

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ІМЕНІ І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО

Заболотна Людмила Василівна

УДК 612.46:612.826.1.017.2

**Патогенетичні механізми порушень фотоперіодичної регуляції функції нирок
при пошкодженні латеральних ядер перегородки мозку**

(експериментальне дослідження)

14.03.04 – патологічна фізіологія

Автореферат дисертації
на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2001

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Буковинській державній медичній академії МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, доцент

Кухарчук Олександр Леонідович,
Буковинська державна медична академія,
професор кафедри нормальної фізіології.

Офіційні опоненти: доктор медичних наук, професор Бондаренко Юрій Іванович,

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України, професор
кафедри патологічної фізіології

доктор медичних наук, професор, Заслужений діяч науки та техніки України Гоженко Анатолій
Іванович, Одеський державний медичний університет МОЗ України, завідувач кафедри
загальної та клінічної патологічної фізіології

Провідна установа: Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця МОЗ України,
м.Київ, кафедра патологічної фізіології

Захист відбудеться 26 жовтня 2001 р. о 14⁰⁰ годині на засіданні спеціалізованої вченої ради
К 58.601.01 у Тернопільській державній медичній академії ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України
(46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільської державної медичної
академії ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 12).

Автореферат розісланий 17 вересня 2001 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор

Я.Я.Боднар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. порушення водно-сольового обміну відбуваються внаслідок розладів впливу численних чинників і механізмів центральної та периферичної регуляції однієї із ефektorних ланок – нирок (А.Г. Гинецинский, 1963; Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов, 1972; А.И. Гоженко, 1987; Ю.В. Наточин, 1993, 1997; И.Е. Тареева, 1995; Ю.П. Кирилюк, 1996; Д.А. Шейман, 1997). Участь структур лімбічної системи (И.И. Дедов, В.И. Дедов, 1992; Т.А. Denton et al., 1996) в патогенезі розвитку порушень функції різних систем підтверджують сприятливий ефект стимуляції перегородки мозку при травмах та захворюваннях нервової системи, у хворих на ревматичні артрити (R.G. Heath, 1963; Н.П. Бехтерева и соавт., 1990), позитивний результат стереотаксичної радіохірургічної палідотомії та таламотомії (D.P. Friedman et al., 1999). Роль перегородки мозку в порушеннях регуляції водно-електролітного гомеостазу підтверджена експериментально при пошкодженні різних її ядер (И.М. Коваль и соавт., 1985; M. Raggenbass et al., 1988; Г.И. Кокошук и соавт., 1990; М.Л. Кирилюк, А.Л. Кухарчук, А.И. Гоженко, 1990; Н.К. Ватгер, 1995). Встановлена участь латеральних ядер перегородки мозку (ЛЯПМ) у мелатонінзалежній регуляції фотоперіодизму репродуктивної системи (Г.И. Ходоровский и соавт., 1991; Н.С. Карвацька, 1995; І.І. Заморський та співавт., 1998 та інші).

Одночасно, в експериментах доведено, що зміни ритмічної діяльності нирок залежать від режиму освітлення (фотоперіодизму), встановлені взаємозв'язки пінеальної і ренальної систем (В.П. Пішак, 1985), між ядрами перегородки мозку та епіфізом (Л.У. Хамільтон, 1984; И.И. Заморский, В.Ф. Мыслицкий, В.П. Пишак, 1998). З'ясовані патогенетичні механізми порушень ритмів сечовиділення при нічному енурезі (А.А. Кузнецова и др. 1996), у хворих після травми (S. Novak, R. Greenwood, 1995), на хронічний гломерулонефрит (С.И. Рябов, Ю.В. Наточин, 1997), діабет (Н.В. Черновська та співавт., 1997), гіпотиреоз, токсичний зоб (Н.В. Кривич, 1998).

Але, вивчення механізмів розвитку розладів водно-електоролітної рівноваги залишається актуальним, зокрема особливості їх перебігу при поєднаному пошкодженні ЛЯПМ та за порушень фотоперіодичної регуляції функції нирок, що допоможе встановити й обґрунтувати можливості їх відновлення.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є складовою планових НДР кафедр медичної біології, нормальної фізіології та центру науково-медичних досліджень Буковинської державної медичної академії “Вивчити деякі загальні закономірності пошкодження нирок при радіаційних, інфекційних, імунних і токсичних нефропатіях з аналізом механізмів гломеруло-тубуло-інтерстиціальної дезінтеграції для розробки патогенетичних способів корекції порушень водно-сольового гомеостазу на різних етапах розвитку ниркової недостатності” та “Вивчити вікові особливості взаємозв'язку центральних і периферичних

механізмів регуляції імунологічної реактивності та гемокоагуляційного потенціалу в нормі і при ендо- та екзогенних інтоксикаціях” (№№ держреєстрації 0199U004598, 01950015644).

Автор особисто провела аналіз механізмів змін екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок при пошкодженні ЛЯПМ та змінах фотоперіодизму, що викладено у матеріалах дисертації.

Мета і задачі дослідження. Встановити патогенетичні механізми порушень фотоперіодичної регуляції екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок у тварин з пошкодженими ЛЯПМ та обґрунтувати принципи їх відновлення.

Для досягнення мети потрібно було вирішити наступні *задачі*:

Встановити зміни діяльності нирок за умов постійного освітлення в інтактних та у щурів з пошкодженими ЛЯПМ.

Дослідити порушення функцій нирок в осліплених тварин з інтактними та пошкодженими ЛЯПМ.

Вивчити вплив екзогенного мелатоніну (МТ) на функціональний стан нирок в інтактних щурів та після пошкодження ЛЯПМ.

Обґрунтувати принципи патогенетичної фотокорекції можливих порушень функцій нирок, що виникли внаслідок пошкодження ЛЯПМ, на підставі аналізу механізмів виявлених розладів та за умов пригнічення синтезу простагландинів (ПГ), оксиду азоту (ОА), ангіотензин-перетворюючого ферменту (АПФ), блокади або стимуляції адрен- та холінергічних ниркових структур.

Об'єкт дослідження – фотоперіодизм, латеральні ядра перегородки мозку, функції нирок.

Предмет дослідження – механізми порушень центральної та периферичної регуляції екскреторної, іонорегулювальної і кислотовидільної функцій нирок у білих щурів за різних умов освітлення.

Методи дослідження. Центральна регуляція фотоперіодичної діяльності нирок досліджувалась у щурів з електролітично пошкодженими ЛЯПМ на основі визначення вмісту креатиніну в плазмі крові, швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), екскреції натрію й калію, облігатної й факультативної реабсорбції Na^+ , рН сечі, екскреції титрованих кислот і аміаку за умов природного циклу освітлення, постійної дії світла або темряви.

Механізми впливу пошкодження ЛЯПМ на внутрішньониркові мелатонінзалежні та мелатоніннезалежні чинники фотоперіодичної регуляції нирок досліджувались за умов уведення екзогенного мелатоніну, пригнічення синтезу простагландинів індометацином, ОА-синтази $\text{N}^{\text{W}}\text{NLA}$, активності АПФ моноприлом, стимуляції або блокади адрен- і холінергічних ниркових структур.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше вивчені зміни екскреторної,

іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок у щурів з пошкодженими ЛЯПМ за умов поєднаного впливу змін світлового періоду й водного навантаження, встановлена патогенетична роль порушень механізмів їх фотоперіодичної регуляції.

Дістала подальшого розвитку проблема залежності фоторегуляції функцій органів і систем від ЛЯПМ: встановлена невідома раніше закономірність пригнічення механізмів реалізації тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку при пошкодженні ядер.

Удосконалені методичні підходи щодо визначення ролі ЛЯПМ в регуляції функції нирок, з'ясовані механізми змін клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансів і тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку при пошкодженні ядер.

Доведено, що втрати іонів натрію із сечею і гіпонатріємія у тварин за умов постійного освітлення зумовлені гальмуванням проксимальної реабсорбції цього катіона, внаслідок чого активуються механізми тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку і порушується екскреторна функція нирок. Встановлено, що постійне освітлення призводить до вторинної активації ацидо-амонієгенезу.

Вперше з'ясовані мелатонінзалежні і мелатоніннезалежні механізми фотоперіодичної регуляції діяльності клубочкового і канальцевого відділів нефрона, показано, що введення мелатоніну при пошкодженні латеральних ядер перегородки мозку відновлює тубуло-гломерулярний зворотний зв'язок за участю ангіотензин-перетворюючого ферменту, простагландинів, оксиду азоту, адрен- і холінергічних структур нирок, що спостерігається за умов темряви.

Встановлено, що зміни ниркового транспорту іонів натрію при пошкодженні ЛЯПМ опосередковані через фотозалежний синтез і вивільнення епіфізарного мелатоніну, а відхилення в діяльності клубочків нирок залежать від поєднання парасимпатичних і простаноїдних регулювальних впливів на гломерулярному рівні.

Вперше обґрунтовані патогенетичні принципи застосування фототерапії (подовженого періоду темряви) та механізмів центрального і периферичного впливів для відновлення розладів функцій нирок, що виникали при пошкодженні ЛЯПМ та змінах освітлення й проявлялись надмірною активацією тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку.

Практичне значення одержаних результатів визначається в розробці та в обґрунтуванні принципів відновлення порушень екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок, які стались внаслідок пошкодження латеральних ядер перегородки мозку, при змінах фотоперіоду (за умов постійних освітлення та темряви). Отримані дані можуть бути використанні в наукових дослідженнях для вивчення й вдосконалення патогенетичних способів лікування хворих з патологією нирок.

Цінність роботи полягає в розширенні загальнопатологічних уявлень про розлади водно-

сольового обміну при пошкодженні латеральних ядер перегородки мозку і вказує на їх участь в регуляції функцій нирок.

Результати досліджень, що встановили мелатонінзалежні і мелатоніннезалежні механізми фотоперіодичних впливів на діяльність нирок у щурів з пошкодженими ЛЯПМ за дії різних умов освітлення або після застосування екзогенного мелатоніна, інгібіторів синтезу ОА, ПГ, АПФ і холін- та адренергічних речовин, можуть бути використані в експериментах при моделюванні патологічних змін нервової та видільної систем, при проведенні аналізу лімбічно-ендокринних взаємовідносин, для визначення впливу на механізми порушень при пошуку засобів патогенетичної терапії.

Отримані результати досліджень впроваджені в роботу лабораторії НДІ медико-екологічних проблем МОЗ України, в навчальний процес кафедр патофізіології, нормальної фізіології, медичної біології та генетики, фармакології Буковинської державної медичної академії.

Особистий внесок здобувача. Автору належить основна ідея розробки теоретичного і практичного напрямків наукової роботи. Провела аналіз наукової літератури та патентної інформації з проблем регуляції водно-сольового обміну, ролі в ній еферентної ланки – нирок, участі ЛЯПМ в механізмах фотоперіодичної регуляції. Дисертант формувала серії і групи експериментальних тварин, оволоділа методиками і виконала патофізіологічні дослідження, провела набір і опрацювання матеріалу, узагальнення отриманих результатів дослідження, здійснила їх статистичну обробку, написала всі розділи дисертації, сформулювала висновки та практичні рекомендації, забезпечила їх впровадження в практику. Проводила обробку матеріалів, підготовку публікацій, які відзеркалюють результати дослідження.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дослідження оприлюднено на II і III міжнародних конгресах молодих вчених (Тернопіль, 1998, 1999), на спільному засіданні обласних відділень наукових товариств фізіологів та ендокринологів і на підсумкових наукових конференціях співробітників Буковинської державної медичної академії (Чернівці, 1998, 1999, 2000).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 7 наукових праць, в тому числі 5 статей у фахових медичних виданнях, рекомендованих ВАК України. Прийняті до розгляду в Укрдержпатенті заявки на два винаходи.

Структура та обсяг дисертації. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, описання матеріалів і методик дослідження, 2 розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення отриманих результатів, висновків, практичних рекомендацій та покажчика літератури. Робота викладена на 197 сторінках комп'ютерного друку, ілюстрована 37 таблицями, 7 рисунками, 5 додатками. Бібліографічний опис включає 378 літературних джерел, з них 211 іноземних авторів, який займає 38 сторінок.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Впливи змін фотоперіоду та біологічно активних речовин на функції нирок при пошкодженні ЛЯПМ досліджувались в експериментах на 227 самцях білих щурів масою 0,16-0,18 кг в один і той же час доби (о 12⁰⁰). Двобічне зруйнування ЛЯПМ здійснювали методом електрокоагуляції постійним струмом через ніхромові електроди в скляній ізоляції, які вводились і цупко закріплювались в стереотаксичному приладі (МВ 4101–Угорщина) за координатами ЛЯПМ: А–7, L – 0,5, Н– 6 мм (Sherwood N., Timiras P., 1970). Контроль пошкодження латеральних ядер перегородки мозку здійснювали за серійними зрізами головного мозку.

Фотоперіодичну залежність функцій нирок з інтактними та пошкодженими латеральними ядрами перегородки мозку вивчали за умов моделювання режиму освітлення шляхом утримання тварин: 1) за природної зміни світлого та темного періоду доби; 2) постійного світла – 15 діб до і 5 після зруйнування ЛЯПМ; 3) постійної темряви – за 3 місяці до експерименту. Рівномірний режим постійного освітлення не менше 500 лк, який зменшує продукцію мелатоніну до 90 % від існуючого в нічний час доби (Z. Ostrowska et al.; U.M. Cassone, 1990) здійснювався за допомогою ламп денного світла.

Режим постійної темряви моделювали шляхом двобічної енуклеації (Арушанян Э.Б. и др., 1996) за три місяці до досліду, що виключало вплив світла на фоторецептори сітківки ока, яка є альтернативним джерелом синтезу мелатоніна (M.I. Dubokoviche, 1989). Для оцінки змін фотоперіодичної регуляції функції нирок при пошкодженні ЛЯПМ, одночасно, за однакових умов освітлення, проводились досліді у інтактних та у щурів зі зруйнованими ядрами, які утримувались за умов природного фотоперіоду.

Вибір змін фотоперіоду ґрунтувався на даних про участь перегородки в нервових зв'язках відділів мозку, через які здійснюються стимулюючі чи гальмуючі регулювальні впливи на гіпоталамус, що мають безпосереднє або опосередковане відношення до регуляції функції ендокринних залоз, підтримки біоритмів в їх роботі поряд з корою великого, середнього мозку, сітківки ока та епіфіза (Э.Б.Арушанян, Л.Г.Арушанян, 1991; В.П.Пішак та співавт., 1997).

Роль гормону епіфіза в змінах функції нирок у щурів із пошкодженими ЛЯПМ вивчалась після введення екзогенного МТ (США, Кембрідж) в черевну порожнину протягом 5 діб по 4 рази 778 мкг на кг маси тіла в 0,5 мл розчинника. Механізми участі ЛЯПМ в регуляції діяльності клубочкового і каналцевого відділів нефрона вивчали після введення фізіологічно активних речовин з розрахунку на кг маси тіла, останнє введення – за 2 год до експерименту. Блокатори: ПГ - індометацин (Україна) вводили в шлунок через зонд в дозі 3 мг; АПФ – моноприл (Німеччина) по 0,2 мг та NO-синтази - N^wNLA (Німеччина) по 0,15 мг в черевну порожнину впродовж 4 діб по 3

рази. Холін-, адренергічні препарати (Україна) вводили підшкірно в дозах: ацетилхоліну хлорид – 0,2 мг, атропіну сульфат – 0,01 мг, адреналіну гідрохлорид – 0,01 мг; лідокаїн (Угорщина) – в черевну порожнину по 2,5 мг. Контролем дослідів були тварини після несправжньої операції.

В усіх серіях досліди проводились за умови водного навантаження – під час напруги ниркової діяльності, спрямовану на збереження сталості внутрішнього середовища організму, що створює умови для виявлення прихованих порушень функцій нирок і визначення резервів їх компенсації (О. Шюк, 1982). Водне навантаження проводили за 2 год до евтаназії, для чого через металевий зонд у шлунок вводили підігріту до 30°C водогінну воду в об'ємі 5 % від маси тіла тварин. Враховували двохгодинний діурез. Декапітацію щурів здійснювали під ефірним наркозом. Під час декапітації тварин збирали кров в охолоджені центрифужні пробірки з гепарином. Кров центрифугували 30 хв при 3000 об/хв, відбирали плазму крові для визначення вмісту електролітів і креатиніну.

Концентрацію Na^+ , K^+ в сечі та плазмі крові визначали методом фотометрії полум'я на "ФПЛ-1", креатиніну - за реакцією з пікриною кислотою (Е.Б. Берхин, Ю.И. Иванов, 1972) з реєстрацією показників екстинції за допомогою фотокалориметра "КФК-2" і спектрофотометра "СФ-46" (А.К. Мерзон и др., 1970, 1974); білка в сечі – сульфасаліциловим методом за А.І. Міхеевою, І.А. Богодаровою (1969). На підставі отриманих даних розраховували екскрецію креатиніну, Na^+ , K^+ , білка, проводили аналіз інших показників функцій нирок (С.И. Рябов, Ю.В. Наточин, 1997). Визначення рН сечі здійснювали за допомогою мікробіоаналізатора "Redelkys" (Угорщина), вміст кислот і аміаку в сечі – методом титрування.

Швидкість клубочкової фільтрації розраховували за кліренсом ендogenous креатиніну, а здатність нирок концентрувати та розводити сечу – за концентраційними індексами ендogenous креатиніну й натрію. Інтегральна оцінка транспорту натрію в нирках проводилась за показниками його екскреції і кліренсу. Аналіз діяльності проксимальних і дистальних каналців проводили за розрахунками величин абсолютної і стандартизованої на 100 мкл клубочкового фільтрату реабсорбції іонів натрію.

Результати дослідів опрацьовані математично (Ю.И.Иванов, О.Н. Погорелюк, 1990). Достовірність різниць показників визначали з використанням t-критерію Студента за допомогою програми "Excel-7" (Microsoft office, США) на РС ІВМ 586. В таблицях ступінь достовірності різниць показників вказаний для $P \leq 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналіз результатів наших досліджень свідчить, що зміни більшості показників екскреторної, іонорегулювальної, кислотовидільної функцій нирок у білих щурів з пошкодженими латеральними ядрами перегородки мозку залежали від умов освітлення, впливу мелатоніна, парасимпатичних та адренореактивних структур, чинників автокоїдної регуляції.

Встановлено, що пошкодження латеральних ядер перегородки мозку при природному освітленні і водному навантаженні викликає зменшення діурезу, вмісту креатиніну в плазмі крові, через підвищення майже вдвічі ШКФ (табл. 1).

Постійне освітлення в інтактних щурів викликало зменшення діурезу, після пошкодження латеральних ядер перегородки мозку – збільшення до рівня значень у таких тварин за природного фотоперіоду. Олігурія за умов постійного освітлення зумовлювалась зменшенням швидкості клубочкової фільтрації у щурів з інтактними латеральними ядрами перегородки мозку у 2,6, після їх зруйнування – у 3,9 рази, через що вміст креатиніну в плазмі крові зростав у 2,2 і в 3,9 рази. Постійне освітлення стимулювало калійурез у щурів з інтактними і менш - з пошкодженими латеральними ядрами перегородки мозку, відповідно в 3,5 і в 2,9 рази. Зниження швидкості клубочкової фільтрації з розвитком ретенційної гіперазотемії, порушення екскреції білка, зменшення реабсорбції води за умов впливу тривалого постійного освітлення свідчать про виникнення дисбалансу в діяльності клубочкового апарату нирок. У свою чергу, зміни кількості і складу канальцевої рідини, яка притікає до щільної плями, можуть впливати на функціонування канальцево-клубочкового механізму зворотного зв'язку з розвитком гемодинамічних порушень в функціонуючих клубочках (С.И. Рябов, Ю.В. Наточин, 1997).

За постійної темряви у інтактних щурів діурез зменшувався внаслідок пригнічення швидкості клубочкової фільтрації ($P < 0,001$) із збільшенням вмісту креатиніну в плазмі крові ($P < 0,001$). Інші показники екскреторної діяльності за аналогічного освітлення змін не зазнавали, що свідчить про незалежне зниження видільної, без порушення концентраційної функції канальцевого апарату нирок. При пошкодженні ЛЯПМ в осліплених щурів підсилювався діурез, калійурез, концентрація креатиніну в плазмі крові у 3,5, а ШКФ зменшувалась тільки у 2,5 рази. За умов постійної темряви у щурів з інтактними та пошкодженими латеральними ядрами перегородки мозку спостерігалась достовірна різниця між показниками діурезу (116,4 %) та вмісту креатиніну в сироватці крові (126,3 %). Зміни діурезу пояснюються зменшенням реабсорбції води, а концентраційного індексу ендogenous креатиніну - підвищенням його вмісту в плазмі крові.

Таблиця 1. Впливи

фотоперіоду та дії 3 пошкодженими ЛЯПМ	за природ- ного освіт- лення
у n = 10	
4,04±0,17	P < 0,02
P ₂ < 0,05	P ₂ < 0,001
9,15±1,29	7,73±1,07
P < 0,02	P ₂ < 0,01
P < 0,05	28,70±5,36
P ₁ < 0,05	
0	P < 0,001
P ₁ < 0,001	P ₁ < 0,001
4	319,40±17,69
P < 0,01	P ₁ < 0,001
84,11±1,30	P ₁ < 0,001
P ₁ < 0,001	P ₂ < 0,01
	10,77±0,48
6,80±0,73	P ₁ < 0,001
P ₁ < 0,001	P ₂ < 0,01
0,004±0,001	P < 0,001
P ₁ < 0,001	P < 0,05

Примітки: P – ступінь
достовірності різниць

Показники	3 інтактними ЛЯПМ					
	Контроль, n = 10	Постійне освітлення, n = 9	У осліплених, n = 9	за природ- ного освіт- лення	Природне освітлення, n = 12	Постійне освітлення, n = 11
Діурез, мл/2 год.	4,18±0,17	2,83±0,36 P<0,01	3,47±0,18 P<0,05	4,98±0,26 P<0,05	3,57±0,17 P<0,02	3,51±0,27 P<0,05
Концентрація калію в сечі,	5,42±0,50	18,83±1,66 P<0,001	8,85±2,45	3,38±0,31 P<0,01	6,57±0,62	P<0,01 P<0,05
Екскреція калію, мкмоль/2 год	23,10±2,68	51,92±7,39 P<0,01	31,76±10,06	16,83±2,35	22,95±1,65	P<0,05
креатиніну в плазмі крові,	73,20±2,25	157,89±7,64 P<0,001	117,00±5,65 P<0,001	4 P<0,001	42,43±1,83 P<0,001	P<0,05 P<0,001
Швидкість клу- бочкової фільт-	338,07±26,4 1	8 P<0,001	8 P<0,01	9 P<0,001	0 P<0,001	0 P<0,001
Реабсорбція води, %	89,17±0,81	81,17±2,57 P<0,05	86,36±1,47	83,48±1,97 P<0,05	94,73±0,041 P<0,001	78,85±2,36 P<0,001
Концентраційний індекс ендоген-	9,80±0,90	5,84±0,52 P<0,01	7,91±0,61	6,82±0,96 P<0,05	19,99±2,17 P<0,001	5,53±0,82 P<0,001
Концентрація білка в сечі г/л	0,008±0,001	0,018±0,008	0,014±0,005	0,049±0,007 P<0,001	0,108±0,013 P<0,05	0,007±0,001 P<0,05

Механізми впливу постійної темряви чи в осліплених тварин на зміни функції різних органів пояснюють збільшенням синтезу в епіфізі та вивільненням в кров більшої кількості мелатоніна, котрий є провідним чинником регуляції біоритмічної діяльності (В.Н. Анисимов, R.J. Reiter, 1990; Э.Б. Арушанян и др., 1996), що спостерігалось в наших дослідах.

Пошкодження ЛЯПМ викликало виражене підсилення натрійурезу (табл. 2), що призводило до порушень іонного гомеостазу, за яких концентрація Na^+ у плазмі крові знижувалась, зростав фільтраційний заряд та зменшувались показники проксимального на 4,3 % і дистального транспорту катіона на 51,6 %, що свідчить про порушення каналцево-каналцевої рівноваги.

Зростання концентраційного індексу Na^+ майже в 4 рази, а кліренсу на 300 % підтверджує значне збільшення інтегральних значень ниркового транспорту катіона, що сталися за умов пошкодження ЛЯПМ через порушення каналцево-клубочкової рівноваги. При цьому, перестають діяти такі важливі регулювальні реакції, як каналцево-каналцевий баланс та каналцево-клубочковий зворотний зв'язок. За умов постійного освітлення в щурів з інтактними і зруйнованими латеральними ядрами перегородки мозку спостерігалось майже однакове зростанням екскреції та вмісту Na^+ в сечі.

Порівняння показників ниркового транспорту іонів Na^+ за умов постійного освітлення в щурів з інтактними та зруйнованими латеральними ядрами перегородки мозку встановили достовірну різницю значень відносної реабсорбції, яка була більшою після пошкодження ядер, а вміст катіона в сечі, його екскреція і концентраційний індекс, навпаки, меншими ніж в інтактних. Більшість показників діяльності нирок у щурів до та після зруйнування латеральних ядер перегородки мозку за умов постійного освітлення були близькими. Звідси, ниркові ефекти при постійному освітленні відбуваються через патогенетичне фотозалежне пригнічення синтезу мелатоніну в шишкоподібному тілі, за якого пошкодження латеральних ядер перегородки мозку на реабсорбцію іонів натрію має мелатонінзалежний характер.

Вміст в сечі та екскреція іонів натрію за умов постійної темряви у інтактних щурів збільшувались в 3,3 і в 4,4 рази, а їх проксимальна реабсорбція зменшувалась, без істотних змін концентрації в плазмі крові та дистального транспорту. Пошкодження латеральних ядер перегородки мозку в осліплених щурів призводило до зменшення вмісту натрія в сечі та зростання його екскреції, при підвищенні концентрації в плазмі крові, порівняно з даними у тварин з пошкодженими ядрами за умов природного фотоперіоду.

Пригнічення фільтраційного заряду, підсилення дистального транспорту за умов зменшення проксимальної реабсорбції натрія дозволяють висловитись за активацію механізмів каналцево-клубочкового зворотного зв'язку і порушення каналцево-каналцевої рівноваги внаслідок блокування латеральних ядер перегородки мозку в осліплених щурів. Подібність цих показників, за однакових умов світлового періоду, свідчить про опосередкованість ниркових ефектів каналцевої реабсорбції катіона від участі ядер через фотозалежний синтез і вивільнення більшої кількості епіфізарного мелатоніну.

Таблиця

Зміни показників при пошкодженні	
природного освітлення, $n=11$	
$P_1 < 0,05$	
$P_2 < 0,001$	
$P < 0,001$	
$P_2 < 0,001$	
$P_1 < 0,001$	
$49,14 \pm 2,75$	
$P_1 < 0,001$	
$99,96 \pm 0,01$	
$P_2 < 0,001$	
$P_1 < 0,01$	
$P < 0,02$	
$P_2 < 0,001$	
$13,93 \pm 0,10$	
$P_1 < 0,01$	
$P_2 < 0,001$	
$1,45 \pm 0,07$	
$P_1 < 0,001$	
$P_2 < 0,05$	

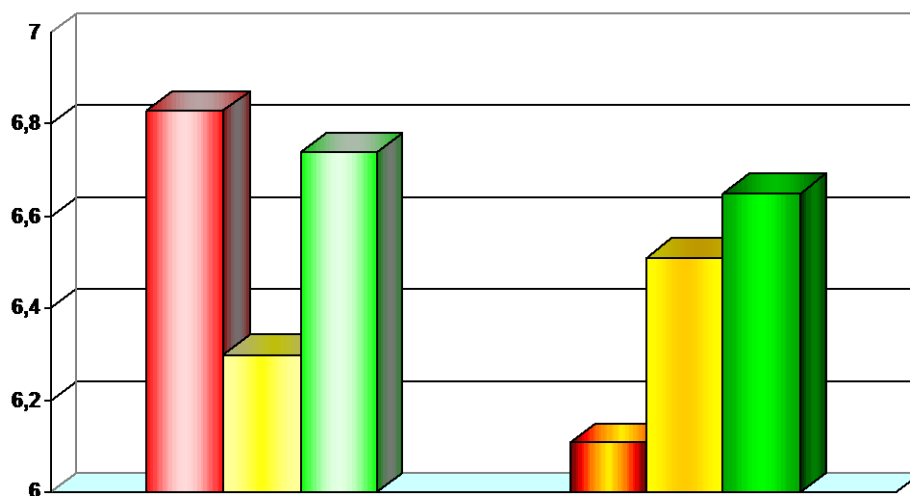
Примітка:

Показники	З інтактними ЛЯПМ						
	Контроль, n = 10	Постійне освітлення n = 9	У осліп- лених, n = 9	за природ- ного освіт- лення, n = 12	Природне освітлення n = 12	Постійне освітлення n = 11	У осліп- лених, n = 10
натрію в сечі, ммоль/л	0,24±0,05	6,61±0,73 P<0,001	0,80±0,07 P<0,001	1,94±0,04 P<0,001	1,04±0,09 P<0,001	P ₁ <0,01 P ₂ <0,01	0,72±0,06 P ₁ <0,001
мкмоль/100 мкл клубочкового	0,30±0,06	13,56±2,07 P<0,001	1,32±0,22 P<0,001	3,88±0,50 P<0,001	0,65±0,04 P<0,001	P ₁ <0,001 P ₂ <0,02	P<0,001 P ₁ <0,001
натрію в плазмі	141,50±0,9 3	5	143,50±1,9 8	138,43±1,15 P<0,005	9	5	1
заряд натрію, мкмолекулярні	47,97±3,94	17,00±2,18 P<0,001	32,94±3,33 P<0,05	39,17±5,04	78,29±2,27 P<0,001	18,82±1,31 P ₁ <0,001	32,52±3,48 P ₁ <0,001
реабсорбція натрію, %	99,98±0,01	99,13±0,14 P<0,001	99,92±0,02 P<0,05	99,77±0,03 P<0,001	99,94±0,01 P<0,02	P ₁ <0,001 P ₂ <0,005	99,92±0,01 P<0,001
Кліренс натрію, мл/2 год.	0,007±0,00 1	0	3	0,071±0,004 P<0,001	3	1	2 P<0,001
безнатрієвої води, мл/2 год.	4,17±0,17	2,70±0,35 P<0,01	3,45±0,18 P<0,05	4,98±0,26 P<0,05	3,54±0,017 P<0,02	3,42±0,27 P<0,05	4,02±0,17 P ₂ <0,05
реабсорбція натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового	13,90±0,10	10,60±0,38 P<0,001	12,39±0,27 P<0,001	11,55±0,23 P<0,001	13,30±0,13 P<0,01	10,04±0,25 P<0,001 P ₁ <0,001	11,99±0,25 P<0,001 P ₁ <0,001
транспорт натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового	1,53±0,11	2,34±0,31 P<0,05	1,95±0,21	2,26±0,28 P<0,05	0,74±0,06 P<0,001	2,68±0,35 P<0,001 P ₁ <0,001	2,25±0,18 P<0,01 P ₁ <0,001

Пошкодження ЛЯПМ призводило до істотного зниження рН сечі (рис. 1), що зумовлювалось активацією ацидо- та амонієгенезу. У щурів за умов постійного освітлення пошкодження ЛЯПМ спричиняло підвищення рівня рН сечі внаслідок зменшення абсолютного виділення активних протонів водню, титрованих кислот і аміаку. За порівняння значень кислотовидільної функції нирок у щурів з інтактними та пошкодженими ЛЯПМ, за умов дії

постійного освітлення, достовірна різниця встановлена лише для інтегрального показника – рН сечі. Тобто, головним чинником змін кислотовидільної функції нирок за умов цього дослідження виступає постійне освітлення.

В осліплених щурів з інтактними ЛЯПМ спостерігались різноспрямовані зміни ацидо- та амонієгенезу: екскреція титрованих кислот збільшувалась, а аміаку – зменшувалась. Зростання рН сечі за умов постійної темряви у щурів з пошкодженими ЛЯПМ на 8,8 %, відносно показника тільки за умов блокади ядер за природного освітлення, було наслідком зменшення виділення титрованих кислот, оскільки екскреція аміаку вірогідних змін не зазнавала, що вказує на перевагу підсилення амонієгенезу.



За умов	У інтактних	Пошкодження ЛЯПМ
■ Природного освітлення	6,83±0,04	6,11±0,06 (P<0,001)
■ Постійного освітлення	6,30±0,05 (P<0,001)	6,51±0,07 (P ₁ <0,001 P ₂ <0,05)
■ Постійної темряви	6,74±0,09	6,65±0,07 (P ₁ <0,001)

Рис. 1. Зміни рН сечі у щурів з пошкодженими ЛЯПМ за впливу різного фотоперіоду

Уведення інтактним тваринам екзогенного МТ викликало збільшення діурезу без змін ШКФ, тобто внаслідок зменшення реабсорбції води через підвищення вмісту креатиніну в плазмі крові (P<0,001). Концентрація в сечі, екскреція і кліренс Na⁺ за дії МТ на порядок пере-вищували

контрольні дані, що зумовлено зниженням проксимальної реабсорбції катіона ($P < 0,001$). Вміст Na^+ в плазмі крові зменшувався завдяки інтенсифікації його дистального транспорту, збільшення кліренсу безнатрієвої води. Під впливом екзогенного МТ збільшувались показники екскреції активних іонів водню, титрованих кислот і аміаку, без істотних змін рН сечі. Тобто, екзогенний мелатонін в інтактних щурів зменшує реабсорбцію Na^+ в проксимальних відділах нефрона, активує механізми каналцево-каналцевого балансу та закислення сечі. У тварин з пошкодженими ЛЯПМ мелатонін призводить до відновлення більшості показників кислотовидільної функції нирок.

Збільшений об'єм сечі в щурів із пошкодженими ЛЯПМ зменшувався після введення їм моноприлу ($2,58 \pm 0,35$ мл/2 год проти $3,57 \pm 0,47$ мл/2 год в контролі), індометацину ($2,65 \pm 0,29$ мл/2 год), адреналіну ($2,31 \pm 0,47$ мл/2 год). Ці показники відповідали таким у тварин з інтактними ЛЯПМ за умов постійного освітлення, а за дії атропіну – були ще меншими ($1,15 \pm 0,21$ мл/2 год), що підтверджує регуляцію сечовиділення опосередковано за адренергічного впливу, участю АПФ та ПГ.

У щурів із пошкодженими ЛЯПМ за впливу індометацину ШКФ зменшувалась до $338,51 \pm 33,28$ мкл/хв проти $581,74 \pm 46,35$ мкл/хв у тварин тільки за умов пошкодження ядер. Подібний ефект спостерігався після роздільного введення моноприлу, ацетилхоліну та атропіну, що свідчить про порушення діяльності клубочкового апарату нирок внаслідок поєднаного регулювального впливу парасимпатичних і протанойдних механізмів.

Після введення фізіологічно активних речовин, крім адреналіну і $\text{N}^{\text{W}}\text{NLA}$, концентрація креатиніну в плазмі крові збільшувалась у тварин всіх серій дослідження. Ці ефекти, особливо за дії ацетилхоліну ($P < 0,001$, $P_1 < 0,001$), зрівнювались з такими у щурів з інтактними й пошкодженими ЛЯПМ за умов змін освітлення, що залежали від змін ШКФ.

Комплексна оцінка змін ШКФ, проксимальної та дистальної реабсорбції Na^+ показує, що пошкодження ЛЯПМ призводить до порушення механізмів каналцево-клубочкового зворотного зв'язку, реалізація якого відбувається за участю внутрішньониркової ренін-ангіотензинної системи. Відновлення каналцево-каналцевого балансу за одночасного введення моноприлу та індометацину або ацетилхоліну вказує на пряму роль у цих змінах холінергічних впливів на нирки – з нирковими ефектами ангіотензину II і протанойдів.

Зменшений рівень рН сечі в щурів з пошкодженими ЛЯПМ за умов природного освітлення, при роздільному введенні індометацину, ацетилхоліну, атропіну, лідокаїну або одночасного – моноприлу і індометацину – підвищувався майже до рівня у псевдооперованих щурів.

Таким чином, зміни показників екскреторної, іонорегулювальної, кислотовидільної функцій нирок у тварин із пошкодженими ЛЯПМ, що настають внаслідок порушення фотоперіодичної регуляції, свідчать на користь розладів провідних механізмів мелатонінзалежних

і мелатоніннезалежних регулювальних систем. Характер дії біологічно активних речовин на розлади функції нирок у щурів із пошкодженими ЛЯПМ дозволяють встановити деякі патогенетичні механізми їх впливу на фотоперіодичну регуляцію та обґрунтувати можливості їх відновлення.

ВИСНОВКИ

1. У дисертації наведене теоретичне узагальнення патогенетичних механізмів порушень екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок, що розвиваються за умов пошкодження латеральних ядер перегородки мозку та змін фотоперіодичної регуляції й нове вирішення наукової задачі, котра полягає в розробці й в обґрунтуванні принципів відновлення ниркових розладів на підставі вивчення чинників центральної й автокоїдної дії.

2. Доведені внутрішньониркові мелатонінзалежні і мелатоніннезалежні механізми впливу пошкодження латеральних ядер перегородки мозку на функції нирок та їх зміни під впливом біологічно активних речовин: екзогенного мелатоніну, інгібіторів синтезу простагландинів, оксиду азоту, пригнічення активності ангіотензин-перетворюючого ферменту, стимуляції або блокування холін- і адренергічних чинників.

3. Експериментально встановлено, що пошкодження латеральних ядер перегородки мозку призводить до порушення показників екскреторної, іонорегулювальної і кислотовидільної функцій нирок внаслідок змін клубочково-канальцевого, канальцево-канальцевого балансу і тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку за впливу фотозалежних, адрен-, холінергічних та автокоїдних механізмів регуляції.

4. Постійне освітлення у щурів з інтактними та пошкодженими латеральними ядрами перегородки мозку підвищує активність механізмів канальцево-клубочкового зворотного зв'язку внаслідок пригнічення проксимальної реабсорбції іонів натрію, що супроводжується зростанням їх дистального транспорту, пригніченням фільтраційного заряду і призводить до порушення екскреторної функції нирок.

5. В осліплених щурів рівень діурезу знижується на 17,0 % ($P < 0,05$), внаслідок гальмування швидкості клубочкової фільтрації на 32,1 % ($P < 0,001$) та зменшення проксимальної реабсорбції іонів натрію, без змін дистального транспорту й концентрації катіона в плазмі крові. Пошкодження латеральних ядер перегородки мозку в осліплених щурів сприяє збільшенню діурезу до контрольного рівня.

6. Введення екзогенного мелатоніну щурам з інтактними латеральними ядрами перегородки мозку зменшує проксимальну реабсорбцію іонів натрію з підсиленням дистального транспорту, що супроводжується активацією кислотовидільної функції нирок. При пошкодженні латеральних ядер перегородки мозку ниркові ефекти екзогенного мелатоніну послаблюються.

7. Зміни канальцевого транспорту іонів натрію у щурів з пошкодженими латеральними

ядрами перегородки мозку опосередковуються через адренергічну регуляцію за участю ренін-ангіотензинної системи, простаноїдів і оксиду азоту, що підтверджується однаковими відхиленнями показників реабсорбції води, дистального транспорту іонів натрію у тварин із пошкодженими ядрами після роздільного введення їм блокаторів ангіотензин-перетворюючого ферменту, синтезу простагландинів, оксиду азоту або адреналіну чи лідокаїну.

8. Подібність ефектів впливу на показники клубочкової фільтрації, серед них, пригнічення її швидкості та збільшення креатиніну в плазмі крові, після роздільного введення щурам із пошкодженими латеральними ядрами перегородки мозку індометацину, ацетилхоліну, атропіну свідчить, що регуляція діяльності гломерулярного апарату обумовлюється інтеграцією парасимпатичних і простаноїдних впливів на рівні ниркових клубочків.

9. Порушення природної фоторецепції в осліплених щурів або пригнічення гальмівного впливу латеральних ядер перегородки мозку на синтез і вивільнення мелатоніну безпосередньо та опосередковано через адрен- і холінергічну дію, зміни синтезу ангіотензину II, простаноїдів і оксиду азоту підтверджують можливість запобігати активації механізмів тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, що відкриває певні перспективи клінічного вивчення й апробації змін фотоперіоду для патогенетичного відновлення порушень функції нирок.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

1. Результати роботи можуть бути застосовані як теоретичний базис для вдосконалення способів патогенетичної корекції порушень функцій нирок шляхом використання фототерапії за умов подовження періоду темряви.

2. Екзогенний мелатонін, блокатори ангіотензину II – моноприл і простагландинів – індометацин можна рекомендувати для клінічного вивчення та апробації, як адаптивно-компенсуючі засоби, що впливають на регуляцію механізмів взаємодії клубочково-канальцевої, канальцево-канальцевої рівноваги та канальцево-клубочкового зворотного зв'язку з відповідною дією на екскреторну функцію нирок.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Заболотна Л.В. Зміни екскреторної функції нирок під впливом блокади NO-синтази у щурів після зруйнування септальної зони мозку // Український науково-медичний молодіжний журнал.– 1998.– № 1.– С.18-21.

2. Заболотна Л.В. Поєднана дія пошкодження ділянки латеральних ядер перегородки мозку та блокатора NO-синтази на електролітний обмін нирок // Буковинський медичний вісник.– Чернівці, 1998.– № 3-4.– С. 92-97.

3. Заболотна Л.В., Крещук Л.М., Ясінський В.І. Участь оксиду азоту в нирковій регуляції водно-електролітного обміну у білих щурів при зруйнуванні септальної зони мозку // Фізіол. журн.– 1998.– Т.44., № 3.– С.337-338.

4. Заболотна Л.В., Пішак В.П., Кухарчук О.Л. Водно-сольовий обмін у щурів після електрокоагуляції ділянки латеральних ядер перегородки мозку за умов гальмування синтезу простагландинів // Буковинський медичний вісник.– Чернівці, 1998.– № 3-4.– С.98-102.

Заболотна Л.В., Кухарчук О.Л., Пішак В.П. Фотоперіодичні впливи латеральної септальної ділянки мозку на регуляцію екскреторної функції нирок // Буковинський медичний вісник.– Чернівці, 2000.– Т.4, № 4.– С.139-143.

Заболотна Л.В. Вплив блокатора NO-синтази на швидкість клубочкової фільтрації нирок у здорових щурів та після електрокоагуляції зони латеральних ядер перегородки мозку // Тези доповідей 2 Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених.– Тернопіль, 1998.– С. 45-46.

Заболотна Л.В. Вплив змін фотоперіоду на кислотно-видільну функцію нирок у щурів після зруйнування ділянки латеральних ядер перегородки мозку / Тези доповідей 3 Міжнародного медичного конгресу студентів і молодих вчених.– Тернопіль, 1999.– С. 297.

АНОТАЦІЯ

Заболотна Л.В. Патогенетичні механізми порушень фотоперіодичної регуляції функції нирок при пошкодженні латеральних ядер перегородки мозку.– Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія – Тернопільська державна медична академія імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2001 р.

Дисертація присвячена вивченню механізмів порушень та можливостей відновлення екскреторної, іонорегулювальної та кислотови-дільної функції нирок, які розвиваються при пошкодженні латеральних ядер перегородки мозку за умов порушень їх фотоперіодичної регуляції. У дисертації наведено теоретичне узагальнення патогенетичних механізмів порушень екскреторної, іонорегулювальної та кислотови-дільної функцій нирок, що розвиваються за умов поєднання пошкодження латеральних ядер перегородки мозку та змін фотоперіодичної регуляції, нове вирішення наукової задачі, котра полягає в розробці й в обґрунтуванні принципів корекції ниркових розладів на підставі вивчення чинників центральної й автокоїдної дії. Встановлені закономірності фотозалежної регуляції діяльності нирок у щурів з інтактними та пошкодженими латеральними ядрами перегородки мозку за природного фотоперіоду, тривалого постійного освітлення, в осліплених тварин. Доведені внутрішньониркові мелатонінзалежні і мелатоніннезалежні механізми порушення регуляції функцій нирок за умов уведення шурам після пошкодження латеральної перегородки мозку біологічно активних речовин: екзогенного мелатоніну, інгібіторів синтезу проста-гландинів, оксиду азоту, пригнічення активності ангіотензин-перетворюючого ферменту, стимуляції або блокади холін- і адренергічних чинників. За їх дії виявлений

опосередкований вплив на регуляцію клубочково-канальцевої, канальцево-канальцевої рівноваги та канальцево-клубочкового зворотного зв'язку.

Ключові слова: фотоперіодизм, латеральні ядра перегородки мозку, нирки, механізми змін і відновлення функцій, мелатонін, оксид азоту, ренін-ангіотензинова, простаноїдна та холін-адренергічна регуляція.

АННОТАЦІЯ

Заболотная Л.В. Патогенетические механизмы нарушений фотопериодической регуляции функций почек при повреждении латеральных ядер перегородки мозга.– Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология – Тернопольская государственная медицинская академия им. И.Я. Горбачевского МЗО Украины, Тернополь, 2001 г.

В диссертации приведено теоретическое обобщение и новое решение научной задачи, которая проявляется в разработке и обосновании принципов фотокоррекции нарушений функций почек, возникающих вследствие разрушения латеральной септальной зоны мозга, на основании изучения механизмов центрального и периферического влияний на эфферентное звено регуляции водно-солевого обмена.

Обнаружены закономерности фотозависимой регуляции деятельности почек у крыс с интактными и поврежденными латеральными ядрами перегородки мозга при воздействии естественного фотопериода, длительного постоянного освещения и у ослепленных животных.

Фотопериодические влияния постоянного освещения проявлялись олигурией, уменьшением скорости клубочковой фильтрации (СКФ), увеличением креатинина плазмы крови, усилением калийуреза у крыс с интактными и, в меньшей степени, разрушенными латеральными ядрами перегородки мозга (ЛЯПМ). Снижение СКФ с развитием ретенционной гиперазотемии, нарушением экскреции белка, уменьшением реабсорбции воды свидетельствуют о дисбалансе в деятельности сосудисто-клубочкового аппарата почки, который влияет на механизмы канальцево-клубочковой обратной связи.

У ослепленных крыс с интактными ЛЯПМ диурез, СКФ уменьшались, при увеличении концентрации креатинина плазмы крови, без изменений других показателей экскреторной функции, что свидетельствует о независимом снижении выделительной, без нарушения концентрационной функции канальцев почек. Повреждение ЛЯПМ у ослепленных крыс увеличивает диурез, калийурез, концентрацию креатинина в плазме крови, а СКФ – уменьшается, что происходит из-за изменений синтеза в эпифизе и поступления в кровь большего количества ведущего регулятора биоритмов – мелатонина.

Фотопериодические влияния, в условиях постоянного освещения и водной нагрузки, у крыс без и после разрушения ЛЯПМ проявлялись усилением натрийуреза, из-за чего возрастало

нарушение электролитного равновесия вследствие активации механизмов канальцево-клубочковой обратной связи.

Ослепление крыс вызывает усиление натрийуреза без изменений концентрации ионов натрия в плазме крови с уменьшением фильтрационного заряда, проксимальной реабсорбции и без изменений дистального транспорта катиона. После повреждения ЛЯПМ у ослепленных крыс проксимальная реабсорбция ионов натрия уменьшалась при увеличении их дистального транспорта. Такие показатели свидетельствуют об опосредованном участии ЛЯПМ в почечных эффектах реабсорбции в канальцах через фотозависимый синтез и поступление в кровь большего количества эпифизарного мелатонина.

Повреждение ЛЯПМ вызывало существенное снижение рН мочи при активации ацидо- и аммонийгенеза. Постоянное освещение вызывало повышение уровня рН мочи в сравнении с данными у животных при аналогичном освещении, без и после разрушения ЛЯПМ, что было следствием уменьшения экскреции ионов водорода, титрованных кислот и аммиака. Сравнение значений кислотовыделительной функции почек у крыс с интактными и разрушенными ЛЯПМ, при условии постоянного освещения, существенной была разница только интегрального показателя – рН мочи. Это свидетельствует, что главным фактором фотопериодических влияний на кислотовыделительную функцию, в условиях этого опыта, является постоянное освещение.

У ослепленных животных наблюдался разнонаправленный эффект ацидо- и аммонийгенеза: абсолютная экскреция титрованных кислот увеличивалась, а аммиака – уменьшалась на фоне снижения уровня аммонийного коэффициента. Сравнение данных у ослепленных крыс с интактной и поврежденной латеральной зоной перегородки мозга установило существенную разницу в структуре ацидификации мочи из-за перестройки её механизмов – с преимущественным выведением из организма протонов водорода.

Установлены внутрпочечные мелатонинзависимые и мелатониннезависимые механизмы нарушений регуляции функций почек при введении крысам с разрушенными ЛЯПМ биологически активных веществ: экзогенного мелатонина, ингибиторов синтеза простагландинов, окиси азота, угнетения активности ангиотензин-превращающего фермента, стимуляции или блокады холин- и адренергических факторов. При их действии выявляется опосредованное влияние на регуляцию гломеруло-тубулярный и тубуло-тубулярный баланс и тубуло-гломерулярную обратную связь.

Введение экзогенного мелатонина интактным животным приводило к уменьшению проксимальной реабсорбции ионов натрия и увеличению их дистального транспорта, что сопровождалось активацией кислотовыделительной функции. После разрушения ЛЯПМ эффекты мелатонина ослабляются.

Действие биологически активных веществ у крыс после электрокоагуляции ЛЯПМ проявлялось усилением канальцевых эффектов блокаторов ангиотензин-І превращающего

фермента – моноприла, синтеза простагландинов – индометацина, ацетилхолина, без существенного влияния на деятельность клубочкового аппарата нефрона. Деятельность последнего обуславливается интеграцией парасимпатических и простаноидных регуляторных влияний на уровне почечных клубочков.

Изменения естественной фоторецепции при ослеплении крыс или угнетение тормозного влияния ЛЯПМ на синтез эпифизарного мелатонина и поступления его в кровь влияет непосредственно или опосредованно через адрен- и холинергическое действие и/или из-за изменений синтеза ангиотензина II, простаноидов, окиси азота, что подтверждает возможность предотвращения активации механизмов тубуло-гломерулярной обратной связи и открывают некоторые перспективы клинического применения фотопериодических влияний на почки для коррекции олиго-анурического синдрома.

Ключевые слова: фотопериодизм, латеральные ядра перегородки мозга, почки, механизмы изменений и восстановления функций, мелатонин, окись азота, ренин-ангиотензиновая, простаноидная и холин-адренергическая регуляция.

ANNOTATION

Zabolotna L.V. Pathogenetic Mechanisms of Disturbances of the Photoperiodic Regulation of the Renal Function in case of Damaged Lateral Nuclei in the Cerebral Septum-Manuscript.

Dissertation for a Candidate's degree of Medical Science by speciality – 14.03.04 – Pathology Physiology.– I.Ya. Yorbachevskyi State Medical Academy of MPH of Ukraine, Ternopil, 2001.

The dissertation is dedicated to a study of the mechanisms of disorders of the excretory, ion-regulating and acid-excreting functions of the kidneys via photoperiodic effects of the lateral site of the nuclei of the cerebral septum and possibilities of renewal of these changes. The dissertation deals with a theoretical generalization and a new solution of the scientific task, consisting in the elaboration and pathogenetic substantiation of the principles of the photocorrecting impairments of the renal functions which appeared due to damaged lateral nuclei of the brain septum. Consistent patterns of the photo-dependent regulation of the renal activity in rats with intact and damaged lateral nuclei of the brain septum under conditions the natural photoperiod, prolonged permanent exposure to light in blinded animals were established.

Melatonin-dependent and melatonin-independent derangement mechanisms of regulating the renal function was detected under conditions of administrating the rats biologically active substances, following the destruction of the brain lateral septum: exogenous melatonin, inhibitors of prostaglandin synthesis, nitrogen oxide, inhibition of the activity of the angiotensin – transforming enzyme, stimulation or

blockade of choline-, adrenergic factors. Due to their effect a mediate influence on the regulation of the glomurular-tubular, tubular-canalicular equilibrium and tubular-glomerular feedback.

Key words: Photoperiodism, Lateral Nuclei in the Cerebral Septum, kidneys, mechanisms of changes and renewal of function, melatonin, nitrogen oxide, renin-angiotensin, prostaglandin and cholin-, adrenergic regulation.