

## **ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ПЕРОКСИДНЕ ОКИСНЕННЯ ЛІПІДІВ ТА СТАН АНТИОКСИДАНТНОГО ЗАХИСТУ В БАЗАЛЬНИХ ЯДРАХ МОЗКУ ЩУРІВ ЗА ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ**

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

**Резюме.** Досліджено вплив мелатоніну в дозі 1 мг/кг маси тіла на інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів та стан антиоксидантного захисту в базальних ядрах мозку щурів за гострої гіпоксії. Встановлено, що уведення мелатоніну за 30 хв до моделювання гострої гіпоксії зменшує інтенсивність окисного стресу, що викликався гострою гіпоксією.

**Ключові слова:** мелатонін, базальні ядра, пероксидне окиснення ліпідів, антиоксидантний захист, гостра гіпоксія.

**Вступ.** Однією з основних фізіологічних функцій мелатоніну є участь в антиоксидантному захисті (АО-захисті) організму [4,10,11]. Це стає особливо важливим за дії гострої гіпоксії, коли активуються процеси пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ), спостерігається виснаження системи антиоксидантних ферментів, і виникає потреба в терміновому поповненні ресурсів АО-захисту. Тим більше, що коригувальний вплив мелатоніну за гострої гіпоксії на перебіг процесів ПОЛ вже показаний у деяких відділах мозку [1,2,3], який є органом-мішенню для гіпоксії. Це, у свою чергу, зумовлює необхідність більш поглибленого вивчення антигіпоксичних властивостей мелатоніну шляхом дослідження його впливу на процеси ПОЛ в окремих структурах мозку.

**Мета дослідження.** Дослідити вплив мелатоніну на вміст продуктів ПОЛ та стан АО-захисту за гострої гіпоксії в базальних ядрах мозку щурів.

**Матеріал і методи.** Дослідження проводили на 48 білих безпородних статевозрілих щурах-самцях віком 5-6 тижнів. Гостру гіпоксичну гіпоксію моделювали в модифікованій проточній барокамері шляхом імітації підйому щурів на висоту 12000 м. Мелатонін вводили внутрішньоочеревинно в 0,1%-ному розчині етанолу в дозі 1 мг/кг маси тіла за 30 хв до моделювання гіпоксії.

Через 30 хв після припинення дії гострої гіпоксії проводили декапітацію тварин. Вилучали головний мозок та заморожували його в рідкому азоті. Для дослідження забирали такі структури: хвостате ядро (n.caudatus), білу кулю (globus pallidus), прилежаче ядро перегородки (n.assumbens), амігдаллярний комплекс (amigdala).

Гомогенати мозку готували в 0,05 М трис-НСІ буфері (рН 7,4). Наважки структур отримували шляхом об'єднання проб від двох тварин.

Стан процесів ПОЛ оцінювали за вмістом первинних продуктів ПОЛ – дієнові кон'югати (ДК) та вторинних – малоновий альдегід (МА) [8]. Стан АО-захисту визначали за активністю основних антиоксидантних ферментів у нервовій тканині – супероксиддисмутази (СОД) [9], каталази (КАТ) [5], глутатіонпероксидази (ГПО) [6]. Результати досліджень обробляли методом варіаційної статистики з урахуванням критерію Стьюдента (t). Характер та напрямок змін досліджуваних показників оцінювали, визначаючи коефіцієнти кореляції (кореляція Спірмена).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Як показали наші дослідження, за гострої гіпоксії в базальних ядрах спостерігали значні зміни вмісту показників ПОЛ та АО-захисту: вміст продуктів ПОЛ у бік зростання, а активність антиоксидантних ферментів, навпаки, у бік зниження (табл. 1,2).

За гіпоксії збільшувався вміст як первинних, так і вторинних продуктів ПОЛ (табл. 1). Але якщо вміст ДК змінювався в межах від 21,7% до 55,0 % (а у хвостатому ядрі взагалі залишався на рівні контролю), то концентрація МА (який, на відміну від ДК, є стабільним продуктом) зростала ще більше (в 1,5-1,9 раза) і в усіх досліджуваних структурах.

Активність антиоксидантних ферментів у базальних ядрах за гострої гіпоксії змінювалася неодноково. Суттєво зменшувалась активність СОД (на 46,1 – 64,8 %) та КАТ (на 31,4 – 63,6%). Активність ГПО або змінювалася недостовірно, або в меншій мірі (максимально в палідумі – на 19,4%).

Попереднє уведення мелатоніну за півгодини до моделювання гострої гіпоксії супроводжувалося менш вираженими змінами деяких показників ПОЛ та АО-захисту в базальних ядрах головного мозку.

Таблиця 1

Вплив мелатоніну на вміст продуктів ПОЛ у базальних ядрах мозку статевозрілих щурів за гострої гіпоксії (M±m; n=6)

Досліджувані показники	Група тварин	Структури мозку			
		n. accumbens	n. caudatus	globus pallidus	amigdala
ДК, мкмоль/г тканини	Контроль	231,3 ± 24,55	254,2 ± 21,59	175,1 ± 14,05	195,5 ± 14,72
	Гіпоксія	358,5 ± 32,74*	247,6 ± 23,17	229,9 ± 13,03*	237,8 ± 26,46*
	Мелатонін + гіпоксія	308,6 ± 20,14*#	297,2 ± 22,73*#	285,0 ± 23,64*#	277,4 ± 14,10*#
МА, мкмоль/г тканини	Контроль	140,1 ± 4,85	131,2 ± 6,53	126,9 ± 9,01	96,2 ± 4,49
	Гіпоксія	261,7 ± 10,94*	195,9 ± 8,87*	187,3 ± 5,87*	161,2 ± 18,74*
	Мелатонін + гіпоксія	162,6 ± 7,33*#	152,5 ± 7,32*#	157,2 ± 5,40*#	139,8 ± 7,59*#

Примітка. \* - вірогідність різниці показників порівняно з контролем, P<0,05; # - вірогідність різниці показників порівняно з гіпоксією, P<0,05.

Таблиця 2

Вплив мелатоніну на активність ферментів АО-захисту в базальних ядрах мозку статевозрілих щурів за гострої гіпоксії (M±m; n=6)

Досліджувані показники	Група тварин	Структури мозку			
		n. accumbens	n. caudatus	globus pallidus	amigdala
СОД, од. акт. / хв × мг білка	Контроль	0,383 ± 0,083	0,384 ± 0,069	0,371 ± 0,037	0,338 ± 0,031
	Гіпоксія	0,143 ± 0,037*	0,135 ± 0,036*	0,200 ± 0,042*	0,133 ± 0,020*
	Мелатонін + гіпоксія	0,147 ± 0,030*	0,113 ± 0,038*	0,165 ± 0,037*	0,121 ± 0,019*#
КАТ, мкмоль / хв × мг білка	Контроль	3,68 ± 0,846	2,83 ± 0,653	3,00 ± 0,770	2,231 ± 0,175
	Гіпоксія	1,34 ± 0,191*	1,94 ± 0,398*	1,56 ± 0,267*	2,23 ± 0,230
	Мелатонін + гіпоксія	1,86 ± 0,200*#	1,52 ± 0,304*	2,16 ± 0,385*#	1,97 ± 0,139
ГПО, мкмоль G-SH / хв × мг білка	Контроль	1,45 ± 0,143	0,915 ± 0,095	1,24 ± 0,128	1,24 ± 0,122
	Гіпоксія	1,36 ± 0,155	1,11 ± 0,098*	1,00 ± 0,126*	1,08 ± 0,098*
	Мелатонін + гіпоксія	1,55 ± 0,163#	1,28 ± 0,218*	1,12 ± 0,087*#	0,911 ± 0,037*#

Примітка. \* - вірогідність різниці показників порівняно з контролем, P<0,05; # - вірогідність різниці показників порівняно з гіпоксією, P<0,05.

Так, вміст МА зростав у межах від 16,1 до 45,3% у порівнянні з контролем і був суттєво меншим, ніж у постгіпоксичних тварин в усіх досліджуваних структурах. Вміст ДК, при цьому, змінювався неоднозначно. У n. accumbens, в якому за гіпоксії вміст ДК збільшувався максимально в порівнянні з іншими ядрами (табл. 1), введення мелатоніну призводило до порівняно незначного (щодо контролю) зростання концентрації ДК (на 33,4%), що є, у свою чергу, на 21,6% нижче, ніж у постгіпоксичних тварин. В інших досліджуваних структурах утворення ДК, навпаки, при введенні мелатоніну значно посилювалось у порівнянні з контролем і реєструвалось навіть вищим за гіпоксії. Під впливом мелатоніну в базальних ядрах мозку спостерігався певний перерозподіл вмісту продуктів ПОЛ, результатом якого стало своєрідне "вирівнювання" інтенсивності вільнорадикальних процесів у цих структурах, які характеризуються різною інтенсивністю метаболізму [7].

Попереднє введення мелатоніну також впливало на активність антиоксидантних ферментів, але тільки в окремих досліджуваних структурах, тих, на яких у більшій мірі позначається дія гіпоксії. Так, у n. accumbens та globus pallidus у порівнянні з "чисто гіпоксичними" тваринами введення мелатоніну призводило до зростання активності КАТ (на 38,8 та 38,5% відповідно) та ГПО (на 14,0 та 12,0%). Активність СОД у всіх досліджуваних структурах при введенні мелатоніну залишалася на низькому рівні (табл. 2).

Отримані результати узгоджуються з виявленими кореляційними зв'язками між досліджуваними показниками. Так, за гіпоксії зміни ДК позитивно корелюють зі змінами МА. Позитивна кореляція виявлена в прилежачому ядрі перегородки (r=0,740, p=0,0059), палідумі (r=0,650, p=0,022), та амігдаларному комплексі (r=0,832, p=0,0008). Відсутня кореляція між змінами МА та ДК за гіпоксії у хвостатому ядрі.

У той же час кореляційні зв'язки між змінами показників ПОЛ та АО-захисту за гіпоксії є негативними. Тобто, суттєве зростання вмісту продуктів ПОЛ призводило до виснаження системи антиоксидантних ферментів. Кореляційні зв'язки за гіпоксії встановлені між показниками, що змінювалися за гіпоксії суттєво та достовірно (ДК, МА, КАТ СОД) та в окремих досліджуваних структурах (в яких зміни цих показників були найбільш вираженими). Так, у n. accumbens за гіпоксії виявлені

досить міцні негативні кореляції між змінами ДК та СОД ( $r=-0,837$ ,  $p=0,0007$ ), ДК та КАТ ( $r=-0,757$ ,  $p=0,004$ ), МА та КАТ ( $r=-0,658$ ,  $p=0,020$ ), МА та СОД ( $r=-0,795$ ,  $p=0,002$ ).

Кількість кореляцій після уведення мелатоніну між досліджуваними показниками дещо зменшувалась, і, на відміну від кореляційних зв'язків за гіпоксії, кореляції між одними і тими ж показниками при уведенні мелатоніну іноді були різнонаправленими в окремих структурах мозку, що відображає різноспрямований характер цих змін. Так, при уведенні мелатоніну зміни ДК позитивно корелюють із змінами МА у прилежачому ядрі перегородки ( $r=0,636$ ,  $p=0,026$ ), але в палідумі між цими показниками встановлена негативна кореляція ( $r=-0,633$ ,  $p=0,027$ ). Також при уведенні мелатоніну виявлені кореляційні зв'язки між змінами вмісту показників ПОЛ та активністю антиоксидантних ферментів (КАТ, ГПО) в окремих досліджуваних структурах. У палідумі зміни ДК позитивно корелюють із змінами активності ГПО ( $r=0,782$ ,  $p=0,0026$ ) та із змінами активності КАТ ( $r=0,702$ ,  $p=0,011$ ), а зміни МА негативно корелюють зі змінами активності КАТ ( $r=-0,671$ ,  $p=0,017$ ).

Отже, проведені дослідження підтверджують антиоксидантний ефект мелатоніну, зокрема його антигіпоксичні властивості, які зумовлюються, з одного боку, здатністю знешкоджувати найбільш токсичні радикали, а з іншого, здатністю стимулювати активність основних антиоксидантних ферментів. У базальних ядрах головного мозку, що проявляють вибірково чутливість до гіпоксії, вплив мелатоніну на перебіг процесів ПОЛ найбільш виражений у тих структурах, в яких спостерігались найбільш різкі зміни досліджуваних показників за гіпоксії, а саме в прилежачому ядрі перегородки та палідумі.

**Висновок.** Попереднє уведення мелатоніну в дозі 1 мг/кг маси тіла за півгодини до моделювання гострої гіпоксії зменшує інтенсивність ПОЛ та підвищує активність антиоксидантних ферментів у базальних ядрах головного мозку.

**Перспективи подальших досліджень.** Враховуючи широкий спектр фізіологічних функцій мелатоніну та залежність його вироблення від умов освітлення, подальші дослідження ефектів мелатоніну дозволяють розширити уявлення про вплив цього гормону на функціональний стан різних систем організму.

**Література.** 1. *Вплив мелатоніну на інтенсивність перекисного окиснення ліпідів головного мозку шурів за гострої гіпоксії* /Заморський І.І., Сопова І.Ю., Павлуник К.І., Ігнатюк Т.В. //Бук. мед. вісник. – 1998. – Т.2, №3-4. – С. 109-113. 2. *Заморський І.І., Сопова І.Ю., Філінець Н.Д.* Особливості антиоксидантної дії мелатоніну в передньому мозку шурів за гострої гіпоксії //Бук. мед. вісник. – 2002. – Т.6, №3-4. – С.155-158. 3. *Зленко О.Т., Скочко-Волчкова Т.А., Демченко О.М.* Вплив мелатоніну на процеси перекисного окиснення ліпідів у різних відділах мозку в умовах гіпоксії //Одес. мед. ж. – 2000. – №6. – С.24-26. 4. *Коркушко О.В., Шатило В.Б.* Шишковидная железа: физиологическая роль в организме, функциональная недостаточность в пожилом возрасте, возможные пути коррекции //Мед. всесвіт. – 2003. – №2. – С. 84-93. 5. *Метод определения активности каталазы* /Королюк М.А., Иванова Л.И., Майорова И.Г., Токарев В.Е. //Лаб. дело. – 1988. – №1. – С.16-18. 6. *Мецишен И.Ф.* Механизм действия четвертичных аммониевых соединений (этония, тиония, додеция и их производных) на обмен веществ в норме и патологии: Автореф. дис...д-ра биол. наук. – К., 1991. – 37с. 7. *Сопова І.Ю., Заморський І.І.* Стан перекисного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в базальних ядрах мозку шурів за гострої гіпоксії //Клін. та експерим. патол. – 2004. – Т.3, №3, ч.1. – С.103-105. 8. *Спектрофотометрическое определение конечных продуктов перекисного окисления липидов* /Львовская Е.И., Волчегорский И.А., Шилков С.Е., Лифшиц Р.И. //Вопр. мед. химии. – 1991. – Т.37, №4. – С.92-93. 9. *Чевари С., Чаба И., Секей Й.* Роль супероксиддисмутазы в окислительных процессах клетки и метод определения ее в биологических материалах //Лаб. дело. – 1985. – №11. – С.678-681. 10. *Reiter R.J.* Functional pleotropy of the neurohormone melatonin antioxidant protection and neuroendocrine regulation //Front. Neuroendocrinol. -1995. -Vol.16, N4. -P.2-11. 11. *Reiter R.J.* Melatonin as a pharmacological agent against oxidative damage to lipids and DNA //Proc. West Pharmacol. Soc. -1998. -Vol.41. -P.229-236.

## THE EFFECT OF MELATONIN ON LIPID PEROXIDATION AND ANTIOXIDANT PROTECTION IN THE BASAL GANGLIA OF THE RAT BRAIN UNDER ACUTE HYPOXIA

I.Y.Sopova

**Abstract.** The effect of melatonin in a dose of 1 mg per 1 kg of the body mass on the intensity of lipid peroxidation and antioxidant protection in the basal ganglia of the rat brain under acute hypoxia has been studied. It has been established that melatonin administration 30 minutes before acute hypoxia simulation reduces the intensity of oxidizing stress which is caused by acute hypoxia.

**Key words:** melatonin, basal ganglia, lipid peroxidation, antioxidant protection, hypoxia.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

*Buk. Med. Herald.* – 2005. – Vol.9, №1. – P.97–99

Надійшла до редакції 25.01.2005 року