

Zakharchuk A.I., Kadelnik L.A.

MELATONIN AND GERONTOLOGY ASPECTS SEASONAL PATTERN OF CIRCADIAN RHYTHMS OF NON-SPECIFIC IMMUNITY

Bukovinian State Medical University, Department of Medical Biology, Genetics and pharmaceutical botany, Chernivtsi, Ukraine

Abstract. Complex investigations epiphysectomy impact on the dynamics of circadian and seasonal rhythms of the non-specific immune parameters of adaptation and identification of the influence of the pineal gland on ritmostaz indicators of natural non-specific immunity in aging.

Key words: melatonin, the pineal gland, nonspecific immunity, biological rhythms, aging.

Захарчук А.И., Кадельник Л.А., e-mail: zai_cv@mail.ru

МЕЛАТОНИН И GERONTOLOGICHESKIE ASPEKTY SEZONNOY STRUKTURY CIRKADIANNYKH RITMOV NESPECIFICHESKOGO IMMUNITETA

Буковинский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии, генетики и фармацевтической ботаники, г. Черновцы, Украина

Аннотация. Проведены комплексные исследования влияния эпифизэктомии на динамику циркадианных и сезонных ритмов показателей неспецифической иммунологической адаптации организма и выявление характера влияния шишковидной железы на ритмостаз показателей естественного неспецифического иммунитета при старении организма.

Ключевые слова: мелатонин, шишковидная железа, неспецифический иммунитет, биологические ритмы, старение.

Содержание. У человека и млекопитающих шишковидная железа (ШЗ) (эпифиз мозга) играет важную роль в синхронизации циркадианной эндокринной активности. Известна роль ШЗ в нейроэндокринной регуляции функций организма [2] и непосредственное участие в развитии общего адаптационного синдрома [1]. Пинеальная железа явля-

ется одним из главных осцилляторов регуляции хронобиологических процессов организма [3].

В процессе старения циркадианные и сезонные колебания показателей жизнедеятельности организма постепенно угасают [4], снижается продукция и секреция эпифизом гормона мелатонина, уменьшаются суточные колебания уровня мелатонина в плазме крови [9],

что приводит к развитию различных патологических состояний вследствие повышения реактивности симпатoadrenalовой, гипофизарно-адrenalовой и сердечно-сосудистой систем. Восстановление концентрации мелатонина повышает устойчивость сердечно-сосудистой и других систем организма к воздействию стрессорных факторов [5, 10].

Описано положительное влияние гормона мелатонина на нейроэндокринную регуляцию и его антиоксидантное действие [8]. Мелатонин снижает активность гипоталамо-гипофизарной и симпатoadrenalовой систем, уменьшает начальную стадию развития стресса - стадию тревоги или беспокойства, тем самым предотвращая развитие общего адаптационного синдрома. Исследования последних лет указывают на роль ШЗ, как составляющей центральных биологических часов, при старении [7], а введение мелатонина в фармакологических дозах может предупредить развитие симптомов старения [6]. Доказано стимулирующее влияние мелатонина на иммуноструктурный гомеостаз [9]. Изучены сезонные колебания некоторых показателей неспецифического иммунитета [3].

Наши исследования проведены на 160 белых лабораторных крысах-самцах двух возрастных групп: половозрелых (взрослых) - в возрасте 12-15 мес. массой 140-180 г и старых - в возрасте 24 мес. и старше массой 200 г и более. Крысы содержались в виварии при постоянной температуре и искусственном освещении. Световой режим был соответственно: 12 ч свет - 12 ч темнота. В эксперименте также использовали псевдооперированных крыс, которые наряду с интактными, составили контрольную группу эпифизэктомированным животным на 15-20 сутки после удаления ШЗ.

С целью изучения циркадианных ритмов показателей неспецифического иммунитета организма опыты проводились на взрослых и старых крысах-самцах. Светлый период суток продолжался с 08.00 часов утра до 20.00 вечера, а темновой - с 20.00 ч вечера до 06.00 часов утра. Кровь забирали через 6-часовые интервалы времени: соответственно в 09.00, 15.00, 21.00 и 03.00 час. Для изучения сезонного ритма опыты проводили в течение двух лет весной (апрель, май), летом (июль, август), осенью (октябрь, ноябрь) и зимой (январь, февраль).

Экспериментально изучали показатели неспецифического иммунитета: активность сывороточного комплемента, концентрацию сывороточного лизоцима, общее количество лейкоцитов, НСТ-тест, миелопероксидазную активность нейтрофилов, уровень гликогена, фагоцитарную активность и фагоцитарный индекс полиморфноядерных лейкоцитов.

Результаты исследований указывают на наличие ритмики системы комплемента и снижение его уровня вследствие эпифизектомии. Циркадианный ритм активности сывороточного комплемента зависит не только от возраста и наличия ШЗ, но и от времени года, особенно весной и летом. Содержание сывороточного лизоцима у взрослых крыс после пинеалэктомии уменьшалось, а в старых крыс наблюдалось нивелирование циркадианного ритма. Сезонный ритм вследствие удаления ШЗ изменялся: в старых крыс минифаза смещалась на осень. Введение мелатонина сопровождалось ростом содержания лизоцима в контрольных группах взрослых и старых крыс, а в эпифизэктомированных взрослых животных - уменьшением уровня показателя.

Следует указать на существенную роль лизоцима, содержание которого возрастало при старении, что является компенсаторным механизмом, направленным на активацию ферментативной активности фагоцитов, и прежде всего лизосомальных ферментов, в частности - муромидазы, разрушающей стенки бактерий.

Вследствие пинеалэктомии наблюдалась лейкопения, как у взрослых, так и у старых крыс. Уменьшалась фазность циркадианного ритма, смещались акрофаза и минифаза. Показатель количества лейкоцитов не являлся информативным относительно действия мелатонина и измененного освещения, однако его динамика и ритмостаз изменялись.

НСТ-тест оставался существенно не измененным при нахождении животных в условиях длительной темноты. При данных условиях не наблюдалось влияния мелатонина. Данный показатель характеризует активацию метаболизма нейтрофилов и, прежде всего, функцию гексозомонофосфатного шунта и связанный с ним синтез свободных радикалов, необходимых для успешного осуществления фагоцитоза. В наших опытах имела место тенденция к изменению этого показателя с возрастом и наблюдались нарушения циркадианной ритмики.

Циркадианные ритмы содержания гликогена в нейтрофилах у половозрелых крыс после эпифизэктомии не имели существенных различий, а в старых - достоверно снижались и сглаживались амплитуды акрофазы и батифазы. Идентичные изменения регистрировались у животных с удаленной ШЗ. Введение мелатонина сопровождалось ростом содержания гликогена в пинеалэктомированных взрослых и старых крыс. Низкое содержание гликогена у подопытных животных свидетельствует о недостаточной

энергообеспеченности нейтрофилов, как основной цепи в функционировании системы неспецифической иммунологической адаптации организма, указывает на возможные отклонения в работе системы неспецифической защиты. Эти данные достаточно четко характеризуют процессы старения организма.

Миелопероксидазная активность нейтрофилов периферической крови обеспечивает их бактерицидные свойства и разрушения пероксида водорода. Циркадианный ритм активности миелопероксидазы характеризовался минифазой в утреннее время во всех трех группах старых крыс. Низкая активность миелопероксидазы нормализовалась под влиянием мелатонина в условиях обычного фотопериода, длительной темноты и при постоянном освещении.

Полученные результаты экспериментальных исследований указывают, что в результате пинеалэктомии изменяются показатели содержания гликогена, уровня НСТ-теста и миелопероксидазной активности, что является прямым свидетельством изменения в этих условиях фагоцитарной активности сегментоядерных нейтрофильных лейкоцитов. Фагоцитарная активность у старых животных достоверно снижалась, а удаление ШЗ приводило к нарушению фазности суточной кривой, уровни показателей достоверно снижались во все временные промежутки суток. Введение мелатонина нормализовало сниженные показатели фагоцитарной активности, как у взрослых, так и у старых крыс, а при наличии железы - гормон не влиял на этот показатель при обычном фотопериоде. При угнетении ШЗ тела длительным освещением введение мелатонина стимулировало активность фагоцитоза как у взрослых, так и у старых контрольных животных. Такая же направленность изменений наблюдалась и в обеих группах эпифизэктомированных крыс. Следовательно, при отсутствии ШЗ эффекты мелатонина не зависят от фотопериода.

Фагоцитарный индекс у взрослых крыс после удаления ШЗ характеризовался нарушением фазности циркадианного ритма, смещением акрофазы на утренние часы. Зарегистрировано снижение ритмических колебаний и достоверное уменьшение показателя в старых эпифизэктомированных животных. Экзогенный мелатонин нормализовал уровень фагоцитарного индекса, который был снижен вследствие удаления ШЗ и после воздействия постоянного освещения. Наряду с отсутствием эффекта действия постоянной темноты и мелатонина на динамику и ритмостаз фагоцитарного индекса во всех группах взрослых крыс, для старых животных характерным был рост показателя в контрольной группе животных.

Таким образом, обнаруженная разнонаправленность биоритмологических изменений гуморальных и клеточных показателей неспецифического иммунитета обеспечивает наиболее полноценное приспособление организма к циклическим изменениям внешней среды. ШЗ у млекопитающих имеет прямое отношение к регуляции циркадианных ритмов системы неспецифической адаптации организма. Это влияние имеет возрастные особенности и сохраняется до глубокой старости. Регулирующее действие пинеальной железы на иммуноструктурный гомеостаз осуществляется мелатонином и другими биологически активными веществами, которые продуцируются этим органом. Исследования с измененным освещением свидетельствуют о существовании принципиальной возможности стимуляции мелатонинобразующей функции ШЗ путем увеличения длины темного периода, и, как

следствие, усиления работы системы неспецифической иммунологической защиты организма, что особенно актуально в геронтологии и гериатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И.Комаров, С.И.Рапопорт. – М.: “Триада-Х”, 2000. – 488 с.
2. Пішак В.П. Клінічна анатомія шишкоподібного тіла / В.П.Пішак.– Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 160 с.
3. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло і хроноритми імунної системи / В.П.Пішак, О.І.Захарчук, О.В.Пішак. – Чернівці: Прут, 1997. – 270 с.
4. Хавинсон В.Х. Роль пептидов в эпигенетической регуляции активности генов в онтогенезе / В.Х. Хавинсон, В.В.Малинин, Б.Ф.Ванюшин // Бюл. экперим. биол. и мед. – 2011. – Т.152, №10. – С.452-457.
5. Шишкоподібна залоза: патоморфологія, патологічна фізіологія, фармакологія / В.П.Пішак, Р.Є.Булик, І.І.Замороський, С.С.Ткачук – Чернівці, 2012. – 264 с.
6. Aging and the circadian rhythm of melatonin: a cross-sectional study of Chinese subjects 30-110 yr of age / [Z.Y.Zhao, Y.Xie, Y.R.Fu et al.] // Chronobiol. Int. - 2002. - Vol. 19, № 6. - P. 1171-1182.
7. Arendt J. Melatonin and mammalian pineal gland / J. Arendt– Chapman & Hall. – 1995. – 321 p.
8. Pineal gland buffers initial stress-induced ACTH burst / J.Milin, M.Demajo, R.Milin // Acta boil. lugo-sl. - 1998. - Vol. 24, № 2. - P. 171-176.
9. The Pineal gland: Its physiological and pharmacological role / V.Srinivasan // Indian. J. Physiol. And Pharmacol. – 1989. – Vol.33, №4. – P.263-272.
10. Welsh D.K. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties / D.K.Welsh, J.S.Tacahashi, S.A.Ray // Ann. Rev. Physiol.- 2010. – Vol.72. – P.551-577.