

**УКРАЇНСЬКИЙ
БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ
ЖУРНАЛ**



**УКРАИНСКИЙ
БИОФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ
ЖУРНАЛ**



**UKRAINIAN
BIOPHARMACEUTICAL
JOURNAL**

Заснований у лютому 2008 р.

№ 3 (60) 2019

УДК 615.015:615.3:615.31

Журнал включено до переліку наукових фахових журналів України у галузі біологічних та фармацевтичних наук (наказ МОН України від 12.05.2015 р. № 525)

УКРАЇНСЬКИЙ БІОФАРМАЦЕВТИЧНИЙ ЖУРНАЛ

ЗАСНОВНИК:

НАЦІОНАЛЬНИЙ ФАРМАЦЕВТИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Головний редактор

Л. М. Малоштан, д. біол. н., професор

Головний науковий консультант

В. П. Черних, д. фармац. н., д. хім. н., професор

Науковий радник

С. М. Дроговоз, д. мед. н., професор

Заступник головного редактора

А. Л. Загайко, д. біол. н., професор

Відповідальний секретар

Л. В. Галузінська, к. біол. н., доцент

Редакційна колегія:

Singab, Abdel Nasser B., М. Я. Головенко, І. С. Гриценко, В. С. Кисличенко, Л. Ю. Клименко, В. М. Ковальов, Н. М. Кононенко, В. М. Кравченко, О. Ю. Петренко, О. А. Рубан, Н. І. Філімонова, С. Ю. Штриголь, Л. В. Яковлева, Т. Г. Ярних

Схвалено вченою радою НФаУ (протокол № 7 від 30.08.2019 р.)

УДК 577.171.5:616.379-008.64

<https://doi.org/10.24959/ubphj.19.231>

Н. М. ЛУГІНІЧ, І. В. ГЕРУШ

Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет»

ВПЛИВ ВВЕДЕННЯ МЕЛАТОНІНУ НА СТАН ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ І РІВЕНЬ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ У КРОВІ ЩУРІВ ПРИ АЛОКСАНОВОМУ ЦУКРОВОМУ ДІАБЕТІ

Актуальність. Гіперглікемія при цукровому діабеті (ЦД) призводить до розвитку ускладнень, пов'язаних з посиленням оксидативного стресу. Вплив мелатоніну на порушення антиоксидантного статусу при ЦД викликає великий інтерес за останні роки.

Мета роботи – дослідити вплив введення мелатоніну на показники глутатіонової системи і рівень гідроген сульфід у крові щурів з алоксаниндукованим цукровим діабетом.

Матеріали та методи. ЦД був викликаний внутрішньоочеревинним введенням 5 % розчину моногідрату алоксану в дозі 150 мг/кг білим щурам-самцям. Мелатонін вводили інтрагастрально в дозі 10 мг/кг маси тіла впродовж 7 та 14 днів. У гемолізаті еритроцитів крові визначали вміст відновленого глутатіону (GSH), активність глутатіон-S-трансферази (GST), глутатіонпероксидази (GP_x), глутатіонредуктази (GR), глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (G-6-PD), а в плазмі – активність GST, вміст SH-груп і гідроген сульфід (H₂S).

Результати та їх обговорення. У крові щурів при алоксаниндукованому ЦД спостерігалось підвищення активності ферментів GST, GP_x, GR і G-6-PD в еритроцитах крові при зниженні концентрації GSH. Поряд з цим було виявлено зниження рівнів SH-груп і H₂S та активності GST у плазмі крові алоксандіабетичної групи. Результати показали, що як на 7 день, так і на 14 день експерименту мелатонін нормалізує показники глутатіонової системи крові у щурів з алоксаниндукованим ЦД. Також введення мелатоніну упродовж 7 днів алоксандіабетичній групі щурів нормалізувало рівні H₂S та SH-груп плазми крові. На 14 день експерименту відбувалося підвищення рівня цих двох показників, але вони ще достовірно відрізнялися і від показників контрольної групи.

Висновки. Введення мелатоніну алоксандіабетичній групі сприяє нормалізації показників глутатіонової системи та рівня SH-груп і H₂S, можливо, завдяки його антиоксидантним властивостям та здатності захищати від оксидативного стресу.

Ключові слова: цукровий діабет; мелатонін; глутатіон; гідроген сульфід

N. Luhnich, I. Gerush*Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine*

Influence of melatonin introduction on the state of glutathione system and the level of hydrogen sulfide in blood of rats with alloxan induced diabetes mellitus

Topicality. Hyperglycemia in diabetes mellitus (DM) leads to the growth of complications associated with increased oxidative stress. The effect of melatonin on antioxidant status in the case of diabetes mellitus is of great interest in recent years.

Aim. To study the effect of melatonin administration on glutathione system parameters and the level of hydrogen sulfide in blood of rats with alloxane-induced diabetes mellitus.

Materials and methods. Experiments were conducted on white, non-breeding, sexually mature male rats with a body weight of 0.15-0.18 kg white male rats. Diabetes mellitus was caused by intravaginal administration of a 5 % solution of alloxane monohydrate in a dose of 150 mg/kg. Melatonin was administered intragastrally at a dose of 10 mg/kg body weight for 7 and 14 days. In blood erythrocyte hemolysis, the content of reduced glutathione (GSH), glutathione-S-transferase (GST), glutathione peroxidase (GP_x), glutathione reductase (GR), glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) and glucose-6-phosphate dehydrogenase (G-6-PD) activity were determined and plasma activity GST, the content of SH-groups and hydrogen sulfide (H₂S).

Results and discussion. In blood of rats at alloxane induced diabetes, an increase in the activity of enzymes GST, GP_x, GR and G-6-PD in red blood cells was observed when the concentration of GSH decreased. Along with this, there was a decrease in the levels of SH-groups and H₂S and GST activity in the blood plasma of the alloxan-diabetic group. The results showed that both on day 7 and day 14 of the experiment, melatonin normalizes the glutathione system of blood in rats with alloxane-induced diabetes. Also, the administration of melatonin for 7 days to the alloxane-diabetic group of rats normalized the levels of H₂S and SH-groups of plasma. On the 14th day of the experiment there was an increase in the level of these two indicators, but they significantly differed from those of the control group.

Conclusions. Introduction of melatonin to the alloxane-diabetic group helps to normalize the studied parameters, possibly due to its antioxidant properties and the ability to protect against oxidative stress, which has a positive effect on the glutathione system and the level of SH-groups and H₂S.

Key words: diabetes mellitus; melatonin; glutathione; hydrogen sulfide

Н. М. Лугинич, И. В. Геруш

Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет»

Влияние введения мелатонина на состояние глутатионовой системы и уровень гидроген сульфида в крови крыс при аллоксановом сахарном диабете

Актуальность. Гипергликемия при сахарном диабете (СД) способствует развитию осложнений, связанных с усилением оксидативного стресса. Влияние мелатонина на нарушение антиоксидантного статуса при СД вызывает большой интерес в последние годы.

Цель работы – исследовать влияние введения мелатонина на показатели глутатионовой системы и уровень гидроген сульфида в крови крыс с аллоксан-индуцированным сахарным диабетом.

Материалы и методы. СД был вызван внутрибрюшинным введением 5 % раствора моногидрата аллоксана в дозе 150 мг/кг белым крысам-самцам. Мелатонин вводили интрагастрально в дозе 10 мг/кг массы тела в течение 7 и 14 дней. В гемолизате эритроцитов крови определяли содержание восстановленного глутатиона (GSH), активность глутатион-S-трансферазы (GST), глутатионпероксидазы (GP_x), глутатионредуктазы (GR), глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (G-6-PD), а в плазме – активность GST, содержание SH-групп и водород сульфида (H₂S).

Результаты и их обсуждение. В крови крыс при аллоксаниндуцированном СД наблюдалось повышение активности ферментов GST, GP_x, GR и G-6-PD в эритроцитах крови при снижении концентрации GSH. Наряду с этим было выявлено снижение уровней SH-групп и H₂S и активности GST в плазме крови аллоксандиабетической группы. Результаты показали, что как на 7 день, так и на 14 день эксперимента мелатонин нормализует показатели глутатионовой системы крови у крыс с аллоксан-индуцированным СД. Также введение мелатонина в течение 7 дней аллоксандиабетической группе крыс нормализовало уровень H₂S и SH-групп плазмы крови. На 14 день эксперимента происходило повышение уровня этих двух показателей, но они еще достоверно отличались и от показателей контрольной группы.

Выводы. Введение мелатонина аллоксандиабетической группе животных способствует нормализации исследуемых показателей возможно благодаря его антиоксидантным свойствам и способности защищать от оксидативного стресса, а также он оказывает положительное влияние на показатели глутатионовой системы и уровня SH-групп и H₂S.

Ключевые слова: сахарный диабет; мелатонин; глутатион; гидроген сульфид

ВСТУП

Всесвітня епідемія ЦД на теперішній час вразила 400 мільйонів осіб і очікується, що їх кількість зросте до 550 мільйонів у 2030 році. Цукровий діабет характеризується гіперглікемією внаслідок хронічної та/або відносної інсулінової недостатності [1]. Гіперглікемія є основою патофізіології ЦД, що призводить до розвитку ускладнень, таких як діабетична невропатія, ниркова недостатність, діабетичний кетоацидоз, судинні захворювання. Такі ускладнення пов'язані з посиленням оксидативного стресу при ЦД [2].

В організмі присутні ферментативні, а також неферментативні антиоксиданти для відновлення окисно-відновного гомеостазу [3]. Глутатион є основним внутрішньоклітинним антиоксидантом і відіграє ключову роль у зниженні ефектів оксидативного стресу [4]. На внутрішньоклітинну продукцію GSH впливає H₂S, який є новим і важливим газотрансмітером. Роль H₂S в якості фізіологічного медіатора активно вивчається в різних тканинах і органах [5, 6].

Основними довгостроковими ускладненнями у пацієнтів з ЦД є судинні захворювання. Наприклад, підвищена продукція активних форм кисню (ROS) і активних форм азоту (RNS), індукована високими концентраціями глюкози у стінках кровоносних судин, може спричинити ендотеліальну дисфункцію під час ЦД [1]. Саме в ендотелії синтезується основна частина ендогенного H₂S.

Мелатонін є невід'ємною частиною підтримки гомеостазу в організмі. Він є циркулюючим гормоном,

який в основному синтезується в епіфізі і є найбільш відомим як регулятор сезонних і циркадних ритмів, а його рівень високий упродовж ночі і низький упродовж дня. Повідомляється, що порушення циркадних ритмів може збільшити ризик метаболічних захворювань, включаючи цукровий діабет і ожиріння. Важливою особливістю мелатоніну є його здатність діяти як антиоксидант завдяки своїй хімічній структурі [7, 8].

Тому **мета нашої роботи** – дослідити вплив введення мелатоніну на показники глутатионової системи і рівень гідроген сульфід у крові щурів з аллоксан-індукованим цукровим діабетом (ЦД).

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди проведені на білих безпородних статевозрілих щурах-самцях з масою тіла 0,15-0,18 кг. Цукровий діабет був викликаний внутрішньоочеревинним введенням 5 % розчину моногідрату алоксану (Sigma Chemicals Company) в дозі 150 мг/кг [9] після 24-годинного голодування. Через 72 год після ін'єкції моногідрату алоксану вимірювали концентрацію глюкози в крові натще за допомогою приладу Longevita (виробник «Network Selects LTD», Великобританія). Кров для дослідження відбирали з хвостової вени. Тварин з концентрацією глюкози в крові $\geq 15,2$ ммоль/л у подальшому використовували в даному дослідженні. Мелатонін вводили інтрагастрально в дозі 10 мг/кг о 8,00 год щодня. Тварини були розділені на групи: контрольні тварини – група I; тварини з ЦД (7 днів) – група II; тварини з ЦД, яким вводили мелатонін упро-

довж 7 днів – група III; тварини з ЦД (14 днів) – група IV; тварини з ЦД, яким вводили мелатонін упродовж 14 днів – група V.

Кров у щурів отримували шляхом декапітації під легким ефірним наркозом з дотриманням вимог загальних етичних принципів експериментів на тваринах, ухвалених на Першому національному конгресі України з біоетики (Київ, 2001), Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та науковою метою (Страсбург, 1986).

У крові рівень глюкози визначали глюкозооксидазним методом з використанням стандартного аналітичного набору «Філісіт-Діагностика» (Україна). В гемолізаті еритроцитів крові визначали вміст GSH [10], активність GST (КФ 2.5.1.18) [11], GP_x (КФ 1.11.1.9) [12, 13], GR (КФ.1.6.4.2) [14], G-6-PD (КФ 1.1.1.49) [15], а в плазмі – активність GST [11], вміст SH-груп [16] і H₂S [17]. Варіаційно-статистичне опрацювання даних здійснювали з використанням програмного пакету для персональних комп'ютерів *Microsoft Excel* з використанням непараметричних методів варіаційної статистики: розрахунок середніх значень (M), похибки середніх значень (m), U-критерію Уїлкоксона. Вірогідною вважали різницю при $p < 0,05$. Для перевірки лінійного зв'язку між показниками глутатионової системи і концентрацією H₂S були розраховані кореляції Спірмена.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

У крові щурів із алоксановим ЦД на фоні високого рівня глюкози нами було виявлено підвищення активності ферментів глутатионової системи, а саме спостерігалось підвищення на 7 день активності GP_x на 21 % та GST еритроцитів – на 110 %, а на 14 день експерименту GP_x – на 26 % та GST еритроцитів – на 34 % у порівнянні з контрольною групою (таблиця). Встановлене зниження рівня GSH на 7 день експерименту на 46 % і на 14 день експерименту – на 21 %, на нашу думку, пов'язано з його інтенсивним викорис-

танням GP_x і GST, і навіть підвищення активності GR і G-6-PD на 7 день на 52 % та 44 % і на 14 день експерименту на 26 % та 18 % відповідно при ЦД в порівнянні з контрольною групою недостатньою мірою компенсує його використання.

Підвищення активності G-6-PD сприяє відновленню NADP, що є необхідною молекулою для функціонування одного з ферментів антиоксидантної системи еритроцитів – глутатіонредуктази, яка відновлює глутатіон, який є важливим антиоксидантом еритроцитів. Активне функціонування антиоксидантної системи в еритроцитах необхідне у зв'язку з високою концентрацією кисню в цих клітинах і утворенням більшої кількості активних форм кисню, ніж в інших клітинах організму [18]. В крові щурів із алоксановим цукровим діабетом виявлено зниження активності GST плазми на 7 і на 14 день експерименту на 32 % і 31 % відповідно в порівнянні з контрольною групою. На 7 день експерименту в крові алоксандіабетичної групи щурів спостерігалось зниження рівнів SH-груп на 38 % і H₂S на 21 % та на 14 день експерименту на 27 % і 34 % відповідно в порівнянні з контрольною групою, що, можливо, пов'язано з використанням цих сполук для синтезу GSH [19, 20].

При аналізі зв'язку між досліджуваними показниками у крові щурів знайдені кореляції в діабетичній групі на 7 день експерименту: GP_x-GSH ($R = -0,571$), SH-групи-H₂S ($r = 0,5273$). Виявлені кореляції показують зв'язок між показниками глутатионової системи, а саме знайдена негативна кореляція між GP_x-GSH, що певно пов'язано з використанням GSH як субстрату GP_x в реакціях нейтралізації гідроген пероксиду. Цікаво відзначити, що в алоксандіабетичній групі щурів було виявлено позитивну кореляцію між SH-групи-H₂S, що доводить існування прямої залежності між рівнями SH-груп і H₂S, де підвищення одного з цих показників призводить до підвищення іншого.

Результати показали, що як на 7 день, так і на 14 день експерименту мелатонін нормалізує показники глутатионової системи крові у щурів з алоксан-

Таблиця

ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ПОКАЗНИКИ ГЛУТАТІОНОВОЇ СИСТЕМИ І РІВЕНЬ ГІДРОГЕН СУЛЬФІДУ У КРОВІ ЩУРІВ ЗА УМОВ АЛОКСАНІНДУКОВАНОГО ЦД (M ± m)

| Групи Показники | Контроль | 7 день | | 14 день | |
|-----------------------------------|---------------|-----------------|------------------|----------------|------------------|
| | | діабет | мелатонін | діабет | мелатонін |
| GSH, мкмоль/мл | 1,28 ± 0,07 | 0,69 ± 0,06** | 1,19 ± 0,08# | 1,01 ± 0,04* | 1,21 ± 0,05## |
| GST еритроцити, нмоль/хв Ч мгHb | 17,98 ± 1,89 | 37,91 ± 3,36* | 24,25 ± 1,95#/* | 24,03 ± 1,79** | 18,6 ± 0,74# |
| GST плазма, нмоль/хв Ч мг білка | 21,94 ± 1,04 | 14,9 ± 0,35* | 17,05 ± 0,74##/* | 15,34 ± 1,11* | 20 ± 0,72# |
| GP _x , нмоль/хв Ч мгHb | 154,86 ± 7,78 | 186,65 ± 13,22* | 161,67 ± 5,65# | 195,56 ± 8,39* | 157,83 ± 13,45# |
| GR, нмоль/хв Ч мгHb | 5,3 ± 0,25 | 8,07 ± 0,5* | 6,17 ± 0,36# | 6,67 ± 0,2* | 5,61 ± 0,29# |
| G-6-PD, нмоль/хв Ч мгHb | 3,43 ± 0,21 | 4,93 ± 0,29* | 3,82 ± 0,28# | 4,04 ± 0,21** | 3,5 ± 0,14## |
| SH-групи, мкмоль/мл | 1,77 ± 0,07 | 1,09 ± 0,05* | 1,73 ± 0,14## | 1,29 ± 0,11* | 1,51 ± 0,06#/* |
| H ₂ S, нмоль/мл | 43,10 ± 2,15 | 34,02 ± 2,87** | 41,74 ± 1,81# | 28,32 ± 2,96* | 37,25 ± 1,89##/* |

Примітки: * – $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ різниця вірогідна в порівнянні з контрольною групою; # – $p < 0,05$, ## – $p < 0,01$ різниця вірогідна в порівнянні з алоксандіабетичною групою.

індукованим ЦД. Введення мелатоніну на 7 день експерименту сприяло підвищенню рівнів GSH на 72 % і активності GST плазми на 14 % та сприяло зниженню активності GP_x на 14 %, GR – на 24 %, G-6-PD – на 23 % та GST еритроцитів – на 36 % у порівнянні з алоксандіабетичною групою. На 14 день експерименту при дії мелатоніну спостерігалось підвищення вмісту GSH на 20 % і активності GST плазми на 30 % та зниження активності GP_x на 19 %, GR – на 16 %, G-6-PD – на 14 % та GST еритроцитів – на 23 %, в порівнянні з алоксандіабетичною групою. Також введення мелатоніну упродовж 7 днів алоксандіабетичній групі щурів нормалізувало рівні H₂S та SH-груп плазми крові, а саме введення мелатоніну на 7 день експерименту сприяло підвищенню рівнів SH-груп на 59 % і H₂S на 58 % у порівнянні з алоксандіабетичною групою. На 14 день експерименту при дії мелатоніну також спостерігалось підвищення вмісту SH-груп на 17 % і H₂S на 25 % у порівнянні з алоксандіабетичною групою, але вони ще достовірно відрізнялися і від показників контрольної групи. Введення мелатоніну алоксандіабетичній групі сприяє нормалізації досліджуваних показників, можливо, завдяки його антиоксидантним властивостям та здатності захищати від оксидативного стресу, що чинить позитивний вплив на показники глутатінової системи та рівня SH-груп і H₂S.

У діабетичній групі при введенні мелатоніну знайдені кореляції на 7 день експерименту: GP_x-G-6-PD ($r = 0,6813$), GST-SH-групи ($r = -0,571$). Позитивну кореляцію між GP_x-G-6-PD можна пояснити підвищенням концентрації NADPH, який використовується в реакціях відновлення глутатіону і який є кофактором у реакціях з GP_x. Також негативна кореляція між GST-SH-групи пояснюється зв'язком цих двох показників через глутатіон, оскільки збільшені концентрації SH-груп можуть сприяти підвищенню рівня GSH, який використовується як кофактор у реакціях з GST.

Зв'язок між мелатоніном і порушенням антиоксидантного статусу при ЦД викликає великий інтерес в останні роки [8]. Мелатонін може впливати на ЦД і пов'язані з ним метаболічні порушення не тільки регулюванням секреції інсуліну, але також шляхом забезпечення захисту від активних форм кисню, оскільки панкреатичні β-клітини дуже чутливі до оксидативного стресу, тому що вони володіють лише низькими антиоксидантними потужностями [7]. Застосування мелатоніну як потужного антиоксиданта може бути запропоноване для профілактики та попередження ускладнень при ЦД, пов'язаних з оксидативним стресом. Оскільки мелатонін забезпечує як на рівні *in vivo*, так і *in vitro* захист клітинних мембран, мітохондрій і ядра завдяки своїй здатності протидіяти вільнорадикальним процесам і антиоксидантним властивостям [8].

Мелатонін як прямо, так і опосередковано проявляє антиоксидантну активність. Прямий антиоксидантний ефект реалізується за рахунок безпосередньої інактивації вільних радикалів, зокрема гідроксильних радикалів, які утворюються при життєдіяльності клітини. Непрямий ефект відбувається шляхом стимуляції синтезу антиоксидантних ферментів клітини, а також за рахунок збільшення загального рівня глутатіону [21]. GSH є найбільш важливим внутрішньоклітинним тиольним антиоксидантом та основним фактором, що визначає окисно-відновний стан, і критичним регулятором імунної функції, клітинного старіння, апоптозу і життєво важливих окисно-відновних чутливих сигнальних шляхів. Адекватні рівні GSH мають важливе значення для здійснення детоксикації ксенобіотиків та ендогенних токсинів, для біосинтезу багатьох важливих біомолекул, а також для захисту всіх клітин від оксидативного стресу [3, 22].

Цитопротекторна дія гідроген сульфіді здійснюється через збільшення синтезу GSH і знешкодження активних форм кисню. H₂S посилює активність глутаматцистеїн лігази і активує цистин-глутаматний антипортер, що діє як транспортер цистеїну, кожен з яких збільшує внутрішньоклітинну концентрацію цистеїну. Завдяки цим ефектам H₂S підвищує продукцію глутатіону. Через зв'язок H₂S-цистеїн-GSH, H₂S може функціонувати в якості попередника L-цистеїну і глутатіону [19, 20]. H₂S має дуже різноманітний біологічний профіль, який включає в себе потужний антиоксидантний потенціал, антиапоптичну, протизапальну, метаболічну, вазоактивну і цитопротекторну дію на клітини, потенційно може бути використаний для лікування ряду патологічних станів. Антиоксидантна дія H₂S пов'язана з безпосередньою здатністю протидіяти активним формам кисню в поєднанні з впливом на експресію і функціонування антиоксидантних ферментів [5].

ВИСНОВКИ

Результати нашої роботи показують, що у крові щурів при алоксандіабетичному ЦД спостерігалось зниження концентрації GSH, який інтенсивно використовується GP_x і GST, активність яких зростає при діабеті і навіть підвищення активності GR і G6-PD недостатньою мірою компенсує його використання. Поряд з цим було виявлено зниження рівнів SH-груп і H₂S та активності GST у плазмі крові алоксандіабетичної групи. Введення екзогенного мелатоніну чинить позитивний вплив на показники глутатінової системи, підвищує рівень SH-груп і H₂S на 7 і на 14 день експерименту. Через зв'язок H₂S-цистеїн-GSH гідроген сульфід збільшує загальний рівень глутатіону, завдяки чому здійснюється цитопротекторна дія H₂S.

Конфлікт інтересів: відсутній.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis / T. Yuan, T. Yang, H. Chen et al. // *Redox Biol.* – 2019. – № 20. – С. 247–260. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.09.025>
2. Pancreatic Beta Cell Death : Novel Potential Mechanisms in Diabetes Therapy / J. Rojas, V. Bermudez, J. Palmar et al. // *J. of Diabetes Res.* – 2018. – Vol. 2018. – P. 1–19. <https://doi.org/10.1155/2018/9601801>
3. Burn-induced Oxidative Stress and Serum Glutathione Depletion; a Cross Sectional Study / A. Beiraghi-Toosi, R. Askarian, F. Sadrabadi Haghghi et al. // *Emergency.* – 2018. – Vol. 6 (1).
4. Glutathione metabolism in type 2 diabetes and its relationship with microvascular complications and glycemia / F. K. Lutchmansingh, J. W. Hsu, F. I. Bennett et al. // *PLOS ONE.* – 2018. – Vol. 13 (6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198626>
5. Kabil, O. H₂S and its role in redox signaling / O. Kabil, N. Motl, R. Banerjee // *Biochim. Biophys. Acta.* – 2014. – № 1844. – С. 1355–1366. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2014.01.002>
6. Gerush, I. V. Hydrogen sulfide and mitochondria / I. V. Gerush, Y. O. Ferenchuk // *Biopolymers and Cell.* – 2019. – № 35. – С. 3–15. <https://doi.org/10.7124/bc.000998>
7. Espino, J. Role of melatonin on diabetes-related metabolic disorders / J. Espino, J. Pariente, A. Rodríguez // *World J. Diabetes.* – 2011. – № 2. – С. 82–91. <https://doi.org/10.4239/wjd.v2.i6.82>
8. Effects of Melatonin on Glucose Homeostasis, Antioxidant Ability and Adipokine Secretion in ICR Mice with NA/STZ-Induced Hyperglycemia / C. C. Lo, S. H. Lin, J. S. Chang, Y. W. Chien // *Nutrients.* – 2017. – Vol. 9 (11). – P. 1187. <https://doi.org/10.3390/nu9111187>
9. Treatment of alloxan-induced diabetic rats with metformin or glitazones is associated with amelioration of hyperglycaemia and neuroprotection / O. Akinola, M. Gabriel, A. Suleiman, F. Olorunsogbon // *The Open Diabetes J.* – 2012. – № 5. – С. 8–12. <https://doi.org/10.2174/1876524601205010008>
10. Beutler, E. *Red cell metabolism a manual of biochemical methods* / E. Beutler. – Orlando : Grune & Stratton, 1990. – 134 с.
11. Habig, W. H. The identity of glutathione S-transferase B with ligandin, a major binding protein of liver / W. H. Habig, M. J. Pabs, G. Fleischner // *Proceedings of the National Academy of Sci.* – 1974. – № 71 (10). – С. 3879–3882. <https://doi.org/10.1073/pnas.71.10.3879>
12. Власова, С. Н. Активность глутатионзависимых ферментов эритроцитов при хронических заболеваниях печени у детей / С. Н. Власова, Е. И. Шабунина, И. А. Персегина. // *Лаб. дело.* – 1990. – № 8. – С. 19–22.
13. Геруш, І. В. Стан глутатионової системи крові за умов експериментального виразкового ураження гастродуоденальної зони та дії настойки ехінацеї пурпурової / І. В. Геруш, І. Ф. Мещишен. // *Вісник проблем біол. та медицини.* – 1998. – № 7. – С. 10–15.
14. Beutler, E. Effect of Flavin Compounds on Glutathione Reductase Activity : In vivo and in vitro Studies / E. Beutler // *The J. of Community Informatics.* – 1969. – № 48. – С. 1957–1966. <https://doi.org/10.1172/jci106162>
15. Kornberg, A. *Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase* / A. Kornberg, B. L. Horecker. – New York : Academic Press, 1955. – 323 с. – (Methods in Enzymology).
16. Мещишен, І. Ф. Метод кількісного визначення HS-груп у крові / І. Ф. Мещишен, Н. П. Григор'єва // *Буковинський мед. вісник.* – 2002. – № 6. – С. 190–192.
17. Dombkowski, R. A. Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout / R. A. Dombkowski, M. J. Russell, K. R. Olson // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* – 2004. – № 286. – С. 678–685. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00419.2003>
18. On the Effects of Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide on Red Blood Cell Deformability / L. Diederich, T. Suvorava, R. Sansone et al. // *Front. Physiol.* – 2018. – № 9. – С. 332. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00332>
19. Jain, S. Hydrogen sulfide upregulates glutamate-cysteine ligase catalytic subunit, glutamatecysteine ligase modifier subunit, and glutathione and inhibits interleukin-1beta secretion in monocytes exposed to high glucose levels / S. Jain, L. Huning, D. Micinski // *Metabolic Syndrome and Related Disorders.* – 2014. – № 12. – С. 299–302. <https://doi.org/10.1089/met.2014.0022>
20. Xie, Z. Hydrogen sulfide and cellular redox homeostasis / Z. Xie, Y. Liu, J. Bian // *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* – 2016. – Vol. 2016. – P. 1–12. <https://doi.org/10.1155/2016/6043038>
21. Gorgun, F. M. Effects of melatonin on plasma S nitrosoglutathione and glutathione in streptozotocin-treated rats / F. M. Gorgun, E. Kokoglu, M. K. Gumustas // *J. Toxicol. Environ. Health A.* – 2004. – № 67. – P. 979–986. <https://doi.org/10.1080/15287390490447278>
22. Bile acids regulate cysteine catabolism and glutathione regeneration to modulate hepatic sensitivity to oxidative injury / Y. Wang, J. Li, D. Matye et al. // *JCI Insight.* – 2018. – Vol. 3 (8). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99676>

REFERENCES

1. Yuan, T., Yang, T., Chen, H., Fu, D., Hu, Y., Wang, J., ... Xie, X. (2019). New insights into oxidative stress and inflammation during diabetes mellitus-accelerated atherosclerosis. *Redox Biology*, 20, 247–260. <https://doi.org/10.1016/j.redox.2018.09.025>
2. Rojas, J., Bermudez, V., Palmar, J., Martínez, M. S., Olivar, L. C., Nava, M., ... Velasco, M. (2018). Pancreatic Beta Cell Death: Novel Potential Mechanisms in Diabetes Therapy. *Journal of Diabetes Research*, 2018, 1–19. <https://doi.org/10.1155/2018/9601801>
3. Beiraghi-Toosi, A., Askarian, R., Haghghi, F. S., Safarian, M., Kalantari, F., & Hashemy, S. I. (2018). Burn-induced Oxidative Stress and Serum Glutathione Depletion; a Cross Sectional Study. *Emergency*, 6 (1), e54.
4. Lutchmansingh, F. K., Hsu, J. W., Bennett, F. I., Badaloo, A. V., McFarlane-Anderson, N., & Gordon-Strachan, G. M. (2018). Glutathione metabolism in type 2 diabetes and its relationship with microvascular complications and glycemia. *PLOS ONE* 13 (6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0198626>
5. Kabil, O., Motl, N., & Banerjee, R. (2014). H₂S and its role in redox signaling. *Biochim Biophys Acta*, 1844 (8), 1355–1366. <https://doi.org/10.1016/j.bbapap.2014.01.002>
6. Herush, I. V., & Ferenchuk, Ye. O. (2019). Hydrogen sulfide and mitochondria. *Biopolymers and Cell*, 35 (1), 3–15. <https://doi.org/10.7124/bc.000998>
7. Espino, J., Pariente, J. A., & Rodríguez, A. B. (2011). Role of melatonin on diabetes-related metabolic disorders. *World J. Diabetes*, 2 (6), 82–91. <https://doi.org/10.4239/wjd.v2.i6.82>
8. Lo, C. C., Lin, S. H., Chang, J. S., & Chien, Y. W. (2017). Effects of Melatonin on Glucose Homeostasis, Antioxidant Ability, and Adipokine Secretion in ICR Mice with NA/STZ-Induced Hyperglycemia. *Nutrients*, 9, 1187. <https://doi.org/10.3390/nu9111187>
9. Akinola, O., Gabriel, M., Suleiman, A. A., & Olorunsogbon, F. (2012). Treatment of alloxan-induced diabetic rats with metformin or glitazones is associated with amelioration of hyperglycaemia and neuroprotection. *The Open Diabetes Journal*, 5, 8–12. <https://doi.org/10.2174/1876524601205010008>
10. Beutler, E. (1990). *Red cell metabolism a manual of biochemical methods*. Orlando: Grune & Stratton, 134.
11. Habig, W. H., Pabs, M. J., & Fleischner, G. (1974). The identity of glutathione S-transferase B with ligandin, a major binding protein of liver. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 71 (10), 3879–3882. <https://doi.org/10.1073/pnas.71.10.3879>
12. Vlasova, S. N., Shabunina, E. I., & Perslegina, I. A. (1990). *Lab. Delo*, 8, 19–22.
13. Herush, I. V., & Meshchyshe, I. F. (1998). *Visnyk problem biol. ta medytyny*, 7, 10–15.
14. Beutler, E. (1969). Effect of flavin compounds on glutathione reductase activity: in vivo and in vitro studies. *Journal of Clinical Investigation*, 48 (10), 1957–1966. <https://doi.org/10.1172/jci106162>
15. Kornberg, A., & Horecker, B. L. (1955). *Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase*. New York : Academic Press.
16. Meshchyshe, I. F., & Hryhorieva, N. P. (2002). *Bukovynskyi medychnyi visnyk*, 6 (2), 190–192.

17. Dombkowski, R. A., Russell, M. J., & Olson, K. R. (2004). Hydrogen sulfide as an endogenous regulator of vascular smooth muscle tone in trout. *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.*, 286, 678–685. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00419.2003>
18. Diederich, L., Suvorava, T., Sansone, R., Keller, T. C. S., Barbarino, F., Sutton, T. R., ... Cortese-Krott, M. M. (2018). On the Effects of Reactive Oxygen Species and Nitric Oxide on Red Blood Cell Deformability. *Frontiers in Physiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00332>
19. Jain, S. K., Huning, L., & Micinski, D. (2014). Hydrogen Sulfide Upregulates Glutamate-Cysteine Ligase Catalytic Subunit, Glutamate-Cysteine Ligase Modifier Subunit, and Glutathione and Inhibits Interleukin-1 β Secretion in Monocytes Exposed to High Glucose Levels. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 12 (5), 299–302. <https://doi.org/10.1089/met.2014.0022>
20. Xie, Z.-Z., Liu, Y., & Bian, J.-S. (2016). Hydrogen Sulfide and Cellular Redox Homeostasis. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, 1–12. <https://doi.org/10.1155/2016/6043038>
21. Murat Görgün, F., Kökoğlu, E., Gümü ştaş, M. K., Altuğ, T., Cansever, Ş., & Kavunoğlu, G. (2004). Effects of Melatonin on Plasma S-Nitrosoglutathione and Glutathione in Streptozotocin-Treated Rats. *Journal of Toxicology and Environmental Health, Part A*, 67 (13), 979–986. <https://doi.org/10.1080/15287390490447278>
22. Wang, Y., Li, J., Matye, D., Zhang, Y., Dennis, K., Ding, W.-X., & Li, T. (2018). Bile acids regulate cysteine catabolism and glutathione regeneration to modulate hepatic sensitivity to oxidative injury. *JCI Insight*, 3(8). <https://doi.org/10.1172/jci.insight.99676>

Відомості про авторів:

Лугинич Н. М., аспірант кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет». E-mail: nlevytska@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5524-5940>

Геруш І. В., канд. мед. наук, доцент кафедри біоорганічної і біологічної хімії та клінічної біохімії, проректор з науково-педагогічної роботи, Вищий державний навчальний заклад України «Буковинський державний медичний університет».

E-mail: gerush.igor@bsmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2177-5158>

Information about authors:

Luhinich N, PhD-student of the Department of Bioorganic and Biological Chemistry and Clinical Biochemistry, Bukovinian State Medical University, Chernivtsi, Ukraine. E-mail: nlevytska@ukr.net. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5524-5940>

Gerush I., Candidate of Medical Sciences, Associate professor of the Department of Bioorganic and Biological Chemistry and Clinical Biochemistry, Vice rector of scientific and pedagogical work, Bukovinian State Medical University. E-mail: gerush.igor@bsmu.edu.ua.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2177-5158>

Сведения об авторах:

Лугинич Н. М., аспирант кафедры биорганической и биологической химии и клинической биохимии, Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет». E-mail: nlevytska@ukr.net.

ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5524-5940>

Геруш И. В., канд. мед. наук, доцент кафедры биорганической и биологической химии и клинической биохимии, проректор по научно-педагогической работе, Высшее государственное учебное заведение Украины «Буковинский государственный медицинский университет». E-mail: gerush.igor@bsmu.edu.ua. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2177-5158>

Надійшла до редакції 12.06.2019 р.