

РОЛЬ МЕЛАТОНІНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ ОРГАНІЗМУ В МЕХАНІЗМАХ НЕГАЙНОЇ АДАПТАЦІЇ ДО ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ

І.І. Заморський

БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ, ЧЕРНІВЦІ

У роботі проаналізовано результати власних досліджень, які встановили роль мелатонінергічної системи, а також пінеальної залози, яка є основним джерелом вироблення мелатоніну, в регуляції механізмів негайної адаптації організму до гострої гіпобаричної гіпоксії.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: мелатонінергічна система, пінеальна залоза, гостра гіпобарична гіпоксія.

ВСТУП. Мелатонінергічна система організму складається з клітин, що продукують мелатонін та розташовані у різних тканинах. Значна кількість клітин, що продукують мелатонін, міститься у травному тракті та шкірі. Водночас головним джерелом мелатоніну, який циркулює в крові, є пінеальна залоза (пінеальне, або шишкоподібне, тіло) [16]. Вважають, що мелатонінпродукуюча система має такі три основні характерні риси, як: 1) світлочутливість; 2) фотоперіодична ритмічність (з найвищими рівнями утворення мелатоніну в темряві вночі); 3) вікове хронічно прогресуюче зниження утворення цього гормону [15]. Мелатонін бере участь у регуляції багатьох фізіологічних процесів: синхронізує ритми периферичних тканин, здійснює антистресовий і антиоксидантний захист організму, модулює активність нейромедіаторних систем головного мозку і всієї нейроендокринної та імунної систем. Це забезпечує пристосування організму до сезонних несприятливих впливів зовнішнього середовища, зокрема в зимовий період. Можна припустити, що ланки мелатонінергічної системи можуть використовуватись для пристосування до дії неперіодичних небезпечних впливів, у тому числі при гострій гіпоксії. Тому метою даного дослідження стало встановлення участі мелатонінергічної системи, основною ланкою якої є пінеальна залоза, в негайній адаптації до гострої гіпоксії.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на статевонезрілих безпородних білих щурах-самцях, які досягали на момент евтаназії ювенільного віку. В дослід брали лише середньостійких до гіпоксії тварин. Стійкість щурів до гострої гіпобаричної гіпоксії визначали за тиждень до початку моделювання активності пінеальної залози фотоперіодичними впливами.

© І.І. Заморський, 2007.

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). Після цього щурів піддавали впливу гострої гіпоксичної гіпобаричної гіпоксії, що еквівалентна висоті 12 000 м. На цій висоті тварини перебували до моменту другого агонального вдиху, після чого опускали їх на попередню нульову висоту. Евтаназію щурів виконували через 30 хв після припинення дії гіпоксії. Стан негайної адаптації тварин до гострої гіпоксії оцінювали за такими основними показниками: 1) показниками виживання тварин за гострої гіпоксії критичного рівня; 2) співвідношенням вмісту циклічних нуклеотидів, яке вважають показником чутливості щурів до гіпоксії; 3) активністю Na^+ , K^+ -АТФ-ази і 5'-нуклеотидази – маркерних ферментів плазматичних мембран, які першочергово піддаються вільнорадикальній атаці за гіпоксії [13]; 4) станом прооксидантно-антиоксидантної рівноваги, порушення якої є однією з головних причин смерті клітин за гіпоксії; 5) плазмовими рівнями кортикостерону і пролактину. З метою доведення ролі мелатонінергічної системи в реакції на гіпоксію, а також в антигіпоксичному захисті організму було проведено серії експериментів із введенням пінеальних гормонів – індольного гормону мелатоніну та комплексу пептидних гормонів у вигляді препарату "Епіталамін" (Самсон, Росія). Гормони вводили внутрішньоочеревинно за 30 хв до моделювання гострої гіпоксії. Отримані дані обробляли методами варіаційної статистики за допомогою пакета програм "Statistica 5.0".

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. Встановлено, що мелатонін збільшував показники виживання тварин за гіпоксії критичного рівня.

Отже, він володіє антигіпоксантичними властивостями [1]. Одночасно у передньому мозку мелатонін попереджував інактивацію Na^+, K^+ -АТФ-ази та підвищував активність 5'-нуклеотидази, що синтезує ендogenous антигіпоксанти аденозин [18]. У гіпокампі й габенулярному комплексі мелатонін запобігав зростанню рівня цГМФ, яке спостерігалось за гострої гіпоксії [3]. Згідно з даними А. Верма та співавт. [17], для габенулярного комплексу, який філогенетично пов'язаний із шишкоподібним тілом, єдиною причиною зміни рівня цГМФ вважають зміну активності ферменту гемоксигенази, що синтезує газоподібний нейромедіатор монооксид вуглецю. Отже, мелатонін блокує синтез монооксиду вуглецю за гострої гіпоксії.

У цілому передньому мозку мелатонін попереджував інтенсифікацію ліпідної пероксидації та підвищував активність антиоксидантних ферментів, зокрема глутатіонового циклу [2, 9]. Водночас інтенсивність білкової пероксидації у корі великих півкуль зменшувалась тільки за звичайного освітлення, а при порушенні звичайної фотоперіодичності, тобто за постійних освітлення і темряви, інтенсивність залишалась високою, при цьому за темряви зареєстровано навіть збільшення вмісту продуктів окиснювальної модифікації білків [12]. Це, на наш погляд, можна пояснити модуляторним впливом мелатоніну на активність серотонінергічної системи головного мозку та рівні серотоніну [7], оскільки серотонін, за даними деяких авторів [14], вважають головним захисником білків нейронів.

Дослідження рівнів гормонів стресу [11] підтвердило модуляторні властивості мелатоніну і залежність його дії від характеру освітлення: рівень кортикостерону підвищувався за звичайного освітлення і постійної темряви, однак знижувався за постійного освітлення, тобто тоді, коли спостерігалась найвища активність систем реалізації стресу. Одночасно рівень пролактину, що обмежує прояви стресу, зростає саме за умов постійного освітлення. 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 діальдегіду, більш виражено зменшувався, особливо у гіпокампі. При цьому вміст продуктів білкової пероксидації не зростає, на відміну від дії мелатоніну, а зменшувався [8]. Водночас епіталамін, як і мелатонін, протидіяє пригніченню активності Na^+, K^+ -АТФ-ази та сприяє підвищенню активності 5'-нуклеотидази в передньому мозку щурів [10].

Для перевірки припущення про участь шишкоподібного тіла в адаптації до гіпоксії було досліджено функціональну активність пінеалоцитів за гострої гіпоксії. Як маркери функціональної активності пінеалоцитів використовували вміст серотоніну, що є попередником у синтезі мелатоніну, та вміст циклічних нуклеотидів [6]. Відомо, що вміст циклічних нуклеотидів у пінеальних клітинах підвищується тільки при посиленні синтезу гормонів, причому не тільки індольної, але й пептидної природи [5]. Гостра гіпоксія викликала збільшення функціональної активності пінеалоцитів [4]. При цьому проведено порівняння ролі адренергічної і неадренергічної регуляції у функціональній активації пінеалоцитів за гіпоксії. Так, антиадренергічні речовини без дії гострої гіпоксії, як і очікувалось згідно з даними 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. Отже, отримані дані щодо підвищення гормонсинтетичної функції пінеалоцитів підтверджують участь шишкоподібного тіла в реакції організму на гостру гіпоксію. У цілому вони дозволили сформулювати цілісну концепцію участі фотоперіоду за дії гормонів шишкоподібного тіла в негайній адаптації організму до гострої гіпоксії [5].

ВИСНОВОК. Мелатонінергічна система та її основна ланка (пінеальна залоза) займають одне з важливих місць у всій системі антигіпоксичного захисту організму, здійснюючи його залежно від тривалості фотоперіоду.

ЛІТЕРАТУРА

1. Заморський І.І. Вплив мелатоніну та різного фотоперіоду на виживання щурів за гострої гіпоксії // Одес. мед. журн. – 1998. – № 6 (50). – С. 23-25.
2. Заморський І.І. Інтенсивність перекисного окиснення ліпідів у дискретних структурах передньо-

го мозку щурів при введенні мелатоніну і епіталаміну на фоні гострої гіпоксії // Мед. хімія. – 2003. – 5, № 1. – С. 28-31.

3. Заморський І.І., Пишак 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. – 130, № 8. – С. 168-171.

4. Заморский И.И., Пишак В.П. Роль неадренергической регуляции в реакции шишковидного тела крыс на острую гипоксию и введение эпیتаламина // Вопр. мед. химии. – 2000. – 46, вып. 1. – С. 28-35.

5. Заморский И.И., Пишак В.П. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга // Усп. физиол. наук. – 2003. – 34, № 4. – С. 37-53

6. Заморський І.І., Пішак В.П. Вплив епіталаміну за гострої гіпоксії на вміст циклічних нуклеотидів і серотоніну в шишкоподібному тілі щурів // Медичні перспективи. – 1999. – 4, № 1. – С. 19-21.

7. 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.

8. Заморський І.І., Пішак В.П., Мецишен 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.

9. Заморський І.І., Пішак В.П., Мецишен І.Ф. Вплив мелатоніну на фотоперіодичні зміни системи глутатіону мозку за гострої гіпоксії // Фізіол. журн. – 1999. – 45, № 4. – С. 69-76.

10. Заморський І.І., Пішак В.П., Мецишен І.Ф. Вплив мелатоніну та епіталаміну на активність маркерних ферментів плазматичних мембран клітин

переднього мозку щурів за умов гострої гіпоксії // Укр. біохим. журн. – 1999. – 71, № 6. – С. 33-36.

11. 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. – 5, № 1. – С. 22-28.

12. Заморський І.І., Сопова І.Ю., Філіпець Н.Д. Особливості антиоксидантної дії мелатоніну в передньому мозку щурів за гострої гіпоксії // Бук. мед. вісник. – 2002. – 6, № 3-4. – С. 155-158.

13. Пішак В.П., Заморський І.І. Вплив гострої гіпобаричної гіпоксії на вміст циклічних нуклеотидів в окремих структурах переднього мозку щурів // Мед. хімія. – 2000. – 2, № 1. – С. 25-28.

14. 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. – 7, № 10. – P. 1593-1596.

15. Nowak J.Z., Zawilska J.B., Melatonin and its physiological and therapeutic properties // Pharm. World Sci. – 1998. – 20, № 1. – P. 18-27.

16. Reiter R.J. Functional pleiotropy of the neurohormone melatonin: antioxidant protection and neuroendocrine regulation // Front. Neuroendocrinol. – 1995. – 16, № 4. – P. 383-415.

17. Verma A., Hirsch D.J., Glatt C.E. Carbon monoxide: A putative neural messenger // Science. – 1993. – 259. – P. 381-384.

18. 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. – 35, № 1. – P. 44-47.

РОЛЬ МЕЛАТОНИНЭРГИЧЕСКОЙ СИСТЕМЫ ОРГАНИЗМА В МЕХАНИЗМАХ НЕМЕДЛЕННОЙ АДАПТАЦИИ К ОСТРОЙ ГИПОКСИИ

И.И. Заморский

БУКОВИНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ, ЧЕРНОВЦЫ

Резюме

В работе проанализированы результаты собственных исследований, которые установили роль мелатонинэргической системы, а также пинеальной железы, которая является главным источником выработки мелатонина, в регуляции механизмов немедленной адаптации организма к острой гипобарической гипоксии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: мелатонинэргическая система, пинеальная железа, острая гипобарическая гипоксия.

THE ROLE OF MELATONIN-ERGIC SYSTEM OF ORGANISM IN MECHANISMS OF IMMEDIATE ADAPTATION TO ACUTE HYPOXIA

I.I. Zamorsky

BUCOVYNIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY, CHERNIVTSI

Summary

The research analyzes the results of own studies that have established the role of melatonin-ergic system as well as of pineal gland, which is the main source of melatonin production, in the regulation of mechanisms of immediate organism adaptation to acute hypobaric hypoxia.

KEY WORDS: melatonin-ergic system, pineal gland, acute hypobaric hypoxia.

Отримано 26.09.2007 р.

Адреса для листування: І.І. Заморський, Буковинський державний медичний університет, Чернівці, Україна.