

ВЛИЯНИЕ ДЛИТЕЛЬНОСТИ ВВЕДЕНИЯ МЕЛАТОНИНА НА ЛИПИДНЫЕ ПОКАЗАТЕЛИ КОЖИ КРЫС

Н.В. Костюк, В.В. Гусева, А.Н. Панкрушина, Л.Б. Ребров,
В.Л. Козельцев, Т.В. Володина

Изучалось влияние мелатонина на липиды и фосфолипиды кожи крыс. Внутривнутрибрюшинное введение гормона в дозе 1 мг/кг в течение 6 или 21 дня вызывает снижение количества общих липидов, суммарных фосфолипидов и ряда фосфолипидных фракций, а также повышает уровень свободных жирных кислот.

К настоящему времени проведено значительное количество исследований, направленных на изучение участия эпифизарного гормона мелатонина в регуляции метаболизма липидов в различных органах и тканях [5;6]. Однако данные, касающиеся особенностей биохимических перестроек липидов кожи, происходящих под влиянием этого биологически активного вещества, крайне малочисленны. Нами ранее было показано, что однократные инъекции эпифизарного гормона индуцируют сложные, двухэтапные изменения липидного спектра покровной ткани крыс [4]. Вместе с тем, известно, что многие эффекты мелатонина в значительной степени зависят от дозы и режима его введения [3]. В связи с этим определенный интерес представляет решение вопроса о сохранении характера ответной реакции со стороны липидов кожи при длительном поступлении экзогенного гормона. Данной проблеме посвящено настоящее исследование.

Методика. Эксперименты выполнены на белых крысах-самцах линии Вистар, содержащихся на стандартном рационе. Опытным животным ежедневно на протяжении 6 или 21 дня внутривнутрибрюшинно вводили мелатонин в дозе 1 мг/кг веса. Крысам контрольной группы гормон заменяли стерильным физиологическим раствором (1 мл). Отбор образцов кожи из межлопаточной области производили после декапитации животных. Липиды извлекали по методу Фолча. Разделение липидных фракций осуществляли с помощью микротонкослойной хроматографии на силикагеле [2]. Количество общих липидов и их отдельных фракций определяли по ранее описанным методикам [2].

Результаты и обсуждение. В покровной ткани крыс, которым на протяжении 6 или 21 дня вводили физиологический раствор, отмечена тенденция к снижению уровня общих липидов и значительное перераспределение относительного содержания ряда фракций (табл. 1). В обоих случаях происходило повышение количества свободных жирных кислот и снижение доли фосфолипидов. Среди отдельных фосфолипидных фракций наблюдалось увеличение соотношения фосфатидилхолина/фосфатидилэтаноламина (табл. 2). Изменение содержания липидов других классов зависело от длительности внешнего воздействия. Так, шестидневные инъекции физиологического раствора влияли на уровень диглицеридов, в то время как более продолжительное его введение изменяло количество общего холестерина. Отмеченные перестройки липидного спектра кожи могут объясняться тем, что длительные инъекции, судя по данным гистологических исследований [3], являются мощным стрессором. Не исключено также, что в основе описанных изменений может быть и смещение параметров водно-электролитного обмена в крови и покровной ткани.

Таблица 1

Влияние мелатонина на содержание в коже крыс
общих липидов (в мг%) и их отдельных фракций (в % от суммы)

| Группа | Интактные | Инъекции в течение 6 дней | | Инъекции в течение 21 дня | |
|--------|-----------|------------------------------|-----------|------------------------------|-----------|
| | | Физ. раствор | Мелатонин | Физ. раствор | Мелатонин |
| ОЛ | 1808±82 | 1725±129 | 1447±87* | 1547±124 | 1601±144 |
| ФЛ | 21,9±0,7 | 13,2±1,5* | 14,8±2,2* | 17,4±1,4* | 17,9±1,4* |
| ДГ | 5,9±1,0 | 2,8±0,2* | 3,8±0,4 | 7,0±0,6 | 8,2±0,6 |
| Х | 6,9±0,7 | 8,7±0,6 | 6,0±0,8 | 5,5±0,4* | 6,6±0,4 |
| СЖК | 8,6±0,8 | 15,8±1,2* | 20,4±2,9* | 13,3±1,2* | 12,5±0,8* |
| ТГ | 38,7±1,4 | 41,4±3,1 | 35,1±2,3 | 43,1±3,9 | 37,4±2,6 |
| ЭХ | 17,0±1,8 | 18,1±2,0 | 19,8±1,5 | 13,1±1,1* | 17,4±1,1 |

Примечание. ОЛ – общие липиды, ФЛ – фосфолипиды, ДГ – диглицериды, Х – холестерин, СЖК – свободные жирные кислоты, ТГ – триглицериды, ЭХ – эфиры холестерина. * – достоверно по сравнению с интактными животными при $p < 0,05$, $n = 6$.

Длительное внутрибрюшинное введение мелатонина опытным животным индуцирует значительные изменения липидных показателей кожи крыс. Так, наблюдается уменьшение количества общих липидов, что, вероятно, может происходить как в результате активации гормоном различных липаз, так и вследствие некоторой потери липидов при десквамации, не компенсируемой синтезом этих соединений *de novo*. Наибольшую реактивность к экзогенному мелатонину проявляют фракции фосфолипидов и свободных жирных кислот, содержание которых меняется разнонаправлено: доля первых снижается, а вторых – возрастает. Эпифизарный гормон оказывает влияние и на содержание мембранных липидов фосфатидилхолинов, фосфатидилсеринов и фосфатидинозинов (табл. 2). Кроме того, наблюдается накопление продуктов гидролиза фосфолипидов – лизофосфолипидов и фосфатидных кислот.

Таблица 2

Влияние мелатонина на содержание в коже крыс
общих фосфолипидов (в мг%) и их отдельных фракций (в % от суммы)

| Группа | Интактные | Инъекции в течение 6 дней | | Инъекции в течение 21 дня | |
|--------|-----------|------------------------------|-----------|------------------------------|-----------|
| | | Физ. раствор | Мелатонин | Физ. раствор | Мелатонин |
| ОФЛ | 416±30 | 244±27* | 234±28* | 284±29* | 306±27* |
| ГЛФ | 4,1±0,3 | 5,2±0,6 | 2,2±0,2* | 1,7±0,1* | 2,4±0,2* |
| ЛФЛ | 6,4±0,7 | 7,1±0,8 | 8,6±0,7* | 8,6±0,6* | 8,1±0,7 |
| СФМ | 11,6±0,8 | 13,3±1,1 | 13,2±1,3 | 12,0±0,8 | 10,5±0,9 |
| ФХ | 30,4±2,9 | 36,9±2,4 | 39,8±2,7* | 36,9±3,3 | 42,0±4,2* |
| ФИ+ФС | 22,2±0,9 | 22,8±1,7 | 16,3±1,1* | 15,0±1,2* | 15,8±1,1* |
| ФЭА | 17,6±1,1 | 7,9±0,9* | 14,1±0,5* | 16,6±1,0 | 16,9±1,4 |
| ФК+ПГФ | 7,7±0,5 | 6,8±0,5 | 5,8±0,5* | 9,2±0,6 | 4,3±0,3* |

Примечание. ОФЛ – общие фосфолипиды, ГЛФ – глицерофосфатиды, ЛФЛ – лизофосфолипиды, СФМ – сфингомиелины, ФХ – фосфатидилхолины, ФИ+ФС – фосфатидинозиты + фосфатидилсерины, ФЭА – фосфатидилэтанолламины, ФК+ПГФ – фосфатидная кислота + полиглицерофосфаты. * – достоверно по сравнению с интактными животными при $p < 0,05$, $n = 6$.

Анализируя ответную реакцию со стороны липидов кожи крыс на длительное внутривнутрибрюшинное введение физиологического раствора и мелатонина, можно выявить черты сходства их перестроек, что позволяет предполагать вклад "стрессорной" составляющей в картину развивающихся изменений. Обращает на себя внимание и еще одна особенность: чем более длительным является гормональное воздействие, тем менее выражены перестройки липидного спектра. Вероятно, в этом случае имеет место известный из литературы факт блокирования мелатонином своих собственных рецепторов новыми порциями экзогенного гормона [1].

Опираясь на данные, полученные нами ранее [4], можно говорить о том, что характер влияния мелатонина на липиды кожи крыс зависит от длительности его введения. Так, если ответная реакция на однократное поступление мелатонина имеет двухфазный характер и состоит из катаболического и анаболического этапов, в случае многократных инъекций наибольшее значение, вероятно, имеют реакции распада фосфолипидов. Таким образом, в отношении липидов кожи, как и в других случаях, существует многозначность эффектов мелатонина, зависящая от различных экзо- и эндогенных факторов.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Арушанян Э.Б. К фармакологии мелатонина // Эксперим. и клинич. фармакол. 1992. Т. 55, № 5. С. 72-77.
2. Грибанов Г.А., Сергеев С.А. Экспресс-анализ общих липидов и их фракций сыворотки крови // Вопр. мед. химии. 1975. № 6. С. 652-654.
3. Ким Рен Хва. Влияние мелатонина на биохимический состав грануляционно-фиброзной ткани крыс: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2000.
4. Костюк Н.В., Грибанов Г.А., Ребров Л.Б. и др. Некоторые хронобиологические аспекты действия мелатонина на липиды кожи крыс // Биология – наука 21-го века: Материалы 5-й Пущинской конф. молодых ученых. Пущино, 2001. С. 137.
5. Chan T.Y., Tang P.L. Effect of melatonin on the maintenance of cholesterol homeostasis in the rat // *Endocr. Res.* 1995. V. 21, N 3. P. 681-696.
6. John T.M., George J.C. Diurnal variation in the effect of melatonin on plasma and muscle free fatty acid levels in the pigeon // *Endocrinol. Exp.* 1976. V. 10, N 2. P. 131-137.

EFFECT OF MELATONIN INTRODUCTION ON LIPIDS INDEXES OF RATS SKIN

N.V. Kostyuk, V.V. Guseva, A.N. Pankrushina, L.B. Rebrov,
V.L. Kozelcev, T.V. Volodina

The influence of melatonin on lipids and phospholipids in the skin was studied. Administration hormone in doses 1mg/kg (6 and 21 days) induced complex quantitative change of total lipids and lipid fractions. Melatonin reduced level total lipids and relative contents of phospholipids; increased free fatty acids.