

*І.І.Заморський*

## УЧАСТЬ ПІНЕАЛЬНОЇ ЗАЛОЗИ В МЕХАНІЗМАХ НЕГАЙНОЇ АДАПТАЦІЇ ДО ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ

Кафедра фармакології (зав. – проф. І.І.Заморський),  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** У роботі проаналізовані результати 10-літніх власних досліджень, які довели участь пінеальної залози та її гормонів індольної (мелатонін) та пептидної (у складі препарату епіталамін) природи в

регуляції механізмів негайної адаптації організму до гострої гіпобаричної гіпоксії.

**Ключові слова:** пінеальна залоза, гостра гіпобарична гіпоксія, мелатонін, епіталамін, фотоперіод.

**Вступ.** Живі організми можуть існувати в мінливих умовах зовнішнього середовища лише завдяки наявності уроджених програм адаптації до ритмічних змін довкілля та механізмів корекції цих програм із зовнішньою періодикою [22]. Роль корегуючого фактора у хроноперіодичній системі організму виконує фотоперіод, або довжина добової освітленості. У фотоперіодичній системі головного мозку [9] довжина фотоперіоду перетворюється у зміну циркулюючого рівня основного пінеального гормону – мелатоніну. При цьому мелатонін синхронізує ритми периферичних тканин, здійснює антистресовий і антиок-

сидантний захист організму, модулює активність нейромедіаторних систем головного мозку та всієї нейроендокринної системи. Це забезпечує пристосування організму до небезпечних впливів зовнішнього середовища, зокрема в зимовий період року. Можна припустити, що фотоперіодичні компоненти адаптації можуть використовуватися для пристосування до дії неперіодичних небезпечних впливів, в тому числі під час гострої гіпоксії.

**Мета дослідження.** Встановити участь пінеальної залози (шишкоподібного тіла) в негайній адаптації лабораторних щурів до гострої гіпоксії.

**Матеріал і методи.** Досліди проведені на статевонезрілих самцях безпородних білих щурів, які досягали на момент евтаназії ювенільного віку. У дослід брали лише середньостійких до гіпоксії тварин. Стієкість щурів до гострої гіпобаричної гіпоксії визначали за тиждень до початку моделювання фотоперіодичних змін. Зміни активності пінеальної залози тварин моделювали протягом 1 тижня за допомогою трьох режимів освітлення: звичайного освітлення, постійного освітлення (стан “фізіологічної” пінеалектомії) і постійної темряви – стан підвищення функціональної активності пінеальної залози [17]. Після цього тварин піддавали впливу гострої гіпоксичної гіпобаричної гіпоксії, що еквівалентна висоті 12000 метрів. На цій висоті тварини знаходилися до моменту другого агонального вдиху, після чого здійснювали їх спуск на попередню нульову висоту. Евтаназію тварин виконували через 30 хв після припинення дії гіпоксії [6]. Стан термінової адаптації тварин до гострої гіпоксії оцінювали за такими показниками: 1) виживання тварин за гострої гіпоксії критичного рівня; 2) співвідношенням вмісту циклічних нуклеотидів, яке характеризує чутливість тканин до гіпоксії; 3) активністю  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази і 5'-нуклеотидази – маркерних ферментів плазматичних мембран, які першочергово піддаються вільнорадикальній атаці за гіпоксії [21]; 4) станом прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, порушення якої вважають одною з головних причин смерті клітин за гіпоксії; 5) плазмовими рівнями кортикостерону і пролактину. Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою пакету програм “Statistica 5.0”.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Після гострої гіпоксії в корі головного мозку співвідношення вмісту циклічних нуклеотидів збільшувалося за звичайного освітлення і залишалося високим за постійного світла (за рахунок зростання внутрішньоклітинного пулу цАМФ). За тривалої темряви співвідношення залишалося низьким за рахунок зростання пулу цГМФ [21]. Оскільки співвідношення між циклічними нуклеотидами свідчить про чутливість клітин до гіпоксії, то, відповідно, постійне освітлення збільшує чутливість нейронів до гіпоксії, а постійна темрява зменшує її [7].

Такий висновок підтвердився результатами інших досліджень. Так, найменша активність ключового ферменту нейронів ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази) зареєстрована після гіпоксії за умов постійного світла [4]. Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів збільшувався після гіпоксії за звичайного освітлення та за постійного світла, а за сталої темряви вміст цих продуктів суттєво не змінювався [1]. Зокрема, вміст вторинного продукту ліпідної пероксидації, що реагує з тіобарбітуровою кислотою – малонового альдегіду, після гіпоксії збільшувався за звичайних умов освітлення і за постійної темряви, залишаючись найбільшим за постійного світла, а найменшим – за

постійної темряви. Активність основного ферменту антиоксидантного захисту нейронів – глутатіонпероксидази – знижувалась після гіпоксії за звичайного освітлення та за постійної темряви, залишаючись найнижчою за постійного світла. Активність іншого детоксикаційного антиоксидантного ферменту – каталази – істотно знижувалась теж за постійного світла. Все це супроводжувалося вірогідним виснаженням запасів ендогенного антиоксиданту відновленого глутатіону саме за умов постійного світла [6]. Отже, гостра гіпоксія на фоні постійного освітлення істотно посилювала вільнорадикальне окиснення ліпідів, а постійна темрява частково компенсувала такі порушення прооксидантно-антиоксидантної рівноваги.

Водночас вміст продуктів білкової пероксидації збільшувався після гіпоксії за звичайних умов освітлення і залишався таким же високим як у контрольних тварин за постійного світла і постійної темряви [12]. У плазмі крові після гіпоксії за постійного світла спостерігалось значне зростання рівня кортикостерону при найнижчому рівні цього гормону в контрольних тварин, що вказує на посилення активності стрес-реалізуючих систем і, відповідно, пошкоджувального впливу гіпоксії. Водночас реєструвалися низькі рівні пролактину саме за умов постійного світла, що вказує на послаблення активності стреслімітуючих систем [5].

Таким чином, у разі постійного освітлення протягом тижня чутливість організму лабораторних щурів до гострої гіпоксії підвищувалась, а за постійної протягом тижня темряви підвищувалась стійкість до гіпоксії. Отримані результати можна пояснити участю пінеальної залози в механізмах адаптації до гострої гіпоксії. Шишкоподібне тіло, як “нейроендокринний трансдуктор” перетворює закодовану в нервових імпульсах тривалість фотоперіоду у зміну рівня циркулюючого мелатоніну. Останній не тільки синхронізує ритми периферичних тканин, але й є вираженим ендогенним антиоксидантом [24]. При зменшенні рівня циркулюючого мелатоніну, що відбувається за умов збільшення тривалості освітлення, активується вільнорадикальне окиснення макромолекул [19]. Скорочення фотоперіоду сприяє синтезу мелатоніну в шишкоподібному тілі, який перехоплює вільні радикали, у першу чергу супероксид-аніон, а також найбільш небезпечний гідроксильний радикал, збільшує синтез і активність антиоксидантних ферментів та зменшує активність ферментних систем, що генерують вільні радикали. Така дія пінеального гормону сприятиме адаптації до гіпоксії.

Для перевірки припущення про участь шишкоподібного тіла в адаптації до гіпоксії досліджена функціональна активність пінеалоцитів за гострої гіпоксії. Як маркери функціональної активності пінеалоцитів використовували вміст серотоніну, що є попередником у синтезі мелатоніну, та вміст циклічних нуклеотидів [11]. Відомо, що

вміст циклічних нуклеотидів у пінеальних клітинах підвищується тільки при посиленні синтезу гормонів, причому не тільки індолюної, але й пептидної природи [9].

Гостра гіпоксія викликала збільшення функціональної активності пінеалоцитів [8]. При цьому проведено порівняння ролі адренергічної і неадренергічної регуляції у функціональній активації пінеалоцитів за гіпоксії. Так, антиадренергічні речовини без дії гострої гіпоксії, як і очікувалося згідно даних літератури, зменшували функціональну активність пінеалоцитів. Однак, антиадренергічні речовини на фоні гострої гіпоксії сприяли збільшенню функціональної активності пінеальних клітин. Такі результати вказують на роль малодослідженої неадренергічної регуляції у функціональній активації шишкоподібного тіла за гострої гіпоксії. Таким чином, отримані дані підвищення гормон-синтетичної функції пінеалоцитів підтверджують участь шишкоподібного тіла в реакції організму на гостру гіпоксію.

З метою доведення ролі шишкоподібного тіла не тільки в реакції на гіпоксію, але в антигіпоксичному захисті організму були проведені серії експериментів з введенням пінеальних гормонів. Гормони вводили внутрішньоочеревинно за 30 хвилин до моделювання гострої гіпоксії. Виявлено, що мелатонін збільшував показники виживання тварин за гіпоксії критичного рівня. Отже, мелатонін володіє антигіпоксичними властивостями [2].

Одночасно у передньому мозку мелатонін попереджав інактивацію  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази та підвищував активність 5'-нуклеотидази, що синтезує ендogenous антигіпоксичний аденозин [27,26]. У гіпокампі і габенулярному комплексі мелатонін запобігав зростанню рівня цГМФ, яке спостерігали за гострої гіпоксії [7]. Згідно даних А. Верма та співавт. [25] для габенулярного комплексу, який філогенетично пов'язаний з шишкоподібним тілом, єдиною причиною зміни рівня цГМФ вважають зрушення активності ферменту гемоксигенази, що синтезує газоподібний нейромедіатор монооксид вуглецю. Отже, мелатонін блокує синтез монооксиду вуглецю за гострої гіпоксії.

У цілому передньому мозку мелатонін запобігав інтенсифікації ліпідної пероксидації та підвищував активність антиоксидантних ферментів, зокрема глутатіонового циклу [3,13]. Водночас інтенсивність білкової пероксидації у корі великих півкуль зменшувалася тільки за звичайного освітлення, а при порушенні фотоперіодичності, тобто за постійних світла і темряви, інтенсивність залишалася високою. При цьому за темряви зареєстровано навіть збільшення вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків [18]. Це, на наш погляд, можна пояснити модуляторним впливом мелатоніну на активність серотонінергічної системи головного мозку та рівнем серотоніну [10], оскільки серотонін, за даними Daniels W.M. et al., вважають головним захисником білків нейронів [23].

Дослідження рівнів гормонів стресу [16] підтвердило модуляторні властивості мелатоніну і залежність його дії від характеру освітленості: рівень кортикостерону підвищувався за звичайного освітлення і постійної темряви, однак знижувався за постійного освітлення, тобто тоді, коли спостерігали найвищу активність систем реалізації стресу. Одночасно рівень пролактину, що обмежує прояви стресу, підвищувався саме за умов постійного світла. Таким чином, мелатонін є тим гормоном організму, що зменшує пошкодження клітин за гострої гіпоксії залежно від тривалості фотоперіоду.

Порівняння антиоксидантних впливів мелатоніну і пептидного препарату з пінеального комплексу – епіталаміну – за гострої гіпоксії довело більшу ефективність дії епіталаміну. Після введення епіталаміну вміст продуктів ліпідної пероксидації, зокрема малонового альдегіду, більш помітно зменшувався, особливо в гіпокампі. При цьому вміст продуктів білкової пероксидації не тільки не зростає, на відміну від дії мелатоніну, а зменшувався [15]. Водночас, епіталамін так само, як й мелатонін протидіяв пригніченню активності  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -АТФ-ази та сприяв активації 5'-нуклеотидази в передньому мозку шурів [14].

У цілому, отримані дані дозволили сформулювати цілісну концепцію участі фотоперіоду за дії гормонів шишкоподібного тіла в негайній адаптації організму до гострої гіпоксії [9,20].

#### Висновок

Пінеальна залоза займає одне з важливих місць у всій системі антигіпоксичного захисту організму, здійснює його залежно від тривалості фотоперіоду за дії власних гормонів індолюної (мелатонін) і пептидної (у складі препарату епіталаміну) природи.

**Перспективи подальших досліджень.** Необхідні подальші дослідження місця і ролі окремих гормонів пінеальної залози, а також інших структур фотоперіодичної системи головного мозку [9] в регуляції адаптації організму до різноманітних стресових впливів.

#### Література

1. Заморський І.І. Інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів за різного освітлення // Бук. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 108–112.
2. Заморський І.І. Вплив мелатоніну та різного фотоперіоду на виживання шурів за гострої гіпоксії // Одеський мед. журн. – 1998. – № 6 (50). – С. 23–25.
3. Заморський І.І. Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів у дискретних структурах переднього мозку шурів при введенні мелатоніну і епіталаміну на фоні гострої гіпоксії // Мед. хімія. – 2003. – Т. 5, № 1. – С. 28–31.
4. Заморський І.І. Вплив мелатоніну за гострої гіпоксії на активність  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ -аденозинтрифосфатази в передньому мозку шурів на фоні різної довжини фотоперіоду // Укр. мед. альманах. – 2003. – Т. 6, № 1. – С. 27–29.

5. Заморський І.І. Рівень глюкокортикоїдів і пролактину в плазмі крові щурів за дії гострої гіпоксії на тлі зміненої довжини фотоперіоду // Бук. мед. вісник. – 2003. – Т. 7, № 1–2. – С. 45–47.
6. Заморський І.І., Мещишен І.Ф., Пішак В.П. Фотоперіодичні зміни системи глутатіону мозку за гострої гіпоксії // Укр. біохім. журн. – 1998. – Т. 70, № 6. – С. 69–75.
7. Заморський І.І., Пішак В.П. Влияние мелатонина на содержание циклических нуклеотидов и интенсивность ПОЛ в гиппокампе и габенуле головного мозга крыс при острой гипоксии // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 2000. – Т. 130, № 8. – С. 168–171.
8. Заморський І.І., Пішак В.П. Роль неадренергической регуляции в реакции шишковидного тела крыс на острую гипоксию и введение эпیتаламина // Вопр. мед. химии. – 2000. – Т. 46, вып. 1. – С. 28–35.
9. Заморський І.І., Пішак В.П. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, №4. – С. 37–53.
10. Заморський І.І., Пішак В.П. Вплив мелатоніну та епіталаміну на вміст серотоніну в структурах переднього мозку щурів за гострої гіпобаричної гіпоксії // Експерим. та клін. фізіологія і біохімія. – 1999. – № 1. – С. 11–15.
11. Заморський І.І., Пішак В.П. Вплив епіталаміну за гострої гіпоксії на вміст циклічних нуклеотидів і серотоніну в шишкоподібному тілі щурів // Медичні перспективи. – 1999. – Т. 4, № 1. – С. 19–21.
12. Заморський І.І., Пішак В.П. Стан пероксидного окиснення білків у корі великих півкуль та гіпокампі головного мозку щурів за дії гострої гіпоксії та різної довжини фотоперіоду // Бук. мед. вісник. – 2000. – Т. 4, № 1. – С. 174–179.
13. Заморський І.І., Пішак В.П., Мещишен І.Ф. Вплив мелатоніну на фотоперіодичні зміни системи глутатіону мозку за гострої гіпоксії // Фізіол. журн. – 1999. – Т. 45, № 4. – С. 69–76.
14. Заморський І.І., Пішак В.П., Мещишен І.Ф. Вплив мелатоніну та епіталаміну на активність маркерних ферментів плазматичних мембран клітин переднього мозку щурів за умов гострої гіпоксії // Укр. біохім. журн. – 1999. – Т. 71, № 6. – С. 33–36.
15. Заморський І.І., Пішак В.П., Мещишен І.Ф. Вплив епіталаміну на інтенсивність окиснювальної модифікації білків плазми крові щурів за гострої гіпоксії та різної довжини фотоперіоду // Ліки. – 1999. – № 5–6. – С. 83–86.
16. Заморський І.І., Пішак В.П., Ходоровський Г.І. Вплив мелатоніну на рівень кортикостерону і пролактину в плазмі крові щурів за різної довжини фотоперіоду та гострої гіпоксії // Ендокринологія. – 2000. – Т. 5, № 1. – С. 22–28.
17. Заморський І.І., Пішак В.П., Ходоровський Г.І., Сопова І.Ю. Спосіб та пристрій для моделювання біоритмологічних змін // Пат. № 49375А Україна (UA), МПК 7 G09B23/28. – № 2001117996; Заявл. 22.11.2001; Опубл. 16.09.2002. Бюл. № 9, 2002. – 3 с., іл.
18. Заморський І.І., Сопова І.Ю., Філіпчук Н.Д. Особливості антиоксидантної дії мелатоніну в передньому мозку щурів за гострої гіпоксії // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, № 3–4. – С. 155–158.
19. Мещишен І.Ф., Пішак В.П., Заморський І.І. Мелатонін: обмін та механізм дії // Бук. мед. вісник. – 2001. – Т. 5, № 2. – С. 3–15.
20. Пішак В.П., Заморський І.І. Влияние пинеальных гормонов на чувствительность организма к острой гипоксии: Научные труды I Съезда физиологов СНГ «Физиология и здоровье человека». – М.: Медицина-Здоровье, 2005. – Т. 2. – С. 227.
21. Пішак В.П., Заморський І.І. Вплив гострої гіпобаричної гіпоксії на вміст циклічних нуклеотидів в окремих структурах переднього мозку щурів // Медична хімія. – 2000. – Т. 2, № 1. – С. 25–28.
22. Пішак В.П., Заморський І.І., Ходоровський Г.І. Фотоперіод — основний часовий інтегратор фізіологічних систем // Інтегративна антропологія. – 2004. – № 2 (4). – С. 74–79.
23. Daniels W. M. U., van Rensburg S. J., van Zyl J.M. et al. Free radical scavenging effects of melatonin and serotonin: possible mechanism // NeuroReport. – 1996. – Vol. 7, N 10. – P. 1593–1596.
24. Reiter R. J. Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation // Front. Neuroendocrinol. – 1995. – Vol. 16, N 4. – P. 383–415.
25. Verma A., Hirsch D.J., Glatt C.E. Carbon monoxide: A putative neural messenger // Science. – 1993. – Vol. 259. – P. 381–384.
26. Zamorsky I. The effect of melatonin on the activity of the brain 5'-nucleotidase in case of acute hypoxia // Pathophysiology. – 1998. – Vol. 5, suppl. 1. – P. 270.
27. Zamorskii I.I., Pishak V.P. Effect of melatonin on the intensity of adenosine production in the rat forebrain under conditions of acute hypoxia and varied photoperiodicity // Neurophysiology. – 2003. – Vol. 35, N 1. – P. 44–47.

**PARTICIPATION OF THE PINEAL GLAND IN THE MECHANISMS  
OF IMMEDIATE ADAPTATION TO ACUTE HYPOXIA**

*I.I.Zamorskyi*

**Abstract.** The research analyzes the results of 10-year own studies that have proved a participation of pineal gland and its hormones of indole (melatonin) and peptide (in the ingredients of the preparation epithalamin) nature in the regulation of mechanisms of immediate adaptation of organism to acute hypobaric hypoxia.

**Key words:** pineal gland, acute hypobaric hypoxia, melatonin, epithalamin, photoperiod.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.42-46

Надійшла до редакції 14.06.2006 року