

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

СОПОВА ІРИНА ЮРІЇВНА

УДК 616.831-001.8:577.156.1]:612.017.2:599.323.4

РОЛЬ ФОТОПЕРІОДУ В РЕГУЛЯЦІЇ ПРОЦЕСІВ ПЕРОКСИДАЦІЇ
В БАЗАЛЬНИХ ЯДРАХ МОЗКУ ЩУРІВ ЗА ГОСТРОЇ ГІПОКСІЇ

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня

кандидата медичних наук

Київ – 2006

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті
МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор
Заморський Ігор Іванович,
Буковинський державний медичний
університет МОЗ України,
завідувач кафедри фармакології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук **Маньковська Ірина Микитівна**, Інститут фізіології
ім. О. О. Богомольця НАН України, завідувач відділу по вивченню гіпоксичних
станів, м. Київ

доктор медичних наук **Хомінська Зінаїда Борисівна**, Інститут педіатрії, акушерства
та гінекології АМН України, завідувач лабораторії ендокринології, м. Київ

Провідна установа: Інститут ендокринології та обміну речовин
ім. В. П. Комісаренка АМН України, відділ ендокринології репродукції та адаптації

Захист відбудеться “24” жовтня 2006 р. о 14 годині на засіданні спеціалізованої
вченої ради Д 26.198.01 при Інституті фізіології ім. О. О. Богомольця НАН України
за адресою: 01024, м. Київ-24, вул. Богомольця, 4.

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Інституту фізіології
ім. О. О. Богомольця НАН України за адресою: 01024, м. Київ-24,
вул. Богомольця, 4.

Автореферат розісланий “16” вересня 2006 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор біологічних наук

З. О. Сорокіна-Маріна

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Проблема гіпоксичних станів організму була і залишається одним з актуальних питань біології та медицини, оскільки гіпоксія як типовий патологічний процес супроводжує різноманітні захворювання, і навіть здоровий організм в залежності від умов існування, інтенсивності діяльності та інших чинників постійно стикається з кисневою недостатністю (Л.Д.Луцькіна, 2004).

Регуляція кисневого режиму організму пов'язана, у першу чергу, з активністю кисневозалежних реакцій (Т.Г.Сазонтова, Ю.В.Архипенко, 2005). Найбільш важливу роль серед них відіграють процеси пероксидації та пов'язані з ними перебудови метаболізму, що мають регуляторне та патогенетичне значення (І.М.Маньковська та співавт., 1993; Л.В.Савченкова, 1998).

Органом-мішенню гіпоксії є головний мозок (Л.Д.Луцькіна, 1996). Важкі гіпоксичні впливи викликають глибокі порушення структури та функцій нейронів мозку (Е.А.Рыбникова і соавт., 2004), неврологічні та поведінкові розлади (J.J.Toledo-Aral et al., 2002; B.P.Wagner et al., 2002). Ступінь вираженості цих порушень з одного боку залежить від виду та тривалості гіпоксичного впливу (F.Block, 1999; P.Lipton, 1999), з іншого боку, відомо, що різні відділи мозку страждають від гіпоксії в неоднаковій мірі (W.Squier, F.M.Cowan, 2004; C.L.Hsiao et al., 2004). Таким чином, при дослідженні та формуванні оцінки гіпоксичного впливу виникає необхідність як врахування характеру гіпоксії, так і проведення аналізу цього впливу у різних структурах мозку.

Такі структури головного мозку як базальні ядра вже давно знаходяться в центрі уваги дослідників (B.T.Шуваев, 1993; Н.Ф.Суворов, 1994; P.Sah et al., 2003). Але, незважаючи на те, що у світі проводяться інтенсивні комплексні клініко-фізіологічні дослідження по вивченню цих структур, лише невелика частина робіт проведена із застосуванням біохімічних методик, які визначають такі показники, як інтенсивність процесів пероксидації, що безперечно не дає можливості в повній мірі дослідити фізіологічні процеси, що протікають в базальних ядрах, зокрема за дії гіпоксії. У той же час правильна оцінка патологічного впливу кисневої недостатності необхідна для успіху лікування різноманітних захворювань, що, пов'язані з цими структурами мозку, таких як паркінсонізм, хорея та інші рухові порушення (V.Fraix et al., 2000; A.Berardelli et al., 2003).

У природних умовах дія гіпоксії відбувається на фоні інших факторів, серед яких постійним і значущим є фотоперіод. Проведено дослідження змін окремих груп показників в певних системах органів за поєднаної дії фотоперіоду та гіпоксії (І.І.Заморський, 2000), натомість цілісного уявлення про реакції організму на всіх рівнях на поєднану дію цих факторів поки що немає. Відсутні роботи по вивченню такого впливу і на функціональний стан базальних ядер, хоча ці структури беруть безпосередню участь у формуванні циркадіанних ритмів (Э.Б.Арушанян, 1991), отже їхня функціональна активність постійно модулюється фотоперіодом, а також є чутливими до

дії гіпоксії (T.Alkan et al., 2001; L.S.Wang et al., 2003). Все це вищенаведене робить дослідження ролі фотоперіоду в регуляції такої ключової ланки патогенезу гіпоксії як інтенсивність процесів пероксидації в базальних ядрах доцільним та необхідним.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дана робота є складовою частиною планової науково-дослідної роботи “Особливості фотоперіодичних змін структури і функції органів нейроендокринної системи в умовах екзогенної гіпоксії” кафедр фізіології і фармакології Буковинського державного медичного університету (№ державної реєстрації 0103U004048). У рамках даної теми автором досліджено стан процесів пероксидації за гострої гіпоксії в базальних ядрах мозку тварин, що перебували за різних умов освітлення. Тема дисертації затверджена Проблемною комісією “Патологічна фізіологія та імунологія” 14 листопада 2002 року (протокол № 21).

Мета дослідження. Встановити роль зміненого фотоперіоду в регуляції процесів пероксидації в базальних ядрах головного мозку щурів за умов гострої гіпобаричної гіпоксії.

Завдання дослідження:

1. Визначити особливості перебігу процесів пероксидації в базальних ядрах мозку щурів за гострої гіпоксії.
2. Дослідити вплив зміненого фотоперіоду на процеси пероксидації в базальних ядрах.
3. Визначити характер впливу зміненого фотоперіоду на постгіпоксичні показники процесів пероксидації в базальних ядрах мозку щурів.
4. Дослідити вплив мелатоніну на постгіпоксичні показники процесів пероксидації в базальних ядрах мозку щурів за різних умов освітлення.

Об'єкт дослідження: гостра гіпобарична гіпоксія за умов звичайного та зміненого фотоперіоду.

Предмет дослідження: вплив зміненого фотоперіоду на перебіг процесів пероксидації в базальних ядрах мозку щурів за гострої гіпобаричної гіпоксії.

Методи дослідження:

- патофізіологічні методи моделювання гострої гіпоксії;
- фізіологічні методи моделювання фотоперіоду;
- біохімічні методи дослідження стану процесів пероксидації (визначення вмісту продуктів білкової та ліпопероксидації, активності антиоксидантних ферментів, інтенсивності тканинного фібринолізу та протеолізу);
- методи статистичної обробки результатів.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше встановлено чутливість базальних ядер до гострої гіпоксії за показниками процесів пероксидації. Показано, що базальні ядра

характеризуються різною інтенсивністю вільнорадикальних процесів, що обумовлює неоднакові зміни досліджуваних показників в окремих структурах під впливом гіпоксії. Отримано дані щодо впливу фотоперіодичних змін на показники процесів пероксидації в базальних ядрах. Виявлено, що порушення зовнішньої фотоперіодичності модифікує постгіпоксичні показники пероксидного окиснення ліпідів, білкової пероксидації, антиоксидантного захисту, фібрино- та протеолітичної активності в базальних ядрах. Показано відмінності впливу постійного світла та постійної темряви на вищезазначені показники за гострої гіпоксії у цих структурах мозку, що дозволяє прогнозувати характер їхніх змін при збільшенні фотофази фотоперіоду та, відповідно, при зменшенні.

Вперше продемонстровано ефекти екзогенного мелатоніну (1 мг/кг) на перебіг процесів пероксидації за гострої гіпоксії в базальних ядрах тварин, що перебували у різних умовах освітлення. Показано, що мелатонін у дозі 1 мг/кг обмежує прояви стресорних реакцій на гостру гіпоксію, наближує до норми показники процесів пероксидації в базальних ядрах за умов як звичайного, так і зміненого фотоперіоду.

Практичне значення одержаних результатів. Робота належить до теоретичних досліджень з патофізіології. Отримані експериментальні дані розширюють уявлення про механізм дії гострої гіпоксії та патогенез розвитку оксидативного стресу в базальних ядрах головного мозку. Результати досліджень сприяють розумінню значення фотоперіоду в регуляції розвитку системних реакцій організму на гострі стресові впливи, зокрема розкривають роль фотоперіоду в регуляції процесів пероксидації в базальних ядрах за гострої гіпоксії.

Результати роботи можуть бути використані у навчальному процесі при викладанні нормальної та патологічної фізіології, нервових хвороб, медичної хімії та біології, фармакології, при написанні підручників та монографій з відповідних галузей теоретичної медицини.

Результати досліджень впроваджено у навчальний процес кафедр патологічної фізіології Львівського національного медичного університету ім.Данила Галицького, Національного Фармацевтичного університету України (м.Харків), Тернопільського державного медичного університету ім.І.Я.Горбачевського, кафедр фармакології Вінницького національного медичного університету ім.М.І.Пирогова, Івано-Франківського державного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно проведено інформаційний пошук та аналіз літературних джерел, виконана експериментальна частина дослідження, зроблено статистичну обробку отриманих результатів, написані розділи дисертаційної роботи та публікації, сформульовано основні положення та висновки.

Біохімічні дослідження проведено за безпосередньою участю дисертанта. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, основний внесок належить здобувачу.

Апробація результатів дослідження. Матеріали дисертації оприлюднено на VIII-му Міжнародному медичному конгресі студентів і молодих вчених, присвяченому 150-літтю від дня народження І.Я.Горбачевського (Тернопіль, 2004), на VII Міжнародній науково-практичній конференції “Наука і освіта – 2005” (Дніпропетровськ, 2005), IV Національному Конгресі патофізіологів України з міжнародною участю (Чернівці, 2004), 78-й підсумковій науковій конференції студентів та молодих вчених Буковинського державного медичного університету з міжнародною участю (Чернівці, 2004), II і III міжнародних медико-фармацевтичних конференціях студентів та молодих вчених (Чернівці, 2005), Міжнародному молодіжному медичному Конгресі студентів та молодих вчених “Санкт-Петербургские научные чтения” (Санкт-Петербург, 2005), I З’їзді фізіологів СНД (Москва-Сочі, 2005).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 наукових робіт, з них 5 статті у фахових наукових журналах, 6 – у матеріалах наукових конференцій, конгресів, з’їздів, отримано 1 деклараційний патент України на винахід.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація викладена на 165 сторінках і складається зі вступу, 7 розділів, висновків, списку використаних літературних джерел (всього 318 найменувань). Робота проілюстрована 18 таблицями та 24 рисунками. Загальний обсяг дисертації, визначений Порядком становить 129 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Дослідження проведені на 297 ювенільних (60 днів) самцях безпородних білих щурів. Використання для експерименту ювенільних щурів обумовлено тим, що у тварин такого віку зростає імовірність досягнення впродовж невеликого проміжку часу (одного тижня) вірогідних фотоперіодичних змін [202]. У той же час мозок на цей період розвитку вже є сформованим, оскільки у щурів критичний період морфофункціонального дозрівання мозку припадає на 14 день постнатального розвитку, диференціювання нервових клітин мозку закінчується процесами мієлінізації приблизно на 21 день життя (С.М.Оленев, 1978). У дослідках з моделюванням гострої гіпобаричної гіпоксії використовували щурів, середньостійких до гострої гіпобаричної гіпоксії (В.Я.Березовський, 1978). Робота з лабораторними тваринами проводилась з дотриманням міжнародних принципів Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших цілей (Страсбург, 1985).

Фотоперіодичні зміни моделювались впродовж одного тижня за допомогою різних режимів освітлення: 1) природна зміна світлової і темної фаз доби – звичайне освітлення; 2) постійне світло; 3) постійна темрява. Режими освітлення створювались за допомогою спеціального “Пристрою для створення різних світлових режимів” (Патент на винахід 49375 А Україна від

16.09.2002). Гостру гіпоксичну гіпоксію моделювали у модифікованій проточній барокамері шляхом імітації підйому щурів на висоту 12000 м (И.А.Соколова и соавт., 1998).

Після моделювання фотоперіодичних змін частині тварин за 30 хв до дії гострої гіпоксії внутрішньоочеревинно у дозі 1 мг на кг маси тіла вводили епіфізарний гормон – мелатонін (E.Sewerynek et al., 1995). Іншій частині контрольних тварин відповідних серій досліджень вводили еквівалентну кількість розчинника в той же час, що і піддослідним тваринам, решта тварин залишалась інтактною. Групи дослідів, де досліджували показники у контрольних тварин з введенням і без введення розчинника статистично не відрізнялись при обробці результатів дослідження, були об'єднані у спільну контрольну серію.

Для дослідження брали такі структури: хвостате ядро (n.caudatus), бліда куля (globus pallidus), прилежаче ядро перегородки (n.accumbens), амігдалярний комплекс (amigdala) (N.Sherwood, P.Timiras, 1970), у гомогенатах яких визначали інтенсивність процесів пероксидації за станом пероксидного окиснення ліпідів (ПОЛ) та білків, активністю основних ферментів антиоксидантного захисту (АО-захисту), тканинного фібринолізу та протеолізу.

Стан ПОЛ оцінювали за вмістом дієнових кон'югатів (ДК) (В.Б.Гаврилов, М.И.Мишкорудная, 1983) та малонового альдегіду (МА) (И.Д.Стальная, Т.Г.Гаришвили, 1977), а стан білкової пероксидації за вмістом фенілгідрозонів (І.Ф.Мешишен, 1998). Стан АО-захисту оцінювали за активністю супероксиддисмутази (СОД) (С.Чевари, 1985), каталази (КАТ) (М.А. Корольок и соавт., 1988), глутатіонпероксидази (ГПО) (І.Ф.Мешишен, 1991).

Фібринолітичну активність (ФА) визначали на основі реакції з азофібрином (О.Л.Кухарчук, 1996). При цьому визначали сумарну фібринолітичну активність (СФА), ферментативну (ФФА) та неферментативну фібринолітичну активність (НФА) в базальних ядрах мозку щурів.

Інтенсивність протеолізу визначали за лізісом альбуміну, казеїну та колагену (К.Н.Веремеєнко, 1988).

Загальний стан центральної нервової системи оцінювали за поведінкою щурів у тесті “відкрите поле” (Я.Буреш и соавт., 1991).

Отримані експериментальні дані оброблено методами варіаційної статистики за допомогою пакету програм “STATISTICA 5.0.” і проаналізовано з використанням t-критерію Ст'юдента (О.В.Гойко, 2004). Для визначення залежності між змінами показників використовували кореляційний аналіз з використанням непараметричного коефіцієнту кореляції рангів Спірмена r. Проводили оцінку подібності досліджуваних структур за вмістом ПОЛ, застосовуючи кластерний аналіз (В.П.Боровиков, 1998). Для визначення істотності впливу досліджуваних чинників на перебіг процесів пероксидації використовували дисперсійний аналіз (О.В.Гойко, 2004).

Результати досліджень та їх обговорення. Дослідження стану прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу в базальних ядрах мозку щурів виявило, що показники ПОЛ та АО-

захисту в окремих досліджуваних структурах суттєво відрізняються між собою вже у інтактних тварин. Це дозволяють продемонструвати результати кластерного аналізу, згідно яких у найбільшій мірі за вмістом ДК і МА схожі між собою хвостате ядро та бліда куля (найменша відстань між об'єктами) (рис.1). Прилежаче ядро перегородки та амігдала знаходяться у полярних положеннях, і відповідно за даними показниками суттєво різняться як між собою, так і від хвостатого ядра та палідума.

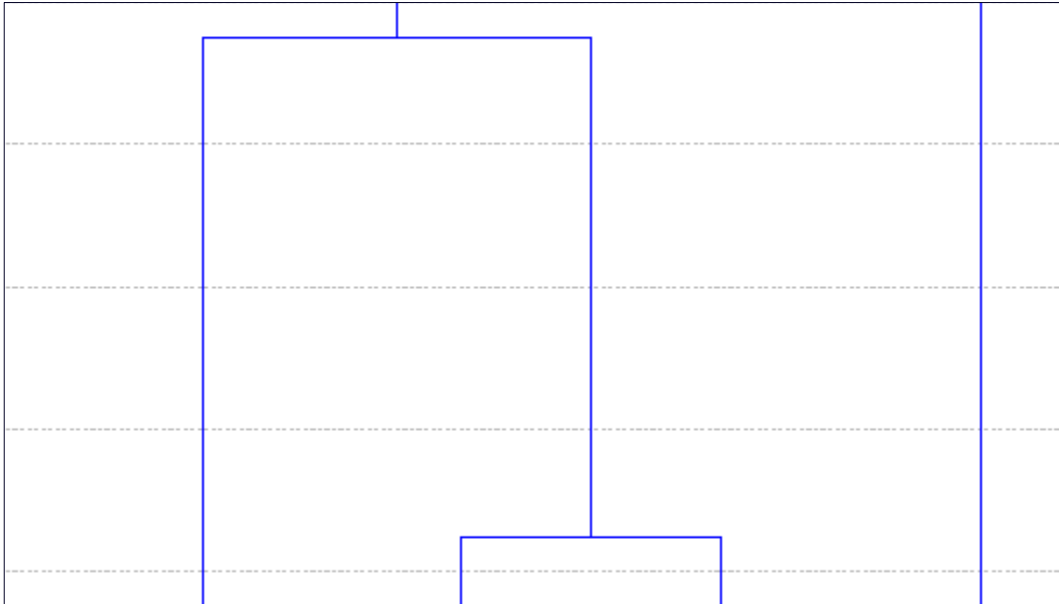


Рис.1. Об'єднання базальних ядер в кластер методом поодинокого зв'язку за вмістом продуктів ПОЛ (1- прилежаче ядро перегородки; 2 – хвостате ядро; 3 – бліда куля; 4 – амігдала).

Подальші дослідження показали, що ця встановлена нами різна інтенсивність вільнорадикальних процесів в базальних ядрах певною мірою впливала на чутливість цих структур до кисневого голодування, і найбільші зміни досліджуваних показників, викликані дією гострої гіпоксії, були зареєстровані у прилежачому ядрі перегородки, структурі, у якій інтенсивність пероксидації є найвищою (табл.1).

Істотність впливу гіпоксії на перебіг процесів пероксидації в базальних ядрах головного мозку підтверджують результати факторного дисперсійного аналізу. Взагалі за звичайних умов освітлення постгіпоксичні зміни досліджуваних показників в базальних ядрах полягали у зростанні вмісту продуктів пероксидного окиснення ліпідів (для ДК $F_{1,46}=9,57$, $p=0,003$; для МА $F_{1,46}=63,57$, $p=0$), рівня окиснених білків (для ОМБ нейтрального характеру $F_{1,54}=20,22$, $p=0,00004$; для ОМБ основного характеру $F_{1,54}=26,03$, $p=0,000004$), збільшенні інтенсивності фібринолізу (для СФА $F_{1,54}=28,71$, $p=0,000002$; для НФА $F_{1,54}=15,56$, $p=0,00027$; для ФФА $F_{1,54}=31,65$, $p=0,000001$) та протеолізу (за альбуміном $F_{1,54}=9,61$, $p=0,003$; казеїном $F_{1,54}=10,77$, $p=0,002$; колагеном $F_{1,54}=62,42$, $p=0$) на фоні падіння активності антиоксидантних ферментів (для СОД $F_{1,49}=252,77$, $p=0$; для КАТ

$F_{1,54}=43,84$, $p=0$). Такий характер змін свідчить про розвиток патологічного процесу і дозволяє стверджувати, що за звичайних умов освітлення вплив гострої гіпоксії на перебіг процесів пероксидації в базальних ядрах є суттєвим.

Таблиця 1.

Вміст продуктів пероксидного окиснення ліпідів у базальних ядрах головного мозку ювенільних щурів за гострої гіпоксії ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Групи тварин	Структури мозку			
		n. accumbens	n. caudatus	globus pallidus	amigdala
МА, мкмоль/ мг тканини	Контроль	140,1±4,85	131,2±6,53	127,0±9,01	96,2±1,83
	Гіпоксія	261,7±10,94*	195,9±8,87*	187,3±5,87*	161,2±7,65*
СОД, ОД/хв × мг білка	Контроль	0,38±0,031	0,38±0,026	0,37±0,014	0,34±0,012
	Гіпоксія	0,13±0,012*	0,14±0,014*	0,20±0,016*	0,14±0,010*
КАТ, мкмоль/ хв × мг білка	Контроль	3,7±0,32	2,8±0,25	3,0±0,29	2,2±0,06
	Гіпоксія	1,3±0,07*	1,9±0,15*	1,6±0,10*	2,2±0,09
СФА, E ₄₄₀ /годЧ г тканини	Контроль	89,1±3,53	61,6±2,98	68,9±2,69	48,4±1,83
	Гіпоксія	106,6±3,24*	102,8±2,23*	91,5±2,05*	66,2±4,75*
Протеоліз за альбу- міном E ₄₄₀ /годЧ г тканини	Контроль	102,6±6,23	106,5±4,47	79,8±3,26	55,1±1,41
	Гіпоксія	135,3±4,62*	92,5±2,57*	122,1±4,02*	72,5±2,44*

Примітка. * - Вірогідність змін стосовно контрольних тварин ($p < 0,05$).

У той же час порушення фотоперіодичності перед дією гострої гіпоксії модифікувало постгіпоксичні показники процесів пероксидації. Утримування тварин за умов постійної темряви перед гіпоксією призводило до того, що вміст продуктів ПОЛ в базальних ядрах за досліджуваними показниками практично не змінювався у порівнянні з інтактними тваринами, а значить був суттєво нижчим за постгіпоксичний. Водночас за поєднаного впливу умов постійного світла та гострої гіпоксії вміст ДК в досліджуваних структурах був вищим, ніж за дії однієї гіпоксії (рис.2).

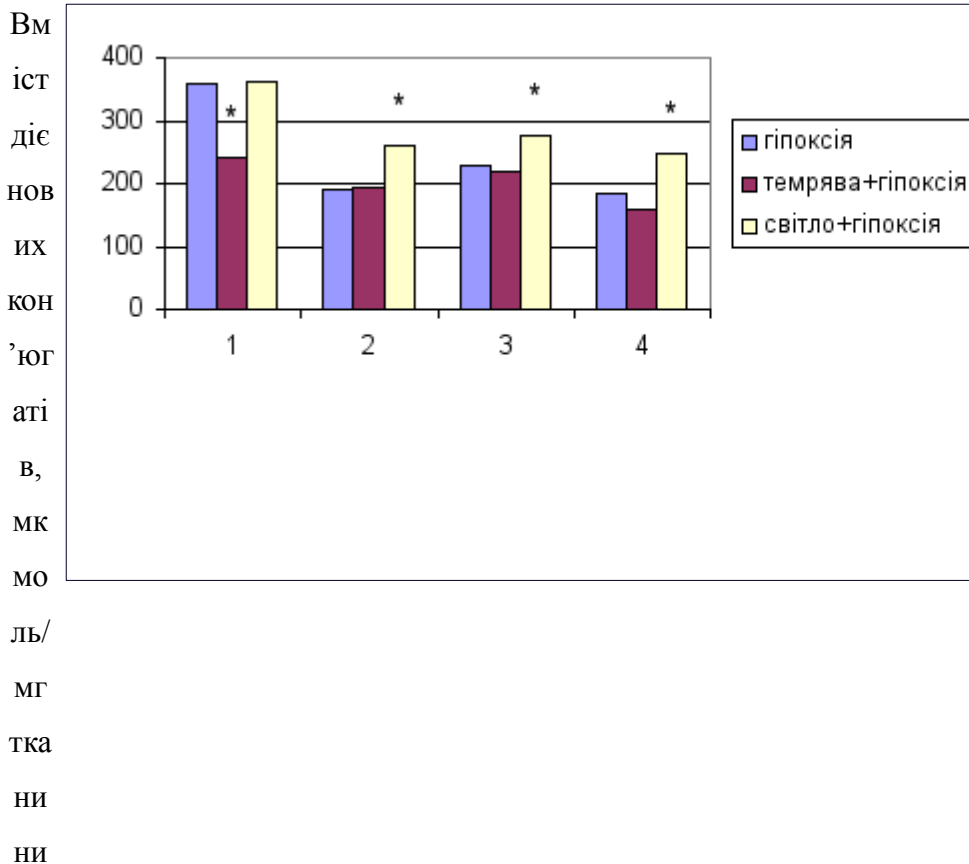


Рис.2. Вміст дієнових кон'югатів у базальних ядрах головного мозку в умовах гострої гіпоксії за різної довжини фотоперіоду (1- прилежаче ядро перегородки; 2 – хвостате ядро; 3 – бліда куля; 4 – амігдала)

Примітка. * - Вірогідність змін стосовно показників у постгіпоксич-них тварин за звичайних умов освітлення ($p < 0,05$).

Вміст окиснених білків за поєданого впливу зміни фотоперіоду і гіпоксії (незалежно від характеру освітлення) порівняно з відповідними показниками в базальних ядрах постгіпоксичних тварин, що утримувались у звичайних умовах освітлення, був вищим в усіх структурах за винятком блідої кулі. Так, факторний дисперсійний аналіз виявив істотність впливу тижневої експозиції постійної темряви перед гіпоксією на накопичення ОМБ нейтрального характеру в хвостатому ядрі ($F_{1,12}=8,81$, $p=0,012$), амігдаларному комплексі ($F_{1,12}=21,16$, $p=0,0006$), ОМБ основного характеру в прилежачому ядрі перегородки ($F_{1,12}=19,23$, $p=0,001$), хвостатому ядрі ($F_{1,12}=23,77$, $p=0,0004$), амігдалі ($F_{1,12}=251,44$, $p=0$), що відобразалось у збільшенні вмісту ОМБ у зазначених структурах мозку. Передгіпоксичне моделювання постійного світла також призводило до збільшення продуктів ОМБ: у прилежачому ядрі перегородки (для ОМБ нейтрального характеру $F_{1,12}=21,88$, $p=0,0005$; ОМБ основного характеру $F_{1,12}=21,58$, $p=0,0006$), амігдалі (ОМБ нейтрального характеру $F_{1,12}=25,21$, $p=0,0003$).

Тижнева експозиція як постійної темряви ($F_{1,54}=153,40$, $p=0$), так і постійного світла ($F_{1,54}=267,36$, $p=0$) суттєво зменшувала наслідки гіпоксичного впливу на активність СОД в базальних ядрах головного мозку, і активність цього ферменту не знижувалась до рівня гіпоксичних тварин (табл.2). Активність КАТ за умов постійної темряви перед гіпоксією збільшувалась у прилежачому ядрі перегородки ($F_{1,12}=113,64$, $p=0$) та хвостатому ядрі ($F_{1,12}=13,41$, $p=0,003$). Поряд з цим, попереднє перебування тварин за умов постійного світла не просто нівелювало вплив гіпоксії на активність КАТ в базальних ядрах, а призводило до зростання активності цього ферменту до рівнів, вищих за рівні у інтактних тварин, що виражалось у збільшенні активності КАТ порівняно з постгіпоксичним у прилежачому ядрі перегородки у 3,6 разів ($F_{1,12}=319,04$, $p=0$), хвостатому ядрі – у 1,6 разів ($F_{1,12}=35,97$, $p=0,0001$), палідумі – у 3,3 разів ($F_{1,12}=318,92$, $p=0$) та амігдалі – у 1,8 разів ($F_{1,12}=146,75$, $p=0$). Активність ГПО в базальних ядрах за комбінованого впливу (незалежно від характеру зміни освітлення), навпаки, знижувалась у більшій мірі, ніж за гіпоксії. Так, факторний дисперсійний аналіз виявив залежність вмісту ГПО в базальних ядрах мозку від тижневої експозиції постійної темряви ($F_{1,54}=71,34$, $p=0$) та постійного світла ($F_{1,54}=67,58$, $p=0$).

Таблиця 2.

Вплив зміненого фотоперіоду на активність ферментів антиоксидантного захисту в базальних ядрах головного мозку ювенільних щурів за гострої гіпоксії ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Групи тварин	Структури мозку			
		n.accumbens	n.caudatus	globus pallidus	amigdala
СОД, ОД/хв × мг білка	Інтактні	0,38±0,031	0,38±0,026	0,37±0,014	0,34±0,012
	Гіпоксія	0,13±0,012*	0,14±0,014*	0,20±0,016*	0,14±0,010*
	Темрява + гіпоксія	0,24±0,005*#	0,30±0,008*#	0,28±0,009*#	0,32±0,010*#
	Світло + гіпоксія	0,31±0,010*#	0,30±0,008*#	0,28±0,008*#	0,30±0,005*#
КАТ, мкмоль/ хв × мг білка	Інтактні	3,7±0,32	2,8±0,25	3,0±0,29	2,2±0,06
	Гіпоксія	1,3±0,07*	1,9±0,15*	1,6±0,10*	2,2±0,09
	Темрява+ гіпоксія	2,7±0,11*#	2,7±0,12#	1,6±0,11*	2,5±0,11
	Світло + гіпоксія	4,9±0,18*#	3,1±0,11#	5,2±0,17*#	4,1±0,12*#
ГПО, мкмоль/G	Інтактні	1,6±0,02	0,91±0,036	1,2±0,05	1,2±0,05
	Гіпоксія	1,4±0,06*	1,1±0,04*	1,0±0,05*	1,1±0,04
	Темрява+ гіпоксія	0,87±0,029*#	0,82±0,014#	0,81±0,038*#	0,81±0,021*#

-SH/ хв × мг білка	Світло + гіпоксія	0,88±0,021*#	0,90±0,021#	0,78±0,011*#	0,79±0,008*#
-----------------------	----------------------	--------------	-------------	--------------	--------------

Примітка. * - Вірогідність змін стосовно показників у інтактних тварин ($p < 0,05$); # - вірогідність змін стосовно показників у гіпоксичних тварин за звичайних умов освітлення ($p < 0,05$).

Інтенсивність фібринолізу за поєднаної дії зміненого фотоперіоду (як постійної темряви ($F_{1,54}=40,82$, $p=0$), так і постійного світла ($F_{1,54}=139,37$, $p=0$) та гіпоксії була суттєво нижчою по всіх досліджуваних показниках порівняно з показниками без дії зміненого фотоперіоду (табл.3).

Таблиця 3.

Вплив зміненого фотоперіоду на фібринолітичну та протеолітичну активність в базальних ядрах мозку ювенільних щурів за гострої гіпоксії ($M \pm m$, $n=7$)

Показ-ники	Групи тварин	Структури мозку			
		n.accumbens	n.caudatus	globus pallidus	amigdala
СФА, E ₄₄₀ / годЧ г тканини	Інтактні	89,1±3,53	61,6±2,98	68,9±2,69	48,4±1,83
	Гіпоксія	106,6±3,24*	102,8±2,23*	91,5±2,05*	66,2±4,75*
	Темрява + гіпоксія	83,4±2,11#	64,8±1,94#	58,9±1,27*#	48,2±1,39#
	Світло + гіпоксія	61,5±1,79*#	50,8±1,12*#	43,2±1,11*#	43,8±1,21#
Протеоліз за альбу- міном E ₄₄₀ / годЧ г тканини	Інтактні	102,6±6,23	106,5±4,47	79,8±3,26	55,1±1,41
	Гіпоксія	135,3±4,62*	92,5±2,57*	122,1±4,02*	72,5±2,44*
	Темрява + гіпоксія	86,0±3,20#	83,5±3,74*	76,6±2,40#	53,3±1,62#
	Світло + гіпоксія	120,2±5,41	94,3±2,95	88,7±3,51#	52,6±1,57#
Протеоліз за казеїном E ₄₄₀ / годЧ г тканини	Інтактні	108,5±3,81	78,0±3,68	65,3±1,14	50,7±2,36
	Гіпоксія	130,4±4,01*	88,0±2,28	99,6±4,93*	47,7±1,58
	Темрява + гіпоксія	71,4±1,64*#	71,8±2,88#	67,7±2,41#	52,1±1,40#
	Світло + гіпоксія	82,4±1,52*#	76,3±2,73#	67,5±1,29#	43,7±1,00*
Протеоліз за колаге- ном E ₄₄₀ / годЧ г тканини	Інтактні	2,9±0,22	3,1±0,12	1,8±0,07	1,6±0,08
	Гіпоксія	4,8±0,22*	4,9±0,27*	9,3±0,76*	4,1±0,24*
	Темрява + гіпоксія	4,6±0,12*	3,2±0,06#	2,5±0,12*#	2,1±0,07*#
	Світло + гіпоксія	3,2±0,10#	3,3±0,06#	3,4±0,12*#	2,4±0,11*#

Примітка. Умовні позначення такі ж, як і у табл.2.

Інтенсивність протеолізу в базальних ядрах мозку за поєднаного впливу зміненого фотоперіоду та гіпоксії також є низькою: порівняння показників протеолізу в базальних ядрах мозку за поєднаного впливу зміненого фотоперіоду та гіпоксії із відповідними показниками у постгіпоксичних тварин (табл.3) показало, що зміна фотоперіоду (незалежно від характеру освітлення) нівелює наслідки гіпоксичного впливу на лізис альбуміну (умови постійної темряви ($F_{1,53}=26,53$, $p=0,000004$); постійного світла ($F_{1,53}=4,89$, $p=0,031$)) та казеїну (умови постійної темряви ($F_{1,54}=37,82$, $p=0$); постійного світла ($F_{1,54}=86,67$, $p=0$)) і суттєво зменшує лізис колагену у порівнянні з постгіпоксичними тваринами (умови постійної темряви ($F_{1,54}=63,70$, $p=0$); постійного світла ($F_{1,54}=47,77$, $p=0$)).

Підсумовуючи все наведене вище можна узагальнити, що порушення фотоперіодичності із збільшенням фотофази у деякій мірі посилює чутливість нейронів базальних ядер до гострої гіпоксії, що виражається у інтенсифікації ПОЛ та ОМБ. Крім того, як за умов постійного світла, так і постійної темряви, спостерігається дизрегуляція механізмів формування системних реакцій організму на гострі стресові впливи, зокрема спостерігається нетипова зміна активності фібринолізу та протеолізу після впливу гіпоксії у цих структурах мозку.

Водночас можна зазначити, що вплив гострої гіпоксії за постійної темряви не є критичним для організму на відміну від за умов постійного світла. Оскільки, перебування тварин за умов постійної темряви перед гіпоксією хоч і викликає зростання рівня окиснених білків в базальних ядрах, але, поряд з цим, зменшує розвиток окисного стресу за рахунок стримування ПОЛ, що певною мірою узгоджується з даними інших досліджень по вивченню поєднаного впливу зміненого фотоперіоду та гострої гіпоксії (І.І.Заморський, 2000).

Про те, що зміна фотоперіоду суттєво модифікує функціональний стан ЦНС щурів, і цей вплив активно модулює гіпоксичний, свідчать і проведені нами спостереження за поведінкою тварин у тесті “відкритого поля” (табл.4).

Гостра гіпоксія вирізнялась потужним пригнічувальним впливом на компоненти локомоторної та дослідницької активності тварин у “відкритому полі”: горизонтальна рухова активність за гіпоксії знижувалась у 4,8 разів, вертикальна – у 9,6 разів, норковий рефлекс – у 5,7 разів. Зміна фотоперіоду також модифікувала поведінкову активність щурів. За постійної темряви у тварин спостерігалось помірне зниження горизонтальної активності (у 2,3 рази), вертикальних рухів (у 3,7 разів), норкового рефлексу (у 2 рази) на фоні збільшення кількості дефекацій ($F_{1,12}=33,84$, $p=0,0001$). У той же час, утримування тварин за постійного світла супроводжувалось порушенням структури поведінки щурів, що виражалось у зміні співвідношення показників локомоторного та дослідницького компонентів активності. Ознаки впливу фотоперіоду на поведінку тварин зберігались і після моделювання гострої гіпоксії: співвідношення компонентів локомоторної та дослідницької активності у “відкритому полі” зберігалось як за постійного світла,

натомість самі ці показники за комбінованої дії постійного світла та гіпоксії були нижчими, ніж за дії світла.

Таблиця 4.

Вплив зміненого фотоперіоду на поведінкові реакції щурів у тесті “відкритого поля” за гострої гіпоксії ($M \pm m$, $n=7$)

Умови експерименту	Горизон-тальна рухова активність	Вертикаль-на рухова активність	Норковий рефлекс	Емоційна реактив-ність	Інтегральна поведінкова активність
Інтактні	27,3±1,36	6,9±0,51	7,3±0,52	0,71±0,286	42,2±1,55
Темрява	11,7±0,92 ¹	1,9±0,26 ¹	3,6±0,43 ¹	3,4±0,37 ¹	20,6±1,12 ¹
Світло	40,1±1,37 ¹	4,1±0,40 ¹	6,9±0,67	2,1±0,26 ¹	53,9±1,37 ¹
Гіпоксія	5,7±0,52 ¹	0,71±0,18 ¹	1,3±0,18 ¹	1,7±0,29	9,4±0,86 ¹
Темрява+гіпоксія	5,0±0,53 ¹³	0,86±0,340 ¹	1,4±0,20 ¹³	1,3±0,18 ³	8,6±0,66 ¹³
Світло+гіпоксія	27,7±1,04 ²⁴	2,4±0,20 ¹²⁴	8,4±0,37 ²	1,6±0,30	40,1±1,10 ²⁴

Примітка. 1- вірогідність змін стосовно показників у інтактних тварин; 2- вірогідність змін стосовно показників у постгіпоксичних тварин за звичайних умов освітлення; 3 - вірогідність змін стосовно показників тварин, що утримувались за постійної темряви; 4 - вірогідність змін стосовно показників тварин, що утримувались за постійного світла ($p < 0,05$).

Таким чином, проведені нами спостереження за поведінкою тварин свідчать, що фотоперіодичні зміни впливають на функціональний стан базальних ядер за гострої гіпоксії, що відображається у перебудові адаптивної поведінки тварин, зокрема зміні показників локомоторного та дослідницького компонентів, за формування яких відповідають ці структури мозку.

На нашу думку, вплив фотоперіоду на адаптацію організму до гострого стресу, зокрема до гострої гіпоксії, здійснюється шляхом дії гормонів епіфізу, у першу чергу, мелатоніну. Враховуючи роль мелатоніну у відображенні фотоперіодичних змін (Л.А.Бондаренко, 1997), нами було проведено дослідження з введенням мелатоніну у дозі 1 мг/кг, що створює фізіологічну концентрацію гормону в спинномозковій рідині (Н.К.Малиновская, 1998).

Введення мелатоніну перед гіпоксією тваринам, що утримувались за умов різного фотоперіоду, характеризувалось тим, що вплив екзогенного мелатоніну виражено позначався на тих досліджуваних показниках в базальних ядрах, які найбільше відрізнялися від показників інтактних тварин, тобто таких, що зазнавали суттєвих змін під дією даних чинників.

Так, за поєднаного впливу умов постійного світла та гіпоксії введення мелатоніну суттєво позначалось на вмісті продуктів ПОЛ (табл.5): мелатонін стримував зростання вмісту ДК ($F_{1,54}=43,10$, $p=0$) та МА ($F_{1,54}=33,07$, $p=0$) в усіх досліджуваних структурах.

Таблиця 5.

Вплив мелатоніну на показники процесів пероксидації в базальних ядрах ювенільних щурів за поєднаної дії постійного світла та гострої гіпоксії ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Групи тварин	Структури мозку			
		n.accumbens	n.caudatus	globus pallidus	amigdala
ДК, мкмоль/ мг тканини	Інтактні	231,3±10,02	195,5±6,78	175,1±5,74	150,4±4,62
	Світло + гіпоксія	362,7±10,05*	261,7±8,72*#	275,8±15,69*#	248,2±18,34*#
	Мелатонін +світло- гіпоксія	208,7±5,97#	217,8±9,77#	234,4±4,56*#	144,6±7,04#
МА, мкмоль/ мг тканини	Інтактні	140,1±4,85	131,2±6,53	127,0±9,01	96,2±1,83
	Світло + гіпоксія	210,1±6,22*#	172,8±10,06*#	193,4±9,47*	135,9±1,87*#
	Мелатонін +світло- гіпоксія	145,0±3,96#	146,5±3,21#	143,0±5,07#	83,9±3,90#
КАТ, мкмоль/х в × мг білка	Інтактні	3,7±0,32	2,8±0,25	3,0±0,29	2,2±0,06
	Світло + гіпоксія	4,9±0,18*#	3,1±0,11#	5,2±0,17*#	4,1±0,12*#
	Мелатонін +світло- гіпоксія	2,1±0,07*#	1,6±0,09*#	2,4±0,09#	2,5±0,09#
СФА, Е ₄₄₀ / годЧ г тканини	Інтактні	89,1±3,53	61,6±2,98	68,9±2,69	48,4±1,83
	Світло + гіпоксія	61,5±1,79*#	50,8±1,12*#	43,2±1,11*#	43,8±1,21#
	Мелатонін +світло- гіпоксія	140,1±3,62*#	101,3±2,33*#	103,0±2,46*#	59,6±1,92*#

Примітка. * - Вірогідність змін стосовно показників у інтактних тварин; # - вірогідність змін стосовно показників у гіпоксичних тварин, що утримувались за постійного світла

Це супроводжувалось посиленням активності ферментів АО-захисту в окремих ядрах: ГПО – у прилежачому ядрі перегородки (на 15,0%) та палідумі (на 30,3%), СОД – у блідій кулі (на

18,0%) та амігдалі (на 15,2%). Але водночас під впливом мелатоніну відбувалась втрата активності КАТ в усіх досліджуваних ядрах ($F_{1,51}=117,35$, $p=0$).

Інтенсивність фібринолізу після введення мелатоніну за такого впливу зростала в усіх структурах (для СФА $F_{1,54}=77,02$, $p=0$).

Таблиця 6.

Вплив мелатоніну на показники процесів пероксидації в базальних ядрах ювенільних щурів за поєднаної дії постійної темряви та гострої гіпоксії ($M \pm m$, $n=7$)

Показники	Групи тварин	Структури мозку			
		n.accumbens	n.caudatus	globus pallidus	amigdala
ОМБ, ммоль/г білка, 430 нм	Інтактні	3,1±0,08	3,6±0,17	3,3±0,10	3,1±0,17
	Темрява + гіпоксія	4,5±0,08*#	5,3±0,28*#	4,0±0,20*#	5,7±0,14*#
	Мелатонін +темрява - гіпоксія	3,4±0,10#	3,2±0,13#	3,5±0,12	3,7±0,10*#
ГПО, мкмоль/G- SH/ хв × мг білка	Інтактні	1,6±0,02	0,91±0,036	1,2±0,05	1,2±0,05
	Темрява + гіпоксія	0,87±0,029*#	0,82±0,014#	0,81±0,038*#	0,81±0,021*#
	Мелатонін +темрява- гіпоксія	1,5±0,03#	0,95±0,064	1,2±0,05#	0,87±0,020*
Протеоліз за альбу- міном E ₄₄₀ / годЧ г тканини	Інтактні	102,6±6,23	106,5±4,47	79,8±3,26	55,1±1,41
	Темрява + гіпоксія	86,0±3,20#	83,5±3,74*	76,6±2,40#	53,3±1,62#
	Мелатонін +темрява- гіпоксія	103,9±3,62#	97,8±2,62#	115,6±5,10*#	51,1±1,49

Примітка. * - Вірогідність змін стосовно показників у інтактних тварин; # - вірогідність змін стосовно показників у гіпоксичних тварин, що утримувались за умов постійної темряви

На фоні постійної темряви та гіпоксії введення мелатоніну суттєво та односпрямовано впливало на вміст окиснених білків в базальних ядрах (табл.6): рівень ОМБ знижувався в усіх досліджуваних структурах (для ОМБ основного характеру $F_{1,50}=67,34$, $p=0$). Активність антиоксидантних ферментів, навпаки, зростала (для КАТ $F_{1,51}=13,47$, $p=0,006$; для СОД $F_{1,54}=20,36$, $p=0,00004$; для ГПО $F_{1,54}=30,50$, $p=0,000001$), і показники протеолізу наближались до норми (для протеолізу за альбуміном $F_{1,49}=27,54$, $p=0,000003$; за колагеном $F_{1,49}=14,83$, $p=0,0003$).

Таким чином, наші дослідження показали, що введення мелатоніну у дозі 1 мг/кг перед моделюванням гострої гіпоксії тваринам, що утримувались за умов зміненого фотоперіоду (незалежно від зміни характеру освітлення) переважно сприяє наближенню до норми показників процесів пероксидації в базальних ядрах. Дія мелатоніну була вираженою на ті показники, що зазнавали найбільшого впливу гострої гіпоксії за умов різного фотоперіоду, що дозволяє припустити, що мелатонін є фактором, який регулює клітинний гомеостаз (зокрема, перебіг процесів пероксидації) відповідно до впливу патогенних факторів на організм. Оскільки рівень цього гормону є залежним від довжини фотоперіоду, то отримані нами результати дозволяють визначити роль фотоперіоду в регуляції процесів пероксидації в базальних ядрах за гострої гіпоксії, яка в узагальненому вигляді полягає у тому, що порушення фотоперіодичності модифікує показники цих процесів, а це, особливо враховуючи поліфункціональність досліджених структур мозку, може впливати на розвиток патологічного процесу у всьому організмі.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне та експериментальне узагальнення даних щодо визначення ролі фотоперіодичності в регуляції інтенсивності процесів пероксидації в базальних ядрах головного мозку за гострої гіпоксії і показано, що застосування мелатоніну (нейроендокринного передавача фотоперіодичних впливів) сприяє наближенню до норми процесів пероксидації в базальних ядрах після впливу гострої гіпоксії.

1. Базальні ядра характеризуються різною інтенсивністю процесів пероксидації, що впливає на чутливість цих структур мозку до гострої гіпоксії. Найбільші зміни показників прооксидантно-антиоксидантного балансу, спричинені гіпоксією, які виражались у посиленні процесів вільнорадикального окиснення (вміст дієнових кон'югатів збільшився на 55%, малонового альдегіду – на 86,8%, продуктів білкової пероксидації нейтрального та основного характеру відповідно – на 20,6% та 28,5%) на фоні виснаження системи антиоксидантного захисту (активність супероксиддисмутази та каталази зменшилась у 2,9 та 2,8 рази відповідно), спостерігались у прилежачому ядрі перегородки.

2. Фотоперіодичні зміни модифікують постгіпоксичні показники процесів пероксидації в базальних ядрах щурів. Порушення фотоперіодичності із збільшенням фотофази у деякій мірі посилює чутливість нейронів базальних ядер до гострої гіпоксії, що виражається у посиленні пероксидного окиснення ліпідів та білків, а перебування тварин за умов постійної темряви перед гіпоксією, викликаючи зростання рівня окиснених білків в базальних ядрах, поряд з цим зменшує розвиток окисного стресу за рахунок стримування ліпопероксидації. Факторний дисперсійний аналіз виявив істотність впливу умов постійного освітлення перед гіпоксією на вміст дієнових кон'югатів ($F_{1,50}=6,48$; $p=0,014$) та продуктів білкової пероксидації нейтрального характеру ($F_{1,50}=6,48$; $p=0,014$). У той же час, умови постійної темряви суттєво впливали як на

постгіпоксичний вміст дієнових кон'югатів ($F_{1,50}=6,48$; $p=0,014$), так і концентрацію малонового альдегіду ($F_{1,50}=44,03$; $p=0$), а також на рівень окиснених білків як нейтрального ($F_{1,54}=25,64$; $p=0,00001$), так і основного характеру ($F_{1,54}=19,88$; $p=0,00004$) в базальних ядрах.

3. Тижнева експозиція зміненого фотоперіоду зменшувала наслідки впливу гіпоксії на активність СОД, посилювала ефект гострої гіпоксії на активність ГПО та проявлялась зростанням активності КАТ за поєднаної дії постійної темряви та гіпоксії тільки в окремих структурах, а за постійного світла та гіпоксії суттєво і в усіх досліджуваних ядрах у порівнянні з тваринами, що зазнавали впливу однієї гіпоксії.

4. Сукупна дія зміненого фотоперіоду (незалежно від характеру освітлення) та гострої гіпоксії проявилась в базальних ядрах зниженням інтенсивності фібринолізу у порівнянні з інтактними тваринами і зменшенням протеолітичної активності відносно постгіпоксичних тварин.

5. Введення мелатоніну у дозі 1 мг/кг перед моделюванням гострої гіпоксії тваринам, що утримувались за умов зміненого фотоперіоду (незалежно від зміни характеру освітлення) переважно сприяє наближенню до норми як показників процесів пероксидації, так і досліджуваних показників фібрино- та протеолітичної активності в базальних ядрах.

6. Дія мелатоніну є більш вираженою у тих досліджуваних структурах, що зазнавали найбільшого впливу гострої гіпоксії за умов різного фотоперіоду. Постгіпоксична активність антиоксидантних ферментів під дією мелатоніну збільшувалась переважно у прилежачому ядрі перегородки (активність каталази зростала на 29,1% за звичайного освітлення та 67,6% за постійної темряви; глутатіонпероксидази - на 14,0% за звичайного освітлення, 72,8% за постійної темряви та 15,0% за постійного світла; супероксиддисмутази - на 26,3% за постійної темряви) та блідій кулі (активність каталази зростала на 27,8% за звичайного освітлення та 109,6% за постійної темряви; глутатіонпероксидази - на 12,0% за звичайного освітлення, 43,6% за постійної темряви та 30,3% за постійного світла; супероксиддисмутази - на 18,4% за постійної темряви та 18,0% за постійного світла).

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Заморський І.І., Сопова І.Ю., Філіпєць Н.Д. Особливості антиоксидантної дії мелатоніну в передньому мозку щурів за гострої гіпоксії // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, № 3-4. – С.155-158. (Дисертантом проведено експериментальні дослідження, статистичну обробку отриманих результатів).

2. Сопова І.Ю., Заморський І.І. Стан пероксидного окиснення ліпідів та антиоксидантного захисту в базальних ядрах мозку щурів за гострої гіпоксії // Клін. та експерим. патол. – 2004. – Т. 3, № 2, Ч. 1. – С.103–105. (Дисертантом проведено експериментальні дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено матеріал до друку).

3. Сопова І.Ю. Вплив мелатоніну на пероксидне окиснення ліпідів та стан антиоксидантного захисту в базальних ядрах мозку шурів за гострої гіпоксії // Бук. мед. вісник. – 2005. – Т.9, № 1. – С.97-99.

4. Сопова І.Ю. Стан окиснювальної модифікації білків у базальних ядрах головного мозку за умов поєданого впливу зміненого фотоперіоду та гострої гіпоксії // Бук. мед. вісник. – 2005. – Т.9, №2. – С.229-230.

5. Сопова И.Ю., Заморский И.И. Влияние мелатонина на взаимосвязь между уровнем ПОЛ и протеолитической активностью в базальных ядрах головного мозга крыс в условиях острой гипоксии // Бюл. эксперим. биологии и медицины – 2006. – Т. 142, №7. – С.94-96. (Дисертантом проведено експериментальні дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено матеріал до друку).

6. Деклараційний патент на винахід 49375 А Україна, 7 G09B23/28. Спосіб та пристрій для моделювання біоритмологічних змін / І.І.Заморський, В.П.Пішак, Г.І.Ходоровський, І.Ю.Сопова. - №2001117996; Заявл. 22.11.2001; Опубл. 16.09.2002. - Бюл. №9. - 3с. (Дисертантом проведено аналіз літературних джерел, підготовка матеріалу до заявлення і публікації).

7. Сопова І.Ю. Динаміка змін фібринолітичної активності в базальних ядрах мозку шурів за гострої гіпоксії //Матеріали VIII міжн. медичного конгресу студентів та молодих вчених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2004. – С. 152.

8. Сопова І.Ю. Стан пероксидного окиснення ліпідів в базальних ядрах мозку за умов поєданого впливу зміненого фотоперіоду та гострої гіпоксії // Хист. – 2004. – Вип.5. – С. 95.

9. Сопова І.Ю. Стан окиснювальної модифікації білків в базальних ядрах головного мозку за умов зміненого фотоперіоду // Хист. – 2005. – Вип.7. – С.103-104.

10. Сопова И.Ю., Заморский И.И. Влияние острой гипоксии на протеолитическую активность в базальных ядрах головного мозга //Матеріали VIII міжн. науково-практ. конф. “Наука і освіта 2005”. – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2005. – Т.11. - С. 48-49. (Дисертантом проведено експериментальні дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено матеріал до друку).

11. Сопова И.Ю., Заморский И.И. Поведенческие реакции крыс в тесте “открытое поле” в условиях измененного фотопериода //Научные труды I Съезда физиологов СНГ. – М.:Медицина-Здоровье, 2005. – Т.2. - С.30. (Дисертантом проведено експериментальні дослідження, статистичну обробку та аналіз отриманих результатів, підготовлено матеріал до друку).

12. Сопова И.Ю. Протеолитическая активность в базальных ядрах головного мозга в условиях сочетанного действия измененного фотопериода и острой гипоксии // Хист. – 2006. – Вип.8. – С.200.

АНОТАЦІЯ

Сопова І.Ю. Роль фотоперіоду в регуляції процесів пероксидації в базальних ядрах мозку щурів за гострої гіпоксії. – 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, 2006.

Дисертація присвячена вивченню впливу фотоперіодичних змін на перебіг процесів пероксидації в базальних ядрах за умов гострої гіпоксії. Встановлено, що змінений фотоперіод викликає модифікацію реакцій організму на дію гострого стресу, зокрема викликаного гострою гіпоксією. Водночас постійне світло посилює чутливість нейронів базальних ядер до гострої гіпоксії за рахунок збільшення як інтенсивності пероксидного окиснення ліпідів, так і білків, а постійна темрява перед гіпоксією викликає зростання рівня окиснених білків в базальних ядрах, але зменшує розвиток ліпопероксидації. Введення екзогенного мелатоніну у дозі 1 мг/кг перед моделюванням гострої гіпоксії тваринам, що утримувались за умов різного фотоперіоду (як звичайного, так і зміненого) переважно сприяє наближенню до норми показників процесів пероксидації в базальних ядрах.

Ключові слова: базальні ядра, процеси пероксидації, гостра гіпоксія, змінений фотоперіод, мелатонін.

АННОТАЦІЯ

Сопова И.Ю. Роль фотопериода в регуляции процессов пероксидации в базальных ядрах мозга крыс в условиях острой гипоксии. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04. – патологическая физиология. – Институт физиологии им.А.А.Богомольца НАН Украины, Киев, 2006.

Диссертация посвящена изучению влияния фотопериодических изменений на протекание процессов пероксидации в базальных ядрах в условиях острой гипобарической гипоксии. Для этого животных в течение недели содержали в разных условиях освещения (естественное, постоянная темнота, постоянный свет). После чего животных подвергали острой гипоксии путем иммитации подъема крыс на высоту 12000 м.

Показано, что базальные ядра характеризуются разной интенсивностью процессов пероксидации, что влияет на их чувствительность к острой гипоксии. Наибольшие изменения показателей прооксидантно-антиоксидантного гомеостаза, обусловленные гипоксией, наблюдались в прилежащем ядре перегородки, структуре, в которой обнаружена самая высокая интенсивность пероксидации.

В целом, в условиях обычного фотопериода постгипоксические изменения исследуемых показателей в базальных ядрах состояли в увеличении содержания продуктов перекисного окисления липидов, уровня окисленных белков, интенсивности фибринолиза и протеолиза на фоне

падения активности антиоксидантных ферментов. Такой характер изменений свидетельствует о развитии патологического процесса и позволяет утверждать, что в естественных условиях освещения влияние острой гипоксии на протекание процессов пероксидации в базальных ядрах является существенным.

В то же время, нарушение фотопериодичности модифицировало постгипоксические показатели процессов пероксидации. Изменение фотопериодичности с увеличением фотофазы в некоторой степени усиливает чувствительность нейронов базальных ядер к острой гипоксии, что выражается в возрастании интенсивности перекисного окисления липидов и белков. Факторный дисперсионный анализ выявил существенность влияния условий постоянного освещения перед гипоксией на содержание как диеновых конъюгатов ($F_{1,50}=6,48$; $p=0,014$), так и продуктов белковой пероксидации нейтрального характера ($F_{1,50}=6,48$; $p=0,014$) в базальных ядрах. Кроме того, и в условиях постоянного света, и постоянной темноты, наблюдается дизрегуляция механизмов формирования системных реакций организма на острую гипоксию, в частности наблюдается нетипичное изменение активности фибринолиза и протеолиза после действия гипоксии в этих структурах мозга.

Одновременно влияние острой гипоксии в условиях постоянной темноты не является критическим для организма в отличие от влияния в условиях постоянного света. Поскольку, содержание животных в условиях постоянной темноты перед гипоксией хоть и вызывает увеличение уровня окисленных белков в базальных ядрах (для продуктов нейтрального характера $F_{1,54}=25,64$; $p=0,00001$; основного характера $F_{1,54}=19,88$; $p=0,00004$), но, наряду с этим, уменьшает развитие окислительного стресса за счет сдерживания интенсивности липопероксидации (для диеновых конъюгатов $F_{1,50}=6,48$; $p=0,014$; малонового альдегида $F_{1,50}=44,03$; $p=0$).

Введение мелатонина в дозе 1 мг/кг внутривнутрино за 30 минут до моделирования острой гипоксии животным, содержащимся в условиях разного фотопериода, характеризовалось тем, что экзогенный мелатонин преимущественно способствовал нормализации показателей процессов пероксидации после действия гипоксии в базальных ядрах. Действие мелатонина было выраженным на те показатели, которые изменялись в наибольшей степени под действием острой гипоксии в условиях разного фотопериода, что позволяет предположить, что мелатонин является фактором, который регулирует клеточный гомеостаз (в частности, протекание процессов пероксидации) соответственно действию патогенных факторов на организм. Так, постгипоксическая активность антиоксидантных ферментов под действием мелатонина увеличивалась преимущественно в прилежащем ядре перегородки (активность каталазы возросла на 29,1% (естественное освещение) и 67,6% (постоянная темнота); глутатионпероксидазы - на 14,0% (естественное освещение), 72,8% (постоянная темнота) и 15,0% (постоянный свет); супероксиддисмутазы - на 26,3% (постоянная темнота)) и бледном шаре (активность каталазы

выросла на 27,8% (естественное освещение) и 109,6% (постоянная темнота); глутатионпероксидазы - на 12,0% (естественное освещение), 43,6% (постоянная темнота) и 30,3% (постоянный свет); супероксиддисмутазы - на 18,4% (постоянная темнота) и 18,0% (постоянный свет)).

Поскольку уровень мелатонина в организме зависит от длины фотопериода, то полученные нами результаты позволяют определить роль фотопериода в регуляции процессов пероксидации в базальных ядрах, которая в обобщенном виде состоит в том, что нарушение фотопериодичности модифицирует эти показатели, а это, учитывая полифункциональность исследуемых структур мозга, может влиять на развитие патологического процесса во всем организме.

Ключевые слова: базальные ядра, процессы пероксидации, острая гипоксия, измененный фотопериод, мелатонин.

SUMMARY

Sopova I.Yu. Role of the photoperiod in regulation of peroxidation processes in the basal ganglia of the rat brain under acute hypoxia. - Manuscript.

Dissertation on the science degree competition of the candidate of medical sciences on the speciality 14.03.04 - pathological physiology. – O.O.Bogomolets Institute of Physiology of National Academy of Science of Ukraine, Kyiv, 2006.

The dissertation is devoted to studying of influence of photoperiodic changes on course of peroxidation processes in the basal ganglia of the rat brain under acute hypoxia. It is established, that the changed photoperiod causes the modification of reactions in organism on action of acute stress, in particular to acute hypoxia. At the same time constant light strengthens sensitivity of neurons of basal ganglia to acute hypoxia due to increase as intensity of lipid peroxidation and fibers and constant darkness before acute hypoxia causes increase in a level of the oxidized fibers in the basal ganglia but reduces development lipid peroxidation. Introduction melatonin in a doze of 1 mg per kg of the body mass before modelling acute hypoxia an animals containing in the conditions of the different photoperiod (both usual and changed) mainly promotes approximation norm of parameters of peroxidation processes in the basal ganglia.

Key words: basal ganglia, peroxidation processes, acute hypoxia, changed photoperiod, melatonin.