

**В. В. ПШИЧЕНКО, В. В. ЛАБЕНКО**  
Николаев

### **ВЛИЯНИЕ ХРОНИЧЕСКОГО СТРЕССА НА ГИСТОФИЗИОЛОГИЧЕСКОЕ СОСТОЯНИЕ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ КРЫС**

*Целью данного исследования явился анализ влияния хронического стресса на гистофизиологическое состояние шишковидной железы крыс. Материалом для исследования служили эпифизы 24 самцов крыс линии Вистар. Выявлено, что в ответ на экспериментальные условия происходят гистофизиологические изменения паренхимы органа, которые выражаются в компактном расположении пинеалоцитов, увеличении количества темных пинеалоцитов, занимающих преимущественно апикальную часть эпифиза, чрезмерном заполнении ядер светлых пинеалоцитов конденсированным хроматином и слабо выраженными процессами гидратации. Результаты гистологического исследования свидетельствуют о низкой функциональной активности шишковидной железы в экспериментальных условиях.*

*Ключевые слова: шишковидная железа, хронический стресс, пинеалоциты*

Стаття надійшла до редколегії 11.07.2014

УДК 612.11

**С. В. СЕМЕНЧУК**

м. Миколаїв

### **СТАН КРОВИ В УМОВАХ ГІПЕРМЕЛАТОНІЕМІЇ**

*Внаслідок короткострокової гіпермелатоніемії посилення антиоксидантного потенціалу за рахунок введення мелатоніну сприяє тенденції до гіпокоагуляції. Можна прийти до висновку, що при короткочасній гіпермелатоніемії мелатонін проявляє антиоксидантний ефект, хоча і в незначній мірі.*

*Внаслідок 30-денної гіпермелатоніемії слід відмітити, що в цілому намічається тенденція до розвитку гіперкоагуляції. Концентрація МДА суттєво збільшилась, а активність СОД та глутатіонпероксидази зменшилась. Таким чином, адаптаційні можливості організму в даних умовах сприяють розвитку гіперкоагуляції при зміні прооксидантно-антиоксидантного балансу сироватки крові.*

*Ключові слова: гіпермелатоніемія, мелатонін, гемокоагуляція, прооксидантно-антиоксидантний стан, лейкоцитарна формула.*

**Постановка проблеми.** Мелатонін – це біологічно активна амфіфільна речовина, похідне тріптофану, яка виробляється в епіфізі, сітківці ока, стінках кишечника та в деяких інших клітинах. Мелатонін, що синтезується в APUD-системі, використовується для аутокринної та паракринної дії. Мелатонін діє як сомногенний нейромедіатор, як гормон, що блокує синтез та секрецію статевих гормонів і поділ клітин (крім червоного кісткового мозку), стимулює імунну систему та найсильніший антиоксидант [1]. Мелатонін має прямі антиоксидантні властивості за рахунок водню аміногрупи та ароматичного ядра, а також опосередковані за рахунок ядерних рецепторів, комплекс з якими гальмує експресію генів прооксидантних ферментів (ліпоксигеназа, NO-синтаза) та активує експресію генів антиоксидантних ферментів (глюкозо-6-фосфатдегідрогеназа, супероксиддисмутаза, каталаза, глутатіонпероксидаза) [2, 5, 12].

Раніше нами описані зміни стану крові при 55-денній гіпермелатоніемії у молодих щурів [9].

Але експериментальних даних про стан системи крові в умовах довготривалої гіпермелатоніемії у щурів недостатньо.

**Аналіз останніх досліджень та публікацій.** Аналіз джерел наукової літератури дозволив визначити основні напрямки досліджень з питань впливу мелатоніну на окремі органи та системи: так Н. К. Маліновська, В. М. Анісімов, І. М. Кветной досліджували фактори, які впливають на вміст мелатоніну у хворих на онкологію [1; 5]. Е. Б. Арушунян вивчав антистресовий ефект мелатоніну. Невелика кількість робіт присвячена дослідженню впливу мелатоніну на функціонування печінки. Експериментальні дослідження на тваринах, що стосується ролі мелатоніну в регуляції функцій шлунково-кишкового тракту показали, що він здатний відновлювати

ритміку скорочень товстої та тонких кишок [12]. Отже, більша частина робіт стосується вивченню саме ефектів мелатоніну.

**Постановка завдання.** Метою роботи було визначення стану крові при короткостроковій (10 діб) та хронічній (30 діб) гіпермелатоніеміях в експерименті у тварин.

**Матеріали та методи досліджень.** Досліди були проведені на щурах-самцях середньою масою 220–260 г. Для моделювання короткострокової гіпермелатоніемії в експерименті було взято дві групи щурів. Перша група з восьми щурів складала інтактну групу (умовну вікову норму), друга група з восьми щурів була дослідною. Гіпермелатоніемію моделювали шляхом введення внутрішньошлунково зондом розчину мелатоніну із розрахунку 1 мг/кг маси тіла при звичайних умовах утримання тварин [1; 7], терміном 10 діб.

Так як два експерименти були рознесені по датах, то при моделюванні хронічної гіпермелатоніемії також було обрано дві групи щурів, інтактна та дослідна, в кожній групі по 7 щурів. Моделювання хронічної гіпермелатоніемії проводилось за тією ж методикою, але термін утримання тварин збільшився до 30 діб.

Після досліду у щурів вилучали кров, в якій визначали лейкоцитарну формулу, а у плазмі крові – показники прооксидантно-антиоксидантної системи, загальну протеолітичну активність та вміст інгібіторів трипсину, ключові показники згортання крові [8]. Достовірність результатів оцінювали за критерієм Ст'юдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** При короткостроковій гіпермелатоніемії суттєвих змін в лейкоцитарній формулі не знайдено (табл. 1), кількості поліморфноядерних та сегментоядерних нейтрофілів, моноцитів та лімфоцитів суттєво не відрізнялись від значень норми, але кількість еозинофілів у 2 рази перевищувала норму, хоча внаслідок різноманітності значень наявна лише тенденція до достовірності ( $p < 0,1$ ).

Внаслідок 30-добової хронічної гіпермелатоніемії у крові збільшився у 2 рази ( $p < 0,001$ ) відсоток сегментоядерних нейтрофілів (табл. 2), але зменшився відсоток лімфоцитів в 1,7 рази ( $p < 0,001$ ).

Загальна протеолітична активність сироватки крові при 10-денній гіпермелатоніемії знизилася майже на 40% у порівнянні з нормою ( $p < 0,1$ ), але концентрація інгібітору трипсину суттєво не змінилася (табл. 1).

Таблиця 1

Величини окремих показників системи крові щурів за умов 10-денної гіпермелатоніемії

Показники	M±m, p	Норма	Гіпермелатоніемія
Паличкаядерні, нейтрофіли %		1,25±0,17	1,33±0,25
Сегментоядерні нейтрофіли, %		28,38±2,83	28,0±3,27
Еозинофіли, %		2,75±0,59	5,25±1,06 $p < 0,1$
Моноцити, %		5,81±0,40	5,7±1,12
Лімфоцити, %		62,28±3,78	60,83±4,17
Загальна протеолітична активність, нкат/л		1,82±0,29	1,12±0,21 $p < 0,1$
Інгібітор трипсину, мг/мл		0,88±0,08	0,99±0,16
Дієнові кон'югати, ммоль/л		2,60±0,13	2,48±0,09
Малоновий діальдегід, мкмоль/л		1,41±0,04	1,39±0,09
Супероксиддисмутаза, ум.од		0,677±0,116	0,438±0,143
Каталаза, мкат/л		0,261±0,023	0,120±0,006 $p < 0,001$
Глютатіонпероксидаза, мкат/л		1,21±0,15	1,14±0,14
Час рекальціфікації, сек		58,25±1,65	67,75±1,36 $p < 0,001$
Тромбіновий час, сек		37,50±1,45	34,13±1,85
Протамінсульфатний тест, сек		23,00±1,09	31,75±4,16 $p < 0,1$

Примітка: тут та в наступній таблицях  $p > 0,1$  не вказано

**Величини окремих показників системи крові щурів  
за умов 30-денної гіпермелатоніемії**

Показники	M±m, p	Норма	Гіпермелатоніемія
Паличкоядерні, нейтрофіли %		1,71±0,39	2,43±0,63
Сегментоядерні нейтрофіли, %		24,0±1,17	49,0±4,83 p<0,001
Еозинофіли, %		5,571±1,72	5,00±0,73
Моноцити, %		8,43±0,18	8,00±0,88
Лімфоцити, %		60,43±2,67	35,86±5,05 p<0,001
Загальна протеолітична активність, нкат/л		2,05±0,28	1,98±0,28
НСТ-тест, сцк		2,8±0,80	2,9±0,55
Дієнові кон'югати, ммоль/л		3,68±0,08	4,38±0,36
Малоновий діальдегід, мкмоль/л		0,44±0,06	0,69±0,10 p<0,05
Супероксиддисмутаза, ум.од		0,35±0,02	0,12±0,02 p<0,001
Каталаза, мкат/л		0,28±0,04	0,18±0,03
Глютатіонпероксидаза, мкат/л		1,24±0,09	0,89±0,06 p<0,01
Час рекальцифікації, сек		82,14±4,18	57,86±2,72 p<0,001
Тромбіновий час, сек		31,57±2,51	38,86±2,42
Протамінсульфатний тест, сек		21,0±0,58	18,29±0,86 p<0,05

При хронічній гіпермелатоніемії величини показників загальної протеолітичної активності та середнього цитохімічного коефіцієнту НСТ-тесту істотно не змінилися (табл. 2).

У порівнянні з величинами норми у сироватці крові при короткочасній гіпермелатоніемії вміст дієнових кон'югатів та малонового діальдегіду, активності супероксиддисмутази та глютатіонпероксидази суттєво не змінилися (табл. 1), але активність каталази у порівнянні з нормою знизилась у 2,2 рази (p<0,01).

При 30-добовій гіпермелатоніемії концентрація дієнових кон'югатів, активність каталази у сироватці крові істотно не змінилися (табл. 2). Концентрація малонового діальдегіду збільшилася проти норми на 57% (p<0,05), при цьому знизилася активності супероксиддисмутази у 3 рази (p<0,001) та глютатіонпероксидази на 30% (p<0,01).

Внаслідок короткочасної гіпермелатоніемії відмічається подовження часу рекальцифікації на 16% (p<0,001), тромбіновий час суттєво не відрізнявся від значень, характерних для інтактної групи, а протамінсульфатний тест подовжився на 38% з тенденцією до достовірності (p<0,1). Все це дає змогу вважа-

ти розвиток гіпокоагуляції у даних умовах дослідження (табл. 1).

При хронічній гіпермелатоніемії були отримані протилежні дані відносно гемокоагуляції. У порівнянні зі значеннями інтактної групи час протамінсульфатного тесту зменшився на 13% (p<0,05), а рекальцифікації – на 35% (p<0,001), величини показників тромбінового часу та загальної протеолітичної активності суттєво не змінилися (табл. 2). Ці дані свідчать про розвиток гіперкоагуляції крові.

**Висновки та перспективи подальших досліджень.** Отже, слід відмітити, що при короткочасної гіпермелатоніемії мелатонін проявляє антиоксидантний ефект у сироватці крові, але не в повній мірі. При цьому намічається тенденція до гіпокоагуляції та пригнічення дії протеїназ (загальної протеолітичної активності).

Хронічна гіпермелатоніемія призвела до збільшення відсотку сегментоядерних нейтрофілів та зменшенні відсотку лімфоцитів, сприяла розвитку гіперкоагуляції, незначному посиленню пероксидації у сироватці крові, зниженню активності супероксиддисмутази та глютатіонпероксидази. На наступному етапі планується вивчити стан системи крові за умови гіпофункції епіфізу.

### Список використаних джерел

1. Анисимов В. Н. Мелатонин. Роль в организме, применение в клинике / В. Н. Анисимов — СПб.: Издательство «Система», 2007. — 40 с.
2. Барабой В. А. Антиокислительная и биологическая активность мелатонина // Укр. біохімічний журн. — 2000. — Т. 72, № 3. — С. 5—11.
3. Выделение и свойства супероксиддисмутазы плазмы крови человека / [Е. Е. Дубинина, В. В. Туркин, Г. А. Бабенко, В. А. Исанов] // Биохимия. — 1992. — Т. 57, N12. — С. 1892—1901.
4. Роль мела тонина в раннем онтогенезе человека / [Евсюкова И. И., Ковальчук-Ковалевская О. В., Андреева А. А. и др.] — Всероссийская научно-практическая конференция 50 лет мелатонину: итоги и перспективы исследований, Тезисы докладов, СПб, 2008. — С. 15.
5. Кветная Т. В. Мелатонин - нейроиммуноэндокринный маркер возрастной патологии / Т. В. Кветная, И. В. Князькин, И. М. Кветной — СПб.: Изд-во ДЕАН, 2005. — 144 с.
6. Мищенко В. П. Перекисное окисление липидов, антиоксиданты и гемостаз / В. П. Мищенко, И. В. Мищенко, О. І. Цебржинский — Полтава: АСМИ, 2005. — 160 с.
7. Пішак В. П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. — Чернівці: Медакадемія, 2003. — 152 с.
8. Посібник з експериментальних клінічних досліджень в біології та медицині // [Л. В. Беркало, О. В. Бобович, О. О. Гейко и др.] — Полтава, 1997. — 271 с.
9. Семенчук С. В. Вплив надлишку та нестачі мелатоніну на систему крові / С. В. Семенчук, О. І. Цебржинський // Вісник луганського національного педагогічного університету імені Тараса Шевченка. — 2006. — № 13 (108). — С. 120—127.
10. Турчина С. И. Сезонные ритмы продукции мелатонина и иммунореактивности у здоровых детей / С. И. Турчина, Н. В. Шляхова // Всероссийская научно-практическая конференция 50 лет мелатонину: итоги и перспективы исследований. Тезисы докладов. — СПб, 2008. — С. 41.
11. Цебржинский О. И. Некоторые аспекты антиоксидантного статуса // Физиология и патология перекисного окисления липидов, гемостаза, иммуногенеза. — Полтава, 1992. — С. 120—155.
12. Reiter R. J. Melatonin: Lowering the High Price of Free Radicals // News Physiol. Sci. — 2000. — Vol. 15. — P. 246—250.

### S. V. SEMENCHUK

Mykolaiv

### BLOOD CONDITION AT HYPER-MELATONINEMIA

*Due to the short hypermelatoninemia strengthening antioxidant capacity through the introduction of melatonin resulted to tendency to anticoagulation. It can be concluded that the melatonin in the short-term hypermelatoninemia exhibits antioxidant effect, although to a minor extent.*

*As a result of the 30-day hypermelatoninemia it should be noted that in general there is a tendency for the development of hypercoagulation. The concentration of MDA increased significantly, and the activity of SOD and glutathione peroxidase decreased. Therefore, the adaptability of the organism in these conditions contribute to the development of hypercoagulation when changing prooxidant-antioxidant balance of blood serum.*

*Keywords: hypermelatoninemiya, melatonin, hemocoagulation, prooxidant-antioxidant status, wbc.*

### С. В. СЕМЕНЧУК

Николаев

### СОСТОЯНИЕ КРОВИ В УСЛОВИЯХ ГИПЕРМЕЛАТОНИНЕМИИ

*Вследствие краткосрочной гипермелатонинемии усиление антиоксидантного потенциала за счет введения мелатонина способствовало тенденции к гипокоагуляции. Можно прийти к выводу, что при кратковременной гипермелатонинемии мелатонин проявляет антиоксидантный эффект, хотя и в незначительной степени.*

*Вследствие 30-дневной гипермелатонинемии следует отметить, что в целом намечается тенденция к развитию гиперкоагуляции. Концентрация МДА существенно увеличилась, а активность СОД и глутатионпероксидазы уменьшилась. Таким образом, адаптационные возможности организма в данных условиях способствуют развитию гиперкоагуляции при изменении прооксидантно-антиоксидантного баланса сыворотки крови.*

*Ключевые слова: гипермелатонинемия, мелатонин, гемокоагуляция, прооксидантно-антиоксидантный статус, лейкоцитарная формула.*

Стаття надійшла до редколегії 19.06.2014