

УДК 616.61-053.1

Г.М. Бойчук, О.І. Петришин  
Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

### КОРЕГУЮЧИЙ ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ФУНКЦІЮ МОРФОЛОГІЧНО ЗМІНЕНИХ НИРОК

У роботі вивчено корегуючу дію мелатоніну на нирки, що зазнали поєданого впливу солей алюмінію, свинцю та стресорного фактору за умов гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла. Доведена протекторна роль мелатоніну в механізмах корекції функціональних відхилень нирок за дії шкідливих факторів.

**Ключові слова.** Мелатонін, шишкоподібна залоза, нирка, алюмінію хлорид, свинцю хлорид, іммобілізаційний стрес.

У повсякденному житті суспільство все частіше піддається дії стресу, що викликаний різноманітними факторами. До них можна віднести відчуття страху, розумове чи фізичне перенавантаження, больові подразники, перегрівання та переохолодження тощо. Але, які б не були різноманітні стресорні фактори, вони викликають стан, для якого характерний комплекс реакцій, що забезпечують протистояння та адаптацію, цим самим зберігаючи гомеостаз. Комплекс стресорних реакцій включає в себе активацію вегетативної нервової системи, зокрема адренергічних, холінергічних та серотонінергічних нейронів, збудження гіпоталамо-гіпофізарної та гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової систем, активацію ренін-ангіоензинової, калекреїн-кінінової систем, а також функціональні порушення серцево-судинної, видільної систем та інволюцію тиміко-лімфатичного апарату [4, 9, 5]. Сюди також входять і компенсаторно-захисні реакції, основним завданням яких є попередження розвитку патологічних змін та грубого порушення сталості внутрішнього середовища, особливо при тривалому стресі. Як наслідок активації цих систем розвиваються такі типові прояви стрес-реакції, як гіпертрофія кори наднирників, виникнення виразок, кровотеч та порушення функціональних можливостей органів, що є чутливими до дії шкідливого фактору.

Важливим напрямком досліджень у фізіології залишається вивчення закономірностей функціональної реорганізації в органах, що забезпечують сталість внутрішнього середовища, в процесі адаптації до певних шкідливих факторів. За останні роки було показано, що мелатонін приймає участь в регуляції життєво важливих фізіологічних процесів, таких, наприклад, як дозрівання та розвиток статевих органів, пігментний обмін, метаболізм вільних радикалів, імунна відповідь, регуляція настрою та сну, проліферація та диференціація клітин. При старінні концентрація мелатоніну в організмі знижується, що, в свою чергу, призводить до вікових змін каскаду багатьох метаболічних процесів та негативно проявляється на функції багатьох органів та систем. Оскільки, в механізмі розвитку різних захворювань важливу роль займає дія вільних радикалів, мелатонін, як сильний ендogenous поглинач вільних радикалів, грає важливу роль у захисті органів від окислювального стресу. Численні дослідження дозволили встановити, що найбільш важливим фізіологічним ефектом мелатоніну: контроль циркадних та сезонних змін, стимуляція багатьох метаболічних процесів, інгібує дія на пігментний метаболізм, антигонадотропний ефект, седативну та галюциногенну дію на центральну нервову систему [1, 7]. Мелатонін є одним з найбільш сильних ендogenous поглиначів вільних радикалів, що стимулює поглинання глюкози тканинами, збільшуючи концентрацію АТФ та креатинінфосфату та стимулює депонування глікогену в тканинах. Світло є потужним фізіологічним фактором, який, діє навіть нетривалий час, інгібуючи синтез та секрецію мелатоніну. Так, встановлено, що короткий імпульс отриманого світла, навіть в ночі пригнічує продукцію мелатоніну, при чому, вплив світлового імпульсу на синтез мелатоніну залежить від багатьох його фізіологічних складових – довжини хвилі, інтенсивність світлового променя та спектру [2]. До числа найважливіших соціальних та медичних проблем, які постали перед людством на порозі ХХІ сторіччя відноситься зростаюча кількість захворювань, які викликані дією сторонніх для організму хімічних сполук – ксенобіотиків [3,6], що підвищило актуальність терміну «екотоксикологія». У багатьох країнах світу розроблені національні програми, направлені на зниження забруднення навколишнього середовища та обмеження їх негативного впливу на здоров'я людини. Найбільш поширеними металами, що викликають морфологічні та функціональні зміни в нирках, є алюміній та свинець за рахунок кумулятивного ефекту. Слід враховувати, що при пероральному надходженні ксенобіотиків, першочергово ці метали потрапляють до печінки та нирок і там накопичуються, а потім проходить їх перерозподіл в інші органи, викликаючи морфологічні та функціональні порушення органів, що забезпечують сталість внутрішнього середовища. Незважаючи на поширеність перерахованих шкідливих чинників, залишається недостатньо вивченим поєднаний вплив солей різноманітних металів, а саме алюмінію та свинцю в поєднанні з дією стресорного фактору за умов зміненої функціональної активності шишкоподібного тіла [8].

**Метою** роботи було дослідити протекторну дію мелатоніну на функціональну спроможність нирок, структурні компоненти яких зазнали поєданого впливу стрес-фактору та солей алюмінію, свинцю за умов різної функціональної активності шишкоподібного тіла.

**Матеріал та методи дослідження.** Експериментальні дослідження проведені на 60 самцях білих щурів, масою 0,15-0,18 кг. Тварин утримували в умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря на стандартному харчовому раціоні. У ході експерименту вели спостереження за зовнішнім виглядом, поведінкою,

масою тіла тварин. Тварин поділяли на контрольну та дослідні групи, кожна з яких включала 10 особин, що перебували за умов гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла: I група – контрольна, II група дослідна в якій тваринам впродовж 14 діб вводили внутрішньошлунково на 1% крохмальній суспензії алюмінію хлорид у дозі 200 мг/кг та свинцю хлорид 50 мг/кг та на 14 добу експерименту тваринам створювали одноденний іммобілізаційний стрес та III група – експериментальні тварини, що впродовж 14 діб отримували алюмінію хлорид, свинцю хлорид у вище вказаних дозах та за годину до стресу вводили внутрішньошлунково мелатонін у дозі 1 мг/кг ваги тіла.

Стрес моделювали шляхом 1-годинної іммобілізації тварин у пластикових клітках-пеналах. Гіпофункцію шишкоподібної залози викликали шляхом утримування тварин за умов постійного освітлення (світловий режим 24.00 год. світло : 0.00 год. темрява) інтенсивністю 500 Лк, впродовж 14 діб, а гіперфункцію – шляхом утримування дослідних тварин за умов постійної темряви (світловий режим 0.00 год. світло : 24.00 год. темрява). На 14 добу кожній групі тварин проводили 5% водне навантаження підігрітою до кімнатної температури водогінною водою та досліджували показники функції нирок за умов форсованого діурезу. Евтаназію тварин здійснювали у відповідності з вимогами Європейської конвенції з захисту експериментальних тварин (86/609/ЄС). У плазмі крові визначали концентрації креатиніну, натрію та калію, в сечі – креатиніну, натрію, калію та білка. Концентрації електролітів визначали методом фотометрії полум'я на «ФПЛ-1», білка – реакцією з сульфосаліциловою кислотою. Мелатонін вводили внутрішньошлунково за допомогою зонда в дозі 1 мг/кг («Вита-мелатонін», ЗАТ «Киевский витаминный завод», Україна, таблетки по 0,003 г). Результати дослідів опрацьовані математично. Достовірність різниці отриманих показників визначали з використанням t-критерію Стьюдента за допомогою програми «Excel-7» (Microsoft office, США) та «Statgraphycs» (США) на ПЕВМ.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Результати дослідження функціональної спроможності морфологічно змінених нирок свідчать, що у дослідних тварин достовірної зміни діурезу не відмічалось. Разом з тим, спостерігалась тенденція до збільшення концентрації креатиніну у всіх дослідних групах у порівнянні з контролем (табл.).

Таблиця

**Екскреторна, іонорегулювальна та кислотовидільна функція нирок, що зазнали морфологічних змін за поєднаної дії алюмінію хлориду, свинцю хлориду та стресу за умов зміненого добового ритму ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показники	Інтактні		Стресовані тварини, що отримували солі Al, Pb		Стресовані тварини, що отримували солі Al, Pb та мелатонін	
	Гіпофункція шишкоподібного тіла, (n=10)	Гіперфункція шишкоподібного тіла, (n=10)	Гіпофункція шишкоподібного тіла, (n=10)	Гіперфункція шишкоподібного тіла, (n=10)	Гіпофункція шишкоподібного тіла, (n=10)	Гіперфункція шишкоподібного тіла, (n=10)
Діурез, мл/2 год	0,041±0,0003	0,042±0,0003	0,046±0,004	0,026±0,0032 p<0,001 *p<0,01	0,32±0,002 p<0,001	0,047±0,002 p<0,05 *p<0,001
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	55,0±1,4	54,3±1,3	135,4±3,6 p<0,001	120,5±5,7 p<0,001 *p<0,05	72,7±2,1 p<0,001	73,8±1,9 p<0,001
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	190,4±15,03	167,6±12,8	124,8±16,2 p<0,01	91,2±15,4 p<0,01	102,4±12,6 p<0,001	204,1±17,9 *p<0,001
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,006±0,0001	0,0004±0,00009	0,007±0,0006 p<0,05	0,0044±0,0006 p<0,001 *p<0,01	0,004±0,0003 p<0,001	0,0054±0,0002 p<0,001 *p<0,001
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,63±0,04	0,8±0,01	1,11±0,14 p<0,01	1,46±0,15 p<0,001	0,5±0,03 p<0,05	1,5±0,13 p<0,001 *p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,026±0,001	0,033±0,0041	0,05±0,01 p<0,05	0,038±0,006	0,01±0,001 p<0,001	0,69±0,006 p<0,001 *p<0,001
Фільтраційна фракція іонів натрію мкмоль/хв	23,8±1,9	21,0±1,4	16,37±2,09 p<0,05	11,9±1,9 p<0,01	13,2±1,6 p<0,001	25,9±2,1 p<0,05 *p<0,01
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	9,71±0,22	9,33±0,2	8,16±0,28 p<0,001	9,12±0,33 p<0,05	8,6±0,39 p<0,05	9,69±0,15 *p<0,05
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	2,77±0,19	3,2±0,2	4,9±0,34 p<0,001	3,95±0,31 p<0,05 *p<0,05	4,3±0,29 p<0,001	3,01±0,17 *p<0,01
pH сечі	5,9±0,08	6,7±0,08	7,22±0,014 p<0,001	7,4±0,1 p<0,001 *p<0,05	6,38±0,1 p<0,01	5,7±0,07 p<0,001 *p<0,001
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,032±0,0003	0,035±0,00023	0,039±0,004 p<0,05	0,023±0,002 p<0,001 *p<0,01	0,026±0,001 p<0,001	0,036±0,0017 *p<0,001
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,0003±0,0002	0,0032±0,0002	0,0051±0,006 p<0,001	0,0041±0,001 *p<0,001	0,0017±0,0025 p<0,001	0,001±0,004
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,0021±0,0001	0,003±0,0015	0,0061±0,007 p<0,001	0,004±0,006 *p<0,05	0,003±0,005 p<0,001	0,0055±0,006

Відмічено різке зростання даного показника в тварин, що перебували за умов гіпофункції шишкоподібного тіла у порівнянні не тільки з контролем, але й з тваринами, яким були створенні умови гіперфункції епіфіза (див.табл.). Окрім цього отримані дані свідчили про зменшення клубочкової фільтрації, що чітко спостерігалось у всіх групах у порівнянні з показниками інтактних тварин. Але в дослідній групі особин, які отримали мелатонін за годину до стресу спостерігалось зменшення креатиніну в плазмі крові, наближення до показників контрольної групи та збільшення швидкості клубочкової фільтрації у порівнянні з контролем. Достовірно та прямопропорційно зростала концентрація і екскреція іонів натрію в сечі в усіх дослідних групах по відношенню до контрольної. Відповідно спостерігалось збільшення коефіцієнту співвідношення концентрації натрію та калію в сечі, що в свою чергу свідчить про порушення транспорту даного катіону. Це можна пояснити тим, що в залежності від дії шкідливого фактора, ступінь морфологічних змін в нефронах був різним. Більш виражені зміни сприяють посиленому виходу іонів натрію через пошкоджену апікальну частину епітеліоцитів проксимального відділу в просвіт каналця. Доказом чого було зменшення реабсорбції води. Вище вказане, в свою чергу, призводить до активізації ангіотензин-альдосренової системи нирок та за рахунок ангіотензину II викликає зменшення ниркового кровотоку, про що свідчило зниження показників клубочкової фільтрації. Але не дивлячись на перебудову архітекtonіки нирок у дослідній групі тварин, що отримували мелатонін показники наближались до показників контрольної групи або ж зменшувались по відношенню до інших дослідних груп. Хоча також спостерігалась і чітка тенденція зменшення показників у тварин, які перебували в умовах гіперфункції шишкоподібної залози по відношенню до особин, що знаходились на фоні гіпофункції епіфіза.

Дещо перевишувала концентрація білку в сечі експериментальних тварин усіх дослідних груп та знову показники дослідної групи, яка включала в себе тварин, що отримували мелатонін зменшувались та наближались до показників інтактних тварин (див.табл.). Щодо транспорту іону натрію то було відмічено зниження проксимального транспорту в усіх дослідних групах та зростання показників дистального транспорту даного іону (див.табл.). Що в свою чергу можна розцінювати, як той фактор, що першими уражаються структури проксимального каналця, а відповідно як компенсаторний механізм дистальні відділи намагаються вирівняти іонний обмін та може бути проявом захисної реакції організму до збереження даного катіона. Цим самим організм прагне компенсувати втрати натрію шляхом активації дистальної реабсорбції. Морфологічні зміни нирок, що призводять до порушення процесів ультрафільтрації та реабсорбції віддзеркалюються також на кислотовидільній функції. Аналізуючи отримані показники відмічено зростання екскреції кислот, що титруються та аміаку по відношенню до показників інтактних тварин. Позитивні ефекти мелатоніну можна розглядати як протекторні в механізмах корекції відхилень морфофункціонального стану нирок при дії шкідливих чинників. Слід зауважити те, що дану властивість гормону ми спостерігали у групі тварин, що перебувала за умов гіперфункції шишкоподібного тіла. Окрім цього, враховуючи той факт, що нами мелатонін був введений у денний період доби, то також виражений захисний вплив мелатоніну спостерігається у тварин, що отримували гормон до стресування та перебували як за умов гіпо- так і гіперфункції шишкоподібного тіла. Це ймовірно пов'язано з більшою чутливістю рецепторів мелатоніну вдень внаслідок його мінімальної концентрації у світлу фазу доби, і, навпаки, їхньою десенситизацією вночі внаслідок максимальної концентрації мелатоніну в темну фазу.

#### **Висновки**

1. Поєднаний вплив солей алюмінію, свинцю та стресу на фоні гіпофункції шишкоподібного тіла призводить до морфологічних змін в архітектоніці нирки, що відмічається на функціональних можливостях структурних елементів нирки. Гіпофункція шишкоподібного тіла призводить до зниження кількості мелатоніну, що в свою чергу зменшує адаптаційні можливості органа.
2. Гіперфункція шишкоподібної залози супроводжується підвищенням синтезом природного мелатоніну, що, у свою чергу, забезпечує стійкість нирок до впливу чинників, що призводять порушення в структурній організації та функціональних можливостях органа. Явища дистрофічних та морфологічних змін у дослідній групі, що отримувала мелатонін менш виражені та відмічаються ознаки проліферації.

**Перспективи наукового пошуку.** Подальше вивчення поєданого впливу солей алюмінію, свинцю та стресового фактору на морфо-функціональні показники нирки за умов різного функціонального стану шишкоподібного тіла та використанням екзогенного мелатоніну дадуть можливість виявити динаміку розвитку компенсаторно-адаптаційних та репаративних механізмів і розробити методи їх корекції.

#### **Література**

1. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга // Усп. физиол. наук. – 1996. – Т. 27, №3. – С.31-48.
2. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. -М.:Триада-Х, 2000. -488 с.
3. Кудрин А.В. Микроэлементозы человека. // Международный медицинский журнал. –1998. -№ 11-12. –С. 1000-1006.
4. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. -Чернівці: Мед академія, 2003.-153 с.
5. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиційний синдром. -Чернівці-Одеса: Мед академія, 2002.-222 с.
6. Руденко С.С. Алюміній в природних біотопах: Біохімічна адаптація тварин. - Чернівці: Вид-вл ЧНУ “Рута”, 2001.-300с.
7. Шафиркин А.В. Компенсаторные резервы организма и здоровье населения в условиях хронических антропогенных воздействий и длительного психозмоционального стресса // Физиология человека. – 2003. – Т.29, №6. – С.12-22.

8. Solberg L.C., Olson S.L., Turek F.W. et al. Altered hormone levels and circadian rhythm of activity in the WKY rat, a putative animal model of depression // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2001. – Vol. 281(3). – P. 786-794.
9. Tsigos C., Chrousos G.P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress // J. Psychosom. Res. – 2002. – Vol. 53(4) – P. 865-871.

Резюме

**КОРРЕГИРУЮЩЕЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ  
МЕЛАТОНИНА НА ФУНКЦИЮ  
МОРФОЛОГИЧЕСКИ ИЗМЕНЕННЫХ ПОЧЕК**

**Бойчук Т.М., Петришен О.І.**

В работе изучено корректирующее свойство мелатонина на почки у крыс, которые подверглись объединенному воздействию солей алюминия, свинца и стрессорного фактора в условиях гипо- и гиперфункции шишковидного тела. Доказана протекторная роль мелатонина в механизмах коррекции функциональных отклонений почек под воздействием вредных факторов.

Ключевые слова. мелатонин, шишковидная железа, почка, алюминия хлорид, свинца хлорид, иммобилизационный стресс.

Стаття надійшла 24.02.2011 р.

**CORRECTIVE ACTION OF MELATONINE ON  
FUNCTION OF MORPHOLOGICALLY  
CHANGING KIDNEYS**

**Boychuk T.M., Petrishen O.I.**

Corrective property of melatonin is in-process studied on rats' kidneys which was exposed to the incorporated influence of salts of aluminum, lead and stress factor, in the conditions of hypo- and hyperfunction of pineal gland. The protector role of melatonin is well-proven in the mechanisms of correction of functional rejections of kidneys under act of harmful factors.

Key words. melatonin, pineal gland, kidney, aluminum chloride, lead chloride, immobilized stress.

УДК 617.713-001-092.9-08:577.1

Н.М. Горлачова, І.С. Пешоралія

В ДНЗ України «Українська медична стоматологічна академія», м.Полтава

**NO – ЕРГІЧНА СИСТЕМА ВОЛОГИ ПЕРЕДНЬОЇ КАМЕРИ ОКА ЗА УМОВ УШКОДЖЕННЯ  
РОГІВКИ ТА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ КОРЕКЦІЇ ГЛУТАРГІНОМ**

На моделі ушкодження рогівки ока кролів доведена ефективність корекції 4% розчином глутаргіну, який вводили підкон'юнктивально та у вигляді інстиляцій впродовж 5 діб, про що свідчить нормалізація NO – ергічної системи вологи передньої камери ока.

**Ключові слова:** травма рогівки ока, глутаргін, NO – синтаза, нітрит – аніон.

*Робота є фрагментом НДР «Розробка нових методів діагностики, лікування та профілактики захворювань органів травлення в сполученні з іншими захворюваннями систем організму» (реєстр. № 0106U00094).*

Проблема очного травматизму була і залишається актуальною. Травма переднього відділу очного яблука складає 92,6% від загальної кількості травм ока [5]. Проблема репаративної регенерації при травматичному ушкодженні рогової оболонки на сучасному етапі залишається актуальною, оскільки внаслідок травм порушується структура рогівки, що призводить до змін зору та інвалідності. Відкриття універсального біорегулятора – оксида азоту є значним досягненням сучасної біології та медицини. Встановлено, що NO володіє судиннорозширюючою, антиагрегантною, антитромботичною дією, впливає на імунітет, активність макрофагів, проявляє антимікробну та антипухлинну активність [4,1]. Є відомості о присутності NO в тканинних структурах ока, а також о ролі ендогенного NO в патогенезі захворювань ока та впливу NO на стан відтоку внутрішньоочної рідини і розвитку оптичної нейропатії при глаукомі [2]. Встановлено, що оксид азоту знижує запалення і прискорює процес загоєння ран рогівки за рахунок прискорення міграції та проліферації клітин епітелію. Вплив NO на перебіг раньового процесу здійснюється через посилення активності макрофагів, нормалізації мікроциркуляції, збільшення дегідратації пошкоджених тканин, ослаблення запальної ексудації і клітинної проліферації. Відбувається посилення регенераторних процесів в епітелії і ендотелії, проліферація фібробластів і синтез колагену [6]. Існує два шляхи утворення NO в організмі: нітритсинтазний та нітритредуктазний. Оксид азоту, який утворюється нітритсинтазним та нітритредуктазним шляхами, бере участь як в протективних, так і в деструктивних впливах на клітини організму. Кінцеві продукти метаболізму оксиду азоту, нітрити, дозволяють оцінити інтенсивність обміну NO в тканинах. Деструктивний вплив NO пов'язаний з активністю iNOS та утворенням пероксинітриту, який активує процеси вільно-радикального окислення. Відомо, що NO – синтаза (NOS) у неактивній формі – це мономер, що містить декілька кофакторів і простетичних груп: ФАД, ФМН, тіолатзв'язаний гем, тетрагідрофолат, Ca<sup>2+</sup> і кальмодулін. При наявності всіх кофакторів фермент димеризується і перетворюється на активну форму. NOS в організмі людини існує у різних