

Дія мелатоніну та кверцетину на запалення і метаболізм за умов цілодобового освітлення та висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти

Ю.Д. Френкель¹, В.С. Черно², В.О. Костенко²

¹ Чорноморський національний університет імені Петра Могили, Миколаїв; e-mail: frenkel@gmail.com;

² Полтавський державний медичний університет; e-mail: v.kostenko@pdmu.edu.ua

Досліджено комбінований вплив екзогенного мелатоніну та кверцетину на показники системної запальної відповіді, вуглеводного та ліпідного метаболізму в сироватці крові щурів-самців, які знаходилися цілодобове освітлення (ЦО) інтенсивністю 1500 лк протягом останніх 30 днів знаходження на 60-денній висококалорійній вуглеводно-ліпідній дієті (ВКВЛД, 20%-й розчин фруктози та відповідний раціон). Виявлено, що відновлення концентрації мелатоніну в сироватці крові щурів через його екзогенне введення протягом ЦО на тлі ВКВЛД повністю не коригувало маркери системної запальної відповіді – вміст фактора некроза пухлин α (ФНП- α) та С-реактивного білка (СРБ), а також показники вуглеводного та ліпідного метаболізму – концентрацію інсуліну, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та тригліцеридів, індекс інсулінорезистентності НОМА-IR. Введення кверцетину супроводжувалося вірогідним зростанням концентрації мелатоніну (на 85,9%) у сироватці крові, зниженням вмісту ФНП- α (на 53,9%) СРБ (на 54,4%), глюкози (на 49,2%), інсуліну (на 49,6%), ЛПДНЩ (на 49,2%) та тригліцеридів (на 49,3%), підвищенням концентрації ЛПВЩ (вдвічі). Проте ці показники (за виключенням індексу НОМА-IR, що зменшувався на 62,4%) не сягали значень інтактної групи. Поєднаний вплив мелатоніну та кверцетину за умов ЦО на тлі ВКВЛД суттєво покращував показники системної запальної відповіді, вуглеводного та ліпідного метаболізму, що підтверджується більш істотним, порівняно з окремим застосуванням мелатоніну та кверцетин, зменшенням вмісту ФНП- α , СРБ, інсуліну, ЛПДНЩ та тригліцеридів, підвищенням концентрації ЛПВЩ, а також зниженням індексу НОМА-IR.

Ключові слова: цілодобове освітлення; висококалорійна вуглеводно-ліпідна дієта; мелатонін; кверцетин; гіпомелатоніємія; системна запальна відповідь; вуглеводний і ліпідний обмін.

ВСТУП

Суттєві зміни добового циклу «світло-темрява» можуть призводити до дезорганізації циркадіанної системи, в тому числі до змін ритму секреції мелатоніну. Цьому сприяє нічний режим роботи з використання візуальних дисплеїв, смартфонів та світлодіодного освітлення, що спричиняє зсув світлового спектра в бік штучних джерел освітлення [1]. Низка епідеміологічних досліджень вказує на значне зростання за цих умов частоти метаболічного синдрому, цукрового діабету 2-го типу, ожиріння, серцево-судинних та онкологічних захворювань [2, 3]. Численні експериментальні та клінічні дослідження

свідчать про роль мелатоніну як засобу корекції порушень вуглеводного та ліпідного обміну, хронічного низькоінтенсивного запалення, оксидативного стресу та ендотеліальної дисфункції [4, 5].

Повідомлялося про негативний вплив висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти (ВКВЛД) на концентрацію мелатоніну у сироватці крові [6, 7]. Крім того, кофеїн та алкоголь, а також нестача деяких поживних речовин (фолатів, магнію та цинку) здатні знижувати нічну продукцію мелатоніну, але цей ефект є незначним порівняно з циклом «світло-темрява» [8].

Наші нещодавні дослідження довели, що введення мелатоніну за умов цілодобового

освітлення (ЦО) та утримання щурів на ВКВЛД протягом 60 діб не відновлює повністю показники оксидативно-нітрозативного стресу в скелетних м'язах і печінці щурів [6]. Водночас виявлено здатність інгібітора ядерного фактора капа В (NF-κB, англ. Nuclear Factor Kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) піролідиндітіокарбамату амонію та індуктора транскрипційного чинника Nrf2 (англ. Nuclear Factor Erythroid 2-related Factor 2) диметилфумарату за цих умов гальмувати розвиток гіпомелатонінемії, обмежувати вироблення супероксидного аніон-радикала, активність індукцибельної ізоформи NO-синтази, вміст пероксинітриту, збільшувати активність і спряженість конститутивних NO-синтаз [7, 9]. Проте застосування специфічних модуляторів редоксчутливих транскрипційних факторів обмежуються їх генотоксичністю та іншими небажаними ефектами [10]. Можливою альтернативою щодо використання цих сполук може бути введення природних поліфенолів (флавоноїдів, куркуміноїдів, стильбенів), здатних одночасно регулювати декілька транскрипційних чинників, таких як NF-κB, Nrf2, STAT3 (англ. Signal Transducer and Activator of Transcription 3) та AP-1 (англ. Activator Protein 1) [11]. Застосування за умов постійного освітлення та ВКВЛД флавоноїдів епігалокатехін-3-галату та кверцетину ефективно знижує утворення активних форм кисню та азоту в тканинах печінки [12]. Введення стильбену ресвератролу значно стримує зменшення концентрації мелатоніну в сироватці крові, знижує прозапальну активність, оксидативно-нітрозативний стрес та розлади вуглеводного та ліпідного метаболізму [6].

Виявлено, що комбінування мелатоніну з препаратами-інгібіторами активації NF-κB є доцільним внаслідок взаємопосилення фармакологічної дії цих сполук. Наприклад, спільне введення мелатоніну та бортезомібу, який гальмує NF-κB-залежний сигнальний шлях через інгібування 26S-протеасоми, збільшує апоптоз злоякісних клітин, зменшує

їхню стійкість до цього антинеопластичного засобу і зменшує його токсичність [13].

Однак до цього часу не проводили дослідження ефективності спільного використання мелатоніну та природних інгібіторів активації NF-κB, таких як кверцетин, за умов впливу патогенних чинників «західного» способу життя (вживання висококалорійної їжі, багатой на вуглеводи та жири, порушення циркадіанних ритмів).

Метою нашого дослідження була оцінка комбінованого впливу екзогенного мелатоніну та кверцетину на показники системної запальної відповіді, вуглеводного та ліпідного метаболізму у сироватці крові щурів, які зазнавали ЦО на тлі ВКВЛД.

МЕТОДИКА

Дослідження було проведено на 35 білих самцях щурів лінії Вістар масою 215–255 г, яких утримували за стандартних умов віварію (температура $+22 \pm 2^\circ\text{C}$, вологість повітря 30–60%). Тварини мали вільний доступ до води та їжі. Експеримент було схвалено комісією з питань етики Чорноморського національного університету імені Петра Могили (Миколаїв, Україна, протокол № 2 від 27 жовтня 2021 р.). Дослідження проводили відповідно до вимог Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для дослідних та інших наукових цілей (Страсбург, 1986).

Щурів випадковим чином розподілили на 5 груп по 7 тварин: контроль (група 1); ЦО на тлі ВКВЛД (група 2); введення мелатоніну за умов ЦО на ВКВЛД (група 3); застосування кверцетину за умов ЦО на ВКВЛД (група 4); поєднане введення мелатоніну та кверцетину за умов ЦО на ВКВЛД (група 5). Тварин контрольної групи годували стандартним кормом, загальна енергетична цінність якого становила 2720 ккал/кг, і утримували на 12/12-годинному циклі світло/темрява. Щурів дослідних груп утримували на ВКВЛД протягом 2 міс. Вони отримували 20%-й водний

розчин D-фруктози (“ADM”, Туреччина) для пиття та відповідний раціон, загальна енергетична цінність якого становила 4477 ккал/кг [6]. Починаючи з 30-го дня експерименту, щурів піддавали впливу ЦО інтенсивністю 1500 лк протягом наступних 30 діб. Тварини 3-ї і 4-ї груп щоденно протягом останніх 30 діб експерименту внутрішньошлунково отримували екзогенний мелатонін (“Sigma-Aldrich, Inc.”, США) у дозі 5 мг/кг [14] та кверцетин у дозі 200 мг/кг [15], щури 5-ї групи щоденно одержували обидві сполуки.

Мелатонін, розчинений у дистильованій воді та поліетиленгліколі ПЕГ-400, узятих у співвідношенні 80–20, вводили вранці (9:00–10:00). Кверцетин призначали перед ранковим годуванням разом з вуглеводами (20%-м водним розчином D-фруктози), що збільшує розчинність і біодоступність флавоноїдів [16]. Щурам перших трьох груп замість кверцетину вводили 1 мл 20%-го розчину D-фруктози внутрішньошлунково як «плацебо».

Після завершення експерименту виконували евтаназію тварин під тіопенталовим наркозом вранці (8:00–10:00), що дає змогу мінімізувати вплив добових коливань пінеальної секреції мелатоніну. Тіопентал натрію («Артеріум», Україна) вводили внутрішньоочеревинно з розрахунку 50 мг/кг. Після цього щурів розтинали і відбирали кров (пункцією серця) у флакони для зразків, що містили літій-гепарин (30 МО на 1 мл крові, «Скай Медика», Україна). Гепаринізовану кров центрифугували (3000g, 15 хв) при кімнатній температурі. Для аналізу використовували відокремлений верхній шар сироватки кожного зі зразків.

Для оцінки концентрації мелатоніну, фактора некрозу пухлини α (ФНП- α), С-реактивного білка (СРБ) та інсуліну використовували високочутливі та специфічні набори для імуноферментного аналізу сироватки крові щурів (MyBioSource.com, США). Показники оптичної щільності знімали при довжині хвилі 450 нм (Stat Fax 2100 Microplate Reader, “Awareness Technology, Inc.”, США).

Концентрацію глюкози в сироватці крові, загального холестерину, ліпопротеїнів високої щільності (ЛПВЩ), ліпопротеїнів низької щільності (ЛПНЩ), ліпопротеїнів дуже низької щільності (ЛПДНЩ) та тригліцеридів визначали ферментативними методами з використанням фотометричного обладнання, що дає змогу вимірювати оптичну густину розчинів при довжині хвилі 490–600 нм (спектрофотометр ULAB 101, Китай), а також стандартних робочих наборів реактивів фірми «Філісіт-Діагностика» (Дніпро, Україна).

Інсулінорезистентність оцінювали за індексом НОМА-IR (Homeostatic Model Assessment) за формулою: $\text{НОМА-IR} = \text{глюкоза натще (ммоль/л)} \times \text{інсулін натще (мкОд/мл)} / 22,5$ [17].

Результати були статистично проаналізовані за допомогою програмного пакета Microsoft Office Excel з розширенням Real Statistics 2019. Для перевірки нормальності дисперсій використовували тест Шапіро-Уїлка. Обчислювали середнє арифметичне значення (M) та стандартну похибку середнього (m). Результати представлені у вигляді $M \pm m$. Припускаючи, що всі вибірки мали нормальний розподіл, ми використовували параметричний дисперсійний аналіз (ANOVA), за яким слідувало попарне порівняння груп з використанням критерію t Стьюдента для незалежних вибірок і аналізу достовірності відмінностей Тьюкі. Багатократних порівнянь уникали за допомогою поправки Дана-Шідака. Для визначення значущості відмінностей між середніми арифметичними значеннями використовували $P < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Концентрація мелатоніну у сироватці крові щурів під впливом одночасної дії ЦО та ВКВЛД вірогідно зменшувалася з $31,8 \pm 2,5$ пг/мл (у контролі) до $7,1 \pm 0,7$ пг/мл (у 2-й групі), що свідчить про розвиток гіпомелатоніемії (рис. 1).

Введення екзогенного мелатоніну від-

новлювало до норми концентрацію цього гормону, доводячи її до $28,4 \pm 1,6$ пг/мл. Застосування кверцетину вірогідно збільшувало вміст мелатоніну у сироватці крові до $13,2 \pm 1,0$ пг/мл, але це значення все таки було значно меншим за результат у 3-й групі.

Поєднане введення екзогенного мелатоніну і кверцетину збільшувало концентрацію мелатоніну у сироватці крові до $30,4 \pm 1,8$ пг/мл порівняно зі значенням 2-ї групи, але цей результат суттєво не відрізнявся від такого у 3-й групі.

Раніше ми продемонстрували, що гіпомелатоніємія є закономірним наслідком тривалого ЦО та не виявляється при утриманні щурів на ВКВЛД [6]. Однак одночасний вплив цих чинників значно знижує концентрацію мелатоніну порівняно з окремою дією ЦО та ВКВЛД. Ці зміни, за нашими спостережен-

нями, коригуються введенням екзогенного мелатоніну.

Здатність аліментарних факторів за певних умов впливати на секрецію мелатоніну підтверджується іншими дослідженнями, що свідчать про дію деяких компонентів раціону (глюкози, натрію, етанолу, кофеїну та ін.) на біологічні ритми та продукцію мелатоніну через зміну експресії білків циркадіанного осцилятора [8,18]. Можна припустити, що інші вуглеводи (крім глюкози) та ліпіди також здатні знижувати пінеальне вироблення мелатоніну через подібні механізми.

З поліфенольних сполук тільки ресвератрол виявився здатним забезпечити сприятливий вплив на вміст мелатоніну у сироватці крові [6]. Проте є дані, що застосування кверцетину супроводжувалося вищою експресією у клітинах фібробластів генів SIRT1 та NR1D1, що регулюють центральний циркадіанний осцилятор, ніж при введенні ресвератролу [19]. Підвищення експресії гена SIRT1 зазвичай знижує активність низки прозапальних та прооксидантних транскрипційних факторів, таких як NF-κB, FOXO, STAT3 і p53 [20]. Пригнічення NF-κB збільшує транскрипцію ключового ферменту в пінеальному синтезі мелатоніну – арилалкіламін-N-ацетилтрансферази [21]. Це вказує на те, що кверцетин, як і ресвератрол, є індукторами синтезу цього гормону.

Вміст ФНП-α (рис. 2) та СРБ (рис. 3) у сироватці крові щурів, що зазнавали ЦО на тлі ВКВЛД, сягав $109,8 \pm 6,0$ пг/мл та $12,8 \pm 0,3$ нг/мл відповідно, що було у 3,2 та 3,1 раза вищим, ніж у контрольних тварин. Введення мелатоніну призводило до статистично значущого зниження цих показників до $64,8 \pm 8,6$ пг/мл та $7,4 \pm 0,5$ нг/мл відповідно, тобто на 41,0 та 41,7% порівняно з результатами у 2-й групі, проте ці значення на 90,5 та 82,1% все таки вірогідно перевищували контрольні показники. Вміст ФНП-α та СРБ при застосуванні кверцетину становив $50,6 \pm 3,9$ пг/мл та $5,8 \pm 0,2$ нг/мл відповідно, що було на 53,9 та 54,4% меншим за результати 2-ї групи групи,

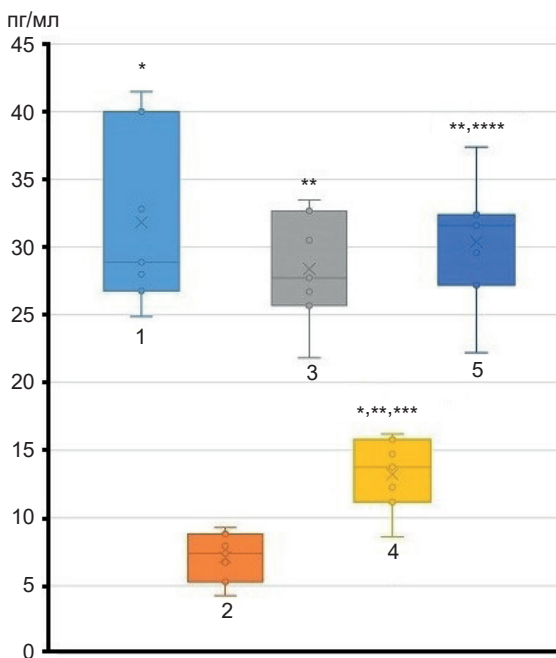


Рис. 1. Концентрація мелатоніну в сироватці крові контрольних тварин (1), після цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті (2), а також введення за цих умов мелатоніну (3), кверцетину (4), мелатоніну разом з кверцетином (5). * $P < 0,05$ порівняно з контролем; ** $P < 0,05$ порівняно зі значенням 2-ї групи; *** $P < 0,05$ порівняно зі значенням 3-ї групи; **** $P < 0,05$ порівняно зі значенням 4-ї групи

але на 48,8 та 42,4% більшим за контроль. Примітно, що кверцетин на 21,8% ефективніше знижував концентрацію СРБ порівняно з мелатоніном. Водночас при поєднаному введенні мелатоніну та кверцетину за умов ЦО на тлі ВКВЛД концентрація ФНП- α у сироватці крові знижувалася до $36,0 \pm 2,5$ пг/мл, що було меншим на 44,5% за значення 3-ї групи та на 28,9% – 4-ї групи. Так само, вміст СРБ у сироватці крові зменшувався до $4,3 \pm 0,1$ нг/мл, поступаючись на 42,3% відповідному результату 3-ї групи та на 26,2% – 4-ї.

Згідно з сучасними поглядами, фармакологічна дія мелатоніну та кверцетину здебільшого пов'язана з їх здатністю пригнічувати активацію NF- κ B, що відбувається як при порушенні циклу світла / темрява, так і за умов призначення ВКВЛД. Мелатонін може

послаблювати запальні реакції інгібуванням активації мітогенактивованої протеїнкінази p38 та NF- κ B у щурів з гострим панкреатитом та цукровим діабетом 2-го типу [22, 23]. Кверцетин гальмує активацію шляху NF- κ B, блокуючи дію 26S-протеасоми [24], знижуючи синтез білка p65 [25] та експресію гена I κ B α [26]. Наслідком пригнічення NF- κ B є припинення експресії генів, що кодують низку прозапальних цитокінів та гострофазових білків, включаючи ФНП- α та СРБ.

Враховуючи залучення активації NF- κ B до механізмів розвитку прозапальних та метаболічних захворювань за умов дезорганізації циркадіанної системи та ВКВЛД, ми припускаємо, що мелатонін і кверцетин можуть бути ефективними засобами корекції порушень вуглеводного та ліпідного обміну

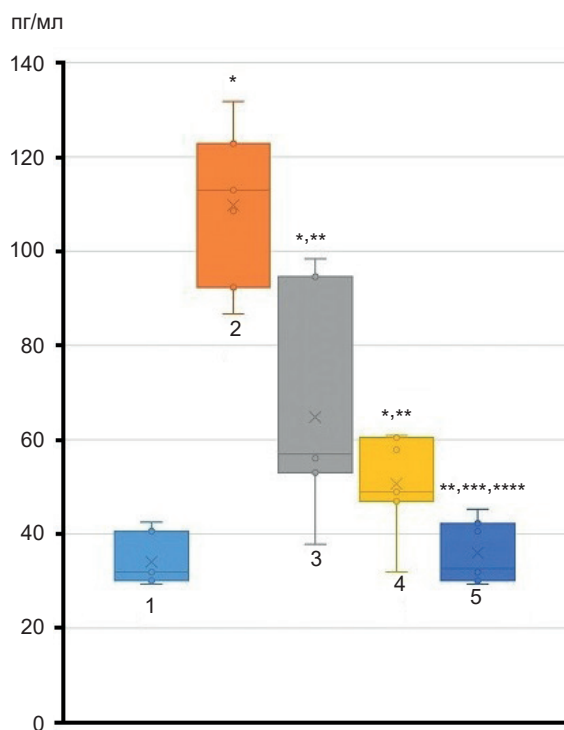


Рис. 2. Концентрація фактора некрозу пухлини α в сироватці крові контрольних тварин (1), після цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті (2), а також введення за цих умов мелатоніну (3), кверцетину (4), мелатоніну разом з кверцетином (5). * $P < 0,05$ порівняно з контролем; ** $P < 0,05$ порівняно зі значенням 2-ї групи; *** $P < 0,05$ порівняно зі значенням 3-ї групи; **** $P < 0,05$ порівняно зі значенням 4-ї групи

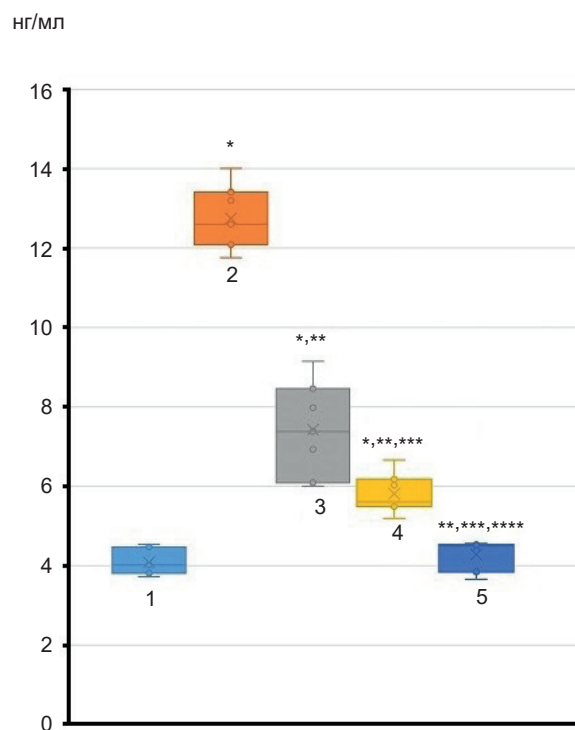


Рис. 3. Концентрація С-реактивного білка в сироватці крові контрольних тварин (1), після цілодобового освітлення та утримання на вуглеводно-ліпідній дієті (2), а також введення за цих умов мелатоніну (3), кверцетину (4), мелатоніну разом з кверцетином (5). * $P < 0,05$ порівняно з контролем; ** $P < 0,05$ порівняно зі значенням 2-ї групи; *** $P < 0,05$ порівняно зі значенням 3-ї групи; **** $P < 0,05$ порівняно зі значенням 4-ї групи

у разі комбінованої дії цих двох факторів.

У тварин, які зазнали впливу ЦО на тлі ВКВЛД, підвищувалася концентрація глюкози в сироватці крові на 39,5% порівняно з контролем (табл. 1). Концентрація інсуліну та індекс НОМА-IR були в 3,8 та 3,7 раза вищими. Введення мелатоніну знижувало вміст глюкози та інсуліну в сироватці крові на 23,4 та 19,6%, а НОМА-IR – на 11,1% порівняно з результатами 2-ї групи. При застосуванні кверцетину наведені показники зменшувалися на 49,2; 49,6 та 62,4%. За цих обставин концентрація глюкози та інсуліну в сироватці крові були на 33,7 та 36,4% відповідно нижчими за значення 3-ї групи, а НОМА-IR – на 57,7%. При поєднаному введенні мелатоніну та кверцетину за умов ЦО на тлі ВКВЛД вміст глюкози суттєво не відрізнявся від значення 4-ї групи. Водночас концентрація інсуліну в сироватці крові була на 68,1 та 49,1% меншою за відповідні результати 3-ї і 4-ї груп. Індекс

НОМА-IR був меншим за значення цих груп на 70,2 та 29,5% відповідно.

У тварин, які зазнавали ЦО та отримували ВКВЛД, достовірно знижувався вміст ЛПВЩ на 63,5% порівняно з контролем (табл. 2). З іншого боку, концентрації ЛПДНЩ і тригліцеридів значно зростали і були в 3,3 і 3,2 раза вищими. Вміст ЛПВЩ підвищувався при споживанні за умов експерименту мелатоніну і кверцетину та був удвічі вищим, ніж у 2-й групі. Концентрація ЛПДНЩ знижувалася на 32,3 та 65,6%, а вміст тригліцеридів – на 32,4 та 65,7% порівняно з результатами 2-ї групи. При застосуванні кверцетину ці показники були вірогідно меншими на 49,2 та 49,3% за відповідні значення 3-ї групи.

При поєднаному введенні мелатоніну та кверцетину за умов ЦО на тлі ВКВЛД вміст ЛПВЩ у сироватці крові був на 26,7 та 21,3% більшим за результати 3-ї і 4-ї груп. Концентрації ЛПДНЩ і тригліцеридів суттєво не відрізнялися від значення 4-ї групи.

Таблиця 1. Поєднаний вплив мелатоніну та кверцетину на показники вуглеводного обміну за умов цілодобового освітлення на тлі призначення щурам висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти ($M \pm m$, $n = 7$)

Група тварин	Концентрація глюкози, ммоль/л	Концентрація інсуліну, мкОд/мл	Індекс НОМА-IR
Інтактні тварини (група 1)	4,94±0,24	1,5±0,2	0,32±0,06
Цілодобове освітлення на тлі висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти (група 2)	6,89±0,25 *	5,5±0,2 *	1,17±0,04 *
Введення мелатоніну за умов цілодобового освітлення на тлі висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти (група 3)	5,30±0,30 **	4,4±0,4 *, **	1,04±0,11 *
Введення кверцетину за умов цілодобового освітлення на тлі висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти (група 4)	3,50±0,20*,**,***	2,8±0,2 *,**, ***	0,44±0,04**,***
Поєднане введення мелатоніну та кверцетину за умов цілодобового освітлення на тлі висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти (група 5)	4,90±0,20**,***	1,4±0,1 **,***,****	0,31±0,02**,***,****

Примітка: тут і в табл. 2: *P < 0,05 порівняно з контролем; **P < 0,05 порівняно зі значеннями 2-ї групи; ***P < 0,05 порівняно зі значеннями 3-ї групи; ****P < 0,05 порівняно зі значеннями 4-ї групи.

Наші результати узгоджуються з даними про вплив мелатоніну та кверцетину на вуглеводний та ліпідний обмін при тривалому прийомі цих сполук. Результати систематичного огляду та метааналізів показали, що добавка мелатоніну значно покращує ліпідні параметри, зменшує стеатоз печінки, зменшує інсулінорезистентність у мишей, які знаходилися на фруктозній дієті [27, 28]. Прийом кверцетину також істотно знижує вміст загального холестерину, холестерину ЛПНЩ та СРБ у пацієнтів з метаболічним синдромом та пов'язаними з ним розладами [29].

Вочевидь, послаблення системної запальної відповіді та метаболічних порушень через патогенний вплив ЦО та ВКВЛД є результатом впливу як мелатоніну, так і кверцетину, на ключові сигнальні шляхи, що беруть участь

у регуляції імунної відповіді, запалення, вуглеводного та ліпідного обміну. Здатність кверцетину посилювати протизапальну та метаболічну дію мелатоніну вигідно відрізняє його від інших поліфенолів.

ВИСНОВКИ

1. Відновлення концентрації мелатоніну у сироватці крові щурів за допомогою його екзогенного введення впродовж ЦО на тлі ВКВЛД повністю не коригує показники системної запальної відповіді (вміст ФНП-а та СРБ у сироватці крові), вуглеводного та ліпідного метаболізму (концентрацію інсуліну, ЛПВЩ, ЛПДНЩ та тригліцеридів у сироватці крові, індекс НОМА-IR).

2. Введення кверцетину супроводжується вірогідним зростанням концентрації мела-

Таблиця 2. Поєднаний вплив мелатоніну та кверцетину на показники ліпідного обміну за умов цілодобового освітлення на тлі призначення щурам висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти (M ± m, n = 7)

Група тварин	Загальний холестерин, ммоль/л	Ліпопротеїни, ммоль/л			Тригліцериди, ммоль/л
		високої щільності	низької щільності	дуже низької щільності	
Інтактні тварини (група 1) Цілодобове освітлення на тлі висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти	2,39±0,29	0,63±0,04	1,47±0,29	0,29±0,02	0,65±0,05
(група 2) Введення мелатоніну за умов цілодобового освітлення на тлі висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти	2,62±0,30	0,23±0,02 *	1,43±0,29	0,96±0,04*	2,10±0,10 *
(група 3) Введення кверцетину за умов цілодобового освітлення на тлі висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти	2,47±0,22	0,45±0,02 *,**	1,37±0,24	0,65±0,07*,**	1,42±0,14 *,**
(група 4) Поєднане введення мелатоніну та кверцетину за умов цілодобового освітлення на тлі висококалорійної вуглеводно-ліпідної дієти	2,45±0,26	0,47±0,03 *,**	1,65±0,25	0,33±0,03**,***	0,72±0,06**,***
(група 5)	2,42±0,30	0,57±0,02 **,***,****	1,57±0,32	0,28±0,02**,***	0,62±0,05**,***

тоніну у сироватці крові, зниженням вмісту ФНП- α , СРБ, глюкози, інсуліну, ЛПДНЩ та тригліцеридів, підвищенням концентрації ЛПВЩ, проте ці показники (за виключенням індексу НОМА-IR) не сягають значень інтактної групи.

3. Поєднаний вплив мелатоніну та кверцетину за умов ЦО на тлі ВКВЛД суттєво покращував показники системної запальної відповіді, вуглеводного та ліпідного метаболізму, що підтверджується більш істотним, порівняно з окремим застосуванням мелатоніну та кверцетину, зменшенням у сироватці крові вмісту ФНП- α , СРБ, інсуліну, ЛПДНЩ та тригліцеридів, підвищенням концентрації ЛПВЩ, а також зниженням індексу НОМА-IR.

Y.D. Frankel¹, V.S. Chernoz², V.O. Kostenko²

EFFECT OF MELATONIN AND QUERCETIN ON INFLAMMATION AND METABOLISM UNDER CONDITIONS OF ROUND-THE-CLOCK LIGHTING AND HIGH-CALORIE CARBOHYDRATE-LIPID DIET

¹ Petro Mohyla Black Sea National University, Mykolayiv;
e-mail: frenkel@gmail.com;

² Poltava State Medical University;
e-mail: v.kostenko@pdmu.edu.ua

The study is aimed at investigating the impact of exogenous melatonin and quercetin on indices of systemic inflammatory response and indicators of carbohydrate and lipid metabolism in the blood serum of male rats exposed to round-the-clock lighting (RCL) with 1500 lx intensity during the last 30 days of being kept on a 60 day high-calorie carbohydrate-lipid diet (HCCLD, 20% fructose solution and the proper chow). The study has demonstrated that the restoration of serum melatonin concentration in rats by its exogenous administration during the RCL exposure and keeping them on HCCLD did not fully correct the indicators of the systemic inflammatory response such as the content of tumor necrosis factor α (TNF- α) and C-reactive protein (CRP), as well as indices of carbohydrate and lipid metabolism such as concentration of insulin, high-density lipoprotein (HDL), very low-density lipoprotein (VLDL) and triglycerides, HOMA-IR insulin resistance index. The administration of quercetin under the experimental conditions was accompanied by a significant increase in the serum melatonin concentration (by 85.9%), a decrease in the content of TNF- α (by 53.9%), CRP (by 54.4%), glucose (by 49.2%), insulin (by 49.6%), VLDL (by 49.2%) and triglycerides (by 49.3%), and an increase in HDL concentration (by twofold), but these indicators (with the exception of the HOMA-IR in-

dex, which decreased by 62.4%) did not reach the values of the intact group. The combined effect of melatonin and quercetin under RCL exposure and HLLD significantly improved the indicators of systemic inflammatory response, carbohydrate and lipid metabolism that is confirmed by a more significant decrease in serum levels of TNF- α , CRP, insulin, VLDL and triglycerides, an increase in HDL concentration, and a decrease in the HOMA-IR index compared with the separate use of melatonin and quercetin.

Key words: round-the-clock lighting; high-calorie carbohydrate-lipid diet; melatonin; quercetin; hypomelatoninemia; systemic inflammatory response; carbohydrate and lipid metabolism.

REFERENCES

1. er E, Seipelt J, et al. Pre-clinical safety evaluation of pyrrolidine dithiocarbamate. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2010;107(3):758-67.
2. Kostenko V, Akimov O, Gutnik O, Kostenko H, Kostenko V, Romantseva T, Morhun Y, Nazarenko S, Taran O. Modulation of redox-sensitive transcription factors with polyphenols as pathogenetically grounded approach in therapy of systemic inflammatory response. *Heliyon.* 2023 Apr 16;9(5):e15551.
3. Frenkel' YD, Zyuzin VO, Chernoz VS, Kostenko VO. Effect of epigallocatechin-3-gallate and quercetin on the production of reactive oxygen and nitrogen species in liver of rats exposed to round-the-clock light and kept on carbohydrate-lipid diet. *Fiziol Zh.* 2022;68(1):20-7. [Ukrainian].
4. Vriend V, Reiter RJ. Melatonin as a proteasome inhibitor: Is there any clinical evidence? *Life Sci.* 2014;115(1-2):8-14.
5. Favero G, Trapletti V, Bonomini F, Stacchiotti A, Lavazza A, Rodella LF, Rezzani R. Oral supplementation of melatonin protects against fibromyalgia-related skeletal muscle alterations in reserpine-induced myalgia rats. *Int J Mol Sci.* 2017;18(7):1389.
6. Kozaeva R, Klymenko MO, Katrushov OV, Kostenko VO. Bioflavonoids as agents for correcting nitro-oxidative stress and salivary gland functions in rats exposed to alcohol during modeled lipopolysaccharide-induced systemic inflammatory response. *Wiad Lek.* 2022;75(3):685-90.
7. Moybenko AA, editor. *Bioflavonoids as organoprotectors (quercetin, corvutin, quertin).* Kyiv: Naukova dumka. 2012.
8. Chao PC, Li Y, Chang CH, Shieh JP, Cheng JT, Cheng KC. Investigation of insulin resistance in the popularly used four rat models of type-2 diabetes. *Biomed Pharmacother.* 2018 May;101:155-61.
9. Bedrosian TA, Nelson RJ. Timing of light exposure affects mood and brain circuits. *Transl Psychiatr.* 2017 Jan 31;7(1):e1017.
10. Okada Y, Okada M. Quercetin, caffeic acid and resveratrol

- regulate circadian clock genes and aging-related genes in young and old human lung fibroblast cells. *Mol Biol Rep.* 2020;47(2):1021-32.
11. Poulou N, Raju R. Sirtuin regulation in aging and injury. *Biochim Biophys Acta.* 2015 Nov;1852(11):2442-55.
 12. Markus RP, Cecon E, Pires-Lapa MA. Immune-pineal axis: nuclear factor κ B (NF- κ B) mediates the shift in the melatonin source from pinealocytes to immune competent cells. *Int J Mol Sci.* 2013 May 24;14(6):10979-97.
 13. Chen Y, Zhao Q, Chen Q, Zhang Y, Shao B, Jin Y, Wu J. Melatonin attenuated inflammatory reaction by inhibiting the activation of p38 and NF- κ B in taurocholate-induced acute pancreatitis. *Mol Med Rep.* 2018 Apr;17(4):5934-9.
 14. Yapıslar H, Hacısmanoglu E, Sarioglu T, Degirmencioglu S, Sogut I, Poteser M, Ekmekcioglu C. Anti-inflammatory effects of melatonin in rats with induced type 2 diabetes mellitus. *Life (Basel).* 2022 Apr 12;12(4):574.
 15. Kang CH, Choi YH, Moon SK, Kim WJ, Kim GY. Quercetin inhibits lipopolysaccharide-induced nitric oxide production in BV2 microglial cells by suppressing the NF- κ B pathway and activating the Nrf2-dependent HO-1 pathway. *Int Immunopharmacol.* 2013;17(3): 808-13.
 16. Lai WW, Hsu SC, Chueh FS, Chen YY, Yang JS, Lin JP, Lien JC, Tsai CH, Chung JG. Quercetin inhibits migration and invasion of SAS human oral cancer cells through inhibition of NF- κ B and matrix metalloproteinase-2/-9 signalling pathways. *Anticancer Res.* 2013;33(5): 1941-50.
 17. Chekalina N, Burmak Y, Petrov Y, Borisova Z, Manusha Y, Kazakov Y, Kaidashev I. Quercetin reduces the transcriptional activity of NF- κ B in stable coronary artery disease. *Ind Heart J.* 2018;70(5):593-7.
 18. Xu P, Wang J, Fan H, Wang S, Jin X, Xue T, Jia L, Zhai Y. Melatonin prevents obesity through modulation of gut microbiota in mice. *J Pineal Res.* 2017;62:e12399.
 19. Loloei S, Sepidarkish M, Heydarian A, Tahvilian N, Khazdouz M, Heshmati J, Pouraram H. The effect of melatonin supplementation on lipid profile and anthropometric indices: A systematic review and meta-analysis of clinical trials. *Diabet Metab Syndr.* 2019 May-Jun;13(3):1901-10.
 20. Tabrizi R, Tamtaji OR, Mirhosseini N, Lankarani KB, Akbari M, Heydari ST, Dadgostar E, Asemi Z. The effects of quercetin supplementation on lipid profiles and inflammatory markers among patients with metabolic syndrome and related disorders: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2020;60(11):1855-68.

*Матеріал надійшов
до редакції 12.09.2023*