

УДК 612.017.2:612.46:612.452

Пишак В.П., Кривчанская М.И., Пишак О.В.

УЧАСТИЕ НЕКОТОРЫХ АДРЕНОБЛОКАТОРОВ В НАРУШЕНИИ БИОРИТМОВ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Буковинский государственный медицинский университет
Черновицкий национальный университет имени Ю. Федьковича

Блокаторы β-адренорецепторов широко используются в клинической практике для профилактики осложнений и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний. Нами представлены экспериментальные исследования влияния пропранолола (2,5 мг/кг массы тела) на показатели и биологические ритмы функции почек, их светооптическую и электронномикроскопическую структуру. Целью работы было выяснить значение блокады β-адренорецепторов в регуляции хроноритмов функций почек, а также установить роль экзогенного мелатонина в механизмах коррекции нарушений циркадианной организации почечных функций и отклонений морфологического и функционального состояния шишковидной железы и почек в условиях блокады β-адренорецепторов. Эксперименты проведены на 125 белых нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 160±20г. Цифровой материал обрабатывали статистически. Почки и шишковидную железу подвергали гистологическому и электронномикроскопическому исследованию. Полученные результаты свидетельствуют, что пропранолол изменяет не только функции почек, но и нарушает их циркадный ритм. Это вызвано как прямым нефротропным эффектом этого адреноблокатора, о чем свидетельствуют гистологические данные, так и опосредованным действием через эпифиз. Введение экзогенного мелатонина (0,5 мг/кг массы тела) лишь частично нормализует явления десинхроноза.

Ключевые слова: пропранолол, мелатонин, биологические ритмы почек.

Данное исследование является фрагментом плановой научной-исследовательской работы кафедры медицинской биологии, генетики и фармацевтической ботаники Буковинского государственного медицинского университета МЗ Украины (г. Черновцы), «Участие структур головного мозга и эндокринных желез в формировании циркадианних ритмов и часовой организации физиологических функций органов у млекопитающих» (№ государственной регистрации 0109 У003912).

Вступление

Более полувека адреноблокаторы, в частности, блокаторы β-адренорецепторов широко используются в клинической практике для профилактики осложнений и фармакотерапии сердечно-сосудистых заболеваний: ишемической болезни сердца, хронической сердечной недостаточности, артериальной гипертензии, метаболического синдрома. Нами представлены экспериментальные исследования влияния пропранолола (2,5 мг/кг массы тела) на показатели и биологические ритмы ионорегулирующей, водовыделительной и кислоторегулирующей функции почек, их светооптическую и электронномикроскопическую структуру.

Цель исследования

Выяснить значение блокады β-адренорецепторов в регуляции хроноритмов функций почек, а также установить роль экзогенного мелатонина в механизмах коррекции нарушений циркадианной организации почечных функций и отклонений морфологического и функционального состояния шишковидной железы и почек в условиях блокады β-адренорецепторов.

Материалы и методы

Эксперименты проведены на 125 белых нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 160±20г. Животных разделяли на несколько опытных групп. Первая – контрольная группа, в которой интактных животных удерживали при стандартных световых условиях (12 ч свет (С) – 12 ч темнота(Т)). Во второй опытной группе изу-

чали основные почечные параметры при введении пропранолола при стандартных световых условиях. Пропранолол вводили в 19.00 внутрижелудочно ежедневно в дозе 2,5 мг/кг массы тела в течение семи дней. Третья группа крыс получала внутрибрюшинно экзогенный мелатонин (0,5 мг/кг массы тела) при (12С: 12Т) на фоне предшествующего введения пропранолола. Работа выполнена с соблюдением международных принципов Хельсинской декларации о гуманном отношении к животным. Почки и шишковидную железу подвергали гистологическому и электронномикроскопическому исследованию. Для гистологического исследования срезы толщиной не более 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином. Ультратонкие срезы исследуемых органов были изучены в электронном микроскопе ЕМВ-100 ЛМ на базе Тернопольского государственного медицинского университета имени И.Я. Горбачевского. Цифровой материал обрабатывали статистически с использованием программы «Statistica 5,0 for Windows», а также пакета дополнительных программ «EXCEL-5,0».

Результаты и их обсуждение

Сегодня рекомендованные клинические протоколы по применению блокаторов β-адренорецепторов не учитывают возможные эффективные действия препаратов на ренальную систему, на инфрадианные ритмические изменения уровней системного артериального давления (АД), на амплитуду суточных ритмов и показатели АД как существенного фактора риска. Используя тот или иной препарат из группы блокаторов β-адренорецепторов выявлена их

селективность и продолжительность действия, что является важнейшими характеристиками

клинического эффекта (таблица).

Таблица
Классификация блокаторов β-адренорецепторов (И.В. Давыдова, 2013)

Неселективные			Селективные		
+BCA	- BCA	α ₁ -блокаторы	+BCA	- BCA	α ₁ -блокаторы
Надолол Пропранолол Саталол Тимолол	Алprenолол Картеолол Оксprenолол Пенбуталол Пиндолол	Карведилол Лабеталол	Атенолол Бетаксолол Бисопролол Метопролол Эсмолол	Ацебуталол Ксамотерол Целипролол (β ₂ -агонист)	Бевантолол NO Небиволол

Кадиселективные β-адреноблокаторы по сравнению с неселективными имеют большее сродство к β₁-адренорецепторам сердца, чем к β₂-адренорецепторам, которые преимущественно локализованы в гладких мышцах сосудов и бронхов. С этим связан меньший риск развития побочных эффектов [2].

В последние годы обращают внимание на наличие тесной функциональной взаимосвязи между сердцем и почками [17]. Известно, что при нарушении деятельности сердца (острый инфаркт, сердечная недостаточность) возникают ренальные дисфункции. Существует мнение, что это обусловлено гуморальными механизмами, в частности, эффектами натрийуретических гормонов (повышенная экскреция натрия и выделение воды) [6, 8]. Такие изменения вначале имеют компенсаторное значение, реализуются через гемодинамические механизмы и нарушение функции эндотелия сосудов [11].

Имеются веские доказательства существенного отрицательного влияния нарушения функции почек на течение инфаркта миокарда [15]. Ренальная дисфункция положительно коррелирует со снижением систолической функции левого желудочка [12, 13], синдромом острой сердечной недостаточности с последующей застойной сердечной недостаточностью и повторным инфарктом миокарда [5, 7, 14]. Как такие, так и другие сведения дали основание утверждать о наличии кардиоренального синдрома [16].

Пропранолол относится к группе липофильных неселективных адреноблокаторов, которые легко проникают через гематоэнцефалический барьер и способны связываться с β₁-адренорецепторами в центральной нервной системе. Блокируя центральные β₁-адренорецепторы препараты этой группы оказывают дополнительное антифибриллярное действие, что имеет первостепенное значение для больных, перенесших инфаркт миокарда.

Пропранололу свойственен коэффициент растворимости в жирах равный 1, что больше всех других блокаторов β₁-адренорецепторов.

Ранее нами установлено, что в развитии ренального десинхроноза решающее значение принадлежит нарушению функции шишковидной железы и супрахиазматических ядер гипоталамуса [1].

В настоящей работе изучено влияние пропранолола на хроноритмы солевого обмена,

функции почек, морфологию почек и шишковидной железы у самцов крыс в условиях естественного колебания освещенности. Ионывыделительную функцию почек у крыс изучали по обмену натрия и калия, с определением их концентрации в плазме крови и содержания в моче, расчетом экскреции, фильтрации и канальцевой реабсорбции.

Пропранолол вызывает морфологическую дезорганизацию некоторых компонентов почек. На светооптическом уровне увеличение числа эпителиоцитов в проксимальных канальцах, явление зернистой и гидронической дистрофии, десквамация эпителиальных клеток, часть клубочков становилась полнокровными, увеличенными в объеме.

Субмикроскопические изменения характеризовались расширением просвета и кровенаполнением гемакапилляров сосудистого клубочка. Цитоплазма эпителиоцитов светлая, местами отечная. Кариолема имела неровные участки, а перинуклеарное пространство участками расширенное. Базальная мембрана гемакапилляров неравномерно утолщенная. Цитоплазма подоцитов отечная, отмечается утолщение цитоподий, некоторые из них удлинённые, истонченные. Просвет между цитоподиями расширен или слабо контурируется.

Исследование (светлое время – с 6 до 18 ч) основных функций почек в условиях 12-часового режима освещения при введении мелатонина (0,5 мг/кг) на фоне пропранолола (2,5 мг/кг), выявило повышение суточного уровня мочевого выделения в сравнении с животными, которым указначный индол не вводили. Однако, диурез был достоверно ниже показателей интактных животных. Акрофаза диуреза регистрировалась в 16.00 ч и в полночь. Амплитуда ритма снижалась относительно контроля, мезор составил $1,9 \pm 0,05$ мл/2 ч/100 г. Изменения диуреза связаны с ростом скорости клубочковой фильтрации. Этот показатель увеличился на 42% по сравнению с группой, получавшей только пропранолол, но был почти вдвое ниже величин интактных животных. Среднесуточный уровень составил $198,6 \pm 18,71$ мкл/мин/100 г, амплитуда ритма не превышала $28,1 \pm 2,73$ %.

Изменения клубочковой фильтрации сопровождались уменьшением относительной реабсорбции воды в группе интактных животных. Средний за сутки уровень составил $99,2 \pm 0,06$ %, амплитуда - $0,2 \pm 0,05$ %. Акрофазу регист-

рировали в 24.00 ч, а батифазу - в 16.00 ч, что совпадает с ритмом секреции эндогенного мелатонина.

Под влиянием мелатонина уменьшалась азотемия сравнительно с животными, которые получали только пропранолол. Высокий уровень концентрации креатинина в плазме регистрировали в 16.00 ч, самый низкий - в 24.00 ч, соответственно. Мезор ритма составлял $48,3 \pm 1,44$ мкмоль/л, амплитуда уменьшилась вдвое относительно контрольных хронограмм.

Экскреция ионов калия после введения мелатонина на фоне блокады β -адренорецепторов выросла на 13 % по сравнению с животными, получавшими только β -блокатор, но оставалась на 25% ниже показателей интактных животных. Акрофаза приходилась на 16.00 ч, батифазу регистрировали в 8.00 ч. Амплитуда ритма также сглаживалась.

Указанные условия эксперимента выявили снижение экскреции белка с мочой в течение всего периода наблюдения. Среднесуточный уровень экскреции составил $0,006 \pm 0,0001$ мг/2 ч/100 г, амплитуда - $12,1 \pm 3,52$ %.

Показатели ионорегулирующей функции почек характеризовались гипернатриемией, которая превышала контроль, однако меньше, чем в группе животных, получавших только пропранолол. Регистрировали рост концентрации ионов натрия в моче и его экскреции в течение суток по сравнению с предыдущей группой. Мезор ритма концентрации катиона в моче составил $1,1 \pm 0,04$ ммоль/л с амплитудой $9,4 \pm 2,99$ %.

Рост концентрации ионов натрия в плазме вызвал повышение его фильтрационного заряда, среднесуточный уровень составил $10,4 \pm 0,82$ мкмоль/мин/100 г, амплитуда ритма не превышала $24,1 \pm 2,13$ %. Отмечено соответствующие изменения абсолютной реабсорбции катиона. Акрофазу фиксировали в 24.00 ч, батифазу - в 08.00 ч.

Введение животным мелатонина на фоне действия пропранолола привело к росту проксимального транспорта ионов натрия на 33 % по сравнению с группой, которая не получала указанный индол. Произошли фазные изменения структуры ритма: высокий уровень регистрировали в 24.00 ч, низкий в 8.00 ч, что совпадает с ритмом секреции эндогенного мелатонина. Среднесуточный уровень достигал $1,2 \pm 0,11$ ммоль/2 ч/100 г, амплитуда ритма - $26,1 \pm 2,23$ %.

Дистальный транспорт ионов натрия после введения мелатонина увеличился на 15%, но оставался ниже показателя в интактных животных на 36 %. Акрофазу регистрировали в полдень, батифазу - в 8.00 час. Мезор ритма составил $99,4 \pm 2,94$ мкмоль/2 ч/100 г, амплитуда - $7,4 \pm 2,46$ %.

Натрий-калиевый коэффициент также претерпевал изменения: на 53 % ниже показателя в интактных животных, и на 33 % вырос относи-

тельно группы, получавшей только β -блокатор.

Нарушение механизма реабсорбции ионов натрия вызвало соответствующую перестройку кислоторегулирующей функции почек. Средний уровень рН за сутки составил $7,1 \pm 0,01$ ед, амплитуда - $0,5 \pm 0,16$ %. Показатель экскреции титрованных кислот на 57 % ниже, чем в интактных животных и на 54 % превосходил показатели у тех, которым вводили пропранолол без мелатонина. Среднесуточный уровень составлял $3,4 \pm 0,26$ мкмоль/2 ч/100 г, амплитуда ритма - $20,2 \pm 4,04$ %.

Экскреция аммиака существенно уменьшалась относительно хронограмм интактных животных, однако на 42 % превышала показатель тех, которые получали только пропранолол. При этом амплитуда ритма уменьшалась и составляла $28,6 \pm 4,39$ %.

Экскреция ионов водорода, которая была существенно подавлена пропранололом, выросла на 23% в группе, которая получала мелатонин. Мезор ритма данного показателя составил $1,6 \pm 0,04$ нмоль/2 ч/100 г, амплитуда - $6,5 \pm 2,23$ %.

Указанные условия эксперимента вызвали резкое снижение аммонийного коэффициента на протяжении всего периода наблюдения. Произошла смена фазной структуры ритма. Средний за сутки уровень составлял $9,0 \pm 0,63$ ед, амплитуда - $22,3 \pm 5,66$ %.

Под воздействием пропранолола возникали определенные электронномикроскопические изменения структуры шишковидной железы. Так, в дольчатых образованиях органа возросло число «темных» пинеалоцитов, а их гиалоплазма приобретала повышенную электронную плотность, что расценено, как угнетение секреторной активности пинеалоцитов. Такое предположение находит свое подтверждение в уменьшении площади ядер «темных» пинеалоцитов со свойственными инвагинациями кариолеммы. Ядерные поры слабо контурируются, в кариплазме преобладает гетерохроматин. Ядрышки гипертрофированные, уплотненные и резко осмофильные. В цитоплазме таких пинеалоцитов гиалоплазма осмиофильная, имеются поврежденные митохондрии с просветленным матриксом и деструкцией крист. Свойственно неравномерное утолщение канальцев гранулярного эндоплазматического ретикулума и цистерн комплекса Гольджи.

Это подтверждает выдвинутое ранее обоснование угнетающего влияния на продукцию мелатонина фармакологических средств, β -адреноблокаторов [4].

В наших исследованиях [1, 3] показано, что после пинеалэктомии развивался десинхронизм диуретической реакции и ионовывделительной функции почек, что проявлялось уменьшением амплитуды колебаний со смещением ритма мочевинообразования, увеличением калийуреза с ночного периода на дневной.

Удаление шишковидной железы сопровождалось выраженным калийурезом, умеренной гипокалиемией, а также компенсаторным ацидозом, что сопровождалось уменьшением экскреции свободных ионов водорода и ионов аммония. Введение пинеалэктомированным животным экзогенного мелатонина (3 г/кг массы тела) приводило к снижению гломерулярной фильтрации, интенсификации реабсорбции воды и реабсорбции ионов натрия, уменьшению экскреции ионов натрия с мочой. Предполагается, что мелатонин стимулирует секрецию вазопрессина и взаимодействует с вазопрессинергической системой в реализации осморегулирующих реакций [1].

Следует отметить, что введение животным мелатонина на фоне действия пропранолола при стандартном режиме освещения вызвало следующие изменения основных почечных параметров: повышение суточного уровня мочеотделения сравнительно с животными, которым указанный индол не вводили, скорость ультрафильтрации увеличилась на 42 %, уменьшалась азотемия сравнительно с группой животных, которая получала только пропранолол, снижалась экскреция белка с мочой в течение всего периода наблюдения, концентрация ионов натрия в моче и его экскреция увеличивалась, повышался проксимальный и дистальный транспорт ионов натрия, снижалась экскреция титрованных кислот на 57 % относительно интактных животных, снижался аммонийный коэффициент на протяжении всего периода наблюдения.

Полученные результаты свидетельствуют, что пропранолол изменяет не только функции почек, но и нарушает их циркадный ритм. Это вызвано как прямым нефротропным эффектом этого адrenoблокатора, о чем свидетельствует гистологические данные, так и опосредованным действием через эпифиз.

В шишковидной железе методом олигонуклеотидных проб выявлены α_1 - и β_1 -адrenoрецепторы между которыми существует взаимосвязь. Так, активация α_1 -адrenoрецепторов потенцирует стимулированное β_1 -адrenoрецепторами изменение и АМФ. Все β -адrenoрецепторы связанные с белком G_s -альфа, их активация стимулирует аденилатциклазу и увеличивает поступление Ca^{2+} в клетку [9, 10].

С другой стороны ответ α_1 -адrenoрецепторов на любой раздражитель исключительно зависит даже от минимальных количеств β_1 -адrenoрецепторов.

Взаимодействие между адrenoрецепторами лежит в основе большинства физиологических реакций. Не являясь исключением и биологические ритмы, индуцированные фотопериодом.

Шишковидная железа является центральным органом эндокринной системы, регулирующим циркадианные ритмы функций организма.

Вывод

Эффект пропранолола, как одного из адrenoблокаторов, обусловлен тем, что путем связывания адrenoрецепторов он их не активует, а тормозит взаимодействие с катехоламинами и предупреждает развитие клеточной реакции. Таковой эффект лежит в основе влияния адrenoблокаторов на все адrenoрецепторы или на отдельные их подтипы. Введение экзогенного мелатонина лишь частично нормализует явления десинхроноза.

Литература

1. Булык Р.Е. Участие пептидов шишковидной железы в обеспечении функции фотопериодической системы головного мозга и почек (обзор литературы и собственные исследования) // Р.Е. Булык, И.И. Заморский, В.П. Пишак // Буковинський медичний вісник – 2012 – Т.16, №3. – С.67-71.
2. Давыдова И.В. Подходы к дифференцированной терапии блокаторами β -адrenoрецепторов больных с сердечно-сосудистыми заболеваниями // И.В. Давыдова // Ліки України – 2013, №7 (173). – С. 29-36.
3. Кривчанська М.І. Хроноритми функцій нирок за умов блокади бета-адrenoрецепторів: автореф. дис. на здобуття наук. ступеня канд. мед. наук: спец. 14.03.03 «Нормальна фізіологія»/М.І. Кривчанська. – Вінниця, 2012. –19с.
4. Семак И.В. Физиологические и биохимические механизмы регуляции циркадианных ритмов // И.В. Семак, В.А. Кульчицкий. Тр. Белорусского госуниверситет. – 2007 – Т.2 ч.1. – С 17-37.
5. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) consensus group. ADQI 7: the clinical management of the Cardio-Renal syndromes: work group statements from the 7th ADQI consensus conference / A. Davenport, S.D. Anker, A. Mebazaa [et al.] // *Nephrol. Dial. Transplant.* - 2010. - Vol. 25. - P.2077-2089
6. Circadian disruption induced by light-at-night accelerates again and promotes tumorigenesis in rat // I.A. Vinogradova, V.N. Anisimov, A.V. Bukalev [et al.] // *Aging* - 2009 - Vol. 1, №10 - P. 855-865.
7. Comparison of renal function and cardiovascular risk following acute myocardial infarction in patients with and without diabetes mellitus / N.S. Anavekar, S.D. Solomon, J.J. McMurray [et al.] // *Amer. J. Cardiol.* - 2008. - Vol. 101. - P.925-929.
8. Duncan M.J. Localization of serotonin 5A receptors in discrete regions of the circadian timing system in the Syrian hamster / M.J. Duncan, J.B. Jefferson, M.S. Brownfield // *Brain Res.* - 2000 - Vol. 86. № 1-2. – P. 178-185.
9. Fujikawa T. A biphasic regulation of receptor mRNA expressions for growth hormone, glucocorticoid and mineralocorticoid in the rat dentate gyrus during acute stress / T. Fujikawa, H. Soya, H. Fukuoka // *Brain Res.* - 2000 - Vol. 87. №2 – P.186-119.
10. Jackiewicz E. Expression of mineralocorticoid receptors mRNA in the Crain, heart and Kidney of Spragne Damley rats with renovascular hypertension / E. Jackiewicz, E. Szczepanska-Sodowska, W. Maslinski // *Brain Res. Bull.* - 2005 - Vol. 65 №1 – P.23-29.
11. Pathogenesis of Cardio-renal Syndrome Type 1 in Acute Decompensated Heart Failure: Workgroup Statements from the Eleventh Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) / M. Haase, C. Müller, K. Damman [et al.] // *Contrib. Nephrol.* - 2013. – Vol. 182. - P.99-116.
12. Predictors of left ventricular dysfunction in patients with first acute anterior myocardial infarction undergoing primary angioplasty / A. Hamdan, R. Kornowski, A. Solodky, S. Fuchs // *Israel Med. Assoc. J.* - 2006. - №8. - P.532-525.
13. Prognostic significance of acute kidney injury after reperfused ST-elevation myocardial infarction: synergistic acceleration of renal dysfunction and left ventricular remodeling / A. Anzai, T. Anzai, K. Naito [et al.] // *J. Cardiol. Fail.* - 2010. - Vol. 16. -P.381-389.
14. Prognostic value of transient and sustained increase in in-hospital creatinine on outcomes of patients admitted with acute coronary syndrome / R. Latchamsetty, J.M. Fang, E. Kline-Rogers [et al.] // *Amer. J. of Cardiol.* -2007. -Vol. 99. - P.939-942.
15. Renal function at hospital admission and mortality due to acute kidney injury after myocardial infarction / R.G. Bruetto, F.B. Rodrigues, U.S.Torres [et al.] // *PLoS One.* - 2012. - Vol. 7,(4). - P. 3546-3549.
16. Renal impairment predicts long-term mortality risk after acute myocardial infarction / G.L. Smith, F.A. Masoudi, M.G. Shlipak [et al.] // *J. Amer. Society Nephrol.* - 2008. Vol. 19. - P. 141-150.
17. Renal insufficiency and anemia are independent risk factors for death among patients with acute myocardial infarction / R.D. Langston, R. Presley, W.D. Flanders, W.M.McClellan // *Kidney Int. Internal.* - 2003.-Vol. 64. - P.1398-1405.

Реферат

УЧАСТЬ ДЕЯКИХ АДРЕНОБЛОКАТОРОВ У ПОРУШЕННІ БІОРИТМІВ ФУНКЦІЇ НИРОК

Пішак В.П., Кривчанська М.І., Пішак О.В.

Ключові слова: пропранолол, мелатонін, біологічні ритми нирок.

Блокатори β -адренорецепторів широко використовуються в клінічній практиці для профілактики ускладнень і фармакотерапії серцево-судинних захворювань. Нами представлені експериментальні дослідження впливу пропранолола (2,5 мг/кг маси тіла) на показники і біологічні ритми функції нирок, їх світлооптичну і електронномікроскопічну структуру. Метою роботи було з'ясувати значення блокади β -адренорецепторів у регуляції хроноритмів функцій нирок, а також встановити роль екзогенного мелатоніну в механізмах корекції порушень циркадіанної організації ниркових функцій і відхилень морфологічного і функціонального стану шишкоподібної залози і нирок в умовах блокади β -адренорецепторів. Експерименти проведені на 125 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 160 ± 20 г. Цифровий матеріал обробляли статистично. Нирки і шишкоподібну залозу піддавали гістологічному і електронномікроскопічному дослідженню. Отримані результати свідчать, що пропранолол змінює не лише функції нирок, але і порушує їх циркадний ритм. Це викликано як прямим нефротропним ефектом цього адреноблокатора, про що свідчить гістологічні дані, так і опосередкованою дією через епіфіз. Уведення екзогенного мелатоніну (0,5 мг/кг маси тіла) лише частково нормалізує явища десинхронізу.

Summary

ROLE OF ADRENOCEPTOR ANTAGONISTS IN DISTURBANCES OF KIDNEY FUNCTIONING BIORHYTHMS

Pishak V.P., Kryvchanska M.I., Pishak O.V.

Key words: propranolol, melatonin, biological rhythms of kidneys.

β -adrenergic receptor antagonists are widely used in clinical practice for the prevention of complications and for pharmacotherapy of cardiovascular disease. We have presented experimental studies of the influence of propranolol (2.5 mg / kg body wt) on the parameters and biological rhythms of renal function, their light-optic and electron structure. The aim of the study was to ascertain the value of β -adrenoceptor blockage in the regulation of chronorhythms of kidney functioning and to establish the role of exogenous melatonin in the mechanisms involved into the correction of circadian rhythm in renal functioning and morphologic abnormalities and functional state of the pineal gland and kidney under β -adrenoceptor blockage. The study was carried out on 125 white non-linear mature male rats weighing 160 ± 20 g. Digital data obtained were processed statistically. Kidneys and the pineal gland were subjected to histological and electron microscope study. These results enable to suggest the propranolol does not alter renal function but also deteriorates their circadian rhythm. This is caused by direct effect of this adrenoceptor antagonist as evidenced by histological data, and indirectly through the action of the pineal gland. The introduction of exogenous melatonin (0.5 mg / kg) only partially normalizes the desynchronization phenomena.

УДК 616.831 – 008.9 – 092.9

Френкель Ю.Д.

РОЛЬ NO-СИНТАЗ У МЕХАНІЗМАХ ПОРУШЕНЬ БІОЕНЕРГЕТИЧНИХ ПРОЦЕСІВ У ТКАНИНІ ГОЛОВНОГО МОЗКУ ЗА УМОВ ХРОНІЧНОЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ГІПОМЕЛАТОНІНЕМІЇ

Миколаївський національний університет ім. В.О. Сухомлинського

У експерименті на 25 білих щурах досліджено роль функціонального стану NO-синтаз (NOS) у механізмах порушень вмісту та співвідношення аденіннуклеотидів у тканині головного мозку за умов хронічної експериментальної гіпомелатонінемії, яку відтворювали шляхом цілодобового освітлення тварин у дозі 1500 лк протягом 55 діб. Виявлено, що за цих умов функціонування нейрональної NOS обмежує розвиток біоенергетичної недостатності головного мозку. Основний внесок у зниженні концентрації макроергічних сполук та енергетичного потенціалу забезпечує індукційна NOS. Застосування L-аргініну обмежує за умов хронічної експериментальної гіпомелатонінемії зниження АТФ та енергетичного потенціалу в тканині великих півкуль головного мозку.

Ключові слова: гіпомелатонінемія, оксид азоту, NO-синтази, енергетичний метаболізм, аденіннуклеотиди, головний мозок.

Стаття є фрагментом планової НДР Миколаївського національного університету ім. В.О. Сухомлинського „Вплив мелатоніну на функції систем організму” (№ держреєстрації 0106U002994).

Велика кількість досліджень виявляє неоднозначну дію NO на біоенергетичні процеси. Показано, що NO викликає пригнічення у клітинах активності ферментів циклу трикарбонових кислот – аконітази (аконітат-гідратази), дихального ла-

нцюга мітохондрій – НАДН-убіхіноноксидоредуктази і сукцинат-убіхіноноксидо-редуктази, анаеробного гліколізу гліцеральдегід-3-фосфат-дегідрогенази [10,12,13].

У той же час в літературі наводяться дані про