tool for effective therapy in obesity-associated abnormalities? (REVIEW) // Acta Physiol. 2012, 205, 209-223.
14. Srinivasan V, Ohta Y, Espino J. at al. Metabolic syndrome, its pathophysiology and the role of melatonin // Recent Patents on Endocrine, Metabolic & Immune Drug Discovery. 2013, 7, 11-25.
15. Robeva R., Kirilov G., Tomova A. Melatonin-insulin interactions in patients with metabolic syndrome // J. Pineal Res. 2008, 44, 52-56.
16. Джерієва І.С., Рапопорт С.І., Волкова Н.І. Связь между содержанием инсулина, лептина и мелатонина у больных с метаболическим синдромом // Клин. медицина. 2011, № 6, 46-49. (Dzheriyeva I.S., Rapoport S.I., Volkova N.I. Interaction between insulin, leptin and melatonin in patients with metabolic syndrome // Clin. Meditsina. 2011, N 6, 46-49).
17. Corbalan-Tutau D., Madrid J.A., Nicolas F, Garaulet M. Daily profile in two circadian markers «melatonin and cortisol» and associations with metabolic syndrome components // Physiol. Behav. 2014, 123, P. 231-235.
18. Баллюзек М.Ф., Гриненко Т.Н., Кветная Т.В. Роль мелатонина в развитии метаболического синдрома // Клин. медицина. 2009, № 6, 26-31. (Ballyuzek M.F., Grinenko T.N., Kvetnaya T.V. Melatonin role in metabolic syndrome development // Clin. Meditsina. 2009, N 6, 26-31).
19. Dauchy R.T., Dauchy E.M., Tirrell R.P. et al. Dark-phase light contamination disrupts circadian rhythms in plasma measures of endocrine physiology and metabolism in rats // Comp. Med. 2010, 60, N 5, 348-356.
20. Виноградова І.А. Влияние светового режима на развитие метаболического синдрома у крыс в процессе старения // Усп. геронтол. 2007, 20, № 2, 70-75. (Vinogradova I.A. Effect of light regimen on the metabolic syndrome development // Usp. Gerontol. 2007, 20, N 2, 70-75).
21. Grant R.T., Rothschild P. A device for estimating blood-pressure in the rabbit // J. Physiology. 1934, 81, 265-269.
22. Патент № 83426 Україна, МПК А61В 5/022, G01L 7/02. Пристрій для вимірювання артеріального тиску у кролів. Міщенко Т.В., Бондаренко Л.О. Опубл. 10.09.2013, Бюл. № 17, 2013. (Patent № 83426 Ukraine, IPC A61B 5/022, G01L 7/02. Пристрій for measuring arterial pressure in rabbits. Mishchenko T.V., Bondarenko L.O. Publ. 10.09.2013, Bul. N 17, 2013.).
23. Шрейбер В. Патогизиология желез внутренней секреции. Прага: Авитсенум, 1987. 493 с. (Shreiber V. Pathophysiology of endocrine glands. Praha: Avitsenum, 1987. 493 p.).
24. Matthews D.R., Hosker J.P., Rudenski A.S. et al. Homeostasis model assessment: insulin resistance and  $\beta$ -cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man // Diabetologia. 1985, 28, 412-419.
25. Резніков О.Г. Загальні етичні принципи експериментів на тваринах // Ендокринологія. 2003, 8, № 1, 142-145. (General ethnic principles of experiments on animals // Endocrinologiya. 2003, 8, N 1, 142-145).
26. The biology of the laboratory rabbit / eds. Manning P.J., Ringler D.H., Newcomer C.E., 2nd ed., Academic Press Inc., San Diego, 1994. 483 p.
27. Бондаренко Л.О., Сергієнко Л.Ю., Черевко Г.М., Міщенко Т.В. Динаміка структурних змін підшлункової залози при тривалому експериментально індукованому гіпопінеалізмі // Пробл. ендокрин. патології. 2014, 2, 57-64. (Bondarenko L.O., Serhienko L. Yu., Cherevko H.M., Mishchenko T.V. Dynamics of structural changes in the pancreas in prolonged experimentally induced hypopinealism // Probl. endocrine. patologii. 2014, N 2, 57-64).
28. Бондаренко Л.О., Міщенко Т.В. Довові особливості змін артеріального тиску у кролів із гіпопінеалізмом, індукованим тривалим цілодобовим освітленням // Досягнення та перспективи експериментальної та клінічної ендокринології (Дванадцяті Данилевські читання): матер. наук.-практ. конф. з міжнар. участю (Харків 14-15 березня 2013 р.), 2013, 23-25. (Bondarenko L.O., Mishchenko T.V. Twenty-four-hour peculiarities of changes in arterial pressure of rabbits with hypopinealism, induced by prolonged twenty-four-hour light // Achievements and perspectives of experimental and clinical endocrinology (Dvanadtsati Danilevsky tsytannia): mater. nauk.-prakt. konf. Z mizhnar. uchastyu (Kharkiv 14-15 march 2013), 2013, 23-25).
29. Коркушко О.В., Бондаренко Л.О., Шатило В.Б. и др. Функциональная недостаточность эпифиза и артериальная гипертензия (экспериментально-клиническое исследование) // «Журнал АМН України». 2008, № 2, 373-381. (Korkushko O.V., Bondarenko L.O., Shatilo V.B. et al. Functional insufficiency of the epiphysis and arterial hypertension // Zhurnal AMN Ukrainy. 2008, N 2, 373-381).
30. Бондаренко Л.О., Кондаков І.К., Гладкова А.І. та ін. Гіпопінеалізм як чинник прискореного старіння серцево-судинної системи // Бук. мед. віс. 2009, 13, № 4, 41-45. (Bondarenko L.O., Kondakov I.K., Gladkova A.I. et al. Hypopinealism as factor of accelerated aging of cardiovascular system // Bukov. med. vis. 2009, 13, N 4, 41-45).
31. Бондаренко Л.А. Новые подходы к изучению патогенеза болезней цивилизации: роль пинеальной железы // В кн. 100 избранных лекций по эндокринологии. Под ред. Ю.И. Караченцева та ін. X., 2009, 754-761. (Bondarenko L.A. New approaches to studying pathogenesis of civilization diseases: role of pineal gland // In: 100 izbrannykh lektsiy po endocrinologii. Eds. Yu.I. Karachentsev et al. Kh., 2009, 754-761).

(Надійшла до редакції 21.10.2014 р.)

## Гипопинеализм как фактор развития метаболического синдрома

Т.В. Мищенко, А.И. Гладких, В.В. Полторац, Л.А. Бондаренко

ГУ «Институт проблем эндокринной патологии им. В.Я. Данилевского НАМН Украины»

**Резюме.** На молодых половозрелых кроликах-самцах установлено, что на фоне гипопинеализма, индуцированного длительным (в течение 5 мес.) круглосуточным освещением (днём – солнечный свет, ночью – электрический, с интенсивностью 30-40 люкс), развивается такой комплекс составляющих метаболического синдрома: абдоминальное ожирение, инсулинорезистентность, нарушение толерантности к глюкозе и артериальная гипертензия. При этом динамика изменений данных нарушений неоднозначна: через 2 месяца после начала эксперимента происходит максимальное повышение базальной инсулинемии, через 3 месяца – массы абдоминально-висцерального жира, через 5 месяцев – уровня глюкозы в сыворотке крови и артериального давления.

**Ключевые слова:** гипопинеализм, метаболический синдром, инсулинорезистентность, ожирение, артериальная гипертензия.

## Hypopinealism as a factor of metabolic syndrome development

T.V. Mishchenko, A.I. Gladkih, V.V. Poltorak, L.O. Bondarenko

State Institution «V. Danilevsky Institute for Endocrine Pathology Problems of the NAMS of Ukraine»

**Summary.** It has been established in an experimental study on mature male rabbits, that in the presence of hypopinealism induced by long-term (during 5 months) day and night lighting (day – sunlight, night – 30-40 lux electric lighting), the following set of components of metabolic syndrome was developing: abdominal obesity, insulin resistance, impaired glucose tolerance and arterial hypertension. It should be stressed that the dynamics of changes in these disturbances was time-dependent: in different periods after starting the experiment a maximal increase was noted in the following indices: after two months in basal insulinemia; after three months in weight of abdominal-visceral fat; after five months in blood serum glucose level and blood pressure..

**Keywords:** hypopinealism, metabolic syndrome, insulin resistance, obesity, arterial hypertension.