

- osteotomy / H. H. Peltoniemi, R. M. Tulamo, T. Toivonen [et al.] // J. Neurosurg. – 1999. – Vol. 90, № 5. – P. 910–917.
12. Bone mineral density in fractures treated with absorbable or metallic implants / T. Juutilainen, E. Hirvensalo, A. Majola [et al.] // Ann. Chir. Gynaecol. – 1997. – Vol. 86, № 1. – P. 51–55.
13. Effect of surface plasma treatment on the chemical, physical, morphological and mechanical properties of totally absorbable bone internal fixation devices / M. Ibnabddjalil, I. H. Loh, C. C. Chu [et al.] // J. Biomed. Mater. Res. – 2004. – Vol. 28, № 3. – P. 289–301.
14. Биодеструкция полигликолида в тканях организма / Л. Л. Разумова, Г. Е. Дудко, А. А. Веритенникова [и др.] // Высокомолекулярные соединения. – Москва. - 1988. - Т. 30, № 8. – С. 621–625.
15. Should in the treatment of osteochondritis dissecans biodegradable or metallic fixation be used? A comparative study in goat knees / D. B. Wouters, R. R. Bos, J. R. Horn [et al.] // Biomed. Mater. Res. B. Appl. Biomater. – 2008. – Vol. 84, № 1. – P. 154–164.
16. Treatment of intra-articular fractures with absorbable screws and rods W. Guo, K. Liu, G. Zhuang, [et al.] // Zhongguo Xiu Fu Chong Jian Wai Ke Za Zhi. – 2006. – Vol. 20, № 3. – P. 268–271.

Захарчук А. П.

*профессор кафедры медицинской биологии, генетики и фармацевтической ботаники
Буковинского государственного медицинского университета*

Пшак О. В.

*профессор кафедры безопасности жизнедеятельности
Черновицкого национального университета имени Юрия Федьковича
г. Черновцы, Украина*

ВЛИЯНИЕ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА СЕЗОННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ ПОКАЗАТЕЛЕЙ НЕСПЕЦИФИЧЕСКОГО ИММУНИТЕТА ПРИ СТАРЕНИИ

Аннотация: На крысах-самцах линии Wistar двух возрастных групп: половозрелых (взрослых) – в возрасте 12-15 мес. и старых – в возрасте 24 мес. и старше изучали влияния эпифизэктомии на динамику циркадианных и сезонных ритмов показателей неспецифической иммунологической адаптации организма и выявление характера влияния шишковидной железы на ритмостаз при старении организма. Исследованы показатели неспецифического иммунитета: активность сывороточного компонента, концентрация сывороточного лизоцима, общее количество лейкоцитов, НСТ-тест, миелопероксидазная активность нейтрофилов, уровень гликогена, фагоцитарная активность и фагоцитарный индекс полиморфноядерных лейкоцитов. Разнонаправленность биоритмологических изменений гуморальных и клеточных показателей неспецифического иммунитета обеспечивает наиболее полноценное приспособление организма к циклическим изменениям внешней среды. Эпифиз имеет прямое отношение к регуляции циркадианных ритмов системы неспецифической адаптации организма. Имеются возрастные особенности, а влияние шишковидной железы сохраняется до глубокой старости. Регулирующее действие шишковидной железы на иммуноструктурный гомеостаз осуществляется мелатонином и другими биологически активными веществами, которые продуцируются этим органом.

Анотация: На щурах-самцах линии Wistar двух возрастных групп: статевозрелых (дорослих) – у віці 12-15 міс. і старих – у віці 24 міс. і старше вивчали вплив епіфізектомії на динаміку циркадианних і сезонних ритмів показників неспецифічної імунологічної адаптації організму і виявлення характеру впливу шишкоподібної залози на ритмостаз при старінні організму. Досліджено показники неспецифічного імунітету: активність сироваткового компонента, концентрацію сироваткового лізоциму, загальну кількість лейкоцитів, НСТ-тест, миелопероксидазну активність нейтрофілів, рівень гликогену, фагоцитарну активність і фагоцитарний індекс поліморфноядерних лейкоцитів. Різностямованість біоритмологічних змін гуморальних і клітинних показників неспецифічного імунітету забезпечує найбільш повноцінне пристосування організму до циклічних змін зовнішнього середовища. Епіфіз має пряме відношення до регуляції циркадианних ритмів системи неспецифічної адаптації організму. Є вікові особливості, а вплив шишкоподібної залози зберігається до глибокої старості. Регулююча дія шишкоподібної залози на імуніструктурний гомеостаз здійснюється мелатоніном та іншими біологічно активними речовинами, які продукуються цим органом.

Summary: Was studied influence of epiphysectomy on the dynamics of circadian and seasonal rhythms indicators of nonspecific immunological adaptation Wistar rat's organism in two aged groups: adult (12-15 months) and old (24 months and older) and identified influence character of pineal gland ritmostaz to aging of the organism. Were investigated indices of nonspecific immunity: serum complement activity, concentration of serum lysozyme, the total number of white blood cells, NBT-test mieloperoksidaze neutrophil activity, glycogen level, phagocytic activity and phagocytic index of polymorphonuclear leukocytes. An Omni directional biorhythmological change of humoral and cellular immunity indicators of non specific immunity provides the full adaptation of the body to the cyclic changes in the environment. Pineal gland is directly related to the regulation of circadian rhythms of nonspecific adaptation. There are age-appropriate, and the influence of pineal gland is saved till the old age. Controlling effect of pineal gland on immunostuctural homeostasis provides by melatonin and by other biologically active substances, which produced by this endocrine organ.

Введение. Шишковидная железа (ШЖ) у млекопитающих и человека играет важную роль в синхронизации циркадианной эндокринной активности. Известна роль ШЖ в нейроэндокринной регуляции функций организма [2] и участие эпифиза в развитии общего адаптационного синдрома

[1]. Пинеальная железа является одним из главных осцилляторов регулируя хронобиологических процессов организма [3].

Циркадианные и сезонные колебания показателей жизнедеятельности организма в процессе старения 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 симпатико-адреналовой, гипофизарно-адреналовой и сердечно-сосудистой систем. Восстановление концентрации мелатонина повышает устойчивость сердечно-сосудистой и других систем организма к стрессорному воздействию [5, 10].

Гормон мелатонина положительно влияет на нейроэндокринную регуляцию и оказывает антиоксидантное действие [8], снижает активность гипоталамо-гипофизарной и симпатико-адреналовой систем, уменьшает начальную стадию развития стресса – стадию тревоги или беспокойства, тем самым предотвращая развитие общего адаптационного синдрома. Исследования последних лет указывают на роль ШЖ как 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 неспецифической иммунологической адаптации [3].

Целью нашего исследования стало изучение влияния эпифизэктомии на динамику циркадианных и сезонных ритмов показателей неспецифической иммунологической адаптации организма и выявление характера влияния пинэовидного тела на ритмостаз показателей естественного неспецифического иммунитета при старении организма.

Материал и методы. Экспериментальные исследования проведены на 140 белых лабораторных крысах-самцах линии Wistar двух возрастных групп: половозрелых (взрослых) – в возрасте 12-15 мес. массой 140-200 г и старых – в возрасте 24 мес. и старше массой 250 г и более. Крысы содержались в виварии при постоянной температуре и искусственном освещении. Световой режим был соответственно: 12 ч свет - 12 ч темнота. В исследованиях использовали псевдооперированных крыс, которые наряду с интактными, составили контрольную группу эпифизэктомированным животным на 15-20 сутки после удаления ШЖ. С целью изучения циркадианных ритмов показателей неспецифической иммунологической адаптации 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 вечера до 06.00 часов утра. Кровь забирали через 6-часовые интервалы времени: соответственно, в 09.00, 15.00, 21.00 и 03.00 часа. Для изучения сезонного ритма опыты проводили в течение двух лет весной (апрель, май), летом (июль, август), осе-

нью (октябрь, ноябрь) и зимой (январь, февраль).

В эксперименте 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 и их обсуждение. Данные исследований указывают на наличие ритмики системы комплемента и снижение его уровня вследствие эпифизэктомии. Циркадианный ритм активности сывороточного комплемента зависит не только от возраста и наличия ШЖ, но и от времени года, особенно весной и летом. Содержание сывороточного лизоцима у взрослых крыс после эпифизэктомии уменьшалось, а в старых крыс наблюдалось нивелирование циркадианного ритма. Сезонный ритм вследствие удаления ШЖ менялся: 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 стенку бактерий. После эпифизэктомии наблюдались колебания, как у взрослых, так и у старых крыс. Уменьшалась фазность циркадианного ритма, смещалась 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.

НСТ-тест 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 снижались амплитуды акрофазы и батифазы. Идентичные изменения регистрировались у животных, лишенных ШЖ. 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 имму-

нологической адаптации организма, указывает на возможные отклонения в работе системы неспецифической защиты. Эти данные достаточно четко характеризуют процессы старения организма.

Бактерицидные свойства нейтрофилов периферической крови и разрушения пероксида водорода обусловлены их миелопероксидазной активностью. Циркадианный ритм активности миелопероксидазы характеризовался мнифазой в утреннее время во всех трех группах старых крыс. Низкая активность миелопероксидазы нормализовалась мелатонином в условиях обычного фотопериода, длительной темноты и при постоянном освещении.

Результаты экспериментальных исследований указывают, что в результате эпифизэктомии изменяются показатели содержания гликогена, уровня ИСТ-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 ШЖ 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 ШЖ 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 эпифизэктомованных крыс. Следовательно, при отсутствии ШЖ эффекты мелатонина не зависят от фотопериода. Фагоцитарный индекс у

взрослых крыс после удаления шишковидного тела характеризуется нарушением фазности циркадианного ритма, смещением акрофазы на утренние часы. Зарегистрировано снижение ритмических колебаний и достоверное уменьшение показателя в старых эпифизэктомованных животных. Экзогенный мелатонин нормализовал уровень фагоцитарного индекса, который был снижен вследствие удаления ШЖ 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 характерный рост показателя в контрольной группе животных.

Выводы. Обнаруженная разнонаправленность биоритмологических изменений гуморальных и клеточных показателей неспецифического иммунитета обеспечивает наиболее полноценное приспособление организма к циклическим изменениям внешней среды. ШЖ у млекопитающих имеет прямое отношение к регуляции циркадианных ритмов системы неспецифической иммунологической адаптации организма. Это влияние имеет возрастные особенности и сохраняется до глубокой старости. Регулирующее действие ШЖ на иммуноструктурный гомеостаз осуществляется мелатонином и другими биологически активными веществами, которые продуцируются этим органом. Исследования с измененным освещением свидетельствуют о существовании принципиальной возможности стимуляции мелатонинообразующей функции ШЖ путем увеличения длины темного периода, и, как следствие, усиления работы системы неспецифической иммунологической защиты организма, что особенно актуально при коррекции возрастных изменений.

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: characteristics, concerns, and prospects / J. Arendt // J. Biol. Rhythms. – 2005. – Vol. 20, № 4. – P. 291–303.
8. Milin J. Pituitary gland buffers initial stress-induced ACTH burst / J. Milin, M. Demajo, R. Milin // Acta Biol. Jugosl. – 1998. – Vol. 24, № 2. – P. 171–176.
9. The photoperiod entrains the molecular clock of the rat pineal / [L. Engel, V. Lorenzkowski, C. Langer et al.] // Eur. J. Neurosci. – 2005. – Vol. 21, № 8. – P. 2297–2304.
10. Welsh D. K. Suprachiasmatic nucleus: cell autonomy and network properties / D. K. Welsh, J. S. Takahashi, S. A. Ray // Ann. Rev. Physiol. – 2010. – Vol. 72. – P. 551–577.