

УДК 612. 826. 33: 612. 215

Ларичева О. М., Цебржинський О.І.

КОРОТКОЧАСНА ГПЕРМЕЛАТОНІНЕМІЯ ТА ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНИЙ БАЛАНС В ЛЕГЕНЯХ

Николаевский государственный университет
им. В.А. Сухолинського, г. Николаев, Україна

Ключові слова: мелатонін, прооксидантно-антиоксидантна система, гістологічна структура легеней

Мелатонін (МТ) – біологічно активна речовина, що утворюється через серотонін з триптофану і має багато фізіологічних властивостей. Як гормон МТ синтезується в епіфізі для всього організму тільки тоді, коли на очі не потрапляє світло. В APUD-системі, гардеріановій залозі, сітківці ока МТ синтезується для аутокринного та паракринного впливу. Для нього знайдені мембранні рецептори, що сполучені з G-білками, і, оскільки МТ амфіфільний, то знайдені ядерні рецептори, які впливають на експресію більш ніж 250 генів. Як гормон, МТ блокує на рівні гіпоталамусу та гіпофізу синтез і секрецію гонадотропінів та статевих гормонів, гальмує проліферацію, впливає на експресію генів. Він стимулює поділ клітин тільки в червоному кістковому мозку, активує імунну систему. Як нейромедіатор МТ є сомногенним агентом, одним з компонентів біологічного годинника організму, що задає циркаданий ритм (20-28 години). МТ проявляє антиоксидантні, антистресорні, антиканцерогенні властивості, що в цілому дає антигеріатричний ефект [1, 10, 11].

Прооксидантно-антиоксидантна система (ПАС) складається з генерації активних форм кисню (АФК), які ініціюють неферментативне вільнорадикальне перекисне окиснення біополімерів (ВРПО), що лімітується антиоксидантним захистом (АОЗ). Це захисна і пошкоджуюча система еукаріот [15]. МТ за рахунок гідрогену аміногрупи та ароматичного кільця має прямі антиоксидантні властивості, інактивує АФК. Через ядерні рецептори МТ впливає на експресію генів – блокує гени прооксидантних ферментів (5-ліпоксигеназа, NO-синтаза) та індукує синтез деяких антиоксидантних ферментів (глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, супероксиддимуаза (СОД), каталаза, глутатіонпероксидаза [3, 17]); слід відмітити, що останні три ферменти активуються на генному рівні своїми

субстратами, а глутатіонпероксидаза ще й через аденілатциклазну систему).

В легенях, де проходить обмін кисню між повітрям і кров'ю, існує великий ризик переводу кисню на АФК, тому в легенях є потужний АОЗ [8, 12]. Крім того, легені є депо нейтрофілів для крові, тому при пневмоніях, особливо гострих, розвивається синдром пероксидації.

Питання впливу МТ на прооксидантно-антиоксидантний стан легень у літературі підкреслено тільки з імунологічної точки зору [6, 9]. У працях співробітників нашої лабораторії [2, 5, 7, 13, 14, 16] встановлено, що при 5-денній гіпермелатоніемії молодих щурів не змінюється рівень пероксидації в серці, сім'яниках, печінці. Але у старих щурів ці ж автори виявили після 10-ти днів гіпермелатоніемії (доза МТ 1 мг/кг.добу) великі коливання показників пероксидації в крові та внутрішніх органах.

Тому метою нашої роботи було визначення стану ПАС в легенях старих щурів при збільшенні надходження до організму МТ.

МАТЕРІАЛИ Й МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

Групування дослідів включало дві групи кожна по 7 старих самців щурів лінії Вістар середньою вагою 320-350 г. Першу групу склали тварини умовної норми (інтактні). Другу групу – тварини, яким вранці перорально вводили розчин МТ у дозі 1 мг/кг маси тіла на добу. Частина МТ при цьому трансформувалась у печінці в 6-сульфомелатонін, який виводиться з сечею. За рахунок іншої частини у крові приблизно на 7 годин зберігається підвищений рівень МТ [11]. Доза 1 мг/кг маси тіла на добу в 10 разів більше максимальної одноразової фармакологічної дози.

У тварин вилучали легені, знекровлювали їх та проводили визначення концентрації первинних (дієнові кон'югати) та вторинних (малоновий діальдегід – МДА) продуктів ВРПО, а також визначали активність в гомогенаті легень антиоксидантних ферментів (СОД, каталаза, глутатіонпероксидаза). Крім того, в гомогенаті легень визначали загальну протеолітичну активність (ЗПА), а частину легені заливали парафіном, робили зрізи, які забарвлювали гематоксиліном та еозином для загального гістологічного огляду [4]. Цифрові результати статистично оцінювались за Стьюдентом.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Внаслідок гіпермелатоніемії концентрація в легенях дієнових кон'югатів та МДА не змінилася (таблиця). Активність СОД збільшилась в порівнянні з нормою у 2 рази ($p = 0,01$), каталази – зменшилась на 16% у порівнянні з величинами норми ($p < 0,002$),

глутатіонпероксидази – не змінилася. Активність ЗПА суттєво не змінилася. Слід відзначити, що в деяких випадках $\pm m$ було більше 10%, що вказувало на різноспрямовані старечі зміни у різних щурів.

Індукція активності СОД могла бути викликана або надмірною кількістю МТ, або посиленою генерацією супероксиданіонрадикалу, останньому припущенню протидіє надлишок МТ. СОД є головним продуцентом пероксиду водню в клітинах. Тому збільшення активності СОД не тільки зберігає значення норми для концентрації дієнів й МДА, але й дає надлишок пероксиду водню, який спроможний викликати двониткові розриви ДНК. Тобто в умовах зниження активності каталази збільшується ризик загрози пошкоджуючої дії пероксиду водню. Незмінність рівня пероксидації в гомогенатах легень вказує на баланс ендогенних та екзогенних антиоксидантів, причому на відміну від інших МТ не є у великих дозах прооксидантом.

Таблиця. Біохімічний стан легень при гіпермелатоніемії

Показники \ Група	Норма (n = 7)	Гіпермелатоніемія (n = 7)
Діє нові кон'югати, ммоль/кг	10,14 \pm 0,72	9,82 \pm 0,37
МДА, ммоль/кг	8,42 \pm 0,35	10,70 \pm 1,35
СОД, ум. од./г	0,09 \pm 0,02	0,18 \pm 0,02 p<0,01
Каталаза, мкат/кг	4,69 \pm 0,01	3,93 \pm 0,14 p<0,002
Глутатіонпероксидаза, мкат/кг	5,43 \pm 0,46	5,76 \pm 0,40
ЗПА, мкат/кг	57,32 \pm 10,16	59,39 \pm 14,93

Примітка: P відноситься до норми, p>0,1 не вказано.

У більшості тварин інтактної групи в тканині легень присутні невеликі ділянки емфізематозних змін при нормальній альвеолярній структурі. Наявне помірне повнокрів'я судин, незначні вогнища лімфоцитарної інфільтрації в інтерстиції, але чітких мітотичних та апоптичних фігур не спостерігається. Емфізематозні зміни є наслідком старечого віку щурів. Інфільтрація вказує на дисбаланс імунного захисту.

В легенях тварин, яким вводили МТ перорально, відмічаються масивні вогнища перибронхіальної лімфогістіоцитарної інфільтрації, повнокрів'я судин, емфізематозні зміни, які можуть бути пов'язані зі змінами концентрацій антипротеолітичних факторів; епітелій бронхіол мізерний, наявні окремі ділянки десквамації та одиничні фігури конденсації ядерного хроматину й фрагментації за типом апоптозу. Слід відзначити, що МТ здатен ініціювати апоптоз.

ВИСНОВКИ

Таким чином, гіпермелатоніємія викликає в легенях напругу та зниження потенціалу антиоксидантного захисту, посилення емфізематозних змін, лімфогістіоцитарну інфільтрацію та елементи апоптозу в епітелії легень.

ЛІТЕРАТУРА

1. Анисимов В.Н. Мелатонин: роль в организме, применение в клинике. – С-Пб.: Издат-во «Система», 2007. – 40 с.
2. Антонова О.І., Цебржинський О.І. Вплив хронічної гіпермелатоніємії на стан печінки щурів // Вісник Луганського національного педагогічного університету імені Тараса Шевченка. – 2006. – № 13 (18). – С. 6-10.
3. Барабой В.А. Антиокислительная и биологическая активность мелатонина // Укр. біохім. журнал. – 2000. – Т. 72, №3. – С. 5-11.
4. Беркало Л.В., Бобович О.В., Гейко О.О., Катрушов О.В., Кайдашев О.В., Кислій О.М., Куценко Л.О., Соколенко В.М., Сисюк В.А., Фадеєва А.С., Цебржинський О.І. Посібник з експериментально-клінічних досліджень в біології та медицині // Полтава, 1997. – 271 с.
5. Бондаренко Л.А. Современные представления о физиологии эпифиза // Нейрофизиология. – 1997. – Т. 29, №3. – С. 212-237.
6. Дадамбаев Е.Т. Состояние иммунологической реактивности и содержание мелатонина при бронхопневмонии у детей раннего возраста с увеличенной вилочковой железой / Автореф. дис. ... доктора мед. наук: 14.00.09. – М., 1986. – 24 с.
7. Дмитренко Н.А., Цебржинський О.І. Вплив гіпер- та гіпомеланотоніємії на стан сім'яників щурів // Вісник Луганського національного педагогічного університету імені Тараса Шевченка. – 2006. – № 13 (18). – С. 45-51.
8. Дудченко Н.А., Цебржинський О.І. Перекисное окисление липидов у больных сахарным диабетом с дерматозами // Вестник дерматологии и венерологии. – 1993. – №2. – С. 46-48.
9. Евсюкова Е.В. Мелатонин и аспириновая бронхиальная астма. – В кн.: Российская научно-практическая конференция «50 лет мелатонину: итоги и перспективы исследований». – С.-Пб., 2008. – 14 с.
10. Кветная Т.В., Князькин И.В., Кветной И.М. Мелатонин – нейроиммунноэндокринный маркер возрастной патологии. – СПб.: Издательство ДЕАН, 2005. – 144 с.
11. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. – Чернівці: Медакадемія, 2003. – 152 с.
12. Сыромятникова Н.В., Гончарова В.А., Котенко Т.В. Метаболическая активность легких. – Л.: Медицина, 1987. – 168 с.
13. Семенчук С.В., Цебржинський О.І. Вплив надлишку та нестачі мелатоніну на систему крові // Вісник Луганського національного педагогічного університету імені Тараса Шевченка. – 2006. – № 13 (18). – С. 120-127.
14. Френкель Ю.Д., Цебржинський О.І. Влияние недостатка и избытка мелатонина на некоторые параметры мозга крыс // Вісник Луганського національного педагогічного університету імені Тараса Шевченка. – 2006. – №13 (18). – С. 127-132.

15. Цебржинский О.И. Некоторые аспекты антиоксидантного статуса // Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза и иммуногенеза. – Полтава, 1992. – С. 120-155.
16. Чеботар Л.Д., Цебржинський О.І. Ефекти хронічної гіпермелатоніемії // Вісник Луганського національного педагогічного університету імені Тараса Шевченка. – 2006. – № 13 (18). – С. 139-144.
17. Reiter R.J. Melatonin: Lowering the High Price of Free Radicals // News Physiol. Sci. – 2000. – Vol. 15. – P. 246-250.

Е.Н. Ларичева, О.И. Цебржинский

КРАТКОВРЕМЕННАЯ ГИПЕРМЕЛАТОНИЕМИЯ И ПРООКСИДАНТНО-АНТИОКСИДАНТНЫЙ БАЛАНС В ЛЕГКИХ

Ключевые слова: мелатонин, прооксидантно-антиоксидантная система, гистологическая структура легких

Введение старым самцам крыс средней массой 320-350 г перорально ежедневно мелатонина дозировкой 1 мг/кг массы тела способствует возникновению напряжения и снижению потенциала антиоксидантной защиты, усилению эмфизематозных изменений, вызывает лимфогистиоцитарную инфильтрацию и появление элементов апоптоза в эпителии легких.

O. M. Larycheva, O.I. Tsebrzhinsky

SHORT-TERM HYPERMELATONINEMIA AND PROOXIDANT- ANTIOXIDANT BALANCE IN LUNGS

Kew words: melatonin, prooxidant-antioxidant system, histological lung structure.

Daily oral introduction of melatonin to old rat males with average weight of 320 - 350 gramme dosing at 1 mg per kg of body weight promotes intensity in lungs and decrease of antioxidant potential, strengthening emphysematous changes, causes lymphocytic infiltration and elements of apoptosis in lungs epithelium.