

С.С.Ткачук

ДЕЯКІ ЕНДОКРИННІ КОРЕЛЯТИ АНТИСТРЕСОРНОЇ ДІЇ МЕЛАТОНІНУ У ІНТАКТНИХ ТА ПРЕНАТАЛЬНО СТРЕСОВАНИХ САМЦІВ ЩУРІВ

Кафедра нормальної фізіології (зав.— д.м.н. О.Л.Кухарчук)
Буковинської державної медичної академії

Ключові слова: пренатальний стрес, пролактин, глюкокортикоїди, мелатонін.

Резюме. Досліджено віддалені наслідки патогенного впливу пренатального стресу на окремі ендокринні кореляти стрес-лімітуючої дії мелатоніну. Встановлено, що у пренатально стресованих самців мелатонін втрачає модулюючий вплив на секрецію глюкокортикоїдів та пролактину.

Вступ. Експериментальні дані та створені на їх основі теоретичні узагальнення вказують на існування ендогенних механізмів резистентності до емоційного стресу [5, 6], дослідження яких відкриває перспективу подальшого пошуку ефективних факторів. Дані літератури дозволяють віднести до них епіфізарний гормон мелатонін [1, 14]. Безсумнівним доказом зацікавленості епіфіза в організації антистресорних реакцій є дані про зміни його активності при стресі [14]. Розповсюдженою формою відповіді залози є підсилення в ній синтезу та секреції біологічно активних сполук, перш за все — мелатоніну [13].

Як відомо, для стресу характерні достатньо генералізовані зміни в ендокринній сфері. Але з найбільшою регулярністю йому відповідають фазні зміни активності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи [1, 5, 6]. Тому шляхи впливу на неї мелатоніну багато в чому визначають його стрес-лімітуючі можливості.

Антистресорний ефект мелатоніну може здійснюватися декількома шляхами. Серед них умовно виділяють нейрофізіологічний, хронобіологічний, ендокринний та імунний механізми. Предметом наших досліджень стали особливості деяких ендокринних механізмів дії мелатоніну у пренатально стресованих самців.

Матеріали і методи. Дослідження виконані на самцях білих щурів віком 3 місяці, народжених самками, яких протягом останнього тижня вагітності (з 15-ї по 21-у добу) щоденно імобілізували протягом однієї години. Контрольні групи представлені самцями того ж віку, отриманими від інтактних самок. Мелатонін вводили в дозі 1 мг/кг маси, контрольним тваринам вводили розчинник (0,1% етанол) в такому ж об'ємі. Сумарні глюкокортикоїди та пролактин в плазмі крові визначали радіоімунним методом наборами фірми "ІБОХ" (Білорусь). Статистичну обробку проводили по t-критерію Стюдента.

Результати та їх обговорення. Згідно з даними, представленими в табл.1, введення етанолу контрольним щурам призводить до збільшення рівня сумарних глюкокортикоїдів в плазмі, що, очевидно, відображає

реакцію на стрес, пов'язаний з даною маніпуляцією. Імобілізація тварин має наслідком ще більш значне зростання рівня глюкокортикоїдів. У щурів, яких іммобілізували через одну годину після введення мелатоніну, рівень глюкокортикоїдів був значно нижчим, хоч і не досягав рівня, характерного для контрольних тварин. Таким чином, у даному випадку ми спостерігаємо ефект обмеження мелатоніном основного прояву стрес-реактивності — активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи. Наші дані співпадають з даними літератури, згідно з якими мелатонін забезпечує поправочну модуляцію центральних та периферичних ендокринних механізмів, що беруть участь у формуванні адаптивних реакцій тільки за умов різких відхилень в роботі наднирників [1, 2]. При нормальній, збалансованій діяльності осі гіпофіз-наднирники мелатонін не впливає на секрецію глюкокортикоїдів.

Таблиця 1

Вплив іммобілізаційного стресу та мелатоніну на рівні сумарних глюкокортикоїдів і пролактину в плазмі крові інтактних та пренатально стресованих щурів ($M \pm m$; $n=8$)

№ серії	Група тварин	Сумарні ГК нмоль/л		ПРЛ мкг/л	
		Інтактні	Пренатально стресовані	Інтактні	Пренатально стресовані
1.	Контроль	15,14±0,96	14,42±1,10 $P_k < 0,1$	4,15±0,37	5,40±0,49 $P_k < 0,05$
2.	Етанол	26,18±0,82 $P_1 < 0,005$	20,83±0,40 $P_k < 0,001$ $P_1 < 0,005$	12,59±0,35 $P_1 < 0,001$	18,17±0,54 $P_{k2} < 0,001$ $P_1 < 0,001$
3.	Іммобілізація + етанол	63,28±4,47 $P_2 < 0,005$	33,75±0,59 $P_k < 0,001$ $P_2 < 0,005$	28,69±0,78 $P_2 < 0,001$	36,13±0,58 $P_{k3} < 0,001$ $P_2 < 0,001$
4.	Іммобілізація + мелатонін	40,28±0,77 $P_3 < 0,005$	32,36±1,20 $P_k < 0,001$ $P_3 > 0,1$	47,04±1,0 $P_3 < 0,001$	34,81±0,72 $P_{k3} < 0,001$ $P_3 > 0,05$

Примітка. $P_1 \dots P_3$ — ступінь вірогідності змін досліджуваних показників між серіями однієї групи тварин; $P_{k1} \dots P_{k3}$ — ступінь вірогідності змін досліджуваних показників між групами інтактних та пренатально стресованих тварин; ГК — глюкокортикоїди; ПРЛ — пролактин.

При стресі епіфізарний мелатонін виявляє явні інгібіторні властивості за рахунок прямого втручання в функцію ендокринних центрів гіпоталамуса. Про це свідчить викликане ін'єкціями гормону гальмування спонтанної ритміки гіпоталамічних нейронів, що співпадає з пригніченням аденілатциклазної активності [17]. Мелатонін, за даними літератури, може навіть пригнічувати стероїдогенез безпосередньо в корі наднирників [16]. Цими причинами пояснюється його здатність в низьких дозах зменшувати рівень плазмових глюкокортикоїдів у щурів, усувати резерпінний гіперкортицизм [1].

Базальний рівень глюкокортикоїдів в плазмі пренатально стресованих щурів того ж віку мало відрізняється від аналогічного показника у контрольних тварин (табл.1). Після введення етанолу чи іммобілізаційного стресу теж має місце зростання рівнів глюкокортикоїдів в плазмі, однак в обох випадках рівні значно нижчі, ніж у інтактних тварин. Це цілком узгоджується з відомим фактом зниженої реактивності гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи у пренатально стресованих щурів [7, 8, 18].

Абсолютно своєрідною була реакція дослідних тварин на іммобілізацію після введення мелатоніну. Виявилося, що у цьому випадку мелатонін не впливає на рівень сумарних глюкокортикоїдів. Це свідчить про те, що у цих тварин мелатонін втрачає здатність модулювати активовані стресом гіпоталамо-гіпофізарно-адреналові механізми. Залишається незрозумілим, на якому рівні управління процесом секреції кортикостероїдів випадає цей вплив.

В табл. 1 представлені дані по реакції пролактину на іммобілізаційний стрес та введення мелатоніну. У інтактних щурів певне збільшення рівня пролактину спостерігається вже після введення етанолу. Ми вважаємо, що це збільшення, як і у випадку з глюкокортикоїдами, пояснюється стресом, спричиненим самою маніпуляцією. Іммобілізація супроводжується ще більш вираженим зростанням рівня пролактину. В плазмі щурів, яким за годину до іммобілізації вводили мелатонін, рівень пролактину виявляється значно вищим того, який мав місце після іммобілізації.

Якщо порівняти базальні рівні пролактину у інтактних та пренатально стресованих тварин, то можна побачити, що вони відрізняються мало. Реакція на ін'єкцію етанолу чи іммобілізацію має таке ж спрямування, як і у інтактних щурів в аналогічних серіях, хоча в кількісному відношенні вона більш виражена. Передстресове введення мелатоніну дослідним самцям не впливає на рівень пролактину.

Результати, отримані нами в дослідях на інтактних тваринах, узгоджуються з даними літератури. Адже відомо, що пролактин — один з основних олігопептидів, які мають здатність підвищувати стійкість до емоційного стресу [9, 10, 11]. За даними [10, 14] емоційний стрес супроводжується підвищенням вмісту пролактину в плазмі крові. Зменшуючи тривалість та ступінь активації гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи, пролактин приводить у відповідність рівень реакції організму з кількісною та якісною характеристиками дії несприятливих факторів [3].

Відомо, що під впливом навіть одноразового введення екзогенного пролактину запобігається післястресова інволюція тимуса та гіпертрофія наднирників, а також утворення виразок шлунка [10]. Цими ж авторами встановлено, що пролактин має модулюючий вплив на метаболізм катехоламінів при емоційному стресі, що проявляється відновленням нормального вмісту норадреналіну та значним підвищенням дофаміну в гіпоталамусі.

Що стосується взаємовідносин між пролактином та мелатоніном, то більшість літературних джерел свідчить про дозозалежний вплив мелатоніну на секрецію пролактину — в великих дозах спостерігається гальмівний, а в малих, фізіологічних — стимулюючий [2].

В наших експериментах при використанні дози, близької до фізіологічної, в умовах емоційного стресу ми спостерігали виражений стимулюючий вплив мелатоніну на вміст пролактину в плазмі, що дає нам підстави вважати цей механізм одним з ендокринних корелятив стреслімітуючої дії мелатоніну.

Як ми пересвідчилися, у пренатально стресованих самців зберігаються закономірності реагування пролактину на стрес. Однак при дослідженні регуляторних механізмів (введення мелатоніну) виявляються приховані, невидимі при більш поверхневому аналізі розлади. Як і у випадку з

глюкокортикоїдами ми бачимо втрату модулюючого впливу мелатоніну на секрецію пролактину, викликану стресом.

За даними [2] для здійснення ефекту екзогенного мелатоніну на пролактин необхідною умовою є цілісний, нормально функціонуючий епіфіз, позаяк у епіфізектомованих тварин повністю втрачається стимулюючий вплив мелатоніну на секрецію пролактину в кров. Виходячи з цього, відсутність реакції пролактину та глюкокортикоїдів на передстресове введення мелатоніну в наших дослідах наводить на думку, що у пренатально стресованих тварин можливі порушення функції епіфізу, або ж має місце десенситизація мелатонінових рецепторів гіпоталамуса чи гіпофіза, що призводить до втрати, принаймні часткової, антистресорного впливу мелатоніну.

Виявлені порушення можуть мати ще одне пояснення. Як вже згадувалось, у стресованих тварин має місце активація функції епіфізу та зростання секреції мелатоніну. Вираженість цих процесів залежить від сили стресора, тривалості його дії та частоти пред'явлення [1, 2]. Природньо, що при стресуванні вагітних самок, яке мало місце в наших експериментах впродовж цілого тижня, плоди зазнавали впливу підвищеного рівня материнського мелатоніну, який добре проникає через фетоплацентарний бар'єр [4]. За даними цих же авторів мелатонін, який вводили вагітним самкам з 17-го по 20-й день вагітності, призводив до зменшення маси гіпофіза на 80-й день постнатального життя. Більше того, навіть у неонатальних щурят (6-7-а доба) мелатонін викликав дозозалежне пригнічення синтезу ДНК в гіпофізарних клітинах, чого не спостерігалось у дорослих тварин. Вплив мелатоніну на структурні зміни гіпофізарних клітин обмежується пренатальним та неонатальним періодами онтогенезу (15-а доба постнатального розвитку).

Літературні дані свідчать також про те, що мелатонін викликає зростання кількості аномальних ембріонів при культивуванні *in vitro*, збільшує показники аномалій циркуляції у жовточному мішку, осі тіла, зорової та слухової плакод, бронхіального апарата, нирок, передніх кінцівок та краніальної частини нервової трубки. При підшкірних ін'єкціях метаболітів мелатоніну спостерігалось зменшення маси та кількості живих плодів, збільшення показників резорбції [12].

Таким чином, в наявності парадоксальна на перший погляд ситуація— мелатонін, який у дорослому організмі відіграє однозначно антистресорну роль, в період внутрішньоутробного розвитку діє несприятливо. Однак з точки зору біологічної доцільності, на наш погляд ці жертви цілком виправдані. В несприятливих умовах доцільніше зберегти організм репродуктивної самки, здатної привести не одне покоління, ніж ризикувати її життям заради одного потомства.

Висновки.

1. У інтактних самців щурів мелатонін обмежує стрес-реактивність шляхом зменшення секреції сумарних глюкокортикоїдів та збільшення секреції пролактину в плазму крові.

2. У пренатально стресованих самців щурів мелатонін втрачає модулюючий вплив на секрецію в плазму крові сумарних глюкокортикоїдів та пролактину у відповідь на дію іммобілізаційного стресу.

- Література.** 1. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга // Успехи физиол.наук.— 1996.— 27, №3.— С. 31-50. 2. Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г. Модуляторные свойства эпифизарного мелатонина // Пробл.эндокринолог.— 1991.—Т.37, №3.— С.65-68. 3.Бондаренко Л.А., Песоцкая П.М. Мелатонин и пролактин: суточные и сезонные ритмы // Физиол.журн.— 1987.— Т.33, №4.— С. 98-101. 4. Гудошников В.И., Федотов В.П. Повышенная чувствительность гипофизарных клеток неонатальных крысят к бромкриптину и мелатонину // Бюл.эксп. биол. и мед. — 1993.— Т.65, №2.— С. 197-199. 5. Меерсон Ф.З., Пшенинкова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам.— М.: Медицина, 1988.— 256с. 6. Меерсон Ф.З., Пшенинкова М.Г. Стресс-лимитирующие системы организма и новые принципы профилактической кардиологии.— М.: Союзмединформ, 1989.— 72с. 7. Науменко Е.В. Дыгало Н.Н., Маслова Л.Н. Длительная модификация стрессорной реактивности воздействиями в пренатальном онтогенезе // Онтогенетические и генетико-эволюционные аспекты нейроэндокринной регуляции стресса.— Новосибирск: Наука, сиб.отд., 1990.— С. 40-54. 8. Резніков О.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В. та ін. Морфологічні та функціональні зміни нейроендокринної системи у пренатально стресованих щурів // Буковинський мед.вісник.— 1998.— №2.— С.47-51. 9. Судakov К.В. Новые акценты классической концепции стресса // Биол.экспер. биол.— 1997.— Т.123, №2.— С. 124-130. 10. Юматов Е.А. Нейромедиаторная интеграция эмоционального возбуждения и механизмы устойчивости к стрессу // Вест. РАМН. — 1995.— №11.— С. 9-16. 11. Юматов Е.А., Меццержакова О.А. Повышение устойчивости к эмоциональному стрессу с помощью эндогенного пептида пролактина // Патол.физиол. и общ. патол.— 1990. №2. — С. 346-348. 12. Chan W.Y., Ng T.B.Changes induced by pineal indoles in postimplantation mouse embryos // Gen.Pharmacol.— 1995.— Vol.26., №5.— Н. 1113-1118. 13. Chan R., Daya S., Potgieter B. Evidence for a modulation of the stress response by the pineal gland // Experientia.— 1990.— Vol.46, №3.— P. 860-862. 14. Mc Elhinny A.S., Davis F.C., Warner C. The effect of melatonin on cleavage rate of c 57BL Red in vitro // J.of Pineal Res.— 1996.— Vol.21, №1.— P. 44-48. 15. Milin J., Demajo M., Todorovic V. Rat pinealocyte reactive response to a long-term stress inducement // Neuroscienc.— 1996.— Vol.73, №3.— P. 845-854. 16. Ng T.B., Zo Z.H. Inhibitory actions of pineal indoles on steroidogenesis in isolated rat Leydig cells // J.Pineal Res.— 1988.— Vol.5, №1.— P. 229-243. 17. Niles Z.P., Hashemi F. Picomolar affinity binding and inhibition of adenylate cyclase activity by melatonin in syrian hamster hypothalamus // Cell. and Molec. Neurobiol.— 1990.— Vol.10, №3— P.553-558. 18. Reznicov A.G. Hormone-Transmitter imprinting in the Neuroendocrine Control of Reproduction // Physiol. and General Biol. Rev.— 1994.— Vol.7, part 4.— 50 p.

SOME ENDOCRINE CORRELATES OF MELATONIN ANTISTRESS ACTION IN INTACT AND PRENATALLY STRESSED MALE RATS

S.S.Tkachuk

Abstract. We have studied long-term consequences of pathogenic influence of prenatal stress on separate endocrine correlates of the stress-limiting effect of melatonin. It has been found out that melatonin loses its modulating influence on the secretion of glucocorticoids and prolactin in prenatally stressed male rats.

Key words: prenatal stress, prolactin, glucocorticoids, melatonin.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)