

**НАЦІОНАЛЬНА АКАДЕМІЯ НАУК УКРАЇНИ
ІНСТИТУТ ФІЗІОЛОГІЇ ІМЕНІ О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

ЖЕРНОКЛІВ УЛЯНА ОЛЕКСАНДРІВНА

УДК 612.7:612.825+616.092

**СЕЗОННІ ВІДМІННОСТІ РЕАКЦІЇ КІСТКОВОЇ ТКАНИНИ НА
ЕКЗОГЕННИЙ МЕЛАТОНІН ТА НОРМОБАРИЧНУ ГІПОКСІЮ
САНОГЕННОГО РІВНЯ**

03.00.13 – фізіологія людини і тварин

АВТОРЕФЕРАТ

дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата біологічних наук

Київ – 2018

Дисертацією є рукопис

Робота виконана у відділі клінічної фізіології сполучної тканини Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України

Науковий керівник: доктор біологічних наук, старший науковий співробітник, провідний науковий співробітник відділу клінічної фізіології сполучної тканини Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України **Літовка Ірина Георгіївна**

Офіційні опоненти: доктор біологічних наук, професор, академік АН ВШ України, завідувач кафедри фізіології та анатомії Інституту біології та медицини Київського Національного Університету ім. Т.Г. Шевченка **Макарчук Микола Юхимович**

доктор біологічних наук, керівник лабораторії біохімії Інституту травматології та ортопедії НАМН України **Магомедов Олександр Магомедович**

Захист відбудеться «29» травня 2018 р. о 16⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.198.01 при Інституті фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України за адресою: вул. Богомольця, 4.

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Інституту фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України за адресою: вул. Богомольця, 4, Київ 01024 та на сайті: www.biph.kiev.ua

Автореферат розіслано «27» травня 2018 р.

Вчений секретар
спеціалізованої
вченої ради,



к.б.н. Любанова О.П.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Вивчення відмінностей реакції кісткової тканини (КТ) на екзо- та ендогенні подразники є предметом численних наукових досліджень [Поворознюк В.В., 2015; Kim G., et al. 2016; Hyung J.K., et al. 2017]. Проте, лише поодинокі публікації присвячені впливу сезонних варіацій на КТ [Kononenko N., et al. 2016; Lombardi G., et al. 2017].

Роль сезонних коливань фізіологічних параметрів полягає в адаптації організму до періодично змінюваних умов навколишнього середовища і є характеристикою для всіх рівнів біологічної організації та пояснює величезний інтерес хронофізіологів до них [Анисимов В.Н., 2007; Зенина О.Ю. и др. 2017]. На відміну від значної кількості досліджень, що стосуються циркадних ритмів лише поодинокі роботи присвячені циркануальним [Агаджанян Н. А. и др., 2013; Lombardi G., et al. 2017].

КТ людини і хребетних тварин є динамічною та метаболічно активною структурою. Завдяки процесу ремоделювання, який складається з формування та резорбції, вона постійно оновлюється протягом усього життя. Інтенсивність цього процесу може бути різною [Дедух Н. В. 2013; Mukherjee K., et al. 2017]. У здорової людини в періоді активного росту та розвитку переважає процес формування КТ до моменту досягнення пікової маси, що відповідає статевому дозріванню [Левченко О. О., 2016; Поворознюк В.В. та ін. 2017]. Після чого починається зворотній процес – посилена резорбція КТ.

Техногенний прогрес зумовив малорухомий спосіб життя. Наслідком цього є дефіцит навантаження КТ. Це призводить до зменшення її маси, щільності, міцності та підвищення ризику переломів. Тому, дослідження засобів регулювання фізіологічного самовідновлення (ремоделювання КТ) актуальні і можуть відкрити нові напрямки науково обґрунтованих методів профілактики та корекції негативних наслідків зовнішніх впливів, нефізіологічного способу життя та інше. Використання як екзо-, так і ендогенних коригуючих впливів дозволяє стимулювати процеси фізіологічного ремоделювання КТ [Щуцька Г. В., 2013; Данильченко Л. І. 2015].

Відомо, що гормон епіфізу мелатонін регулює діяльність ендокринної системи, у тому числі тонус гладеньких м'язів кровоносних судин, кров'яний тиск, сезонні коливання інтенсивності метаболізму та інші. Наявність генетичних ліній щурів із нормальним і підвищеним артеріальним тиском дозволяє оцінити реакцію особин із різним вихідним тонусом кров'яних судин в осінній та весняний періоди. Зважаючи на поширеність гіпертонічної хвороби у людей із сучасним способом життя, такі дослідження актуальні та спроможні надати важливу інформацію для практичних методів її профілактики. Відомо, що мелатонін активує процеси адаптації при зміні умов навколишнього середовища [Tan D.X., et al. 2015; Orpie L.H., et al. 2016; Varoni E.M. et al., 2016]. Також відомо, що він опосередковано регулює циркадні ритми метаболізму КТ, шляхом впливу на концентрацію ендогенних факторів (паратиреоїдного та тиреоїдних гормонів, інсуліноподібного фактору росту-I) [Ostrowska Z., et al. 2006; Tuli H.S. et al., 2015]. Мелатонін модулює диференціацію клітин КТ, остеобластів та остеокластів, сприяє мінералізації

органічного матриксу, інтенсифікує синтез його колагенових та неколагенових білків [Kular J. 2012].

Встановлено також, що кероване газове середовище може бути перспективним шляхом регуляції стану КТ. Відомо, що парціальний тиск кисню (PO_2) впливає на фізіологічне ремоделювання КТ [Swanson C.M. et al. 2015; Kim G., et al. 2016]. Дозована нормобарична гіпоксія (ДНГ) сприяє прискоренню диференціації клітин остеобластної лінії [Плотнікова Л.М., та ін. 2015]. Помірно знижений PO_2 є неспецифічним стимулятором метаболізму КТ. Він сприяє нормалізації щільності КТ та відновлює взаємодію її органічного та неорганічного матриксу, стимулює активність остеобластів [Яким'юк Д.І., та ін. 2013; Knowles H.J. 2015].

Одночасна дія мелатоніну та зниженого PO_2 може активувати процес фізіологічного ремоделювання КТ. Проте, вплив цих факторів недостатньо вивчений. Результати поодиноких робіт, наведених у сучасній літературі є неоднозначними [Fuwu W., et al. 2015; Son J.H., et al. 2017]. Це може бути пов'язано із різними умовами проведення експериментів. Зокрема, сезоном, рівнем PO_2 , режимом подачі гіпоксичної газової суміші, дозою екзогенного мелатоніну та ін. Крім того, активність адаптивних реакцій організму залежить від трофічних процесів - рівня артеріального тиску, який впливає на швидкість процесів ремоделювання КТ [Marenzana M., et al. 2013; Sakmak H.A., et al. 2015]. Тому, вивчення характеру впливу екзогенного мелатоніну та зниженого PO_2 на процеси ремоделювання КТ у нормо- та гіпертензивних тварин відкриє нові шляхи корекції її функціонального стану.

Хронобіологічний підхід при вивченні сезонних варіацій впливу мелатоніну та ДНГ може мати вирішальне значення для розробки конкретних стратегій профілактики та корекції стану КТ.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Роботу виконано згідно плану наукових досліджень відділу клінічної фізіології сполучної тканини Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України за темою «Дослідити механізми регуляції стану елементів сполучної тканини організму при різних рівнях енергетичного метаболізму в клінічних та експериментальних умовах» № державної реєстрації 0112U008231 2013-2016 р.р., яка входить до зведеного плану НДР НАН України.

Мета і задачі дослідження. Мета роботи – дослідити сезонні варіації впливу екзогенного мелатоніну та нормобаричної гіпоксії саногенного рівня на показники ремоделювання кісткової тканини щурів ліній Вістар та SHR. Для досягнення мети необхідно було вирішити наступні завдання:

1. Дослідити особливості процесів фізіологічного ремоделювання кісткової тканини щурів ліній Вістар та SHR до та після впливу екзогенного мелатоніну в осінній та весняний періоди.

2. Дослідити особливості одночасного впливу екзогенного мелатоніну та дозованої нормобаричної гіпоксії на процеси фізіологічного ремоделювання кісткової тканини щурів ліній Вістар та SHR восени і навесні.
3. Оцінити вплив гормонів щитоподібної залози на показники фізіологічного ремоделювання кісткової тканини щурів ліній Вістар та SHR в осінній і весняний періоди на фоні впливу екзогенного мелатоніну, дозованої нормобаричної гіпоксії саногенного рівня та їх одночасної дії.
4. Вивчити вплив екзогенного мелатоніну та його одночасної дії з дозованою нормобаричною гіпоксією на амінокислотний і ліпідний склад КТ.

Об'єкт дослідження: фізіологічне ремоделювання кісткової тканини.

Предмет дослідження: вплив екзогенного мелатоніну та дозованої нормобаричної гіпоксії на ремоделювання кісткової тканини восени та навесні.

Методи дослідження: фізіологічні, фізико-хімічні (спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія), імунохімічні (імуноферментний аналіз), статистичні.

Наукова новизна одержаних результатів. У роботі вперше показано вплив екзогенного мелатоніну, дозованої нормобаричної гіпоксії (ДНГ) та їх одночасної дії на показники ремоделювання кісткової тканини у щурів ліній Вістар та SHR в осінній та весняний періоди.

Вперше доведено, що введення екзогенного мелатоніну (5 мг/кг маси тіла) щурам лінії Вістар в осінній період супроводжується одночасним підвищенням активності як резорбції, так і формування нових елементів КТ. У весняний період за тих самих умов спостерігали розбалансування процесів деструкції та відновлення КТ.

Вперше показано, що восени введення екзогенного мелатоніну (5 мг/кг) щурам лінії SHR характеризується зниженням активності лужної фосфатази та підвищенням концентрації тиреоїдних гормонів (вТ3, вТ4). Решта показників ремоделювання КТ виявили мінімальну реакцію на екзогенний мелатонін. Натомість навесні виразно активуються показники резорбції КТ, зростає активність кислої фосфатази (КФ), концентрація глікозаміногліканів (ГАГ), вільних амінокислот і ліпідів, які приймають участь у синтезі колагену.

Вперше виявлено, що поєднана дія мелатоніну і ДНГ в осінній період підвищує активність кислої фосфатази (КФ) і тартратрезистентної кислої фосфатази (ТРКФ), що свідчить про активацію резорбції КТ у обох ліній щурів. Ізольований вплив ДНГ, як восени, так і весною мінімально змінював ремоделювання КТ у обох ліній щурів. Показано, що у щурів лінії Вістар поєднаний вплив мелатоніну і ДНГ підвищує рівень мінералізації КТ восени.

Вперше показано, що введення мелатоніну в дозі 5 мг/кг в осінній період підвищує концентрацію трийодтироніну (вТ3) у щурів лінії SHR та концентрацію тироксину (вТ4) в обох ліній тварин. Весною після введення мелатоніну спостерігали тільки зниження секреції вТ3 у щурів лінії SHR.

На основі отриманих даних можна стверджувати, що в різні сезони року існує неоднакова реактивність КТ до екзогенних стимулів та фармакологічних препаратів у тварин із різним вихідним станом артеріального тиску.

Практичне значення одержаних результатів. Виявлено сезонні відмінності реакцій ремоделювання КТ у щурів ліній Вістар та SHR на введення екзогенного мелатоніну (5 мг/кг) та дозованої нормобаричної гіпоксії (ДНГ). Максимальна чутливість до введення мелатоніну та ДНГ проявляється у щурів лінії Вістар в осінній період, а у щурів лінії SHR навпаки, навесні зростають показники резорбції КТ. Тому, у випадках терапевтичного призначення мелатоніну та ДНГ необхідно враховувати більш високу чутливість організму щурів лінії Вістар в осінній період. Генетично обумовлена різниця артеріального тиску у щурів двох досліджуваних ліній може свідчити про більшу ймовірність побічних реакцій на введення мелатоніну та вплив ДНГ у осіб схильних до артеріальної гіпертензії.

Особистий внесок здобувача. Автором виконано аналіз наукової літератури за темою дисертації, сформульована мета, завдання і методи дослідження. Виконано статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих даних, підготовлено матеріал для публікацій. Розробка схеми експерименту, введення екзогенного мелатоніну *per os*, подача гіпоксичної суміші та отримання об'єктів дослідження було проведено разом із співробітниками відділу клінічної фізіології сполучної тканини Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України. Визначення ліпідного та амінокислотного складу органічного матриксу кісткової тканини за допомогою тонкошарової хроматографії було проведено під керівництвом старшого наукового співробітника Інституту фізіології ім. Петра Богача Київського національного університету ім. Тараса Шевченка, доктора біологічних наук Весельського С.П.

Апробація результатів дисертації. Головні положення дисертації доповідались та обговорювались на: 10-й Міжнародній конференції молодих учених «Біологія від молекули до біосфери» (Харків, Україна, 2015); 9-му Міжнародному симпозіумі «Актуальные проблемы биофизической медицины» (Київ, Україна, 2016); 14-ій Міжнародній науковій конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Шевченківська весна 2016: Біологічні науки», (Київ, Україна, 2016); 4-й Міжнародній конференції студентів, аспірантів і молодих науковців «Фундаментальные и прикладные исследования в биологии и экологии» (Вінниця, Україна, 2016); збірнику наукових праць «Біологічні дослідження – 2016» (Житомир, Україна, 2016); матеріалах IV Всеукраїнської наукової конференції студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю «Фізіологія – медицині, фармації та педагогіці: актуальні проблеми та сучасні досягнення» (Харків, Україна, 2017).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 12 робіт, у тому числі 6 статей у спеціалізованих журналах, 3 з яких у міжнародних виданнях.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із анотації, вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, результатів досліджень та їх обговорення, узагальнення отриманих результатів, висновків і списку використаних джерел. Загальний обсяг дисертації становить 160 сторінок друкованого тексту. Дисертація ілюстрована 35 рисунками та 25 таблицями. Бібліографія містить 266 джерел. З них 190 іноземних найменувань.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Дослідження проведено на 192 зрілих щурах-самцях лінії Вістар середньою масою 200 ± 25 г на початок експерименту та спонтанно-гіпертензивних (SHR, з масою 230 ± 30 г) в осінній (жовтень-листопад) та весняний (березень-квітень) періоди. SHR – спеціальні трансгенні лінії щурів зі спонтанною артеріальною гіпертензією, що є адекватною моделлю даного захворювання у людей. З цією особливістю тварини народжуються. У щурів лінії SHR підвищений артеріальний тиск спостерігають у віці від 4-12 тижнів. Гіпертензія виникає у 100% випадків і передається спадково [Марущак А. В., 2016]. Артеріальний тиск у щурів вимірювали в умовах віварію неінвазивним методом на хвостовій артерії за допомогою сфінгоманометра (S-2 «SHE», Німеччина). В експеримент брали тварин лінії SHR із систолічним тиском не нижче 145 мм.рт.ст.

Щурів обох ліній розподілили на групи по 12 особин у кожній: I – інтактні тварини, II – щури, яким вводили мелатонін, III – щури, які зазнавали впливу ДНГ, IV – тварини, які зазнавали одночасної дії ДНГ та мелатоніну. Щурів одержали із розплідника віварію Інституту фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України (табл. 1). Тварини усіх груп перебували в уніфікованих умовах зі стандартним раціоном харчування. Щурам дослідних груп II та IV перорально у дозі 5 мг/кг маси тіла вводили 1 мл водної суспензії мелатоніну («Unipharm Inc.», США) о 10.00 годині ранку натщесерце. Контрольним щурам у той самий час вводили еквівалентну кількість фізіологічного розчину. Щурів дослідних груп III і IV розміщували в герметичній камері, в яку за допомогою мембранного газорозподільного елементу, під контролем ротаметрів, подавали газову суміш (12% кисню в азоті) в переривчастому режимі: 15 хвилин деоксигенація/15 хвилин реоксигенація протягом 2 годин та 22 години дихання атмосферним повітрям.

Гіпоксичну газову суміш ми отримували за допомогою газорозподільного елементу з використанням полімерних мембран із полі-4-тетраметилпентену-1. Цей полімер має селективну спорідненість до молекул кисню, проходження яких крізь мембрану дає змогу відокремлювати молекули O_2 повітря від молекул азоту. Змішуючи потоки O_2 і N_2 на виході пристрою у різних пропорціях, ми одержували газову суміш із заданим рівнем PO_2 . Подачу ДНГ здійснювали в переривчастому режимі завдяки створеному блоку програмування з періодичним вмиканням та вимиканням через задані інтервали часу.

Тривалість експерименту становила 28 діб. Щурів декапітували під легким ефірним наркозом відповідно до вимог міжнародних принципів Європейської

конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Конвенція Ради Європи про охорону хребетних тварин, 1986 р., Директиви ЄС №609, 1986 р., Наказ МОЗ України №66, 2006 р., Закон України «Про захист тварин від жорстокого поводження» № 3447-IV, 2006 р.). Всі тварини постійно знаходилися під наглядом ветеринарного лікаря віварію та служби санітарного нагляду.

Таблиця.1. Схема експерименту та розподіл тварин по групах (n – кількість тварин у групі)

Лінія тварин	Сезон	№ групи тварин	Умови проведення експерименту протягом 28 діб
Вістар	осінь	I	Віварний контроль (n=12)
		II	Мелатонін (5 мг/кг маси тіла тварини, n=12)
		III	Дозована нормобарична гіпоксія (PO ₂ =12%, n=12)
		IV	Дозована нормобарична гіпоксія+мелатонін (PO ₂ =12%+5 мг/кг маси тіла тварини, n=12)
	весна	I	Віварний контроль (n=12)
		II	Мелатонін (5 мг/кг маси тіла тварини, n=12)
		III	Дозована нормобарична гіпоксія (PO ₂ =12%, n=12)
		IV	Дозована нормобарична гіпоксія+мелатонін (PO ₂ =12%+5 мг/кг маси тіла тварини, n=12)
SHR	осінь	I	Віварний контроль (n=12)
		II	Мелатонін (5 мг/кг маси тіла тварини, n=12)
		III	Дозована нормобарична гіпоксія (PO ₂ =12%, n=12)
		IV	Дозована нормобарична гіпоксія+мелатонін (PO ₂ =12%+5 мг/кг маси тіла тварини, n=12)
	весна	I	Віварний контроль (n=12)
		II	Мелатонін (5 мг/кг маси тіла тварини, n=12)
		III	Дозована нормобарична гіпоксія (PO ₂ =12%, n=12)
		IV	Дозована нормобарична гіпоксія+мелатонін (PO ₂ =12%+5 мг/кг маси тіла тварини, n=12)

Біохімічні показники фізіологічного ремоделювання КТ досліджували за допомогою фізико-хімічних (спектрофотометрія, тонкошарова хроматографія) та імунохімічних (імуноферментний аналіз) методів. У сироватці крові визначали показник формування КТ (активність ЛФ) та резорбції – активність КФ, ТРКФ («Лахема», Чехія), концентрацію ГАГ [Кляцкин С.А., 1987] і піридиноліну («Quidel Corporation», США). У екстракті КТ - уронові кислоти (УК) [Леонтьев В.К., 1976], гіалуронідазну активність (ГА) [Шараев П.Н., 1996]. У сироватці крові визначали концентрації вТЗ («ДС-ИФА-Тироид-Т3 свободный», Російська Федерація) та вТ4 («ДС-ИФА-Тироид-Т4 свободный», Російська Федерація), амінокислотний [Казначеева А.И., 1976; Коробейникова Э.М., 1981] та ліпідний склад КТ [Петровский В.И., 1986].

Статистична обробка результатів. Для статистичного опрацювання отриманих результатів використовували програму Statistica 6. Нормальність розподілу даних аналізували тестом Шапіро-Вілکا. Для статистичної оцінки даних застосовували метод однофакторного дисперсійного аналізу (ANOVA) [Kochetov A.G., 2012]. Оскільки розподіл був нормальним, дані представлені як середнє арифметичне та його статистична похибка ($M \pm m$). Вірогідність різниці між контрольними і дослідними зразками оцінювали за t-критерієм Стюдента. При $P < 0,05$ зміни вважали достовірними.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Сезонні варіації дії екзогенного мелатоніну на ремоделювання кісткової тканини щурів ліній Вістар та SHR

У процесі ремоделювання КТ беруть участь остеобласти та остеокласти. Активність відповідних маркерів цих клітин відображають інтенсивність утворення або руйнування КТ. Для остеобластів, що забезпечують формування КТ, специфічним є фермент ЛФ.

Восени активність ЛФ у сироватці крові щурів лінії Вістар має сезонні відмінності. Після введення екзогенного мелатоніну цей показник зростає на 44% ($P < 0,05$) (рис.1).

У щурів лінії SHR за тих самих умов активність ЛФ у сироватці крові змінюється односпрямовано: ми спостерігали її зниження восени та весною на 54% ($P < 0,001$) і 17,3% ($P < 0,05$) відповідно (рис.2).

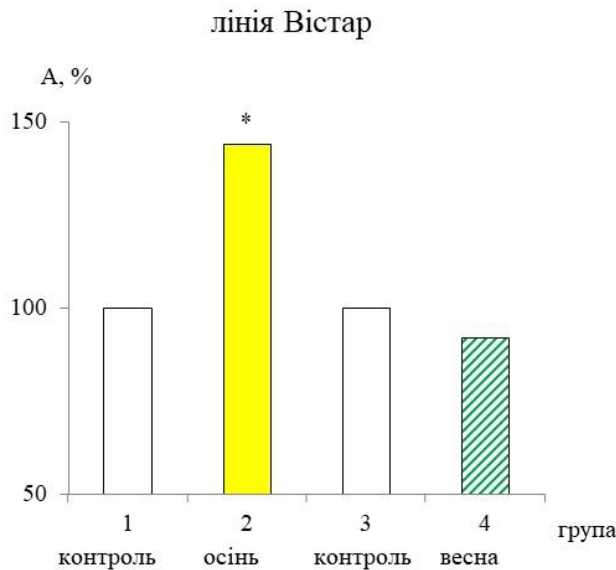


Рис.1. Активність лужної фосфатази після введення мелатоніну у щурів лінії Вістар восени та навесні

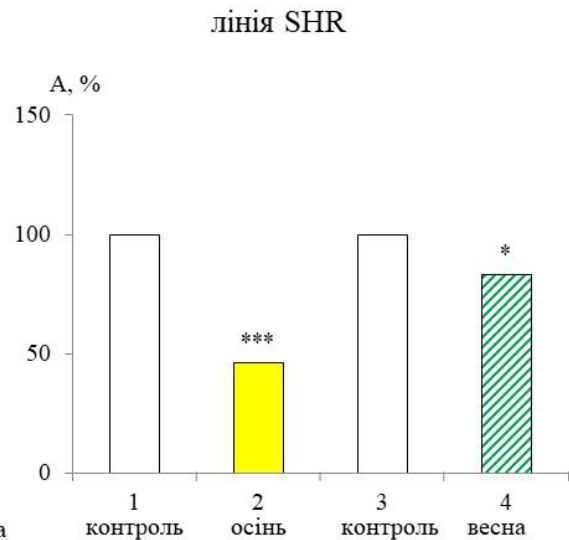


Рис.2. Активність лужної фосфатази після введення мелатоніну у щурів лінії SHR восени та навесні

Примітки: * $P < 0,05$, *** $P < 0,001$ - порівняно з контрольною групою тварин

Результати отримані нами восени та навесні у щурів лінії Вістар та SHR дають підставу вважати, що мелатонін можливо призводить до зміни активності остеобластів або чутливості їхніх рецепторів до даного чинника. Це може бути пов'язано із особливостями метаболізму та загальним фізіологічним станом нормо- та гіпертензивних тварин.

Відомо, що остеокласти забезпечують резорбцію КТ. Активність ферментів КФ і ТРКФ відображають інтенсивність даного процесу. У весняний період у щурів лінії Вістар активність КФ зростає на 78% ($P < 0,01$), а ТРКФ – знижується на 83% ($P < 0,01$) відносно контролю. У щурів лінії SHR за тих самих умов зросла тільки активність КФ на 65% ($P < 0,01$) відносно контрольних значень (рис.3).

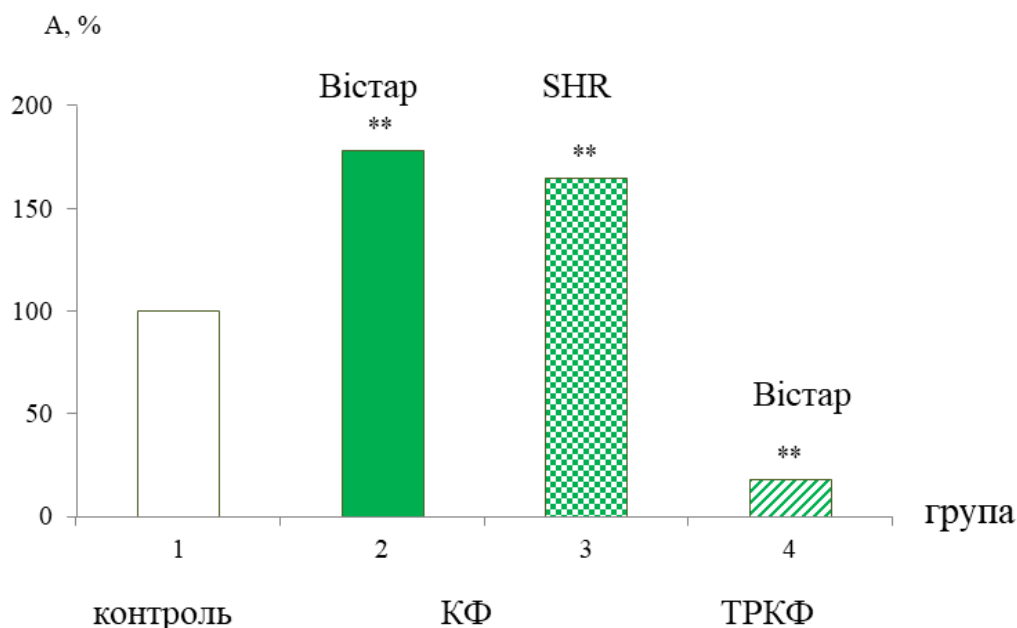


Рис.3. Активність кислої і тартратрезистентної кислої фосфатази на введення мелатоніну весною щурам ліній Вістар та SHR

Примітки: ** $P < 0,01$ - порівняно з контрольною групою тварин

Така реакція КФ у щурів лінії Вістар та SHR свідчить про ймовірне підвищення проліферації остеокластів та активування процесів резорбції КТ у весняний період. В осінній період ми не спостерігали вірогідних змін КФ і ТРКФ у обох ліній тварин.

ГАГ – це вуглеводна складова протеогліканів, що входять до міжклітинної речовини сполучної тканини. Вони утворюють поперечні зшивки між фібрилами колагену, відображають реактивність сполучної тканини на зовнішні подразники, а також залучені в регуляцію відкладання мінералів, морфологію кристалу і об'єднання елементів органічного матриксу.

Концентрація ГАГ у сироватці крові щурів лінії Вістар восени знизилася на 47% ($P < 0,05$) порівняно з контролем. Весною, навпаки, цей показник підвищився на 30% ($P < 0,05$) щодо контролю (рис.4).

У щурів лінії SHR восени концентрація ГАГ мала тенденцію до зниження, а весною – вірогідно збільшилася на 86% ($P < 0,01$) (рис.5).

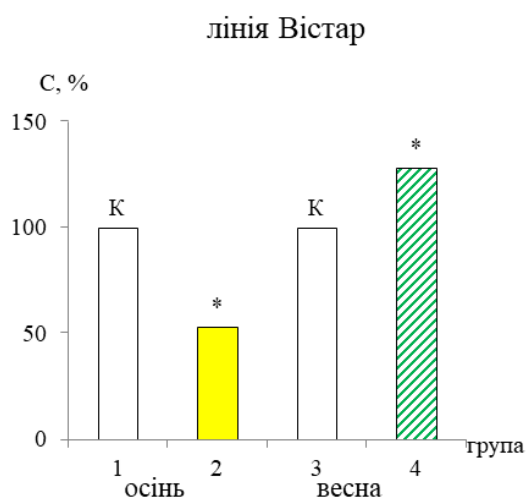


Рис.4. Концентрація глікозаміногліканів після введення мелатоніну щурам лінії Вістар осінню та весною

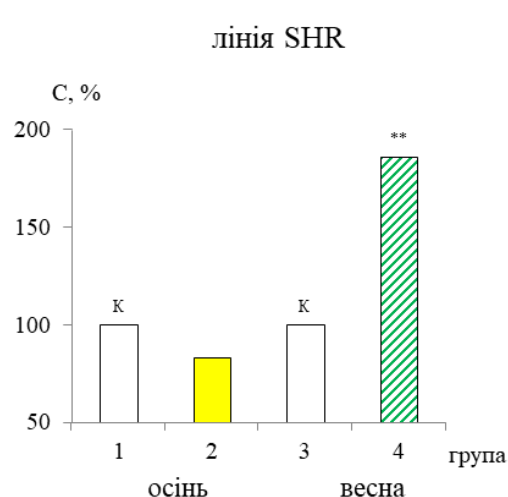


Рис.5. Концентрація глікозаміногліканів після введення мелатоніну щурам лінії SHR осінню та весною

Примітки: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ – порівняно з контрольною групою тварин

Вірогідне зниження концентрації ГАГ у сироватці крові щурів лінії Вістар може свідчити про стабілізацію колагенових фібрил КТ після впливу мелатоніну в осінній період. Тоді як її надлишок у обох ліній тварин весною може спричинити набухання і розпушення колагенових волокон. Тобто, у весняний період відбувається часткова деградація органічного матриксу КТ після впливу мелатоніну.

Гіалуронідазна активність (ГА) – це поєднана дія двох лізосомальних ферментів, які розщеплюють ГАГ у КТ. Восени у щурів лінії Вістар вона вірогідно зростає на 15% ($P < 0,05$) порівняно з контролем (рис.6). У щурів лінії SHR ГА майже не змінилася восени і мала вірогідне підвищення на 43% ($P < 0,01$) весною порівняно із контрольною групою тварин (рис.7).

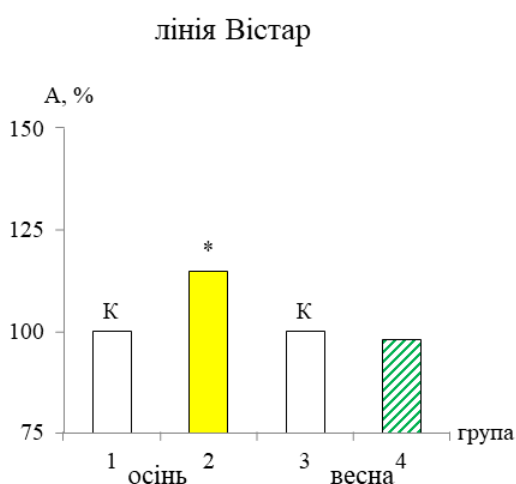


Рис.6. Гіалуронідазна активність після введення мелатоніну щурам лінії Вістар восени та навесні

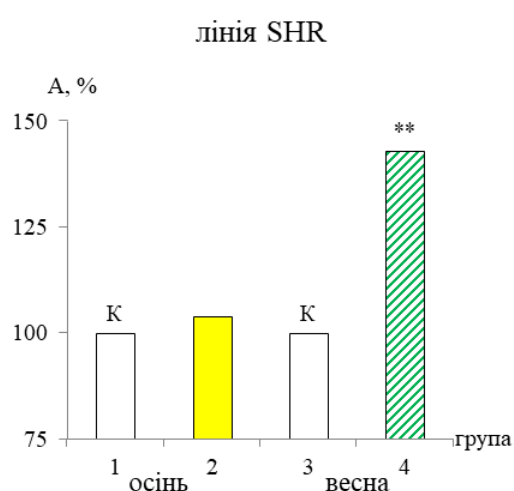


Рис.7. Гіалуронідазна активність після введення мелатоніну щурам лінії SHR восени та навесні

Примітки: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ – порівняно з контрольною групою тварин

Підвищення ГА може свідчити про часткову деструкцію цілісності органічного матриксу та фіксації неорганічного компоненту сполучної тканини – кристалів гідроксиапатиту.

Піридинолін виконує функцію піридинових зшивок зрілих молекул колагену. Він відіграє значну роль в його стабілізації та забезпечує особливі біологічні властивості для утворення структур колагену та еластину.

Концентрація піридиноліну у щурів лінії Вістар знизилися на 48% осінню ($P<0,01$) та зросла на 43% весною ($P<0,05$) порівняно з контролем (рис.8). У щурів лінії SHR ми не спостерігали вірогідних змін.

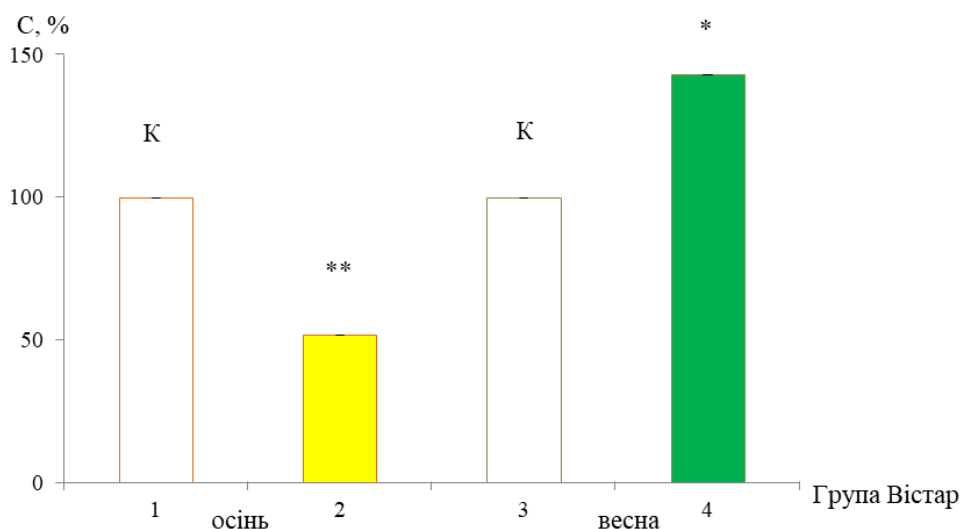


Рис.8. Концентрація піридиноліну після введення мелатоніну щурам лінії Вістар в осінній та весняний періоди

Примітки: * $P<0,05$, ** $P<0,01$ – порівняно з контрольною групою тварин

Така реакція може свідчити про часткову деградацію ланцюжків колагену після введення мелатоніну щурам лінії Вістар в осінній та весняний періоди.

Сезонні варіації спільної дії дозованої нормобаричної гіпоксії та мелатоніну на ремоделювання кісткової тканини щурів ліній Вістар та SHR

Активність ЛФ вірогідно знизилася на 44% тільки після поєднаної дії ДНГ та мелатоніну у щурів лінії Вістар весною. За інших умов даний показник вірогідно не змінювався.

Активність КФ в осінній період у щурів лінії Вістар і SHR зросла на 80% ($P<0,01$) і 157% ($P<0,05$) відповідно після одночасної дії ДНГ із мелатоніном порівняно з контролем (рис.9).

Восени активність ТРКФ у щурів лінії Вістар підвищилася як після дії ДНГ на 62% ($P<0,05$), так і після її одночасного впливу з мелатоніном на 85% ($P<0,05$) відносно контрольних значень. У щурів лінії SHR цей показник зріс на 200% ($P<0,05$) після дії ДНГ та на 600% ($P<0,01$) після одночасного впливу обох факторів (рис.10).

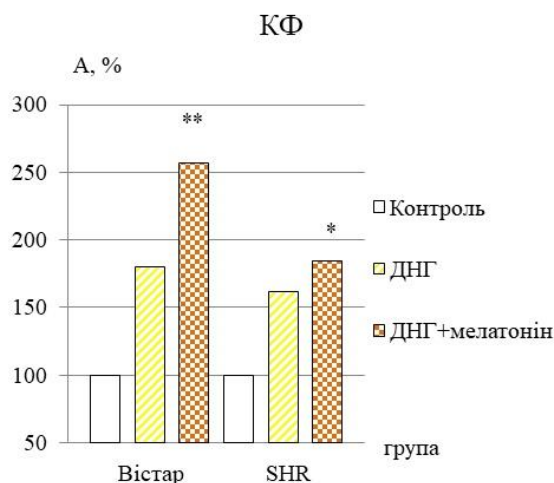


Рис.9. Активність кислій фосфатази після впливу ДНГ та мелатоніну у щурів лінії Вістар та SHR восени

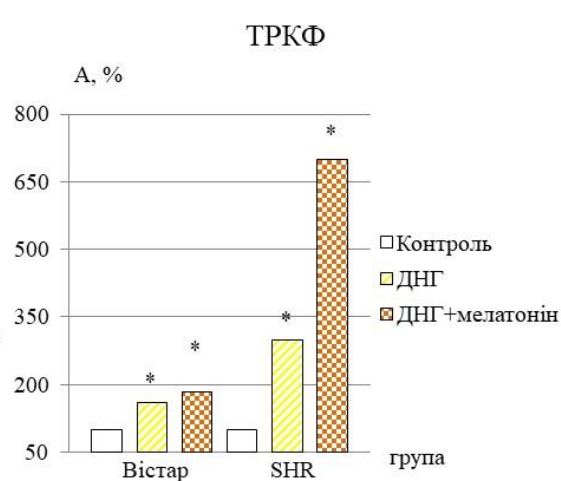


Рис.10. Активність тартратрезистентної кислій фосфатази після впливу ДНГ та мелатоніну у щурів лінії Вістар та SHR восени

Примітки: * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ - порівняно з контрольною групою тварин

Вірогідне підвищення концентрації ГАГ спостерігали тільки у щурів лінії Вістар на 24% після впливу ДНГ осінню та на 275% після її одночасної дії з мелатоніном весною.

Концентрація піридиноліну вірогідно знизилася виключно у щурів лінії Вістар на 28% після поєднуваного впливу ДНГ та мелатоніну як осінню, так і весною.

Ймовірно, восени у щурів лінії Вістар активність остеобластів не змінюється при обох досліджуваних експериментальних впливах. Однак порушується зв'язок між ГАГ і фібрилами колагену після впливу ДНГ, зростає активність лізосомальних ферментів, які продукуються остеокластами, після дії ДНГ саногенного рівня та її спільної дії з екзогенним мелатоніном.

На основі отриманих нами даних, припускаємо, що після одночасного впливу мелатоніну та ДНГ саногенного рівня інтенсифікуються процеси формування волокон колагену у нормотензивних тварин. Після впливу двох експериментальних режимів у щурів лінії SHR восени значно зростала активність лізосомальних ферментів, що свідчить про прискорення процесів резорбції. За цих самих умов інші з досліджуваних показників ремоделювання КТ у гіпертензивних щурів не змінювалися.

На основі проаналізованих даних, припускаємо, що метаболічна перебудова КТ після одночасної дії ДНГ та мелатоніну у щурів направлена на активацію як процесів формування, так і резорбції.

Вплив гормонів щитоподібної залози на показники фізіологічного ремоделювання кісткової тканини щурів ліній Вістар та SHR в осінній і весняний періоди на фоні впливу екзогенного мелатоніну, дозованої нормобаричної гіпоксії саногенного рівня та їх одночасної дії

Відомо, що гормони щитоподібної залози виявляють прямий та опосередкований впливи на КТ [Bennet J. et al., 2017].

Трийодтиронін (вТ3) бере участь у формуванні та мінералізації кісткового матриксу. Восени у щурів лінії SHR після введення мелатоніну концентрація вТ3 збільшилася на 51% ($P<0,001$), а весною - знизилася на 17% ($P<0,05$) порівняно із контрольною групою тварин (рис.11).

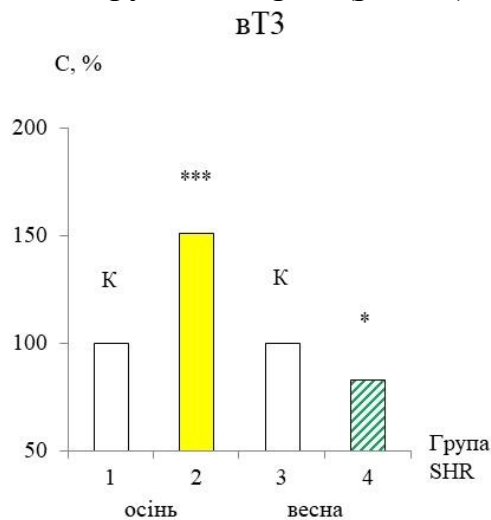


Рис.11. Концентрація вільного трийодтироніну після введення мелатоніну щурам лінії SHR осінню та весною

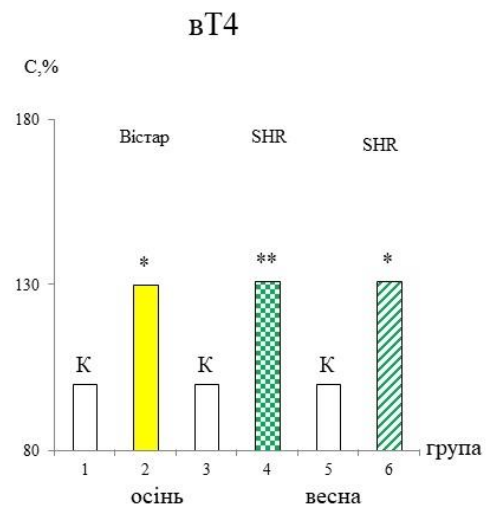


Рис.12. Концентрація вільного тироксину після введення мелатоніну щурам ліній Вістар та SHR осінню та весною

Примітки: * $P<0,05$, ** $P<0,01$, *** $P<0,001$ – порівняно з контрольними групами тварин

Наші результати узгоджуються з літературними, де йдеться про те, що при зменшенні концентрації тиреоїдних гормонів (Тг) знижується активність як остеобластів, так і остеокластів. Це, в свою чергу, призводить до 2-3-кратного гальмування швидкості ремоделювання КТ [Basset J.H., et al. 2008]. У щурів лінії Вістар вірогідних змін за даних умов ми не виявили.

Відомо, що метаболізм КТ також залежить від гормону ЩЗ – тироксину (вТ4) [Ostrowska Z., et al., 2006]. Восени концентрація вТ4 після впливу мелатоніну у щурів лінії Вістар зросла на 30% ($P<0,05$) та на 31% у лінії SHR ($P<0,01$) порівняно з контролем. Весною у тварин лінії SHR концентрація тироксину підвищилася на 31% ($P<0,05$) порівняно з контрольними групами. (рис.12).

Отримані нами результати свідчать про істотність впливу зовнішнього середовища на активність щитоподібної залози та пов'язаних з ендокринним статусом процесів ремоделювання КТ. Вважаємо, що сезонні зміни чутливості

рецепторів елементів КТ до екзогенних впливів (у тому числі фармакотерапевтичних) повинні плануватися з врахуванням реального рівня реактивності КТ.

Амінокислотний склад кісткової тканини у щурів ліній Вістар та SHR у різні сезони року на фоні впливу екзогенного мелатоніну, дозованої нормобаричної гіпоксії саногенного рівня та їх одночасної дії

Амінокислоти – це саме ті базальні структури, з яких білки створюють свою первинну і всі наступні рівні організації.

Восени концентрація більшості досліджуваних нами вільних амінокислот у КТ щурів лінії Вістар після прийому екзогенного мелатоніну вірогідно знижувалася, а саме: концентрація проліну та оксипроліну на 22 %, лейцину – на 49%, фенілаланіну – на 35%, ізолейцину – на 15%, валіну та триптофану – на 26%, тирозину та глютамінової кислоти – на 26%, треоніну та ізоваліну – на 39% відносно контрольних значень. Зростала концентрація аргініну, гістидину і таурину – на 48% ($P<0,05$), гліцину та метіоніну – на 40% ($P<0,01$), серину і аспарагінової кислоти – на 150% ($P<0,01$), аланіну і глютаміну – на 124% ($P<0,001$) порівняно з контролем.

Навесні у щурів лінії Вістар відмічено вірогідне збільшення концентрації проліну та оксипроліну на 80 %, лейцину – на 33%, фенілаланіну – на 75%, ізолейцину – на 67% відносно контрольних значень. Зниження спостерігали лише концентрації валіну та триптофану на 57% ($P<0,01$) щодо контролю.

Восени у щурів лінії SHR після впливу мелатоніну вірогідно зростає концентрація цистеїну і цистину на 54%, орнітину і глюкозаміну на 111,1%, аргініну, гістидину і таурину – на 41% ($P<0,05$), лізину і аспарагіну на 26,2%, гліцину та метіоніну – на 40,7% ($P<0,01$) порівняно з контролем. Знизилася концентрація аланіну і глютаміну – на 81,5% ($P<0,001$), валіну і триптофану – на 76,9%, тирозину і глютамінової кислоти на 30,5% ($P<0,01$); треоніну та ізоваліну – на 73,3% ($P<0,01$), проліну та оксипроліну – на 30,2% ($P<0,01$), лейцину – на 52,1% ($P<0,01$) порівняно з контрольними значеннями.

Весною концентрація більшості досліджуваних нами вільних АК у КТ після впливу мелатоніну у щурів SHR вірогідно зростає: тирозину і глютамінової кислоти на 25% ($P<0,01$); треоніну та ізоваліну – на 122% ($P<0,01$), проліну та оксипроліну – на 120% ($P<0,01$), лейцину – на 83% ($P<0,01$), фенілаланіну – на 113% ($P<0,01$), ізолейцину – на 133% ($P<0,01$) порівняно з контролем.

Навесні після 28-добового впливу ДНГ саногенного рівня концентрація більшості досліджуваних нами вільних АК у КТ щурів лінії Вістар знижувалася. Із 14 досліджуваних груп АК вірогідне зниження концентрації фракцій відмічено в таких випадках: аргініну, гістидину і таурину – на 29% ($P<0,001$), лізину і аспарагіну – на 14% ($P<0,001$), серину і аспарагінової кислоти – на 25% ($P<0,01$), відносно контролю (рис.13). Після одночасної дії нормобаричної гіпоксії та мелатоніну у тварин лінії Вістар зростає концентрація цистеїну і цистину на 96% ($P<0,001$), а орнітину і глюкозаміну на 60% ($P<0,01$). В 5 інших випадках за тих же

експериментальних умов спостерігали зниження концентрації порівняно з контрольними значеннями (рис.14).

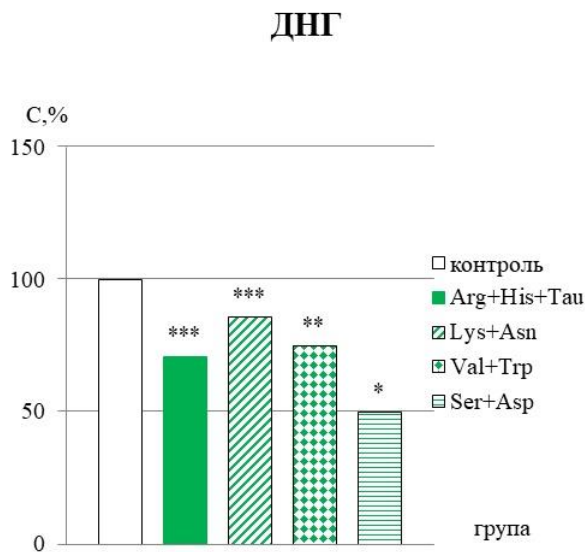


Рис.13. Концентрація вільних амінокислот після впливу ДНГ саногенного рівня у щурів лінії Вістар навесні

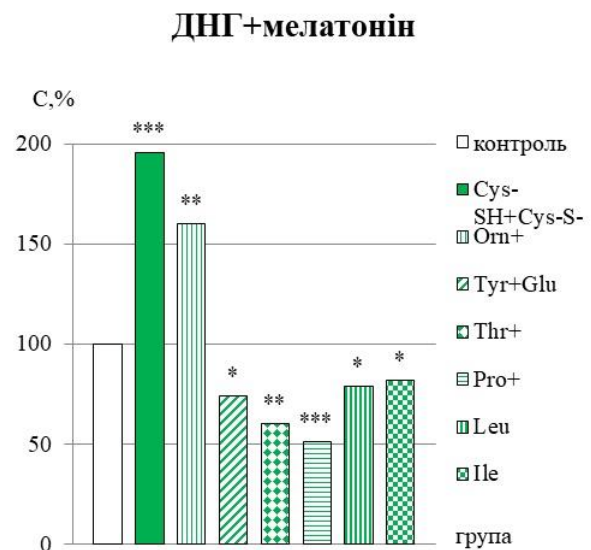


Рис.14. Концентрація вільних амінокислот після впливу ДНГ саногенного рівня та мелатоніну у щурів лінії Вістар навесні

Примітки: * - $P<0,05$, ** - $P<0,01$, *** - $P<0,001$ – порівняно з контролем

Спільна дія ДНГ та мелатоніну у щурів SHR весною знизилася концентрацію аргініну, гістидину та таурину на 21% ($P<0,01$), тирозину та глютамінової кислоти – на 24% ($P<0,01$), треоніну та ізоваліну – на 47% ($P<0,001$) та лейцину – на 13% ($P<0,05$). Підвищувалася концентрація проліну та оксипроліну на 80% ($P<0,001$) та фенілаланіну – на 24% ($P<0,001$) порівняно із контролем.

Зміни концентрації амінокислот, що безпосередньо беруть участь в синтезі колагену в КТ тварин лінії Вістар та SHR, були односпрямованими після впливу екзогенного мелатоніну. В більшості випадків ці показники вірогідно зростали, що може свідчити про пригнічення синтезу колагену органічного матриксу КТ. Отримані нами дані свідчать про негативний вплив екзогенного мелатоніну в дозі 5 мг/кг маси тіла на ремоделювання КТ щурів обох ліній у весняний період. Можливо це пов'язано зі зміною температури середовища, весняним авітамінозом і зменшенням потреб високої теплопродукції.

Зміни концентрації амінокислот навесні у тварин обох досліджуваних ліній, були односпрямованими після впливу ДНГ та її одночасної дії з екзогенним мелатоніном. В більшості випадків ці показники вірогідно знижувалися, що може вказувати на активацію синтезу колагену органічного матриксу КТ. Отримані нами дані свідчать про активуючий вплив ДНГ та її поєднаного впливу з екзогенним мелатоніном в дозі 5 мг/кг маси тіла на ремоделювання КТ щурів обох ліній у весняний період.

Ліпідний склад у щурів ліній Вістар та SHR у різні сезони року на фоні впливу екзогенного мелатоніну, дозованої нормобаричної гіпоксії саногенного рівня та їх одночасної дії

Спрямованість змін концентрації загальних ліпідів у КТ після впливу екзогенного мелатоніну у щурів лінії Вістар була однаковою восени і весною. Восени вона вірогідно знизилася на 22,7%, а весною – на 13% порівняно з контролем. Восени з усіх ліпідних фракцій знижувалася тільки концентрація тригліцеридів (ТГ) на 27,2% ($P < 0,01$). Концентрація решти фракцій – фосфоліпідів (ФЛ), загального, вільного та ефірів холестерину (ХС), вільних жирних кислот (ВЖК) у дослідній групі вірогідно не змінювалася відносно контролю.

Осіньню вплив ДНГ саногенного рівня на показники концентрації ліпідних фракцій щурів лінії Вістар вірогідно підвищив концентрацію загального ХС на 23% ($P < 0,05$) за рахунок його вільної фракції, яка зросла на 230% ($P < 0,001$) порівняно з контролем. Спільна дія ДНГ та мелатоніну мала аналогічний ефект і збільшила показники на 22% ($P < 0,05$) і 30% ($P < 0,01$) відповідно. У щурів лінії SHR після впливу ДНГ вірогідно зменшилась концентрація ВЖК на 22% ($P < 0,001$) і на 23% ($P < 0,05$) після її спільної дії з мелатоніном.

Весною вплив ДНГ саногенного рівня на КТ щурів лінії Вістар призвів до підвищення концентрації загальних ліпідів на 11% ($P < 0,05$), ефірів ХС на 68% ($P < 0,00$) та зниження концентрації вільного ХС на 48% ($P < 0,01$) порівняно з контролем. Спільна дія ДНГ із мелатоніном сприяла підвищенню концентрації ефірів ХС та ТГ на 58% ($P < 0,001$) та 62% ($P < 0,05$) відповідно. У щурів лінії SHR вплив ДНГ знизив концентрацію ТГ на 49% ($P < 0,001$), спільна дія з мелатоніном – ФЛ на 34% ($P < 0,01$), вільного ХС на 74% ($P < 0,05$), ТГ на 24% ($P < 0,01$) та загальних ліпідів на 25% ($P < 0,001$) порівняно з контрольними значеннями.

ДНГ саногенного рівня та її спільна дія з мелатоніном сприяє підвищенню концентрації ліпідних фракцій у КТ щурів лінії Вістар в осінній та весняний періоди і, як наслідок, підвищує рівень її мінералізації.

Природні сезонні коливання умов існування тренують адаптивні механізми пристосування до змін тривалості світлового дня та температури середовища, що відображається на ремоделюванні КТ. Більшість змін зумовлені різницею тривалості світлового дня, а саме від цього залежить продукція мелатоніну шишковидною залозою (рис.15).



Рис.15. Механізми сезонних варіацій дії екзогенного мелатоніну на ремоделювання кісткової тканини у щурів лінії Вістар та SHR

На фоні сезонних фізіологічних змін ремоделювання КТ, введення екзогенного мелатоніну восени у щурів лінії Вістар призводить до стимуляції фізіологічної регенерації кісткової тканини, а навесні –порушує динамічну рівновагу між процесами формування і резорбції кістки з переважанням останньої. Сезонні відмінності реакції КТ на введення екзогенного мелатоніну проявлялися в активації резорбції та формуванні нових елементів КТ у щурів лінії Вістар та не змінює показники ремоделювання КТ у SHR восени (рис.16).

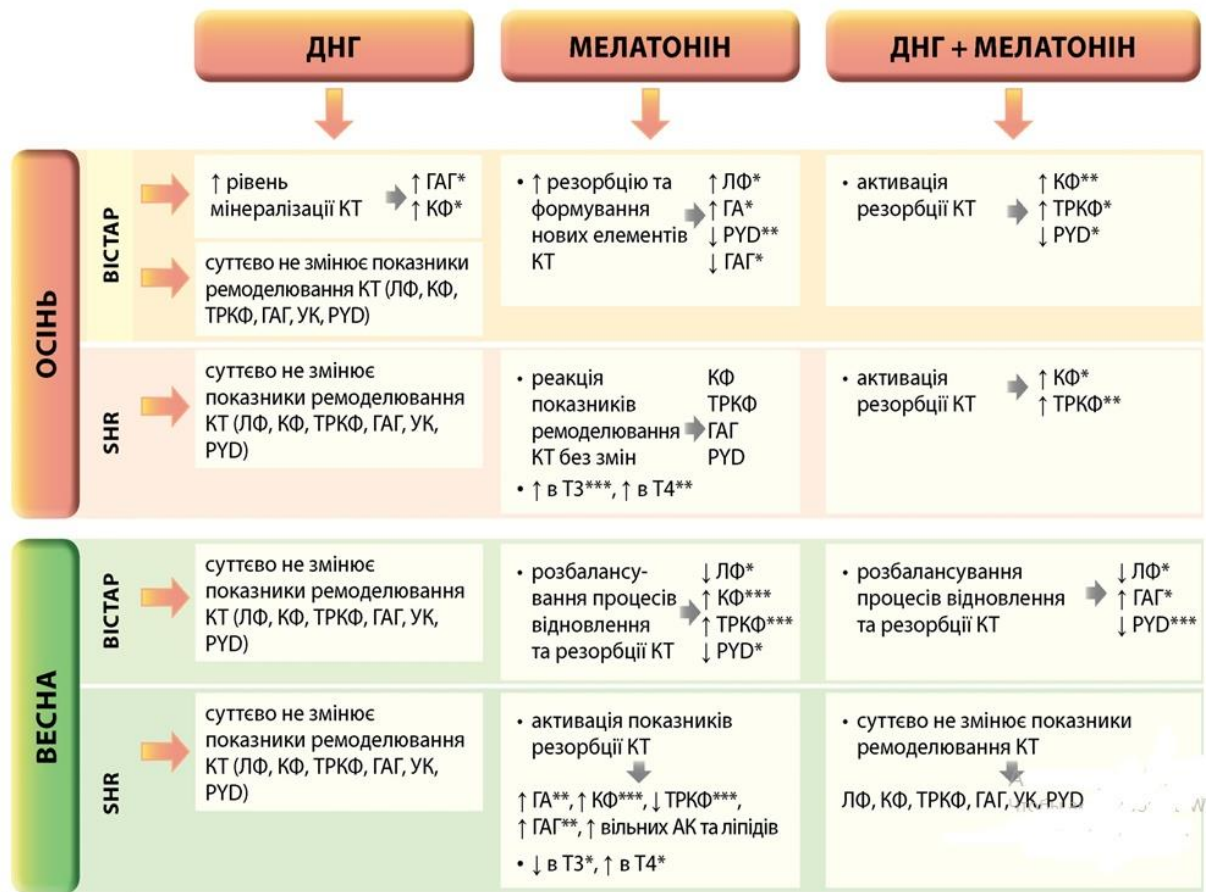


Рис.16. Сезонні відмінності реакції кісткової тканини на екзогенний мелатонін та дозовану нормобаричну гіпоксію

Навесні, відбувається відносно розбалансування процесів відновлення та резорбції КТ у щурів обох ліній. ДНГ підвищувала рівень мінералізації КТ у щурів лінії Вістар восени та суттєво не змінювала показники ремоделювання КТ у SHR. Поєднаний вплив ДНГ та мелатоніну активував процеси резорбції в осінній період та призводив до розбалансування процесів самовідновлення у весняний період у щурів лінії Вістар. У SHR аналогічний вплив суттєво не змінює їхні показники.

Результати наших досліджень дають підстави вважати, що введення екзогенного мелатоніну стимулює фізіологічну регенерацію КТ у щурів ліній Вістар та SHR в осінній період. Аналогічно впливає застосування ДНГ саногенного рівня. Обидва чинники здатні забезпечувати збереження фізіологічного стану КТ у тварин обох ліній. Проте, їхній вплив у весняний період ініціює порушення динамічної рівноваги між процесами формування та резорбції КТ у щурів. Отримані нами результати можуть мати не тільки теоретичне, а й практичне значення у збереженні та стимуляції процесів фізіологічного ремоделювання КТ в різні сезони року та у випадках нормального та підвищеного тиску крові.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведено дані огляду наукової літератури та результати власних фізико-хімічних та імунохімічних методів дослідження щодо впливу екзогенного мелатоніну, сеансів дозованої нормобаричної гіпоксії саногенного рівня та їхньої спільної дії на показники ремоделювання кісткової тканини щурів ліній Вістар та SHR в осінній та весняний періоди.

1. В осінній період введення екзогенного мелатоніну (5 мг/кг) щурам лінії Вістар викликає підвищення гіалуронідазної активності та лужної фосфатази з одночасним зниженням концентрації піридиноліну та глікозаміногліканів. Це свідчить про підвищення активності як резорбції, так і формування нових елементів кісткової тканини. У весняний період за тих самих умов активність лужної фосфатази, концентрація піридиноліну знижувалися, а активність кислої фосфатази і тартратрезистентної кислої фосфатази підвищувалися. Це може свідчити про розбалансування процесів ремоделювання кісткової тканини.

2. Восени введення екзогенного мелатоніну у дозі 5 мг/кг маси тіла щурам лінії SHR характеризується низькою амплітудою реакцій більшості показників ремоделювання кісткової тканини, а саме кислої, тартратрезистентної кислої фосфатаз, піридиноліну та глікозаміногліканів. Натомість навесні вірогідно зростає концентрація глікозаміногліканів, вільних амінокислот і ліпідів, тобто активуються показники резорбції кісткової тканини.

3. В осінній період одночасна дія мелатоніну і дозованої нормобаричної гіпоксії саногенного рівня підвищує активність кислої і тартратрезистентної кислої фосфатази у обох ліній щурів, що свідчить про активацію резорбції кісткової тканини.

4. Восени дозована нормобарична гіпоксія та її поєднана дія з мелатоніном у щурів лінії Вістар підвищує концентрацію глікозаміногліканів та активність кислої та тартратрезистентної кислої фосфатаз, знижує концентрацію піридиноліну, що може свідчити про зміни стану органічного матриксу кісткової тканини.

5. Виявлені сезонні зміни амінокислотного і ліпідного складу кісткової тканини. Навесні концентрація амінокислот, що безпосередньо беруть участь у синтезі колагену в кістковій тканині тварин лінії Вістар та SHR після впливу екзогенного мелатоніну зростали, що може свідчити про пригнічення синтезу колагену органічного матриксу кісткової тканини. Після впливу дозованої нормобаричної гіпоксії та її поєднаної дії з мелатоніном концентрація більшості досліджуваних нами вільних амінокислот у кістковій тканині щурів лінії Вістар знижувалася. Дозована нормобарична гіпоксія саногенного рівня та її спільна дія з мелатоніном підвищує концентрацію ліпідних фракцій у кістковій тканині щурів лінії Вістар в осінній та весняний періоди, тобто забезпечує можливість зростання її мінеральної щільності.

6. Восени концентрація тироксину у щурів лінії Вістар і SHR підвищується після введення мелатоніну в дозі 5 мг/кг маси тіла. Навесні таке зростання відмічено лише у щурів лінії SHR. Водночас восени концентрація трийодтироніну підвищилася після введення мелатоніну (5 мг/кг) у щурів лінії Вістар та SHR.

Навесні таке зростання відмічено у щурів лінії SHR. Це свідчить про істотність впливу сезонів року на активність щитоподібної залози та пов'язаних з її впливом процесів ремоделювання кісткової тканини.

7. Отримані дані дозволяють акцентувати увагу на сезонних змінах реактивності кісткової тканини та її залежності від артеріального тиску та активності щитоподібної залози.

ПЕРЕЛІК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1) Irina G. Litovka, Uliana O. Mazepa-Kryzhanivska, Vadim A. Berezovskyi / Effect of melatonin on bone metabolism // International Journal of Physiology and Pathophysiology.- 2015- V.61, №3. - P.165-175.

Літовка І.Г., Мазепа-Крижанівська У.О., Березовський В.Я. Вплив мелатоніну на метаболізм кісткової тканини // Фізіологічний журнал, 2014. – Т:60, №2. – С.102-109.

2) Березовський В.Я. Літовка І.Г., Весельський С.П., Янко Р.В., Жернокльов У.О. Вплив екзогенного мелатоніну на ремоделювання кісткової тканини // Фізіологічний журнал – 2015 – Т.61, №3. – С.64-69.

3) Літовка І.Г., Березовський В.Я., Весельський С.П., Жернокльов У.О. Ремодельовання кісткової тканини після введення екзогенного мелатоніну в різні сезони року // Фізіологічний журнал – 2016 – Т.62, №3. – С.48-53.

4) Zhernoklov U. Influence of exo- and endogenous factors on bone remodeling in Wistar rats / U. Zhernoklov, V. Berezovskyi, I. Litovka // European J. of Technical and Natural Sciences. – 2016. – Vol.4. – P.3-8 (doi: 10.20534/EJTNS-16-4-3-8).

5) Zhernoklov U. Remodeling of the bone tissue of rats of different lines after melatonin effect / U. Zhernoklov, V. Berezovskyi, I. Litovka // Eureka: Life Sciences. – 2016. – Vol. 6. – P.52-58 (doi:10.21303/2504-5695.2016.00247).

6) Litovka I. Seasonal features of exogenous melatonin and dosed hypoxia influences on bone remodeling of young rats / I. Litovka, V. Berezovskyi, S. Veselskyi, R. Yanko, U. Zhernoklov // IJIRR. – 2017 – Vol. 4, №4. – P. 3986-3991.

7) Янко Р.В. Реакція щитоподібної залози спонтанно-гіпертензивних щурів на дію дозованої нормобаричної гіпоксії в осінній період / Р.В. Янко, В.Я. Березовський, У.О. Жернокльов, І.Г. Літовка / Проблеми ендокринної патології. – 2017. – №1. – С.80-86 (doi.org/10.21856/j-PER.2017.1.09).

Список тез доповідей на з'їздах, симпозіумах, конференціях, на яких були апробовані результати дисертації:

1) **Жернокльов У.О.** Вплив екзогенного мелатоніну на ремоделювання кісткової тканини // Матеріали Х Міжнародної конференції молодих науковців «Біологія від молекули до біосфери», 2-4 грудня, Харків, 2015. – С.61.

2) Янко Р.В., Плотнікова Л.М., **Жернокльов У.О.**, Березовський В.Я. Дослідження стану сполучної тканини щитоподібної залози після поєднаного

впливу дозованої нормобаричної гіпоксії та мелатоніну // Матеріали XIV Міжнародної наукової конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Шевченківська весна 2016: Біологічні науки», 6-8 квітня, Київ, 2016. – С.221-222.

3) **Жернокльов У.О.** Особливості поєднаного впливу екзогенного мелатоніну та дозованої нормобаричної гіпоксії на ремоделювання кісткової тканини у щурів // Матеріали IV Міжнародної конференції студентів, аспірантів та молодих вчених «Фундаментальні та прикладні дослідження в біології та екології», 12-14 квітня, Вінниця, 2016. – С.342-343.

4) **Жернокльов У.О.,** Літовка І.Г. Вплив керованої атмосфери та екзогенного мелатоніну на ремоделювання кісткової тканини щурів // Сборник материалов Международного симпозиума., «Актуальные проблемы биофизической медицины», 12-15 травня, Київ, 2016. – С.47-49.

5) **У.О. Жернокльов.** Вплив екзогенного мелатоніну на ремоделювання кісткової тканини у молодих щурів //Збірник наукових праць «Біологічні дослідження – 2016», Житомир, 2016. – С.266-267.

6) Янко Р.В., Чака Е.Г., **Жернокльов У.А.** Особенности влияния мелатонина на структуру печени в зависимости от уровня потребления кислорода // Матеріали IV Всеукраїнської наукової конференції студентів та молодих вчених з фізіології з міжнародною участю «Фізіологія – медицині, фармації та педагогіці: актуальні проблеми та сучасні досягнення» (Харків, Україна, 2017).

АНОТАЦІЯ

Жернокльов У.О. Сезонні відмінності реакції кісткової тканини на екзогенний мелатонін та нормобаричну гіпоксію саногенного рівня. — Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата біологічних наук за спеціальністю 03.00.13 – фізіологія людини і тварин. Інститут фізіології ім. О.О. Богомольця НАН України, Київ, 2018.

У дисертаційній роботі, відповідно до поставленої мети досліджено механізми ремоделювання кісткової тканини в залежності від пори року та артеріального тиску тварин. Використання як екзо-, так і ендогенних коригуючих впливів надає можливість стимуляції процесів фізіологічного ремоделювання кісткової тканини.

Показано, що введення екзогенного мелатоніну щурам лінії Вістар в осінній період супроводжується одночасним підвищенням активності як резорбції, так і формуванням нових елементів кісткової тканини. У весняний період за тих самих умов експерименту спостерігали розбалансування процесів резорбції та відновлення кісткової тканини.

Отримані дані дозволяють акцентувати увагу на сезонних змінах реактивності кісткової тканини та її залежності від артеріального тиску та активності щитоподібної залози. Тому, для досягнення позитивного ефекту біофізичних та/або фармакологічних чинників на ремоделювання кісткової тканини варто враховувати загальний фізіологічний стан організму (рівень артеріального тиску крові) та його чутливість до сезонних варіацій.

Ключові слова: ремоделювання кісткової тканини, мелатонін, дозована нормобарична гіпоксія, остеобласти, остеокласти, сезонні варіації.

АННОТАЦИЯ

Жерноклев У. А. Сезонные различия реакции костной ткани на экзогенный мелатонин и нормобарическую гипоксию саногенного уровня. — Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук по специальности 03.00.13 – физиология человека и животных. Институт физиологии им. Богомольца НАН Украины, Киев, 2018.

В диссертационной работе, согласно поставленной цели исследованы механизмы ремоделирования костной ткани в зависимости от времени года и артериального давления животных. Использование как экзо-, так и эндогенных корректирующих воздействий способствует стимуляции процессов физиологического ремоделирования костной ткани.

Показано, что введение экзогенного мелатонина крысам линии Вистар в осенний период сопровождается одновременным повышением активности как резорбции, так и формирования новых элементов костной ткани. В весенний период при тех же условиях эксперимента наблюдали разбалансирование процессов деструкции и восстановления костной ткани.

Полученные данные позволяют акцентировать внимание на сезонных изменениях реактивности костной ткани и ее зависимости от артериального давления и активности щитовидной железы. Поэтому, для достижения положительного эффекта биофизических и/или фармакологических факторов на ремоделирование костной ткани следует учитывать общее физиологическое состояние организма (уровень артериального давления) и его чувствительность к сезонным вариациям.

Ключевые слова: ремоделирование костной ткани, мелатонин, дозированная нормобарическая гипоксия, остеобласти, остеокласти, сезонные вариации.

SUMMARY

Zheronklov U.O. Seasonal differences in the reaction of bone tissue to exogenous melatonin and normobaric hypoxia of the sanogenic level. — The manuscript.

Thesis for PhD in biology by specialty 03.00.13 –Human and Animals Physiology. Bogomoletz Institute of Physiology NAS of Ukraine, Kyiv, 2018.

In the thesis, according to the goal, the mechanisms of bone tissue remodeling were studied depending on the season and arterial pressure of animals. The use of both exo- and endogenous corrective effects provides the possibility of stimulating the processes of physiological remodeling of bone tissue.

It is shown that the introduction of exogenous melatonin to the rats of the Wistar line in autumn is accompanied by simultaneous increase in the activity of both resorption and formation of new elements of bone tissue. In spring, under the same conditions of the

experiment unbalanced processes of destruction and restoration of bone tissue were observed.

The obtained data allow to focus attention on seasonal changes in the reactivity of bone tissue and its dependence on arterial pressure and thyroid activity. Therefore, in order to achieve the positive effect of biophysical and/or pharmacological factors on bone remodeling, the general physiological state of the organism (blood pressure) and its sensitivity to seasonal variations should be taken into account.

Keywords: bone remodeling, melatonin, dosed normobaric hypoxia, osteoblasts, osteoclast, seasonal variations.

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

SHR – спонтанні гіпертензивні щури

ВЖК – вільні жирні кислоти

вТ3 – вільний трийодтиронін

вТ4 – вільний тироксин

ГА – гіалуронідазна активність

ГАГ – глікозаміноглікани

ДНГ – дозована нормобарична гіпоксія

КТ – кісткова тканина

КФ – кисла фосфатаза

ЛФ – лужна фосфатаза

Р_{О₂} – парціальний тиск кисню

Тг – тиреоїні гормони

ТГ – тригліцериди

ТРКФ – тартратрезистентна кисла фосфатаза

ФЛ – фосфоліпіди

ХС – холестерин

ЩЗ – щитоподібна залоза