

¹С.С.Ткачук, ²В.П.Пішак, ³В.Ф.Мислицький, ³Л.О.Філіпова

НЕЙРОПЕПТИДНІ ТА ЕНДОКРИННІ МЕХАНІЗМИ УЧАСТІ МЕЛАТОНІНУ В СТРЕС-РЕАКТИВНОСТІ В САМЦІВ З СИНДРОМОМ ПРЕНАТАЛЬНОГО СТРЕСУ

¹Кафедра нормальної фізіології (зав. – проф. Г.І.Ходоровський),
²кафедра медичної біології та генетики (зав. – проф. В.П.Пішак),
³кафедра патологічної фізіології (зав. – проф. В.Ф.Мислицький)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. Досліджено довготривалі наслідки пренатального стресу на деякі нейропептидні та ендокринні показники участі мелатоніну в механізмах стрес-реактивності. Встановлено, що в пренатально стресованих самців мелатонін втрачає модулюючий вплив на секрецію глюкокортикоїдів та рівень β-ендорфіну в гіпоталамусі.

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

Вступ. Існуючі наукові факти дають безсумнівні докази участі основного епіфізарного гормону мелатоніну в антистресорному захисті організму [1,2].

Обмеження проявів стрес-реакції під впливом мелатоніну можливе з декількох причин. Показано, що гормон має здатність модулювати функцію стрес-лімітуючих та стрес-реалізуючих ендокринних механізмів, стабілізувати діяльність імунної системи, обмежувати інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів [1,7,8]. З погляду теорії гормон-медіаторного імпринтингу подібні ефекти мелатоніну дають підставу думати про можливість їх модифікації несприятливими чинниками впродовж пренатального періоду індивідуального розвитку.

Мета дослідження. Вивчити особливості модуляторного впливу мелатоніну на деякі нейропептидні та ендокринні механізми стрес-реактивності у самців, які зазнали дії пренатального стресу.

Матеріал і методи. Дослідження проведені на дорослих самцях безпородних білих щурів, матері яких протягом останнього триместру вагітності зазнавали дії одногодинного жорсткого іммобілізаційного стресу щоденно. Контрольні групи представлені самцями того ж віку, народженими інтактними самками. Для оцінки стрес-реактивності дорослих щурів обох груп піддавали жорсткій іммобілізації протягом години, після чого під легким ефірним наркозом проводили декапітацію, мозок швидко виймали на холоді й одразу занурювали в рідкий азот. Робили зрізи, виділяли преоптичну ділянку (ПОД), медіобазальний гіпоталамус (МБГ), звіряючись з атласом стереотаксичних координат [6]. Для подальшого дослідження об'єдпували структури від трьох тварин. Визначення β-ендорфіну проводили наборами фірми "Inc Star" (США) відповідно до наданих інструкцій.

Рівень сумарних глюкокортикоїдів та пролактину в плазмі крові визначали наборами фірми "ІБОХ" (Білорусь).

Статистичну обробку даних проводили за допомогою t-критерію Стьюдента.

Результати дослідження та їх обговорення. В інтактних щурів, яких іммобілізували через годину після введення мелатоніну, рівень глюкокортикоїдів був значно нижчим, ніж після введення розчинника (табл.), що можна розцінити, як обмеження мелатоніном основного прояву стрес-реактивності – активації гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи.

Наші дані збігаються з літературними, згідно яких мелатонін забезпечує поправкову модуляцію центральних та периферичних ендокринних механізмів, що беруть участь у формуванні адаптивних реакцій тільки за умов різких відхилень у роботі наднирників [1,2].

Мелатонін має дозозалежний вплив на секрецію пролактину – у великих дозах спостерігається гальмівний, а у фізіологічних – стимулювальний [1,5,9]. У наших експериментах при використанні дози, близької до фізіологічної, за умов емоційного стресу ми спостерігали виражений стимулювальний вплив мелатоніну на вміст пролактину в плазмі, що дає підставу вважати цей механізм одним з ендокринних корелятивів участі мелатоніну в стрес-реакції.

У пренатально стресованих тварин мелатонін не впливає на стрес-індукований рівень сумарних глюкокортикоїдів та пролактину, що свідчить про втрату ним здатності модулювати активовані стресом ендокринні механізми.

Для здійснення ефекту екзогенного мелатоніну на пролактин необхідною

Вплив мелатоніну на стрес-індуковані рівні сумарних глюкокортикоїдів і пролактину в плазмі крові інтактних та пренатально стресованих шурів (M±m; n=8)

Характер впливу	Сумарні глюкокортикоїди (нмоль/л)		Пролактин (мкг/л)	
	Інтактні	Пренатально стресовані	Інтактні	Пренатально стресовані
Контроль	15,14±0,96	14,42±1,10 p ₁ <0,1	4,15±0,37	5,40±0,49 p ₁ <0,05
Етанол	26,18±0,82 p ₁ <0,005	20,83±0,40 p ₁ <0,001 p ₁ <0,005	12,59±0,35 p ₁ <0,001	18,17±0,54 p ₁ <0,001 p ₁ <0,001
Імобілізація та введення етанолу	63,28±4,47 p ₂ <0,005	33,75±0,59 p ₁ <0,001 p ₂ <0,005	28,69±0,78 p ₂ <0,001	36,13±0,58 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Імобілізація та введення мелатоніну	40,28±0,77 p ₃ <0,005	32,36±1,20 p ₁ <0,001 p ₃ >0,1	47,04±1,0 p ₃ <0,001	34,81±0,72 p ₁ <0,001 p ₃ >0,05

Примітка. p₁ – ступінь вірогідності змін досліджуваних показників між відповідними групами інтактних та пренатально стресованих тварин; вірогідність змін стосовно показників у: p₁ – контрольних тварин; p₂ – у контрольних тварин після введення етанолу; p₃ – у контрольних тварин після комбінованого впливу введення етанолу та імобілізації.

умовою є цілісний, нормально функціонуючий епіфіз – в епіфізектомованих тварин вплив гормону повністю втрачається [2,4]. Отже, відсутність реакції глюкокортикоїдів та пролактину на передстресове введення мелатоніну свідчить про можливі порушення функції епіфіза або ж десенситизацію мелатонінових рецепторів гіпоталамуса/гіпофіза.

Відомо також, що мелатонін, при введенні вагітним самкам наприкінці вагітності спричиняє структурні зміни гіпофізарних клітин у нащадків, які зберігаються впродовж життя [3]. При дії стресу вагітних самок у наших дослідках плоди, ймовірно, зазнавали впливу підвищеного рівня материнського мелатоніну, який добре проникає через фетоплацентарний бар'єр і може спричинити описані порушення в гіпофізі з відповідними ендокринними модифікаціями.

За даними літератури формування стресорної відповіді здійснюється за рахунок взаємодії опіоїдних пептидів та мелатоніну [7].

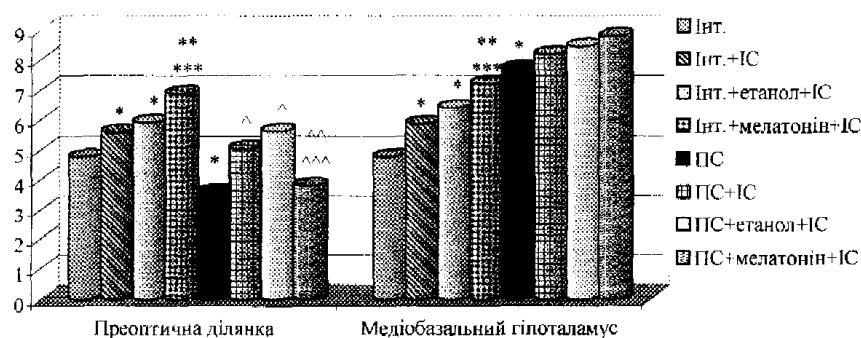


Рис. Вплив мелатоніну на стрес-індукований вміст β-ендорфіну в структурах гіпоталамуса.

Примітка. Вірогідність змін у порівнянні з: * – інтактними; ** – імобілізацією інтактних; *** – комбінованим впливом імобілізації та введення розчинника інтактними; ^ – пренатально стресованими; ^^ – імобілізацією пренатально стресованих; ^^^ – імобілізацією та введенням розчинника пренатально стресованими.

У наших досліджах мелатонін збільшував стрес-індукований приріст β -ендорфіну в ПОД та МБГ інтактних шурів, стимулюючи в такий спосіб стрес-індуковану відповідь β -ендорфінергічної системи (рис.). На відміну від інтактних, у пренатально стресованих тварин попереднє введення мелатоніну не вплинуло на стрес-індукований вміст β -ендорфіну в МБГ. У ПОД отримано зниження рівня опіюду.

Отже, пренатальний стрес порушує взаємодію мелатоніну та опіоїдергічних систем гіпоталамуса, які беруть участь у стрес-реакції.

Відомо, що пренатальний стрес індукує down-регуляцію мю-опіоїдних рецепторів у мозку пренатально стресованих тварин [10]. За спостереженнями Volterra et al. [11] екзогенним мелатоніном активуються і можуть протистояти ефектам стресу та/або кортикостерону саме ті опіоїди, які діють через мю-тип рецепторів. Таким чином, порушення в системі цих рецепторів створюють несприятливі умови для функціонування як самого β -ендорфіну, так і взаємодії його з мелатоніном.

Висновки:

1. Стрес-протекторна дія мелатоніну у контрольних тварин здійснюється шляхом зменшення стрес-індукованого вмісту глюкокортикоїдів та збільшення вмісту пролактину в плазмі крові, підвищення стрес-індукованого вмісту β -ендорфіну в гіпоталамусі.

2. У тварин, які зазнали впливу пренатального стресу, мелатонін втрачає модулюючий вплив на стрес-індукований рівень глюкокортикоїдів, пролактину в плазмі крові та рівень β -ендорфіну в гіпоталамусі.

Література. 1. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга // Успехи физиол. наук. - 1996. - Т.27, №3. - С. 31-55. 2. Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г. Эпифизарный мелатонин как антистрессорный агент // Эксперим. и клин. фармакол. - 1997. - Т.60, №6. - С.71-77. 3. Губошников 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. 4. Юматов Е.А. Нейромедиаторная интеграция эмоционального возбуждения и механизмы устойчивости к стрессу // Вестн. РАМН. - 1995. - №11. - С. 9-16. 5. Juszcak M., Steger R.W., Fadden C., Barke A. Oxytocin and prolactin-release after hypertonic saline administration in melatonin-treated male syrian-hamsters // J. Physiol. and Pharmacol. - 1996. - V. 47, N2. - P.289-301. 6. Kunig J.F., Klippel P.A. The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem. - Baltimore: The Williams and Wilkins Company, 1963. - 162 p. 7. Maestroni G., Conti A., Pierpaoli W. Role of the pineal gland in immunity: II. Melatonin antagonized the immuno-suppressive effect of acute stress via an opiate mechanism // Immunology. - 1988. - V.63. - P. 465-469. 8. Milin J., Demajo M., Todorovic V. Rat pinealocyte reactive response to a long-term stress induction // Neurosci. - 1996. - V.73, №3. - P. 845-854. 9. Misztal T., Romanowicz K., Barcikowski B. Effects of melatonin infused into the III-ventricle on prolactin, beta-endorphin and luteotropin secretion in ewes during the different stages of the reproductive-cycle // Acta Neurobiol. Exp. - 1996. - V.56, N3. - P. 769-778. 10. Tempel A., Yang J., Basheer R. Prenatal morphine exposure differentially alters expression of opioid-peptides in striatum of newborns // Mol. Brain. Res. - 1995. - V.33, N2. - P.227-232. 11. Volterra A., Brunello N., Restani P. et al. Ontogenetic studies on mu, delta and kappa opioid receptors in rat brain // Pharmacol. Res. Commun. - 1986. - V.18, N10. - P. 979-990.

NEUROPEPTIDE AND ENDOCRINE MECHANISMS OF MELATONIN PARTICIPATION IN THE STRESS-REACTIVITY IN MALE RATS WITH THE SYNDROME OF PRENATAL STRESS

S.S.Tkachuk, V.P.Pishak, V.F.Myslytskyi, L.O.Filipova

Abstract. We have studied the long-term consequences of prenatal stress on some neuropeptide and endocrine indices of melatonin participation in the mechanisms of stress reactivity. It has been found out that melatonin loses its modulating influence on the secretion of glucocorticoids, prolactin and on the level of β -endorphin in the hypothalamus prenatally stressed rats.

Key words: prenatal stress, glucocorticoids, prolactin, β -endorphin, melatonin.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 5.06.2002 року