

HYPOPINEALISM AS FACTOR OF ACCELERATED AGING
OF THE CARDIOVASCULAR SYSTEM

L.A.Bondarenko, I.K.Kondakov, A.I.Gladkova, I.A.Kuzminova, O.M.Chahovets',
V.Yu.Gal'chinska, O.V.Somova, N.M.Sotnyk, A.R.Gevorkyan,
N.O.Zadniprovs'ka, O.V.Lindozerska, T.M.Tkachova

Abstract. The results of long-term researches, dealing with the effect of experimental hypopinealism on the state of the cardiovascular system of young pubescent rabbits, are summarized. Experimental hypopinealism was induced by protracted round-the-clock illumination. On the basis of physiological, biochemical, electrocardiographic macro- and microscopic methods of research it has been established that such diseases as atherosclerosis, arterial hypertension, chronic cardiac insufficiency, endothelial dysfunction and cardiosclerosis develop against a background of hypopinealism. These results are indicative of premature aging of the cardiovascular system.

Key words: cardiovascular system, accelerated aging, hypopinealism.

SI «V.J.Danilevskiy Institute of Endocrine Pathology Problems of Ukraine's AMS (Kharkiv)

Рецензент – доц. В.В.Степанчук

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol. 13, № 4. – P.41-45

Надійшла до редакції 2.08.2009 року

© Л.О.Бондаренко, І.К.Кондаков, А.І.Гладкова, І.А.Кузьміна, О.М.Чаговець, В.Ю.Гальчинська, О.В.Сомова, Н.М.Сотник, А.Р.Геворкян, Н.О.Задніпровська, О.В.Ліндозерська, Т.М.Ткачова, 2009

УДК 612.826.4:612.017.2

Р.Є.Булик, В.П.Пішак

ХАРАКТЕРИСТИКА ЕФЕКТІВ МЕЛАТОНІНУ Й ЕПІТАЛОНУ
НА СТАН ГЕНА *c-FOS* У НЕЙРОСЕКРЕТОРНИХ ЯДРАХ
ГІПОТАЛАМУСА ЩУРІВ, СТРЕСОВАНИХ СВІТЛОМ

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

Резюме. Проаналізовано добову експресію гена ранньої функціональної активності *c-Fos* у латеральних великоклітинних суб'ядрах паравентрикулярного ядра (лвПВЯ) гіпоталамуса. Відмічено її вірогідне зростання у денні години. У щурів, які перебували за умов світлового стресу, денний показник індексу вмісту *c-Fos* на 33,0 % нижчий, а в нічний – наближався до контрольних величин. Ін'єкції мелатоніну (0,5 мг/кг маси) тваринам, стресованих світлом, віддзеркалилися о 14.00 год перевищенням індексу вмісту білка *c-Fos* у суб'ядрах лвПВЯ майже вдвічі порівняно з даними експерименту

на стресованих тваринах без уведення гормону, а також нормалізацією циркадіанної динаміки експресії досліджуваного гена. При застосуванні тетрапептиду епіталону (0,5 мкг/кг маси) зростає індекс концентрації білка *c-Fos* у структурі вночі відносно особин з епіфізарною гіпофункцією без проведення експериментальної терапії епіталоном. Удень такого ефекту препарату не зафіксовано.

Ключові слова: *c-fos*, нейросекреторні ядра гіпоталамуса, мелатонін, епіталон, щури.

Вступ. На даний час дослідження місця і ролі нейроендокринних структур у центральних механізмах циркадіанних ритмів є одним з актуальних питань сучасної хронофізіології [3, 4]. Зміни тривалості основного часозадавача – фотоперіоду, як стресовий чинник, десинхронізують ритми соматичних і вісцеральних функцій, а також координацію і модуляцію механізмів адаптації організму до впливу різних чинників [1, 9].

У нейроендокринну відповідь при стресових реакціях залучені, насамперед, паравентрикулярні ядра гіпоталамуса, як вегетативний центр координації функцій і складаються з низки нейронних популяцій – суб'ядер, які різняться структурно-функціональними особливостями і характером нервових зв'язків з різними відділами нервової і нейроендокринної систем [2].

При вивченні стресових реакцій і дії стреслімітувальних чинників (зокрема, мелатоніну) постає важливим дослідження вказаних субпопуляцій нейронів ПВЯ гіпоталамуса, що синтезують стрес-релізінг гормони, які ініціюють стресорні реакції організму [6, 10]. Одним з основних пептидів, що проявляють ефект у регуляції секреції АКТГ, є вазопресин (ВП). ВП-імунореактивна мітка виявлена, здебільшого, у латеральному великоклітинному суб'ядрі (лвПВЯ) [8]. Викликає зацікавленість з'ясування впливу світлового стресора на стан вказаних суб'ядер ПВЯ гіпоталамуса. При цьому важливо вивчити зміни експресії гена надранньої відповіді *c-fos* у структурі, а також проаналізувати можливість підвищення адаптації нейросекреторних клітин до пошкоджувальної дії стресового чинника.

На основі аналізу даних про амінокислотний склад пептидів шишкоподібної залози в Санкт-Петербурзькому Інституті біорегуляції і геронтології ПЗВ РАМН сконструйований і синтезований епіфізарний тетрапептид – епіталон. Попередні дослідження показали, що він володіє онкостатичною, антиоксидантною та геропротекторною дією [8]. Відомості, що віддзеркалюють ефекти епіталону експресії гена *c-fos* при тривалій експозиції світлом відсутні.

Мета дослідження. З'ясувати вплив постійного освітлення (світлового стресора) на стан гена *c-fos* у латеральних великоклітинних суб'ядрах ПВЯ гіпоталамуса щурів у різні проміжки доби. Проаналізувати зміни активності вказаного гена при застосуванні мелатоніну та синтетичного біорегулятора епіталону на фоні дії світлового стресора.

Матеріал і методи. Експерименти проведені на 60 статевозрілих самцях білих щурів. Тварин утримували в стандартних умовах віварію при сталих температурі і вологості повітря та вільному доступі до води і їжі. Щури розподілені на п'ять груп, кожна з яких, у свою чергу, складалася з двох підгруп (табл. 1).

Таблиця 1

Серії досліджень експериментальних тварин

	Серії досліджень
1	(12.00С:12.00Т)
2	(24.00С:00Т)
3	(24.00С:00Т) + розчинник
4	(24.00С:00Т) + мелатонін
5	(24.00С:00Т) + епіталон

Експеримент тривав сім діб. Тварини першої групи (інтактні) перебували в умовах звичайного світлового режиму (освітлення з 08.00 до 20.00 год, рівень освітленості в клітках із тваринами 500 лк). Щури другої групи знаходилися в умовах постійного освітлення аналогічної інтенсивності (індукція гіпофункції шишкоподібної залози). Тварини серії № 3 знаходилися за тих же умов експерименту, як і щури серії № 1, проте щоденно о 19.00 год внутрішньоочеревинно отримували ін'єкцію 1,0 мл розчинника (0,9 % розчин етанолу на фізіологічному розчині). Тварини серії № 4 знаходилися за умов експерименту, як і щури серії № 2. Їм щоденно о 19.00 год внутрішньоочеревинно вводили мелатонін (Sigma, США, ступінь очищення – 99,5 %) у дозі 0,5 мг/кг, у 1,0 мл розчинника. Тварини серії № 5 знаходилися за умов експерименту, як і щури серії № 2, які щоденно о 19.00 год підшкірно отримували ін'єкцію епіталону (Санкт-Петербурзький Інститут біорегуляції і геронтології ПЗВ РАМН, Росія) у дозі 0,5 мкг/кг, у 0,5 мл фізіологічного розчину.

На восьму добу о 14.00 і 02.00 тварин виводили з експерименту, здійснюючи одномоментну де-

капітацію під етаміналовим наркозом (40,0 мг/кг, в/о). Мозок тварин негайно вилучали і вміщували в 10 % розчин формаліну на фосфатному буфері (0,1 М, рН 7,2) на 20 год при кімнатній температурі. Після стандартної процедури зневоднення й просочення хлороформом і парафіном зразки заливали в парафін.

Для ідентифікації *c-Fos* у гістологічних зрізах гіпоталамуса застосовували непрямий імунофлуоресцентний метод. Як первинні антитіла застосовували кролячі антитіла (імуноглобулін – IGG) до *c-Fos* (“Sigma-Aldrich”, США).

Ідентифікацію *c-Fos* у нейронах гіпоталамуса і визначення вмісту цього протеїну здійснювали із застосуванням комп'ютерної системи цифрового аналізу зображення VIDAS-386 (“Kontron Elektronik”, ФРН) в ультрафіолетовому спектрі.

Аналіз зображення проводився в автоматичному режимі за допомогою пакета прикладних програм VIDAS-2.5 (“Kontron Elektronik”, ФРН). Під час автоматичної обробки зображень суб'ядер ПВЯ гіпоталамуса визначали площу матеріалу, імунореактивного до *c-Fos*; концентрацію та вміст білка *c-Fos* у нейроні; щільність *c-Fos*–імунопозитивних нейронів; сумарний вміст білка *c-Fos* у структурі.

Приналежність ідентифікованих імунопозитивних нейронів до окремих структур гіпоталамуса картували згідно зі стереотаксичним атласом мозку щура [7].

Отримані експериментальні дані обробляли з використанням пакета прикладних і статистичних програм VIDAS-2.5 (“Kontron Elektronik”, Німеччина) і EXCEL-2003 (“Microsoft Corp.”, США).

Вірогідність відмінностей значень у дослідних і контрольних групах тварин визначали за критерієм Стьюдента (*t*). Вірогідними вважали значення, для яких $P < 0,05$.

Результати дослідження та їх обговорення.

Шляхом ідентифікації продукту експресії гена „надранньої відповіді” *c-fos* імунофлуоресцентним методом у латеральних великоклітинних суб'ядрах паравентрикулярного ядра (лвПВЯ) гіпоталамуса інтактних тварин виявлено вірогідне зниження площі імунопозитивних ділянок структур вночі на 19,4 % ($p < 0,05$) порівняно з денними вимірами. Середні значення площ таких імунопозитивних ділянок суб'ядер дещо варіювали і в підгрупі щурів, які перебували в умовах світлової стимуляції, в якій зразки лвПВЯ для дослідження відбирали о 14.00 год та о 02.00 год, однак міжгрупові різниці не досягали рівня вірогідності.

Усереднені для всієї групи в цілому (без урахування періоду доби) величини площі перерізу суб'ядер нейронів лвПВЯ у тварин, котрим моделювали епіфізарну гіпофункцію вірогідно більші (на 7,8 %), ніж відповідні значення в інтактній групі. Різна й циркадіанна динаміка варіацій площі перерізу суб'ядер. В інтактних щурів площа о 02.00 год на 13,5 % менша, ніж о 14.00 год. У групі, тварин, які перебували в умовах постійного освітлення середні значення площі перерізу суб'ядер вночі і вдень

майже однакові. Попарним порівнянням відповідних величин, виміряних у різних серіях о 14.00 год виявлено, що площа перерізу суб'ядра в стресованих світлом щурів – майже збігається з тією, що спостерігали у фізіологічних умовах. Аналізуючи значення в зразках, відібраних уночі, при гіпофункції шишкоподібної залози показники вірогідно більші (на 12,3 %) щодо інтактної групи (табл. 2).

Моделювання епіфізарної гіпофункції суттєво вплинуло на концентрацію білка c-Fos у суб'ядрах нейронів лВПВЯ. В умовах світлового стресу індекс концентрації c-Fos удень менший на 29,4 %, а вночі – на 16,5 % стосовно аналогічних величин в інтактній групі.

За таких умов експерименту індекс вмісту білка c-Fos у суб'ядрах нейронів лВПВЯ в інтактній групі о 02.00 год вірогідно менший (на 44,5 %, $p < 0,01$), ніж удень. В особин, які перебували в умовах світлового стресу, денний показник індексу вмісту c-Fos на 33,0 % нижчий від такого в інтактній групі, а нічний – наближався до значення у вказаній групі порівняння. Подібною виявилась і добова динаміка даного параметра, однак вірогідної різниці між денним і нічним рівнями в серії стресованих світлом тварин не відмічено (табл. 2).

Щодо інтегральної щільності матеріалу, імунореактивного до c-Fos, у тканині лВПВЯ цей параметр у досліджуваних підгрупах коливався від 120

до 204 нейронів на 1 мм² площі зрізу. Відмітимо, що в інтактних щурів більші значення щільності локалізації c-Fos-позитивних нейронів у лВПВЯ спостерігали вночі, а в групі тварин, які перебували в гіперліюмінізованих умовах, циркадіанна динаміка вказаного показника набувала зворотного характеру – щільність більша вдень. Визначаючи щільність вказаних нейронів, нами не встановлено міжгрупових відмінностей в експериментальних серіях. Проте при світловій стимуляції вночі щільність розташування c-Fos-позитивних нейронів вірогідно нижча від такої в інтактних тварин в аналогічні проміжки доби (табл. 2).

Важливий вплив на індекс інтегральної щільності c-Fos у тканині лВПВЯ мали зміни концентрації даного білка та індексу його вмісту в суб'ядрах нейронів. Індекс сумарної щільності білка c-Fos у щурів, які знаходилися в умовах світлової стимуляції, вдень на 55,3 %, а вночі – на 44,1 % нижчий, ніж аналогічне значення в інтактній групі (табл. 2).

Уведення щурам, які знаходилися за стандартного світлового режиму розчинника (1,0 мл 0,9 % розчину етанолу на фізіологічному розчині натрію хлориду) упродовж семи діб суттєво не змінювали характеристики cFos-імунопозитивних нейронів у латеральному великоклітинному суб'ядрі паравентрикулярного ядра гіпоталамуса.

Таблиця 2

Характеристика cFos-імунопозитивних нейронів у латеральному великоклітинному суб'ядрі паравентрикулярного ядра гіпоталамуса щурів за різної тривалості фотоперіоду та при експериментальній терапії ($\bar{x} \pm S_{\bar{x}}$)

Серії експериментальних тварин	Площа матеріалу, імунореактивного до c-Fos, мкм ²	Концентрація білка c-Fos у нейроні, O _{1Ф}	Вміст білка c-Fos у нейроні, O _{1Ф}	Щільність c-Fos – імунопозитивних нейронів (мм ²)	Сумарний вміст білка c-Fos у структурі, O _{1Ф} /мм ²
Інтактні, 14.00 год	130,88±9,933	0,330±0,0229	44,40±5,132	190±39	8436±1731
Інтактні, 02.00 год	105,53±4,969 p=0,046	0,236±0,0105 p=0,004	24,65±1,599 p=0,004	204±27 p=0,774	5029±665 p=0,096
Постійне освітлення, 14.00 год	129,27±10,461 p=0,913	0,233±0,0198 p=0,009	29,73±3,474 p=0,039	127±23 p=0,194	3775±684 p=0,031
Постійне освітлення, 02.00 год	124,25±7,683 p=0,068 p ₁ =0,707	0,197±0,0128 p=0,040 p ₁ =0,158	23,43±1,359 p=0,574 p ₁ =0,122	120±25 p=0,046 p ₁ =0,841	2811±586 p=0,031 p ₁ =0,310
Постійне освітлення + мелатонін, 14.00 год	124,48±11,992 p ₂ =0,770	0,467±0,0212 p ₂ <0,001	57,11±5,548 p ₂ =0,002	120±22 p ₂ =0,830	6854±1257 p ₂ =0,051
Постійне освітлення + мелатонін, 02.00 год	111,57±15,883 p ₂ =0,489 p ₁ =0,531	0,279±0,0110 p ₂ <0,001 p ₁ <0,001	30,96±4,317 p ₂ =0,144 p ₁ =0,004	132±12 p ₂ =0,674 p ₁ =0,642	4087±372 p ₂ =0,096 p ₁ =0,061
Постійне освітлення + епіталон, 14.00 год	137,74±7,251 p ₂ =0,521	0,255±0,0061 p ₂ =0,313	36,31±2,229 p ₂ =0,142	92±6 p ₂ =0,172	3341±218 p ₂ =0,559
Постійне освітлення + епіталон, 02.00 год	106,33±8,103 p ₂ =0,140 p ₁ =0,016	0,258±0,0152 p ₂ =0,012 p ₁ =0,858	23,69±1,652 p ₂ =0,906 p ₁ =0,001	180±37 p ₂ =0,209 p ₁ =0,041	4265±877 p ₂ =0,198 p ₁ =0,331

Примітка. p – вірогідні зміни щодо параметрів тварин, які перебували в умовах стандартного фотоперіоду того ж часового інтервалу; p₁ – щодо параметрів тварин попереднього часового інтервалу в межах серії; p₂ – щодо тварин, яких піддали дії постійного освітлення

Ін'єкції мелатоніну (0,5 мг/кг маси тіла) тваринам, які зазнали дії постійного освітлення, нормалізувало циркадіанний ритм показника площі матеріалу, імунореактивного до с-Fos. За світлового стресу подібною до мелатоніну виявилася дія епіталону (0,5 мкг/кг маси тіла тварини), проте більш вираженою. У цій серії тварин удень площа матеріалу, імунореактивного до с-Fos у суб'ядрах лВПВЯ гіпоталамуса сягала $137,74 \pm 7,251$ мкм², вірогідно відрізняючись від групи щурів, зразки в якій відби-рвали в нічний проміжок, коли вона складала $106,33 \pm 8,103$ мкм² (табл. 2).

При застосуванні мелатоніну на фоні постійного освітлення виявлено різке зростання (0,467±0,0212 O_{іф}) концентрації білка в суб'ядрах лВПВЯ гіпоталамуса в денний та менш виражене (0,279±0,0110 O_{іф}) у нічний проміжки (табл. 2). Щодо ефектів епіталону, то вірогідної різниці в циркадіанному аспекті при його застосуванні не спостерігали. При цьому концентрація білка вдень вища на 9,4 %, а вночі – на 30,9 % відносно показників особин, яким моделювали гіпофункцію епіфіза мозку і корегувальної терапії не проводили (табл. 2).

Ін'єкції хронобіотика тваринам віддзеркалилися і на добовій динаміці індексу вмісту білка с-Fos у суб'ядрах лВПВЯ. О 14.00 год показник майже вдвічі (192,1 %) перевищував дані експерименту на стресованих тваринах без уведення гормону, наближаючи його до норми (табл. 2). Крім того, він вірогідно вищий і порівняно з таким у зрізах, узятих о 02.00 год. При застосуванні тетрапептиду спостерігали зростання досліджуваного індексу вдень відносно особин з епіфізарною гіпофункцією без проведення експериментальної терапії епіталоном. Уночі такого впливу на індекс вмісту білка в суб'ядрах лВПВЯ не зареєстровано (табл. 2).

Уведення мелатоніну тваринам з гіпофункцією епіфіза мозку відновлювало добову ритмічність, однак о 14.00 год викликало незначне зниження (на 5,51 %), а о 02.00 год помірне підвищення (на 10,0 %) інтегральної щільності матеріалу, імунореактивного до с-Fos, порівняно зі стресованими тваринами без корекції. Невірогідні і циркадіанні відмінності між показниками зразків цієї серії. При корекції епіталоном вдень щільність нейронів суб'ядер лВПВЯ гіпоталамуса на 95,6 % нижча, ніж вночі, а також майже вдвічі від параметра інтактних тварин в аналогічний добовий інтервал ($p < 0,001$). Також відзначали і міжгрупові відмінності при застосуванні тетрапептиду (табл. 2).

Помітні ефекти мелатоніну щодо корекції порушень інтегральної щільності с-Fos у суб'ядрах лВПВЯ, спричинених гіпофункцією епіфіза мозку. Після тижневого застосування індолу вдень індекс становив 6854 ± 1257 , а вночі – 4087 ± 372 O_{іф}/мм². Таким чином, мелатонін на фоні постійного освітлення відновлював індекси

як о 14.00, так і о 02.00 год відносно таких в інтактних тварин (табл. 2).

Щодо епіталону, слід відмітити, що уведення тетрапептиду не тільки не відновлювало зміни досліджуваного індексу, викликані перебуванням щурів у гіперліюмінованих умовах, але і призводило до інверсії циркадіанної ритмічності вказаного показника (табл. 2). Зокрема, на відміну від групи інтактних тварин, при денному вимірюванні індекс інтегральної щільності с-Fos у суб'ядрах лВПВЯ гіпоталамуса знижувався на 60,4 %.

Висновки

1. Аналізуючи добову експресію гена ранньої функціональної активності *c-fos* у латеральних великоклітинних суб'ядрах паравентрикулярного ядра гіпоталамуса, відмічено її вірогідне зростання в денні години. В особин, які перебували в умовах світлового стресу, денний показник індексу вмісту с-Fos на 33,0 % нижчий, а в нічний – наближався до контрольних величин.

2. Ін'єкції мелатоніну (0,5 мг/кг маси) стресованим світлом тваринам віддзеркалилися о 14.00 год перевищенням індексу вмісту білка с-Fos у суб'ядрах лВПВЯ майже вдвічі порівняно з даними експерименту на стресованих тваринах без уведення гормону, а також нормалізацією циркадіанної динаміки експресії досліджуваного гена.

3. При застосуванні тетрапептиду епіталону (0,5 мкг/кг маси) виявлено зростання індексу концентрації білка с-Fos у структурі вночі відносно особин з епіфізарною гіпофункцією без проведення експериментальної терапії епіталоном. Удень такого ефекту препарату не зафіксовано.

Перспективи подальших досліджень у даному напрямку дозволять глибше пізнати місце і роль суб'ядер паравентрикулярних ядер гіпоталамуса в механізмах формування циркадіанних ритмів головного мозку ссавців.

Література

1. Влияние постоянного освещения на суточный ритм мелатонина и структуру пинеальной железы у кроликов / Л.А.Бондаренко, Г.И.Губина-Вакулик, Н.Н.Сотник [та ін.] // Пробл. эндокрин. патол. – 2005. – № 4. – С. 38-45.
2. Гениатулина М.С. Ультраструктура субпопуляций нейронов паравентрикулярных ядер гипоталамуса при стрессе и стресс-лимитирующем действии импульсного электрического тока / М.С.Гениатулина, Ю.Н.Королев // Морфология. – 1996. – Т. 110, № 4. – С. 37-41.
3. Гончарук В.Д. Функционально-морфологический статус супрахиазматического ядра гипоталамуса при первичной гипертензии / В.Д.Гончарук, Р.М.Баюс // Кардиология. – 2000. – Т. 40, № 4. – С. 36-39.
4. Заморский И.И. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга / И.И.Заморский, В.П.Пишак // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, № 4. – С. 37-53.

5. Хавинсон В.Х. Механизмы адаптогенного действия пептидных биорегуляторов при старении / В.Х.Хавинсон, В.В.Малинин // Бук. мед. вісник. – 2006. – Т. 10, № 4. – С. 12-14.
6. Acute glucocorticoid pretreatment suppresses stress-induced hypothalamic-pituitary-adrenal axis hormone secretion and expression of corticotrophin-releasing hormone hnRNA but does not affect c-fos mRNA or fos protein expression in the paraventricular nucleus of the hypothalamus / A.B.Ginsberg, S.Campeau, H.E.Day, R.L.Spencer // J. Neuroendocrinol. – 2003. – Vol. 15, № 11. – P. 1075-1083.
7. Paxinos G.D. The Rat Brain in Stereotaxic Coordinates / G.D.Paxinos, C.C.Watson // Acad. Press: New York, 1985.
8. Peng Z. The thalamic paraventricular nucleus relays information from the suprachiasmatic nucleus to the amygdala: a combined anterograde and retrograde tracing study in the rat at the light and electron microscopic levels / Z.Peng, M.Bentivoglio // J. Neurocytol. – 2004. – Vol. 33, № 11. – P. 101-116.
9. Reduced activity of the noradrenergic system in the paraventricular nucleus at the end of pregnancy: Implications for stress hyporesponsiveness / A.J.Douglas, S.L.Medle, N.Toshi [et al.] // J. Neuroendocrinol. – 2005. – Vol. 17, № 1. – P. 40-48.
10. Reiter R.J. Melatonin: clinical relevance / R.J.Reiter // Best Pract. Res. Clin. Endocrinol. Metab. – 2003. – Vol. 17, № 2. – P. 273-285.

ХАРАКТЕРИСТИКА ЭФФЕКТОВ МЕЛАТОНИНА И ЭПИТАЛОНА НА СОСТОЯНИЕ ГЕНА C-FOS В НЕЙРОСЕКРЕТОРНЫХ ЯДРАХ ГИПОТАЛАМУСА КРЫС, СТРЕССИРОВАННЫХ СВЕТОМ

Р.Е.Булык, В.П.Пишак

Резюме. Проанализирована суточная экспрессия гена ранней функциональной активности c-fos в латеральных крупноклеточных субъядрах паравентрикулярного ядра (лкПВЯ) гипоталамуса. Отмечено ее достоверное возрастание в дневное время. У крыс, находившихся в условиях светового стресса, дневной показатель индекса содержащего c-Fos на 33,0 % ниже, а в ночной – приближался к контрольной величине. Инъекции мелатонина (0,5 мг/кг массы) животным, стрессированных светом, отразились в 14.00 ч превышением индекса содержащего белка c-Fos в субъядрах лкПВЯ почти вдвое в сравнении с данными эксперимента на стрессированных животных без введения гормона, а также нормализацией циркадианной динамики экспрессии исследуемого гена. При использовании тетрапептида эпیتالона (0,5 мкг/кг массы) повышается индекс концентрации белка c-Fos в структуре ночью относительно животных с эпифизарной гипофункцией без проведения экспериментальной терапии эпیتالоном. Днем такого эффекта препарата не зафиксировано.

Ключевые слова: c-fos, нейросекреторные ядра гипоталамуса, мелатонин, эпیتالон, крысы.

A CHARACTERISTIC OF THE EFFECTS OF MELATONIN AND EPITHALON ON THE STATE OF THE C-FOS GENE IN THE NEUROSECRETORY NUCLEI OF THE HYPOTHALAMUS OF RATS STRESSED WITH LIGHT

R. Ye. Bulyk, V. P. Pishak

Abstract. The circadian expression of the gene of an early functional activity – c-fos in the lateral large cell subnuclei of the paraventricular nucleus (ll PVN) of the hypothalamus has been analyzed. Its reliable increase during the daylight hours has been marked. In the rats that were under the conditions of light stress the diurnal parameter of the index of c-Fos is lower by 33.0 %, whereas the nocturnal one approximated to the control values. Melatonin injections (0.5 mg/kg of the body mass) to the animals stressed with light exerted an influence at 19.00 hours by exceeding the c-Fos protein content in the subnuclei of the PVNs almost twice compared to the findings of the experiment on stressed animals without administering the hormone as well as a normalization of the circadian dynamics of the expression of the gene under study. While using epithalon tetrapeptide (0.5 mkg/kg of the body mass) the index of the c-Fos protein concentration elevates in the structure at night in relation to animals with epiphysial hypofunction without performing experimental therapy with epithalon. In the day – time such an effect of the medication was not fixed.

Key words: c-fos, hypothalamic neurosecretory nuclei, melatonin, epithalon, rats.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. Н.В.Черновська

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol. 13, № 4. – P.45-49

Надійшла до редакції 2.07.2009 року