

ТЕСТИКУЛЯРНА АКТИВНІСТЬ МОЛОДИХ, ЗРІЛИХ І СТАРИХ ЩУРІВ ПІСЛЯ ВВЕДЕННЯ ПРАЗОЗИНУ ТА МЕЗАТОНУ ПРИ БЛОКАДІ Й АКТИВАЦІЇ КІССПЕПТИНЕРГІЧНОЇ СИСТЕМИ

М.Г. Матвієнко, А.С. Пустовалов, М.Е. Держинський
Київський національний університет імені Тараса Шевченка

Вступ

Гіпоталамус має багато адренергічних, норадренергічних і дофамінергічних волокон як гіпоталамічного, так і позагіпоталамічного походження. Більшість дослідників схиляються до думки, що адренергічна система головного мозку причетна до активації гіпоталамо-гіпофізарно-гонадного комплексу [1]. На користь цієї думки говорять такі факти, як зростання концентрації фолітропіна (ФСГ) та маси тестикул при введенні адреноміметика непрямої дії фенаміну; зростання концентрації ЛГ та ФСГ при введенні в третій шлуночок мозку адреноміметиків фенаміну, ізадрину та мезатону [2]; зниження вмісту лютропіну в плазмі крові при введенні норадренергічного нейротоксину DSP-4 [3]. Однак, з питань, що стосуються визначення конкретної ролі різних типів адренорецепторів у механізмах адренергічної регуляції репродуктивного комплексу, дані літератури дещо суперечливі. Показано зростання концентрації тестостерону в крові при активації α_1 -, α_2 - та β_1 -адренорецепторів; в той час, як активація β_2 -адренорецепторів не давала такого ефекту [4]. В інших роботах [5, 6] встановлено, що активуючий вплив катехоламінів на процеси дозрівання гіпоталамо-гіпофізарно-гонадної системи здійснюється через α_1 -адренорецептори, пригнічуючий - через α_2 -адренорецептори, а β -адренорецептори не відіграють суттєвої ролі в цьому процесі. Естрадіол пригнічує активність β -адренорецепторів і стимулює α_1 -адренорецептори в ділянках мозку, що регулюють репродуктивну функцію [7]. Гонадостимулюючий ефект альфа-адренергічної системи головного мозку загальноновизнаний [8, 9], але взаємодія механізмів кіссептинергічної та альфа-адренергічної активації гонад остаточно не вивчена. Також заслуговує уваги вивчення цих механізмів на тваринах різного віку: препубертатного, зрілого та старого.

Метою даної роботи було дослідження впливу кіссептина на активність тестикул щурів за умов активації та блокади альфа-адренорецепторів. Оцінювалися зміни діаметра тестикулярних каналців та площі поперечного перерізу ядер клітин Лейдіга, які є показниками функціональної активності репродуктивної системи в самців.

Матеріали та методи дослідження

Празозин є гіпотензивним альфа-адреноблокуючим препаратом [10], особливістю якого є вибірковий вплив на судинні постсинаптичні альфа-1-адренорецептори. Це відрізняє празозин від звичайних альфа-адреноблокаторів (таких, як фентоламін, та інші), які блокують одночасно альфа-1- і альфа-2-адренорецептори кровоносних судин. [11, 12]. Цю речовину застосовують при різних формах артеріальної гіпертензії [13]. Механізм судинорозширювального ефекту празозину в певній мірі пояснюється безпосередньою спазмолітичною дією, пов'язаною з інгібуючим впливом препарату на фосфодіестеразу [14, 15]. У зв'язку зі зменшенням навантаження на серце, празозин використовується також при лікуванні застійної серцевої недостатності та гіпертонічної хвороби [16]. В даному дослідженні вивчався ефект празозину на статеву систему самців щурів, причому як одного празозину, так і при стимуляції кіссептинергічної системи.

Мезатон (або фенілефрин) - синтетичний адреноміметичний препарат, антиконгестант (проти набряків). Він стимулює альфа-адренорецептори [17], мало впливаючи на бета-рецептори серця. Мезатону притаманна гіпертонічна дія та вазоконстрикційний (звуження артеріол) ефект. У порівнянні з норадреналіном і адреналіном, мезатон підвищує артеріальний тиск менш різко, але на більш тривалий час [18]. Мезатон не є катехоламіном, як адреналін і норадреналін (він містить лише одну гідроксильну групу в ароматичному ядрі) і мало піддається дії ферменту катехол-О-метилтрансферази, яка бере участь у біотрансформації катехоламінів. У зв'язку з цим мезатон вважається більш стійким і використовується як замітник адреналіна в розчинах анестетиків [19, 20]. У даній роботі вивчався вплив самого мезатона на активність тестикул щурів, а також при блокаді кіссептинергічної системи.

Кіссептин (або *метастин*) – продукт гена Kiss1, ендогенний ліганд G-протеїн-спряжених орфанових рецепторів, як OT7T175 (або AXOR12) і GPR54. Кіссептин і його рецептор GPR54 вважаються ключовими партнерами в нейрональному контролі народжува-

ності тварин і людей. Кіспептин виступає пептидом-нейромедіатором, який виділяється з аферентних нейронів на ГнРГ-нейрони, де він зв'язується і активує рецептори GPR-54, регулюючи вивільнення гонадоліберина (ГнРГ). ГнРГ, в свою чергу, модулює гіпоталамо-гіпофізарно-гонадуу вісь, що дозволяє мозку контролювати репродуктивні процеси. Регулювання кіспептин/GPR-54 сигналізації представляє можливість для репродуктивної терапії з підвищенням рівня секреції гонадоліберина і гонадотропінів [21, 22].

Кіспептин-234-трифлюороацетат є першим відомим антагоністом кіспептин-1/GPR-54 сигнальної системи [23]. Перші дослідження щодо здатності пептиду-234 перешкоджати стимуляцію активності ГнРГ-нейронів проводилися на мишах [21]. Було показано, що цей пептид блокує стимуляцію ГнРГ-нейронів, викликану кіспептином-10, причому в тих же концентраціях, в яких використовується кіспептин-10 для стимуляції ГнРГ-нейронів (100 нМ, 10 нМ і навіть 1 нМ). Такий ефект дає привід припустити, що антагоніст знижує секрецію гіпоталамічного ГнРГ і в природних умовах [24].

Експеримент проведений на самцях білих нелінійних щурів *Rattus norvegicus* віком 1, 3 та 24 місяці. Відповідно координатам атласу мозку щура в перебігу стереотаксичної операції досліджувався вплив інтрацеребрального введення кіспептину (метастин-(45-54)-амід, Sigma, США) на гонади, а також його комбінації з альфа-адреноблокатором празозином (празозин-ратіофарм, Меркле Гмбх, Німеччина). Також досліджувався вплив інтрацеребрального введення блокатора кіспептинових рецепторів (кіспептин-234-трифлюороацетат, Sigma, США), а також його комбінованого введення в комплексі з альфа-адреноміметиком мезатоном (ТОВ «Дослідний завод «ГНЦЛС», Україна). Контрольну групу склали щури, які отримували ін'єкції по 0,5 мл 0,9 % ізотонічного розчину хлориду натрія (АТЗТ по виробництву інсулінів "Індар", Україна) один раз на добу. Введення кіспептину здійснювалося протягом трьох діб до взяття матеріалу інтрацеребрально у лівий шлуночок мозку на стереотаксичному приладі за допомогою спеціально переобладнаного шприця у дозі 3 мкг/100 г ваги тіла один раз на добу. Блокатор кіспептинових рецепторів ін'єкувався протягом трьох діб до взяття матеріалу інтрацеребрально у лівий шлуночок мозку на стереотаксичному приладі за допомогою спеціально переобладнаного шприця у дозі 3 мкг/100 г ваги тіла один раз на добу. Празо-

зин вводили перорально протягом 10 діб до взяття матеріалу у дозі 100 мкг/100 г ваги тіла один раз на добу. Мезатон вводився парентерально протягом 10 діб до взяття матеріалу у дозі 100 мкг/100 г ваги тіла один раз на добу.

Експериментальний матеріал оброблявся за стандартною гістологічною методикою. На мікротомі LKB Ultratom ME III ТУР 888802 виготовлялися препарати гонад товщиною 5 мкм, які фарбували гематоксилином та еозином. На гістологічних препаратах за допомогою мікроскопа Olympus BX51 і системи аналізу зображень Olympus DP-Soft 3.2 вимірювали площу поперечного перерізу ядер клітин Лейдіга при збільшенні Х400 та діаметр тестикулярних каналців при збільшенні Х100. Отримані виміри аналізувалися за допомогою методів варіаційної статистики. Статистична вірогідність змін між морфометричними показниками контрольних та піддослідних груп щурів оцінювали за t-критерієм Стьюдента. Достовірною вважали різницю між контрольними та піддослідними серіями при $p < 0,05$. Статистична обробка даних здійснювалася за допомогою програмного забезпечення Sewws Statistica 7.0. for Windows.

Отримані результати та їх обговорення

1-місячні тварини. У щурів контрольної групи (ФР), яким вводили лише фізіологічний розчин, площа поперечного перерізу ядер клітин Лейдіга становить $10,33 \pm 0,09$ мкм², а діаметр тестикулярних каналців – $152,74 \pm 0,86$ мкм. Група щурів після введення мезатону (Мез) показали достовірне зростання показників площі поперечного перерізу ядер клітин Лейдіга ($12,98 \pm 0,11$ мкм²) і діаметра тестикулярних каналців ($166,30 \pm 0,07$ мкм), порівняно з контрольною групою ФР. Ці ж морфометричні показники достовірно зменшилися в тварин після введення блокатора кіспептинових рецепторів на фоні мезатона (Мез+Бл), в порівнянні з групою Мез. Площа поперечного перерізу ядер клітин Лейдіга в щурів групи Мез+Бл становить $8,83 \pm 0,08$ мкм², а діаметр тестикулярних каналців – $152,68 \pm 0,76$ мкм (табл. 1). Так, збільшення досліджуваних параметрів тестикул одномісячних щурів після введення мезатону в даному дослідженні відбулося в результаті стимуляції альфа-адренорецепторів та подальшої активації гонад. А зменшення площі поперечного перерізу ядер клітин Лейдіга і діаметра тестикулярних каналців у групі тварин, яким вводили антагоніст кіспептинових рецепторів на фоні мезатона, пояснюється інактивацією функції тестикул. Отже,

блокада кіспептинових рецепторів гальмувала прояв гонадостимулюючого ефекту мезатону, що також може свідчити на користь кіспептинопосередкованої дії альфа-адренергічної системи на гіпоталамо-гонадну вісь [25].

Вимірювані параметри тварин, яким вводили празозин (Пр), зазнали статистично достовірного зменшення, в порівнянні з показниками щурів контрольної групи. Так, площа поперечного перерізу ядер клітин Лейдїга в тварин групи Пр сягає $7,95 \pm 0,07$ мкм², а діаметр тестикулярних каналців – $140,43 \pm 0,68$ мкм. Після ін'єкцій кіспептину на фоні празозина (Пр+Кіс) достовірно збільшилася як площа поперечного перерізу ядер клітин Лейдїга ($11,89 \pm 0,08$ мкм²), так і діаметр тестикулярних каналців ($159,09 \pm 0,68$ мкм), порівняно з щурами групи Пр. (табл. 1). Достовірне зменшення морфометричних параметрів гонад у щурів, які отримали празозин, демонструє зниження функції тестикул у досліджуваних щурів. Таким чином, блокада альфа-адренергічної системи призводить до гальмування репродуктивної функції гонад піддослідних тварин. Активуючий ефект кіспептину проявився в зростанні площі поперечного перерізу ядер клітин Лейдїга і діаметра тестикулярних каналців, незважаючи на комбінований вплив празозина. З отриманих даних випливає, що активація гонад здійснюється за участі як альфа-адренергічної, так і кіспептинергічної системи одночасно. Блокада будь-якої з цих систем призводить до інактивації гонад [26].

Отже, у щурів одномісячного віку мезатон вплинув на збільшення морфометричних параметрів гонад, що вказує на активацію функції останніх. Введення блокатора кіспептинових рецепторів відміняло цей ефект. Введення празозину спричинило інактивацію тестикул щурів, на що вказувало зменшення досліджуваних морфометричних параметрів. Однак, активація гонад під дією кіспептину спостерігалася навіть при комбінованому впливі з празозином. Активація гонад здійснюється за участі як альфа-адренергічної, так і кіспептинергічної системи одночасно. Блокада будь-якої з цих систем призводить до інактивації гонад, проте вплив кіспептинергічної системи виявляється потужнішим.

З місяці. Площа перерізу ядер клітин Лейдїга контрольної групи тварин, яким вводили лише фізіологічний розчин (ФР) ($13,56 \pm 0,23$ мкм²). Діаметр тестикулярних каналців ФР ($199,89 \pm 2,05$ мкм). Щури після введення мезатону (Мез) зазнали достовірного збільшення за

показником площі перерізу ядер клітин Лейдїга ($15,93 \pm 0,24$ мкм²), на відміну від тварин групи ФР ($13,56 \pm 0,23$ мкм²). Такі ж зміни проявилися в діаметрі тестикулярних каналців у тварин групи Мез ($208,64 \pm 1,35$ мкм), порівняно з контрольною групою ФР ($199,89 \pm 2,05$ мкм). Отже, активація альфа-адренорецепторів у наших дослідженнях активувала гонади. У щурів, яким вводився блокатор рецепторів кіспептина на фоні мезатона (Мез+Бл), зафіксовано достовірне зниження перерізу ядер клітин Лейдїга ($12,1 \pm 0,21$ мкм²), порівняно з тваринами групи Мез ($15,93 \pm 0,24$ мкм²). Діаметр тестикулярних каналців аналогічно зменшився в групі Мез+Бл ($198,96 \pm 1,36$ мкм), на відміну від групи тварин, яким вводили тільки мезатон ($208,64 \pm 1,35$ мкм) (табл. 1). Отже, блокада кіспептинових рецепторів гальмувала прояв гонадостимулюючого ефекту мезатону, що також може свідчити на користь кіспептинопосередкованої дії альфа-адренергічної системи на гіпоталамо-гонадну вісь [27].

Площа перерізу ядер клітин Лейдїга достовірно зменшилася в групі щурів після введення празозину (Пр) ($11 \pm 0,2$ мкм²), порівняно з групою ФР ($13,56 \pm 0,23$ мкм²). Група Пр також продемонструвала зменшення показника діаметру тестикулярних каналців ($187,1 \pm 1,28$ мкм), на відміну від тварин групи ФР ($199,89 \pm 2,05$ мкм). Таким чином блокада альфа-адренергічної системи призводить до гальмування репродуктивної функції гонад піддослідних щурів. Тварини, яким вводився кіспептин разом з празозином (Пр+Кіс), зазнали достовірних змін за двома параметрами. Площа перерізу ядер клітин Лейдїга у щурів цієї групи достовірно зросла ($14,1 \pm 0,25$ мкм²), порівняно з групою Пр ($11 \pm 0,2$ мкм²). Аналогічним чином достовірно збільшився діаметр тестикулярних каналців у тварин групи Пр+Кіс ($197,32 \pm 1,46$ мкм), порівняно з щурами, яким вводили лише празозин ($187,1 \pm 1,28$ мкм) (табл. 1). Водночас блокада альфа-адренергічної системи практично знімає гонадоактивуючий ефект кіспептина, що може свідчити на користь залучення певних альфа-адренергічних нейронів у потенціювання гонадостимулюючого ефекту кіспептину. З отриманих даних випливає, що активація гонад здійснюється за участі як альфа-адренергічної, так і кіспептинергічної системи одночасно. Блокада будь-якої з цих систем призводить до гальмування активації гонад [28].

Загалом, введення блокатора рецепторів кіспептина відмінняє активацію гонад мезатонем. Введення празозину не блокує акти-

вацію гонад, спричинену кісспептином. Отримані дані свідчать про те, що активація гонад потребує активації як альфа-адренергічної, так і кісспептинергічної системи. Блокада будь-якої з цих систем призводить до гальмування активації гонад, так само, як і у одномісячних тварин, проте перевага кісспептинергічної системи в цьому випадку є менш виразною.

24 місяці. У старих щурів контрольної групи (ФР) площа перерізу ядер клітин Лейдіга складає $12,16 \pm 0,22$ мкм². Під дією мезатону (Мез) досліджувані показники гонад достовірно збільшилися. Площа перерізу ядер клітин Лейдіга щурів групи Мез становить $18,05 \pm 0,27$ мкм², порівняно з контрольною групою ($12,16 \pm 0,22$ мкм²). Діаметр тестикулярних каналців також достовірно зріс у тварин після введення мезатону ($272,13 \pm 2,58$ мкм), на відміну від показників контрольної групи ($215,15 \pm 1,55$ мкм). Відповідно мезатон чинить активуючу дію на гонади старих щурів. В експерименті на 3х-місячних щурах спостерігалися такі ж ефекти впливу мезатону [29]. Мезатон у поєднанні з блокатором (Мез+Бл) рецепторів кісспептина спричинив зміни в активності гонад щурів. Площа перерізу ядер клітин Лейдіга щурів групи Мез+Бл достовірно зменшилася ($11,39 \pm 0,17$ мкм²), на відміну від групи щурів, яким вводили один мезатон (Мез) ($18,05 \pm 0,27$ мкм²). Діаметр тестикулярних каналців також достовірно знизився у щурів групи Мез+Бл ($214,68 \pm 1,65$ мкм), порівняно з групою Мез ($272,13 \pm 2,58$ мкм) (табл. 1). Дані результати показують, що блокатор рецепторів кісспептину здатен нівелювати активуючий вплив мезатону на функціональну активність гонад, знижуючи досліджувані показники майже до контрольного рівня. Це збігається з результатами досліджень на одномісячних щурах [30].

Тестикули щурів, які отримували празозин (Пр), не проявили жодних достовірних змін за досліджуваними параметрами. Так, площа перерізу ядер клітин Лейдіга тварин групи Пр становить $12,58 \pm 0,19$ мкм², що незначно відрізняється від контрольних показників ($12,16 \pm 0,22$ мкм²). Діаметр тестикулярних каналців у групі Пр $216,09 \pm 1,96$ мкм також достовірно не відрізняється від показників контрольної групи ($215,15 \pm 1,55$ мкм). Введення празозину не здійснило жодного впливу на показники функціональної активності гонад старих щурів. Це значно відрізняється від результатів, отриманих на одномісячних щурах [3]. Празозин у поєднанні з кісспептином (Пр+Кіс) також не спричинив суттєвих змін активності гонад.

Площа поперечного перерізу ядер клітин Лейдіга та діаметр тестикулярних каналців щурів різного віку

Група		Контроль	Мезатон	Мезатон+ блокатор	Празозин	Празозин+ кісспептин
Вік тварин і параметр						
1 місяць	Площа перерізу ядер клітин Лейдіга, мкм ² , М±m	10,33±0,09	12,98±0,11*	8,83± 0,08^	7,95± 0,07*	11,89±0,08#
	Діаметр тестикулярних каналців, мкм, М±m	152,74±0,86	166,30±0,7*	152,68±0,76^	140,43± 0,68*	159,09±0,68#
3 місяці	Площа перерізу ядер клітин Лейдіга, мкм ² , М±m	13,56±0,23	15,93±0,24*	12,10±0,21^	11,00±0,20*	14,10±0,25#
	Діаметр тестикулярних каналців, мкм, М±m	199,89± 2,05	208,64± 1,35*	198,96±1,36^	187,1±1,28*	197,32±1,46#
24 місяці	Площа перерізу ядер клітин Лейдіга, мкм ² , М±m	12,16± 0,22	18,05±0,27*	11,39±0,17^	12,58±0,19	12,75±0,22
	Діаметр тестикулярних каналців, мкм, М±m	215,15± 1,55	272,13± 2,58*	214,68±1,65^	216,09±1,96	215,71±2,10

Примітки: - $p < 0,05$, порівняно з контрольною групою; # - $p < 0,05$, порівняно з відповідною групою без кісспептина; ^ - $p < 0,05$, порівняно з відповідною групою без блокатора.

Площа перерізу ядер клітин Лейдига тварин групи Пр+Кіс $12,75 \pm 0,22$ мкм² достовірно не відрізняється від показників групи Пр ($12,58 \pm 0,19$ мкм²). При фіксації діаметра тестикулярних каналців у групі Пр+Кіс $215,71 \pm 2,10$ мкм також не спостережено достовірних змін, порівняно з групою Пр ($216,09 \pm 1,96$) (табл. 1). Комбіноване введення празозину з кіспептином не дозволило зафіксувати змін у досліджуваних параметрах тестикул, які б характеризували стан репродуктивної активності щурів.

Таким чином, у 24-місячних тварин альфа-адренергічна система знаходиться в неактивному стані (на що вказує слабке вираження ефектів введення празозина), але може зазнати потужної активації при введенні мезатону. Однак на тлі заблокованої альфа-адренергічної системи активуючий вплив кіспептина, притаманний для більш молодого віку, виявляється слабко.

Висновки

На основі проаналізованих результатів можна заключити, що в тварин 1- та 3-місячного віку стимуляція альфа-адренергічної системи мезатоном активує, а блокада цієї системи празозином гальмує функцію гонад. Водночас при комбінованому введенні з кіспептином та його антагоністом вплив кіспептинергічної системи на гонади виявляється більш потужним, ніж вплив альфа-адренергічної системи. Більш виразно перевага гонадостимулюючих ефектів кіспептинергічної системи проявляється у одномісячних тварин. Натомість, у старих тварин подібна перевага не спостерігається. Кіспептин не здатен суттєво активувати гонади при блокаді альфа-адренорецепторів празозином. Водночас введення празозина не спричиняє пригнічення гонад, що, можливо, пояснюється низьким вихідним рівнем активності альфа-адренергічної системи у старих тварин. Водночас блокада кіспептинових рецепторів скасовує потужний гонадостимулюючий ефект мезатона в старих тварин.

Література

1. Стимулюючий ефект катехоламінів та нонапептидів на функцію статевої та щитовидної залоз / М.Е. Держинський, Л.М. Пазюк, В.М. Гордієнко [та ін.] // Доповіді НАН України. – 1997. – № 3. – С. 161–164.
2. Новиков Б.Г. Значение адренергических структур центральной нервной системы в регуляции гипоталамусом гонадотропной функции у птиц / Б.Г. Новиков, Л.М. Руднева // Физиологический журнал. – 1981. – Т. XXVII, № 1. – С. 108–111.

3. Balthazart J.F. Effects of the noradrenergic neurotoxin DSP-4 on luteinizing hormone levels, catecholamine concentration, α_2 -adrenergic receptor binding, and aromatase activity in the brain of the Japanese quail / J.F. Balthazart, G. Ball // Brain Research. – 1989. – Vol. 492, № 1–2. – P. 163–175.

4. Серова Л.И. Роль отдельных подтипов адрено- и дофаминовых рецепторов головного мозга в регуляции функции гипоталамо-гипофизарно-семенникового комплекса / Л.И. Серова, Е.В. Науменко // Физиологический журнал. – 1995. – № 1. – С. 19–23.

5. Держинський М.Е. Значення катехоламінергічних систем мозку в регуляції функції статевої залози / М.Е. Держинський, Н.О. Бузинська // Вісник Київського університету (Проблеми регуляції фізіологічних функцій). – 1995. – С. 83.

6. Співвідношення катехоламінергічних, серотонінергічних та пептидергічних систем головного мозку у регуляції репродуктивного комплексу птахів в постнатальному онтогенезі / М.Е. Держинський, Н.О. Бузинська, В.М. Гордієнко, О.М. Птиця // Вісник проблем сучасної медицини. – 1996. – № 6. – С. 23–35.

7. Etgen A.M. Mediation of norepinephrine-stimulated cyclic AMP accumulation by adrenergic receptors in hypothalamic and preoptic area slices: effects of estradiol / A.M. Etgen, N. Petitti // Journal of Neurochemistry. – 1987. – Vol. 49, № 6. – P. 1732–1739.

8. Moger W.H. Beta-adrenergic agonist induced androgen production during primary culture of mouse Leydig cells / W.H. Moger, P.R. Murphy // Arch. Androl. – 1983. – Vol. 1, № 10. – P. 135–142.

9. Mayerhofer A. Catecholamines stimulate testicular steroidogenesis in vitro in the Siberian hamster, *Phodopus sungorus* / A. Mayerhofer, A. Bartke, T. Began // Biology of reproduction. – 1993. – Vol. 48, № 4. – P. 883–888.

10. Держинський М.Е. Вплив блокади та стимуляції дофамінових рецепторів на функціональну активність гіпоталамо-гонадного комплексу птахів (морфометричне та електрофізіологічне дослідження) / М.Е. Держинський, І.М. Вареник, Р.О. Барчук // Науковий вісник Національного аграрного університету. – 2000. – Вип. 24. – С. 32–36.

11. Functional analysis of a novel antagonistic antibody against the short epitope of the α_1A -adrenergic receptor / F. Chen, X. Chen [et al.] // Cardiovasc. Res. – 2012. – Vol. 2, № 93. – P. 280–290.

12. Revelation on the potency of $\alpha(1)$ -blockers - parallel blockade of angiotensin II receptor: A new finding / M.R. Yadav, H.P. Gandhi, P.P. Naik, R. Giridhar // Pharm. Biol. – 2012. – Vol. 4, № 50. – P. 439–442.

13. Meyers R.S. Pharmacotherapy review of chronic pediatric hypertension / R.S. Meyers, A. Siu // Clin. Ther. – 2011. – Vol. 10, № 33. – P. 1331–1356.

14. Sattin A. Rapid modulation of TRH and TRH-like peptide release in rat brain and peripheral tissues by prazosin / A. Sattin, A.E. Pekary, J. Blood // *Peptides*. – 2011. – Vol. 8, № 32. – P. 1666-1676.

15. Anti-angiogenic effects and mechanism of prazosin / C.H. Liao, J.H. Guh, S.C. Chueh, H.J. Yu // *Prostate*. – 2011. – Vol. 3, № 71. – P. 976-984.

16. Camm A.J. The ESC textbook of cardiovascular medicine / A.J. Camm, T.F. Luscher, P.Serruys. – Wiley-Blackwell, 2006. – 1136 с.

17. Участь адрено- та серотонінергічних систем головного мозку в регуляції репродуктивної системи самців птахів в ранньому постнатальному онтогенезі / М.Е. Держинський, О.М. Птиця, К.Ю. Воронін [та ін.] // *Фізіологічний журнал*. – 1998. – Т.44, № 3 [Матеріали XV з'їзду Українського фізіологічного товариства]. – С. 208.

18. Crassous P.A. Acute dilation to alpha(2)-adrenoceptor antagonists uncovers dual constriction and dilation mediated by arterial alpha(2)-adrenoceptors / P.A. Crassous, S. Flavahan, N.A. Flavahan // *Br. J. Pharmacol.* – 2009. – Vol. 5, № 158. – P. 1344-1355.

19. Hatton R.C. Efficacy and Safety of oral phenylephrine: a systematic review and meta-analysis / R.C. Hatton // *Annals of Pharmacotherapy*. – 2007. – Vol. 3, № 41. – P. 381-390.

20. Heldeles L. Oral phenylephrine: An ineffective replacement for pseudoephedrine? / L. Heldeles, R. Hatton // *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. – 2006. – Vol. 1, № 118. – P. 279-280.

21. Discovery of potent kisspeptin antagonists delineate physiological mechanisms of gonadotropin regulation / A.K. Roseweir, A.S. Kauffman [et al.] // *J. Neurosci.* – 2009. – Vol. 12, № 29. – P. 3920-3929.

22. Dungan H.M. Minireview: kisspeptin neurons as central processors in the regulation of gonadotropin-releasing hormone secretion / H.M. Dungan, D.K. Clifton, R.A. Steiner // *Endocrinology*. – 2006. – Vol. 3, № 147. – P. 1154-1158.

23. Zhang X.B. Kisspeptin Inhibits High-Voltage Activated Ca Channels in GnRH Neurons via Multiple Ca(2+) Influx and Release Pathways / X.B. Zhang, D.J. Spergel // *Neuroendocrinology*. – 2012. – Vol. 1, № 96. – P. 68-80.

24. A role for kisspeptins in the regulation of gonadotropin secretion in the mouse / M.L. Gottsch, M.J. Cunningham [et al.] // *Endocrinology*. – 2004. – Vol. 145, № 9. – P. 4073-4077.

25. Зміни функціональної активності тестикул нестатевозрілих щурів при ін'єкціях кіссептина на тлі блокади та активації альфа-адренорецепторів і при введенні мелатоніна / А.С. Пустовалов, М.Г. Матвієнко, Н.О. Бузинська, М.Е. Держинський // *Матеріали X Міжрегіональної наукової конференції «Актуальні питання біології та медицини»*. – Луганськ, 2012. – С. 63-64.

26. Матвієнко М.Г. Морфофункціональні зміни в тестикулах щурів після ін'єкцій кіссептина на фоні блокади та активації альфа-адренорецепто-

рів і при введенні мелатоніна / М.Г. Матвієнко, А.С. Пустовалов, М.Е. Держинський // *Матеріали VI конгресу патофізіологів України «Від експериментальних досліджень до клінічної патофізіології»*. – 2012. – С. 357.

27. Изменение активности репродуктивной системы крыс при активации альфа-адренергических рецепторов и при введении антагониста рецепторов коссептина / А.С. Пустовалов, М.Г. Матвиенко, Н.А. Бузинская, Н.Э. Держинский // *Актуальные проблемы химии и биологии : сборник тезисов Всероссийской молодежной конференции «Актуальные проблемы химии и биологии»*. – 2012. – С. 79.

28. Kisspeptin influence on rat testes after administration of prazosin, meztaton and melatonin / M.G. Matvienko, A.S. Pustovalov, N.O. Buzynska, M.E.Dzerzhinsky // *II Scientific Conference of Young Physiologists "Physiology: from Molecules to the Body"*. – 2012. – P. 57.

29. Kisspeptin influence on rat testes after administration of melatonin, prazosin, meztaton / M. Dzerzhinsky, M. Matvienko, A. Pustovalov, N. Buzynska // *Programme and abstract book of the 26th Conference of European Comparative Endocrinologists CECE 2012*. – 2012. – P. 106.

30. Изменение активности тестикул неполовозрелых крыс при введении коссептина на фоне блокады и активации альфа-адренорецепторов и после инъекций мелатонином / М.Г. Матвиенко, А.С. Пустовалов, Н.А. Бузинская, Н.Э. Держинский // *Сборник тезисов 16-ой Международной Пуцинской школы-конференции молодых ученых «Биология – наука XXI века»*. – 2012. – С. 429-430.

Резюме

Матвієнко М.Г., Пустовалов А.С., Держинський М.Е. Тестикулярна активність молодих, зрілих і старих щурів після введення празозину та мезатону при блокаді й активації кіссептинергічної системи.

Досліджено, що в щурів віком 1 і 3 місяці стимуляція альфа-адренергічної системи мезатоном активує функцію гонад, а блокада цієї системи празозином відповідно гальмує тестикулярну активність. При комбінованому введенні кіссептина та його антагоніста вплив кіссептинергічної системи на гонади молодих і зрілих тварин потужніший, ніж вплив альфа-адренергічної системи. У старих щурів подібного ефекту не спостерігається. Водночас введення празозина не пригнічує активності гонад, а блокада рецепторів кіссептина скасовує сильний гонадостимулюючий ефект мезатона в старих тварин.

Ключові слова: кіссептин, антагоніст кіссептина, мезатон, празозин, альфа-адренорецептори.

Резюме

Матвиенко М.Г., Пустовалов А.С., Держинский Н.Э. Тестикулярная активность молодых, зрелых и старых крыс после введения празозина и мезатона при блокаде и активации коссептинергической системы.

Исследовано, что у крыс в возрасте 1 и 3 месяца стимуляция альфа-адренергической системы мезатоном активирует функцию гонад, а блокада этой системы соответственно тормозит тестикулярную активность. При комбинированном введении кисспептина и его антагониста влияние кисспептинергической системы на гонады молодых и зрелых животных сильнее, чем влияние альфа-адренергической системы. У старых крыс подобного эффекта не наблюдается. В то же время введение празозина не подавляет активности гонад, а блокада рецепторов кисспептина отменяет сильный гонадостимулирующий эффект мезатона у старых животных.

Ключевые слова: кисспептин, антагонист кисспептина, мезатон, празозин, альфа-адренорецепторы.

Summary

Matvienko M.G., Pustovalov A.S., Dzerzhinsky M.E. *Testicular activity of young, mature and old rats after administration of prazosin and mezaton during blockade and activation of kisspeptinergic system.*

The stimulation of alpha-adrenergic system of 1- and 3- months old rats by mezaton was investigated to activate the gonadal function, and the blockade of this system respectively inhibits the testicular activity. The influence of kisspeptinergic system on gonads of young and mature animals is stronger during combined administration of kisspeptin and its antagonist than the influence of alpha-adrenergic system. The similar effect isn't observed in old rats. Simultaneously the introduction of prazosin doesn't inhibit the gonadal activity, and the blockade of kisspeptin receptors abolishes the powerful gonadal stimulating effect of mezaton in old animals.

Key words: kisspeptin, kisspeptin antagonist, mezaton, prazosin, alpha-adrenergic receptors.

Рецензент: д.біол.н., проф. Б.П. Романюк

УДК 591.441 «465.01»:57043

МОРФО-ФУНКЦІОНАЛЬНІ ОСОБЛИВОСТІ БУДОВИ СЕЛЕЗІНКИ ЩУРІВ, ЩО ПЕРЕБУВАЛИ В УМОВАХ ХРОНІЧНОЇ ГІПЕРТЕРМІЇ В ПОЄДНАННІ З ФАРМАКОКОРРЕКЦІЄЮ ІМУНОМОДУЛЯТОРОМ ІНОЗИНОМ

В.В. Овчаренко

ДЗ «Луганський державний медичний університет»

Вступ

Вважаючи на те, що висока температура навколишнього середовища є несприятливим чинником, що часто впливає на організм людини в природних умовах, на виробництві та призводить до порушення морфо-функціонального стану різних систем і органів, вельми цікаво було б дослідити шляхи можливої фармакоморекції шляхом прийому різноманітних препаратів, що покращують компенсаторні можливості організму, серед яких значне місце посідають імуномодулятори. Серед синтетичних імуномодуляторів з індуктивним механізмом дії особливе місце займає попередник АТФ, нуклеозид пурину – інозин. Він виявляє антигіпоксичну, метаболічну та антиаритмічну дію [1,4]. Також бере безпосередню участь в обміні глюкози і сприяє активізації обміну в умовах гіпоксії та при відсутності АТФ, активує метаболізм піровиноградної кислоти для забезпечення нормального процесу тканинного дихання, а також сприяє активуванню ксантин-дегідрогенази, стимулює синтез нуклеотидів, посилює активність деяких ферментів циклу Кребса [6].

Інозин стимулює активність природних кілерів навіть у здорових людей і активність макрофагів як у відношенні фагоцитозу, так і щодо процесингу та презентації антигену. Завдяки цьому після прийому препарату в день імунізації або на наступний день в організмі зростає число антитілпродукуючих клітин; прийом препарату стимулює синтез інтерлейкіну-1, експресію мембранних рецепторів, здатність реагувати на лімфокіни та хемотаксичні фактори. Крім того, попереджає ослаблення синтезу РНК і білка в клітинах, які піддалися інфікуванню. Це особливо важливо щодо клітин, що беруть участь в імунних процесах [3,6].