

**Ю. В. Ломакіна**

*Буковинський державний медичний університет МОЗ України,  
58002 Чернівці*

## **ОСОБЛИВОСТІ КОРЕКЦІЇ МОРФОФУНКЦІОНАЛЬНИХ ЗМІН ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ СТАРИХ ЩУРІВ НА ФОНІ СВІТЛОВОЇ ДЕПРИВАЦІЇ В УМОВАХ СТРЕСУ**

Вивчено відновлення змін морфофункціонального стану шишкоподібної залози (ШЗ) старих щурів мелатоніном та епіталоном за умов світлової депривації та іммобілізаційного стресу. Доведено, що індольний препарат мелатонін відновлює співвідношення світлих та темних клітин ШЗ більш виражено, ніж синтетичний препарат епіталон, що вказує на потужний антистресорний ефект досліджуваних препаратів.

**Ключові слова:** іммобілізаційний стрес, гіперфункція шишкоподібної залози, мелатонін, епіталон, старі щури.

Виключно важлива роль шишкоподібної залози (ШЗ) як синхронізатора біологічних ритмів в організмі людини та тварин сприяла тому, що фізіологія, біохімія та морфологія, а також ультраструктура цього органа широко досліджується впродовж останніх десятиріч [3].

Інформацію про ритми, які генеруються у супрахізматичному ядрі (СХЯ), доносить до органів гормон мелатонін, що продукується в основному епіфізом мозку. Імпульси із СХЯ регулюють циркадіанну епіфізарну діяльність через норадренергічні нейрони верхніх шийних гангліїв, відростки яких досягають пінеалокіток. Будь-які зміни продукції мелатоніну можуть призвести як до неузгодженості біологічних ритмів всередині організму (внутрішній десинхроноз), так і до неузгодженості між ритмами організму та зовнішнього середовища (зовнішній десинхроноз) [1]. Внутрішній та зовнішній десинхронози можуть бути причинами старіння та різних патологічних станів або ж супроводжувати захворювання внутрішніх органів. Саме тому, враховуючи, що екзогенні

епіфізарні сполуки індольної та пептидної природи можуть бути ефективними в профілактиці вікових змін та нормалізації функцій старіючого організму, ми вважали за доцільне визначити морфофункціональний стан ШЗ під впливом стресу на фоні зміненого фотоперіоду, оскільки відомості щодо цієї проблеми носять фрагментарний характер.

Мета дослідження — дослідити морфологічний стан ШЗ та рівень ендогенного мелатоніну у плазмі крові за умов 1-годинного іммобілізаційного стресу (ІС) на фоні світлової депривації.

**Матеріал і методи.** Дослідження проведені на 32 старих білих щурах-самцях масою ( $300 \pm 10$ ) г із дотриманням загальних принципів біоетики. Впродовж 1 міс до початку та впродовж експерименту тварин утримували у віварії за умов сталої температури та вологості повітря в окремих клітках з вільним доступом до води та їжі. Для контролю щурів утримували 7 діб за умов стандартного світлового режиму (світло з 8<sup>00</sup> до 20<sup>00</sup>, освітленість люмінесцентними лампами на рівні кліток 500 Лк). Умови для гіперфункції ШЗ: тварини перебували 7 діб за умов постійної темряви (світлова депривація). ІС моделювали шляхом утримування тварин впродовж 1 год у пластикових клітках-пеналах. З метою з'ясування шляхів корекції стрес-індукованих морфофункціональних змін епіфіза мозку застосовано мелатонін внутрішньочеревинно (*Sigma*, США) із розрахунку 2,5 мг/кг маси, попередньо розчинивши у фізіологічному розчині, додавши декілька крапель етилового спирту (впродовж трьох останніх днів експерименту, останню ін'єкцію — за одну годину до ІС, який моделювали на 8 добу). Для порівняння репаративної активності мелатоніну до моделювання ІС використовували також синтетичний пептид ШЗ — епіталон із розрахунку 0,5 мкг/кг маси щура, внутрішньом'язово (Санкт-Петербурзький Інститут біорегуляції та геронтології ПЗО РАМН, Росія) [2]. Препарати вводили щурам впродовж 3 діб на 6, 7, 8 доби експерименту.

Під час проведення експериментальних досліджень ми підрозділили наведену кількість щурів на 5 серій. Отже, 1 серія — контрольні тварини, яких утримували у віварії із світловим проміжком 12 год освітлення/12 год темряви; 2 серія — визначення морфофункціонального стану ШЗ за умов 7-добової темряви; 3 серія — з'ясування морфофункціональних особливостей ШЗ в умовах ІС; 4 та 5 серії досліджень полягали у вивченні спроможності екзогенних епіфізарних сполук індольної та пептидної природи до відновлення морфофункціонального стану ШЗ при дії стресових чинників.

За 24 год до закінчення кожної серії експерименту тварин утримували без їжі з вільним доступом до води. На 8 добу експерименту здійснювали евтаназію щурів о 14<sup>00</sup> шляхом декапітації. Отримані результати оброблені методом варіаційної статистики.

**Результати та їх обговорення.** В результаті проведених досліджень встановлено, що у щурів стан пінеалокитів ШЗ залежить не лише від фізіологічного стану організму, але й в значній мірі визначається перебу-

ванням тварин в умовах зміненої тривалості фотоперіоду та ІС. Досліджуючи зміни в пінеалоцитах за умов постійної семидобової темряви, встановлено, що співвідношення світлих та темних клітин не істотно відрізняється від середніх показників контрольної групи тварин та становить  $(72 \pm 1,3) \%$ / $(28 \pm 1,2) \%$ ; навіть можна спостерігати переважання світлих активних клітин, що свідчить про стимуляцію при повній темряві синтезу ендogenous мелатоніну — природнього геропротектора.

При субмікроскопічних дослідженнях пінеалоцитів епіфіза мозку в умовах 24 год темряви виявлено єухроматин у каріоплазмі та невеликі гранули гетерохроматину. Каріолема нерівна, утворює окремі глибокі інвагінації. У цитоплазмі переважають вузькі канальці гладкого ендоплазматичного ретикулуму, проте окремі, значно розширені, містять у собі матеріал форми пластівців невисокої електронної щільності, який є мелатоніном, що синтезувався. Мітохондрії переважно витягнутої форми, помірних розмірів. Частина органел має частково просвітлений матрикс (рис. 1). Дані ультраструктурних змін вказують на перевантаження мелатоніном.

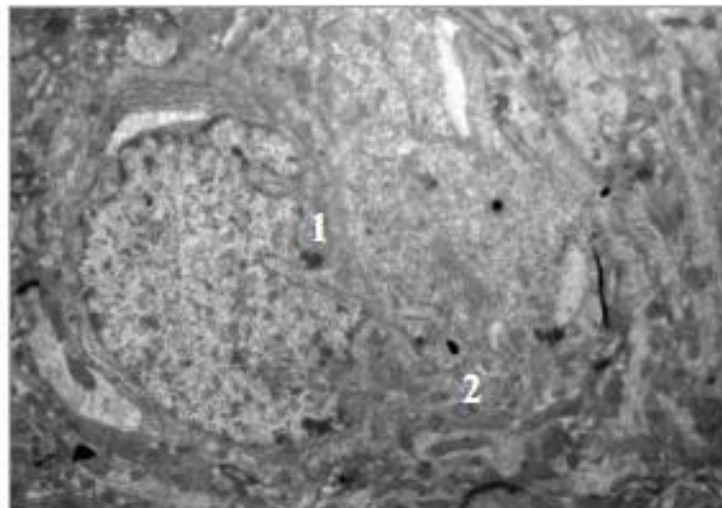


Рис. 1. Ультраструктура епіфіза в умовах цілодобової темряви. Ядро з інвагінаціями (1), мелатонінові гранули у вигляді пластівців (2).  $\times 9000$ .

При повній семидобовій темряві рівень ендogenous мелатоніну підвищувався на 14 % порівняно з контролем. Це характеризує світлову депривацію як екзогенний мелатоніностимулюючий чинник, доводячи таким чином припущення, що світловий імпульс стимулює СХЯ, включаючи тим самим активний біосинтез попередників мелатоніну (серотоніну та N-ацетил-серотоніну) [5].

Дослідження за умов ІС та гіперфункції ШЗ виявило виражену реакцію пінеалоцитів щурів. Зокрема, співвідношення між світлими та темними пінеалоцитами змінилося порівняно з контролем на величини  $(56 \pm 1,2) \%$ / $(44 \pm 1,0) \%$  ( $P = 0,0019$ ). Кількість світлих активних клітин залишається достатньою для реактивної спроможності синтезувати мелатонін як антистресовий чинник.

Субмікроскопічно, пінеалоцити в умовах даного дослідження мають невеликі неправильної форми ядра, в каріолемі яких є багато осміофільних гранул гетерохроматину. Перинуклеарні простори невеликі, ядерних пор мало. У цитоплазмі наявні нерівномірно потовщені, фрагментовані каналці гранулярного ендоплазматичного ретикулуму та цистерни комплексу Гольджі. Видовженої форми мітохондрії мають небагато крист у помірно електроннощільному матриксі. Спостерігаються лише поодинокі мелатоніновмісні структури у вигляді пластівців. Низька функціональна активність пінеалоцитів підтверджена описаними змінами субмікроскопічної будови (рис. 2).

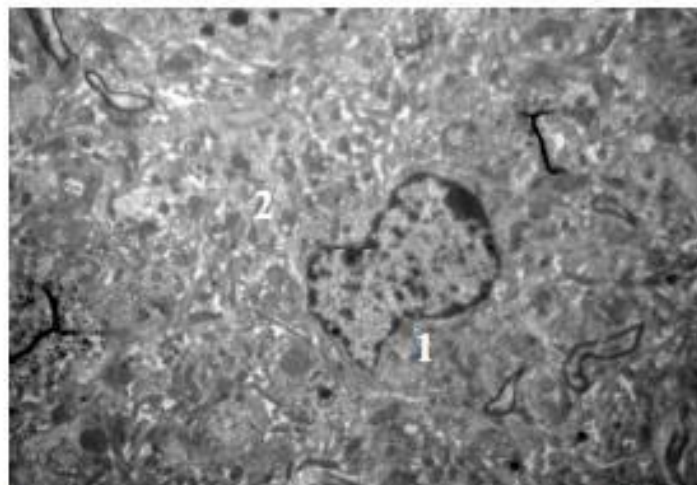


Рис. 2. Субмікроскопічна організація пінеалоцитів ШЗ старого щура при імобілізаційному стресі в умовах 24 год темряви. Ядро неправильної форми (1), мелатоніновмісні гранули (2),  $\times 7000$ .

За умов корекції представлених змін епіталоном виявлено, що співвідношення світлих і темних клітин змінилось у бік контролю —  $(60 \pm 1,6) \% / (40 \pm 1,5) \%$  ( $P = 0,035$ ). А при корекції мелатоніном відбулося більш інтенсивне відновлення співвідношення світлих і темних пінеалоцитів —  $(67 \pm 1,6) \% / (32 \pm 1,5) \%$  ( $P = 0,036$ ).

Отже, при корекції мелатоніном відбулося більш інтенсивне відновлення співвідношення світлих і темних пінеалоцитів порівняно із застосуванням епіталону, що вказує на потужну здатність індолу відновлювати морфологічні зміни, обумовлені впливом стресових чинників на організм, що старіє. У подальшому планується дослідження морфофункціонального стану шишкоподібної залози у старіючого організму під впливом різних за силою та тривалістю стресових чинників.

### Список використаної літератури

1. Агаджанян Н. А., Петров В. И., Радыш И. В., Краюшкин С. И. Хронофизиология, хронофармакология и хронотерапия. — Волгоград: Изд-во Вол ГМУ, 2005. — 336 с.
2. Коркушко О. В., Хавинсон В. Х., Бутенко Г. М. и др. Пептидные препараты тимуса и эпифиза в профилактике ускоренного старения. — СПб.: Наука, 2002. — 202 с.

3. *Kus I., Sarsilmaz M., Ozen O.* Light and electron microscopic examination of pineal gland in rats exposed to constant light and constant darkness // *Neuro Endocrinol. Lett.* — 2004. — **25**, № 1–2. — P. 102–108.
4. *Reiter J., Dun-xian Tan, Pilar Terron M.* et al. Melatonin and its metabolites: new findings regarding their production and their radical scavenging actions // *Acta Bioch. Pol.* — 2007. — **54**, № 1. — P. 1–9.
5. *Paredes S. D., Sanchez S., Parvez H.* et al. Altered circadian rhythms of corticosterone, melatonin, and phagocytic activity in response to stress in rats // *Neuro Endocrinol. Lett.* — 2007. — **28**, № 4. — P. 489–495.

**ОСОБЕННОСТИ КОРРЕКЦИИ  
МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ  
ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ СТАРЫХ КРЫС НА ФОНЕ  
СВЕТОВОЙ ДЕПРИВАЦИИ В УСЛОВИЯХ СТРЕССА**

**Ю. В. Ломакина**

Буковинский государственный медицинский университет  
МЗ Украины, 58002 Черновцы

Изучено восстановление изменений морфофункционального состояния шишковидной железы (ШЖ) старых крыс мелатонином и эпителином при световой депривации и иммобилизационном стрессе. Доказано, что индольный препарат мелатонин восстанавливает соотношение светлых и темных клеток ШЖ более выражено, чем синтетический препарат эпиталон, что указывает на выраженный антистрессорный эффект исследуемых препаратов.

**PECULARITIES OF CORRECTION OF  
MORPHO-FUNCTIONAL CHANGES  
OF PINEAL GLAND IN OLD RATS AGAINST THE  
BACKGROUND OF LIGHT DEPRIVATION IN STRESS  
CONDITIONS**

**Yu. V. Lomakina**

Bukovyna State Medical University Ministry of Health Ukraine,  
58002 Chernivtsi

The restoration of changes in the morpho-functional state of pineal gland (PG) using melatonin and epithalon was studied in old rats in conditions of complete darkness and immobilization stress. Indole drug melatonin was shown to more markedly restore a PG light/dark cell ratio compared to a synthetic drug epithalon, thus pointing to a more significant antistress effect of the drugs under study.