

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

ВДНЗ України «Буковинський
державний медичний університет»
Чернівці

Ключові слова: пропранолол,
нирки, мелатонін, шурі-самці.

Надійшла: 27.08.2016

Прийнята: 13.09.2016

УДК: 615.217.2.001.33:616.1-08

МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ЗМІНИ В НИРКАХ ВИКЛИКАНІ ПРОПРАНО- ЛОЛОМ: ЕФЕКТ МЕЛАТОНІНУ

Дане дослідження є фрагментом планової наукової-дослідної роботи «Участь структур головного мозку і ендокринних залоз у формуванні циркадіанних ритмів і часової організації фізіологічних функцій органів у ссавців» (номер державної реєстрації 0109 U003912).

Реферат. У статті проаналізовано значення блокади бета-адреноблокаторів у регуляції хроноритмів екскреторної та іонорегулювальної функції нирок. Визначено роль екзогенного мелатоніну в механізмах корекції порушень циркадіанної організації ренальних функцій та відхилень морфологічного стану нирок. Експерименти проведено на 35 щурах-самцях з дотриманням положень щодо роботи з використанням експериментальних тварин. Показано, що уведення мелатоніну на фоні дії пропранололу призводить до підвищення діурезу, зростання швидкості ультрафільтрації у клубочках на 42%, зменшення явищ азотемії, зростання екскреції іонів натрію, підвищення проксимального та дистального транспорту цього катіона.

Morphologia. – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 196-198.

© М.І.Кривчанська, М.О.Ризничук, В.П.Пішак, 2016

✉ pishakv@mail.ru

Kryvchanska M.I., Ryznychuk M.O., Pishak V.P. Morphological and functional changes in kidneys caused by propranolol: effects of melatonin.

ABSTRACT. Background. Beta-blockers, including propranolol, are widely used in clinical practice as effective heart medicines. By the spectrum of action, some of them are selectively blocking beta-blockers, which are located in the heart muscle, and called cardioselective (nebivolol, metoprolol, atenolol). Others (propranolol, oksyprenolol, pindolol), simultaneously affect β_1 - and β_2 -adrenergic receptors, referred to as non-selective. **Objective.** The aim of our study was to examine the value of blockade of beta-adrenergic receptors in the regulation of chronorhythms of excretory and ion-regulative renal functions. Determine the possible role of exogenous melatonin in mechanisms of correction of circadian renal function disorders and morphologic abnormalities of kidneys. **Methods.** Experiments conducted on 35 male rats. One group of rats was daily administered by intragastric propranolol at a dose of 2,5 mg/kg body weight at 19.00 for 7 days. Another group of rats received intraperitoneal exogenous melatonin (Sigma, USA) (0,5 mg/kg body weight) at standard daylight against previous administration of propranolol. **Results.** Our studies showed that exogenous melatonin is able to influence the basic parameters of renal function caused by propranolol. Obviously, these effects are realized by stimulating specific melatonin receptors located on the basolateral membrane of the initial divisions of proximal tubules, and to a lesser extent – in the glomeruli. Thus, administration of melatonin on the background of propranolol action increases the urine output, increases the speed of ultrafiltration in glomeruli at 42 %, reduces the effects of azotemia, increases the excretion of sodium, increases proximal and distal transport of this cation. **Conclusion.** The influence of melatonin in condition of propranolol action was characterized by pleiotropic effect.

Key words: propranolol, kidneys, melatonin, male rats.

Citation:

Kryvchanska MI, Ryznychuk MO, Pishak VP. [Morphological and functional changes in kidneys caused by propranolol: effects of melatonin]. *Morphologia*. 2016;10(3):196-8. Ukrainian.

Вступ

Бета-адреноблокатори, зокрема пропранолол, знайшли широке застосування в клінічній практиці, як дієві серцеві засоби. За спектром дії одні з них вибірково блокують бета-адреноблокатори, що локалізовані в серцевому м'язі і отримали назву кардіоселективні (небіволол, метопролол, атенолол). Інші (пропранолол, оксипренолол, піндолол) одночасно впливають

на β_1 - і β_2 -адренорецептори, їх називають неселективними [1].

Застосування бета-адреноблокаторів дозволяє збалансувати підвищене споживання енергії при тахікардії, супутній гіперсимпатикотонії, скорегувати патологічне ремоделювання серцево-судинної системи, сповільнити прогресування дисфункції міокарда внаслідок порушення функції бета-адреноблокаторів і зниження реакції на

катехоламіни з прогресуючим зменшенням скоротливої функції кардіоміоцитів [2; 3].

Метою нашого дослідження було вивчити вплив блокади бета-адреноблокаторами у регуляції хроноритмів екскреторної та іонорегуляторної функції нирок. Визначити можливу роль екзогенного мелатоніну в механізмах корекції порушень циркадіанної організації ренальних функцій та відхилень морфологічного стану нирок.

Матеріали та методи

Експерименти проведено на 35 щурах-самцях з дотриманням положень щодо роботи з використанням експериментальних тварин. Тварин поділяли на кілька дослідних груп. Перша – контрольна група, в якій інтактних тварин утримували при стандартних світлових умовах (12 год світло (С) – 12 год темрява (Т)). У другій дослідній групі вивчали основні ниркові параметри при введенні пропранололу при стандартних світлових умовах. Пропранолол вводили внутрішньошлунково щодня в дозі 2,5 мг/кг маси тіла о 19.00 год впродовж 7 діб. Третя група щурів отримувала внутрішньочеревно екзогенний мелатонін (Sigma, США) (0,5 мг / кг маси тіла) при (12С: 12Т) на тлі попереднього введення пропранололу.

При проведенні статистичних розрахунків використані вбудовані функції MS Excel. Обробовували середню арифметичну та її похибку.

Результати та їх обговорення

Під впливом пропранололу зазнавала змін морфологія деяких структур нирки. Зокрема, зростає відсоток епітеліоцитів проксимальних каналців з ознаками альтерації (переважно зерниста та гідропічна дистрофія, десквамація епітеліальних клітин) до $67 \pm 0,8\%$ на 02.00 та $64,0 \pm 0,7\%$ на 14.00, а також зростання відсотка клубочків з ознаками повнокрів'я – до $28,0 \pm 2,4\%$ на 02.00 та $24,0 \pm 2,1\%$ на 14.00. Мозкова речовина та сосочок нирки не зазнавали істотних морфологічних змін. Це стосувалося як паренхіматозного, так і стромального компонентів вказаних відділів нирки.

За стандартних умов дослідження (12 год світло:12 год темноти) пропранолол спричиняв зниження сечовиділення порівняно з контролем на 43%. Мінімальні значення діурезу реєструвалися о 8.00 та 16.00 год, акрофаза зміщувалася на 24.00 год, без суттєвих змін амплітуди ритму. Причиною зменшення діурезу стало зниження швидкості клубочкової фільтрації, мезор якої становив $139,9 \pm 24,69$ мкл/хв/100 г. Зниження рівня відносної реабсорбції води. Досліджуваний бета блокатор гальмував екскрецію іонів калію і спричиняв суттєве зростання середньодобового рівня виділення білка. Уведення твариною пропранололу гальмувало проксимальний транспорт іонів натрію. Мезор ритму становив $0,5 \pm 0,02$ мкмоль/2 год/100 г з амплітудою $16,2 \pm 4,29\%$.

Відповідно до зростання концентрації іонів натрію в плазмі крові, реєстрували зниження абсолютної реабсорбції катіона та зиження його фільтраційного заряду ($7,8 \pm 1,35$ мкмоль/хв/100 г). Батифазу ритму реєстрували о 8.00, акрофаза – опівночі.

Уведення мелатоніну на тлі дії пропранололу не нормалізувало стан уражених структур нирки, хоча виявлена тенденція до покращання їхньої морфології. Зокрема, відсоток епітеліоцитів з ознаками альтерації становив $58,0 \pm 0,7\%$ на 02.00 та $56,0 \pm 0,9\%$ на 14.00, а відсоток клубочків з явищами повнокрів'я – $22,0 \pm 2,8\%$ на 02.00 та $21,0 \pm 1,2\%$ на 14.00. При цьому альтерація епітелію виявлялася, в основному, дистрофією, а некроз та десквамація клітин реєструвалися зрідка.

Функціональні зміни характеризувалися підвищенням добового рівня сечовиділення, але не досягали контрольних величин. Подібні зміни середньодобового показника зумовлені зростанням швидкості клубочкової фільтрації, – середній за добу рівень становив $198,6 \pm 18,71$ мкл/хв/100 г, амплітуда ритму не перевищувала $28,1 \pm 2,73\%$. Ці зміни поєднувалися зі зменшенням відносної реабсорбції води.

Про зменшення явищ азотемії свідчить зниження екскреції білка з сечею упродовж усього періоду спостереження.

Уведення дослідним тваринам мелатоніну (0,5 мг/кг) на тлі дії пропранололу призвело до зростання проксимального транспорту іонів натрію на 33% щодо групи тварин, яка не отримувала мелатоніну. Підвищився на 15% і дистальний транспорт цього катіона.

Проведені дослідження засвідчують, що екзогенний мелатонін здатний впливати на показники основних ниркових функцій спричинених пропранололом. Очевидно, що такі ефекти реалізуються за стимулювання специфічних мелатонінових рецепторів розташованих на базолатеральній мембрані початкових відділів проксимальних каналців, і меншою мірою – в клубочках [4]. Реалізація ефектів мелатоніну в нирках відбувається шляхом зв'язування його мелатонінових рецепторів з Gi-білком [5].

Таким чином, введення мелатоніну на фоні дії пропранололу призводить до підвищення діурезу, зростання швидкості ультрафільтрації у клубочках на 42%, зменшення явищ азотемії, зростання екскреції іонів натрію, підвищення проксимального та дистального транспорту цього катіона.

Висновок

Вплив мелатоніну за умов дії пропранололу характеризується плейотропним ефектом.

Перспективи подальших розробок

У подальших дослідженнях планується проаналізувати кореляційні зв'язки між морфометричними показниками нирок при введенні пропранололу та введенні мелатоніну.

Літературні джерела
References

1. Radchenko AD [Beta-blockers in the treatment of hypertension: Pros and Cons]. *Arterialnaya gipertenziya*. 2012; 26(6): 91-117. Russian.
2. Davydova IV. Podhodyi k differentsirovanoi terapii blokatorami beta-adrenoretseptorov bolnyih s serdechno-sosudistyimi zabolevaniami [Approaches to the differentiated beta-adrenoceptor blockers treatment for patients with cardiovascular disease]. *Liky Ukrainy*. 2013; 173(7): 71-8. Ukrainian.
3. Pishak VP, Kryvchanska MI, Pishak OV, Hrytsyuk MI. [Beta-blockers: classification, mechanisms of action]. *Medical perspectives*. 2011;16(1):25-30. Ukrainian.
4. Abe M, Herzog ED, Yamazaki S, Straume M, Tei H, Sakaki Y, Menaker M, Block GD. Circadian rhythms in isolated brain regions. *JNeurosci*. 2002;22(1):350-6.
5. Semenov DYu, Tonoyan AG, Stepnov KA. [Clinical and experimental study of the possibility of determining the melatonin receptors in the human blood mononuclear cells]. *Klinicheskaya laboratornaya diagnostika*. 2009; 1: 39-41.

Кривчанская М.И., Ризничук М.А., Пишак В.П. Морфо-функциональные изменения в почках вызванные пропранололом: эффект мелатонина.

Резюме. В статье проанализировано значение блокады бета-адреноблокаторов в регуляции хроноритмов экскреторной и ионорегулирующей функции почек. Определена роль экзогенного мелатонина в механизмах коррекции циркадианных нарушений организации почечных функций и отклонений морфологического состояния почек. Эксперименты проведены на 35 крысах-самцах с соблюдением положений по работе с использованием экспериментальных животных. Показано, что введение мелатонина на фоне действия пропранолола приводит к повышению диуреза, росту скорости ультрафильтрации в клубочках на 42%, уменьшению явлений азотемии, росту экскреции ионов натрия, повышению проксимального и дистального транспорта этого катиона.

Ключевые слова: пропранолол, почки, мелатонин, крысы-самцы.