

## РЕАКЦІЯ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ НА ДЕЯКІ АГОНІСТИ ТА АНТАГОНІСТИ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ У ПОСТНАТАЛЬНОМУ ОНТОГЕНЕЗІ (огляд літератури та власні дослідження)

*М.І. Кривчанська, <sup>1</sup>О.В. Пішак, <sup>2</sup>В.П. Пішак*

Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

<sup>1</sup>Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, м. Чернівці

<sup>2</sup>Національна академія педагогічних наук України, м. Київ

### **Ключові слова:**

шишкоподібна залоза, мелатонін, бета-адренорецептори, бета-адреноблокатори, пропранолол, онтогенез.

Клінічна та експериментальна патологія Т.17, №3 (65), Ч.2.-С.156-161.

DOI:10.24061/1727-4338.XVII.3.65.2018.175

E-mail: krivmar@i.ua

**Резюме.** Останнім часом зріс інтерес дослідників і лікарів до шишкоподібної (пінеальної) залози (ШЗ). Це зумовлено широким спектром біологічної активності її основного гормону - мелатоніну (МТ), який причетний до регуляції центральної і вегетативної нервової системи, ендокринних органів, добової ритмічної активності тощо. Разом з тим незаперечним залишається факт вікової залежності функціональної активності ШЗ, необхідності врахування молекулярно-клітинних механізмів при проведенні лікувальної тактики.

У ХХ столітті серед біологічно визнаних лікарських засобів переважали антагоністи (інгібітори) тих чи інших патологічних явищ. Проте, спираючись на основи функціональної медицини, очевидно, що у процесі лікування певні функціональні системи вимагають, навпаки, активації (В.Н. Титов, 2013).

В огляді наводяться відомості щодо морфологічних і функціональних змін ШЗ за уведення β-адреноблокаторів, зокрема, пропранололу, в різні вікові періоди. Повідомляється про реакцію пінеалоцитів на ізопротеренол, як агоніста адренорецепторів. Порушення швидкості клубочкової фільтрації, мікроальбумінурія та натрійурез характеризують явища ренальної дисфункції. У зв'язку з цим в огляді обговорюється питання ефективності і безпеки застосування β-адреноблокаторів із урахуванням вікової динаміки ШЗ, як одного із органів нейроімуноендокринної системи.

**Висновки.** Зниження з віком функціональної активності ШЗ супроводжується гальмуванням процесів оновлення в пінеалоцитах. Функціональні механізми клітинного старіння ШЗ необхідно враховувати при проведенні лікувальної тактики бета-адреноблокаторами.

### **Ключевые слова:**

шишковидная железа, мелатонин, бета-адренорецепторы, бета-адреноблокаторы, пропранолол, онтогенез.

Клиническая и экспериментальная патология Т.17, №3 (65), Ч.2.-С.156-161.

## РЕАКЦИЯ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА НЕКОТОРЫЕ АГОНИСТЫ И АНТАГОНИСТЫ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРОВ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ И СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ)

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

**Резюме.** В последнее время возрос интерес исследователей и врачей к шишковидной (пинеальной) железе (ШЗ). Это обусловлено широким спектром биологической активности ее основного гормона - мелатонина (МТ), который причастен к регуляции центральной и вегетативной нервной системы, эндокринных органов, суточной ритмической активности. Вместе с тем неоспоримым остается факт возрастной зависимости функциональной активности ШЗ, необходимости учета молекулярно-клеточных механизмов при проведении лечебной тактики.

В ХХ веке среди биологически признанных лекарственных средств преобладали антагонисты (ингибиторы) тех или иных патологических явлений. Однако, опираясь на основы функциональной медицины, очевидно, что в процессе лечения определенные функциональные системы требуют, наоборот, активации.

В обзоре приводятся сведения о морфологических и функциональных изменениях ШЗ при введении β-адреноблокаторов, в частности, пропранолола, в разные возрастные периоды. Сообщается о реакции пинеалоцитов на ізопротеренол, как агониста адренорецепторов. Нарушение скорости клубочковой фильтрации, микроальбуминурия и натрийурез характеризуют явления ренальной дисфункции. В связи с этим в обзоре обсуждается вопрос эффективности и безопасности применения β-адреноблокаторов с учетом возрастной динамики ШЗ, как одного из органов нейроимуноендокринной системы.

**Выводы.** Снижение с возрастом функциональной активности шишковидной железы сопровождается торможением процессов обновления в пинеалоцитах. Функциональные механизмы клеточного старения ШЗ необходимо учитывать при

## PINEAL GLAND' RESPONSE ON SOME AGONISTS AND ANTAGONISTS OF BETA-ADRENERGIC RECEPTORS IN THE POSTNATAL ONTOGENESIS

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

**Abstract.** Nowadays the interest of researchers and doctors to the pineal (PG) has increased. This fact is caused by a wide range of biological activity of its main hormone - melatonin (MT), which is involved in the regulation of the central and autonomic nervous system, endocrine organs, the daily rhythmic activity.

At the same time the fact of PG' functional activity dependence on age, the necessity of taking into account the molecular-cellular mechanisms in conducting the treatment strategy remains indisputable. The antagonists (inhibitors) of various pathological phenomena prevailed among biologically recognized medicinal agents in the XX century. However, basing on the foundations of the functional medicine it is clear that in the course of treatment the certain functional systems, on the contrary require, activation (V.N. Titov, 2013). The given review provides information about PG' morphological and functional changes at administration of  $\beta$ -blockers, including propranolol, at different age periods. The response of pinealocytes on the isoproterenol as the agonist of adrenergic receptors is described. The violation of glomerular filtration rate, microalbuminuria and natriuresis are the main characteristics of real dysfunction phenomena. Thereby, the review reveals the efficacy and safety of  $\beta$ -blockers regarding the PG' age dynamics as one of the organs of neuroimmune-endocrinology system.

**Conclusions.** Decrease with age of functional activity of the pineal gland is accompanied by inhibition of renewal processes in pinealocytes. Functional mechanisms of cell aging of the pineal gland should be taken into account when conducting the therapeutic tactic of beta-blockers.

**Key words:** pineal gland, melatonin, beta-adrenergic receptors, beta-adrenoblockers, propranolol, ontogenesis.

Clinical and experimental pathology. Vol.17, №3 (65), P.2- P.156-161.

**Вступ**

Функціональна активність центральних органів нейроімуноендокринної системи, зокрема ШЗ, має чітку вікову залежність і часові закономірності. Врахування цих змін необхідні при оцінюванні стану органів і систем та проведенні терапевтичних заходів.

З'ясовано, що генетичний поліморфізм  $\beta$ -адренорецепторів не відповідає за розвиток таких захворювань, як артеріальна гіпертензія, ішемічна хвороба серця, хронічна серцева недостатність, але може змінювати відповідь на застосування  $\beta_1$ -адреностимуляторів та  $\beta_1$ -адреноблокаторів.

Низкою експериментальних та клінічних досліджень доведено участь адренергічної та пептидергічної регуляції активності ключових ферментів синтезу, секреції і метаболізму МТ - основного гормону ШЗ [1, 2, 3].

Адренергічний контроль відбувається як на початкових, так і на прикінцевих етапах синтезу 5-метоксиіндолів [4].

У загальних рисах синтез МТ здійснюється в пінеалоцитах із амінокислоти триптофану за схемою: триптофан - 5-гідрокситриптофан - 5-гідрокситриптамін (серотонін) - N-ацетилсеротонін - мелатонін. Вважають, що у світлих пінеалоцитах відбувається трансформація триптофану в серотонін, а в темних - утворення мелатоніну з серотоніну, що надходить із світлих клітин ШЗ. Прикінцевий етап трансформації серотоніну в мелатонін каталізується ферментами арилалкіламін-N-ацетилтрансферазою (N-ацетилтрансфераза, (N-АТ) і гідроксиіндол-О-метилтрансферазою (ГІОМТ). Перший фермент забезпечує N-ацетилювання серотоніну до N-ацетилсеротоніну, а другий - перенесення метильної групи від S-аденозилметіоніну до гідроксильної групи [5, 6].

З'ясовано [7], що уведення тритижневим новонародженим щурам  $\beta$ -адренергічного агоніста ізопро-

ренолу спричиняло зростання в ШЗ кількості профілів синаптичних стрічок. Це органи пінеалоцитів, аферентних синапсів деяких сенсорних і нервових клітин. Такої морфологічної реакції не спостерігалось у групі тварин восьмижневого віку. Автори зазначають, що у процесі постнатального розвитку морфологічна відповідь ШЗ на ізопроterenол, очевидно, втрачається.

Розширити уявлення про біохімічні зміни в ШЗ дозволили досліди з культури тканин. Стимулювальний ефект ізопроterenолу на накопичення цАМФ і активність N-ацетилтрансферази в органній культурі ШЗ дорослих тварин суттєво переважав показники такої в шурів двотижневого віку [8]. При цьому дибутирил-цАМФ рівною мірою стимулював N-ацетилтрансферазу в експлантатах ШЗ шурів обох вікових груп. Уміст білка G2s у мембранах пінеалоцитів двотижневих шурів виявився нижчим, ніж у дорослих тварин, а вміст білків G1 і G1-2 у мембранах органа, навпаки, зменшувався з віком. Очевидно, що зниження чутливості N-ацетилтрансферази до ізопроterenолу в ШЗ новонароджених шурів зумовлено дефективністю передачі сигналу від адренорецепторів до аденілатциклази внаслідок дефіциту білків Gs. Принагідно зазначити, що мелатонінові рецептори перебувають у комплексі з G-білком, причому таким комплексам властива множинність форм (молекулярна маса комплексу становить 525 kD) [9].

Стимулює серотонін-N-ацетилтрансферазу та індукує накопичення МТ у ШЗ пептид PACAP-27 та його аналог PACAP-38. Щоправда, ізопроterenол виявляється сильнішим індуктором N-АТ, ніж вказані пептиди. Активізація  $\beta$ -адренорецепторів також посилює ефект пептидів. У ШЗ новонароджених шурів активність серотонін-N-ацетилтрансферази зростає під впливом PACAP і цей ефект посилюється за умов супутньої активації  $\beta_1$ -адренорецепторів [10].

Стосовно механізму дії  $\beta$ -адренорецептори/цАМФ виявлено, що додавання норадреналіну до органної культури ШЗ шура стимулює фосфорилування білка CREB шляхом зв'язування з цАМФ. Фосфорилування білка CREB у ШЗ може стимулюватися *in vivo* після ін'єкції ізопротеренолу [11]. При цьому ефект дії останнього залежить від тривалості фотоперіоду. Індукція синтезу МТ додаванням у середовище ізопротеренолу була максимальною в залазах, отриманих на початку світлової і темної фаз циркадіанного циклу [12]. Стимулювальний ефект різних енантіомерів ізопротеренолу зменшувався в наступній послідовності: (-)>(+)>(+) енантіомер. Отримані результати є свідченням того, що реакція  $\beta$ -адренергічних рецепторів ШЗ на ізопротеренол має стереоспецифічний характер і залежить від фази циркадіанного циклу.

$\beta_2$ -адренорецептори здатні експресуватися з іншими метаболічними рецепторами, зокрема, з канабіноїдними СВ1-рецепторами. За їх сумісної експресії у клітинах НЕК-293 відбувається гальмування трансдукції адренорецепторів, що супроводжується сповільненням фосфорилування кінази ERK під впливом адреноагоніста ізопротеренолу [13].

Іншого характеру мав вплив ізопротеренолу в первинній культурі пінеалоцитів на активність гідроксиіндол-О-метилтрансферази (ГІОМТ) - фермента, що каталізує останній, фінальний етап синтезу МТ у ШЗ. Додавання ізопротеренолу до органної культури пінеалоцитів впродовж короткого періоду інкубації (6 год) не впливало на активність ГІОМТ. На противагу цьому, тривале культивування (6 діб) супроводжувалося зниженням активності ГІОМТ, яке запобігалось хронічною стимуляцією клітин впродовж цього терміну ізопротеренолом [14].

Підвищення синтезу МТ вночі зумовлено посиленням утворення і вивільнення норадреналіну (НА) симпатичними нервовими закінченнями в ШЗ та високою циркадіанною чутливістю  $\beta$ -адренорецепторів на мембранах пінеалоцитів до норадреналіну в цей період доби [15].

Метаболізм у ШЗ регулюється переважно норадренергічними нейронами [16]. Так, стимуляція залози норадреналіном підвищує рівень утворення цАМФ і цГМФ за схожим механізмом - активацією  $\beta$ -адренорецепторів.

Проте цГМФ з'являється вперше через 2 тижні після появи цАМФ. Такий відстрочений характер відповіді - свідчення суттєвої різниці в часі процесів адренергічної регуляції реакцій з утворення цАМФ і цГМФ.

Е. Maronde et al. (1997), використовуючи імунохімічний та імуноцитохімічний методи аналізу, підтвердили, що найбільш сильний стимулятор синтезу МТ норадреналін активує фосфорилування фактора CREB у культурі пінеалоцитів і у клітинах органної культури ШЗ шура. Цей ефект опосередковується  $\beta$ -адренорецепторами на мембранах пінеалоцитів, що і стимулює утворення цАМФ. Принагідно зазначимо, що активація  $\beta_1$ -адренорецепторів не спричиняла такої дії і не потенціювала відповіді на  $\beta$ -адренергічну стимуляцію [17].

Інші чинники (вазоактивний кишковий пептид і

білок PACAP) також стимулювали фосфорилування CREB, але їх ефект був істотно нижчим і виявлявся в меншій кількості пінеалоцитів. При цьому загальне число молекул CREB в останніх не змінювалося ні під впливом вазоактивного кишкового пептиду, ні PACAP. Показано, що стимульоване фосфорилування CREB здійснюється цАМФ-залежною протеїнкіназою II типу. Виявлено кореляцію між стимульованим агоністами фосфорилуванням CREB та їх дією на синтез МТ.

В якості "біологічного годинника" для багатьох ритмів організму виступають супрахізматичні ядра (СХЯ) гіпоталамуса. Пошкодження цієї ділянки мозку порушує циркадіанну ритмічність рухової активності і питної поведінки, циклічність еструсу і циркадіанну періодичність концентрації кортикостероїдів у плазмі крові шурів. В основі зазначених змін лежить порушення зв'язків між гіпоталамусом і ШЗ [18, 19].

Так, вплив МТ *in vitro* (10-15-10-6 М; ZT 9,5-10,5) на циркадіанний пік нейронального розряду в зрізах СХЯ шура викликав залежний від концентрації сигнал (максимальний сигнал -  $3 \pm 0,3$  год при 10-9 М; мінімально ефективна концентрація - 10-13 М; EC 50=1,2 10-12 М [20].

Агоніст рецепторів МТ лузіндол (10-5М) блокував сигнал, викликаний МТ (10-9М). Стверджують, що вплив МТ на ритм СХЯ полягає в залежній від концентрації дії за посередництва високоафінного рецептора МТ - Mel1A.

Показано [21], що чутливість до МТ і експресія його рецепторів у циркадіанному "годиннику" СХЯ досить варіабельна і зазнає змін при старінні та тривалості світлової фази доби. З віком спостерігається зниження вмісту мРНК рецепторів МТ в СХЯ вдень, але не вночі, а уведення екзогенного МТ у рівній мірі зміщувало фазу циркадіанного ритму як у молодих, так і у старих тварин. Таким чином, зниження експресії рецепторів МТ у СХЯ при старінні не має суттєвого значення в індукованому МТ зрушенні фази циркадіанного ритму, і сама ця відповідь не залежить від віку тварин.

Ми вивчали участь блокади бета-адренорецепторів у регуляції хроноритмів та встановлювали відхилення морфологічного і функціонального стану ШЗ на тлі різної тривалості фотоперіоду [3, 22, 23].

Електронномікроскопічним дослідженням ШЗ після 7-денного уведення пропранололу (внутрішньоочеревинно щоденно в дозі 2,5 мг/кг маси тіла), спостерігали зростання числа темних пінеалоцитів із підвищенням електронної щільності гіалоплазми, що віддзеркалює пригнічення активності пінеалоцитів, а, відповідно, і секреції МТ [24, 25]. Таке припущення знаходить підтвердження зменшенням площі ядер із властивими інвагінаціями каріолеми, порушенням структури гранулярного ендоплазматичного ретикулуму і цистерн комплексу Гольджі. Уведення екзогенного мелатоніну тільки частково нормалізувало зазначені зміни [26].

Пропранолол здатний змінювати не тільки активність N-ацетилтрансферази чи вміст білків у мембранних пінеалоцитах, але і впливати на електрофізіологічні властивості клітин ШЗ. Так, у ШЗ переважають клітини з потенціалом спокою від 45 до 50 мВ. Вони от-

римали назву "клітини 1-го типу". При білатеральному видаленні верхніх шийних гангліїв, основного компонента іннервації ШЗ, послаблюється деполяризація клітин 1-го типу, а нерідко вона повністю зникає. Аналогічна реакція реєструється у тварин у присутності пропранололу [27].

У хворих на артеріальну гіпертензію, що приймають  $\beta$ -адреноблокатори, порушується цикл "сон-бадьорість" у вигляді загальної слабкості, підвищеної стомлюваності, депресивних порушень. Такий стан зумовлений не тільки порушенням утворення МТ, але і припиненням секреції гормону. Здебільшого такі явища спричинені прийомом ліпофільних (пропранолол), ніж гідрофільних (атенолол)  $\beta$ -адреноблокаторів [23, 28, 29].

У ШЗ секреторна активність пінеалоцитів під впливом пропранололу [24] проявляється зменшенням площі ядер "темних" клітин та інвагінаціями каріолеми. В ядерній оболонці слабо контуруються ядерні пори, в каріоплазмі наявні ділянки гетерохроматину, ядерця ущільнені і різко осміофільні, гіалоплазма осміофільна, наявні пошкоджені органели, мітохондрії з просвітленим матриксом та деструкцією крист. Характерно нерівномірне потовщення каналців гладенького ендоплазматичного ретикулулу і цистерн комплексу Гольджі. У клітинах мало гормональних гранул.

Субмікроскопічно каріоплазма ядер "світлих" пінеалоцитів вивонена еухроматином, проте ядерце - ущільнене, осміофільне, а в каріолемі спостерігається мало ядерних пор, в окремих ділянках збільшений перинуклеарний простір. У цитоплазмі містяться поодинокі дрібні осміофільні гранули. Мітохондрії округлі і зміненої форми, що містять осередково просвітлений матрикс і небагато крист. Такий субмікроскопічний стан пінеалоцитів свідчить про зниження їх функціональної активності.

Серією робіт на клітинному та молекулярному рівнях доведено, що секреція МТ здійснюється винятково за адренергічної регуляції [30], а концентрація  $\beta$ -адренергічних рецепторів у паренхімі ШЗ суттєво вища, ніж в інших структурах головного мозку.

Поступове зниження рівня МТ в організмі при старінні є наслідком згасання адренергічної іннервації та кількості  $\beta$ -адренергічних рецепторів на поверхні пінеалоцитів. При цьому зменшується як загальне число, так і метаболічна активність пінеалоцитів [31, 32]. Цьому явищу можна запобігти, коли перевести експериментальних тварин на дієту, збіднену щодо калорійності [33]. З віком втрачається здатність збільшувати число  $\beta$ -адренергічних рецепторів у відповідь на симпатичну денервацію [34, 35, 36].

Останнім часом доведена присутність нейропептидів у ШЗ ссавців. У більшості випадків нейропептиди локалізовані в симпатичних нервових волокнах, що іннервують ШЗ [37]. Пінеальні пептидні біорегулятори (цитомедина) здатні впливати на секрецію МТ ШЗ [38], а короткий олігопептид AEDG (епіталон) при взаємодії з блоками АТТТС спричиняє реактивацію теломеразного промотора в соматичних клітинах. При цьому ініціюється внутрішньоклітинний синтез теломери, елонгація теломер, підвищується проліферативний по-

тенціал тканин, що істотно впливає на тривалість життя [39].

Вважають [40], що епіфізарні пептиди беруть участь у збереженні гомеостатичної рівноваги в організмі шляхом стабілізації ритмічних процесів різного періоду.

### Висновки

Зниження з віком функціональної активності ШЗ супроводжується гальмуванням процесів оновлення в пінеалоцитах. Функціональні механізми клітинного старіння ШЗ необхідно враховувати при проведенні лікувальної тактики  $\beta$ -адреноблокаторами.

### Перспективи подальших досліджень

Подальші наші дослідження полягатимуть у вивченні ШЗ і  $\beta$ -адренорецепторів, як універсальних рецепторів, які присутні практично на всіх клітинах та їх метаболічні ефекти.

### Список літератури

1. Булик РС, Заморський ІІ, Пішак ВП. Участь пептидів шишкоподібної залози у забезпеченні функцій фотоперіодичної системи головного мозку та нирок (огляд літератури і власні дослідження). Буковинський медичний вісник. 2012;16(3 Ч 2): 67-71.
2. Давыдова ІВ. Бета-адреноблокатори: механізми действия, класифікація, показання і протипоказання к применению. Кардиология. 2009;4:70-8.
3. Кривчанська МІ. Хроноритми функцій нирок за умов блокади  $\beta$ -адренорецепторів (експериментальне дослідження) [дисертація]. Вінниця; 2012. 200 с.
4. Науменко ЕВ, Попова НК. Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы. Новосибирск: Наука; 1975. 218 с.
5. Schomerus C, Korf HW. Mechanisms regulating melatonin synthesis in the mammalian pineal organ. Ann NY Acad Sci. 2005; 1057:372-83. doi: 10.1196/annals.1356.028
6. Zhdanova I, Tucci V. Melatonin, circadian rhythms, and sleep. Curr Treat Options Neurol. 2003;5(3):225-9.
7. Vollrath L, Wullhorst T, Seidel A. The response isoproterenol of synaptic ribbon numbers in the rat pineal gland changes during postnatal development. Neurosci Lett. 1995; 189(3):187-9.
8. Harmouch A, Guerrero JM, Pozo D, Raffi-el-Idrissi M, Calvo JR, Reiter RJ, et al. Differential adrenergic regulation of rat pineal cyclic AMP production and N-acetyltransferase activity during postnatal development: involvement involvement of G alpha s and G alpha i1-2 proteins. J Endocrinol. 1997;155(2):305-12.
9. Barrett P, MacLean A, Morgan PJ. Evidence for multiple forms of melatonin receptor-G-protein, complex by solubilization and gel electrophoresis. J Neuroendocrinol. 1994;6(5):509-15.
10. Yuwiler A, Brammer GL, Bennett BL. Interaction between adrenergic and peptide stimulation in the rat pineal: Pituitary adenilate cyclase-activating peptide. J Neurochem. 1995;64(5): 2273-80.
11. Roseboom PH, Kein PC. Norepinephrine stimulation of pineal cyclic AMP response element-binding protein phosphorylation: Primary role of a  $\beta$ -adrenergic receptor/cyclic AMP mechanism. Mol Pharmacol. 1995;47(3):439-49.
12. Zhao ZY, San MM, Touitou Y. Study of control of the production of melatonin by perfusion of pineal bodies in rats. Pathol Biol (Paris). 1996;44(3):157-64.
13. Hudson BD, Hebert TE, Kelly ME. Physical and functional interaction between CB1 cannabinoid receptors and  $\beta_2$  - adrenoceptors. Br J Pharmacol. 2010 160(3) 627-42. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00681.x
14. Ribelayga Ch, Pevet P, Simoneaux V. Adrenergic and peptidergic regulations of hydroxyindole-O-methyltransferase activity in rat pineal gland. Brain Res. 1997;777(1-2):247-50. doi: 10.1016/S0006-8993(97)01231-6
15. Reiter RJ, Vaughan GM, Oaknin S, Troiani ME, Cozzi B, Li

- K. Norepinephrine or isoproterenol stimulation of pineal N-acetyltransferase activity and melatonin content in the Syrian hamster is restricted to the second half on the daily dark phase. *Neuroendocrinol.* 1987;45(4):249-56. doi: 10.1159/000124736
16. Weller JL, David C. The pineal adrenergic - cyclic GMP response develops two weeks after the adrenergic - cyclic AMP response. *Brain Res Dev Brain Res.* 1992;68(1):144-7.
17. Maronde E, Schomerus Ch, Stehle JH, Korf HW. Control of CREB phosphorylation and its role for induction of melatonin synthesis in rat pinealocytes. *Biol Chem.* 1997;89(8):505-11.
18. Арушанян ЭБ, Бейер ЭВ. Супрахиазматические ядра гипоталамуса и организация суточного периодизма. В: Комаров ФИ, Рапопорт СИ, редакторы. *Хронобиология и хрономедицина.* Москва: Триада-Х; 2000; с. 65-81.
19. Булик РС. Морфофункціональне обґрунтування механізмів циркадіанних ритмів у щурів [дисертація]. Чернівці; 2009. 425 с.
20. Starkey SJ, Walker MP, Beresford JM, Hagan RM. Modulation of the rat suprachiasmatic circadian clock by melatonin in vitro. *Neuro Report.* 1995;6(14):1947-51.
21. Benloucif S, Masana MI, Dubocovich ML. Responsiveness to melatonin and its receptor expression in the aging circadian clock of mice. *Amer J Physiol.* 1997;273(6):1855-80.
22. Пішак ВП, Кривчанська МІ, Пішак ОВ, Ломакіна ЮВ. Вплив анаприліну на гістоморфологію епіфіза та нирок за умов світлової депривації. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія.* 2011;10(4):51-3.
23. Пішак ВП, Кривчанська МІ, Давиденко ІС, Грицюк МІ, Проняєв ДВ. Гістоморфологічний стан епіфіза та нирок за умов стандартного режиму освітлення при поєднаній дії анаприліну та мелатоніну. *Патологія.* 2011;8(3):58-61.
24. Кривчанська МІ, Пішак ОВ. Ультрамiкроскопічні зміни пінеальної залози викликані блокадою бета-адренорецепторів. В: *Матеріали наук.-практ. конф. з міжнар. участю, присв. 85-річчю з дня заснування Студентського наукового товариства ОНМедУ Сучасні теоретичні та практичні аспекти клінічної медицини.* 2015 Кві 22-24; Одеса. Одеса; 2015, с. 64-5.
25. Ломакіна ЮВ, Пішак ВП, Булик РС, Кривчанська МІ. Ультрамiкроскопічні зміни пінеальної залози викликані стресом за умов світлової депривації. *Вісник Луганського національного університету імені Тараса Шевченка. Медико-біологічні науки.* 2011;18:115-21.
26. Кривчанська МІ, Пішак ОВ, Грицюк МІ. Морфологічні показники шишкоподібної залози при дії анаприліну і екзогенного мелатоніну за стандартного режиму освітлення. В: *Матеріали Міжнарод. науч.-практ. конф. Ускоренне старення: Механізми, діагностика, профілактика;* 2012 Окт 4-5; Київ. *Проблеми старення і довголіття.* 2012;21(3 Прил):28-9.
27. Parkington H, McCance I, Coleman HA. Electrophysiological evidence for a significant central input to the pineal in the guinea-pig. *Proc Austr Physiol Pharmacol Soc.* 1985;16(1):16.
28. Кривчанська МІ, Пішак ВП, Пішак ОВ, Грицюк МІ. Бета-адреноблокатори: класифікація, механізми впливу. *Медичні перспективи.* 2011;16(1):25-30.
29. Иванов СВ. Депрессия и сердечно-сосудистая патология. *Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина.* 2009;3:27-31.
30. Djeridane Y, Charbuy H, Touitou Y. Old rats are more sensitive to photoperiodic changes. A study on pineal melatonin. *Exp Gerontol.* 2005;40(5):403-8. doi: 10.1016/j.exger.2005.02.009
31. Touitou Y, Haus E. Alterations with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans. *Chronobiol Intern.* 2000;17(3):369-90.
32. Touitou Y. Rhythm modification of melatonin with aging. В: *Матеріали Міжнарод. симпозиума Геронтологіческие аспекты пептидной регуляции функций организма;* 1996 Ноя 25-27; Санкт-Петербург. Санкт-Петербург: Наука; 1996, с. 260-7.
33. Henden T, Stokkan KA, Reiter RJ, Nonaka KO, Lerchl A, Jones DJ. Age-associated reduction in pineal beta-adrenergic receptor density is prevented by life-long food restriction in rats. *Biol Signals.* 1992;1(1):34-9.
34. Пішак ВП, Кривчанская МИ, Пишак ОВ. Участие некоторых адреноблокаторов в нарушении биоритмов функции почек. *Актуальні проблеми сучасної медицини.* 2014;14(2):158-61.
35. Смулевич АБ, Сыркин АЛ. *Психокардиология.* Москва; 2005. 735 с.
36. Greenberg LH. Regulation of brain adrenergic receptors during aging. *Fed Proc.* 1986;45(1):55-9.
37. Moller M. Peptidergic cells in the mammalian pineal gland. Morphological indications for a paracrine regulation of the pinealocyte. *Biol Cell.* 1997;89(9):561-7.
38. Хавинсон ВХ, Малинин ВВ. Механизмы геропротекторного действия пептидов. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* 2002;133(1):4-10.
39. Нобелевский лауреат И.И. Мечников. В 2-х томах. Санкт-Петербург: Гуманистика; 2008. Т 1. Хавинсон ВХ. Развитие идей И.И. Мечникова в работах по пептидной регуляции старения; 592 с.

## References

1. Bulyk RYe, Zamorskii II, Pishak VP. Uchast' peptydiv shyshkopodobnoi zalozy u zabezpechenni funktsii fotoperiodychnoi systemy holovnoho mozku ta nyrok (ohliad literatury i vlasni doslidzhennia) [Participation of pineal gland peptides in providing the functions of the photoperiodic system of the brain and kidneys (review of literature and own researches)]. *Bukovinian Medical Herald.* 2012;16(3 Ch 2):67-71.
2. Davydova IV. Beta-adrenoblokatory: mekhanizmy deystviya, klassifikatsiya, pokazaniya i protivopokazaniya k primeneniyu [Beta-adrenoblockers: mechanisms of action, classification, indications and contraindications for use]. *Kardiologiya.* 2009;4:70-8.
3. Kryvchanska MI. Khronorytmy funktsii nyrok za umov blokady beta-adrenoretseptoriv (eksperymental'ne doslidzhennia) [Chronic functions of the kidneys under blockade of beta-adrenergic receptors (experimental study)] [dysertatsiia]. *Vynnytsia;* 2012. 200 p.
4. Naumenko EV, Popova NK. Serotonin i melatonin v regulatsii endokrinnoy systemy [Serotonin and melatonin in the regulation of the endocrine system]. *Novosibirsk: Nauka;* 1975. 218 p.
5. Schomerus C, Korf HW. Mechanisms regulating melatonin synthesis in the mammalian pineal organ. *Ann NY Acad Sci.* 2005; 1057:372-83. doi: 10.1196/annals.1356.028
6. Zhdanova I, Tucci V. Melatonin, circadian rhythms, and sleep. *Curr Treat Options Neurol.* 2003;5(3):225-9.
7. Vollrath L, Wullhorst T, Seidel A. The response isoproterenol of synaptic ribbon numbers in the rat pineal gland changes during postnatal development. *Neurosci Lett.* 1995;189(3):187-9.
8. Harmouch A, Guerrero JM, Pozo D, Raffii-el-Idrissi M, Calvo JR, Reiter RJ, et al. Differential adrenergic regulation of rat pineal cyclic AMP production and N-acetyltransferase activity during postnatal development: involvement of G alpha s and G alpha i1-2 proteins. *J Endocrinol.* 1997;155(2):305-12.
9. Barrett P, MacLean A, Morgan PJ. Evidence for multiple forms of melatonin receptor-G-protein, complex by solubilization and gel electrophoresis. *J Neuroendocrinol.* 1994;6(5):509-15.
10. Yuwiler A, Brammer GL, Bennett BL. Interaction between adrenergic and peptide stimulation in the rat pineal: Pituitary adenylate cyclase-activating peptide. *J Neurochem.* 1995;64(5):2273-80.
11. Roseboom PH, Kein PC. Norepinephrine stimulation of pineal cyclic AMP response element-binding protein phosphorylation: Primary role of a beta-adrenergic receptor/cyclic AMP mechanism. *Mol Pharmacol.* 1995;47(3):439-49.
12. Zhao ZY, San MM, Touitou Y. Study of control of the production of melatonin by perfusion of pineal bodies in rats. *Pathol Biol (Paris).* 1996;44(3):157-64.
13. Hudson BD, Hebert TE, Kelly ME. Physical and functional interaction between CB1 cannabinoid receptors and beta-2 adrenoceptors. *Br J Pharmacol.* 2010 160(3) 627-42. doi: 10.1111/j.1476-5381.2010.00681.x
14. Ribelayga Ch, Pevet P, Simoneaux V. Adrenergic and peptidergic regulations of hydroxyindole-O-methyltransferase activity in rat pineal gland. *Brain Res.* 1997;777(1-2):247-50. doi: 10.1016/S0006-8993(97)01231-6
15. Reiter RJ, Vaughan GM, Oaknin S, Troiani ME, Cozzi B, Li K. Norepinephrine or isoproterenol stimulation of pineal N-acetyltransferase activity and melatonin content in the Syrian hamster is restricted to the second half on the daily dark phase. *Neuroendocrinol.* 1987;45(4):249-56. doi: 10.1159/000124736

16. Weller JL, David C. The pineal adrenergic - cyclic GMP response develops two weeks after the adrenergic - cyclic AMP response. *Brain Res Dev Brain Res.* 1992;68(1):144-7.
17. Maronde E, Schomerus Ch, Stehle JH, Korf HW. Control of CREB phosphorylation and its role for induction of melatonin synthesis in rat pinealocytes. *Biol Chem.* 1997;89(8):505-11.
18. Arushanyan EB, Beyer EV. Suprachiasmaticke yadra gipotalamusa i organizatsiya sutochnogo periodizma [Suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus and the organization of diurnal periodicity]. V: Komarov FI, Rapoport SI, redaktory. *Khronobiologiya i khronomeditsina.* Moscow: Triada-Kh; 2000; p. 65-81.
19. Bulyk RYe. Morfofunktsional'ne obgruntuvannya mekhanizmiv tsyrkadiannykh rytmiv u schuriv [Morfofunctional justification of mechanisms of circadian rhythms in rats] [dysertatsiia]. Chernivtsi; 2009. 425 p.
20. Starkey SJ, Walker MP, Beresford JM, Hagan RM. Modulation of the rat suprachiasmatic circadian clock by melatonin in vitro. *Neuro Report.* 1995;6(14):1947-51.
21. Benloucif S, Masana MI, Dubocovich ML. Responsiveness to melatonin and its receptor expression in the aging circadian clock of mice. *Amer J Physiol.* 1997;273(6):1855-80.
22. Pishak VP, Kryvchanska MI, Pishak OV, Lomakina YuV. Vplyv anaprylinu na histomorfologiyu epifiza ta nyrok za umov svitlovoi deprivatsii [The influence of anaprylinum on histomorphology of epiphysis and kidneys under the conditions of light deprivation]. *Klinichna anatomii ta operatyvna khirurgiia.* 2011; 10(4):51-3.
23. Pishak VP, Kryvchanska MI, Davydenko IS, Grytsyuk MI, Pronyaev DV. Histomorfologichni stan epifiza ta nyrok za umov standartnoho rezhymu osvittlenia pry poiednani dii anaprylinu ta melatoninu [Histomorphologic condition of epiphysis and kidneys in conditions of standart lighting at combined action of anaprylinum and melatonin]. *Patolohiia.* 2011;8(3):58-61.
24. Kryvchanska MI, Pishak OV. Ul'tramikroskopichni zminy pineal'noi zalozy vyklykani blokadoiu beta-adrenoretseptoriv [Ultramicroscopic changes of the pineal gland are caused by blockade of beta-adrenergic receptors]. V: *Materialy nauk.-prakt. konf. z mizhnar. uchastiu, prysv. 85-richchii z dnia zasnuvannia Students'koho naukovooho tovarystva ONMedU Suchasni teoretychni ta praktychni aspekty klinichnoi medytsyny;* 2015 Kvi 22-24; Odesa; 2015, p. 64-5.
25. Lomakina YuV, Pishak VP, Bulyk RYe, Kryvchanska MI. Ul'tramikroskopichni zminy pineal'noi zalozy vyklykani stresom za umov svitlovoi deprivatsii [Ultramicroscopic changes in the pineal gland are caused by stress in conditions of light deprivation]. *Visnyk Luhans'koho natsional'noho universytetu imeni Tarasa Shevchenka. Medyko-biolohichni nauky.* 2011;18:115-21.
26. Kryvchanska MI, Pishak OV, Hrytsyuk MI. Morfolohichni pokaznyky shyshkopodibnoi zalozy pry dii anaprylinu i ekzo-hennoho melatoninu za standartnoho rezhymu osvittlenia [Morphological indices of the pineal gland under the action of anaprylin and exogenous melatonin in the standard mode of illumination]. V: *Materialy Mezhdunar. nauch.-prakt. konf. Uskorennoe starenie: Mekhanizmy, diagnostika, profilaktika;* 2012 Okt 4-5; Kiev. *Problemy starenia i dolgoletia.* 2012;21(3 Priil):28-9.
27. Parkington H, McCance I, Coleman HA. Electrophysiological evidence for a significant central input to the pineal in the guinea-pig. *Proc Austr Physiol Pharmacol Soc.* 1985;16(1):16.
28. Kryvchanska MI, Pishak VP, Pishak OV, Hrytsyuk MI. Beta-adrenoblokatory: klasyfikatsiia, mekhanizmy vplyvu [Beta-adrenoblockers: classification, mechanisms of impact]. *Medycini perspektivi.* 2011;16(1):25-30.
29. Ivanov SV. Depressiya i serdechno-sosudistaya patologiia [Depression and cardiovascular disease]. *Psikhiatriya i psikhofarmakoterapiia im. PB. Gannushkina.* 2009;3:27-31.
30. Djeridane Y, Charbuy H, Touitou Y. Old rats are more sensitive to photoperiodic changes. A study on pineal melatonin. *Exp Gerontol.* 2005;40(5):403-8. doi: 10.1016/j.exger.2005.02.009
31. Touitou Y, Haus E. Alterations with aging of the endocrine and neuroendocrine circadian system in humans. *Chronobiol Intern.* 2000;17(3):369-90.
32. Touitou Y. Rhythm modification of melatonin with aging. V: *Materialy Mezhdunar. simpoziuma Gerontologicheskie aspekty peptidnoy regulatsii funktsiy organizma;* 1996 Noya 25-27; Sankt-Peterburg. Sankt-Peterburg: Nauka; 1996, p. 260-7.
33. Henden T, Stokkan KA, Reiter RJ, Nonaka KO, Lerchl A, Jones DJ. Age-associated reduction in pineal beta-adrenergic receptor density is prevented by life-long food restriction in rats. *Biol Signals.* 1992;1(1):34-9.
34. Pishak VP, Kryvchanska MI, Pishak OV. Uchastie nekotorykh adrenoblokatorov v narushenii bioritmov funktsii pochek [Role of adrenoceptor antagonists in disturbances of kidney functioning biorhythms]. *Aktual'ni problemy suchasnoi medytsyny.* 2014;14(2):158-61.
35. Smulevich AB, Syrkin AL. *Psikhokardiologiya [Psychocardiology].* Moscow; 2005. 735 p.
36. Greenberg LH. Regulation of brain adrenergic receptors during aging. *Fed Proc.* 1986;45(1):55-9.
37. Moller M. Peptidergic cells in the mammalian pineal gland. Morphological indications for a paracrine regulation of the pinealocyte. *Biol Cell.* 1997;89(9):561-7.
38. Khavinson VKh, Malinin VV. Mekhanizmy geroprotektornogo deystviya peptidov [Mechanisms of geroprotective action of peptides]. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine.* 2002; 133(1):4-10.
39. Nobelevskiy laureat I.I. Mechnikov. V 2-kh tomakh. Sankt-Peterburg: Gumanistika; 2008. T. 1. Khavinson VKh. Development of ideas II. Mechnikov in works on peptide regulation of aging [ ]; 592 p.

#### Відомості про авторів:

Кривчанська М. І. - к. мед. н., доцент кафедри медичної біології і генетики, Вищий державний навчальний заклад України "Буковинський державний медичний університет", м. Чернівці

Пішак О. В. - д. мед. н., професор, кафедра безпеки життєдіяльності, Чернівецький національний університет імені Ю. Федьковича, м. Чернівці

Пішак В. П. - д. мед. н., професор, Національна академія педагогічних наук України, м. Київ

#### Сведения об авторах:

Кривчанская М. И. - кандидат медицинских наук, доцент кафедры медицинской биологии и генетики, Высшее государственное учебное заведение Украины "Буковинский государственный медицинский университет", г. Черновцы

Пишак О. В. - д. мед. н., профессор, кафедра безопасности жизнедеятельности, Черновицкий национальный университет имени Ю. Федьковича, г. Черновцы, Украина

Пишак В. П. - д. мед. н., профессор, Национальная академия педагогических наук Украины, г. Киев

#### Information about authors:

Kryvchanska M.I. - Holder of Doctorate Degree in Medicine, associate professor of the Department of medical biology and genetics, Higher State Educational Establishment of Ukraine "Bukovinian State Medical University", Chernivtsi

Pishak O.V. - Holder of Doctorate Degree in Medicine, Professor of the Department of Health and Safety, Chernivtsi Yuri Fed'kovych National University, Chernivtsi

Pishak V.P. - Holder of Post-doctoral Degree in Medicine, professor, National Academy of Pedagogical Sciences, Kyiv

Стаття надійшла до редакції 15.08.2018

Рецензент – проф. С.С.Ткачук

© М.І. Кривчанська, О.В. Пішак, В.П. Пішак, 2018