

**ГОСУДАРСТВЕННОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ИНСТИТУТ ФИЗИОЛОГИИ НАЦИОНАЛЬНОЙ АКАДЕМИИ  
НАУК БЕЛАРУСИ»**

УДК 612.82/83;591.1.591.481.3

**БЕЛЬХАЖ**  
**Мурад Абдульаты Альхади**

**МОНООКСИД АЗОТА В МЕХАНИЗМАХ РЕГУЛЯЦИИ МЕЛАТОНИНОМ  
ЭЛЕКТРИЧЕСКОЙ АКТИВНОСТИ МОЗГА КРЫС**

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата биологических наук

по специальности 03.03.01 – физиология

Минск, 2017

Работа выполнена в Белорусском государственном университете

Научный руководитель: **Казакевич Виктор Бернардович**,  
кандидат биологических наук, доцент  
биологического факультета Белорусского  
государственного университета

Официальные оппоненты: **Лобанок Леонид Михайлович**,  
член-корреспондент НАН Беларуси, доктор  
медицинских наук, профессор учреждения  
образования «Белорусский государственный  
медицинский университет»

**Песоцкая Яна Анатольевна**,  
кандидат биологических наук, доцент учреждения  
образования «Белорусский государственный  
университет физической культуры»

Оппонирующая  
организация: учреждение образования «Белорусский  
государственный педагогический университет  
имени Максима Танка»

Защита состоится 15 декабря 2017 года в 13:30 на заседании совета по защите диссертаций Д 01.36.01 при ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси» (220072, г. Минск, ул. Академическая, 28; тел.: +375 17 284-16-30, факс: 284-16-30, e-mail: pavlova@fizio.bas-net.by).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке ГНУ «Институт физиологии НАН Беларуси».

Автореферат разослан 15 ноября 2017 г.

Ученый секретарь  
совета по защите диссертаций

Н. Ф. Павлова

Гормон мелатонин синтезируется в организме позвоночных в основном эпифизом в темное время суток и регулирует множество физиологических процессов. Многочисленные данные свидетельствуют об участии мелатонина в циркадианной регуляции системы кровообращения [Brusco et al., 1998; Briaud et al., 2004] и в регуляции активности нервной системы. Так, чувствительность к никотину изменяется в течение суток, при этом в коре, гиппокампе, гипоталамусе, мозжечке и в стриатуме выявлены циркадианные колебания плотности никотиновых рецепторов ацетилхолина, зависящие от ночного подъема уровня мелатонина [Markus et al., 2003; Mexal et al., 2012; Horton et al., 2015].

Фармакологическая активность психотропных препаратов варьирует в течение суток и зависит от активации рецепторов мелатонина [Sleipness et al., 2014; Clough et al., 2014]. Мелатониновые рецепторы играют важную роль в циркадианной регуляции дофамин-зависимого поведения (в том числе в развитии пагубных зависимостей) и являются мишенью действия психостимуляторов [Uz et al., 2005; Blum et al., 2014]. Использование агонистов мелатониновых рецепторов позволяет снизить тяжесть состояния, возникающего после отмены приема морфина [Motaghinejad et al., 2015], а также частоту алкогольных рецидивов [Vengeliene et al., 2015].

Становится очевидным, что мелатониновая регуляция совершенно необходима для реализации высших психических функций, поскольку при врожденной недостаточности синтеза мелатонина увеличивается риск возникновения расстройств аутистического спектра (англ. autism spectrum disorder (ASD)) [Melke et al., 2008; Wang et al., 2013; Jonsson et al., 2014; Veatch et al., 2015]. Развитие болезни Альцгеймера сопровождается снижением количества мелатониновых рецепторов на пирамидных нейронах гиппокампа и коры больших полушарий [Savaskan et al. 2005; Brunner et al. 2006].

Синтез мелатонина в эпифизе происходит только в темное время суток и быстро ингибируется при постоянном освещении животных. Эту особенность регуляции работы эпифиза используют в экспериментах для нефармакологического подавления синтеза и секреции данного гормона, для быстрого выключения его эффектов при изучении роли мелатонина в организме [Brown, et al., 1991; Kennaway, Rowe, 1994; Briaud et al., 2004].

Монооксид азота образуется практически во всех областях головного мозга и участвует в реализации многих функций нервной системы, в частности, модулирует синаптическую передачу и процессы консолидации памяти [Garthwaite, 2008]. Установлено, что в церебральной коре, таламусе, гипоталамусе, в заднем и продолговатом мозге крыс выделение NO происходит в соответствии циркадианным ритмом с максимумом, приходящимся на ночное время, то есть именно тогда, когда секреция мелатонина эпифизом максимальна [Ayers et al., 1996; Williams et al., 1997; Mitome 2001; Clément et al., 2003; Clément

et al., 2004; Cespuglio et al., 2004]. Поэтому представляется важным изучить вероятные взаимодействия этих сигнальных систем, сравнив физиологические эффекты мелатонина и ингибитора синтеза NO у крыс в дневное и ночное время. Об актуальности этих исследований говорит тот факт, что в 2017 г. за изучение механизмов регуляции циркадианных ритмов организма Холлу, Росбашу и Янгу была присуждена Нобелевская премия по физиологии.

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Связь работы с научными программами и темами

Тема диссертационной работы соответствует приоритетным направлениям научных исследований Республики Беларусь на 2011-2015 годы (постановление Совета Министров Республики Беларусь от 19. 04. 2010 №585): «3.1. биохимия, биофизика и физиология растительной, животной и микробной клетки, ее надмолекулярных структур, биологических макромолекул и низкомолекулярных биорегуляторов, в том числе ферментов и гормонов», и на 2016-2020 годы (постановление Совета Министров Республики Беларусь от 12. 03. 2015 №190): «3. Биологические системы и технологии».

Исследование выполнено в рамках реализации проекта БРФФИ «Исследование роли мелатонина в NO-ергической регуляции сосудистого тонуса и сердечной деятельности у крыс в норме и при патологических состояниях» (2011–2013 гг., № госрегистрации 20115457) и задания 3.3.03.2 «Модуляция синаптических взаимодействий в центральной нервной системе факторами объемной передачи сигнала» ГПНИ «Конвергенция» (2014–2015 гг., № госрегистрации 20141133).

### Цель и задачи исследования

**Цель** – установить роль монооксида азота в регуляции мелатонином электрической активности коры головного мозга крыс.

Исходя из цели исследования были поставлены следующие **задачи**:

1. Исследовать влияние мелатонина на показатели электрической активности коры головного мозга и частоту сердцебиений у крыс в разное время суток;
2. Изучить влияние освещения на показатели электрической активности коры головного мозга и частоту сердцебиений у крыс в разное время суток;
3. Выявить влияние ингибитора синтеза NO на показатели электрической активности коры головного мозга и частоту сердцебиений у крыс в разное время суток.
4. Установить корреляционную взаимосвязь изменений показателей мощности ритмов коры головного мозга и частоты сердцебиений у крыс в разное время суток.

Объект исследования: белая лабораторная крыса.

Предмет исследования: электрическая активность коры головного мозга (ЭКОГ) и частота сердечных сокращений (ЧСС) у крыс.

### **Научная новизна**

Для ненаркотизированных свободно перемещающихся крыс в начале ночи характерна высокая поведенческая активность и частота сердцебиений. В наших экспериментах обнаружен десинхронизованный паттерн электрической активности в церебральной коре крыс в вечернее время и эпизоды тахикардии, что свидетельствует о повышенной возбужденности животных по сравнению с крысами, обследованными в светлое время суток. Нами впервые показано, что эта полифункциональная ночная активация сохраняется в организме лабораторных крыс, несмотря на наркотизацию уретаном.

В условиях совместного постоянного освещения и подавления синтеза NO у крыс ночью усиливаются процессы торможения в коре головного мозга крыс и снижается ЧСС. Эти факты говорят о необходимости эндогенной секреции мелатонина и NO в ЦНС для поддержания состояния ночной поведенческой активации у грызунов.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Мелатонин в дневное время вызывает увеличение тета-активности в коре головного мозга крыс, которое тесно коррелирует с уменьшением частоты сердечных сокращений. В ночное время мелатонин вызывает увеличение мощности альфа-ритма в ЭКОГ и эпизоды тахикардии у крыс.

2. Постоянное освещение крыс в ночное время вызывает состояние синхронизации и ослабление тета-активности в коре головного мозга, а также снижает частоту сердечных сокращений. Эти процессы усиливаются после угнетения синтеза монооксида азота в организме крыс.

3. Монооксид азота оказывает лимитирующее влияние на эффекты мелатонина в организме крыс. Фармакологически вызванный недостаток монооксида азота приводит к десинхронизации в ЭКОГ и замедлению сердечного ритма у крыс независимо от времени суток. Эти изменения особенно выражены в ночное время на фоне секреции эндогенного мелатонина и в дневное время после введения экзогенного мелатонина.

### **Личный вклад соискателя**

В исследовании использован материал, полученный и проанализированный за 2012–2017 г. Объект исследования – лабораторная крыса, была наркотизирована и подготовлена для электрофизиологических экспериментов непосредственно автором (личный вклад соискателя 90 %). Тема, цель и задачи диссертационного исследования сформулированы совместно с научным руководителем (личный вклад соискателя 50 %). Экспериментальная часть, живление электродов, приготовление и введение препаратов, регистрация ЭКГ и

ЭКоГ, компьютерная обработка полученных данных выполнены автором (личный вклад 100 %).

Основные научные результаты, изложенные в диссертации отражены в публикациях [1–8]. Влияние мелатонина на показатели ЭКоГ и ЭКГ крыс в разное время суток приведено в статьях [1, 2] – вклад диссертанта 75 %, в статье в сборниках материалов конференций [5] – вклад диссертанта 80 %, в материалах конференции [7] – вклад диссертанта 70 %. Влияние ингибитора синтеза NO на показатели ЭКоГ и ЭКГ крыс в разное время суток приведено в статье [3] – вклад диссертанта 70 %, в материалах конференции [8] – вклад диссертанта 70 %. Влияние освещения на показатели ЭКоГ и ЭКГ крыс в разное время суток приведено в статье [4] – вклад диссертанта 50 %, в статье в сборниках материалов конференций [6] – вклад диссертанта 80 %.

### **Апробация диссертации и информация об использовании ее результатов**

Результаты исследования доложены на 4 конференциях: III Всеукраинской научной конференции молодых ученых "Физиология: от молекул до организма" (Киев, 24-25 октября 2013 г), V международном конгрессе украинского общества нейронаук (Киев, 4-8 июня 2014 г), Республиканской научно-практической конференции "Кислород и свободные радикалы" (Гродно, 19-20 мая 2016 г), конференции молодых ученых «Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии» (Гродно, 11-12 мая 2017 г).

### **Опубликованность результатов диссертации**

По материалам диссертации опубликовано 8 печатных работ, из которых 4 статьи в журналах из перечня ВАК, 2 статьи в сборниках материалов конференций, 2 тезисов докладов за рубежом, что составляет 2,44 авторских листа, из них соискателю принадлежит 1,6 листа.

### **Структура и объем диссертации**

Диссертация состоит из введения, общей характеристики работы, 6 глав, заключения, списка цитированной литературы. В главе 1 приводится обзор данных литературы, касающихся роли мелатонина и монооксида азота в регуляции функций нервной системы, рассматриваются распределение и свойства рецепторов мелатонина в головном мозге, их роль в развитии некоторых патологических состояний. В главе 2 представлены экспериментальные методы исследования, в главах 3-5 – полученные результаты, в главе 6 – обсуждение результатов. Работа изложена на 111 страницах, содержит 35 рисунков. Список цитируемой литературы включает 302 ссылки, из которых 9 русскоязычных и 292 англоязычных.

## ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

**Материалы и методы исследования.** Исследования проведены на 72 белых лабораторных крысах-самцах линии Wistar, достигших веса 250-300 г, в осенне-зимний период года с применением принципов гуманного отношения к лабораторным животным. Крысы содержались в стандартных условиях вивария биологического факультета БГУ. Перед экспериментами крысам вводили уретан (Acros, США) в дозе 1 г/кг (внутрибрюшинно). В острых опытах была произведена непрерывная синхронная регистрация (на протяжении 120-180 мин) электрокардиограммы (ЭКГ) во втором стандартном отведении и электрической активности коры (ЭКоГ) головного мозга в биполярном отведении. Координаты фронтально-париетальной коры крыс определяли по атласу [Paxinos, Watson, 1982].

Регистрацию ЭКГ и ЭКоГ крыс производили на жесткий диск персонального компьютера с помощью программы для регистрации и обработки биоэлектрических сигналов «Inputwin» [Солтанов, Бурко, 2005]. Полоса пропускания усилителя биопотенциалов для регистрации ЭКоГ составляла 0,5-30 Гц, а для ЭКГ – 0,5-1000 Гц. С помощью программы «Inputwin» производили анализ ЭКоГ головного мозга крыс методом преобразования Фурье. Рассчитывалась относительная спектральная мощность колебаний, составляющих ЭКоГ (в процентах) в диапазонах 0,5-4 Гц (дельта-ритм), 4-8 Гц (тета-ритм) и 8-12 Гц (альфа-ритм). Низкочастотные волны ЭКоГ диапазона дельта-ритма называли также медленно-волновой активностью (МВА), а более быстрые колебания в ЭКоГ крыс – высокочастотной активностью [Yasenkov, Deboer, 2010].

Измерение освещенности проводили с использованием прибора 1 ЛКП (СССР). Освещенность лабораторного помещения составляла в дневное время 120-150 лк, а в ночное – около 0 лк. Дополнительное освещение крыс создавали настольной лампой накаливания мощностью 100 Вт с расстояния 0,7 м, которое увеличивало освещенность на 500 лк.

Мелатонин (Acros, США) растворяли в диметилсульфоксиде (ДМСО, квалификация ХЧ) в объеме 200 мкл, а неспецифический ингибитор NO-синтазы N $\omega$ -нитро-L-аргинин (L-NNA, Sigma, США) – в 2 мл дистиллированной воды. После каждого эксперимента животные подвергались эвтаназии с помощью высокой дозы уретана (3 г/кг). Введение обоих препаратов и их растворителей в контрольных опытах производили внутрибрюшинно.

### *Схема эксперимента.*

Дневные эксперименты на крысах проводили в первой половине светлого времени суток с 10 до 12 часов утра. Ночные эксперименты обычно проводились в ноябре-декабре с 19 до 21 часов вечера спустя 2-3 часа после заката в темноте. Наркотизация крыс и вживление электродов производили за час до начала эксперимента.

### **Статистическая обработка результатов**

Результаты представлены как средняя арифметическая  $\pm$  стандартная ошибка средней ( $X \pm S_x$ ). Статистическую обработку результатов и корреляционный анализ (коэффициент Пирсона  $r$ ) осуществляли с помощью программного обеспечения Excel 2000 или Origin 41. Результаты достоверные для уровня значимости  $P \leq 0,05$ ,  $P \leq 0,01$  обозначены на рисунках символом – \* и \*\* соответственно.

### **Влияние мелатонина на показатели электрической активности коры головного мозга и частоту сердцебиений у крыс в разное время суток**

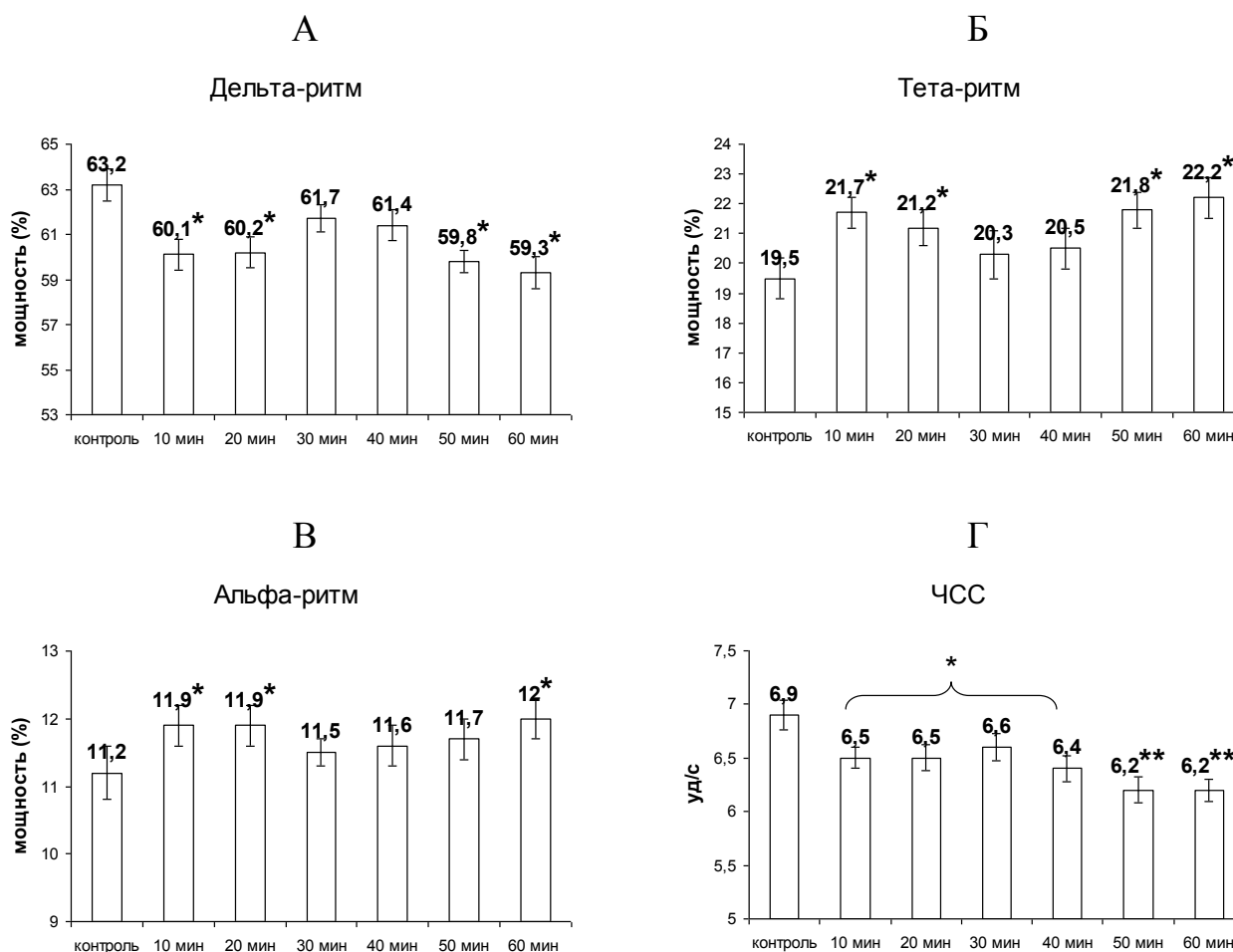
В дневное время у крыс, находящихся под уретановым наркозом, в фоновой электрической активности коры головного мозга наблюдается доминирование низкочастотных волн диапазона дельта-ритма. Внутривенное введение мелатонина (10 мг/кг) вызывает двухфазные изменения в ЭКоГ и ЭКГ крыс на протяжении 60 мин регистрации. В течение первых 20 мин после введения гормона повышается мощность тета- и альфа-ритма, которые становятся выше соответствующих контрольных показателей на 11 % и 6 %. Мощность дельта-ритма после воздействия мелатонина снижается с  $63,2 \pm 0,8$  до  $60,1 \pm 0,7$  % ( $n=15$ ,  $P < 0,05$ ). Вторая, еще более выраженная волна десинхронизации наступает на 50-60 мин после введения мелатонина. В это время тета-активность повышается до 22,2 %. Инъекция мелатонина крысам вызывает существенное замедление сердечного ритма, которое имеет волнообразный, а не монотонный характер. Через 60 мин после введения гормона частота сердцебиений достигает значения  $6,2 \pm 0,15$  уд/с (снижение на 11,3 %,  $n=15$ ,  $P < 0,01$ ). Контрольные показатели ЭКоГ и ЧСС после введения ДМСО крысам остаются стабильными на протяжении 60 мин регистрации. Эти данные показаны на рисунке 1.

Результаты корреляционного анализа свидетельствуют о том, что между дневными показателями мощности биоритмов в ЭКоГ и ЧСС контрольных крыс отсутствует значимая взаимосвязь (коэффициент Пирсона взаимосвязи мощности дельта-ритма и ЧСС составляет  $r = -0,04$  ( $P > 0,05$ ,  $n=300$  у 6 крыс), для мощности альфа-ритма и ЧСС  $r = -0,07$  ( $P > 0,05$ ,  $n=300$  у 6 крыс). Только для тета-активности и ЧСС установлена очень слабая корреляция: значение  $r = -0,19$ , ( $P < 0,05$ ,  $n=300$  у 6 крыс).

После введения мелатонина крысам в дневное время появляется значимая взаимосвязь между дельта-активностью и ЧСС ( $r = 0,49$ ) и отрицательная корреляция между мощностью тета-ритма и ЧСС ( $r = -0,56$ ). Между мощностью альфа-ритма и ЧСС также обнаружена негативная корреляция, но она является менее выраженной ( $r = -0,43$ ). Для всех значений коэффициента корреляции в этой серии экспериментов с мелатонином вероятность ошибки  $P < 0,01$  ( $n=250$  измерений у 5 крыс).



Итак, наиболее заметным эффектом мелатонина у крыс в дневное время является усиление тета-активности в ЭЖоГ и уменьшение ЧСС. Между этими функциональными показателями возникает тесная негативная корреляционная взаимосвязь, указывающая на то, что повышение мощности тета-ритма в ЦНС сопровождается брадикардией. Это говорит о высокой чувствительности животных к мелатонину в дневное время, хотя естественный уровень этого гормона в ликворе в это время очень низкий – всего несколько процентов от ночной концентрации [Liu, Vorjigin, 2006].



Контроль – введение 200 мкл ДМСО (20 мин)

10, 20, 30, 40, 50, 60 мин – время действия мелатонина (10 мг/кг)

Значок \* обозначает достоверное изменение ( $P < 0,05$ ) по сравнению с контролем

Значок \*\* обозначает достоверное изменение ( $P < 0,01$ ) по сравнению с контролем

**Рисунок 1. – Влияние введения мелатонина (10 мг/кг) на показатели ЭЖоГ фронто-париетальной коры (А-В) и ЧСС (Г) крыс в дневное время**

Известно, что во время фазы быстрого сна у крыс, в том числе у животных, находящихся под воздействием уретанового наркоза, регистрируется высокая мощность тета-ритма в ЦНС и синхронное изменение целого ряда вегетативных

функций, в том числе, замедление сердцебиений [Benington et al., 1994; Clement et al., 2008; Sei et al., 2002]. Наоборот, повышение дельта-активности во время фазы медленного сна сопровождается эпизодическим повышением ЧСС. Таким образом, в дневное время мелатонин оказывает на крыс гипногенный эффект, способствующий развитию обеих фаз наркотического сна.

Как свидетельствуют результаты спектрального анализа в ЭКоГ крыс ночью выявляется высокая альфа-активность ( $14,8 \pm 0,6$  %,  $n=18$ ). В среднем данный показатель оказался выше на 26,3 % соответствующего дневного значения, приведенного на рисунке 3 ( $11,2 \pm 0,5$  %,  $n=18$ ,  $P < 0,01$ ). Мощность тета-ритма ( $21,5 \pm 0,5$  %,  $n=18$ ) была на 10,5 % выше дневного значения ( $P < 0,05$ ,  $n=18$ ), а мощность дельта-ритма ( $55,8 \pm 0,7$  %) - на 10,6 % ниже дневного значения ( $P < 0,01$ ,  $n=18$ ). ЧСС ночью была достоверно повышенной ( $7,2 \pm 0,1$  уд/с,  $n=18$ ,  $P < 0,05$ ) по сравнению с дневным показателем ( $6,9 \pm 0,1$  уд/с). Для всех приведенных ночных и дневных контрольных показателей было произведено 18 измерений у 6 крыс. Итак, в функционировании сердца и коры головного мозга крыс под неглубоким уретановым наркозом (доза 1 г/кг) в ночное время выявлена достоверная активация по сравнению с функциональными показателями, зарегистрированными в дневное время. Эти данные представлены на рисунке 2.

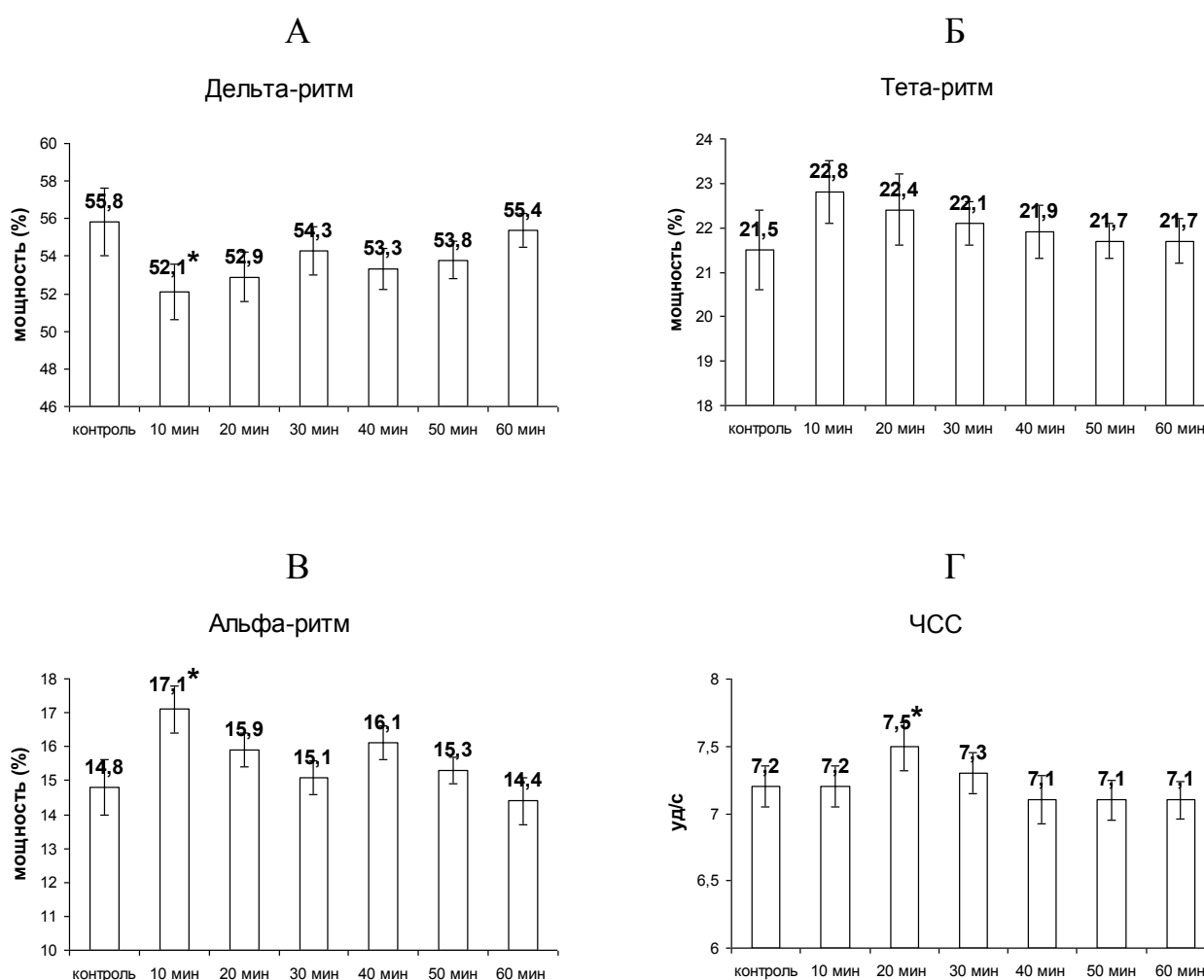
Ночное введение мелатонина вызывает усиление альфа-активности с  $14,8 \pm 0,8$  до  $17,1 \pm 0,7$  % ( $P < 0,05$  по сравнению с контролем,  $n=18$  измерений у 6 крыс), т.е. происходит дальнейшая десинхронизация электрической активности в церебральной коре крыс по сравнению с исходным состоянием. Мощность тета-ритма при этом возрастает, но статистически незначимо (рисунок 2).

Особенно заметная десинхронизация (высокая альфа-активность) в ЭКоГ крыс происходит в течение первых 10 мин после введения мелатонина и на этом временном промежутке происходит самое выраженное снижение дельта-активности до  $52,1 \pm 0,7$  %. К концу регистрации (на 50-60 мин) эти показатели возвращаются к уровню контроля. Интересно, что ночная активация в ЦНС крыс предшествует увеличению ЧСС, которая достигает максимума к 20 мин ( $7,5 \pm 0,15$  уд/с). В конце регистрации ЧСС понижается до  $7,1 \pm 0,17$  уд/с. Контрольные показатели ЭКоГ крыс после введения 200 мкл ДМСО ночью ( $n=6$ ) варьируют в довольно широких пределах (рисунок 2).

Между мощностью ритмов в ЭКоГ и ЧСС крыс в ночное время существуют слабые, но достоверные взаимосвязи. Так, коэффициент корреляции Пирсона между мощностью дельта-ритма и ЧСС составил  $r=0,25$ , а между мощностью тета-ритма и ЧСС ( $r=-0,26$ ), между мощностью альфа-ритма и ЧСС  $r=-0,20$  (для всех сравниваемых групп  $P < 0,05$ ,  $n=250$  у 6 крыс). После введения мелатонина эти взаимосвязи усиливаются, но остаются слабыми: положительная корреляция между мощностью дельта-ритма и ЧСС достигает значения  $r=0,30$ , и такая же по величине негативная взаимосвязь ( $r=-0,30$ ) выявлена между мощностью тета-

ритма и ЧСС, а между альфа-активностью и ЧСС взаимосвязь остается слабой  $r=-0,23$  (для всех сравниваемых групп данных  $P<0,01$ ,  $n=300$  у 6 крыс).

Таким образом, введение крысам экзогенного мелатонина (10 мг/кг) несколько усиливает, но не изменяет коренным образом существующие взаимосвязи между соматическими кортикальными функциями и вегетативной функцией, управляющей работой сердца в ночное время (в отличие от дневного введения данного гормона), что, вероятно, означает десенситизирующее влияние эндогенного мелатонина (либо других сигнальных молекул, присутствующих в ликворе и крови) на мелатониновые рецепторы в это время суток.



**Контроль – введение 200 мкл ДМСО (20 мин)**

**10, 20, 30, 40, 50, 60 мин – время действия мелатонина (10 мг/кг)**

**Значок \* обозначает достоверное изменение ( $P<0,05$ ) по сравнению с контролем**

**Значок \*\*обозначает достоверное изменение ( $P<0,01$ ) по сравнению с контролем**

**Рисунок 2. – Влияние введения мелатонина (10 мг/кг) на показатели ЭЖоГ фронто-париетальной коры (А-В) и ЧСС (Г) крыс в ночное время**

Известно, что состояние активного бодрствования и повышенная ЧСС у крыс встречается в основном в вечернее и ночное время суток [Буреш и др. 1991; Laakso et al., 1992; Ribeiro, Karas, 2005; Poirrier et al., 2006]. Полученные нами результаты дают основание полагать, что эта ночная активация сохраняется у крыс, несмотря на наркотизацию уретаном, что, вероятно, установлено нами впервые. В последнее десятилетие используется в основном непрерывный телеметрический мониторинг функциональных показателей у свободно перемещающихся животных [Ribeiro, Karas, 2005]. Только в одном сообщении была приведена динамика показателей ЭЭГ у наркотизированных крыс на протяжении суток. Оказалось, что максимум высокочастотной активности в ЭЭГ (в том числе мощности волн диапазона альфа-ритма) приходится на начало темного времени суток [Trachsel et al., 1988]. Однако, в этой работе для общего наркоза использовался пентобарбитал натрия и не регистрировались другие функциональные показатели крыс.

Согласно нашим данным, внутривентрикулярная инъекция мелатонина ночью вызывает дополнительное преходящее (в течение 10-20 мин) возбуждение в ЦНС и в работе сердца крыс, что позволяет предположить активирующую роль эндогенного гормона мелатонина, выделяемого ночью эпифизом в этих процессах. Вероятно, короткое время действия мелатонина обусловлено его периодом полураспада, который в организме крыс составляет около 20 мин [Yeleswaram et al., 1997] и активацией быстрого Gs/цАМФ/РКА-зависимого сигнального пути через MT1-рецепторы [Dubocovich, Markowska, 2005]. В дневное время эффект мелатонина у крыс развивается медленнее и длится дольше. Возможно, это обусловлено активацией более «медленных» MT2-рецепторов, передающих сигналы посредством MAP-киназ [Hardeland, 2009]. Известно, что рецепторы этого типа в ночное время подвергаются десенситизации и интернализации под влиянием эндогенного мелатонина [Gerdin et al., 2003, 2004]. Наоборот, плотность MT1-рецепторов в ЦНС, опосредующих возбуждающие влияния мелатонина у грызунов [Adamah et al., 2014], достигает максимума в вечернее и ночное время [Uz, et al., 2005; Waly et al., 2015].

### **Влияние освещения на показатели электрической активности коры головного мозга и частоту сердцебиений у крыс в разное время суток**

В первые пять минут после включения дополнительного освещения крыс (500 лк) в светлое время суток происходит ускорение сердечного ритма и десинхронизация в ЭКоГ. На протяжении последующих 50-60 мин освещения ЧСС крыс волнообразно спадает и возрастает, в то время как амплитуда медленных волн в коре головного мозга постепенно увеличивается. Спектральный анализ «дневных» записей ЭКоГ крыс показал, что в начале освещения усиливается высокочастотная активность, а в конце – увеличивается

МВА. ЧСС при освещении днем изменяется в направлении тахикардии. В конце световой экспозиции происходит процесс синхронизации в ЭКоГ (возвращение к исходным показателям биоритмов) и стабилизация сердечного ритма на повышенном уровне в  $7,2 \pm 0,2$  уд/с ( $P < 0,05$ ,  $n=15$  у 5 крыс) по сравнению с исходным значением ЧСС ( $6,9 \pm 0,1$  уд/с).

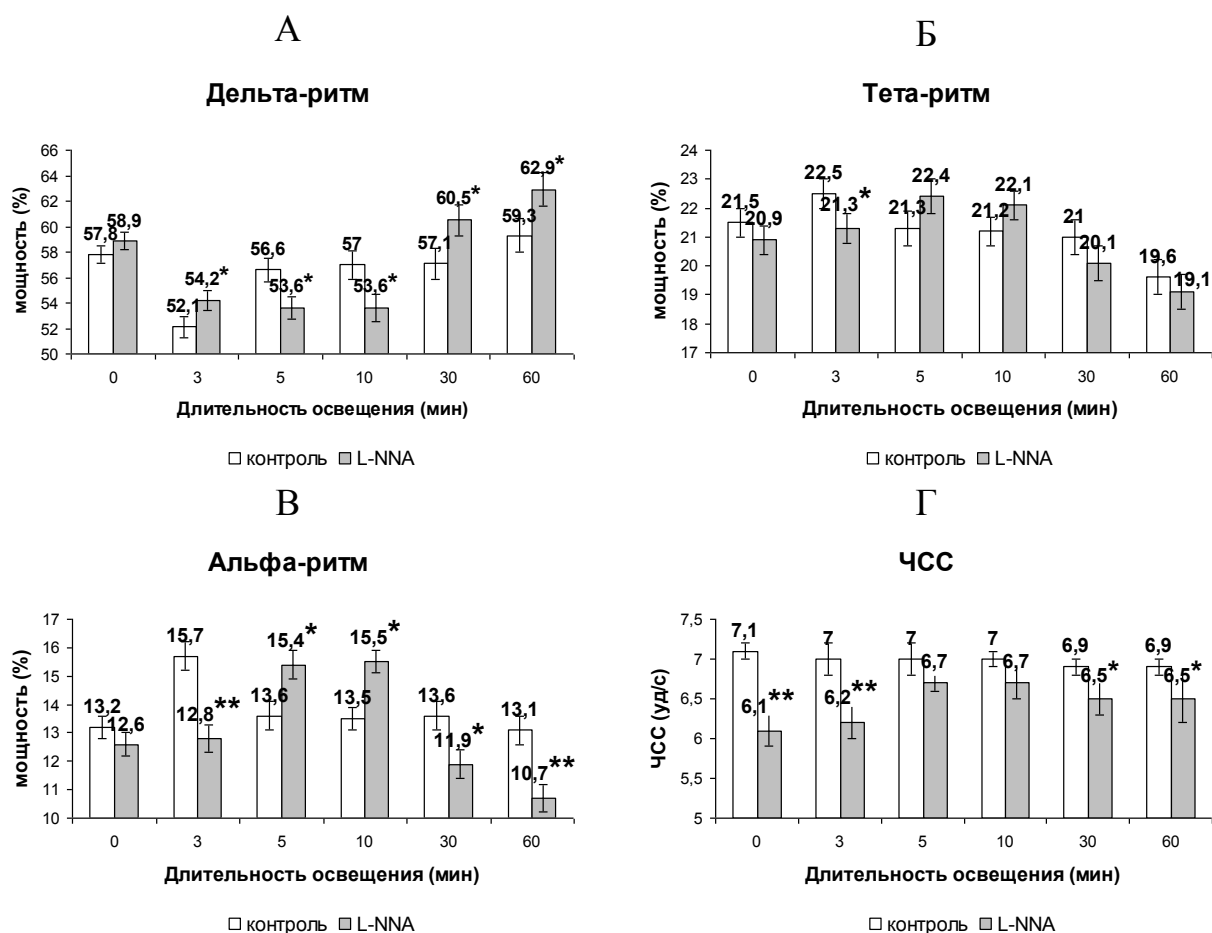
Угнетение синтеза NO с помощью L-NNA (10 мг/кг), изменяет реакции крыс на освещение в дневное время. У таких крыс процесс десинхронизации ЭКоГ на свету развивается медленно и достигает своего максимума к концу световой экспозиции (к 50-60 мин). Снижение мощности дельта-ритма в этом случае происходит одновременно с существенным возрастанием тета-активности. В отличие от контроля освещение крыс, подвергнутых воздействию L-NNA, вызывает только преходящее увеличение ЧСС на 3-10 мин.

Постоянное освещение крыс изменяет характер взаимосвязей между ЧСС и показателями ритмов в ЭКоГ. Если в дневных регистрациях отсутствует значимая корреляция между этими параметрами, то на свету появляется достоверная прямая взаимосвязь мощности альфа-ритма и ЧСС ( $r=0,57$ ,  $P < 0,01$ ,  $n=240$  у 5 крыс), мощности тета-ритма и ЧСС ( $r=0,41$ ,  $P < 0,01$ ,  $n=240$ ). Кроме этого, дневное освещение вызывает появление негативной корреляции между мощностью дельта-ритма и ЧСС ( $r=-0,52$ ,  $P < 0,01$ ,  $n=240$ ). Это означает, что индуцированная светом активация в церебральной коре крыс днем достоверно сопровождается тахикардией. После угнетения синтеза NO и при дополнительном освещении крыс в светлое время суток эти корреляции нарушаются и становятся следующими: между мощностью дельта-ритма и ЧСС  $r=0,31$ , между мощностью тета-ритма и ЧСС  $r=-0,28$ , между мощностью альфа-ритма и ЧСС  $r=-0,28$  ( $P < 0,05$ ,  $n=231$  для всех показателей, измеренных у 5 крыс).

При освещении контрольных крыс ночью происходит активация в ЦНС, которая длится менее 5 мин, а затем показатели дельта- и альфа-ритма постепенно возвращаются к исходным значениям. Однако, тета-активность за 60 мин освещения достоверно снижается с  $21,5 \pm 0,5$  % до  $19,6 \pm 0,6$  % ( $P < 0,05$ ,  $n=15$ ). У крыс, которым предварительно ввели L-NNA, в начале световой экспозиции (в первые 5-10 мин) происходит значительная десинхронизация в ЭКоГ с усилением альфа-активности и некоторым учащением ЧСС на фоне брадикардии, обычно развивающейся после введения L-NNA. Затем в коре развиваются процессы торможения, что выражается в существенном увеличении мощности дельта-ритма. Его значение в конце освещения повышается с  $58,9 \pm 0,7$  % до  $62,9 \pm 1,3$  %. Тета-активность в ЭКоГ в это время снижается с  $20,9 \pm 0,5$  % до  $19,1 \pm 0,6$  % ( $P < 0,05$ ,  $n=15$ ), что практически не отличается от дневного значения. Мощность альфа-ритма за 60 мин освещения также значительно снижается. Эти данные представлены на рисунке 3.

Характер взаимосвязей между мощностью ритмов в ЭКоГ и ЧСС при освещении крыс в ночное время качественно и количественно отличается от дневного. На свету появляется заметная прямая корреляция между мощностью дельта-ритма и ЧСС ( $r=0,55$ ,  $n=300$ ,  $P<0,01$ ), а также отрицательная взаимосвязь между мощностью тета-ритма и ЧСС, и между мощностью альфа-ритма и ЧСС (в обоих случаях коэффициент  $r=-0,42$ ,  $P<0,01$ ,  $n=300$  измерений у 5 крыс).

Таким образом, ночная активация (высокая альфа-активность в ЦНС крыс) индуцированная ярким освещением негативно связана с работой сердца, то есть сопровождается брадикардией. Освещение крыс ночью после введения L-NNA отменяет существовавшие до этого корреляционные взаимосвязи биоритмов, генерируемых корой головного мозга, и ЧСС. После проведения анализа выявлена очень слабая прямая корреляция дельта-ритма и ЧСС ( $r=0,12$ ), и негативные взаимосвязи тета-ритма и ЧСС, альфа-ритма и ЧСС (оба коэффициента  $r=-0,17$ ,  $P<0,05$ ,  $n=250$  измерений у 5 крыс).



Значок \* обозначает достоверное изменение ( $P<0,05$ ) по сравнению с контролем  
 Значок \*\* обозначает достоверное изменение ( $P<0,01$ ) по сравнению с контролем

**Рисунок 3. – Влияние освещения (500 лк) на показатели ЭКоГ фронто-париетальной коры и ЧСС крыс на фоне действия L-NNA (10 мг/кг) в ночное время**

Выраженная десинхронизация в ЭКоГ в начале освещения крыс ночью в условиях угнетенного синтеза NO, вероятно, свидетельствует о нарушении механизма, фильтрующего сенсорный приток в зрительном анализаторе. Известно, что выключение механизма NO-зависимой регуляции сенсорных входов приводит к повышенной реактивности крыс к различным видам сенсорной стимуляции [Miyachi, Nishikawa, 1994; Adams, Stevens, 1998; Гурин, Кульчицкий, 1999].

Полученные результаты (значительное ослабление высокочастотной активности в ЭКоГ в конце освещения) дают основание полагать, что в условиях подавленного синтеза NO и постоянного освещения крыс ночью усиливаются процессы торможения в коре головного мозга крыс. Сходные, но менее выраженные процессы происходят в ЦНС у контрольных крыс при длительном освещении ночью без введения ингибитора NOS. Эти факты говорят о необходимости эндогенной секреции мелатонина и NO для поддержания состояния ночной поведенческой активации у грызунов, которая проявляется, среди прочего, в десинхронизации ритмики ЭКоГ и в учащении сердцебиений.

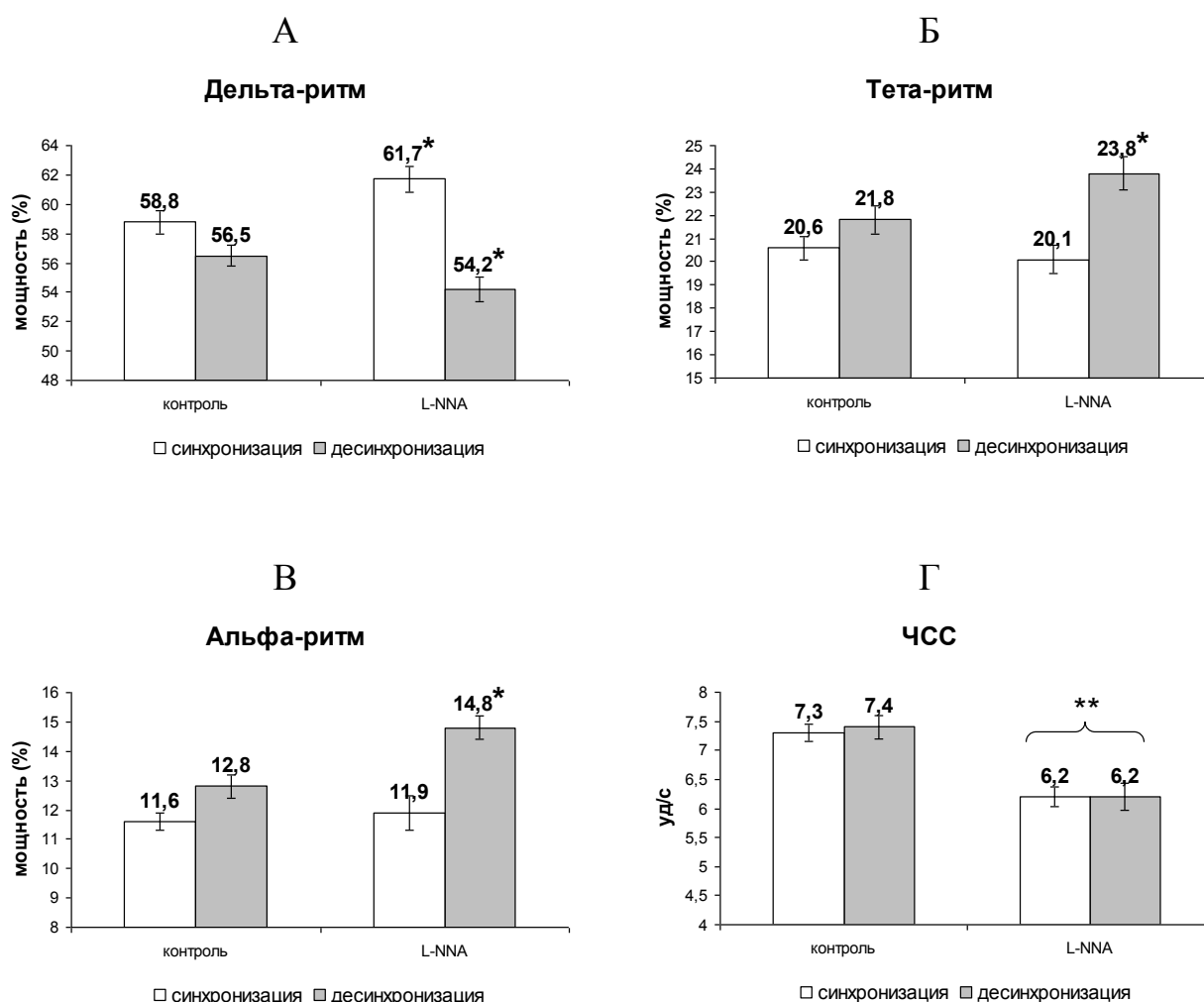
#### **Влияние L-NNA на показатели электрической активности коры головного мозга и частоту сердцебиений у крыс в разное время суток**

Введение ингибитора синтеза NO L-NNA (10 мг/кг) крысам в дневное время вызывает регулярные эпизоды десинхронизации в ЭКоГ длительностью около 2 мин, которые перемежаются периодами синхронизованной активности. В состоянии десинхронизации особенно возрастает мощность альфа-ритма (на 24 % по сравнению с контролем) и снижается дельта-активность до 57,7 %. Тета-активность возрастает на 9 %. В целом за 60 мин регистрации в дневное время под влиянием L-NNA ЧСС снижается с 6,9 до  $6,1 \pm 0,1$  уд/с, т.е. на 13 % ( $P < 0,01$ ,  $n = 18$  измерений у 6 крыс). После введения мелатонина крысам с модифицированной L-NNA активностью NO-синтазы (NOS) десинхронизация в ЭКоГ становится более выраженной. Особенно сильно возрастает мощность тета-ритма (до 22 %) и альфа-активность (до 15 %) и одновременно понижается дельта-активность до 55 %. Показатели L-NNA-индуцированного синхронизованного состояния в ЭКоГ крыс днем не отличаются от контрольных значений.

Десинхронизованное состояние активности в коре головного мозга крыс, вызванное введением L-NNA днем, длится в среднем  $10,7 \pm 1,9$  мин на протяжении 60 мин регистрации, а длительность десинхронизации, индуцированной L-NNA и мелатонином совместно, составляет  $11,3 \pm 1,2$  мин, то есть эти показатели не отличаются ( $P > 0,05$ ,  $n = 6$ ).

В ночное время у крыс под уретановым наркозом наблюдаются спонтанные эпизоды активации (десинхронизации) и торможения (синхронизации), а в ЭКГ происходят значительные изменения ЧСС. Через 50-60 мин после введения L-

NNA ЧСС снижается с  $7,3 \pm 0,1$  до  $6,2 \pm 0,2$  уд/с (на 14 %,  $P < 0,01$ ,  $n = 18$  у 6 крыс) и заметно возрастает амплитуда медленных волн ЭКоГ в периоды синхронизации. Под влиянием L-NNA суммарная длительность таких эпизодов активации в ЦНС крыс ночью увеличивается примерно в 3 раза (с  $7,2 \pm 1,1$  до  $22,6 \pm 6,3$  мин в час,  $P < 0,01$ ,  $n = 7$ ). Усредненные показатели обоих состояний активности в коре головного мозга крыс, возникших после введения L-NNA в ночное время, показаны на гистограмме. Видно, что показатели состояний десинхронизации и синхронизации в ЭКоГ, вызванные L-NNA, достоверно отличаются от соответствующих контрольных значений мощности биоритмов. Введение ингибитора NOS ночью усиливает не только высокочастотную активность в состоянии десинхронизации, но и достоверно увеличивает МВА в периоды синхронизированной активности. Эти данные представлены на рисунке 4.



\* - достоверное изменение ( $P < 0,05$ ) по сравнению с соответствующим контролем  
 \*\* - достоверное изменение ( $P < 0,01$ ) по сравнению с соответствующим контролем

**Рисунок 4. – Влияние введения ингибитора синтеза NO (L-NNA, 10 мг/кг) на показатели ЭКоГ (А-В) фронто-париетальной коры в состояниях синхронизации и десинхронизации и ЧСС (Г) крыс в ночное время**



Регулярные разнонаправленные изменения мощности дельта- и тета-ритмов и синхронные изменения ЧСС в настоящее время рассматриваются как индикаторы нормального чередования фаз быстрого и медленного сна у крыс, находящихся под воздействием уретанового наркоза [Clement et al., 2008; Whitten et al., 2009; Pagliardini et al., 2012]. По данным литературы фаза REM-сна у крыс длится около 90 с, то есть примерно столько же, сколько продолжается отдельный эпизод десинхронизации ЭКоГ в наших экспериментах с L-NNA.

По некоторым данным, дефицит NO в организме ненаркотизированных крыс, вызванный ингибитором NOS L-NAME, в 2,5 раза увеличивает общую длительность REM-сна в темное время суток [Ribeiro, Karas, 2005]. В наших ночных опытах на фоне эндогенной секреции мелатонина эпифизом суммарная продолжительность десинхронизованного состояния мозга крыс (это коррелирует фазы REM-сна под наркозом) под влиянием L-NNA увеличивалась примерно в 3 раза. Интересно, что недостаток NO ночью влияет не только на высокочастотную активность в коре головного мозга крыс в периоды десинхронизации, но и усиливает МВА в сменяющие их периоды синхронизации.

Таким образом, монооксид азота оказывает лимитирующее влияние на вызываемые мелатонином эффекты в организме крыс. Такое локальное ограничивающее влияние весьма характерно для NO. В симпатических нервах, иннервирующих сердце и сосуды брыжейки, доноры NO уменьшают выделение норадреналина, а ингибиторы NOS, наоборот, усиливают этот процесс [Schwarz et al., 1995; Hatanaka et al., 2006]. Хорошо известна стресс-лимитирующая роль NO в организме. Установлено, что эта сигнальная молекула, действуя локально, ограничивает чрезмерные эффекты катехоламинов и предупреждает развитие стрессорных повреждений в тканях [Манухина, Малышев, 2000].

Это ограничивающее влияние NO снимается в результате воздействия ингибитора NOS L-NNA, что в наших опытах потенцирует эффекты мелатонина. Влияние L-NNA особенно выражено в ночное время, когда мелатонин и NO присутствует в нервной ткани грызунов в больших количествах, чем днем [Ayers et al., 1996; Williams et al., 1997; Cespuglio et al., 2004; Clément et al., 2004; Spessert, Rapp, 2003]. Известно, что секреция мелатонина эпифизом по мере старения постепенно снижается, а генерация NO в ЦНС – прогрессивно возрастает [Clément et al., 2003; Jesko et al., 2003; Blanko et al., 2010; Kawamoto et al., 2013]. Особенности поведения мышей, нокаутных по гену нейронной NOS (чрезмерная агрессивность днем и нарушение моторной координации в темное время суток), подтверждают представление о NO, как о факторе, ограничивающем влияния моноаминов и мелатонина [Nelson et al., 1995; Kriegsfeld et al., 1999].

Из полученных результатов можно сделать вывод о том, что NO напрямую не причастен к процессам мелатониновой регуляции функций и не опосредует эффекты мелатонина, как это установлено, например, для некоторых эффектов

ацетилхолина. Скорее, монооксид азота оказывает ограничивающее влияние на какие-то процессы мелатониновой сигнализации и, поэтому, фармакологическое угнетение его синтеза потенцирует эффекты мелатонина. Если это заключение верно, то нормальный низкий уровень NO в нервной ткани в молодом возрасте должен способствовать (не препятствовать) гипногенному влиянию мелатонина, глубокому и консолидированному сну. Наоборот, существенное повышение базального уровня монооксида азота в головном мозге у старых животных и человека должно препятствовать действию эндогенного мелатонина и нарушать структуру цикла сон/бодрствование. Обычно, именно такие возрастные изменения сна и бодрствования и происходят по мере старения.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

### Основные научные результаты диссертации

1. Введение мелатонина в дневное время вызывает десинхронизацию в фронто-париетальной коре крыс на фоне развивающейся волнообразной брадикардии, что можно связать с его известным гипногенным эффектом, когда происходит закономерное чередование фаз медленного и быстрого сна. Особенно значительно повышается мощность тета-ритма, и в эти периоды регистрации наиболее заметно снижается ЧСС. После введения мелатонина крысам в дневное время появляется заметная корреляционная взаимосвязь между дельта-активностью и ЧСС ( $r=0,49$ ,  $P<0,01$ ,  $n=250$ ) и отрицательная корреляция между мощностью тета-ритма и ЧСС ( $r=-0,56$ ,  $P<0,01$ ,  $n=250$ ) [1, 2, 4, 5, 7].

2. В ночных экспериментах выявлен десинхронизованный паттерн активности в ЭКоГ (высокая мощность альфа- и тета-ритмов) и ускоренный ритм сердечных сокращений в ЭКГ крыс, что свидетельствует о повышенной возбужденности животных по сравнению с крысами, обследованными в светлое время суток. Известно, что активное бодрствование и высокая поведенческая активность крыс приходится в основном на вечер и первую половину ночи. Нами впервые показано, что эта вечерняя активация сохраняется в организме лабораторных крыс, несмотря на наркотизацию уретаном [3, 6].

3. В ночное время мелатонин особенно в первые 30 мин после введения действует возбуждающе: наблюдается еще большая десинхронизация в ЭКоГ крыс за счет усиления альфа-активности и снижения мощности дельта-ритма, а также эпизоды тахикардии. Тета-активность при этом мало изменяется. Между мощностью ритмов ЭКоГ и ЧСС крыс в ночное время существуют слабые ( $r=0,25$ ,  $P<0,05$ ,  $n=250$ ), но достоверные взаимосвязи. После введения мелатонина эти взаимосвязи усиливаются, но остаются слабыми: положительная корреляция между мощностью дельта-ритма и ЧСС достигает значения  $r=0,30$  ( $P<0,01$ ,

$n=300$ ), и увеличивается негативная связь тета-активности и ЧСС ( $r=-0,30$ ,  $P<0,01$ ,  $n=300$ ) [6].

4. Постоянное освещение крыс (в течение 60 мин) в ночное время уменьшает показатели мощности тета-ритма в ЭКоГ, которые приближаются к значениям, характерным для контрольных животных в светлое время суток, когда мелатонин практически не выделяется. Эти данные служат дополнительным доказательством того, что мелатонин способен индуцировать в церебральной коре электрические колебания в диапазоне тета-ритма [6].

5. Ингибитор синтеза монооксида азота L-NNA вызывает кратковременные эпизоды десинхронизации в ЭКоГ крыс и замедление сердечного ритма. Эти изменения особенно выражены в ночное время на фоне эндогенной секреции мелатонина, когда фармакологически вызванный недостаток NO приводит к существенному увеличению глубины и длительности эпизодов десинхронизации в ЭКоГ. Вероятно, монооксид азота оказывает лимитирующее влияние на эффекты мелатонина в организме крыс [3, 6, 8].

6. Совместное применение постоянного освещения (ингибитора выделения мелатонина) и L-NNA (ингибитора продукции NO) в ночное время закономерно изменяет показатели функциональной активности коры головного мозга крыс, приближая их к значениям, характерным для светлого времени суток [6].

### **Рекомендации по практическому использованию результатов**

Информация об особенностях влияния мелатонина в разное время суток будет полезной для понимания механизмов регуляции соматических и вегетативных функций у человека и животных и должна учитываться при назначении лекарственных и снотворных препаратов.

Светозависимые изменения синтеза и секреции мелатонина играют важную роль в жизни современного человека. Все возрастающее использование различных источников искусственного освещения (в том числе света от бытовой техники, компьютеров и смартфонов ночью) позволяет говорить о возникновении проблемы светового загрязнения окружающей среды. Рассеянный свет в ночное время может нарушать циркадианную ритмичность многих жизненных процессов, способствовать развитию ожирения и сахарного диабета, рака простаты и груди, а также психических расстройств

Способность видимого света влиять на активность центральной нервной системы можно использовать для повышения работоспособности водителей и других работников в ночное время.

## СПИСОК ПУБЛИКАЦИЙ СОИСКАТЕЛЯ

### Статьи в научных журналах

1. **Ибрахим (Бельхаж), М. А.** Мелатонин вызывает изменения ЭЖоГ наркотизированных уретаном крыс, сходные с проявлениями парадоксального сна / **М. А. Ибрахим (Бельхаж), В. Б. Казакевич** // Тр. Белорус. гос. ун-та. Сер. Физиол., биохим. и молекуляр. основы функционирования биосистем. – 2012. – Том 7, ч. 1. – С. 150–154.

2. **Ибрахим (Бельхаж), М. А.** Синхронные изменения активности в симпатических нервных волокнах и в коре головного мозга крыс вызванные влиянием мелатонина / **М. А. Ибрахим (Бельхаж), С. А. Руткевич, В. Б. Казакевич** // Новости мед.-биол. наук. – 2014. – Т. 9, №1. – С. 13–16.

3. **Ибрахим (Бельхаж), М. А.** Изменения сердечной деятельности и биоритмов мозга крыс, вызванные мелатонином / **М. А. Ибрахим (Бельхаж), В. Б. Казакевич** // Новости мед.-биол. наук. – 2015. – Т. 11, №2. – С. 121–125.

4. Казакевич, В. Б. Роль мелатонина в центральной нервной системе / В. Б. Казакевич, **М.А. Ибрахим (Бельхаж)** // Тр. Белорус. гос. ун-та. Сер. Физиол., биохим. и молекуляр. основы функционирования биосистем. – 2015. – Т.10, ч. 1. – С. 42–51.

### Статьи в сборниках материалов конференций

5. **Ибрахим (Бельхаж) М. А.** Мелатонин активизирует исследовательское поведение у мышей / **М. А. Ибрахим (Бельхаж), В. Б. Казакевич** // Кислород и свободные радикалы: материалы Республиканской научн. практ. конф.: Гродно, 19-20 мая 2016 г. – Гродно, 2016. – С. 68-69.

6. **Бельхаж (Бельхаж) М. А.** Влияние освещения на показатели активности коры головного мозга и частоту сердцебиений у крыс в различное время суток / **М. А. Бельхаж (Бельхаж), В. Б. Казакевич** // Современные проблемы биохимии и молекулярной биологии: материалы Республиканской конф. молодых ученых, Гродно, 11-12 мая. – Гродно, ЮрСаПринт, 2017. – С. 13-15.

### Тезисы докладов

7. **Ибрахим (Бельхаж), М. А.** Мелатонин вызывает вспышки активности в симпатических сосудодвигательных волокнах крыс / **М. А. Ибрахим (Бельхаж), В. Б. Казакевич, С. А. Руткевич** // III Всеукраинская научная конференция молодых ученых "Физиология: от молекул до организма", Киев, 24-25 октября. – Киев, 2013. – С.13

8. **Ibrahim (Belhaj), M. A.** Involvement of nitric oxide in circadian regulation of rat cerebral cortex activity by melatonin / **M. A. Ibrahim (Belhaj), V. B. Kazakevich** // 5th International Congress of Ukrainian Society for Neuroscience, The Bogomoletz Institute of Physiology. Киев, 4-8 июня 2014. – 2014. – P. 27-28.

## РЕЗЮМЕ

Бельхаж  
Мурад Абдульаты Альхади

### **Монооксид азота в механизмах регуляции мелатонином электрической активности мозга крыс**

**Ключевые слова:** крыса, кора головного мозга, тета-ритм, частота сердечных сокращений, мелатонин, монооксид азота, освещение.

**Цель работы:** установить роль монооксида азота в регуляции мелатонином электрической активности коры головного мозга крыс.

**Методы исследования:** электрофизиологические, статистические

**Использованная аппаратура:** четырехканальный усилитель биопотенциалов УБПФ4-03, осциллограф С1-83, измеритель освещенности 1ЛКП.

**Полученные результаты и их новизна:** мелатонин в дневное время вызывает увеличение тета-активности в коре головного мозга крыс, которое тесно коррелирует с уменьшением частоты сердечных сокращений. В ночное время мелатонин вызывает увеличение мощности альфа-ритма в ЭКоГ и эпизоды тахикардии у крыс. Впервые показано, что постоянное освещение крыс в ночное время вызывает состояние синхронизации и ослабление тета-активности в коре головного мозга крыс, а также снижает частоту сердечных сокращений. Эти процессы усиливаются после угнетения синтеза монооксида азота в организме крыс.

**Рекомендации по использованию:** информация об особенностях влияния мелатонина в разное время суток будет полезной для понимания механизмов регуляции соматических и вегетативных функций у человека и животных и должна учитываться при назначении лекарственных и снотворных препаратов.

**Область применения:** научно-исследовательская и учебная деятельность по физиологии, физиология труда.

## РЭЗІЮМЭ

Бельхаж  
Мурад Абдулаты Альхадзі

### **Монааксід азоту ў механізмах рэгуляцыі мелатонінам электрычнай актыўнасці мозгу пацукоў**

**Ключавыя словы:** пацук, кара галаўнога мозгу, тэта-рытм, частата сардэчных скарачэнняў, мелатонін, монааксід азоту, асвятленне.

**Мэта даследавання:** ўсталяваць ролю монааксиду азоту ў рэгуляцыі мелатонінам электрычнай актыўнасці кары галаўнога мозгу пацукоў.

**Метады даследавання:** электрафізіялагічныя, статыстычныя.

**Скарыстаная апаратура:** чатырохканальны ўзмацняльнік біяпатэнцыялаў УБПФ4-03, асцылограф С1-83, люксметр 1ЛКП.

**Атрыманя вынікі і іх навізна:** мелатонін ў дзённы час выклікае павелічэнне тэта-актыўнасці ў кары галаўнога мозгу пацукоў, якое карэлюе з памяншэннем частоты сардэчных скарачэнняў. У начны час мелатонін выклікае павелічэнне магутнасці альфа-рытму ў ЭКоГ і эпізоды тахікардыі ў пацукоў. Ўпершыню паказана, што пастаяннае асвятленне пацукоў ў начны час выклікае стан сінхранізацыі і паслабленне тэта-актыўнасці ў кары галаўнога мозгу пацукоў, а таксама зніжае частату сардэчных скарачэнняў. Гэтыя працэсы узмацняюцца пасля прыгнёту сінтэзу монааксиду азоту ў арганізме пацукоў.

**Рэкамендацыі па выкарыстанні:** інфармацыя пра асаблівасці ўплыву мелатоніна ў розны час сутак будзе карыснай для разумення механізмаў рэгуляцыі саматычных і вегетатыўных функцый у чалавека і жывёл і павінна ўлічвацца пры прызначэнні лекавых і снатворных прэпаратаў.

**Галіна выкарыстання:** навукова-даследчая і вучэбная дзейнасць па фізіялогіі, фізіялогія працы.

## SUMMARY

Belhaj

Morad Abdulati

### **Nitric oxide in mechanisms of regulation by melatonin of electrical activity of rat brain**

**Key words:** rat, cerebral cortex, theta rhythm, heart rate, melatonin, nitric oxide, illumination

**Aim of the study:** to establish the role of nitric oxide in melatonin regulation of electrical activity in the cerebral cortex of rats.

**Methods:** electrophysiology, statistical methods.

**Devices:** four-channel biological amplifier, oscilloscope, luxmeter.

**Results and novelty:** melatonin in the daytime causes an increase in theta activity in the cerebral cortex of the rat, which is closely correlated with a decrease in heart rate. At night, melatonin causes an increase in alpha-rhythm power in the ECG and tachycardia episodes in rats. It is shown for the first time that the constant illumination of rats at night causes synchronization and weakening of theta activity in the cerebral cortex of the rats, and also reduces the heart rate. These processes are intensified after inhibition of the synthesis of nitrogen monoxide in the rats.

**Recommendation for application:** information on the characteristics of the influence of melatonin at different times of the day will be useful for understanding the mechanisms of the regulation of somatic and vegetative functions in humans and animals and should be taken into account when prescribing medicinal and hypnotic drugs.

**Filed of application:** research and educational activities in physiology, labor physiology.



---

Подписано в печать 31.08.2017 Формат 60x84<sub>1/16</sub> Бумага офсетная  
Гарнитура Roman Печать цифровая Усл.печ.л. 1,3 Уч.изд.л. 1,5  
Тираж 60 экз. Заказ № 2162  
ИООО «Право и экономика» 220072 Минск Сурганова 1, корп. 2  
Тел. 284 18 66, 8 029 684 18 66  
E-mail: [pravo-v@tut.by](mailto:pravo-v@tut.by); [pravo642@gmail.com](mailto:pravo642@gmail.com) Отпечатано на издательской системе  
KONICA MINOLTA в ИООО «Право и экономика»  
Свидетельство о государственной регистрации издателя,  
изготовителя, распространителя печатных изданий, выданное  
Министерством информации Республики Беларусь 17 февраля 2014 г.  
в качестве издателя печатных изданий за № 1/185