

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

ШУМКО НАТАЛІЯ МИКОЛАЇВНА

УДК 612.825.33:612.46.017.2:612.176

**РОЛЬ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ В РЕГУЛЯЦІЇ ХРОНОРИТМІВ ДІЯЛЬНОСТІ
НИРОК ЗА УМОВ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ**

14.03.04 – патологічна фізіологія

**Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Тернопіль – 2006

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник: член-кореспондент АПН України, доктор медичних наук, професор **Пішак Василь Павлович**,
Буковинський державний медичний університет МОЗ України,
завідувач кафедри медичної біології, генетики та гістології

Офіційні опоненти:

член-кореспондент НАН і АМН України, доктор медичних наук, заслужений діяч науки і техніки України, професор **Резніков Олександр Григорович**, Інститут ендокринології та обміну речовин імені В.П. Комісаренка АМН України, завідувач відділу ендокринології репродукції та адаптації

доктор медичних наук, професор **Мисула Ігор Романович**, Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач кафедри фізіотерапії, медичної реабілітації та курортології

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

Захист відбудеться 24 лютого 2006 р. о 14 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Січових стрільців, 8).

Автореферат розісланий 20 січня 2006 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради
доктор медичних наук, професор

Я.Я. Боднар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Останнім часом проблема стресу, адаптації і функціональних порушень увійшла в число актуальних питань сучасної біології і медицини. Зростання індустріалізації, урбанізації, прискорення темпів життя й інших факторів, що супроводжують науково-технічну революцію, пов'язані з дією на організм людини й тварин різноманітних стресів (Б.А.Бадыштов и др., 2002; С.В.Барышева и др., 2002; О.И.Крылов и др., 2001; С.С.Ткачук, 2000; А.Г.Резников и др., 2004; A.Review, 2000).

Посилена функціональна активність життєвоважливих систем налаштовує організм до дії стресорного чинника і спрямована на підтримання гомеостазу. При надмірній і тривалій дії стрес-чинників стрес-реакція може стати патогенетичною основою розвитку хвороб (Т.Г.Анищенко и др., 2000; Т.П.Березина и др., 2001; Б.П.Суринов и др., 2000).

Одним із механізмів розвитку стресу є порушення синхронності біологічних ритмів організму (Э.Б.Арушанян, 1995; Э.Б.Арушанян, 1996; А.С.Павлов, 2001), водночас – десинхроноз є раннім критерієм розвитку стресу (Э.Б.Арушанян, 1997).

Вивчення біологічних ритмів живих організмів останнім часом набуває все більшого значення, оскільки вони відіграють важливу роль у саморегуляції живих систем та їх компонентів (І.І.Заморський, 2000; Ф.И.Комаров и др., 2000; A.Vohn et al., 2003). Існування живих організмів у складному та динамічному середовищі стає можливим завдяки ритмічним змінам фізіологічних процесів, які зумовлюють адаптацію (Э.Б.Арушанян и др., 2000; Г.Селье, 1960; A.Zhdanova et al., 2003).

Здебільшого регуляцію гомеостазу забезпечують частководобові ритми залежно від характеру поведінкових реакцій і координаційних відношень між системами адаптації організму (Э.Б.Арушанян и др., 2001; В.Г.Шаляпина и др., 2000).

Одним з ендогенних регуляторів біологічних ритмів є шишкоподібна залоза (Ф.И.Комаров и др., 1996; Г.И.Муравьева, 2000; J.Carrier et al., 2000; С.А.Czeisler, 1999). Основним діючим агентом, який впливає на синхронізацію хроноритмів, є гормон шишкоподібної залози з великим набором фармакологічних властивостей – мелатонін (Н.К.Малиновская, 2002; В.П.Пішак, 2000; J.Borjigin, 1999; Н.Окамура, 2003).

Важливу роль у регуляції гомеостазу при стресових реакціях відіграють нирки. Цьому органу притаманна чітка циркадіанна періодичність, яка порушується на ранніх етапах розвитку патологічних процесів (Л.Н.Иванова, 2001; Т.Д.Никула, 2002; В.П.Пішак, 2002). У процесі розвитку стресу на фоні масового “викиду” катехоламінів, порушення структури хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок можуть віддзеркалювати ступінь тяжкості патологічного процесу.

Проте залишаються маловивченими питання особливостей розвитку стресової реакції при гіпер- та гіпофункції шишкоподібної залози, а також роль мелатоніну як коректора хроноритмічних змін, викликаних іммобілізаційним стресом. Зазначене має важливе значення в розробці методів профілактики стресу, особливо в людей літнього віку, функція шишкоподібної залози у яких знижена.

У вітчизняній та зарубіжній літературі практично не описані хроноритмічні зміни функцій нирок за умов стресу.

Отже, результати аналізу літератури свідчать про необхідність дослідження часової організації діяльності нирок за умов стресу, а також з'ясування особливостей хроноритмологічних перебудов функцій нирок при стресі за умов дисфункції шишкоподібної залози. Це дозволить розробити хронобіологічні критерії ранньої діагностики й профілактики стресу.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, генетики та гістології Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці) “Вплив стресу та солей важких металів на хроноритми функцій нирок та морфологічні показники деяких ендокринних органів” (№ державної реєстрації 0104U009025). Автор є співвиконавцем зазначеної теми та виконала декілька розділів даної роботи: “Хроноритмічна організація екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок у інтактних тварин”; “Структура хроноритмів функцій нирок за умов гіперфункції шишкоподібної залози”; “Зміни хроноритмічної організації функцій нирок в умовах гіпофункції шишкоподібної залози”. Тема дисертації затверджена проблемною комісією “Патологічна фізіологія та імунологія” (протокол №27 від 29.05.03 р.).

Мета роботи. З'ясувати компенсаторну роль шишкоподібної залози в регуляції хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок при іммобілізаційному стресі.

Завдання дослідження:

1. Дослідити вплив іммобілізаційного стресу на добові ритми екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок на фоні фізіологічної діяльності шишкоподібної залози.
2. Вивчити зміни часової організації показників функціонального стану нирок при іммобілізаційному стресі на фоні гіпер- та гіпофункції шишкоподібної залози.
3. Установити зв'язки між хроноритмічними перебудовами функцій нирок за умов гіпер-, гіпофункції шишкоподібної залози та при іммобілізаційному стресі на тлі дисфункції залози.
4. Розробити науково обґрунтовані способи корекції хроноритмічних порушень діяльності нирок за умов іммобілізаційного стресу.

Об'єкт дослідження: адаптивна та компенсаційна роль шишкоподібної залози в регуляції хроноритмів функцій нирок.

Предмет дослідження: хроноритми діяльності нирок при іммобілізаційному стресі у тварин із фізіологічною, гіпер- та гіпофункцією шишкоподібної залози.

Методи дослідження: хронобіологічні (дослідження архітекtonіки та симетричності біологічних ритмів функцій нирок на основі косинор-аналізу); біохімічні (визначення концентрації у крові та сечі катіонів натрію, калію, креатиніну, білка); фізіологічні (визначення швидкості клубочкової фільтрації, екскреторної фракції іонів натрію, кліренсу одновалентних катіонів, процесів проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію); статистичні (математична обробка отриманих результатів).

Наукова новизна отриманих результатів. Уперше в дисертаційній роботі на основі теоретичного підходу та експериментального дослідження були розкриті нові особливості хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок за умов іммобілізаційного стресу. Виявлено, що одногодинний іммобілізаційний стрес спричиняє порушення часової організації функцій нирок.

Розкрито особливості хроноритмічного перебігу стресорної організації функцій нирок на фоні гіпер- та гіпофункції шишкоподібної залози.

Виявлено залежність зміни часової організації основних ниркових функцій, викликаних стресом у тварин за умов гіпофункції залози, що призводить до більш істотних зрушень інтегральних характеристик хроноритмів основних показників функціонального стану нирок, ніж за умов гіперфункції залози.

Вперше отримано нові хронобіологічні критерії іммобілізаційного стресу та розроблено методи профілактики і корекції змін хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок, викликаних іммобілізаційним стресом із використанням препарату мелатоніну.

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведених експериментальних досліджень розширюють уявлення про хроноритмологічну організацію і нейроендокринну регуляцію ренальних функцій, про роль шишкоподібної залози в процесах адаптації організму до несприятливих стресових умов.

Доцільно визначати рівень мелатоніну при експериментальних дослідженнях, спрямованих на вивчення особливостей часової організації фізіологічних функцій організму, зокрема нирок.

З метою корекції порушень екскреторної, іонорегулювальної та кислото-регулювальної функцій нирок, викликаних іммобілізаційним стресом, у тварин рекомендується призначати мелатонін у дозі 1,0 мг/кг маси тіла за 1 год до стресу (якщо процес стресування регульований).

Результати дисертаційної роботи впроваджені в навчальний та науковий процеси на кафедрах медичної біології, генетики та гістології, нормальної та патологічної фізіології, фармакології та фармації, неврології Буковинського державного медичного університету,

Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

За результатами досліджень отримано один деклараційний патент України на корисну модель, посвідчення на раціоналізаторську пропозицію Буковинської державної медичної академії “Спосіб діагностики порушень функції дистальних ниркових каналців” (№ 60/04).

Особистий внесок здобувача. Автором спільно з науковим керівником здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи. Самостійно проведено аналіз та реферування джерел літератури. Функціональні дослідження хронобіологічного та функціонального стану нирок щурів проведені в центральній науковій лабораторії Буковинського державного медичного університету при безпосередній участі дисертанта, отримані результати статистично опрацьовані, проаналізовано механізми змін основних функцій нирок у тварин із гіпер- та гіпофункцією шишкоподібної залози, а також тварин, яким моделювали іммобілізаційний стрес на фоні різної активності шишкоподібної залози, написано всі розділи дисертації. Висновки та практичні рекомендації сформульовані автором разом із науковим керівником.

Апробація результатів дисертації. Результати дослідження доповідалися та обговорювалися на 57-й Міжнародній науково-практичній конференції студентів і молодих учених (Ужгород, 2004); III Міжнародній науково-практичній конференції “Динаміка наукових досліджень, 2004” (Дніпропетровськ, 2004); 78-й підсумковій науково-практичній конференції студентів та молодих учених із міжнародною участю (Чернівці, 2004); 85-й підсумковій науковій конференції, присвяченій 60-річчю Буковинської державної медичної академії (Чернівці, 2004); науково-практичній конференції ”Гістологія на сучасному етапі розвитку науки” (Тернопіль, 2004); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій” (Чернівці, 2004); науково-практичній конференції “Вчені майбутнього” (Одеса, 2004); I Міжнародній науково-практичній конференції “Науковий потенціал світу, 2004” (Дніпропетровськ, 2004); науково-практичній конференції “Досягнення молодих учених – майбутнє медицини” (Харків, 2004).

Публікації. Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації викладені в 16 опублікованих працях, із них 5 (одноосібних – 3) - у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, 10 – у матеріалах конференції, один деклараційний патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 183 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, 8 розділів, висновків, списку використаних джерел, додатків. Робота ілюстрована 38 таблицями, 58 рисунками. Список літератури включає 212 джерел, із них 74 – іноземних авторів. Основний текст дисертації викладений на 117 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Характеристика лабораторних тварин і експериментальних моделей

Дослідження виконані на 160 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою 0,16-0,2 кг., відповідно до міжнародних принципів “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985). Комісією Буковинського державного медичного університету з питань експертизи біоетики (протокол №1 від 13.06.2005 р.) порушень у проведенні дослідів на тваринах не виявлено.

Функціональний стан нирок тварин вивчали при фізіологічній, гіпер- та гіпофункції шишкоподібної залози, а також за умов гострого 1-годинного іммобілізаційного стресу на фоні фізіологічної, гіпер- та гіпофункції залози. З метою проведення корекції порушень функцій нирок тварини отримували мелатонін. Використовували фармацевтичний препарат “Віта-мелатонін” (ЗАТ “Київський вітамінний завод”, м. Київ), який вводили в дозі 1,0 мг/кг маси тіла (1 таблетка містила 0,003 г мелатоніну, її розчиняли в 30 мл ізотонічного розчину натрію хлориду) одноразово внутрішньошлунково через зонд у вечірній час за 1 год до іммобілізаційного стресу, під час іммобілізаційного стресу та через 1 год після іммобілізаційного стресу. Щури перебували в умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря на стандартному харчовому раціоні з вільним доступом до води та їжі, що дозволило нівелювати різницю у дії фізіологічних подразників навколишнього середовища й уникати додаткових стрес-факторів (температурних, аліментарних та ін.).

Експерименти проводили у двох серіях.

У першій серії з’ясовували вплив зміненої функціональної активності шишкоподібної залози та іммобілізаційного стресу в умовах фізіологічної, гіпер- та гіпофункції залози на структуру хроноритмів досліджуваних ниркових функцій.

У другій серії експериментів із метою корекції порушень функцій нирок, викликаних іммобілізаційним стресом, тварини отримували екзогенний мелатонін.

Тварин поділяли на інтактних та дослідних.

Моделювання гіперфункції шишкоподібної залози створювали шляхом утримування тварин (n=18) в умовах постійної темряви (00С:24.00Т) упродовж 7 діб, а гіпофункцію шишкоподібної залози – утримування тварин (n=18) в умовах постійного освітлення (24.00С:00Т) також протягом 7 діб.

Режим постійного освітлення здійснювався за допомогою двох ламп денного світла, які розташовували вздовж кліток із тваринами і створювали рівномірну освітленість інтенсивністю 500 лк.

Гострі експерименти впливу іммобілізаційного стресу моделювали шляхом утримування тварин (n=18) у спеціальних клітках-пеналах з обмеженням рухової активності впродовж однієї години.

Дослідження впливу іммобілізаційного стресу на хроноритмічну організацію основних функцій нирок тварин проводили, утримуючи їх в умовах фізіологічної (n=18), гіпер- (n=18) та гіпофункції (n=18) шишкоподібної залози. На 8-му добу експерименту о 08.00, 14.00 та 20.00 год. відтворювали дослідним тваринам 1-годинний іммобілізаційний стрес. Після цього впродовж доби збирали сечу. Після завершення цього етапу проводили евтаназію щурів під легким ефірним наркозом шляхом декапітації.

У момент декапітації збирали кров у охолоджені пробірки з гепарином, який використовували як стабілізатор-антикоагулянт. Зібрану кров центрифугували 20 хв при 3000 об/хв, відбирали плазму для визначення концентрації іонів натрію, калію, креатиніну.

Функціональний стан нирок тварин I серії вивчали за умов спонтанного добового діурезу, II серії – індукованого водного діурезу, досліджуючи екскреторну, іонорегулювальну та кислотовидільну функції.

Результати обробляли статистично методом "Косинор-аналізу", а також параметричними методами варіаційної статистики, амплітуди, акрофази та форми кривої циркадіанного ритму.

Отримані індивідуальні хронограми для кожної тварини групували за принципом ідентичності максимальної акрофази і розраховували методом косинор-аналізу пересічні для кожної групи хронограм мезор, амплітуду і фазову структуру (за інтервалом часу між акро- та батифазою).

Оскільки в джерелах літератури немає відомостей щодо поєданого впливу іммобілізаційного стресу та гіпер- і гіпофункції шишкоподібної залози, нами були досліджені їх сумарні ефекти на хроноритмічну структуру ритмів ниркових функцій. Дослідним групам тварин із моделюванням гіпер- та гіпофункції шишкоподібної залози на 8-му добу експерименту о 08.00, 14.00 та 20.00 год відтворювали одногодинний іммобілізаційний стрес. На 9-ту добу вивчали хроноритми екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок.

Методи вивчення екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок.

Екскреторну функцію нирок оцінювали за величинами абсолютного та відносного діурезу, концентрації та екскреції іонів натрію і калію в сечі, концентрації креатиніну в сечі, швидкості клубочкової фільтрації, концентрації креатиніну в плазмі крові, відносної реабсорбції води, концентраційного індексу ендогенного креатиніну, концентрації та екскреції білка в сечі.

У I серії тварин величину діурезу оцінювали в мкл/хв/100г маси тіла, у II серії – у мл/2 год/100 г маси тіла.

Концентрацію креатиніну в плазмі крові визначали за методом Поппера в модифікації А.К. Меєрзона, у сечі – за методикою Фоліна. Концентрацію білка в сечі визначали фотоколориметрично за реакцією із сульфосалциловою кислотою (А.И.Михеева, 1969).

Іонорегулювальну функцію оцінювали за показниками екскреції іонів натрію і калію та їх концентрації в сечі, абсолютної та відносної реабсорбції катіона, фільтраційного заряду та кліренсу іонів натрію, натрій-калієвого коефіцієнта сечі, концентрації іонів натрію в плазмі крові, концентраційного індексу іонів натрію, величин проксимального та дистального транспорту.

Концентрацію іонів натрію та калію в сечі і плазмі крові реєстрували методом фотометрії полум'я на фотометрі “ФПЛ-Г” (Е.А.Стеновая, 2001).

Кислотовидільну функцію нирок характеризували за концентрацією активних іонів водню в сечі (рН сечі), екскрецією активних іонів водню, титрованих кислот і аміаку (Н.Аmlal et al., 1994; R.Sauve et al., 2000).

Визначення рН сечі здійснювали за допомогою мікробіоаналізатора “Redelkys” (Угорщина), концентрацію кислот і аміаку в сечі – методом титрування (Н.Аmlal et al., 1994).

Стандартизації показників функцій нирок досягали доведенням їх до одиниці на 100 г маси тіла тварини або об'єму клубочкового фільтрату на 100 мкл.

Статистичну обробку отриманих даних проводили на ПЕВМ “Pentium-366” за допомогою програм “Excel-7”, “Statgraphics” (США) і “Косинор-аналіз” (визначення мезора, амплітуди, акрофази, батифази). Вірогідність різниці показників визначали з використанням t-критерію Стьюдента. У таблицях значення “р” наведені лише для вірогідних ($p \leq 0,05$) різниць показників, що вивчали.

Результати дослідження та їх обговорення. За нашими даними в інтактних тварин функції нирок підпорядковані чіткій хроноритмічній організації, зокрема, це стосується хроноритмів показників екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок.

Під час перебування тварин за фізіологічних умов хроноритми досліджуваних функцій нирок характеризувалися відносно стабільною амплітудою, яка не перевищувала 25% від величин мезора.

Характеристика хроноритмів функцій нирок за різної функціональної активності шишкоподібної залози

Гіперфункція шишкоподібної залози спричиняла порушення хроноритмічної організації екскреторної функції нирок. Архітектоніка ритму діурезу зазнавала змін щодо контрольних хронограм. Вірогідно знижувалися показники о 08.00 та 14.00 год (рис. 1). Мезор діурезу був на 30% нижчим за контрольні величини. Акрофаза ритму зміщувалася з 08.00 на 20.00 год (рис. 1). Причиною зниження мезору діурезу було гальмування процесів ультрафільтрації.

У всі досліджувані проміжки доби швидкість клубочкової фільтрації вірогідно нижча в порівнянні з показниками інтактних тварин. Реєстрували зміщення фазової структури ритму.

Подібні зміни ультрафільтрації призвели до вірогідного зростання рівня концентрації креатиніну в плазмі крові у всі періоди спостереження. Ритм набував інверсного характеру стосовно контрольних хронограм.

В умовах гіперфункції шишкоподібної залози відбулося вірогідне зниження рівня відносної реабсорбції води з істотним підвищенням амплітуди ритму. Рівень екскреції іонів калію вірогідно знижувався о 08.00 год, в інші досліджувані інтервали, перевищував показники інтактних тварин. Амплітуда ритму екскреції вказаного катіона була більше, як удвічі нижчою, ніж у контролі.

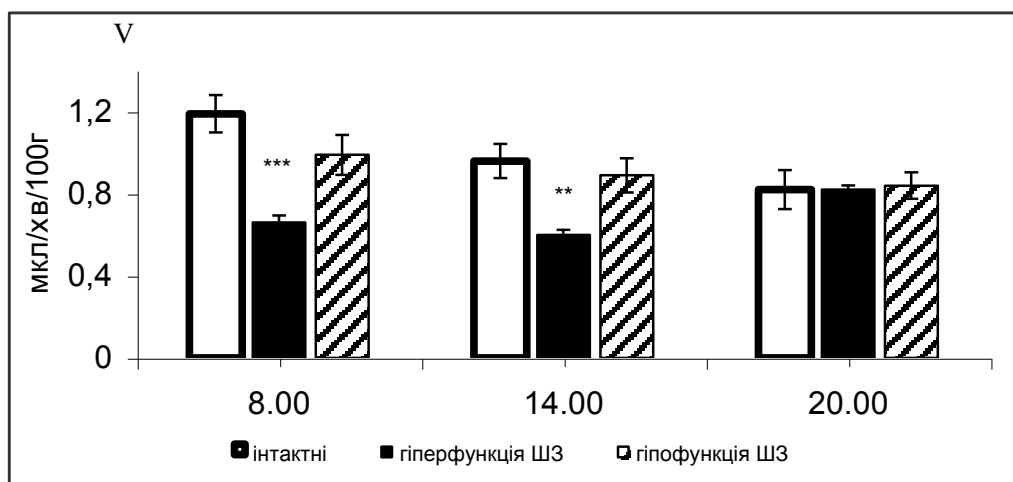


Рис. 1. Хроноритм діурезу у тварин за умов гіпер- та гіпофункції шишкоподібної залози

Примітка: тут і в наступних рисунках відмічені на діаграмах похибки кожного показника для кожної години; порівнювали показники кожної години між собою в інтактних тварин; ***, **, * - вірогідність різниці в порівнянні між показниками відповідно $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$.

Утримання тварин в умовах постійної темряви викликало вірогідне підвищення протеїнурії.

В умовах гіперфункції шишкоподібної залози зазнавали змін параметри іонорегулювальної функції нирок. Ритм екскреції іонів натрію мав інверсний характер щодо контрольних хронограм, а його мезор вдвічі перевищував контрольні показники. У всі періоди спостереження показник вірогідно вищий, ніж в інтактних тварин. Незважаючи на низьку фільтраційну фракцію іонів натрію, абсолютна й відносна реабсорбції катіона залишалися зниженими, порушувалися фазові структури ритмів відносно контролю. В результаті, концентрація іонів натрію в сечі зростала, а в плазмі крові - знижувалась. Акрофаза проксимальної реабсорбції зміщувалася з 14.00 год на 20.00 год, а дистальної - з 08.00 на 20.00 год.

Зміни показників реабсорбції іонів натрію призвели до порушень кислоторегулювальної функції нирок. Зниження екскреції іонів водню на фоні підвищення виведення іонів натрію

вказувало на пригнічення роботи натрій-водневого антипорту. Про це свідчило вірогідне підвищення рН сечі у всі періоди спостережень.

Динаміка екскреції кислот, що титруються, характеризувалася порушенням фазової структури ритму щодо хронограм інтактних тварин без вірогідних змін мезора та амплітуди ритму. Зниженню кислотності сечі сприяло і зростання екскреції аміаку. Інтегральні показники хроноритмів функцій нирок у тварин із гіпофункцією шишкоподібної залози менш виражені, ніж у тварин, яким моделювали гіперфункцію цього органа.

Архітектоніка ритму діурезу подібна до контрольних хронограм, зміщення фазової структури ритму не спостерігали на відміну від тварин, які перебували в умовах постійної темряви.

Швидкість клубочкової фільтрації о 20.00 год вірогідно перевищувала контрольні показники. Хроноритм швидкості клубочкової фільтрації набував антифазного характеру відносно хронограм інтактних тварин.

У тварин, що перебували в умовах гіпофункції, рівень концентрації креатиніну в плазмі крові зростає, зокрема о 14.00 год він перевищував на 25% контрольні величини. Середнє значення показника впродовж періоду спостереження було вірогідно вище щодо тварин із фізіологічною функцією шишкоподібної залози, проте нижче, ніж при гіперфункції цього ендокринного органа.

Ритм концентрації іонів калію в сечі зазнавав змін протягом денного періоду доби. О 20.00 год показник майже вдвічі перевищував величини інтактних тварин та тварин з гіперфункцією шишкоподібної залози.

За пригніченої функції шишкоподібної залози структура ритму екскреції білка набувала інверсного характеру щодо хронограм інтактних тварин.

Дослідження іонорегулювальної функції нирок показало, що гіпофункція шишкоподібної залози призводить до порушення структури хроноритмів ниркового транспорту іонів натрію.

Утримування тварин в умовах постійного освітлення сприяло зростанню натрійурезу як порівняно з інтактними тваринами, так і з тваринами, що перебували в умовах тривалої темряви.

Ритм абсолютної реабсорбції іонів натрію зазнавав змін впродовж досліджуваних проміжків доби. Акрофаза зміщувалася на 08.00 год, мінімальні показники відмічали о 14.00 год. Подібно змінювався і ритм відносної реабсорбції катіона.

Підвищена екскреція іонів натрію супроводжувалася високим кліренсом вказаного катіона і зниженим кліренсом безнатрієвої води практично у всі досліджувані проміжки доби порівняно з контролем. У періоди зростання фільтраційної фракції іонів натрію, на відміну від тварин з гіперфункцією шишкоподібної залози, у щурів з пригніченою функцією залози реєстрували компенсаторну активацію проксимальної та пригнічення дистальної реабсорбції даного катіона.

Хроноритмічні зміни кислоторегулювальної функції нирок віддзеркалювалися порушенням архітекtonіки ритму рН сечі порівняно з хронограмами інтактних тварин. Максимальні значення спостерігали о 20.00 год, батифаза припадала на 14.00 год водночас, у періоди підвищення екскреції іонів натрію вірогідно знижувалося виведення іонів водню, зокрема о 8.00 та 20.00 год на 34% та 30% відповідно.

Архітекtonіка ритму екскреції аміаку набувала антифазного характеру щодо контрольних хронограм і була подібною до такої у тварин, що перебували в умовах постійної темряви.

Особливості хроноритмічних перебудов функцій нирок за умов іммобілізаційного стресу на фоні різної функціональної активності шишкоподібної залози

Відтворення іммобілізаційного стресу у тварин з гіперфункцією шишкоподібної залози спричинило порушення хроноритмів досліджуваних функцій нирок.

Середнє значення діурезу знижувалося на 33% порівняно з показниками інтактних тварин, проте суттєво не відрізнялося від такого, як у тварин із гіперфункцією шишкоподібної залози так і тварин, яким моделювали іммобілізаційний стрес при фізіологічній функції залози. Архітекtonіка ритму діурезу подібна до такої у тварин, яких утримували в умовах гіперфункції шишкоподібної залози. Це свідчить про вплив гормону мелатоніну на фазову структуру ритму діурезу. Амплітуда ритму була вищою, ніж у контрольній групі тварин із стимульованою шишкоподібною залозою, але нижчою від амплітуди у тварин з іммобілізаційним стресом на фоні звичайної довжини фотоперіоду.

Це дозволяє дійти висновку, що іммобілізаційний стрес призводить до підвищення амплітуди сечовиділення, проте в умовах гіперфункції шишкоподібної залози зростання показника менш виражене.

Вказані зміни ритму діурезу зумовлені зниженням швидкості клубочкової фільтрації.

Отже, іммобілізаційний стрес так само, як і гіперфункція шишкоподібної залози викликає пригнічення швидкості клубочкової фільтрації. Поєднання іммобілізаційного стресу і гіперфункції шишкоподібної залози віддзеркалювалось адитивним ефектом.

Гальмування швидкості клубочкової фільтрації спричинило зростання концентрації креатиніну в плазмі крові впродовж денного періоду доби. Середнє значення показника підвищувалося на 36%, амплітуда ритму була майже вдвічі нижчою за відповідні величини інтактних тварин. При цьому мезор наближався до такого у тварин, яких утримували при постійній темряві. Фазова структура ритму креатинінемії перебувала в повній інверсії стосовно тварин, які знаходилися в умовах звичайного світлового режиму й тварин, яким моделювали іммобілізаційний стрес на фоні фізіологічної функції шишкоподібної залози.

Це дозволяє стверджувати, що на фоні гіперпродукції мелатоніну іммобілізаційний стрес призводить до підвищення концентрації креатиніну в плазмі крові, знижує амплітуду і порушує фазову структуру ритму вказаного показника.

Динаміка відносної реабсорбції води протягом досліджуваних проміжків доби зазнавала значних змін. Реєстрували зниження показника в усі періоди спостереження щодо інших груп порівняння. У даному випадку отримані результати свідчать, що гіперфункція шишкоподібної залози потенціує ефекти іммобілізаційного стресу.

До важливих функцій нирок належить регуляція калієвого гомеостазу. Необхідно вказати, що при іммобілізаційному стресі на фоні гіперфункції шишкоподібної залози за досліджуваний період концентрація іонів калію в сечі вірогідно знижувалась на 55%, а в плазмі крові – зростала на 20% щодо контрольних величин. Подібна картина не спостерігалась у тварин, яким моделювали іммобілізаційний стрес в умовах фізіологічної функції шишкоподібної залози. Оскільки подібні тенденції без вірогідних змін реєстрували у тварин із стимуляцією шишкоподібної залози, це дозволяє дійти висновку про причетність шишкоподібної залози до регуляції обміну іонів калію в організмі.

Іммобілізаційний стрес в умовах постійної темряви спричиняє порушення структури клубочкового фільтру (рис. 2). Свідченням цього є підвищення мезорів екскреції білка і концентрації його в сечі, але менш виражене, ніж у щурів, які перебували в умовах іммобілізаційного стресу при звичайному світловому режимі. Однак амплітуда ритму різко знижувалася порівняно з контролем (рис. 2).

Отже, гіперфункція шишкоподібної залози нівелює ефекти іммобілізаційного стресу щодо екскреції білка та концентрації його в сечі.

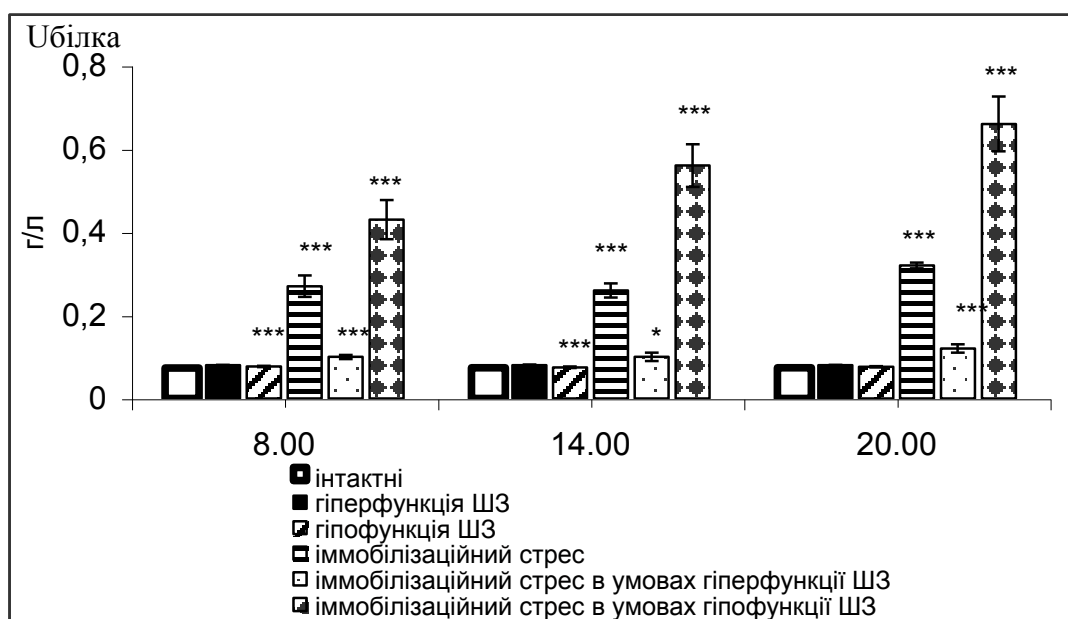


Рис. 2. Хроноритми концентрації білка в сечі в різних групах порівняння

Дослідження параметрів ниркового транспорту іонів натрію показало, що як іммобілізаційний стрес, так і гіперфункція шишкоподібної залози викликають істотні зміни хроноритмів показників іонорегулювальної функції нирок.

Абсолютна та відносна реабсорбції катіона залишалися зниженими в усі години експерименту щодо контролю, наближаючись до показників тварин із гіперфункцією шишкоподібної залози. Проте щодо даних у стресованих тварин, які знаходилися при звичайній довжині фотоперіоду, показники були нижчими. Фазові структури ритмів були в повній інверсії щодо контрольних хронограм.

Таким чином, мелатонін дещо запобігає зниженню рівня відносної реабсорбції іонів натрію, що викликається іммобілізаційним стресом.

Відмічали вірогідне підвищення середнього значення дистального транспорту іонів натрію впродовж періодів спостереження щодо величин інтактних тварин. Структура ритму була інвертованою відносно контрольних хронограм. Ми припускаємо, що посилення дистального транспорту катіона є однією з причин високої натрійемії у даної групи тварин, що викликалося іммобілізаційним стресом.

Стресування тварин в умовах стимуляції шишкоподібної залози змінювало параметри кислоторегулювальної функції нирок.

У всі періоди дослідження рівень рН сечі був вищим від такого в інтактній групі тварин. Подібну картину реєстрували і при гіперфункції шишкоподібної залози, чого не спостерігали в щурів, яким моделювали іммобілізаційний стрес на фоні фізіологічної функції шишкоподібної залози. Така динаміка рН сечі зумовлена зниженням екскреції іонів водню на фоні підвищеної екскреції іонів натрію, що у свою чергу, призвело до пригнічення роботи натрій-водневого антипорту.

Поряд зі зниженням кислотності сечі збільшувався мезор екскреції аміаку за денний проміжок доби, що втричі перевищувало контрольні величини.

Стресування тварин на тлі постійного освітлення віддзеркалилось істотними змінами діурезу. Середнє значення сечовиділення за досліджуваний період вірогідно нижче як порівняно з величинами інтактних тварин, так і тварин із пригніченою функцією шишкоподібної залози, і наближалось до такого у стресованих тварин в умовах звичайного світлового режиму. Адитивність ефектів гіпофункції шишкоподібної залози та іммобілізаційного стресу проявлялася суттєвим зниженням амплітуди ритму.

Зареєстровані зміни ритму діурезу спричинені порушенням швидкості клубочкової фільтрації. Мезор швидкості клубочкової фільтрації нижчий стосовно показників у інтактних тварин та тварин із гіпофункцією шишкоподібної залози, проте вищий, ніж у щурів, яких

утримували в стресових умовах на фоні звичайного режиму освітлення. У цьому випадку гіпофункція шишкоподібної залози запобігає різкому зниженню процесів ультрафільтрації. Порівнюючи результати, відмітимо, що в стресованих тварин на фоні гіпофункції шишкоподібної залози пригнічення швидкості клубочкової фільтрації менш виражене, ніж при гіперфункції залози.

Зниження швидкості клубочкової фільтрації о 08.00 та 14.00 год призвело до зменшення, а підвищення о 20.00 год – до збільшення рівня відносної реабсорбції води, що врівноважувало клубочково-каналцеві процеси. Порушувалася фазова структура ритму щодо хронограм контрольних тварин, щурів із гіпофункцією шишкоподібної залози та стресованих тварин на фоні звичайного світлового режиму. Відтворення іммобілізаційного стресу при гіпофункції шишкоподібної залози не проявляло потенціувальної дії.

Поряд зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації підвищувався рівень креатинінемії. Так, о 08.00 год концентрація креатиніну зросла на 37%, а о 14.00 год – на 48% відносно контрольних величин.

У межах часового інтервалу з 14.00 до 20.00 год відзначали збільшення екскреції та концентрації іонів калію в сечі. Зокрема, о 14.00 год показник майже у 2,5 раза перевищував дані інтактних тварин, тварин із гіпофункцією шишкоподібної залози, і тварин із іммобілізаційним стресом при фізіологічній функції залози. Відмітимо, що у тварин, яких утримували в умовах іммобілізаційного стресу на фоні гіперфункції залози, спостерігали протилежний ефект. Отже, це підтверджує важливу роль шишкоподібної залози в регуляції балансу іонів калію в організмі.

Істотні порушення гломерулярного фільтру віддзеркалилися значним зростанням протеїнурії в усі періоди спостереження. Відмічали зміщення фазової структури ритму порівняно з контрольними хронограмами. Така динаміка протеїнурії дозволяє дійти висновку, що іммобілізаційний стрес більше пошкоджує структуру гломерулярного фільтру на фоні пригніченої функції шишкоподібної залози, ніж в умовах фізіологічної норми чи гіперфункції залози.

Хроноритмічні перебудови іонорегулювальної функції нирок супроводжувалися істотним зростанням натрійурезу впродовж періоду спостереження. Середнє значення екскреції іонів натрію за досліджуваний проміжок доби майже втричі перевищувало величини контролю та вдвічі показники у тварин із пригніченою шишкоподібною залозою, іммобілізаційним стресом на фоні звичайної довжини фотоперіоду. Амплітуда ритму знижувалась. Гіпофункція шишкоподібної залози потенціувала ефекти іммобілізаційного стресу як щодо екскреції іонів натрію, так і стосовно концентрації катіона в сечі. Ці зміни більш вагомі порівняно з тваринами, які перебували в умовах іммобілізаційного стресу при гіперфункції шишкоподібної залози.

Незважаючи на посилений натрійурез, мезор концентрації іонів натрію в плазмі крові вірогідно не відрізнявся, а амплітуда підвищувалася щодо контролю.

Стабілізація концентрації катіона в плазмі крові забезпечувалася зниженням як абсолютної, так і відносної реабсорбції іонів натрію майже у всі досліджувані години. Архітектоники ритмів були симетричними, акрофази ритмів припадали на 20.00 год, батифази – на 08.00 год. Амплітуди ритмів абсолютної й відносної реабсорбції іонів натрію вірогідно підвищувалися стосовно величин інтактних тварин.

Високий рівень екскреції іонів натрію спричинив зниження проксимального транспорту іонів натрію впродовж періоду спостережень. Порушувалася архітектоніка ритму. Подібних змін зазнавав дистальний транспорт іонів натрію. У тварин із гіпофункцією шишкоподібної залози в період з 08.00 до 14.00 год спостерігали підвищення рівня показника, а стресування щурів в умовах гіпофункції шишкоподібної залози нівелювало цей ефект. Структура ритму набувала антифазного характеру стосовно контрольних хронограм.

Одногодинний стрес і гіпофункція шишкоподібної залози не спричиняло в цьому випадку адитивного ефекту.

Десинхроноз кислоторегулювальної функції нирок характеризувався зниженням екскреції активних іонів водню впродовж періоду спостереження. Водночас середній показник рН сечі за світловий відрізок доби був вірогідно нижчим, а амплітуда ритму – вищою, ніж у контролі та інших груп порівняння. Архітектоніка ритму проявлялася антифазною структурою щодо хронограм інтактних тварин. Зазначимо, що іммобілізаційний стрес у поєднанні з гіпофункцією шишкоподібної залози призводить до вірогідного зростання, а при гіперфункції - до вірогідного зниження мезора рН сечі стосовно контрольних величин.

Причиною зміщення рН сечі у кислий бік було істотне зростання екскреції кислот, що титруються. Стресування щурів в умовах гіпофункції шишкоподібної залози спричиняло адитивний ефект. Істотне підвищення рівня показника виявили у всі періоди експерименту. Спостерігали зміщення фазової структури ритму відносно контрольних хронограм.

Подібними змінами характеризувалася й екскреція аміаку. У межах добового періоду структура ритму набувала антифазного характеру порівняно з хронограмами контролю. За таких умов експерименту спостерігали зростання показника як щодо величин контрольної групи, так і тварин із гіпофункцією шишкоподібної залози, але зниження стосовно щурів, які перебували в стресових умовах на фоні фізіологічної функції залози.

Корекція порушень функцій нирок, викликаних іммобілізаційним стресом

При введенні екзогенного мелатоніну за 1 год до іммобілізаційного стресу діурез вірогідно знижувався на 43%, під час стресу – на 51%, через 1 год після стресу на 23% щодо контрольних показників.

Водночас швидкість клубочкової фільтрації зазнавала вірогідного гальмування лише у тварин, які отримували мелатонін за 1 год до стресування відносно величин інтактних тварин.

За вказаних умов експерименту рівень креатинінемії у тварин, яким вводили гормон шишкоподібної залози під час стресування, залишався подібним до такого в контролі і був нижчим у групах тварин, які отримували ін'єкцію мелатоніну за 1 год і через 1 год після іммобілізаційного стресу.

Потрібно відмітити цікавий факт, що у всіх досліджуваних серіях уведення мелатоніну в різні періоди відносно моделювання іммобілізаційного стресу викликало вірогідне підвищення як калійемії, так і екскреції та концентрації катіона в сечі. Найбільший адитивний ефект відмічали у тварин, які отримали мелатонін під час стресування, менш виражене підвищення концентрації іонів калію в плазмі крові й сечі спостерігали при уведенні гормону через 1 год після іммобілізаційного стресу.

Зростання відносної реабсорбції води в стресованих щурів щодо показників інтактних тварин реєстрували за різних термінів уведення мелатоніну, однак істотне підвищення спостерігали у тварин, яким проводили ін'єкцію мелатоніну під час стресу.

Уведення екзогенного мелатоніну за 1 год до стресування викликав підвищення концентрації білка в сечі, чого не спостерігали в інших групах порівняння. У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату у тварин, яким вводили мелатонін за 1 год до іммобілізаційного стресу, рівень екскреції білка наближався до контрольних даних. Щури, які отримували гормон під час та 1 год після стресу, цей показник був вірогідно нижчим.

При уведенні мелатоніну за 1 год до стресу в перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату рівень екскреції іонів натрію був вищим у 2,7 раза, під час стресу - у 3,8 раза, через 1 год після стресу - у 3,1 раза відносно контролю. Подібно змінювалась і концентрація іонів натрію в сечі в досліджуваних серіях тварин.

Така картина натрійурезу поєднувалася зі зниженням абсолютної та відносної реабсорбції катіона. Причому найменш виражені зміни порівняно з контролем реєстрували в щурів, яким вводили індол шишкоподібної залози через 60 хв після стресу. Водночас у цієї групи тварин відмічали істотне зростання натрій-калієвого коефіцієнта і кліренсу іонів натрію щодо величин у контролі. В інших двох експериментальних групах тварин ці величини були менш вираженими.

Високі показники концентрації іонів натрію в сечі та його екскреції у тварин, які отримували мелатонін за 1 год до стресу, викликані зниженням реабсорбції катіона в проксимальному відділі нефрону. А в щурів, яким вводили мелатонін під час та через 1 год після стресу порушення вказаних показників зумовлені здебільшого зменшенням дистального транспорту іонів натрію.

Різноспрямованими змінами характеризувалися також і величини кислоторегулювальної функції нирок у тварин при уведенні мелатоніну в різні терміни щодо моделювання іммобілізаційного стресу (табл.).

Вірогідному зростанню рН сечі в щурів, які отримували гормон за 1 год і під час стресу сприяло підвищення екскреції активних іонів водню, причому більш виражений підйом рівня рН відмічали при уведенні мелатоніну за 60 хв до стресування щурів.

Екзогенний мелатонін через 1 год після стресу викликав підвищення екскреції кислот, що титруються, внаслідок чого рівень рН сечі в цій групі тварин не зазнавав вірогідних змін стосовно даних контролю.

У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату екскреція аміаку в щурів, які отримували мелатонін за 1 год до стресу, істотно не змінювалася, під час стресу – підвищувалася майже вдвічі, через 1 год після стресу – знижувалася на 37% щодо величин інтактних тварин.

Таким чином, наведені в цьому розділі результати дозволяють дійти висновку, що найменші прояви змін показників досліджуваних функцій нирок порівняно з даними інтактних тварин спостерігаються при уведенні мелатоніну за 1 год до іммобілізаційного стресу. За таких умов відносна реабсорбція води, екскреція білка, одновалентних

Таблиця

Вплив екзогенного мелатоніну в дозі 1,0 мг/кг на кислотовидільну функцію нирок у тварин, яким відтворювали іммобілізаційний стрес ($x \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини	Уведення мелатоніну за 1 годину до іммобілізаційного стресу	Уведення мелатоніну під час іммобілізаційного стресу	Уведення мелатоніну через 1 годину після іммобілізаційного стресу
рН сечі	6,24 ± 0,104	6,92 ± 0,081 p<0,001	6,58 ± 0,108 p<0,05	6,57 ± 0,178
Екскреція іонів водню, нмоль/2 год	3,22 ± 0,224	1,95 ± 0,148 p<0,001	1,63 ± 0,147 p<0,001	2,52 ± 0,187 p<0,05
Екскреція іонів водню, нмоль/ 100 мкл клубочкового фільтрату	0,76 ± 0,036	0,67 ± 0,051	0,54 ± 0,091 p<0,05	0,59 ± 0,042 p<0,01
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2 год	25,63 ± 1,175	31,39 ± 4,960	53,49 ± 15,903	31,32 ± 3,428 p<0,05
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	6,17 ± 0,588	10,43 ± 1,136 p<0,01	14,69 ± 2,745 p<0,01	7,04 ± 0,795

Екскреція аміаку, мкмоль/хв	79,71 ± 3,340	65,79 ± 8,967	123,49 ± 20,025 p<0,05	99,26 ± 11,404 p<0,05
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	19,04 ± 1,394	22,57 ± 2,573	37,36 ± 3,100 p<0,001	23,48 ± 3,240
Амонійний коефіцієнт, од	3,12 ± 0,126	2,33 ± 0,363 p<0,05	2,93 ± 0,513	3,28 ± 0,403

Примітка: у кожній групі тварин по 6 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин.

катіонів калію й натрію, дистальна реабсорбція та концентрація іонів натрію в сечі були менш вираженими стосовно контрольної групи тварин, аніж при уведенні гормону під час чи через 1 год після іммобілізаційного стресу.

При ін'єкції мелатоніну через 1 год після стресування нами зареєстровано менш виражене зниження діурезу, дистальної реабсорбції іонів натрію, екскреції іонів водню, а також підвищення концентрації іонів калію в сечі та екскреції кислот, що титруються, щодо контролю та інших груп порівняння.

Найбільш суттєві зміни показників екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок відзначали у тварин, яким вводили мелатонін під час стресу.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі теоретичного підходу та експериментального дослідження розкриті нові, невідомі раніше, особливості хроноритмічних перебудов функцій нирок при гострому іммобілізаційному стресі, що є необхідним для оптимізації методів діагностики та профілактики ренального десинхронозу.

1. Моделювання гіперфункції шишкоподібної залози в умовах темряви призводило до перебудови хроноритмів функцій нирок і викликало дисинхроноз їхніх інтегральних показників. Зокрема, порушувалася фазова структура і збільшувалася амплітуда ритму відносної реабсорбції води та вірогідного підвищення концентрації білка в сечі. Крім того, ритм екскреції іонів натрію набував інверсного характеру. Ритми проксимального та дистального транспорту іонів натрію набували антифазної структури, мезор транспорту знижувався.

2. Гіпофункція шишкоподібної залози, пов'язана з надмірним освітленням, призводить до підвищення мезору й амплітуди ритму швидкості клубочкової фільтрації, зростання концентрації креатиніну в плазмі крові, збільшення концентрації білка в сечі, порушення фазової структури ритмів відносної реабсорбції води, екскреції іонів калію та білка, зростання мезорів екскреції іонів натрію, кліренсу іонів натрію зі зниженням кліренсу безнатрієвої води, змищенням акро- і батифаз ритмів рН сечі й екскреції аміаку.

3. Одногодинний іммобілізаційний стрес на фоні фізіологічної функції шишкоподібної залози спричиняє порушення часової організації функцій нирок: знижується мезор та збільшується амплітуда ритму сечовиділення; гальмується на 47% швидкість клубочкової фільтрації; мезор концентрації креатиніну в плазмі крові знижується та знаходився на рівні $53,33 \pm 4,001$ мкмоль/л; абсолютна й відносна реабсорбції іонів натрію знижуються, у перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату мезор екскреції іонів натрію зростає вдвічі, а амплітуда ритму знижується; зростає концентрація білка в сечі й екскреція іонів натрію за періоди спостережень. Підвищення амплітуд ритмів свідчило про напруження адаптаційних процесів.

4. Іммобілізаційний стрес в умовах гіперфункції шишкоподібної залози спричиняв істотні порушення хроноритмів функцій нирок, що досліджувалися, а саме: зниження мезору діурезу; порушення архітекτονіки ритмів швидкості клубочкової фільтрації і відносної реабсорбції води. Адитивна дія зазначених чинників викликала зниження мезору концентрації іонів калію в сечі на 55%, зростання каліємії, креатинінемії і протеїнурії за денний проміжок доби. Незважаючи на високий рівень натрійурезу у тварин, які перебували в умовах іммобілізаційного стресу при постійній темряві, концентрація катіона в плазмі крові була вірогідно вищою на 20% у порівнянні з іншими групами спостереження. Порушення механізмів ниркового транспорту іонів натрію та кислоторегуляції за денний проміжок доби супроводжувалося активацією компенсаторних механізмів.

5. Моделювання іммобілізаційного стресу в умовах гіпофункції шишкоподібної залози призводило до більш істотних змін інтегральних характеристик хроноритмів основних показників екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок, ніж за умов гіперфункції залози. Знижувався діурез та швидкість клубочкової фільтрації, збільшувався середній рівень креатинінемії, зростали середні показники концентрації іонів калію та білка в сечі, знижувалася фільтраційна фракція і реабсорбція іонів натрію, що призводило до зниження мезорів проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію за підвищеної амплітуди ритмів і зміни положення акро- і батифаз.

6. Виявлено залежність зміни часової організації основних ниркових функцій, викликаних іммобілізаційним стресом, від функціональної активності шишкоподібної залози. Низькі амплітуди ритмів показників вказували на розвиток ознак десинхронозу.

7. Уведення екзогенного мелатоніну в дозі 1,0 мг/кг маси тіла за 1 год до іммобілізаційного стресу призводило до найменших проявів змін показників досліджуваних функцій нирок. За таких умов відносна реабсорбція води, екскреція білка, одновалентних катіонів калію й натрію, дистальна реабсорбція та концентрація іонів натрію в сечі були менш вираженими стосовно контрольної групи тварин, аніж при уведенні гормону під час чи через 1 год після

імобілізаційного стресу. Уведення запобігає істотним змінам показників основних ренальних функцій, викликаних імобілізаційним стресом.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Шумко Н.М. Вплив імобілізаційного стресу на хроноритми ниркового транспорту іонів натрію // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. III, №2. – Ч. 2. – С. 283-286.
2. Шумко Н.М. Хроноритмічна характеристика функцій нирок за умов гіперфункції шишкоподібної залози // Буковинський медичний вісник. – 2004. – Т. 8, №4. – С. 122-126.
3. Шумко Н.М. Хроноритмічна організація функцій нирок в умовах гіпофункції шишкоподібної залози // Одеський медичний журнал. – 2005. – №1 (87). – С. 38-42.
4. Шумко Н.М., Пішак В.П. Характеристика циркадіанних перебудов функцій нирок за умов імобілізаційного стресу // Медичні перспективи. – 2004. – Т. 9, №4. – С. 4-8. (Дисертантом самостійно здійснено огляд літератури за темою, досліджено функції нирок, проведено статистичну обробку одержаних результатів дослідження, сформульовано висновки).
5. Шумко Н.М., Пішак В.П., Булик Р.Є., Висоцька В.Г. Хроноритмічні особливості екскреторної функції нирок за умов гіпофункції шишкоподібної залози // Буковинський медичний вісник. – 2005. – Т. 9, №1. – С. 94-96. (Дисертантом самостійно здійснено огляд літератури за темою, досліджено функції нирок, сформульовано висновки).
6. Деклараційний патент на корисну модель №5508, G09B23/28, A61B17/00, G01N33/48. Шумко Н.М., Пішак В.П., Роговий Ю.Є. Магальяс В.М., Висоцька В.Г., Тащук К.Г. Спосіб моделювання тубуло-інтерстиційного компонента / №20040605037; Заявл.25.06.2004; Опубл. 15.03.2005, Бюл. №3. (Дисертантом самостійно здійснено статистичну обробку одержаних результатів дослідження).
7. Шумко Н.М. Хроноритмічна організація ниркових функцій за умов імобілізаційного стресу // Матер.85-ї підсумков. наук. конф., присвяченої 60-річчю Буковинської державної медичної академії. "Актуальні питання клінічної та експериментальної медицини". – Чернівці, 2004. – С. 348-350.
8. Шумко Н.М. Хроноритми екскреторної функції нирок за умов імобілізаційного стресу // Матер. 57-ї міжнар. наук.- практ. конф. студ. і молодих учених. - Ужгород, 2004. – С. 105-106.
9. Шумко Н.М. Вплив імобілізаційного стресу на екскреторну функцію нирок на тлі гіперфункції шишкоподібної залози // Матер. III міжнар. наук.-практ. конф. "Динаміка наукових досліджень, 2004". – Дніпропетровськ: Наука і освіта, 2004. – Т. 59, Медицина. – С. 17-18.
10. Шумко Н.М. Вплив мелатоніну на хроноритми іонорегулювальної функції нирок за різної довжини фотоперіоду // Матер. наук.-практ. конф. "Гістологія на сучасному етапі розвитку

- науки”. – Тернопіль, 2004. – С. 81-82.
11. Шумко Н.М. Стан іонорегулювальної функції нирок за умов іммобілізаційного стресу за різної довжини фотоперіоду // Тези доповіді міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених “Вчені майбутнього”. - Одеса, 2004. – С. 27-28.
 12. Шумко Н.М. Вплив іммобілізаційного стресу на кислотовидільну функцію нирок на тлі гіперфункції шишкоподібної залози // Тези доп. Всеукр. наук.–практ. конф. “Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій”. - Чернівці, 2004. – С. 124-125.
 13. Шумко Н.М., Пішак В.П., Гоженко А.І., Магальяс В.М., Висоцька В.Г. Застосування каптоприлу і допаміну для корекції функцій нирок при ртутній інтоксикації //Тези доп. Всеукр. наук.–практ. конф. “Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій”. - Чернівці, 2004. – С. 110. (Дисертантом самостійно здійснено огляд літератури за темою).
 14. Шумко Н.М. Хроноритмічні зміни екскреторної функції нирок за умов гіперфункції шишкоподібної залози // Матер. І міжнар. наук.-практ. конф. “Науковий потенціал світу, 2004”. - Дніпропетровськ, 2004. – Т. 34, Медицина. – С. 17-19.
 15. Шумко Н.М. Хроноритмічні зміни іонорегулювальної функції нирок за умов гіперфункції шишкоподібної залози // Матер. наук.-практ. конф. “Досягнення молодих вчених – майбутнє медицини”. - Харків, 2004. – С. 97.
 16. Шумко Н.М., Присяжнюк В.П. Хроноритми кислотовидільної функції нирок за умов іммобілізаційного стресу // Хист/Тези 78-ї підсум. наук. конф. студ. та молодих вчених з міжнар. участю. – Чернівці, 2004. - Вип. 5. – С. 100. (Дисертантом самостійно здійснено огляд літератури за темою, досліджено функції нирок, проведено статистичну обробку одержаних результатів дослідження, сформульовано висновки).

АНОТАЦІЯ

Шумко Н.М. Роль шишкоподібної залози у регуляції хроноритмів діяльності нирок за умов іммобілізаційного стресу (експериментальне дослідження). – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України. – Тернопіль, 2006.

Дисертацію присвячено вивченню ролі шишкоподібної залози у регуляції хроноритмів діяльності нирок у нормі та за умов іммобілізаційного стресу.

Вперше встановлено, що одногодинний іммобілізаційний стрес спричиняє порушення часової організації екскреторної іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок. Підвищення амплітуд ритмів свідчило про напруження адаптаційних процесів.

З'ясовано, що стресування тварин за умов гіпофункції залози призводить до більш істотних змін інтегральних характеристик хроноритмів основних показників функціонального стану нирок, ніж за умов гіперфункції залози. Низькі амплітуди ритмів показників вказували на розвиток ознак десинхронозу.

Виявлено залежність зміни часової організації основних ниркових функцій, викликаних іммобілізаційним стресом, від функціональної активності шишкоподібної залози.

Встановлено, що введення екзогенного мелатоніну в дозі 1,0 мг/кг маси тіла за 1 год до іммобілізаційного стресу запобігає змінам показників основних ренальних функцій, викликаних іммобілізаційним стресом, а це дозволяє покращити діагностику, оптимізувати лікувальні та профілактичні заходи ренального десинхронозу, яка розвивається на тлі іммобілізаційного стресу.

Ключові слова: іммобілізаційний стрес, шишкоподібна залоза, нирки, хроноритми.

АННОТАЦІЯ

Шумко Н.Н. Роль шишковидной железы в регуляции хроноритмов деятельности почек в условиях иммобилизационного стресса (экспериментальное исследование). – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04. – патологическая физиология. – Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я.Горбачевского МЗ Украины. – Тернополь, 2006.

Диссертация посвящается изучению роли шишковидной железы в регуляции хроноритмов деятельности почек в норме, а также в условиях иммобилизационного стресса.

Изученные закономерности функций почек в интактных животных, которые подчинены четкой хроноритмической организации, в частности, это касается хроноритмов показателей экскреторной, ионорегулирующей и кислоторегулирующей функции почек.

Дано оцінку інтегральних показателів хроноритмів екскреторної іонорегулювальної та кислоторегулювальної функції почек за измененной функціональної активності шишковидной железы. Показано, что десинхроноз показателів досліджуваних функцій почек более виражений при условиях гиперфункции шишковидной железы, чем при гипофункции железы, которая указывает на выраженное влияние эндокринного органа на деятельность почек.

В животных с гиперфункцией шишковидной железы важными проявлениями перестроек хроноритмической организации исследуемых функций почек есть изменения интегральных характеристик ритмов показателей ионо- и кислоторегуляции, а также нарушения архитектоники

ритмов большинства показателей экскреторной, ионорегулирующей и кислоторегулирующей функций почек относительно контрольных хронограмм.

Доказано, что гипофункция шишковидной железы приводит к повышению концентрации креатинина в плазме крови, белка в моче, нарушения фазовой структуры ритмов относительной реабсорбции воды, экскреции ионов калия и белка; возрастания мезоров экскреции ионов натрия, клиренса ионов натрия с снижением клиренса безнатриевой воды, смещением акро- и батифаз ритмов рН мочи и экскреции аммиака.

Впервые исследовано, что иммобилизационный стресс, в течение одного часа, приводит к нарушениям временной организации экскреторной, ионорегулирующей и кислоторегулирующей функций почек: снижаются диурез, скорость клубочковой фильтрации, абсолютная и относительная реабсорбция ионов натрия, проксимальный транспорт катиона и экскреция ионов водорода; возрастают концентрация белка в моче и экскреция ионов натрия за периоды наблюдений. Увеличение амплитуд ритмов свидетельствовало в нарушении адаптационных процессов.

Установлены стресс-индуцированные хроноритмические перестройки исследуемых функций почек при гиперфункции шишковидной железы. Их отражением было уменьшения мочевыделения и скорости клубочковой фильтрации, возрастания калиемии, азотемии и протеинурии, нарушения механизмов почечного транспорта ионов натрия и кислоторегуляции за дневной промежуток времени, которая сопровождается активацией компенсаторных механизмов.

Изучены особенности стрессирования животных в условиях гипофункции железы приводит к более значительным изменениям интегральных характеристик хроноритмов основных показателей функционального состояния почек, чем в условиях гиперфункции железы. Низкие амплитуды ритмов показателей свидетельствовали в развитии признаков десинхроноза.

По результатам хронобиологических экспериментов установлено, зависимость изменений временной организации основных почечных функций, вызванных иммобилизационным стрессом, от функциональной активности шишковидной железы.

Доказано, что введение экзогенного мелатонина в дозе 1,0 мг/кг массы тела за 1 время к иммобилизационного стресса предотвращает выраженным изменениям показателей основных ренальных функций, вызванных иммобилизационным стрессом, а это дает возможность улучшить диагностику, оптимизировать лечебные и профилактические мероприятия ренального десинхроноза, который развивается на фоне иммобилизационного стресса.

Ключевые слова: иммобилизационный стресс, шишковидная железа, почки, хроноритмы.

SUMMARY

N.M. Shumko The role of the epiphysis (pineal gland) in the regulation of chronorhythms of the renal activity under conditions of immobilizing stress (experimental research). – Manuscript.

The thesis for obtain a scientific degree of Candidate of Medical Science on specialty 14.03.04 – pathological physiology. - I.Y. Gorbachevsky Ternopil State Medical University, the Ministry of Public Health of Ukraine, Ternopil, 2006.

The thesis deals with the role of the epiphysis (pineal gland) in the regulation of chronorhythms of the renal activity in the norm and under conditions of immobilizing stress.

One hour immobilizing stress has been found to cause disorders of an hour organization of excretory ionoregulatory and acidoregulatory renal function. Encreasing of the rhythm amplitudes indicated about the tension of the adaptive process.

Established peculiarities of the animal stressing under the conditions of hypofunction of the gland results in more considerable changes of the integral chronorhythmic characteristics of the functional renal condition main parameters than in case of hyperfunction of the gland. Low amplitudes of the indices rhythms were indicative of desynchronosis development.

Dependence of an hour organization of the main renal functions, caused by immobilizing stress, upon the functional activity of the epiphysis (pineal gland) has been found.

Administration of exogenous melatonin in the dose of 1,0 mg/kg of the body weight 1 hour before the immobilizing stress has been established to prevent expressed changes of the main renal functions parameters, caused by immobilizing stress, which allows to improve diagnostics, to optimize therapeutic and preventive measures of nephrologic pathology developing on the background of immobilizing stress

Key words: immobilizing stress, epiphysis (pineal gland), kidneys, chronorhythms.