

НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМ. О.О. БОГОМОЛЬЦЯ

Бойко Олександр Васильович

УДК 612.43 – 06:612.273.2.018.2.017.2]-092

СТАН ЕС КЛІТИН ЕНТЕРОХРОМАФІННОЇ СИСТЕМИ ЩУРІВ ПРИ ГІПОКСИЧНІЙ ГІПОКСІЇ
В ЗАЛЕЖНОСТІ ВІД ФОТОПЕРІОДУ

14.03.04 – патологічна фізіологія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

КИЇВ 2001

Дисертацією є рукопис
Робота виконана в Буковинській державній медичній академії
Міністерства охорони здоров'я України

Науковий керівник: доктор медичних наук, доцент
Ткачук Світлана Сергіївна,
Буковинська державна медична академія,
професор кафедри нормальної фізіології

Офіційні опоненти: Доктор медичних наук, професор
Середенко Михайло Михайлович,
Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця,
завідувач відділу по вивченню гіпоксичних станів

Член-кореспондент АМН України, професор
Донченко Георгій Вікторович,
Інститут біохімії ім. О.В. Палладіна НАН України,
завідувач відділу біохімії коферментів

Провідна установа: Національний медичний університет
ім. О.О. Богомольця
Міністерства охорони здоров'я України,
кафедра патологічної фізіології, м. Київ

Захист відбудеться "19" березня 2002 р. о 14 год
на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.198.01 при Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця
НАН України (01024, Київ -24, вул. Богомольця, 4)

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституті фізіології
ім. О.О. Богомольця НАН України (01024, Київ -24, вул. Богомольця, 4)

Автореферат розісланий "15" лютого 2002 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор біологічних наук _____ З.О. Сорокіна-Маріна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Враховуючи, що провідною ланкою патогенезу більшості хвороб виступає гіпоксичний фактор, спроба дослідити участь ентероендокриноцитів ЕС-типу в регуляції гомеостатичних реакцій саме за умов гіпоксичного впливу є актуальним напрямком сучасних наукових досліджень, особливо з огляду на зростання в Україні захворювань шлунково-кишкового тракту.

Універсальність та поширеність гіпоксичного синдрому обґрунтовують необхідність пошуку нових патогенетичних засобів антигіпоксичного захисту. Аналіз досліджень ланок регуляції адаптивних реакцій вказує на існування двох напрямків вирішення проблеми протигіпоксичної стійкості. Перший – стратегія резистентності – реалізується завдяки максимальному напруженню всіх регуляторних систем активної протидії небезпечним впливам середовища. Другий, найбільш яскраво виражений у тварин з сезонними змінами фізіологічних реакцій, відомий як толерантна гіпометаболічна адаптивна стратегія, основою якої є зниження катаболізму речовин, енерговитрат і поглинання кисню [Кулинский В.И. и др., 1992]. Ці ефекти значною мірою забезпечуються похідними триптофану - серотоніном і його метаболітами (в першу чергу – мелатоніном) [Лукьянова Л.Д., 1997]. Тому цілком логічно пов'язати цей напрямок адаптації з функціонуванням фотоперіодичної системи регуляції, де роль месенджера виконує саме мелатонін [Арушанян Э.Б. и др., 2000]. Більше того, багато досліджень вказують на існування сезонної залежності перебігу адаптивних реакцій, які істотно погіршуються впродовж подовженого фотоперіоду [Хачатурьян М.Л. и др., 1995].

Гіпоксичний вплив супроводжується інтенсифікацією процесів вільнорадикального окиснення макромолекул [Барабой В.А. и др., 1997], змінами в системі антиоксидантного захисту та тканинної протеолітичної активності, активацією мікротромбоутворення [Веремеенко К.Н., 1998]. З точки зору молекулярних механізмів регуляції адаптивних реакцій патогенетична корекція гіпоксичних пошкоджень тканин, принаймні частково, можлива за рахунок обмеження інтенсивності вільнорадикальних реакцій. Тому особливу зацікавленість викликають потужні антиоксидантні властивості серотоніну та мелатоніну [Chan T. et al., 1996]. Враховуючи, що на 95% потреби організму в цих індоламінах забезпечуються ентероендокринними клітинами ЕС-типу [Шемеровский К.А., 1989; Южаков В.В. и др., 1996], стає зрозумілим важливість дослідження гастро-ентеропанкреатичної ланки дифузної ендокринної системи, а саме: пілоричного відділу шлунку, дванадцятипалої та худой кишки, де локалізується найбільша кількість даних клітин.

У літературі, яку ми вивчали, відсутні дані щодо впливу гострої гіпоксії та різного фотоперіоду на показники морфо-функціонального стану ентерохромафінних клітин ЕС-типу, що свідчить про актуальність подібних досліджень.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є частиною НДР кафедри патологічної фізіології та біофізики Буковинської державної медичної академії "Дослідження стрес-індукованих фізіологічних та патологічних механізмів нейро-імунно-ендокринної регуляції функцій щитовидної залози, наднирників, гонад і нирок та розробка способів корекції патологічних проявів стресу в залежності від хроноритмів" (шифр теми ІН.09.00.0001.99; № держреєстрації 0199V001760).

Мета і задачі дослідження. Мета роботи - виявити характер та окремі механізми змін морфо-функціонального стану ентерохромафінних клітин ЕС-типу у шлунку, дванадцятипалій та худій кишках за умов гострої гіпоксичної гіпобаричної гіпоксії і різного фотоперіоду та проаналізувати роль мелатоніну, як можливого патогенетичного засобу попередження цих змін.

Для досягнення поставленої мети необхідно було вирішити наступні задачі:

- дослідити динаміку кількісних змін популяції ентероендокринних клітин ЕС-типу за умов гострої гіпоксії та різного фотоперіоду;
- з'ясувати реакцію ендокриноцитів ЕС-типу на гостру гіпоксію та зміни фотоперіоду за показником індексу насиченості серотоніном;
- вияснити вплив різного фотоперіоду на вміст мелатоніну в тканинах шлунково-кишкового тракту за умов гіпоксичного пошкодження;

- дослідити роль пероксидного окиснення ліпідів і антиоксидантного захисту в механізмах розвитку гіпоксичних пошкоджувальних та захисних реакцій в шлунково-кишковому тракті;
- встановити роль тканинного фібринолізу та необмеженого протеолізу в патогенезі гіпоксичного пошкодження різних відділів шлунково-кишкового тракту за умов зміненого фотоперіоду;
- дослідити вплив екзогенного мелатоніну на показники морфо-функціонального стану ентероендокринних клітин ЕС-типу, інтенсивність вільнорадикального окиснення ліпідів, активність ферментів антиоксидантного захисту, тканинного фібринолізу та необмеженого протеолізу за умов гіпоксії та різного фотоперіоду.

Наукова новизна одержаних результатів. Уперше на моделі гострої гіпоксичної гіпобаричної гіпоксії:

- встановлено роль ентероендокринних клітин ЕС-типу в механізмах розвитку реакцій захисту і пошкодження в пілоричному відділі шлунка, дванадцятипалій і порожній кишках та вплив різного фотоперіоду на ці процеси;
- показано негативний вплив режиму подовженої світлової фази на перебіг захисно-приспосувальних реакцій у кишечнику за умов гіпоксії;
- доведено, що такі зміни є наслідком зменшення популяції ендокринних ЕС клітин та індексу їх насиченості серотоніном, переважання процесів вільнорадикального окиснення молекул, пригнічення тканинного фібринолізу в кишечнику;
- встановлено захисний ефект цілодобового темного режиму щодо тканин пілоричного відділу шлунка, дванадцятипалої та худой кишок за умов гіпоксичного впливу, що проявляється збільшенням кількості ендокринних клітин ЕС-типу та індексу насиченості їх серотоніном, зростанням вмісту мелатоніну, зменшенням інтенсивності реакцій ліпопероксидації.

Уперше:

- показано здатність мелатоніну зберігати внутрішньоклітинний пул серотоніну шляхом зменшення вивільнення серотоніну з ентероендокринних клітин ЕС-типу пілоричного відділу шлунка, дванадцятипалої та худой кишок.
- застосовано мелатонін, як засіб патогенетичного запобігання гіпоксичного пошкодження тканин шлунково-кишкового тракту, показано його здатність стимулювати активність глутатіонпероксидази та зменшувати інтенсивність вільнорадикального окиснення ліпідних молекул з найбільшим ефектом за умов постійної темряви;
- продемонстровано здатність мелатоніну збільшувати тканинну фібринолітичну активність за умов гіпоксичного пошкодження в кишечнику;
- виявлено властивість мелатоніну пригнічувати необмежений протеоліз у тканинах кишечника за умов гострої гіпоксії.
- встановлено фотоперіодичну залежність ефективності екзогенного мелатоніну з найбільшим ефектом за режиму постійної темряви.

Практичне значення одержаних результатів. Проведені дослідження розкривають механізми захисної ролі ентероендокриноцитів ЕС-типу за умов гострого гіпоксичного пошкодження тканин шлунково-кишкового тракту, що створює теоретичне підґрунтя для пошуку шляхів оптимізації адаптивних реакцій. Виявлене зниження тканинної фібринолітичної активності в кишечнику за умов гіпоксії розширює існуючі уявлення про механізми функціонально-біохімічних порушень, що виникають внаслідок деструктивної дії гіпоксії. Збільшення тканинної протеолітичної активності, показане нами за умов гіпоксії, поглиблює уявлення про роль ферментів у патогенезі гіпоксичного пошкодження. Зростання вмісту мелатоніну та посилення виведення серотоніну в тканинах кишечника за гострої гіпоксії дозволяє зрозуміти напрямки адаптивних змін у системах регуляції гомеостатичних реакцій.

Результати дослідження є основою для розробки та клінічного впровадження способів профілактики і лікування гіпоксичних пошкоджень різних відділів шлунково-кишкового тракту.

Результати роботи впроваджені в науковий та навчальний процеси на кафедрах патологічної фізіології та біологічної фізики, нормальної фізіології Буковинської державної медичної академії, на кафедрах патологічної фізіології Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я.

Горбачевського, Донецького державного медуніверситету ім. М. Горького, Харківського державного медуніверситету, Львівського державного медуніверситету ім. Д. Галицького, Луганського державного медуніверситету, Запорізького державного медуніверситету.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно підібрана та проаналізована література з проблеми дослідження, що дало можливість сформулювати тему, визначити актуальність та дослідницьку програму роботи.

Особисто виконана експериментальна частина, спектрофлуориметричний аналіз та більшість біохімічних і гістохімічних досліджень.

Частина біохімічних досліджень виконана співробітниками центру науково-медичних досліджень (дир. — д.м.н. О.Л.Кухарчук), за що автор висловлює щиро подяку. Статистична обробка, теоретичний аналіз і узагальнення результатів досліджень проведені автором самостійно.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертації доповідались та обговорювались на: Пленумі Українського товариства патофізіологів, присвяченому 90-річчю від дня народження М.Н. Зайка (Чернівці, 1998 р.); міжнародній конференції "Гіпоксія: деструктивна та конструктивна дія", присвяченій 50-річчю наукової діяльності та 80-річчю з дня народження А.З. Колчинської (Київ, 1998); III Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю присвяченому 100-річчю від дня народження академіка М.М. Горєва (Одеса, 2000 р.); VI з'їзді Всеукраїнського лікарського товариства (Чернівці, 2001 р.); спільних засіданнях Чернівецьких відділень обласних наукових товариств фізіологів і патофізіологів України (1999-2001 рр.); підсумкових наукових конференціях Буковинської державної медичної академії (Чернівці, 1997-2001 рр.).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, із них 4 статті у фахових наукових журналах, 3 - в матеріалах конгресу, з'їзду та конференції.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація включає вступ, огляд літератури, описання матеріалів та методів досліджень, 4 розділи власних досліджень, обговорення отриманих результатів, висновки, практичні рекомендації, список використаної літератури, який складається з 301 джерела. Текст викладений на 156 сторінках машинопису, містить 45 рисунків і 13 таблиць.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи досліджень. У дослідах на 240 нелінійних статевонезрілих самцях білих щурів віком 5,5 - 6 тижнів вивчалися морфо-функціональні зміни в тканинах шлунково-кишкового тракту, гістохімічні зміни ентероендокриноцитів ЕС-типу, пероксидне окиснення ліпідів, стан антиоксидантної системи, тканинний фібриноліз, необмежений протеоліз за умов гострого гіпоксичного впливу та різного фотоперіоду, який моделювали впродовж 7 діб за допомогою трьох режимів освітлення: природного – співвідношення світлової та темної фаз складало 16/8 год (відповідає весняно-літньому періоду); постійного світла протягом доби; цілодобової темряви. Режим постійного освітлення створювався за допомогою лампи денного світла потужністю 20 Вт, що забезпечувало рівномірне освітлення інтенсивністю 500 лк та зниження рівня циркулюючого мелатоніну у крові не менш, як на 90% [McNulty J. et al., 1986]. Доступ до тварин в умовах постійної темряви здійснювався при слабкому червоному світлі (2 лк), що забезпечувало підтримання високого рівня мелатоніну [Cassone V., 1990].

Гостру гіпобаричну гіпоксію відтворювали в модифікованій барокамері, імітуючи підйом тварин на висоту 12 000 м зі швидкістю 50 м/с. На висоті щурів витримували до другого агонального вдиху, після чого здійснювали опускання на попередню нульову висоту з відновленням життєдіяльності тварин. Стійкість тварин до гіпоксії визначали за часом втрати пози на висоті 12 000 м, часом життя та часом відновлення пози з моменту початку опускання [Березовский В.А. и др., 1978; Агаджанян Н.А. и др., 1995].

Евтаназію тварин виконували в світловий період доби шляхом декапітації під легким ефірним наркозом через 30 хв після припинення дії гострої гіпоксії. Пілоричний відділ шлунка, дванадцятипалу та дистальну частину худі кишок швидко вилучали та заморожували в рідкому азоті, де зберігали для подальших досліджень. У вказаних відділах визначали: дієнові кон'югати (ДК) за методом Гаврилов Б.В., Мишкорудная М.И. [1983], малоновий альдегід (МА) за методом Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. [1977], активність супероксиддисмутази (СОД) [КФ 1.15.1.1.] за

методом Чевари С. и др. [1985], активність каталази (КТ) [КФ 1.11.1.6] за методом Королук М.А. и др. [1988], активність глутатіонпероксидази (ГПО) [КФ 1.11.1.9] за методом Мещишен И.Ф. [1991]. Білок у тканинах визначали за методом Lowry O. et al. [1951].

Тканинний фібриноліз і стан необмеженого протеолізу в кишечнику оцінювали за методом Кухарчук О.Л. [1996].

Гістохімічну ідентифікацію ЕС клітин проводили шляхом забарвлення депарафінованих зрізів аміачним сріблом за методом Массона в модифікації Ліллі [Лиллі Р., 1969].

Для вивчення змін продукції серотоніну підраховували середню кількість клітин в одному полі зору на площі зрізу товщиною 5 мкм [Автандилов Г.Г., 1990], розраховували індекс насиченості популяції ЕС клітин серотоніном за формулою (Σ всіх темних клітин / Σ всіх світлих) [Умарова Б.А. и др., 1993].

Вміст мелатоніну визначали флуориметрично після конденсації екстракту з ортофталевим альдегідом, розраховуючи кількість мелатоніну в нмоль/г тканини [Дадамбаев Е.Т., 1986].

Мелатонін ("Sigma", США) вводили за 30 хв до моделювання гіпоксії внутрішньоочеревинно з розрахунку 1мг/кг маси тіла в 0,1%-ному розчині етанолу.

Цифровий матеріал обробляли методами параметричної статистики, включаючи кореляційний та регресійний аналіз за допомогою програм "Statgraphics" та "Excel 7.0". Статистично вірогідними вважали зміни при $p \leq 0,05$.

Результати досліджень та їх обговорення

Зважаючи на важливу роль серотоніну в реалізації толерантної стратегії адаптації, аналіз кількісних змін ЕС клітин та ступеня насиченості їх гранул серотоніном можна вважати надійним критерієм стійкості тканин кишечнику до гострого гіпоксичного пошкодження [Погромов А.П. и др., 1996; Хаджиев О.Ч., 2000]. Саме тому ми розпочали дослідження з вивчення впливу фотоперіоду на зміни морфо-функціональних властивостей ендокринних клітин ЕС-типу найбільш вразливих ділянок шлунково-кишкового тракту, в яких вміст серотонінпродукуючих клітин найвищий [Солов'єва И.А. и др., 1984; Южаков В.В. и др., 1996].

У контрольній групі тварин були зареєстровані чітко виражені фотоперіодичні зміни кількості ЕС клітин.

Збільшення кількості серотоніноцитів у шлунку за постійної темряви можна пояснити значно нижчою вільнорадикальною активністю, що не потребує додаткового вивільнення такого потужного антигіпоксанта, як серотонін. Це підтверджується зменшенням кількості первинних і вторинних продуктів ліпопероксидації за відповідних умов освітлення.

Гостра гіпоксія викликала істотне зменшення у кишечнику кількості ідентифікованих ЕС клітин за всіх режимів освітлення.

Таку особливість реагування показано в роботах інших авторів, які виявили зменшення кількості ендокринних клітин за умов впливу різних негативних факторів довкілля [Ступина А.С. и др., 1989; Южаков В.В. и др., 1994; Исупов И.В. и др., 1996]. При моделюванні гіпоксії за постійного світлового режиму виявлялася найменша кількість аргентафіноцитів. Це свідчить про погіршення перебігу адаптивних реакцій, спрямованих на забезпечення протигіпоксичної стійкості [Маньковська І.М. та ін., 1993; Хачатурян М.А. и др., 1996], що проявляється також зростанням вмісту вторинних продуктів ліпопероксидації і необмеженого протеолізу. За режиму постійної темряви гіпоксичний вплив викликав найменші зміни кількісного складу ентероендокринних клітин, що говорить про зниження чутливості тканин до гіпоксії та її наслідків. Це підтверджується низьким рівнем первинних і вторинних продуктів ліпопероксидації.

Аналіз фотоперіодичних змін показника насиченості клітин серотоніном свідчить, що за умов цілодобового освітлення мало місце його істотне зменшення в усіх відділах кишечника в порівнянні з іншими світловими режимами. Це узгоджується з переважанням вільноради-кальних реакцій в тканинах кишечнику. Такі негативні зміни в перебігу адаптивних реакцій ендокринні клітини ЕС-типу намагаються скорегувати більшим ступенем дегрануляції, що місцево посилює стійкість клітин до окиснювальних реакцій.

Збільшення індексу насиченості ендокриноцитів серотоніном за цілодобової темряви у порівнянні з іншими світловими режимами в усіх структурах шлунково-кишкового тракту може вказувати на стабілізацію окисно-відновних процесів на відносно низьких рівнях. Це підтверджується істотним зменшенням кількості первинних і вторинних продуктів пероксидного окиснення ліпідів за даного фотоперіоду.

При дослідженні впливу гіпоксії на фотоперіодичні зміни насиченості аудоцитів різних відділів кишечника серотоніном встановлено, що найбільш чутливим є шлунок, у якому мало місце найсуттєвіше зниження цього показника за всіх режимів освітлення (табл. 1).

$$\bar{x} \pm Sx$$

Динаміка коливань індексу насиченості серотоніном ендокринних клітин ЕС-типу в кишечнику за гіпоксичного впливу та різного фотоперіоду (; n = 6)

Структура	Режим освітлення	Індекс насиченості серотоніном ендокринних клітин ЕС-типу	
		Контроль	Гіпоксія
Шлунок	природний постійне світло постійна темрява	2,24±0,131	0,64±0,037**
		1,85±0,169	0,56±0,043**
		2,57±0,193	0,82±0,073**
Дванадцятипала кишка	природний постійне світло постійна темрява	2,44±0,142	1,22±0,073**
		1,50±0,147	0,86±0,071**
		2,62±0,238	1,05±0,097**
Худа кишка	природний постійне світло постійна темрява	2,20±0,129	1,48±0,084**
		1,86±0,094	1,40±0,131*
		2,48±0,253	1,74±0,136*

вірогідність змін у порівнянні з контролем: * – p < 0,05; ** - p < 0,01.

Значна кількість експериментальних досліджень гіпоксичного впливу показала, що серед усіх відділів шлунково-кишкового тракту саме тканини шлунка найбільш чутливі до кисневої недостатності [Белобородова Э.И., 1981; Ступина А.С. и др., 1989]. Тому цілком логічно припустити, що ендокринні клітини намагаються компенсувати значно важчі зсуви в перебігу захисно-компенсаторних реакцій у шлунку шляхом більш посиленого виділення серотоніну.

Порівняльний аналіз гіпоксичного впливу за різного фотоперіоду свідчить, що при цілодобовому освітленні індекс насиченості серотоніном в усіх структурах був меншим стосовно постійної темряви, що свідчить про важчий перебіг гіпоксії.

Враховуючи роль мелатоніну, як гормонального месенджера регуляції фотоперіодичних змін [Hardeland R. et al., 1995], ми дослідили коливання його вмісту за різних режимів освітлення у відділах кишечника, де виявлено найбільшу локалізацію ентероендокринних клітин ЕС-типу. Вивчення вмісту мелатоніну показало збільшення цього показника за цілодобової темряви в усіх відділах кишечника, а постійне освітлення спричинило зменшення вмісту мелатоніну у шлунку тварин.

Такі зміни узгоджуються з фотоперіодичними коливаннями інтенсивності вільнорадикальних реакцій, на що вказують інші автори [Хачатурьян М.Л. и др., 1995]. Враховуючи зростання ліпопероксидації впродовж максимального фотоперіоду, ймовірно, зростає використання мелатоніну [Pierrefiche G. et al., 1993] з метою корекції зсуву в системі окисно-антиоксидантної рівноваги [Меньщикова Е.Б. и др., 1993; Konturek P. et al., 1997].

Протекторні властивості мелатоніну, показані за дії різних несприятливих чинників [Арушанян Э.Б. и др., 1997], дозволяють сподіватися на подібні його ефекти у тканинах шлунково-кишкового тракту за умов гіпоксії.

Гіпоксія спричинила зростання вмісту мелатоніну різного ступеня вираженості в структурах кишечника за різних режимів освітлення (табл. 2).

Таблиця 2

 $\bar{x} \pm Sx$

гіпоксії та різного фотоперіоду (; n = 6)

Структура	Режим освітлення	Вміст мелатоніну (нмоль/г тканини)	
		Контроль	Гіпоксія
Шлунок	природний	0,33±0,037	0,83±0,078**
	постійне світло	0,29±0,026	0,61±0,047*
	постійна темрява	0,46±0,039	0,94±0,083*
Дванадцятипала кишка	природний	0,41±0,038	0,71±0,069*
	постійне світло	0,30±0,038	0,35±0,041
	постійна темрява	0,52±0,058	0,91±0,086*
Худа кишка	природний	0,24±0,031	0,29±0,026
	постійне світло	0,26±0,022	0,31±0,033
	постійна темрява	0,34±0,042	0,49±0,053*

Вірогідність змін у порівнянні з контролем: * - $p < 0,05$; ** - $p < 0,01$.

Зважаючи на несприятливі зміни в системі окисно-антиоксидантної рівноваги за умов гіпоксії, така реакція ЕС-клітин стає цілком зрозумілою - за допомогою потужних антиоксидантних властивостей мелатоніну ендокринні клітини намагаються місцево протидіяти важким зсувам в перебігу адаптивних реакцій, спричинених інтенсифікацією процесів радикалоутворення [Reiter R. et al., 1993; Reiter R., 1995].

Оскільки вираженість виявлених змін суттєво залежала від світлових режимів ми провели порівняльний аналіз даного показника (рис. 3) між групами тварин з комбінованим впливом гіпоксії та різних фотоперіодів і отримали дані, які свідчать, що гіпоксія за цілодобової темряви спричинила найсуттєвіше зростання концентрації мелатоніну.

Враховуючи дані літератури про хроноритмологічну залежність інтенсивності вільнорадикального окиснення [Хачатурьян М.Л. и др., 1995], доцільно припустити можливість використання організмом механізму фотоперіодичної адаптації в різних небезпечних умовах, зокрема за гострої гіпоксії.

У наших дослідженнях моделювання різних режимів освітлення показало, що в тканинах кишечника найбільші фонові рівні продуктів ліпопероксидації виявлено за умов постійного світлового режиму. Відтворення цілодобової темряви вірогідно зменшувало утворення первинних і вторинних продуктів перексидного окиснення ліпідів.

Проведені дослідження показали зростання інтенсивності ліпопероксидації за умов гострої гіпоксії в усіх відділах кишечника, які досліджувались, з більш істотними змінами у шлунку та дванадцятипалій кишці. Це узгоджується з даними літератури, які свідчать, що під впливом гострої гіпоксії в тканинах кишечника виникають умови ініціації вільнорадикального окиснення біомолекул і ці процеси набувають значної сили за умов реоксигенації [Yoshikawa T. et al., 1991; O'Neill P. et al., 1992]. Пошкодження ферментів антиоксидантного захисту [Wojtysiak J. et al., 1996] та зростання ксантинооксидазної активності сприяють довершенню руйнівного впливу гіпоксії.

Важливим показником перебігу захисно-компенсаторних реакцій за дії несприятливих чинників є активність антиоксидантних ферментів [Барабой В.А. и др., 1997].

Проведені дослідження показали існування фотоперіодичних змін їх активності в тканинах кишечника. У шлунку за постійного освітлення збільшувалась активність СОД та істотно зменшувалась - ГПО в порівнянні з природними умовами. Моделювання цілодобової темряви спричинило зменшення активності СОД і КТ та збільшення - ГПО в порівнянні з постійним освітленням у всіх досліджених відділах.

За умов гіпоксії фотоперіодичні коливання активності антиоксидантних ферментів теж мали місце, однак їх характер і спрямування дещо мінялися. При цілодобовому освітленні гіпоксія спричинила у шлунку та дванадцятипалій кишці зростання активності СОД і КТ та зниження – ГПО, у худій кишці - досить істотне зменшення СОД та ГПО і зростання - КТ. Таким чином, у більшості випадків виявлено протилежну спрямованість змін активності СОД і КТ з одного боку, та ГПО – з іншого.

При відтворенні цілодобової темряви в шлунку та дванадцятипалій кишці гіпоксичний вплив полягав у істотному зростанні активності СОД і КТ та зменшенні – ГПО, у худій кишці – у збільшенні активності КТ.

При порівнянні поєднаної дії гіпоксії та різних режимів освітлення найбільш істотні зміни активності ферментів виявлено за умов постійної темряви практично в усіх відділах кишечника. За цих умов зменшувалась активність СОД і КТ та зростала активність ГПО в порівнянні з режимом постійного освітлення.

Виявлено досить чітку фотоперіодичну залежність інтенсивності пероксидації ліпідів, з найбільшим зростанням за умов постійного освітлення та зниженням – при цілодобовій темряві. Показано також існування фотоперіодичної залежності активності антиоксидантних ферментів, яка зберігалася під час моделювання гіпоксії.

Істотну роль у перебігу захисно-приспосувальних реакцій за умов впливу різних негативних факторів зовнішнього середовища, зокрема гострої гіпоксії, відіграє рівень функціональної активності ферментних систем, серед яких важливе місце належить протеїназам. Фібринозні структури, що утворились у судинах та інтерстиційному просторі внаслідок дії пошкоджувальних факторів, видаляються шляхом активації ферментної системи тканин кишечника [Веремеєнко К.Н., 1998; Степанов В.М., 1998]. При значній силі патогенного впливу власна тканинна ферментна система неспроможна компенсувати пошкоджувальні процеси, що обумовлює виникнення важких зсувів у функціонуванні систем гомеостатичної регуляції.

Вивчення показників фібринолітичної активності за різних світлових режимів показало наявність їх виражених фотоперіодичних змін. У цілому вони полягали в зростанні фібринолізу за умов постійної темряви у всіх структурах шлунково-кишкового тракту з переважанням ферментативної чи неферментативної складової у різних відділах.

Такі фотоперіодичні зміни фібринолітичної активності можна пояснити коливанням у крові фонового рівня ендogenous мелатоніну [Наар М. et al., 1992]. У деяких роботах показана здатність мелатоніну підвищувати проникність та плинність клітинних мембран [Арушанян Э.Б. и др., 1997]. Це призводить до зростання вивільнення гепарину з тканинних базофілів [Фроленко В.И. и др., 1991], які в значній кількості містяться в епітеліальному шарі кишечника [Умарова Б.А. и др., 1993]. Це сприяє утворенню комплексів гепарин-адреналін і гепарин-серотонін, що супроводжується збільшенням неензиматичного фібринолізу. Більш того, доведена потужна антигіпоксанта властивість комплексу гепарин-серотонін [Кондашевская М.В. и др., 1998].

Моделювання гострої гіпоксії показало істотне зменшення у всіх досліджених структурах складових фібринолітичної активності. Такі зміни цілком узгоджуються з даними інших авторів, які показали негативні наслідки гіпоксії в системі фібринолітичної регуляції, зокрема гіперкоагуляцію крові, зменшення фібринолітичної активності та вільного гепарину [Баканская В.В. и др., 1991; Пучков К.В. и др., 1997].

Аналіз впливу гострої гіпоксії за різних умов освітлення виявив існування чіткої фотоперіодичної залежності показників фібринолітичної активності. У шлунку та дванадцятипалій кишці зменшення цих показників було більш істотним за постійного світлового режиму. Відтворення цілодобової темряви за умов гіпоксії сприяло зростанню фібринолітичної активності

з переважанням неензиматичного лізису в усіх відділах шлунково-кишкового тракту. Імовірно, це пов'язано з коливанням рівня ендogenous мелатоніну та його участю в регуляції фібринолітичної активності, адже за постійної темряви його вміст у крові найбільший, що може посилювати вивільнення активатора плазміногену тканинного типу. Мелатонін здатний також регулювати вивільнення серотоніну з ендокриноцитів ЕС-типу, що підсилює активацію неферментативної фібринолітичної активності [Кондашевская М.В. и др., 1998]. Також доведено можливість посиленого вивільнення серотоніну під дією фактора активації тромбоцитів, який інтенсивно генерується в мікроцир-куляторному руслі внаслідок активації коагуляційної ланки гемостатичної регуляції [Rodriguez G. et al., 1997].

Вивчення тканинної протеолітичної активності в кишечнику показало її фотоперіодичну залежність. У різних відділах за постійного освітлення мало місце збільшення лізису азоальбуміну або азоколагену та істотне зменшення цих показників за умов постійної темряви. Такі особливості протеолітичної активності можуть свідчити про несприятливий перебіг захисних реакцій за постійного світла. На це вказують отримані нами відповідні зміни у системі проокисно-антиоксидантної рівноваги.

Таким чином, виявлені зміни протеолітичної активності відповідають загальним фотоперіодичним особливостям функціонування систем регуляції гомеостатичних реакцій. Фотоперіодичні особливості зміни протеолітичної активності мали місце також при моделюванні гострої гіпоксії. Зокрема, у шлунку та дванадцятипалій кишці за постійного освітлення показники лізису азоколагену перевищували відповідні рівні за природних умов. Зважаючи на одночасне збільшення за цих самих умов кількості первинного та вторинного продуктів ліпопероксидації можна дійти висновку про більш виражені деструктивні зміни клітин.

Отримані нами дані про фотоперіодичні коливання вмісту мелатоніну в ентероендокриноцитах ЕС-типу та залежність перебігу захисно-компенсаторних реакцій, індукованих гіпоксією, від режиму освітлення, дозволили дійти висновку щодо модулюючого впливу мелатоніну на функціонування систем забезпечення гомеостатичної регуляції. Це спонукало нас до проведення досліджень з введенням екзогенного мелатоніну, як можливого засобу патогенетичного запобігання змін, що мали місце за умов гіпоксичного пошкодження.

Введення мелатоніну за умов гіпоксії призвело до істотного збільшення кількості ЕС клітин у шлунку за природного освітлення та у дванадцятипалій і худій кишках за постійної темряви в порівнянні з групою тварин, яка зазнала лише гіпоксичного впливу. Такі фотоперіодичні ефекти екзогенного мелатоніну ми пов'язуємо з можливістю його захоплення і накопичення в ендокриноцитах та інших клітинах кишечника, що узгоджується з даними інших дослідників [Wade P. et al., 1996; Кветной И.М. и др., 1999]. Більше того, введення екзогенного мелатоніну може істотно впливати на продукцію та вивільнення його з ЕС клітин через модуляцію активності 5НТ-N-ацетилтрансферази. Високий рівень екзогенного мелатоніну обмежує додаткове вивільнення ендogenous гормону, тим самим зберігаючи внутрішньоклітинний пул серотоніну в ЕС клітинах, що збільшує кількість ідентифікованих ЕС клітин, аргентафінну реакцію яких забезпечує похідне β -карболіну – продукт конденсації серотоніну та формальдегіду [Лилли Р., 1969; Кветной И.М., 1987; Tse S. et al., 1991].

Ця точка зору знайшла підтвердження при дослідженні впливу мелатоніну на індекс насиченості аргентафіноцитів серотоніном.

Відтворення гіпоксії на фоні введення мелатоніну дозволило виявити у кишечнику тварин наступні фотоперіодичні особливості насиченості ендокринних клітин серотоніном (рис 4). У шлунку та дванадцятипалій кишці мелатонін викликав істотне збільшення індексу за всіх фотоперіодичних умов стосовно групи, в якій моделювали лише гіпоксію, з найбільшими змінами цього показника за природного освітлення та постійної темряви. У порожній кишці вірогідне збільшення індексу насиченості ЕС клітин серотоніном після введення мелатоніну на фоні гіпоксії мало місце лише за цілодобової темряви.

Захисна роль мелатоніну за дії несприятливих чинників різного генезу значною мірою зумовлена його антиоксидантними властивостями [Арушанян С.Б., 1996; Reiter R., 1996].

Після введення контрольним тваринам мелатоніну в усіх відділах шлунково-кишкового тракту вміст первинних і вторинних продуктів ліпопероксидації виявився більшим за умов постійного освітлення у порівнянні з природними умовами та постійною темрявою. Такі фотоперіодичні зміни вмісту зазначених продуктів при введенні мелатоніну підтверджують загальну тенденцію зростання інтенсивності вільнорадикального окиснення ліпідних молекул та несприятливі зсуви в системах регуляції гомеостатичних реакцій за постійного освітлення.

Таким чином, при превентивному введенні мелатоніну контрольним тваринам зберігалися загальновідомі тенденції до більш інтенсивного перебігу реакцій вільнорадикального окиснення за режиму постійного освітлення.

Введення мелатоніну перед гіпоксичним впливом за всіх умов освітлення загалом призвело до зменшення вмісту первинного або вторинного продуктів вільнорадикального окиснення.

Виявлені зміни інтенсивності ліпопероксидації узгоджуються з висновками інших дослідників, які вказують на потужні антиоксидантні властивості мелатоніну, зокрема здатність знешкоджувати гідроксильні радикали та синглетний кисень [Reiter R. et al., 1993; Tan D. et al., 1993; Chan T. et al., 1996; Kato K. et al., 1997]. Щодо впливу мелатоніну на активність антиоксидантних ферментів, то ці зміни відрізнялися регіонарною дискретністю. Введення мелатоніну за цілодобової темряви супроводжувалось істотним зменшенням активності СОД і КТ та збільшенням активності ГПО стосовно постійного світла у шлунку, зростанням активності СОД і ГПО у дванадцятипалій кишці відносно цілодобового освітлення. У порожній кишці за цих умов знизилась активність КТ та істотно зрісла – ГПО.

Введення мелатоніну суттєво вплинуло на активність антиоксидантних ферментів і за умов гіпоксії. Характер цього впливу значною мірою залежав від фотоперіоду та досліджуваної структури, однак у всіх випадках мав місце стимулюючий ефект гормону на активність ГПО. Очевидно, це пояснюється прямим стимулюючим впливом мелатоніну на її активність, що показано деякими авторами для інших тканин [Quay W., 1990; Barlow-Walden L. et al., 1995].

Аналіз впливу екзогенного мелатоніну на показники фібринолітичної активності виявив виражену регіонарну та фотоперіодичну дискретність. Узагальнюючи вплив мелатоніну на активність фібринолізу можна зазначити стимулюючу дію гормону на окремі складові цього показника за всіх світлових режимів у всіх досліджених відділах шлунково-кишкового тракту.

Дослідження дії гострої гіпоксії після введення мелатоніну виявило істотне збільшення неферментативного та ферментативного лізису у дискретних відділах кишечника за всіх світлових режимів у порівнянні з групами, які зазнали лише впливу гіпоксії, що свідчить про сприятливий вплив гормону на перебіг захисно-компенсаторних реакцій.

Вплив мелатоніну на фібринолітичну активність пояснюють його здатністю підсилювати плинність мембран і вивільняти активатор плазміногену тканинного типу, що збільшує показники ензиматичного лізису [Степанов В.М., 1998]. Водночас, збільшується вивільнення гепарину з тканинних базofilів, яких особливо багато в тканинах кишечника. Це сприяє утворенню комплексів гепарину з антитромбіном III, адреналіном, серотоніном, що складає основу неензиматичного лізису фібрину [Грицюк А.Н. и др., 1994].

Таким чином, неоднозначний вплив мелатоніну на окремі компоненти фібринолізу в кишечнику, ймовірно, можна пов'язати з різним вмістом посередників його дії в досліджених відділах.

Введення мелатоніну, яке передувало гострій гіпоксії, спричинило істотне зменшення протеолітичної активності практично в усіх досліджуваних відділах кишечника за трьох режимів освітлення в порівнянні з групою тварин, яким моделювали лише гіпоксію. Такі особливості впливу мелатоніну підтверджують його антирадикальні властивості, зокрема здатність переривати ланцюгові реакції ліпопероксидації, інтенсифікація яких за умов гіпоксії доведена багатьма дослідниками [Барабой В.А. и др., 1997; Слепушкин В.Д. и др., 1999]. Це узгоджується з отриманим нами зростанням за відповідних умов первинного та вторинного продуктів пероксидного окиснення ліпідних молекул тканин, що погіршує розвиток захисно-компенсаторних реакцій. За таких умов дестабілізація мембран супроводжується вивільненням і активацією внутрішньоклітинних протеїназ.

Отже, введення мелатоніну покращувало антирадикальний захист клітин і стимулювало активність глутатіонпероксидази, що зменшувало протеолітичну активність в тканинах кишечника.

Сукупність отриманих даних дозволяє дійти висновку щодо протекторної ролі екзогенного мелатоніну в дискретних відділах кишечника за умов гострої гіпоксії та різних світлових режимів.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення наукової задачі, що виявляється у встановленні ролі ентероендокринних клітин ЕС-типу та фотоперіоду в механізмах розвитку захисних та пошкоджувальних реакцій у пілоричному відділі шлунка, дванадцятипалій та худій кишках за умов гострої гіпоксичної гіпобаричної гіпоксії.
2. Подовжена світлова фаза погіршує перебіг захисно-компенсаторних реакцій в кишечнику за умов гіпоксії, на що вказують зменшення популяції ендокринних ЕС клітин та індексу їх насиченості серотоніном, зміщення окисно-антиоксидантної рівноваги в бік інтенсифікації вільнорадикального окиснення молекул.
3. Моделювання цілодобової темряви справляє захисний ефект за гіпоксичного впливу, що проявляється збільшенням кількості ендокринних клітин ЕС-типу та індексу насиченості їх серотоніном, зростанням вмісту мелатоніну, зменшенням інтенсивності реакцій ліпопероксидації в пілоричному відділі шлунку, дванадцятипалій та худій кишках.
4. Чутливість окремих відділів шлунково-кишкового тракту до гіпоксії суттєво відрізняється. За вивченими показниками найбільшою вразливістю характеризувався шлунок, найменшою – худа кишка.
5. Мелатонін має стимулюючий вплив на активність глутатіонпероксидази у тканинах шлунково-кишкового тракту, найбільш виражений за умов постійної темряви.
6. Введення мелатоніну покращує перебіг адаптивних реакцій при гіпоксичному пошкодженні кишечника за рахунок збільшення тканинної фібринолітичної активності, пригнічення необмеженого протеолізу, зменшення інтенсивності вільнорадикального окиснення ліпідних молекул.
7. Введення мелатоніну за умов гострої гіпоксії зменшує вивільнення серотоніну з ентероендокринних клітин ЕС-типу пілоричного відділу шлунка, дванадцятипалої та худі кишок, що зберігає внутрішньоклітинний пул серотоніну для реалізації його захисних ефектів.
8. Захисні ефекти екзогенного мелатоніну мають виражену фотоперіодичну та регіонарну залежність.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Бойко О.В. Дифузна ендокринна система: морфофункціональний аналіз //Одеський мед. ж. 1999.- № 2. – С. 68-70.
2. Бойко О.В. Вплив мелатоніну на стан тканинного фібринолізу і пероксидного окиснення ліпідів у кишках за умов гострої гіпоксичної гіпобаричної гіпоксії //Бук. мед. вісник. – 1999. – Т. 3, № 1. – С. 136-141.
3. Бойко О.В., Мислицький В.Ф., Роговий Ю.Є. Вплив мелатоніну на фотоперіодичну активність ферментів антиокиснювальної та протеолітичної систем в кишечнику за умов гострого гіпоксичного пошкодження //Бук. мед. вісник.-2000.-Т. 4, № 4.-С. 120-125.
4. Бойко О.В., Бойчук Т.М., Білик І.С. Швець В.І., Шкробанець І.Д. Характеристика фотоперіодичних змін морфо-функціональних властивостей ендокринних клітин ЕС-типу в кишечнику за умов гіпоксичного впливу та при введенні мелатоніну //Укр. мед. альманах.-2000.-Т. 3, № 6. - С. 33-36.
5. Бойко О.В., Роговий Ю.Є., Шкробанець І.Д. Можливість застосування мелатоніну за умов гіпоксичного пошкодження кишечника //Укр. мед. вісті. - 2001. - Т. 4, № 1. - С. 12.
6. Бойко О.В., Оленович О.А., Ясінський В.І., Ходоровський Г.І., Швець В.І., Присяжнюк П.В., Кулик Р.М., Бреник С.І., Наконечна Н.Й. Протекторна дія мелатоніну на функціонально-

біохімічний стан кишечника за умов гострої гіпоксії при різній довжині фотоперіоду: Тези допов. III Національного Конгресу патофізіологів України з міжнародною участю присвяченого 100 річчю від дня народження акад. АМН СРСР М.М. Горєва.- Одеса, 2000 //Фізіол. ж. - 2000.- Т. 46, № 2.-С. 133.

7. Заморский И.И., Бойко А.В., Мыслицкий В.Ф. Влияние мелатонина на выживаемость крыс при острой гипоксии //Матеріали міжнародної конференції "Гіпоксія: деструктивна та конструктивна дія". – Київ, 1998. - С. 80-81.

Анотація

Бойко О.В. Стан ЕС клітин ентерохромафінної системи щурів при гіпоксичній гіпоксії в залежності від фотоперіоду.—Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія.— Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ, 2002.

Дисертацію присвячено дослідженню ендокринних та біохімічних механізмів, які дозволяють з'ясувати роль ентероендокринних клітин ЕС-типу в регуляції гомеостатичних реакцій в тканинах шлунково-кишкового тракту за умов гіпоксичного впливу та різного фотоперіоду. Установлено, що одним з механізмів адаптивних змін за гострої гіпоксії в тканинах кишечника є зростання вмісту мелатоніну та посилене виведення серотоніну ендокриноцитами. Виявлено негативний вплив режиму подовженої світлової фази та захисний ефект цілодобової темряви на перебіг захисно-приспосувальних реакцій за умов гіпоксії щодо тканин пілоричного відділу шлунка, дванадцятипалої та худой кишок. Показана ефективність екзогенного мелатоніну, як засобу часткового запобігання гіпоксичних пошкоджень тканин кишечника. На основі отриманих даних обґрунтована захисна роль ентероендокриноцитів ЕС-типу за умов гострого гіпоксичного пошкодження тканин шлунково-кишкового тракту.

Ключові слова: гіпоксія, фотоперіод, ентероендокринні клітини ЕС-типу, серотонін, мелатонін, захисно-компенсаторні механізми.

Summary

Boiko O.V. The state of the EC-type cells of the rat's enterochromaffin system in hypoxic hypoxia depending on photoperiod. — Manuscript.

Thesis for the academic degree of a Candidate of Medical Science in speciality 14.03.04 — Pathologic Physiology.— O.O. Bogomolets Institute of Physiology of Ukrainian NAS, Kyiv, 2002.

The dissertation deals with a study of endocrine and biochemical mechanisms that make it possible to ascertain the role of the enteroendocrine cells of the EC-type in the regulation of homeostatic reactions under conditions of the hypoxic influence and various photoperiod in the tissues of the gastrointestinal tract. It has been established that one of the mechanisms of adaptive changes under acute hypoxia in the intestinal tissues is an increased melatonin content and an enhanced serotonin excretion by endocrine cells. The negative impact of the mode of a prolonged light phase and the protective effect of 24 hour darkness on the course of protective-adaptive reactions under hypoxic conditions in relation to the tissues of the pyloric part of the stomach, duodenum and jejunum. The efficacy of exogenous melatonin as a means of a partial prevention of hypoxic injuries of the intestinal tissue has been demonstrated. On the basis of the obtained findings the protective role of the EC-type enteroendocrine cells under conditions of acute hypoxic lesion of the tissue of the gastrointestinal tract has been substantiated.

Key words: hypoxia, photoperiod, enteroendocrine cells of the EC-type, melatonin, serotonin, protective-compensatory mechanisms.

Аннотация

Бойко А.В. Состояние ЕС клеток ентерохромафинной системы крыс при гипоксической гипоксии в зависимости от фотопериода.—Рукопись.

Диссертация на соискание научной степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология.– Институт физиологии им. А.А. Богомольца НАН Украины, Киев, 2002.

Диссертация посвящена исследованию эндокринных и биохимических механизмов, которые позволяют приблизиться к пониманию роли эндо- кринных клеток ЕС-типа в регуляции гомеостатических реакций при воздействии гипоксии и разного фотопериода на желудочно-кишечный тракт. Установлено, что различные условия освещения имеют существенное влияние на количество клеток ЕС-типа в кишечнике, которое заключалось в уменьшении их числа при постоянном освещении и увеличении в условиях постоянного темнового режима во всех исследованных отделах. Моделирование гипоксии приводило к уменьшению количества эндокриноцитов при всех режимах освещения во всех структурах.

Доказано, что одним из механизмов адаптационных изменений при воздействии острой гипоксии является увеличение содержания мелатонина в тканях кишечника с наиболее значимыми изменениями в желудке. Этот процесс имел чёткую фотопериодическую зависимость. Под влиянием гипоксии при разных фотопериодах уменьшался индекс насыщения серотонином аргентафиноцитов, что свидетельствует об усилении выведения серотонина. Наиболее интенсивно процесс дегрануляции осуществлялся в условиях постоянного освещения. Установлено неблагоприятное влияние режима постоянного освещения на протекание защитно-приспособительных реакций в кишечнике в условиях гипоксии вследствие интенсификации процессов свободнорадикального окисления молекул и угнетения ферментативной антиоксидантной защиты. Выявлен также защитный эффект режима постоянной темноты на ткани пилорического отдела желудка, двенадцатиперстной и тощей кишок в условиях гипоксического воздействия, который проявлялся увеличением активности глутатионпероксидазы, уменьшением интенсивности реакций липопероксидации, возрастанием отдельных составляющих фибринолитической активности.

Исследование превентивного влияния мелатонина на характер повреждающих и защитно-приспособительных реакций при гипоксии в условиях различного фотопериода показало протекторную роль гормона, выраженность которой зависела от режима освещения и исследуемой структуры. Предварительное введение мелатонина при моделировании гипоксии сопровождалось увеличением количества аргентафиноцитов ЕС-типа в исследованных отделах, уменьшением содержания малонового альдегида в желудке и двенадцатиперстной кишке при естественном освещении, первичных и вторичных продуктов липопероксидации во всех отделах при постоянном освещении и диеновых конъюгатов – при постоянной темноте.

Показано, что введение мелатонина сопровождается изменением активности антиоксидантных ферментов. Выявлено стимулирующее влияние мелатонина в условиях гипоксии на отдельные составляющие фибринолиза при всех фотопериодических режимах в исследованных отделах желудочно-кишечного тракта.

В условиях острой гипоксии после введения мелатонина получено существенное уменьшение показателей протеолитической активности в отделах кишечника, которые исследовались при различных световых режимах.

Совокупность результатов свидетельствует, что введение экзогенного мелатонина является эффективным средством частичного предупреждения гипоксического повреждения тканей кишечника.

На основании обобщённого анализа полученных данных сформулировано представление об отдельных механизмах повреждающего воздействия гипоксии на ткани желудочно-кишечного тракта и реализации приспособительно-компенсаторных реакций. Обоснована защитная роль энтероэндокриноцитов ЕС-типа в условиях острого гипоксического повреждения тканей желудочно-кишечного тракта.

Ключевые слова: гипоксия, фотопериод, энтероэндокринные клетки ЕС-типа, мелатонин, серотонин, защитно-компенсаторные механизмы.

Підписано до друку 07.02.2002 р. Формат 60х90/16.
Друк офсетний. Тираж 120 пр. Зам №
Віддруковано П.П. Лівак Д.Н. Реєстр. № 11420032
58000 м. Чернівці, вул. Чернігівська, 1