

*О.В.Ткачук, В.П.Пішак, В.Ф.Мислицький, С.С.Ткачук*

## РОЛЬ МЕЛАТОНІНУ В РЕАЛІЗАЦІЇ ВПЛИВУ ГЕСТАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА ОКРЕМІ НЕЙРОЕНДОКРИННІ ПОКАЗНИКИ В САМЦІВ-НАЩАДКІВ

Кафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. - чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)  
Кафедра фізіології (зав. – проф. С.С.Ткачук) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** Досліджено довготривалі ефекти гестаційного стресу на окремі нейроендокринні показники в нащадків. Показано, що пренатальний стрес у самців шурів модифікує вплив мелатоніну на секрецію глюко-

кортикоїдів і пролактину та взаємодію мелатоніну з β-ендорфіном гіпоталамуса.

**Ключові слова:** пренатальний стрес, мелатонін, глюкокортикоїди, пролактин, β-ендорфін.

Накопичені упродовж останніх десятиліть дані не залишають сумнівів щодо патогенної ролі пренатально діючих несприятливих чинників у розвитку не лише перинатальних, але й довготривалих порушень різних видів поведінки, репродуктивних, адаптивних процесів, імунологічного захисту організму [6,7,9,10]. Цей симптомокомплекс у нащадків, матері яких зазнали стресогенних впливів під час вагітності, дістав назву синдрому пренатального стресу [8,11]. Зрозуміло, що пошуки дієвих засобів профілактики цієї патології потребують знання її патогенезу.

Антистресорні та адаптогенні властивості мелатоніну в дорослому організмі безперечні [1-3,5], проте надлишковий рівень гормону в перинатальному періоді онтогенезу може мати пошкоджувальний вплив на соматичний розвиток та нейроендокринну систему плодів і новонароджених [4,13]. Враховуючи проникність гормону через фетоплацентарний бар'єр можна припустити, що гестаційний стрес, провокуючи активацію секреції мелатоніну в самок, може впливати на гормон-медіаторний імпринтинг нащадків, однак це припущення потребує експериментального підтвердження.

**Мета дослідження.** Дослідити вплив мелатоніну на окремі ендокринні та нейропептидні показники стрес-реактивності в самців із синдромом пренатального стресу

**Матеріал і методи.** Синдром пренатального стресу в самців шурів моделювали шляхом щоденної одноденної іммобілізації їх матерів під час останньої третини вагітності [6]. Мелатонін ("Sigma", США) вводили інтраперитонеально о 6-й год ранку в дозі 0,1 мг/кг маси тіла за 1 год до іммобілізації [1]. Контрольним тваринам вводили 0,1%-й етанол (розчинник). Радіоімунним методом у гомогенатах об'єднаних наважок перегородки мозку та медіобазального гіпоталамуса визначали вміст β-ендорфіну (пмоль на 1 г тканини, "Inc Star", США), у плазмі крові - рівень сумарних глюкокортикоїдів (нмоль/л плазми) та пролактину (мкг/л плазми) ("ИБОХ", Білорусь). Структури мозку забирали, зіставляючи з атласом стереотаксичних координат [14]. Статистичну обробку проводили за t-критерієм Стьюдента.

Експериментальні дослідження та евтаназія тварин проводилися згідно ухвали Першого національного конгресу з біоетики (Київ, 2000).

### Результати дослідження та їх обговорення.

У контрольних шурів, яких іммобілізували через одну год після уведення мелатоніну, рівень глюкокортикоїдів значно нижчий, ніж після іммобілізації на тлі уведення розчинника (табл. 1). Це свідчить про обмеження мелатоніном основного прояву стрес-реакції - активації гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової системи (ГГАС). Постіммобілізаційний рівень пролактину на тлі мелатоніну, навпаки, перевищує показники в шурів після іммобілізації та уведення етанолу.

Конститутивний вміст глюкокортикоїдів у плазмі крові самців із синдромом пренатального стресу не відрізнявся від аналогічного показника в контрольних тварин. Розчинник та іммобілізація також спричиняли зростання вмісту глюкокортикоїдів у плазмі, однак воно менш суттєве, ніж в інтактних тварин, що узгоджується з даними про гіпореактивність ГГАС у пренатально стресованих шурів [6,7,12]. Передстресорне уведення мелатоніну тваринам дослідної групи не запобігає постіммобілізаційних змін сумарних глюкокортикоїдів, що свідчить про втрату гормоном здатності модулювати активовані стресом гіпоталамо-гіпофізарно-адреналові механізми.

У пренатально стресованих самців конститутивний вміст пролактину вищий, ніж у контрольних, реакція на ін'єкцію етанолу чи іммобілізацію спричиняє зростання вмісту гормону, також більш вагоме в дослідній групі. У плазмі крові контрольних шурів, яким за годину до іммобілізації вводили мелатонін, рівень пролактину виявляється значно вищим, ніж після іммобілізації та уведення етанолу. Передстресова ж ін'єкція мелатоніну дослідним самцям не впливає на рівень пролактину, який мав місце після їх іммобілізації з попереднім уведенням розчинника.

У здійсненні антистресорного захисту організму важлива роль належить взаємодії опіюїдних пептидів із мелатоніном. Вважають, що саме опіюїдним пептидам належить основна роль у забезпеченні зв'язків нейроендокринної системи та епіфіза [15].

Нами встановлено, що доіммобілізаційне уведення етанолу не вплинуло на вміст β-ендорфіну в преоптичній ділянці та медіобазальному гіпоталамусі контрольних тварин, а ін'єкція мелатоніну спричинила приріст опіюїду в обох досліджених структурах (табл.2). Це свід-

Таблиця 1

**Вплив мелатоніну на стрес-індуковані рівні сумарних глюкокортикоїдів і пролактину у плазмі крові щурів (M±m; n=8)**

Група спостереження	Сумарні глюкокортикоїди (нмоль/л)		Пролактин (мкг/л)	
	Інтактні	Пренатально стресовані	Інтактні	Пренатально стресовані
Контроль	15,14±0,96	14,42±1,10 <sup>a</sup>	4,15±0,37	5,40±0,49 <sup>a</sup>
Етанол	26,18±0,82 <sup>b</sup>	20,83±0,40 <sup>ab</sup>	12,59±0,35 <sup>b</sup>	18,17±0,54 <sup>ab</sup>
Імобілізація та уведення етанолу	63,28±4,47 <sup>c</sup>	33,75±0,59 <sup>ac</sup>	28,69±0,78 <sup>c</sup>	36,13±0,58 <sup>ac</sup>
Імобілізація та уведення мелатоніну	40,28±0,77 <sup>d</sup>	32,36±1,20 <sup>ad</sup>	47,04±1,0 <sup>d</sup>	34,81±0,72 <sup>ad</sup>

Примітка. a - вірогідність різниці досліджуваних показників між відповідними групами інтактних та пренатально стресованих тварин; вірогідність змін стосовно показників у: b - контрольних тварин; c - контрольних тварин після уведення етанолу; d - контрольних тварин після комбінованого впливу уведення етанолу та імобілізації. У решті випадків зміни невірогідні

Таблиця 2

**Вплив мелатоніну на постімобілізаційний вміст β-ендорфіну в структурах гіпоталамуса (M±m, n=5)**

Група спостереження	Характер впливу	Вміст β-ендорфіну (пмоль/г тканини)	
		Преоптична ділянка	Медіобазальний гіпоталамус
Контроль	Інтактні	4,77±0,265	4,78±0,264
	Імобілізаційний стрес	5,59±0,17 <sup>a</sup>	5,87±0,33 <sup>a</sup>
	Етанол та імобілізаційний стрес	5,92±0,15	6,41±0,32
	Мелатонін та імобілізаційний стрес	6,89±0,25 <sup>bc</sup>	7,22±0,21 <sup>bc</sup>
Пренатальний стрес	Пренатально стресовані	3,58±0,23 <sup>a</sup>	7,71±0,24 <sup>a</sup>
	Імобілізаційний стрес	5,06±0,20 <sup>d</sup>	8,19±0,23
	Етанол та імобілізаційний стрес	5,62±0,41	8,46±0,52
	Мелатонін та імобілізаційний стрес	3,80±0,23 <sup>ef</sup>	8,79±0,47

Примітка. вірогідність змін щодо: a - інтактних тварин; b - імобілізації контрольних тварин; c - комбінованого впливу уведення етанолу та імобілізації контрольних; d - пренатально стресованих; e - імобілізації пренатально стресованих; f - комбінованого впливу уведення етанолу та імобілізації пренатально стресованих щурів

чить, що гормон стимулює стрес-індуковану відповідь β-ендорфінергічної системи гіпоталамуса.

Пренатальний стрес спричиняє порушення взаємодії мелатоніну та β-ендорфіну гіпоталамуса під час стрес-реакції - на відміну від інтактних тварин, попереднє уведення мелатоніну дослідним щурам не вплинуло на стрес-індукований вміст опіюду в медіобазальному гіпоталамусі, а в преоптичній ділянці реакція на стрес протилежна тій, що мала місце в контролі.

#### Висновок

У самців-щурів із синдромом пренатального стресу мелатонін втрачає модулювальний вплив на стрес-індукований рівень глюкокортикоїдів і пролактину в плазмі крові та стимулювальний - на рівень β-ендорфіну в гіпоталамусі.

**Перспективи подальших досліджень.** Отримані результати свідчать про необхідність пошуків механізмів пошкоджувальних впливів мелатоніну в перинатальному періоді онтогенезу.

#### Література

1. Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г. Эпифизарный мелатонин как антистрессорный агент // Эксперим. и клин. фармакол. - 1997. - Т.60, №6. — С.71-77.
2. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Супрахиазматические ядра гипоталамуса и организация суточного периодизма // Хронобиология и хрономедицина. - М.: "Триада - X", 2000. - С. 50-64.
3. Бондаренко Л.О., Сомова О.В., Овсянников С.С. та ін. Вплив мелатоніну на ліпідний обмін, перекисне окислення ліпідів та систему антиоксидантного захисту // Ендокринологія. - 1999. - Т.4, №2. - С.208.
4. Гудошников 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.
5. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. - Чернівці: БДМА, 2003. - 152 с.
6. Резников А.Г., Носенко Н.Д., Тарасенко Л.В. и др. Ранние и отдаленные нейроэндокринные эффекты пренатального стресса у самцов и самок крыс // Пробл. эндокринологии. - 2000 - № 1. - С. 30-34.
7. Резников А.Г., Пішак В.П., Носенко Н.Д., Ткачук С.С., Мыслицкий В.Ф. Пренатальный стресс и нейроэндокринная патология. - Черновцы: Медакадемія, 2004.- 351 с.

8. Резніков О.Г. Механізми розвитку функціональної патології репродукції та адаптації в ранньому онтогенезі // Журн. АМН України, - 1998. – Т.4, №2. - 216-233.
9. Ткачук О.В. Особливості реагування  $\beta$ -ендорфінергічної системи мозку на тимічні пептиди в самців з пренатальним стрес-синдромом // Бук. мед. вісник. - 2003. - Т.7, №1-2. - С.147-149.
10. Ткачук О.В., Мислицький В.Ф., Данилюк А.В., Злотар О.В. Особливості функціональної взаємодії гіпоталамо-гіпофізарно-тиреоїдної системи й пролактину з вилочковою залозою в самців шурів з синдромом пренатального стресу // Бук. мед. вісник. -2004. - Т.8, №3-4. - С. 288-290.
11. Ткачук С.С., Пішак В.П., Мислицький В.Ф. Синдром пренатального стресу: прояви та механізми розвитку // Бук. мед. вісник.— 1999.- Т.3, №2.- С. 12-24.
12. Ткачук С.С., Пішак В.П., Мислицький В.Ф. Структурно-функціональна дезінтеграція стресреалізуючої та стреслімітуючої систем мозку як прояв модифікації гормон-медіаторного імпринтингу у самців шурів із синдромом пренатального стресу // Журн. АМН України. - 2003. - Т.9, № 1. - С. 130-140.
13. Chan W.Y., Ng T.B.Changes induced by pineal indoles in postimplantation mouse embryos // Gen. Pharmacel.- 1995.- Vol.26, №5.- P. 1113-1118.
14. König J.F., Klippel P.A. The rat brain. A stereotaxis atlas of forebrain and lower part of the brain stem.- Baltimora: The Williams and Wilkins Company, 1963.- 162p.
15. 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.- Vol.56, №3.- P. 769-778.

#### **THE ROLE OF MELATONIN IN REALIZING THE INFLUENCE OF GESTATION STRESS ON SOME NEUROENDOCRINE PARAMETERS OF MALE-POSTERITY**

*O.V.Tkachuk, V.P.Pishak, V.F.Myslyts'ky, S.S.Tkachuk*

**Abstract.** The long-term effects of gestation stress on individual neuroendocrine parameters of posterity have been investigated. Prenatal stress in male rats has been shown to modify the melatonin effect on the secretion of glucocorticoids and prolactin and the interaction of melatonin with the hypothalamic  $\beta$ -endorphin.

**Key words:** prenatal stress, melatonin, glucocorticoids, prolactin,  $\beta$ -endorphin.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.182-184

Надійшла до редакції 18.05.2006 року