

УДК 591.461.2:577.3]:577.1

І.В.Мацьона, Н.П.Григор'єва

КОРЕКЦІЯ МЕЛАТОНІНОМ СУБЦИРКАДІАННИХ РИТМІВ ПОКАЗНИКІВ ВІЛЬНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСНЕННЯ МАКРОМОЛЕКУЛ У НИРКАХ ЩУРІВ ПРИ ІНТОКСИКАЦІЇ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ ЗА УМОВ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РІВНОДЕННЯ

Кафедра медичної хімії (зав. – проф. І.Ф.Мещишен)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. Досліджено субциркадіанні ритми вмісту малонового альдегіду, окисно-модифікованих білків, активності каталази в нирках щурів при інтоксикації тетрахлорметаном за умов експериментального рівнодення. Показано, що інтоксикація тетрахлорметаном викликає десинхроноз білядобових ритмів досліджува-

них показників. П'ятиразове уведення інтоксикованим тваринам мелатоніну за умов експериментального рівнодення призводить до відновлення ритмів і корекції абсолютних значень досліджених величин.

Ключові слова: мелатонін, нирки, тетрахлорметан, субциркадіанні ритми.

Вступ. Всі функції організму підпорядковані своїм власним ритмам, зокрема циркадіанним та білядобовим ритмам. Мелатонін синтезується шишкоподібною залозою, елементами дифузної ендокринної системи, травним трактом та ретиною і контролює циркадіанну ритміку біологічних процесів, інтегрує функції нервової, ендокринної та імунної систем. Найбільш специфічною рисою системи синтезу мелатоніну є її денні (у деяких видів добові) коливання та величезна чутливість до світла, яка гальмує її активність. [5, 7]. Світло є найважливішим чинником навколишнього середовища, який контролює утворення мелатоніну, і тому впливає на продукцію цього гормону. Властивість світла при застосуванні вночі виключати мелатонін-синтезувальну систему притаманна всім вивченим на даний час тваринам, однак, кількість світла, необхідна для досягнення цього ефекту, істотно різниться [6, 8].

Нирки займають вагоме місце в забезпеченні динамічної рівноваги внутрішнього середовища організму і також характеризуються часовою організацією функцій. Існують координовані взаємовідносини між інтра- та екстраренальними чинниками (зокрема, зовнішнього середовища) регуляції діяльності нирок та особливості їх хроноритмологічної організації [1].

Вплив тетрахлорметану на субциркадіанні ритми показників про- й антиоксидантної системи в нирках за умов експериментального рівнодення та можливість їх корекції мелатоніном не з'ясований.

Мета дослідження. Дослідити дію мелатоніну на субциркадіанні ритми показників вільнорадикального окиснення та деяких антиоксидантних ферментів у нирках щурів при інтоксикації тетрахлорметаном за умов експериментального рівнодення.

Матеріал і методи. Досліди проводили на білих нелінійних щурах-самцях масою 180-200 г, яких утримували за умов віварію зі сталим температурним (+20°C) режимом, штучним освітленням інтенсивністю 1500 Лк у режимі 12 годин світло та 12 годин темрява (12С:12Т) протягом

всього експерименту. Після семиденного моделювання світлових умов тварини розподіляли на групи: 1-а – контрольна група тварин, яким внутрішньошлунково вводили о 8.00 год фізіологічний розчин, який містив 0,046 % розчин спирту – еквівалентний у розчині мелатоніну; 2-а група – тваринам внутрішньошлунково вводили щоденно в ранкові години розчин мелатоніну (Sigma, США) з розрахунку 3 мг/кг маси тварини на фоні відповідних світлових умов; 3-я група – тваринам внутрішньошлунково щоденно в ранкові години дворазово вводили CCl₄ (50 % розчин на оливковій олії) із розрахунку 0,25 мл/100г маси тварин; 4-а група – тваринам, інтоксикованим тетрахлорметаном, внутрішньошлунково протягом п'яти днів вводили розчин мелатоніну. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під легким ефірним наркозом о 8.00, 12.00, 16.00 та о 20.00 години.

У супернатантах 5 % гомогенатів нирок (на трис-НСІ буфері, рН 7,4) визначали вміст малонового альдегіду (МА) [2], окисно-модифікованих білків (ОМБ) [4] та активність каталази (КАТ) [3]. Всі досліди на тваринах проводили з дотриманням вимог Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують з експериментальною та науковою метою (Страсбург, 1986). Отримані цифрові дані опрацьовували статистично.

Результати дослідження та їх обговорення. Досліджено субциркадіанні ритми показників вільнорадикального окиснення ліпідів і білків у нирках щурів за умов експериментального рівнодення (інтенсивність освітлення 1500 люкс). Так, у контрольній групі тварин протягом світлового дня вміст МА вірогідно змінювався з незначною амплітудою: максимальне значення відмічено о 8.00 год (43,1±1,52 мкмоль/г тканини), а мінімальне – о 16.00 год (39,4±1,47 мкмоль/г тканини). Уведення мелатоніну вірогідно не змінило ритму вмісту МА у нирках тварин протягом світлового періоду дня при експериментальному рівноденні (рис. 1а).

Отруєння тварин тетрахлорметаном призвело до різкого підвищення абсолютних значень вмісту малонового альдегіду в нирках щурів на

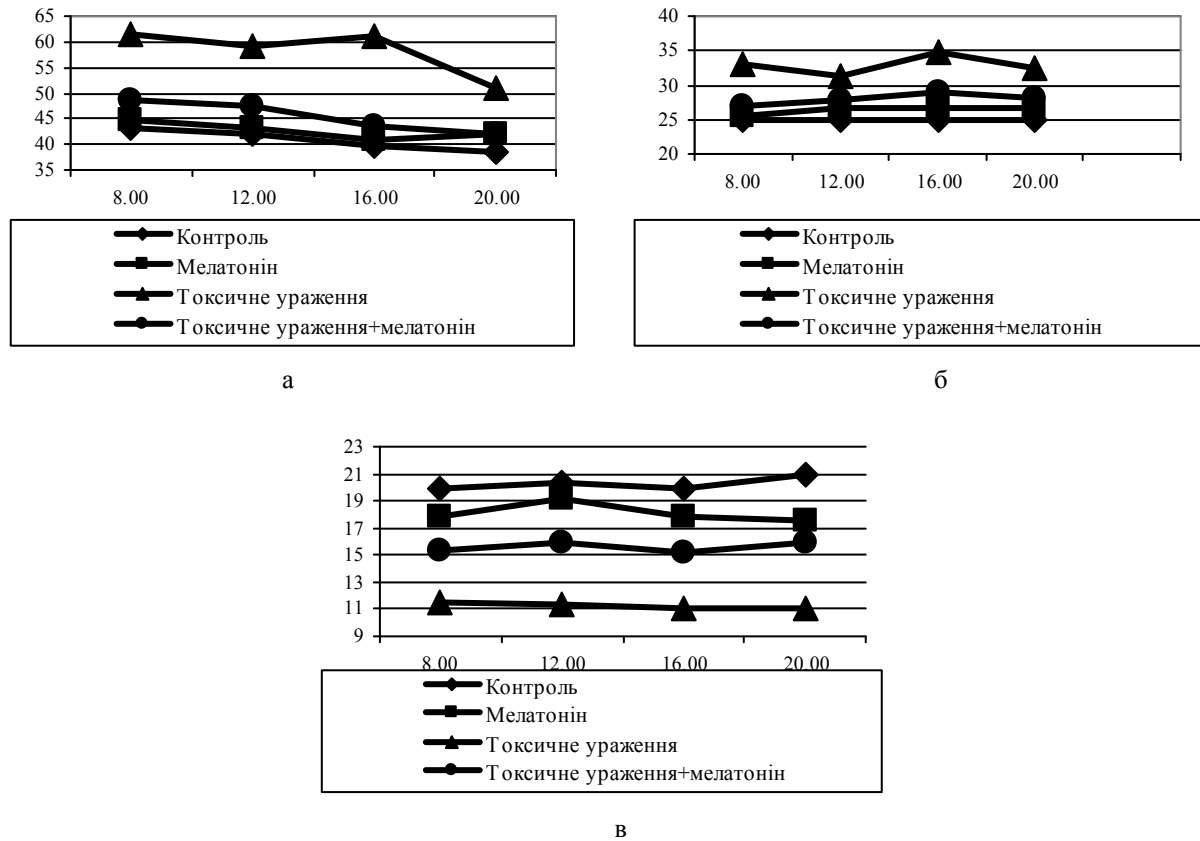


Рис. 1. Хронограми вмісту малонового альдегіду (а), окисно-модифікованих білків (б) та активності каталази (в) у нирках щурів при інтоксикації тетрахлорметаном за умов експериментального рівнодення та дії мелатоніну

16-у год, що викликало десинхроноз. Так, даний показник у групі з токсичним гепатитом зріс у середньому на 30 % о 8.00 год, на 29 % – о 12.00 год, на 35 % – о 16.00 год та на 24 % – о 20.00 год порівняно з контролем. Тому максимальне значення вмісту МА у нирках щурів спостерігали о 16.00 год (рис. 1а).

П'ятиразове уведення мелатоніну в дозі 3,0 мг/кг маси тіла щура на фоні інтоксикації тварин тетрахлорметаном спричинило як зниження абсолютних значень показників МА, так і вірогідні зміни субциркадіанних ритмів даного показника, наближаючи їх до значень контролю.

Активні форми кисню при ураженні токсичними речовинами призводять до активації процесів вільнорадикального окиснення не тільки ліпідів, а й білків.

У контрольній групі тварин вміст окисно-модифікованих білків у нирках вірогідно не змінювався з 8.00 год протягом світлового дня (рис. 1б).

Уведення тваринам мелатоніну на фоні експериментального рівнодення вірогідно не вплинуло ні на абсолютні значення, ні на хроноритми даного показника.

При інтоксикації тварин тетрахлорметаном за умов експериментального рівнодення в нирках щурів спостерігали зростання вмісту ОМБ у середньому на 25% щодо контролю з 8.00 до 20.00 год дослід з формуванням вираженої структури ритму вмісту ОМБ. Характерно, що найвищий рівень окиснення макромолекул (і ліпідів, і біл-

ків) у нирках щурів при токсичному ураженні чотирехлористим карбоном спостерігали о 16.00 годині (рис. 1а, 1б).

Уведення мелатоніну протягом п'яти днів тваринам, інтоксикованим CCl_4 , призвело до зниження абсолютних значень вмісту ОМБ у середньому на 15-20 % протягом досліджуваного періоду (з 8.00 до 20.00 год) і корекції субциркадіанних ритмів вмісту ОМБ до таких у групі контролю.

Отже, стан вільнорадикального окиснення ліпідів і білків у нирках щурів за умов штучного освітлення інтенсивністю 1500 Лк з 8.00 до 20.00 год коливався в межах одного показника зі значенням у середньому для вмісту МА – $41,1 \pm 1,59$ мкмоль/г тканини та для вмісту ОМБ – $24,6 \pm 1,23$ о.о.г./г тканини. Такі ж субциркадіанні ритми вмісту МА та ОМБ зберігалися і при п'ятиразовому уведенні мелатоніну на фоні експериментального рівнодення. Отруєння тварин тетрахлорметаном призводить до посиленого окиснення ліпідів і білків у нирках щурів на 16.00 год, формуючи субциркадіанний ритм з вираженим максимумом. Уведення мелатоніну щурам, ураженим тетрахлорметаном за умов експериментального рівнодення, призвело до зниження абсолютних значень вмісту продуктів вільнорадикального окиснення ліпідів і білків у нирках тварин протягом дня і відновлення структури субциркадіанних ритмів відповідних показників.

Більш чутливими до окиснювального стресу є компоненти антиоксидантної системи, зокрема

каталаза – основний фермент знешкодження H_2O_2 . При експериментальному рівноденні протягом 12 годин дослідження спостерігали коливання ритму активності каталази (рис. 1в). У контрольній групі активність КАТ за умов експериментального рівнодення набувала максимальних значень о 20.00 год ($20,9 \pm 0,45$ мкмоль/хв/г тканини), а мінімальних ($19,9 \pm 0,52$ мкмоль/хв/г тканини) – о 8.00 та 16.00 год. Уведення мелатоніну протягом п'яти днів за умов експериментального рівнодення не впливало на активність і динаміку ритму ферменту.

За умов токсичного ураження тетрахлорметаном при експериментальному рівноденні відмічено різкий спад активності каталази в середньому на 45% (рис. 1в). При цьому спостерігали зменшення різниці між мінімумом і максимумом, тому хронограма набувала вигляду прямої. Уведення мелатоніну призвело до підвищення абсолютних значень активності каталази в нирках щурів порівняно з показниками групи тварин, інтоксикованих CCl_4 у середньому на 30% і відновлення динаміки ритму ферменту.

Отже, п'ятиденне введення мелатоніну (у дозі 3,0 мг/кг маси тіла тварини) на фоні токсичного ураження тетрахлорметаном, відновлює субциркадіанні ритми досліджуваних показників.

Висновки

1. За умов експериментального рівнодення зі штучним освітленням у 1500 Лк субциркадіанні ритми основних показників про-антиоксидантного захисту протягом світлового дня у нирках щурів мають незначну амплітуду коливань.
2. Інтоксикація щурів тетрахлорметаном викликає десинхроноз показників вільнорадикального окиснення макромолекул у нирках.
3. Пятиразове введення мелатоніну (у дозі 3,0 мг/кг маси тіла тварини) відновлює субцирка-

діанні ритми малоноаого альдегіду, окисно-модифікованих білків, каталази.

Література

1. Булик Р.С. Роль шишкоподібного тіла в регуляції добових ритмів екскреторної функції нирок / Р.С.Булик, Т.М.Бойчук // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. – 2003. – № 1 (21). – С. 11-15.
2. Владимиров Ю.А. Перекисне окисление липидов в биологических мембранах / Ю.А.Владимиров, А.И.Арчаков. – М.: Наука, 1972. – 252 с.
3. Королюк М.А. Метод определения активности каталазы / М.А.Королюк, Л.И.Иванова, И.Г.Майоров // Лаб. дело. – 1988. – № 1. – С. 16-19.
4. Мещишен І.Ф. Метод визначення окиснювальної модифікації білків плази (сироватки) крові / І.Ф.Мещишен // Бук. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, № 1. – С. 156-158.
5. Arendt J. Melatonin and the Mammalian Pineal Gland / J.Arendt // Chapman and Hall, London. – 1999. – Vol. 11. – P. 173-181.
6. Cazevielle C. Retinal neurons containing kainate receptors are influenced by exogenous kainate and ischaemia while neurons lacking these receptors are not – melatonin counteracts the effect of ischaemia and kainite / C.Cazevielle, N.N.Osborne // Brain Res. – 2002. – Vol. 755. – P. 91-100.
7. Reiter R.J. Pineal melatonin: cell biology of its synthesis and of its physiological interactions / R.J.Reiter // Endocrinol. Rev. – 2001. – Vol. 12. – P. 151-180.
8. Zalba G. Oxidative stress and atherosclerosis in early chronic kidney disease / G.Zalba, A.Fortuco, J.Diez // Nephrol. Dial. Transplant. – 2006. – Vol. 21. – P. 2686-2690.

КОРРЕКЦИЯ МЕЛАТОНИНОМ СУБЦИРКАДИАНЫХ РИТМОВ ПОКАЗАТЕЛЕЙ СВОБОДНОРАДИКАЛЬНОГО ОКИСЛЕНИЯ МАКРОМОЛЕКУЛ В ПОЧКАХ КРЫС ПРИ ИНТОКСИКАЦИИ ТЕТРАХЛОРМЕТАНОМ В УСЛОВИЯХ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО РАВНОДЕНСТВИЯ

И.В.Мацьона, Н.П.Григорьева

Резюме. Исследовано субциркадианные ритмы содержимого малонового альдегида, окислительно-модифицированных белков, активности каталазы в почках крыс при интоксикации тетрахлорметаном в условиях экспериментального равновесия. Показано, что интоксикация тетрахлорметаном вызывает десинхроноз около-суточных ритмов исследуемых показателей. Пятикратное введение животным мелатонина в условиях экспериментального равновесия приводит к возобновлению ритмов и коррекции абсолютных значений исследованной величины.

Ключевые слова: мелатонин, почки, тетрахлорметан, субциркадианные ритмы.

MELATONIN CORRECTION OF SUBCIRCADIAN RHYTHMS OF THE INDICES OF FREE RADICAL OXIDATION OF MACROMOLECULES IN THE RAT KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF EXPERIMENTAL EQUINOX

I.V.Matsiopa, N.P.Hryhorieva

Abstract. The subcircadian rhythms of the content of malonic aldehyde, oxidatively modified proteins and catalase activity in the kidneys of rats intoxicated with tetrachloromethane under the conditions of experimental equinox have been

studied. It has been established, that tetrachloromethane intoxication causes desynchronization of subcircadian rhythms of the investigated indices. Melatonin administration during five days under conditions of intoxication and experimental equinox results in the recovery of the rhythms and a correction of absolute values of the indices under study.

Key words: melatonin, kidneys, tetrachloromethane, subcircadian rhythms.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – доц. Н.В.Черновська

Buk. Med. Herald. – 2009. – Vol.13, №4.–P.198-201

Надійшла до редакції 13.07.2009 року

© I.V.Мацьопа, Н.П.Григор'єва, 2009

УДК 612.67:612.014.462.5

В.А.Монастирський

КОАГУЛЯЦІЙНО-ГІПОТРОФІЧНИЙ МЕХАНІЗМ РОЗВИТКУ ФІЗІОЛОГІЧНОГО ТА ДЕЯКИХ РІЗНОВИДІВ ПАТОЛОГІЧНОГО (ПРИСКОРЕНОГО) СТАРІННЯ ОРГАНІЗМУ

Львівський національний медичний університет ім. Данила Галицького

Резюме. У роботі показано, що відкриття автором тромбін-плазмінової системи та її біологічної ролі, яка полягає в здійсненні двох фундаментальних протилежних внутрішньо суперечливих фізіологічних процесів – біологічної коагуляції (цито-гісто-гемокоагуляції), кінцевим результатом якої є пошкодження органів у вигляді дегенерації та дистрофії, і біологічної регенерації (цито-гісто-геморегенерації), кінцевим результатом якої є відновлення структури та функцій пошкоджених органів, дозволило створити коагуляційно-регенеративну теорію вікового розвитку і в її межах розкрити механізм розвитку дегенеративно-дистрофічних пошко-

джень органів при фізіологічному старінні організму, який викладено у вигляді коагуляційно-гіпотрофічної теорії старіння. Одночасно показано, що патологічні дегенеративно-дистрофічні пошкодження органів, які розвиваються при патологічному посиленні біокоагуляції під впливом різних хвороботворних агентів, нашаровуються на аналогічні фізіологічні, генетично запрограмовані пошкодження, стають однією з причин прискореного старіння організму.

Ключові слова: віковий розвиток, старіння, коагуляція, регенерація.

Відомо, що старіння є властивістю як живої, так і неживої матерії, у природі старіє мабуть все, що має структуру, яка здатна пошкоджуватися. Отже, старіння не є суто біологічним процесом, тому необхідно розрізняти біологічне і небіологічне старіння.

Об'єктами біологічного старіння є клітини, багатоклітинні та високоорганізовані організми, в тому числі й організм людини. Варто зазначити, що старіння організму не є сумою старіння його клітин, організм старіє як складна система, що саморегулюється [11].

Старіння організму є, як відомо, прикінцевим етапом вікового розвитку, генетично запрограмованим фізіологічним процесом. Проте в реальних умовах життя на фізіологічне старіння організму практично завжди накладаються патологічні нашарування, зумовлені різними хвороботворними агентами. Оскільки патологічні пошкодження структури і функцій органів, що виникають у літньому і старечому віці, суттєво посилюють і прискорюють процес старіння, то деякі дослідники вважають їх патологічним старінням організму.

Таким чином, у реальних умовах життя людини старіння організму практично завжди є одночасно і фізіологічним і патологічним процесом.

Існує й інший вид патологічного старіння, який розвивається внаслідок змін чи пошкоджень певних генів, тому його, очевидно, і слід вважати справжнім патологічним старінням організму.

Можна запропонувати таку класифікацію старіння [5]:

1. Старіння неживої матерії (небіологічне старіння).

2. Старіння живої матерії (біологічне старіння).

2.1. Фізіологічне старіння живих систем.

2.1.1. Фізіологічне старіння клітин.

2.1.2. Фізіологічне старіння високоорганізованих організмів.

2.2. Патологічне старіння живих систем.

2.2.1. Патологічне старіння організму, зумовлене пошкодженнями (змінками) певних генів.

2.2.2. Патологічне старіння організму як патологічні нашарування на фізіологічне старіння, що розвиваються при різних патологічних процесах (прискорене старіння).

Отже термін „старіння” – це збірне поняття, тому з метою запобігання можливим непорозумінням його завжди потрібно вживати з відповідними означеннями.

Цілком очевидно, що кожний вид біологічного старіння має свою причину, свій механізм