

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
БУКОВИНСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ
УНІВЕРСИТЕТ

На правах рукопису

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

(експериментальне дослідження)

14.03.04 – патологічна фізіологія

ДИСЕРТАЦІЯ

на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук

Науковий керівник:
Пішак Василь Павлович
член-кореспондент АПН України,
доктор медичних наук, професор

Чернівці, 2006

ЗМІСТ

Вступ.....	4
Розділ 1. Хроноритмічні особливості функцій нирок у нормі та при стресі (огляд літератури).....	10
1.1. Характеристика хроноритмічної організації функцій нирок у нормі та при патології.....	10
1.2. Вплив іммобілізаційного стресу на фізіологічні функції організму.....	14
1.3. Роль шишкоподібної залози в регуляції фізіологічних функцій організму.....	26
Розділ 2. Матеріал і методи дослідження.....	34
2.1. Характеристика лабораторних тварин і експериментальних моделей.....	34
2.2. Методи вивчення функцій нирок.....	39
Розділ 3. Хроноритмічна організація екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок в інтактних тварин.....	41
Розділ 4. Характеристика хроноритмів функцій нирок за різної функціональної активності шишкоподібної залози.....	50
4.1. Структура хроноритмів функцій нирок за умов гіперфункції шишкоподібної залози.....	50
4.2. Зміни хроноритмічної організації функцій нирок в умовах гіпофункції шишкоподібної залози.....	61
Розділ 5. Хроноритмічна характеристика функцій нирок у тварин, які перебували в умовах іммобілізаційного стресу.....	74
Розділ 6. Особливості хроноритмічних перебудов екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок за умов іммобілізаційного стресу на фоні різної функціональної активності шишкоподібної залози.....	88

6.1. Динаміка перебудов хроноритмів досліджуваних функцій нирок у тварин, яким моделювали іммобілізаційний стрес на фоні постійної темряви.....	88
6.2. Зміни хроноритмічної організації функцій нирок тварин із іммобілізаційним стресом на тлі гіпофункції шишкоподібної залози.....	106
Розділ 7. Корекція порушень екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок, викликаних іммобілізаційним стресом.....	122
Розділ 8. Аналіз та узагальнення результатів дослідження.....	131
Висновки.....	152
Список використаних джерел.....	155
Додатки.....	177

ВСТУП

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 [19, 22, 49, 102, 193].

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 [3, 24, 100].

Одним із механізмів розвитку стресу є порушення синхронності біологічних ритмів організму [10, 11, 64], водночас – десинхроноз є раннім критерієм розвитку стресу [12, 13].

Вивчення біологічних ритмів живих організмів останнім часом набуває все більшого значення, оскільки вони відіграють важливу роль у саморегуляції живих систем та їх компонентів [11, 32, 43, 147]. Існування живих організмів у складному та динамічному середовищі стає можливим завдяки ритмічним змінам фізіологічних процесів, які зумовлюють адаптацію [8, 92, 211].

Здебільшого регуляцію гомеостазу забезпечують частководобові ритми залежно від характеру поведінкових реакцій і координаційних відношень між системами адаптації організму [15, 113, 211].

Одним з ендогенних регуляторів біологічних ритмів є шишкоподібна залоза [44, 60, 153, 161]. Основним діючим агентом, який впливає на синхронізацію хроноритмів, є гормон шишкоподібної залози з великим набором фармакологічних властивостей – мелатонін [55, 75, 150, 184].

Важливу роль у регуляції гомеостазу при стресових реакціях відіграють нирки. Цьому органу притаманна чітка циркадіанна періодичність, яка порушується на ранніх етапах розвитку патологічних

процесів [37, 62, 78, 127]. 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.

Для досягнення вказаної мети були поставлені такі завдання:

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 у нормі, при стимуляції й пригніченні шишкоподібної залози за умов іммобілізаційного стресу.

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

Методи дослідження: хронобіологічні (дослідження архітектоніки 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 стресування 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 діагностики іммобілізаційного стресу і розроблені 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.

Призначення провідного гормону шишкоподібної залози – мелатоніну, який володіє вираженими хроноритморегулювальними властивостями, доцільно проводити з урахуванням часової організації фізіологічних функцій організму, зокрема нирок.

З метою корекції порушень екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок, викликаних іммобілізаційним

стресом, рекомендується призначати мелатонін у дозі 1,0 мг/кг маси тіла за 1 год до стресу.

Впровадження результатів дослідження. 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.Горбачовського, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.

За результатами досліджень отримано один деклараційний патент України на корисну модель (№ 5508, G09B23/28, A61B17/00, G01N33/48), 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 (м. Ужгород, 2004 р.); III Міжнародній науково-практичній конференції “Динаміка наукових

досліджень, 2004” (м. Дніпропетровськ, 2004р.); 78-й підсумковій науково-практичній конференції студентів та молодих учених із міжнародною участю (м. Чернівці, 2004 р.); 85-й підсумковій науковій конференції, присвяченій 60-річчю Буковинської державної медичної академії (м. Чернівці, 2004); науково-практичній конференції ”Гістологія на сучасному етапі розвитку науки” (м. Тернопіль, 2004 р.); Всеукраїнській науково–практичній конференції “Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій” (м. Чернівці, 2004 р.); науково-практичній конференції “Вчені майбутнього” (м. Одеса, 2004 р.); I Міжнародній науково-практичній конференції “Науковий потенціал світу, 2004” (м. Дніпропетровськ, 2004 р.); науково-практичній конференції “Досягнення молодих учених – майбутнє медицини” (м. Харків, 2004 р.), підсумкових наукових конференціях співробітників Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці, 2003-2005).

Публікації. Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації викладені в 16 опублікованих працях, із них 5 статей (одноосібних – 3) у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАКом України, де можуть публікуватися матеріали докторських та кандидатських дисертацій. Отримано один деклараційний патент України на винахід.

РОЗДІЛ 1

**ХРОНОРИТМІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФУНКЦІЙ НИРОК У
НОРМІ ТА ПРИ СТРЕСІ**

(огляд літератури)

1.1. Характеристика хроноритмічної організації функцій нирок у нормі та при патології

Інтерес до хронобіології нирок зумовлений актуальністю вивчення їхньої діяльності. Визначення екскреції нирками деяких речовин дозволяє одержати уявлення про ритм функціонування різних регуляторних систем, оскільки нирки є органом-"мішенню" [25, 61, 111, 131]. Дані про вплив різних чинників (режим, дієта, положення тіла, зміна освітлення тощо) на ритмічну діяльність нирок і механізми її регуляції неоднозначні.

Відомо, що біологічні ритми модулюються різноманітними екзо- та ендогенними чинниками [59, 77, 191]. Оскільки в процесі онтогенезу всі види обміну речовин, функції органів і систем зазнають кількісних та якісних змін, цілком імовірно передбачити, що і структура хроноритмів може суттєво змінюватися. Одним із органів із чітко циркадіанною організацією функцій є нирки [4, 78, 116]. У процесі онтогенезу структура хроноритмів кислоторегулювальної, іонорегулювальної та екскреторної функцій нирок змінюється. Максимальних змін зазнає іонорегулювальна функція нирок, що проявляється різким зниженням екскреції іонів натрію за рахунок активації проксимального транспорту цього катіона [141, 143, 206].

Ф.І. Комаровим було описано вплив виробничих умов на біоритми нирок. Відзначено зміни біоритмів у працюючих у нічну зміну [44, 45]. В осіб, що адаптувалися до умов роботи в нічний час, максимальний калій- і натрійурез спостерігався в нічний час [135, 139, 174]. Показано зміни ритму екскреції водневих іонів під впливом виробничого шуму [194].

Порівняльні дослідження нирок дорослих щурів і їхнього потомства після різних експериментальних втручань (нефрит Масуги, піелонефрит,

уведення діуретиків) показали, що реактивні зміни нефронів і сполучної тканини відображають послідовні стадії адаптивного процесу, що формується. Перша стадія – це нормальний стан нефронів і сполучної тканини. Друга стадія визначає підвищене навантаження на орган для підтримки його функції в адаптивний процес втягувати резервні структури, виникають ознаки гіпертрофії і гіперплазії відділів нефронів і елементів сполучної тканини. Третя стадія характеризується станами на межі патології. Отримані на цій стадії зміни за сприятливих умов цілком відновлюються й повертаються до морфологічної норми або, у випадках несприятливого перебігу процесу, вони можуть переходити в незворотні структурні порушення. Четверта стадія відображає дезадаптацію. У нирках наявна велика кількість нефронів, в яких переважають деструктивні процеси. У сполучній тканині спостерігається запальна реакція з явищами некрозу. П'ята стадія виявляється повним зривом адаптації, що призводить до загибелі як окремих нефронів, так і цілих структурних одиниць. У цих ділянках відбуваються розростання сполучної тканини й формування грубих рубців [62, 101].

Обробка епітеліальних клітин LLC – PK1 нирки 2,3,5-трис-(глутатіон-S-іл) гідрохіноном (TGHQ) індукує синтез простагландину E₂ (PGE₂) при незначному погіршенні виживання клітин. Інший нирковий токсикант, S-(1,2-дихлорвініл)-L-Cys, також має стимулювальний ефект у відношенні синтезу PGE₂, але тільки на тлі яскраво вираженого цитотоксичного ефекту. TGHQ-опосередкована цитотоксичність супресується Fe-хелатуючим агентом дефероксамінмезилатом (DFX) або каталазою, але тільки остання здатна цілком блокувати синтез PGE₂. Під дією TGHQ активується транскрипція стресових генів *gadd153* і *hsp70*, котра не чутлива (на відміну від синтезу PGE₂) до дії аспірину, що інгібує циклооксигеназу; каталаза і частково DFX блокують TGHQ-індуковану генну експресію [200, 204].

При штучній зміні освітлення ритм хлор-, натрій-, кальцій- і калійурезу підкорявся 24,7-годинному періодові [142, 197, 206]. Вивчаючи ритм

електролітурезу в сліпих і зрячих, не відзначив впливу світла на ритмічну діяльність нирок [79, 80, 85]. Наведенні дані не узгоджуються з результатами експериментальних досліджень, автори яких спостерігали вплив режиму освітлення й прийому їжі на ритм електролітурезу [175, 194].

У 30 реципієнтів ниркового трансплантата концентрація цистатин ІЗ (ЦС) у сироватці тісно корелювала з величиною клубочкової фільтрації (КФ) за кліренсом 125 гіпоталамуса, але не рівнем креатиніну, β_2 -мікроглобуліну, кліренсом креатиніну і величиною КФ, обчисленої за формулою Cockcroft-Gault. Діагностична цінність ЦС була вищою за показники креатиніну сироватки крові, але не відрізнялася від такої β_2 -мікроглобуліну та кліренсу креатиніну. Інтраіндивідуальні розходження ЦС були вищими, ніж креатиніну сироватки, що, як вважають, залежить від здатності ЦС віддзеркалювати коливання КФ за короткі інтервали часу, особливо при помірно зниженій функції нирок. Таким чином, концентрація ЦС у сироватці крові краще відображає функцію пересаженої нирки, ніж інші методи, що застосовуються [47, 56, 198].

У 7-, 10- і 14-денних щурів Wistar відносна кількість калію, що екскретується із сечею, становила відповідно 77, 76 і 95% від навантаження їх калієм хлоридом зі споживаною питною водою. Концентрація калію в сироватці крові при цьому знижувалася, у середньому, з 7,2 (7-денні тварини) до 6,7 (14-денні тварини) мекв/л. Система ниркової екскреції калію в щурів розвивається, очевидно, протягом 2-го тижня після народження тварин і виявляє здатність виводити з організму добову кількість калію [135, 142].

На підставі визначення ритмів осмолярності сечі, екскреції електролітів, водневих іонів, клубочкової фільтрації і каналцевої реабсорбції води [4, 143, 173] дійшли висновку, що добовий ритм зумовлений взаємозв'язком клубочкового й каналцевого апаратів нирки.

Поряд із вивченням ритмів екскреції різних речовин визначали синхронність цих ритмів [117, 127]. Згідно з даними Щукина А.И. [135], добові ритми екскреції води, калію, натрію, хлору, кальцію, магнію і

титрованих кислот не збігаються. Виявив розходження в амплітуді ритму екскреції різних електролітів і мікроелементів [164, 173]. Не виявили паралелізму в ритмах виділення білка, сечовини, креатиніну, амінокислот, альдостерону, водневих іонів, титрованих кислот, електролітів, а також відносної густини сечі в 20 здорових дітей, що знаходились на стандартному режимі й дієті. Автори пояснювали це розходженнями в часі внутрішньониркових механізмів діяльності проксимального й дистального відділів нефрону [56, 58, 141, 146].

За даними вчених, екскреція оксипроліну протягом доби змінювалася за синусоїдальною кривою, тобто підкорялася частководобовому ритмові, а екскреція кальцію і креатиніну була більшою вдень, ніж уночі [56, 197]. Пішак В.П. і співавт. [71] установили, що акрофаза виділення натрію й хлору припадає на середину дня, фосфатів – о 23.00 год, води, креатиніну, кальцію, сечової кислоти – о 15.00-18.00 год. Найбільше тісно пов'язані ритми натрій-і калійурезу. Згідно з даними Donnin M. et al. [165], акрофаза креатинінуризу припадає на 18.00 і 6.00 год. Максимальне виділення кислих і нейтральних амінокислот відбувається в денні години [142, 174]. За даними Меєрзона А.К. и соавт. [56], акрофаза екскреції креатиніну, амінного азоту і шести амінокислот наставала о 15.00 і 18.00 год, інших 13 амінокислот – о 21.00 і 24.00 год; акрофаза білка на 3 год випереджала акрофазу амінного азоту. Qu R., Guo Y., Wang Sh. et al. [188] виявили, що максимальна екскреція білків, зокрема альбуміну, відбувається о 12.00 год і зменшується вночі. Максимальний уратурез настає після 14.00 год, мінімальний – о 6.00 год. Пік екскреції цистину реєструється ввечері і вночі. У ряді робіт вивчався добовий ритм екскреції речовин, що відбивають інкреторну функцію нирок [71, 54]. У тригодинних порціях сечі протягом доби визначали біогенні аміни, креатинін, натрій, калій, хлор [135, 143, 206]. Максимальна екскреція досліджуваних речовин виявлена о 18.00-21.00 год і 21.00-24.00 год, мінімальна – о 3.00-6.00 год. Виявили ритми рівня ангіотензину₁₁ (максимальний – о 8.00 год, мінімальний – о 20.00 год [156].

Наведені дані літератури свідчать про детермінованість ритмів діяльності нирок. Однак не можна вважати вирішеним питання про взаємозв'язок біоритмів нирок із різними регуляторними системами організму, їхніх змін під впливом екзо- й ендогенних факторів. Відомості про біоритми нирок у здорових зумовлюють необхідність їхнього вивчення при патологічних станах.

1.2. Вплив іммобілізаційного стресу на фізіологічні функції організму

Сучасна людина значною мірою оберігає себе від багатьох несприятливих факторів середовища існування: травм, кисневого голодування, інфекцій, інтоксикацій, різких змін температури та ін. [36, 168, 193, 198].

Більшість авторів дотримується думки, що стрес не є патологічним станом [93, 107]. Це динамічний процес психофізіологічної адаптації організму до зовнішнього середовища, спроба збалансувати дестабілізуювальні зрушення стресорних впливів. Стрес перетворюється в паталогію тільки тоді, коли досягає критичного порогу нашої здатності до адаптації [3, 31, 115, 148].

Розвиток загального адаптаційного синдрому тісно пов'язаний із функцією гіпоталамо-гіпофіз-кортикальної системи. Виходячи з морфологічних досліджень, вважали, що стадія тривоги характеризується значним підвищенням функції наднирників, посиленням викидом глюкокортикоїдів [7, 20, 47]. Останнім часом доведено, що навіть у перші години стресового впливу швидкість секреції глюкокортикоїдів у ряді випадків знижується [29, 50]. Стійке підвищення секреції гормонів кори наднирників спостерігається тільки при довготривалому і достатньо інтенсивному стресі [47, 114]. Водночас участь наднирників у розвитку загального адаптаційного синдрому не викликає сумніву, оскільки за їх відсутності стресорна реакція не розвивається [50, 115]. Отже, вивчення ролі шишкоподібної залози в загальному адаптаційному синдромі нерозривно

пов'язано із з'ясуванням впливу шишкоподібної залози, екстрактів та речовин цього органа на функцію наднирників [47, 84].

На даний час загальновідомо, що стрес – це одна з основних причин розладів функцій органів, різних хвороб, зниження опірності організму до інфекцій. Однак, як відомо, наслідки стресу зумовлюються не стільки стресорними факторами, скільки відношення до них організму, його початковим станом [36, 100, 145].

Відомо, що конституційно-індивідуальні особливості впливають на схильність до тих або інших захворювань. Індивідуальні особливості можуть визначати ефективність лікарської терапії [10, 102, 110]. Оскільки стрес є патогенетичним фактором великої кількості захворювань, варто очікувати наявності індивідуальних особливостей стрес-реагування з боку стрес-реалізуючої (катехоламінергічної) системи. Однак дані літератури з цього питання суперечливі: автори виявляють певні закономірності або заперечують їхню наявність. Можна припустити, що суперечливість отриманих результатів пов'язана з двома факторами: 1) неадекватністю використаних моделей стресу, 2) використанням різних біологічних рідин (кров, слина, сеча) для вивчення стану катехоламінергічної системи [51, 102, 104].

Доведено, що біологічні стреси, виявлені у тварин із недорозвиненою центральною нервовою системою, несформованим гіпоталамусом і лімбікострикарними формаціями. Тому біологічні стреси мають важливе значення в еволюції організмів і розвитку центральної нервової системи [65, 95, 107]. Після становлення нейрогуморальних функцій (особливо гіпоталамо-кортикоадреналової системи) і різних форм гомеостазу, що забезпечують процеси саморегуляції і збереження постійності зовнішнього середовища, спостерігаються фізіологічні стреси [64, 103, 104]. Такі форми стресу викликають тимчасові функціональні зміни; інколи порушуються нормальні функції організму, наприклад, під впливом температурних

коливань, голодування, спраги, гіпоксії, фізичних напружень, емоційних переживань та ін. Потім гомеостаз відновлюється [19, 95, 193].

Більшість даних свідчить про те, що короткочасні і, особливо, тривалі стресові чинники призводять у соматично здорових людей до змін імунного статусу, однак, однозначно судити про характер цих змін поки що не можливо [54, 81, 145, 163]. У ряді випадків у літературі наведено дані про зниження вмісту та активності імунокомпетентних клітин, продукції прозапальних цитокінів. Симптоми депресії асоціюються з незначним підвищенням ризику розвитку герпеса і більш частими повідомленнями про ВІЛ-асоційовані симптоми, у той час як стресори не впливають на жодне з цих захворювань [137, 166].

Нинішній розвиток нейроімуноендокринології переконливо доводить, що взаємовідносини між центральними компонентами стресорної відповіді та імунною системою є двобічними і взаємозумовлюючими [36, 54, 145]. Показано, що зв'язок центральної нервової системи з імунною системою здійснюють опіюїдні пептиди [81, 140, 185].

Відомо, що при стресі можуть виникати різні порушення системи кровообігу [155, 172]. В адаптивній фазі стрес-реакції відбувається вибіркового перерозподіл кровотоку на користь органів і тканин, які відповідають за адаптацію (серце, скелетні м'язи та ін.), при одночасному звуженні судин "неактивних" органів, у тому числі шлунково-кишкового тракту. Довготривалий стресовий вплив може призводити до пошкоджень цих органів [24, 107, 167].

Вплив стресу на серцево-судинну систему залежить, по-перше, від індивідуального сприйняття стресу і, по-друге, від індивідуальної реактивності серцево-судинної системи на стресову стимуляцію [63, 70, 115]. Психологічні стресори фільтруються когнітивними оцінними механізмами до біологічної відповіді, так що при тому ж напруженні індивідуальні ефекти можуть відрізнятися. Через складність персонального сприйняття стресу необхідна стратегія багатоступеневого визначення стресу. Дотепер

дослідженнями було встановлено, що стрес незалежно відноситься до артеріального тиску, особливо в активних людей. Перспективні дослідження, проте, показують, що стрес може пояснювати гіпертензію в схильних до неї людей [86, 167, 181, 203].

Було проведено ряд експериментів на щурах 30-денного віку, яким відтворювали умови обмеженої рухової активності (у тісних клітках-пеналах) впродовж 8.00 год за добу (30% гіподинамія і гіпокінезія) протягом 1, 3, 7, 15 і 30 діб. Виявлено, що в міокарді щурів під впливом 30% іммобілізації відбувалися незначні структурно-функціональні порушення [170].

Відомо, що після первинної інфекції, цитомегаловірус зберігається в організмі в латентному стані до періоду реактивації. Під впливом стресу в організмі відбувається звільнення кортикостероїдів, що активують цитомегаловірус. Проводилося вивчення специфічних імуноглобулінів G і A до цитомегаловірусу під впливом стресу. Відзначено, що стрес активує вироблення специфічних антитіл до цитомегаловірусу [163].

Клінічні результати експериментів показали, що екстракт гомогенату мигдаликів людини гальмував проліферацію лімфоцитів. Ефектові частково протидіяли антитіла проти імуносупресорного білка стресу. Зв'язування білка, що знаходився в екстракті, антитілами було підтверджено ензимоімуносорбентним методом. При імуногістохімічному аналізі мигдаликів людини знайшли велику кількість клітин, що володіють імунореактивністю цього білка. Присутність таких клітин спостерігали також у лімфатичних вузлах [144].

Тестування тварин, яке проводили попередньо, дало змогу виявити прогностичні критерії стійкості до емоційного стресу (оцінка вегетативних показників при анальгетичній реакції та гіпостатичній пробі, а також оцінка поведінкових реакцій до нових умов існування) [63, 91]. Виявлено групу тварин, які у конфліктних ситуаціях, генетично й індивідуально схильні та стійкі до емоційного стресу, відрізняються між собою за показниками виживання [31].

На думку багатьох дослідників, в емоціональних реакціях, насамперед, беруть участь кортиколімбічні формації гіпокампа, а в мотиваційно-поведінкових рефlekсах – мигдале-гіпоталамо-ретикулярні центри [211, 136]. Загальноприйнято, що емоції є біологічним ефектом позитивного або негативного впливу на організм [91].

Рядом дослідників встановлено, що емоційно-больовий стрес, як хронічний вплив на організм, у заданому режимі часу був здатний викликати зміни вмісту компонентів органічного матриксу кісткової і хрящової тканин. Ці зміни залежали від віку й виду тканини, а також від тривалості дії стресора [193].

Хронічний психоемоційний стрес у білих щурів призводить до розладу вищої нервової діяльності з розвитком експериментального неврозу і виявляється в зниженні загальної рухової і поведінкової активності, збільшенні ступеня тривожності й зміні вегетативних реакцій [53, 203]. У нейронах і гліоцитах кори головного мозку і гіпокампа невротизованих тварин виявлені деструктивні й адаптаційно-компенсаторні ультраструктурні зміни, що відображають як морфофункціональні порушення діяльності центральної нервової системи, так і спрямовані на підтримку й збереження оптимальної життєдіяльності організму [115, 198].

У тварин виникають різні стратегії адаптації до стресу. Стрессова реакція може протидіяти негативним ефектам старіння, а вплив на організм помірного сублетального стресу, що викликає стрессову реакцію, може допомогти йому прожити довше [93, 96]. Показано, що деякі помірні стресори (випромінювання, тепловий і холодний шок, гіпергравітація, фізичне навантаження) збільшують тривалість життя й один із них (гіпергравітація) знижує ступінь поведінкового старіння. Механізми, що лежать в основі стрессового збільшення тривалості життя, ще не вивчені, однак показано, що вони можуть втягувати метаболічну регуляцію та індукцію стрессових білків [164, 196].

Розглянуто сучасні уявлення про механізми реалізації реакції клітини на тепловий шок. Показано динаміку розвитку цієї реакції, механізми її індукції і згасання. Визначено властивості білків теплового шоку й механізми, завдяки яким вони захищають клітини від стресу. Показано роль цих білків у регуляції сигнальних каскадів, у тому числі й у супресії апоптозу [207].

У дослідах на молодих щурах-самцях лінії Wistar показано, що електрошок кінцівок викликає більш інтенсивне підвищення концентрації μ -опіоїдів у плазмі крові, ніж це має місце при іммобілізації тварин [86]. Попередній електрошок кінцівок усуває гальмування моторики тонкої кишки, що викликається іммобілізацією щурів. Завчасне уведення їм антагоніста рецепторів μ -опіоїдів послаблює даний ефект електрошоку [22, 67].

У хронічних дослідах на кроликах показано, що стрес, який виникає в результаті фіксації тварини до операційного столика в положенні на спині, викликає диференційовані за характером моторні реакції гастродуоденальної та ілеоцекальної зон. В антральному відділі шлунка, дистальному відділі порожньої кишки, у зоні ілеоцекального сфінктера і проксимальному відділі товстої кишки має місце гальмування скоротливої активності, а у дванадцятипалій кишці – її посилення. У пілоричному відділі шлунка з однаковою імовірністю проявляються ефекти гальмування і збудження [170, 195].

Вивчали особливості впливу 0,01% додецилсульфату натрію в регуляції редуказної активності мікросом печінки дорослих і старих щурів у нормі та при іммобілізаційному стресі [22]. Показано, що в інтактних тварин обох вікових груп додецилсульфат натрію, пероксид водню й сечовина не істотно впливали на активність НАДФН-залежної редуктази мікросом печінки, але змінювали активність НАДФН-залежного ензиму. У старих щурів регуляторна дія вивчених речовин на НАДН 2,6-дихлорфенол-індофенол редуктазну активність мікросом була вірогідно меншою, ніж у

дорослих. Зрушення аналогічної спрямованості виникає в дорослих тварин при стресі. Імобілізація старих щурів супроводжується зменшенням базальної НАДН 2,6-дихлорфеноліндофенол редуктазної активності мікросом печінки та обмеженням впливу на неї додецилсульфату натрію, пероксиду водню й сечовини. Висловлюється припущення, що додаткове зменшення НАДН 2,6-дихлорфеноліндофенолу редуктазної активності створює передумови для більшого обмеження швидкості гідроксилування субстратів у мікросомах печінки старих щурів при стресі в порівнянні з дорослими тваринами [22].

Досліджено, що дія імобілізаційного стресу призводить у тварин із первинним експериментальним ураженням печінки різної етіології до більш виражених, ніж у контролі, морфофункціональних змін тимуса, що, у свою чергу, зумовлює порушення клітинної ланки імунітету [95, 137, 170].

Проаналізовано вплив хронічного стресу на стан гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи в несправжньо оперованих і адреналектомованих щурів [47, 109, 180]. Тварин піддавали двобічній адреналектомії і через 3 дні після операції здійснювали імобілізацію по 2 год щоранку протягом 14 днів (хронічний імобілізаційний стрес). *In situ* гістохімічна гібридизація показала, що адреналектомія збільшує рівень мРНК кортикотропін-релізинг фактору в паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса і рівень мРНК проопіомеланокортину в передній частці гіпофіза як у хронічно стресованих, так і в контрольних тварин після останнього стресового впливу. Хронічна імобілізація збільшувала рівень мРНК кортикотропін-релізинг фактору в паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса та рівень мРНК проопіомеланокортину в передньому гіпофізі несправжньо оперованих тварин. При хронічній імобілізації адреналектомованих тварин спостерігалось збільшення рівня мРНК кортикотропін-релізинг фактору в паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса відразу після адреналектомії і подальше його зростання, яке значно перевищувало норму. Незважаючи на відсутність змін вихідного рівня адреналектотропного гормону в

адреналектомованих тварин, хронічний стрес знижував реакцію адренокортикотропного гормону на новий вид стресу. Таким чином, хронічний стрес впливає на гіпоталамічний рівень, який частково стримується вивільненням глюкокортикоїдів. Підвищений вміст мРНК кортикотропін-релізінг фактору в паравентрикулярних ядрах гіпоталамуса адреналектомованих щурів і зниження реакції адренокотрикопного гормону на короткочасний тепловий шок, виявлені в хронічно стресованих адреналектомованих тварин. Це дозволяє виявити можливість хронічного стресу змінювати процесинг проопіомеланокортину і/або патерн адренокортикотропного гормону в передній частці гіпофіза адреналектомованих тварин [63, 108, 170].

Вивчали вплив гострого стресу на 5'-нуклеотидазну й аденозиндезаміназну активність у гіпоталамусі та гіпокампі головного мозку, а також у надниркових залозах інтактних тварин і тварин на тлі пригнічення функції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи [73, 180, 196]. Показано, що стрес підвищує 5'-нуклеотидазну активність у гіпоталамусі і гіпокампі інтактних щурів, та не змінює її у тварин із гормональною блокадою гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи [65, 109]. Активність аденозиндезамінази при стресі в гіпоталамусі як інтактних тварин, так і тварин із порушеною функцією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи не змінювалася; у гіпокампі її активність підвищувалася в інтактних тварин і знижувалася у тварин в умовах пригнічення функції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи. У надниркових залозах при стресі активність ферменту утворення аденозину, незалежно від стану гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, не змінювалася [114, 175]. Активність ферменту метаболізму аденозину не змінювалася в надниркових залозах інтактних тварин і знижувалася в умовах пригнічення функції гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи [170].

Дію електричного стресу на катехоламінієргічну систему вивчено в молодих (3 міс.) і старих (25 міс.) самців-щурів лінії Вістар на 3-тю добу

після стресу з використанням методів радіоімунного аналізу і рідинної хроматографії під високим тиском [83, 203]. Концентрація катехоламінів у наднирниках і рівень кортикостерону в крові контрольних старих щурів була нижчою, ніж у молодих. На 3-тю добу після електричного подразнення в клітках із струмопровідною підлогою в старих щурів значно підвищувалася продукція гормонів кіркового і мозкового шарів наднирників, причому рівень норадреналіну збільшився більш виражено після дії неунікуваного струму, а адреналіну та кортикостерону в крові – після дії унікуваного струму. У молодих щурів після стресу не виявлено вірогідних змін катехоламінів, але рівень кортикостерону в крові був підвищений після неунікуваного стресу. Таким чином, у старих щурів можна відзначити низький базальний рівень катехоламінів і кортикостерону. У старих тварин після унікуваного струму спостерігалася тривала післядія, цілком рівна з результатами, отриманими після неунікуваного в обох вікових групах [181].

Хронічна дія стресора на самців-свавців викликає зсув первинного й вторинного співвідношення статей у бік збільшення кількості або самців, або самок. Запропоновано класифікацію стресорів (за механізмом впливу на гамети), пояснені механізми зміни співвідношення статей у потомстві [115, 200].

Повне позбавлення щурів сну протягом 48 год призводило до підвищення концентрації адренкортикотропного гормону і кортикостерону в крові, що нормалізувалися через 4 год після перенесення тварин у звичайні умови. При обмеженні сну до 4 год на день протягом одного дня концентрації обох гормонів у відповідь на короткочасну (30 хв) іммобілізацію (стрес) змінювалися так само, як у контролі і після 48 год позбавлення сну. При обмеженні сну протягом 8 днів і при його повній відсутності протягом 48 год реакція адренкортикотропного гормону на стрес була значно слабшою, ніж у нормі, а реакція кортикостерону істотно не змінювалася. Отримані результати показують, що порушення сну є не тільки

слабким активатором гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, але і впливає на її функцію в стресорних умовах [128, 170].

Хронічний іммобілізаційний стрес, якого зазнають самки протягом останнього тижня вагітності, викликає в дорослих нащадків так званий “синдром пренатального стресу”, який характеризується нейроендокринними порушеннями стрес-реактивності та статевої диференціації мозку. Віддаленими проявами патогенного впливу пренатального стресу на статеву диференціацію мозку є демаскулінізація та фемінізація статевої поведінки в самців і зниженням фертильності в самок [103, 115, 121].

Вагітні самки щурів, починаючи з 14-го дня вагітності, одержували кількість корму, знижену вдвічі в порівнянні з вагітними щурами контрольної групи. Народжені такими самками самці відрізнялися зниженими масою тіла та концентрацією зв'язуваних кортикостероїдів білка плазми крові; підвищеною експресією гена рецептора мінералокортикоїдів у ділянці CA₁ гіпокампа: після 30 хв іммобілізації у таких щурів концентрація в плазмі крові норадреналіну рівні, адренкортикотропного гормону і кортикостерону були підвищеними, так само як і в самок контрольної групи; концентрація вільного кортикостерону виявилася вищою, а концентрація адреналіну – нижчою, ніж у щурів контрольної групи. У фазі відновлення після іммобілізаційного стресу у тварин із пренатально порушеним харчуванням концентрація адренкортикотропного гормону і кортикостерону нормалізувалися швидше, ніж у контролі. Очевидно, у цих тварин підвищення вихідних концентрацій кортикостерону при зниженій концентрації зв'язуваних кортикостероїдів білка і при підвищеному числі рецепторів мінералокортикоїдів у гіпокампі веде до посиленого впливу кортикостерону на клітини-мішені, що задіяні у зворотному зв'язку, які регулюють гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникову й симпатoadреналову системи [47, 102, 104].

У *gyrus dentatus*, що знаходились у воді іммобілізованих щурів протягом перших 30 хв гострого стресу відбувалося ослаблення - експресії

мРНК рецептора гормону росту з подальшим її посиленням [169, 208]. Ці виникаючі зміни супроводжувалися збільшенням вмісту глюкокортикоїдів у ній та паралельними двофазними змінами експресії мРНК рецепторів глюко- і мінералокортикоїдів у gyrus dentatus. Адреналектомія послаблювала експресію мРНК рецептора гормону росту, а уведення адреналектомованим тваринам дексаметазону посилювало цю експресію [120-122].

Вважають, що ефективність різних факторів у захисті організму від індукованої інтенсифікації пероксидного окиснення ліпідів корелює з їх радіопротекторною та антистресорною активністю [22].

У дослідах на мишах вивчали вплив різних видів стресу на проникність гематоенцефалічного бар'єру. Отримані результати показали, що стрес не впливає на проникливість гематоенцефалічного бар'єру [115].

У роботі використовували молодих щурів Sprague-Dawley. При довготривалих дослідженнях (8 тижнів) щоденно (5 днів на тиждень) занурювали щурів у воду і досліджували адаптацію синтезу ДНК у гастродуоденальній слизовій оболонці шлунка. Через 10 тижнів інтенсивність синтезу ДНК у слизовій оболонці шлунка виявлялася підвищеною, а через 12 тижнів – зниженою. У слизовій оболонці дванадцятипалої кишки аналогічне посилення синтезу ДНК констатували через 9-11 тижнів, а через 12 тижнів інтенсивність синтезу була аналогічною рівню, що виявлений через 8 тижнів [67, 195].

У дослідах на щурах через 24 год після зв'язаного з повторною іммобілізацією тварин протягом 7 днів стресу в гіпокампі констатували підвищення вмісту мРНК субодиниці рецептора глутамату типу GluR1. Статистично вірогідних змін вмісту мРНК субодиниці рецептора глутамату типу NMDAR₁ при цьому не виявили [118, 136].

Вивчали роль і механізми дії окситоцину при аналгезії, що викликала стресом (плаванням у холодній воді або знерухомленням) у дорослих мишей зі спадковим дефіцитом окситоцину і мишей дикого типу. У мишей зі спадковим дефіцитом окситоцину ефект стресу був значно нижчим у

порівнянні з мишами дикого типу. У той же час у мишей зі спадковим дефіцитом окситоцину зберігалися нормальні поведінкові реакції на температурні й механічні впливи, а також при знеболюванні під дією морфіну. З використанням імуногістохімічних методів встановлена активація при стресі нейронів паравентрикулярних ядер гіпоталамуса, що містять окситоцин. Показано наявність нервових волокон, що містять окситоцин, у дорсальних рогах спинного мозку [158]. Окситоцин у дозах 1 і 10 мкМ *in vitro* гальмував збудливі постсинаптичні потенціали в нейронах дорсальних рогів спинного мозку дорослих щурів, викликані електростимуляцією дорсальних корінців. Активатор G-білків, гуанозин-5'-0-3-тіотрифосфат (0,5 мМ) інгібував дію окситоцину в нейронах дорсальних рогів спинного мозку в новонароджених тварин. Автори дійшли висновку, що ефект окситоцину зв'язаний з порушенням глутаматергічної передачі нервових імпульсів у спинному мозку і, можливо, регуляцією активності постсинаптичних рецепторів [168].

Норадреналін відіграє важливу роль у відповіді на стрес і може брати участь у розвитку зв'язаних із стресом патофізіологічних станів як депресія або збудження. Аналізуючи внесок генетичних компонентів у відповідь на стрес, та індуковані гострим стресом зміни в експресії мРНК декількох компонентів системи НА в locus coeruleus (LC) і в медулярному шарі наднирників чутливих до стресу щурів Wistar-Kyoto (WKY) і батьківської лінії Wistar (W), показано, що в LC щурів W зміст мРНК тирозинредуктази зростає на 40% через 30 хв і повертається до висхідного рівня через 2 год, тоді як у WKY експресія зростає тільки на 29% через 2 год. У наднирниках рівень мРНК тирозинредуктази зростав у щурів WKY, але майже не змінювався в W. Вміст мРНК НА і рецептора *a2A* під дією стресу в щурів обох ліній не змінювався. Припускається, що розходження в реактивності норадренергічної системи можуть впливати на генетичну схильність до розвитку патології, зв'язаних зі стресом [91, 109, 165].

1.3. Роль шишкоподібної залози в регуляції фізіологічних функцій організму

Життєдіяльність організму базується на чітко скоординованій системі біологічних ритмів, починаючи від субклітинного і до організового рівнів [33, 57, 150]. Дана система постійно корегується змінами, які виникають як у самому організмі, так і в зовнішньому середовищі. Тільки властивість адекватно відповідати на різні ендogenousні стимули шляхом перебудови біоритмів характеризує стабільність і здоров'я людського організму [45, 59, 112].

Гормоном, який доносить інформацію про ритми до органів і тканин, є мелатонін; за хімічною будовою – індол, що переважно продукується шишкоподібною залозою з триптофану [74-77, 159, 182, 191].

Продукція мелатоніну шишкоподібною залозою задається супрахіазматичними ядрами [175, 176] і має циркадіанний характер [179, 186].

Рівень мелатоніну в циркуляції починається підвищуватися у вечірні години, досягаючи максимального значення до середини ночі, а далі прогресивно знижується, до мінімальних значень у ранковий час [74, 75, 183].

Імпульси із супрахіазматичних ядер щодо циркадіанного ритму надходить до шишкоподібної залози за допомогою регуляції активності норадренергічних нейронів верхніх шийних гангліїв, відростки яких сягають пінеалоцитів [32, 188].

Шишкоподібна залоза відіграє важливу роль у регуляції біологічних ритмів організму. Гормони шишкоподібної залози мають широкий спектр дії та регулюють важливі фізіологічні функції. Епіфізектомія, або пригнічення функції шишкоподібної залози, зменшують тривалість життя тварин, тоді як уведення щурам екзогенного мелатоніну та пептидних препаратів шишкоподібної залози подовжує її [5, 14, 69].

Однією з важливих біологічних властивостей мелатоніну є здатність контролювати клітинний поділ. Мелатонін гальмує мітоз на стадії метафази [41, 78].

В умовах постійної темряви в експерименті [77, 78] або в незрячих людей [162] циркадіанна секреція мелатоніну, як і циркадіанні ритми інших біологічних функцій, стають вільнопрохідними з періодом близько 25 год. В експерименті було доведено, що крім світла на продукцію мелатоніну впливають електромагнітні поля [177] і температура зовнішнього середовища [88, 150].

Синхронізуючи біологічні ритми організму, мелатонін є месенджером не тільки основного ендогенного ритму, що генерується супрахіазматичними ядрами, але також і коректором цього ендогенного ритму відносно ритмів зовнішнього середовища. Відповідно до цього, різноманітні зміни його продукції, які виходять за межі фізіологічних коливань, здатні призвести до неузгодженості як власне біологічних ритмів організму між собою, так і ритмів організму з ритмами зовнішнього середовища. Як внутрішній, так і зовнішній десинхроноз можуть самі по собі бути причиною різних патологічних станів, наприклад, десинхронози при зміні режиму праці, роботі по змінах, перельотів через кілька часових поясів, і супроводжувати захворювання внутрішніх органів [11, 43, 89].

Свідченням безпосередньої участі шишкоподібної залози в організації стресу є дані про зміну метаболічних процесів у залозі при стресорному впливі. Різноманітні стресорні агенти викликають підвищення епіфізарної секреції у вигляді посилення вивільнення в кров насамперед мелатоніну. Зростає активність ключових ферментів його синтезу, зокрема N-ацетилтрансферази, збільшується вміст у тканині залози прекурсора гормону N-ацетилсеротоніну. Про мобілізацію шишкоподібної залози при стресі свідчить посилення симпатичних впливів на нього, що є головним регулятором діяльності залози, а також підвищення чутливості β -адренорецепторів специфічних епіфізарних клітин пінеалокитів [10-13].

Циркадіанний ритм активності β_1 -адренергічних рецепторів виявлений у пінеалоцитах людини [16, 157].

Максимальна щільність β_1 -адренергічних рецепторів зареєстрована між 16 і 20 годинами. У цей період часу вміст у шишкоподібній залозі серотоніну і N-ацетилсеротоніну починає підвищуватись й досягає максимального значення між 20 і 24 год. Це збігається з початком зростання секреції мелатоніну, яка досягає максимуму між 24 і 4 год [59, 159, 160].

При вивченні впливу загального адаптаційного синдрому на функцію шишкоподібної залози (пінеальної залози) виявлено ряд морфологічних і біохімічних змін цієї залози [38, 94].

Важливе значення має і фаза стресорної реакції. Зважаючи на нейрохімічні та морфометричні показники пінеалоцитів, у фазу тривоги знижується функція залози, тоді як у фазу резистентності - розвивається її гіперактивність. Дані факти дають можливість припустити, що епіфізарні механізми певним чином обмежують відповідь на стрес. Оскільки шишкоподібна залоза є джерелом значної кількості біологічно активних сполук, цю властивість можна віднести за рахунок багатьох із них. Проте перше місце варто, безумовно, надати мелатоніну [8, 11, 13].

Мелатонін залучається до регуляції стресорних реакцій та адаптації організму в екстремальних умовах. Відомо, що антистресорна дія мелатоніну поряд із хронобіологічними механізмами може забезпечуватися впливом гормону на стрес-лімітувальні й стрес-реалізуючі механізми головного мозку. Залучення ГАМК-ергічних і дофамінергічних механізмів – тільки одна з нейрохімічних складових антистресорної дії мелатоніну [7, 8, 17, 157].

Відомо, що мелатонін є потужним абсорбентом високотоксичних гідроксильних радикалів, аніонів пероксинітриту, синглетного кисню, NO, радикалу супероксидного аніону [6, 201] і за деяких обставин захищає від вільних радикалів більш ефективно, ніж добре відомий поглинач – глутатіон [210]. Окрім цього, мелатонін підвищує рівень мРНК для супероксиддисмутази й активність глутатіонпероксидази, глутатіон-

редуктази і глюкозо-6-фосфатдегідрогенази (всі вони є антиокиснювальними ферментами), тим самим збільшуючи свою антиоксидантну здатність [201]. Мелатонін інгібує синтетазу оксиду азоту, про-оксидативний фермент, і стимулює фермент, що обмежує швидкість синтезу глутатіону – α -глутамінцистеїнсинтазу [210]

Існують наукові факти, які дають безсумнівні докази участі основного епіфізарного гормону мелатоніну в антистресорному захисті організму [10, 12, 27]. Мелатонін, як гормон, має здатність модулювати функцію стрес-лімітувальних та стрес-реалізуючих ендокринних механізмів, стабілізувати діяльність імунної системи, обмежувати інтенсивність пероксидного окиснення ліпідів [102-104].

Численні клінічні спостереження доводять, що головний мозок при хворобі Паркінсона має виражені ознаки гострого окиснювального стресу [149]. Результати цих дослідів показали, що мелатонін запобігає пошкодженню макромолекул, що є результатом автоокиснення допаміну.

Мелатонін забезпечує коригувальну модуляцію центральних та периферичних ендокринних механізмів, що беруть участь у формуванні адаптивних реакцій тільки за умов різких відхилень у роботі наднирників [47, 83]. Він має дозозалежний вплив на секрецію пролактину – у великих дозах спостерігається гальмівний, а у фізіологічних – стимулювальний впливи [84, 103]. В експериментах при використанні дози, близької до фізіологічної, за умов емоційного стресу спостерігали виражений стимулювальний вплив мелатоніну на вміст пролактину в плазмі, що дає підставу вважати цей механізм одним з ендокринних корелятивів участі мелатоніну в стрес-реакції [68, 115].

У тварин, які зазнавали пренатального стресу, мелатонін утрачає модулювальний вплив на стрес-індукований рівень глюкокортикоїдів, пролактину в плазмі крові та рівень β -ендорфіну в гіпоталамусі [18, 102].

За умов стресу, на думку Ф.І. Комарова [43-48], будь-які зміни в організмі віддзеркалюються, насамперед, на показниках циркадіанних

ритмів. Тому є всі підстави розглядати дисинхроноз як один із перших проявів патологічного процесу [52, 153].

Мелатонін, як один із найпотужніших антиоксидантів організму, проявляє нейропротекторні [210] і протирадикальні властивості не тільки *in vitro*, але також *in vivo* [201].

Мелатонін запобігає інтенсифікації пероксидного окиснення ліпідів та протидіє зменшенню антиоксидантного захисту нейронів кори великих півкуль і гіпокампа ювенільних щурів за умов гострої гіпоксії, що вказує на його антигіпоксанти властивості [136, 138]. Встановлено, що мелатонін підвищує активність глутатіонпероксидази, зменшує інтенсивність ліпідної пероксидації у нормоксичних тварин та усуває порушення прооксидантно-антиоксидантного гомеостазу за гострої гіпоксії, особливо помітної в гіпокампі. Водночас уведення мелатоніну посилює білкову пероксидацію в гіпокампі [193, 198].

Вивчено вплив епіфізектомії на біоритмічний профіль показників неспецифічної імунологічної адаптації при старінні організму. Отримані результати дають можливість висунути припущення про прямий вплив шишкоподібної залози на циркадіанні та сезонні ритми показників неспецифічного імунітету в ссавців. Зроблена спроба за допомогою екзогенного мелатоніну ліквідувати порушення архітекτονіки хроноритмів, які особливо є вираженими при старінні організму [42, 69, 96].

Порушення біоритмічної активності багатьох фізіологічних систем організму, у тому числі імунної і ендокринної, є характерною рисою старіння [36, 144, 211]. Цей феномен пов'язаний із віковою зміною ритмічних коливань основного гормону шишкоподібної залози мелатоніну [140, 192]. Пептидний фактор шишкоподібної залози „епіталамін” підвищує вміст у залозі мелатоніну і поліпшує функцію периферичної ланки імунної системи, ритми якої, і ендокринної функції Тимура, синхронізовані [154, 190, 199]. Крім того, вікові зміни ритму функцій надниркових залоз можуть призвести до порушень ритмічної активності тиміко-лімфатичної системи, оскільки

вони контролюють стан останньої і знаходяться під регулювальним впливом шишкоподібної залози [18, 84].

У старіючому організмі мелатонін та епіталамін сприяють зростанню амплітуди титру тимічного сироваткового фактора вночі і появи сезонної акрофази показника, а також зменшують прояви інверсії його ритму. Одним із механізмів сповільнюючого впливу факторів шишкоподібної залози на вікові зміни ритму ендокринної функції тимуса є поліпшення ритмічних коливань функції надниркових залоз [12, 47, 152].

Імуноцитохімічними методами встановлена система передачі сигналів кальцію, що регулюється норадреналіном та механізм фосфорилування білка, що зв'язує елемент відповіді на цАМФ (CREB) в пінеалоцитах повністю сформовані вже до моменту народження щурів, тобто до розвитку симпатичної іннервації в паренхімі шишкоподібної залози. Таким чином, індуюча дія ацетилхоліну на пінеалоцити в процесі онтогенезу визначається наявністю окремих підкласів його функціонуючих рецепторів [98, 152].

Синтез мелатоніну в сітківці ссавців знаходиться під контролем циркадіанного осцилятора, що локалізований у самій сітківці, і циркадіанні ритми синтезу мелатоніну та/чи виділення описані для деяких видів гризунів. Мелатонін задіяний у багатьох функціях сітківки [85].

Гормони являються хімічними трансмітерами, що синтезуються і секретуються ендокринними органами згідно із системою ритму, такими, як пульсуючі ритми, сезонні зміни. Центральні механізми цих ритмів регулюються негативним і позитивним зворотним зв'язком гіпоталамо-гіпофізарна система – орган-мішень. Показано, що в процесі старіння статеві гормони (естрадіол у жінок і тестостерон у чоловіків, а також, дегідроепіандростерон (DHEA-S) і в чоловіків, і у жінок) значно змінюються. Рівні перерахованих гормонів є низькими до пубертатного віку, потім швидко збільшуються в пубертатний період і знову знижуються в процесі старіння.

Нещодавно було виявлено, що DHEA-S відіграє важливу роль у профілактиці старіння [182].

Доведено вплив вітаміну Е на функціональну активацію шишкоподібної залози. В якості активації використали світлову депривацію. Встановили, що при утриманні щурів в умовах постійної темряви пероксидне окиснення ліпідів різко зменшилось. Вважають, що це пояснюється антиоксидантною дією мелатоніну [192, 201, 205].

Дослідження *in vitro* та *in vivo* антиоксидантної дії мелатоніну, триптаміну, індол-3-карбонової кислоти, індол-2-карбонової кислоти та індометацину. Показано, що сполуки інгібували пероксидне окиснення ліпідів *in vitro* по-різному: триптамін – на 59%, індол-2-карбонова кислота – на 38%, індометацин – на 26%, мелатонін і індол-3-карбонова кислота – на 13%. Профілактичне уведення індометацину, триптаміну й мелатоніну знижувало гіперглікемію у щурів з алоксановим діабетом на 52, 18 і 16% відповідно [169].

Тривале парентеральне уведення мелатоніну позитивно змінювало біохімічний склад грануляційно-фіброзної тканини обширних хірургічних ран самців-щурів у процесі загоювання. Дослідження показало, що впродовж всього терміну уведення мелатонін проявляв протекторний ефект, частково нівелюючи зміни в біохімічному складі грануляційно-фіброзної тканини викликані стресовою ситуацією [106].

Епіфізектомія впливає на добовий ритм антирадикальної активності кейлон-антокейлонової системи печінки в білих щурів [54]. В інтактних тварин антирадикальна активність кейлон-антикейлонової системи печінки мала добовий ритм із найбільшою активністю в темновий період доби з 23.00 до 5.00 год. В епіфізектомованих тварин добовий ритм антирадикальної активності зникав, але відновлювався після уведення пептидів шишкоподібної залози. В інгібуючій дії шишкоподібної залози на проліферацію беруть участь пептиди цієї залози. Їх дія реалізується через кейлон-антикейлонну систему тканини. Залишається незрозумілим, чи

реалізується дія пептидів шишкоподібної залози через гормональні посередники, чи їх ціллю є також клітини, що продукують кейлони та антикейлони [6, 46].

Шишкоподібна залоза не являється монопольним органом синтезу мелатоніну. Клітини, що синтезують мелатонін і його основний попередник – серотонін, розміщені в шлунково-кишковому тракті, під печінковою капсулою, у кірковому шарі нирок, між кірковою й мозковою речовиною наднирників, у парагангліях, жовчному міхурі, яєчниках, ендометрії, плаценті, внутрішньому вусі [2, 11, 55].

Останнім часом ретельно вивчаються рецептори мелатоніну в різних органах. Екстрапінеальний мелатонін може також діяти як типовий гормон, досягаючи далеко розміщених клітин-мішеней за допомогою кровотоку. У різних органах містяться рецептори до мелатоніну [98, 152]. Рецептори мелатоніну можуть контролювати різні гормональні та імунологічні функції, зокрема вивільнення гонадотропінів із гіпоталамуса й гіпофіза та активність 5-оксигенази ліпідів у В-лімфоцитах [18, 34, 47, 54].

Рецептори мелатоніну виявлено в ядрах і мембранах клітини, тому їх розрізняють на ядерні й мембранні. Ядерні рецептори присутні як у головному мозку, так і в тканинах, які не відносяться до нервової системи. Мембранні рецептори мелатоніну переважають у нервовій тканині; вони мають високу спорідненість до мелатоніну [98, 152].

Отже, проведений аналіз вітчизняних та закордонних джерел літератури свідчить, про необхідність та важливість дослідження часової організації діяльності нирок при стресі, 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.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1. Характеристика лабораторних і експериментальних моделей

Дослідження виконані на 160 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою 0,16-0,2 кг.

Всі експериментальні дослідження та евтаназія тварин проводилися з дотриманням міжнародних принципів “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985).

Стать тварин була обрана у зв'язку з більшою чутливістю у самців нейроендокринної регуляції стрес-реактивності. Статевий диморфізм має певне значення в реагуванні щурів на дію стресора, це чітко проявляється у стрес-індукованій секреції катехоламінів та глюкокортикоїдів. У самок адаптативні системи більш чутливі до дії гострих та довготривалих фізіологічних стресів і забезпечують різнобічну адаптацію до стресових подразників. У самців на фоні зниженої, у порівнянні із самками, амплітуди стресорної відповіді мало місце сповільнення процесів відновлення гіпофізарно-адренкортикального комплексу, у той час як у самок відновний період проходив без порушень стероїдного гомеостазу [102].

Отже, у самців легше виявити ендокринні, нейрохімічні та біохімічні кореляції порушень стрес-реактивності, тоді як у самок адаптативні системи більш надійні, економні, динамічні і мають більш резервну потужність.

Статевозрілий вік тварин було обрано у зв'язку з тим, що за цього віку нейроендокринна система повністю сформована і дозволяє трактувати виявлені відхилення саме як вірогідні результати стресових впливів на шишкоподібну залозу та нирки.

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 0,003г мелатоніну, її розчиняли в 30мл 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 (табл. 1).

Моделювання гіперфункції шишкоподібної залози відтворювали 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 відтворювали рівномірну освітленість інтенсивністю 500 лк. Такий рівень освітлення зменшує продукцію мелатоніну на 90 % від існуючого в нічний час доби [88]. Для контролю і порівняння ефектів зміни фотоперіоду в цій серії використовувалися результати паралельних досліджень у групах інтактних тварин.

Характеристика експериментальних тварин

Групи тварин	Умови експерименту
I серія	
Перша	Інтактні тварини, які перебували в умовах звичайного світлового режиму.
Друга	Дослідні тварини, в яких з'ясовували хроноритмічні особливості досліджуваних функцій нирок, що перебували в умовах стимуляції шишкоподібної залози.
Третя	Дослідні тварини, в яких вивчали особливості хроноритмічних перебудов екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок, що були в умовах пригніченої функції шишкоподібної залози.
Четверта	Дослідні тварини, в яких оцінювали біоритмічні перебудови функцій нирок. Тварини перебували в умовах іммобілізаційного стресу на фоні фізіологічної функції шишкоподібної залози.
П'ята	Дослідні тварини, в яких вивчали хроноритмічні характеристики параметрів екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок. Щури перебували під дією 1-годинного іммобілізаційного стресу на тлі гіперфункції шишкоподібної залози.
Шоста	Дослідні тварини, в яких з'ясовували особливості хроноритмічних перебудов досліджуваних функцій нирок на фоні впливу іммобілізаційного стресу та гіпофункції шишкоподібної залози.
II серія	
Перша	Інтактні тварини, в яких досліджували функції нирок за умов водного індукованого діурезу.
Друга	Дослідні тварини, в яких визначали вплив екзогенного мелатоніну за 1 год до іммобілізаційного стресу на екскреторну, іонорегулювальну та кислотовидільну функції нирок.
Третя	Дослідні тварини, в яких вивчали дію мелатоніну під час іммобілізаційного стресу на досліджувані функції нирок.
Четверта	Дослідні тварини, в яких з'ясовували характер змін екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок при уведенні мелатоніну через 1 год після іммобілізаційного стресу.

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 одногодинний 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 (табл. 2).

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-

Досліджувані показники функцій нирок

а) екскреторна функція

1.	Діурез, мкл/хв/100 г
2.	Концентрація іонів калію в плазмі крові, мкмоль/л
3.	Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л
4.	Екскреція іонів калію, мкмоль/хв/100 г
5.	Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л
6.	Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100 г
7.	Відносна реабсорбція води, %
8.	Концентраційний індекс ендogenous креатиніну
9.	Концентрація білка в сечі, г/л
10.	Екскреція білка, мг/хв/100 г
11.	Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату

б) іонорегулювальна функція

1.	Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л
2.	Екскреція іонів натрію, мкмоль/хв/100г
3.	Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату
4.	Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л
5.	Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв/100г
6.	Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв
7.	Відносна реабсорбція іонів натрію, %
8.	Концентраційний індекс іонів натрію
9.	Натрій/калієвий коефіцієнт
10.	Кліренс іонів натрію, мл/хв/100г
11.	Кліренс безнатрієвої води, мл/хв/100г
12.	Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/хв
13.	Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв
14.	Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату
15.	Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль /100 мкл клубочкового фільтрату

в) кислотовидільна функція

1.	рН сечі
2.	Екскреція іонів водню, нмоль/хв
3.	Екскреція іонів водню, нмоль/ 100 мкл клубочкового фільтрату
4.	Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/хв
5.	Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату
6.	Екскреція аміаку, мкмоль/хв
7.	Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату
8.	Амонійний коефіцієнт

та гіпофункції шишкоподібної залози на 8-му добу експерименту о 08.00, 14.00 та 20.00 год відтворювали 1-годинний іммобілізаційний стрес. На 9-ту добу вивчали хроноритми екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок.

2.2. Методи вивчення 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 ендogenous 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 Меєрзона А.К. [56], у сечі – за методикою Фоліна. Концентрацію білка в сечі визначали фотоколориметрично за реакцією із сульфосаліциловою кислотою [58].

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" [99, 134, 135].

Кислотовидільну функцію нирок характеризували за концентрацією активних іонів водню в сечі (рН сечі), екскрецією активних іонів водню, титрованих кислот і аміаку [134, 142, 197].

Визначення рН сечі здійснювали за допомогою мікробіоаналізатора "Redelkys" (Угорщина), концентрацію кислот і аміаку в сечі – методом

титрування [142]. 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-критеріїв Стюдента. У таблицях значення "р" наведені лише для вірогідних ($p \leq 0,05$) різниць показників, що вивчали.

РОЗДІЛ 3

ХРОНОРИТМІЧНА ОРГАНІЗАЦІЯ ЕКСКРЕТОРНОЇ, ІОНОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ТА КИСЛОТОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЙ НИРОК В ІНТАКТНИХ ТВАРИН

У тварин, які перебували за умов нормальної функції шишкоподібної залози, величини концентрації креатиніну у плазмі крові представлено на (рис. 3.1). Максимальні величини відмічали о 08.00 год та 20.00 год, мінімальні – о 14.00 год (табл. 3.1). Середній рівень показника протягом денного відрізка доби склав $54,17 \pm 1,830$ мкмоль/л, амплітуда коливань – близько 9%.

Акрофаза хроноритму діурезу припадала на 8.00 год, мінімальні показники реєстрували о 20.00 год досліджуваного проміжку доби (рис. 3.2). Середнє значення діурезу впродовж періоду спостереження становило 0,99 мкл/хв, з амплітудою – близько 19%.

Швидкість клубочкової фільтрації поступово знижувалася, досягаючи батифази о 20.00 год (табл. 3.1). Мезор знаходився на рівні $119,40 \pm 8,470$ мкл/хв, амплітуда становила 18% від середнього значення показника.

В інтактних тварин мезор екскреції іонів калію становив $1,79 \pm 0,450$ мкмоль/хв, амплітуда сягала понад 50%. Акрофазу хроноритму екскреції катіона спостерігали о 08.00 год, а о 14.00 та 20.00 год показники були вірогідно низькими щодо величин о 08.00 год (рис. 3.3). Подібних змін зазнавала концентрація іонів калію в сечі (табл. 3.1).

Динаміка відносної реабсорбції води була однофазною. Мезор становив $99,42 \pm 0,030\%$, амплітуда – $0,1 \pm 0,02\%$. Максимальні значення спостерігали о 14.00 год, батифазу ритму реєстрували о 08.00 год (рис. 3.4).

Мезор хроноритму екскреції білка становив $0,07 \pm 0,005$ мг/хв, з амплітудою коливань – 22%. У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату середнє значення становило $0,06 \pm 0,007$ мг/100 мкл клубочкового

Таблиця 3.1

Хроноритми екскреторної функції нирок в інтактних тварин ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник	Година		
	08.00	14.00	20.00
	(n=6)	(n=6)	(n=6)
Діурез, мкл/хв/100г	1,19 ± 0,091 $p_3 < 0,05$	0,96 ± 0,083	0,82 ± 0,095
Концентрація іонів калію в плазмі крові, мкмоль/л	4,50 ± 0,167 $p_3 < 0,01$	5,46 ± 0,312 $p_1 < 0,05$	5,63 ± 0,313
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	27,00 ± 2,000 $p_3 < 0,001$	12,75 ± 0,542 $p_1 < 0,001$	12,67 ± 1,528
Екскреція іонів калію, мкмоль/хв/100г	3,15 ± 0,228 $p_3 < 0,001$	1,22 ± 0,137 $p_1 < 0,001$	1,02 ± 0,167
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	57,50 ± 2,083	48,68 ± 1,667 $p_1 < 0,01$	56,33 ± 1,778 $p_2 < 0,05$
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100г	132,19 ± 15,801	132,03 ± 12,112	93,98 ± 9,793
Відносна реабсорбція води, %	99,32 ± 0,083	99,50 ± 0,013	99,39 ± 0,053
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну	0,015 ± 0,0021	0,020 ± 0,0004 $p_1 < 0,05$	0,017 ± 0,0012 $p_2 < 0,05$
Концентрація білка в сечі, г/л	0,073 ± 0,0014	0,074 ± 0,0011	0,074 ± 0,0019
Екскреція білка, мг/хв/100г	0,09 ± 0,007 $p_3 < 0,05$	0,07 ± 0,005 $p_1 < 0,05$	0,06 ± 0,008
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,07 ± 0,010	0,05 ± 0,002	0,07 ± 0,007 $p_2 < 0,05$

Примітка: n – кількість тварин; p_1 – вірогідність різниці між показниками 08.00 год та 14.00 год; p_2 – вірогідність різниці між показниками 20.00 год та 14.00 год; p_3 – вірогідність різниці між показниками 20.00 год та 08.00 год

фільтрату з амплітудою близько 19%.

В інтактних тварин екскреція іонів натрію зазнавала змін впродовж доби. Підвищення екскреції спостерігали о 08.00 та 20.00 год, зниження – о 14.00 год (рис. 3.5). Середнє значення показника становило $0,08 \pm 0,012$ мкмоль/хв, амплітуда коливань не перевищувала 22%. У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату рівень екскреції іонів натрію протягом досліджуваного проміжку доби становив $0,07 \pm 0,013$ мкмоль /100 мкл клубочкового фільтрату з амплітудою 36%.

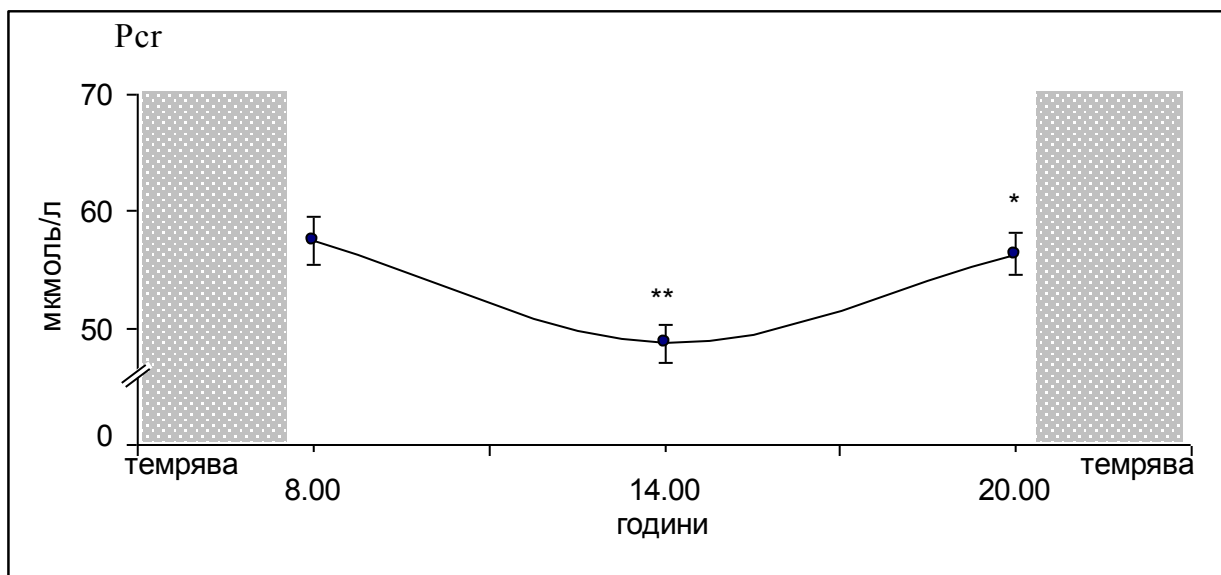


Рис. 3.1. Хроноритми концентрації креатиніну в плазмі крові інтактних тварин

Примітка: тут і в наступних рисунках цього розділу 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 $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$

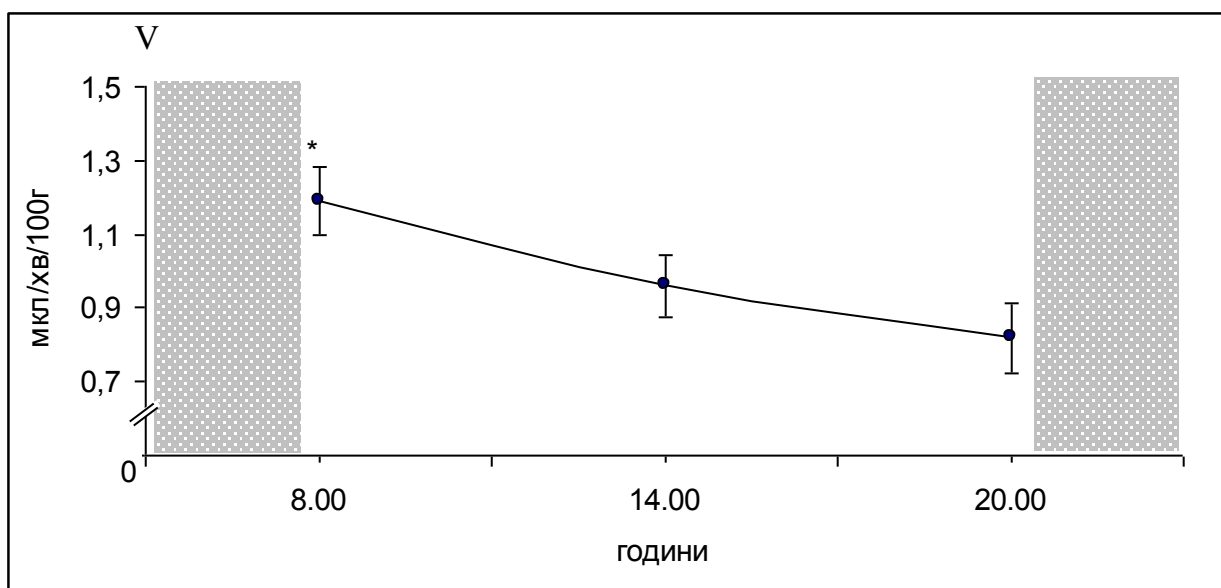


Рис. 3.2. Хроноритми діурезу в інтактних тварин

Динаміка концентрації іонів натрію в сечі була двофазною з акрофазою о 20.00 год, батифаза припадала на 14.00 год і мезором 0,85 ммоль/л. Амплітуда ритму становила 34%.

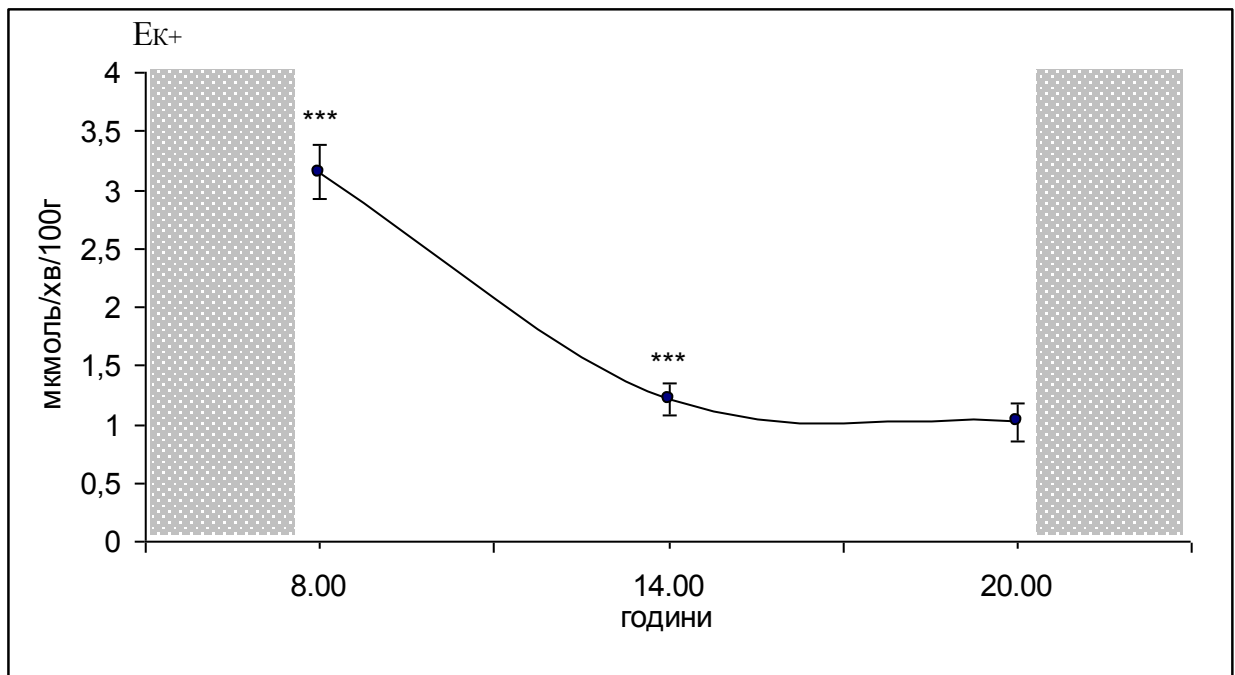


Рис. 3.3. Хроноритми екскреції іонів калію в інтактних тварин

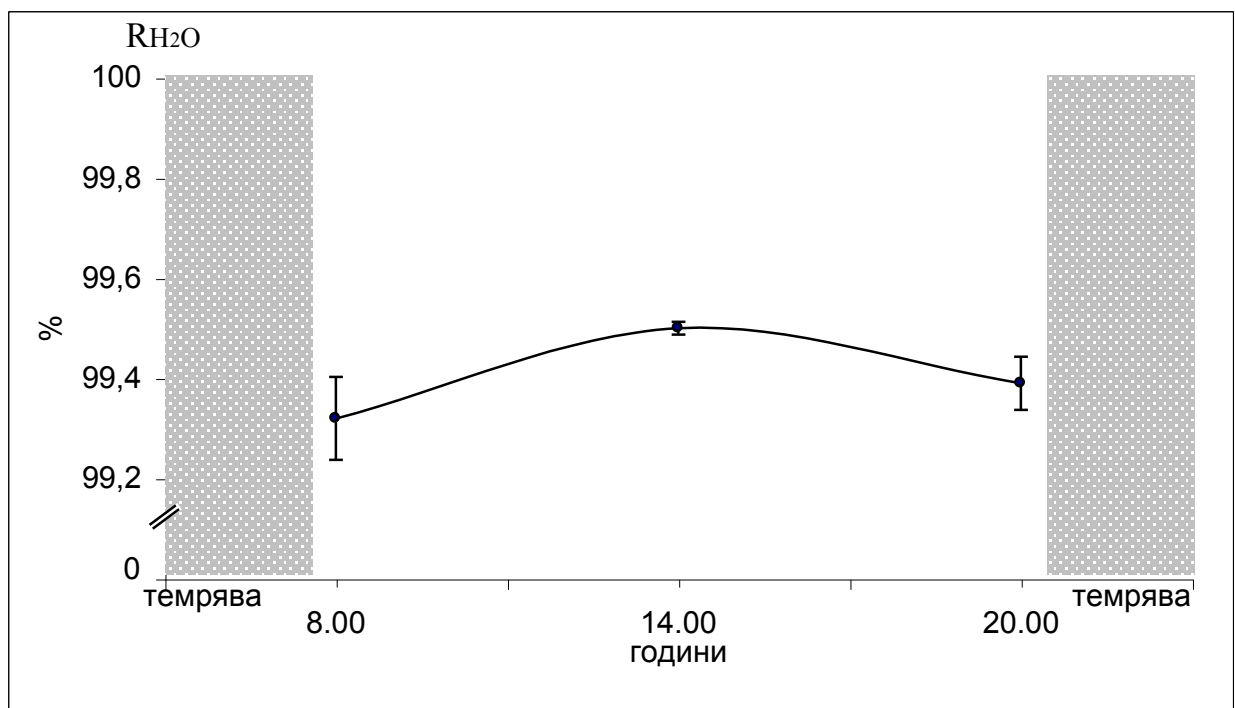


Рис. 3.4. Хроноритми відносної реабсорбції води в інтактних тварин

Фільтраційна фракція іонів натрію о 20.00 год була вірогідно нижчою, щодо показника о 14.00 год і 08.00 год (рис. 3.6). Мезор становив $15,60 \pm 1,160$ з амплітудою 19%.

Симетрично змінювалися показники абсолютної реабсорбції іонів натрію (табл. 3.2).

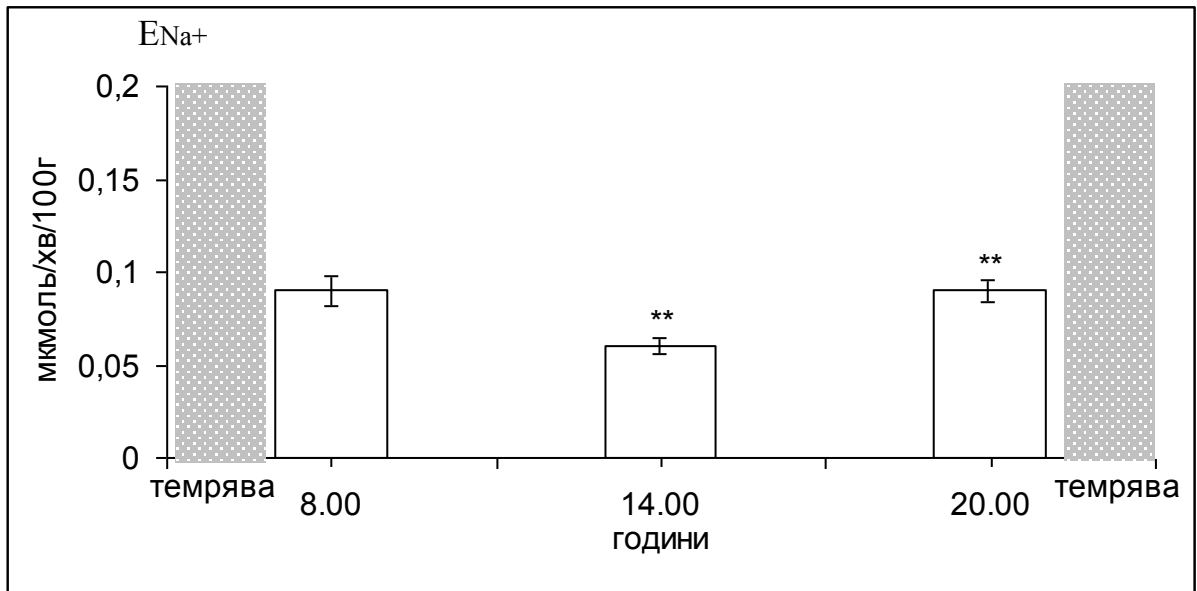


Рис. 3.5. Хроноритм екскреції іонів натрію в інтактних тварин

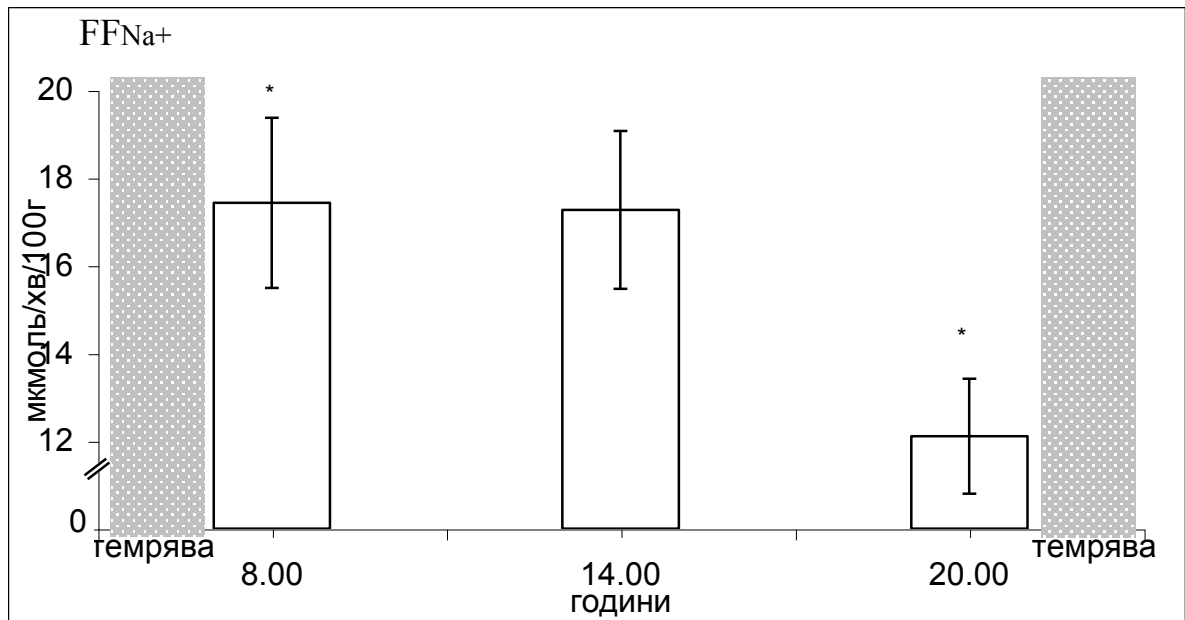


Рис. 3.6. Хроноритм фільтраційної фракції іонів натрію в інтактних тварин

Хроноритм відносної реабсорбції іонів натрію істотно не змінювався о 08.00 та 14.00 год, а о 20.00 год показник був вірогідно нижчим щодо інших періодів дослідження. Мезор становив $96,09 \pm 0,502\%$, амплітуда ритму не перевищувала 2%.

Архітектоніка ритму проксимального транспорту іонів натрію була подібною до структури ритму відносної реабсорбції іонів натрію. Пік дистального транспорту іонів натрію припадав на 08.00 год із зниженням

рівня о 20.00 год, коли спостерігали батиразу ритму. Мезор становив $129,30 \pm 9,280$ мкмоль/хв з амплітудою близько 20%. Показники ниркового транспорту іонів натрію в інтактних тварин свідчать про фізіологічну взаємоузгодженість між облігатною і факультативною реабсорбцією іонів натрію (таб. 3.2).

Таблиця 3.2

Хроноритми ниркового транспорту іонів натрію в інтактних тварин
($\bar{x} \pm S_x$)

Показник	Година		
	08.00	14.00	20.00
	(n=6)	(n=6)	(n=6)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	$0,73 \pm 0,062$ $p_3 < 0,01$	$0,65 \pm 0,067$	$1,18 \pm 0,121$ $p_2 < 0,01$
Екскреція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	$0,09 \pm 0,008$	$0,06 \pm 0,004$ $p_1 < 0,01$	$0,09 \pm 0,006$ $p_2 < 0,01$
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	$0,07 \pm 0,011$ $p_3 < 0,05$	$0,05 \pm 0,005$	$0,10 \pm 0,007$ $p_2 < 0,001$
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	$132,50 \pm 3,333$	$130,42 \pm 2,361$	$128,75 \pm 2,291$
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	$17,43 \pm 1,941$ $p_3 < 0,05$	$17,27 \pm 1,800$	$12,11 \pm 1,310$ $p_2 < 0,05$
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	$16,83 \pm 1,923$ $p_3 < 0,05$	$16,85 \pm 1,791$	$11,47 \pm 1,293$ $p_2 < 0,05$
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	$96,20 \pm 0,615$ $p_3 < 0,05$	$97,48 \pm 0,273$	$94,58 \pm 0,386$ $p_2 < 0,001$
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/хв	$1,89 \pm 0,226$ $p_3 < 0,05$	$1,92 \pm 0,205$	$1,29 \pm 0,145$
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв	$157,15 \pm 12,687$ $p_3 < 0,05$	$125,31 \pm 12,505$	$105,44 \pm 12,667$
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	$9,88 \pm 0,301$	$10,05 \pm 0,189$	$9,47 \pm 0,223$
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	$0,90 \pm 0,108$	$0,66 \pm 0,024$	$0,78 \pm 0,065$

Примітка: n – кількість тварин; p_1 – вірогідність різниці між показниками 08.00 год та 14.00 год; p_2 – вірогідність різниці між показниками 20.00 год та 14.00 год; p_3 – вірогідність різниці між показниками 20.00 год та 08.00 год

Хроноритмологічною впорядкованістю характеризувалась і кислотовидільна функція нирок (табл. 3.3). Архітектоніка ритму рН сечі

змінювалася протягом досліджуваних проміжків доби у межах від 6,0 до 6,35 (рис. 3.7). Середнє значення показника – $6,23 \pm 0,072$, амплітуда коливань ритму не перевищувала 3%.

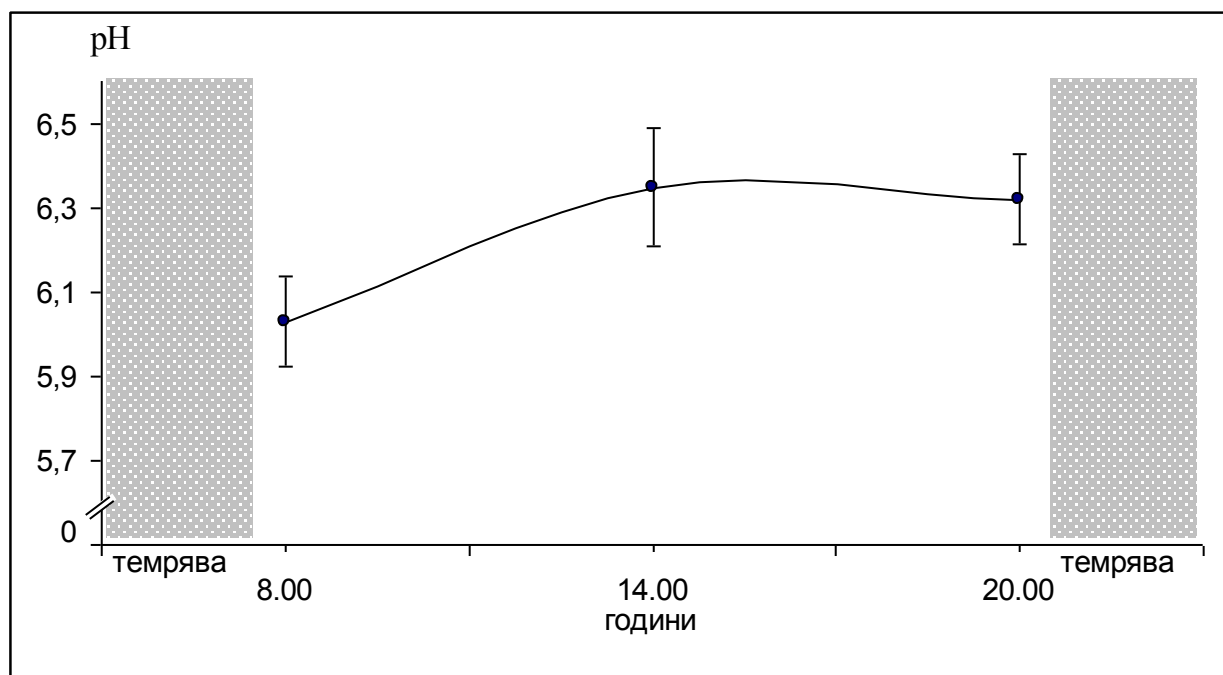


Рис. 3.7. Хроноритм рН сечі в інтактних тварин

Таблиця 3.3

Хроноритми кислоторегулювальної функції нирок у інтактних тварин
($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Година		
	8.00	14.00	20.00
	(n=6)	(n=6)	(n=6)
рН сечі	6,03 ± 0,106	6,35 ± 0,142	6,32 ± 0,108
Екскреція іонів водню, нмоль/хв	0,92 ± 0,062	0,77 ± 0,065	0,66 ± 0,075
	$p_3 < 0,05$		
Екскреція іонів водню, нмоль/ 100 мкл КФ	0,77 ± 0,099	0,58 ± 0,016	0,71 ± 0,066
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/хв	0,009 ± 0,0007	0,005 ± 0,0005	0,005 ± 0,0006
	$p_3 < 0,001$	$p_1 < 0,001$	
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл КФ	0,008 ± 0,0011	0,004 ± 0,0004	0,006 ± 0,0004
		$p_1 < 0,01$	$p_2 < 0,01$
Екскреція аміаку, мкмоль/хв	0,09 ± 0,011	0,06 ± 0,006	0,06 ± 0,011
		$p_1 < 0,05$	
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл КФ	0,08 ± 0,008	0,05 ± 0,007	0,06 ± 0,007
		$p_1 < 0,05$	
Амонійний коефіцієнт	10,69 ± 1,141	11,61 ± 1,950	10,87 ± 1,236

Примітка: n – кількість тварин; p_1 – вірогідність різниці між показниками 08.00 год та 14.00 год; p_2 – вірогідність різниці між показниками 20.00 год та 14.00 год; p_3 – вірогідність різниці між показниками 20.00 год та 08.00 год

Зниження рівня екскреції іонів водню припадало на 14.00 год, що збігалось з низькою кислотністю сечі (табл. 3.3). Акрофазу ритму реєстрували о 08.00 год, коли спостерігали максимальну кислотність сечі.

Ритм екскреції кислот, що титруються, характеризувався акрофазою о 08.00 год та батифазою о 14.00 год. Середній рівень впродовж періоду спостереження становив $0,01 \pm 0,001$ мкмоль/хв з амплітудою 23%. Рівень кислот, що титруються, у досліджувані проміжки доби узгоджувався із змінами кислотності сечі (табл. 3.3).

Подібними змінами відзначався і ритм екскреції аміаку (рис. 3.8). Мезор становив 0,07 мкмоль/хв, а амплітуда коливань не перевищувала 25%.

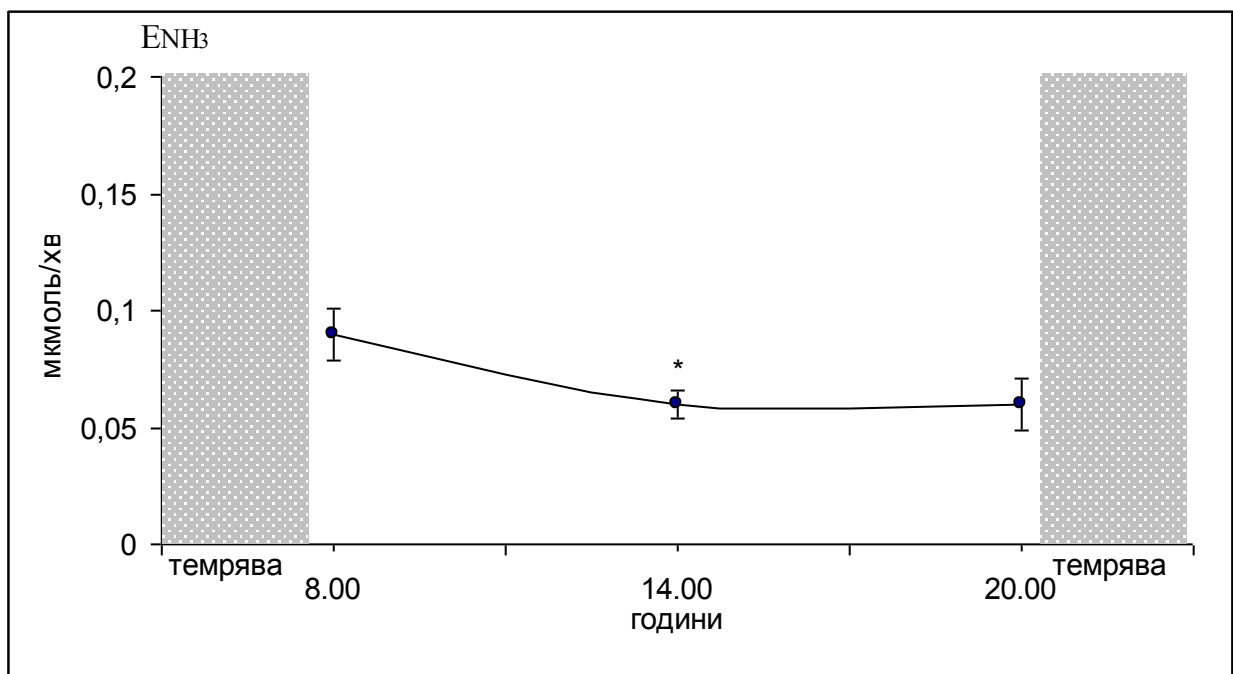


Рис. 3.8. Хроноритм екскреції аміаку в інтактних тварин

Узагальнюючи результати, дійшли висновків:

- функції нирок в інтактних тварин підпорядковані чіткій хроноритмічній організації, зокрема, це торкається 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.

Матеріали цього розділу досліджень висвітлено в наукових роботах: [119, 123, 124, 125, 126, 129].

РОЗДІЛ 4

ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНОРИТМІВ ФУНКЦІЙ НИРОК ЗА РІЗНОЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ*4.1. Структура хроноритмів функцій нирок за умов гіперфункції шишкоподібної залози*

Гіперфункція шишкоподібної залози спричиняла порушення хроноритмічної організації екскреторної функції нирок. Архітектоніка ритму діурезу зазнавала змін щодо контрольних хронограм (рис. 4.1). Вірогідно знижувалися показники о 08.00 год та 14.00 год. Мезор діурезу був на 30% нижчим за контрольні величини, проте амплітуда ритму залишалася стабільною (табл. 4.2). Акрофаза ритму зміщувалася з 08.00 год на 20.00 год. Причиною зниження мезору діурезу було гальмування процесів ультрафільтрації.

У всі досліджувані проміжки доби швидкість клубочкової фільтрації вірогідно нижча в порівнянні з показниками інтактних тварин (табл. 4.1). Середній рівень показника протягом денного проміжку доби був вдвічі нижчим контрольних величин за незмінної амплітуди ритму (табл. 4.2). Реєстрували зміщення фазової структури ритму (рис. 4.2).

Подібні зміни ультрафільтрації призвели до вірогідного зростання рівня концентрації креатиніну в плазмі крові у всі періоди спостереження (табл. 4.1). Ритм набував інверсного характеру стосовно контрольних хронограм (рис. 4.3).

В умовах гіперфункції шишкоподібної залози відбулося вірогідне зниження рівня відносної реабсорбції води з істотним підвищенням амплітуди ритму (табл. 4.2). Порушувалася фазова структура ритму. Рівень екскреції іонів калію вірогідно знижувався о 08.00 год, в інші досліджувані інтервали перевищував показники інтактних тварин. Така картина не вплинула на мезор екскреції та концентрації іонів калію в сечі, однак амплітуда ритму

екскреції вказаного катіона була більш як вдвічі нижчою, ніж у контролі (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Вплив гіперфункції шишкоподібної залози на хроноритми екскреторної функції нирок у білих щурів
($\bar{x} \pm Sx$)

Показник		Година		
		08.00	14.00	20.00
Діурез, мкл/хв/100г	I	1,19 ± 0,091	0,96 ± 0,083	0,82 ± 0,095
	II	0,66 ± 0,035 p<0,001	0,60 ± 0,025 p<0,01	0,82 ± 0,021
Концентрація іонів калію в плазмі крові, мкмоль/л	I	4,50 ± 0,167	5,46 ± 0,312	5,63 ± 0,313
	II	5,71 ± 0,270 p<0,01	5,07 ± 0,184	5,39 ± 0,296
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	I	27,00 ± 2,000	12,75 ± 0,542	12,67 ± 1,528
	II	13,93 ± 0,694 p<0,001	23,57 ± 0,898 p<0,001	17,93 ± 1,316 p<0,05
Екскреція іонів калію, мкмоль/хв/100г	I	3,15 ± 0,228	1,22 ± 0,137	1,02 ± 0,167
	II	0,93 ± 0,073 p<0,001	1,41 ± 0,067	1,47 ± 0,116 p<0,05
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	I	57,50 ± 2,083	48,68 ± 1,667	56,33 ± 1,778
	II	72,14 ± 2,061 p<0,05	94,00 ± 2,286 p<0,001	87,00 ± 5,571 p<0,001
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100г	I	132,19 ± 15,801	132,03 ± 12,112	93,98 ± 9,793
	II	56,31 ± 5,025 p<0,001	47,52 ± 2,032 p<0,001	69,64 ± 3,179 p<0,05
Відносна реабсорбція води, %	I	99,32 ± 0,083	99,50 ± 0,013	99,39 ± 0,053
	II	99,17 ± 0,035	99,12 ± 0,035 p<0,001	99,18 ± 0,028 p<0,01
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну	I	0,015 ± 0,0021	0,020 ± 0,0004	0,017 ± 0,0012
	II	0,012 ± 0,0005 p<0,05	0,011 ± 0,0005 p<0,001	0,013 ± 0,0004 p<0,01
Концентрація білка в сечі, г/л	I	0,07 ± 0,001	0,07 ± 0,001	0,07 ± 0,002
	II	0,08 ± 0,001 p<0,001	0,08 ± 0,002 p<0,001	0,08 ± 0,001 p<0,001
Екскреція білка, мг/хв/100г	I	0,09 ± 0,007	0,07 ± 0,005	0,06 ± 0,008
	II	0,05 ± 0,003 p<0,001	0,05 ± 0,002 p<0,01	0,06 ± 0,002
Екскреція білка, мг/100мкл клубочкового фільтрату	I	0,07 ± 0,010	0,05 ± 0,002	0,07 ± 0,007
	II	0,09 ± 0,005	0,09 ± 0,004 p<0,001	0,09 ± 0,003 p<0,01

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 6 тварин; I – інтактні тварини; II – тварини, які зазнали гіперфункції ШЗ; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

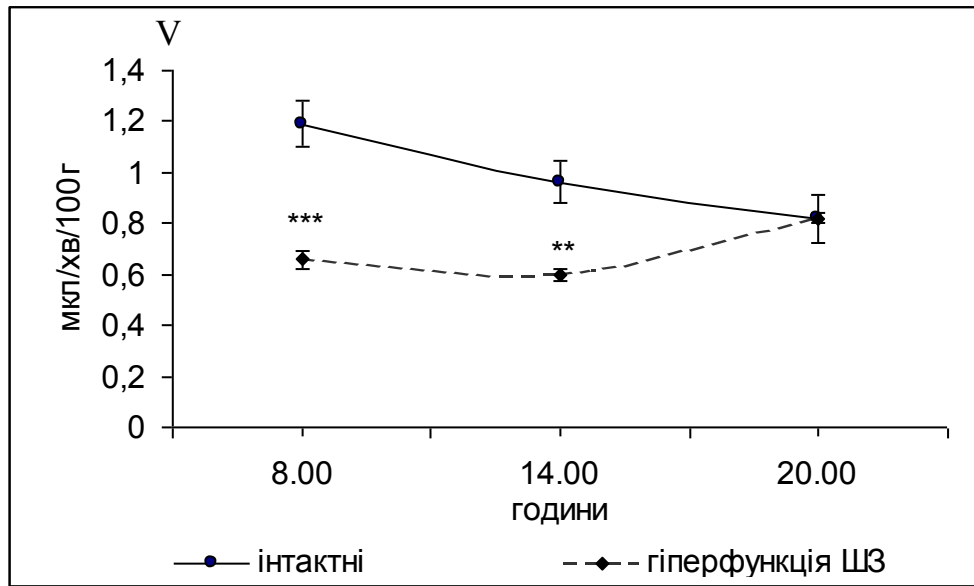


Рис. 4.1. Хроноритм діурезу у тварин за умов гіперфункції шишкоподібної залози

Примітка: тут і в наступних рисунках цього розділу відмічені на графіках довірчі інтервали кожного показника для кожної години; для порівняння наведенні дані показників гіперфункції шишкоподібної залози та фізіологічної функції епіфіза

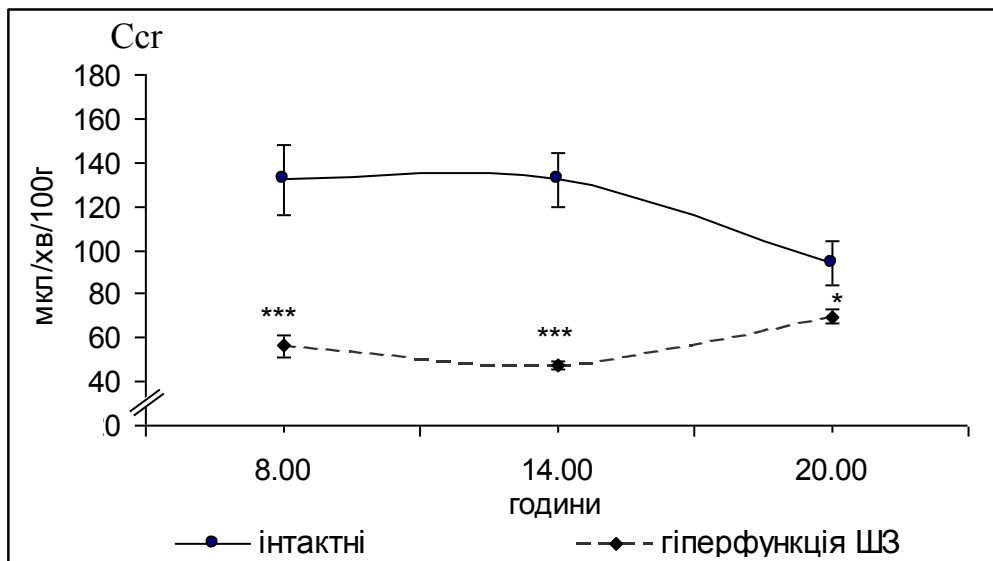


Рис. 4.2. Хроноритм швидкості клубочкової фільтрації у тварин за умов гіперфункції шишкоподібної залози

Утримання тварин в умовах постійної темряви викликало вірогідне підвищення протеїнурії. У перерахунку на 100 мкл клубочкової фільтрації мезор екскреції білка становив $0,09 \pm 0,001$ мг/100 мкл клубочкового фільтрату і перевищував на 50% відповідний показник контролю, а амплітуда ритму вірогідно знижувалася (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Мезор і амплітуда хроноритмів показників екскреторної функції нирок у тварин в умовах гіперфункції шишкоподібної залози ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини		Гіперфункція шишкоподібної залози	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Діурез, мкл/хв/100г	0,99 ± 0,065	18,9 ± 4,49	0,69 ± 0,042 p<0,01	16,4 ± 4,06
Концентрація іонів калію в плазмі крові, мкмоль/л	5,19 ± 0,237	11,7 ± 2,98	5,39 ± 0,167	5,9 ± 1,32
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	17,47 ± 3,180	47,2 ± 10,78	18,48 ± 1,697	26,2 ± 6,13
Екскреція іонів калію, мкмоль/хв/100г	1,79 ± 0,450	65,3 ± 9,24	1,21 ± 0,113	23,3 ± 5,95 p<0,01
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	54,17 ± 1,830	8,8 ± 2,25	84,38 ± 4,080 p<0,001	13,2 ± 3,22
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100г	119,40 ± 8,470	18,4 ± 4,73	57,82 ± 3,933 p<0,001	19,3 ± 4,54
Відносна реабсорбція води, %	99,40 ± 0,030	0,1 ± 0,02	99,16 ± 0,012 p<0,001	8,0 ± 0,01 p<0,001
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну	0,02 ± 0,001	12,6 ± 3,42	0,01 ± 0,001 p<0,001	8,3 ± 1,85
Концентрація білка в сечі, г/л	0,07 ± 0,001	0,8 ± 0,07	0,08 ± 0,002 p<0,01	0,1 ± 0,01 p<0,001
Екскреція білка, мг/хв/100г	0,07 ± 0,005	21,8 ± 5,05	0,05 ± 0,002 p<0,01	10,8 ± 2,78
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,06 ± 0,007	19,2 ± 1,15	0,09 ± 0,001 p<0,01	0,1 ± 0,01 p<0,001

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

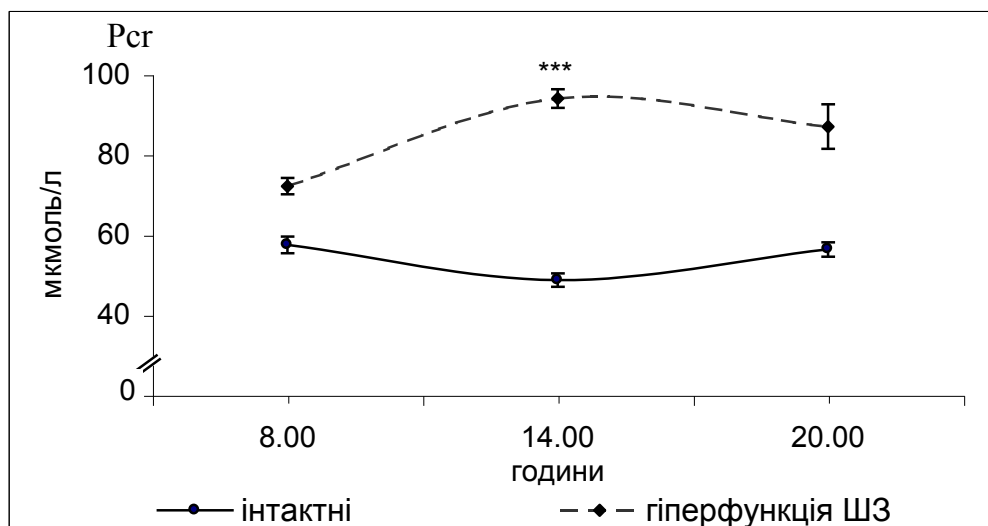


Рис. 4.3. Хроноритм концентрації креатиніну в плазмі крові у тварин за умов гіперфункції шишкоподібної залози

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 (табл. 4.3). Незважаючи на низьку фільтраційну фракцію іонів натрію, абсолютна й відносна реабсорбції катіона залишалися зниженими (табл. 4.3), порушувалися фазові структури ритмів відносно контролю. В результаті, концентрація іонів натрію в сечі зростала, а в плазмі крові – знижувалась (табл. 4.4). Середній рівень проксимального й дистального транспорту іонів натрію в досліджувані проміжки доби був вірогідно нижчим контрольних величин, амплітуди ритмів не зазнавали істотних змін (табл. 4.4). Акрофаза проксимальної реабсорбції зміщувалася з 14.00 год на 20.00 год, а дистальної – з 08.00 год на 20.00 год. Архітектоніки ритмів були інвертованими щодо хронограм інтактних тварин (рис. 4.4 і 4.5).

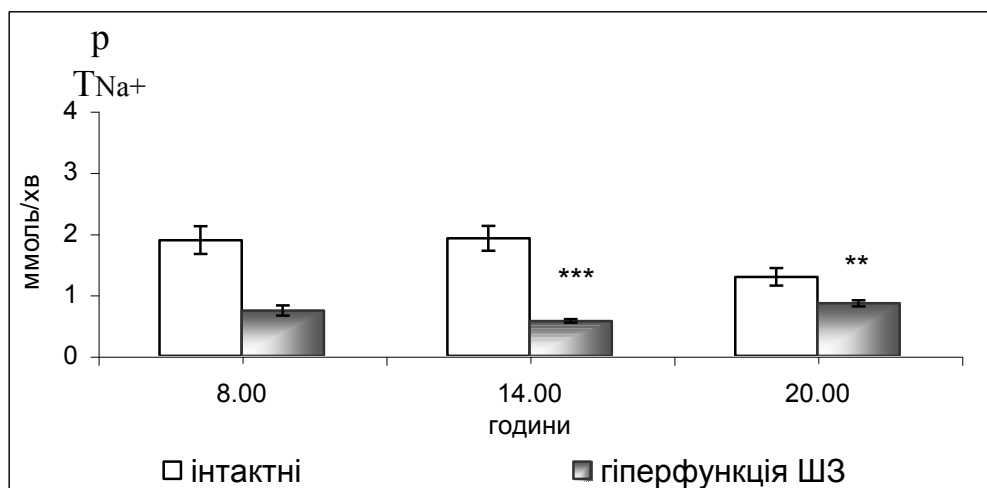


Рис. 4.4. Хроноритм проксимального транспорту іонів натрію у тварин в умовах гіперфункції шишкоподібної залози

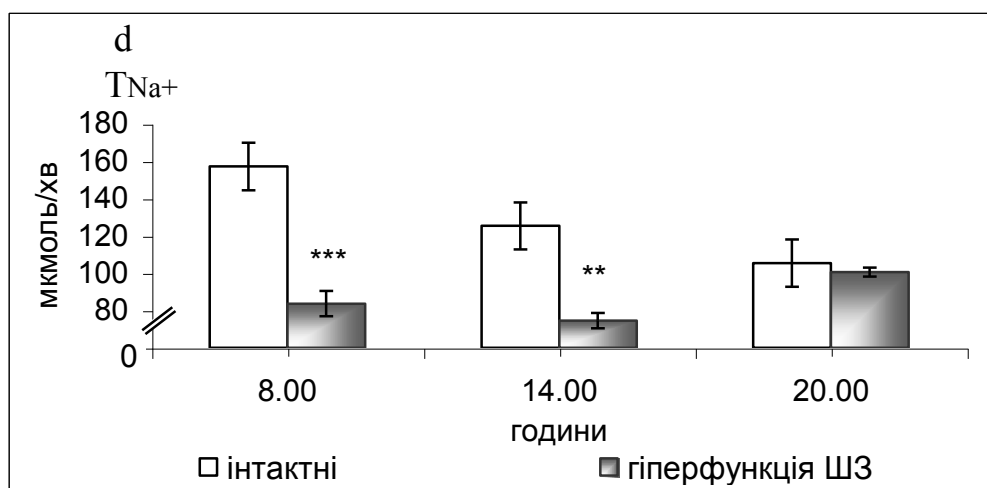


Рис. 4.5. Хроноритм дистального транспорту іонів натрію у тварин із гіперфункцією шишкоподібної залози

Зміни показників реабсорбції іонів натрію призвели до порушень кислоторегулювальної функції нирок (табл. 4.5). 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 (рис. 4.6).

Динаміка екскреції кислот, що титруються, характеризувалася порушенням фазової структури ритму щодо хронограм інтактних тварин без вірогідних змін середнього рівня інтервалу спостереження й амплітуди ритму (табл. 4.6). Зниженню кислотності сечі сприяло і зростання екскреції аміаку. Впродовж періодів дослідження середнє значення показника становило

Таблиця 4.3

Вплив гіперфункції ШЗ на хроноритми ниркового транспорту іонів натрію в білих щурів ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник		Година		
		08.00	14.00	20.00
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	I	0,73 ± 0,062	0,65 ± 0,067	1,18 ± 0,121
	II	0,90 ± 0,079	1,45 ± 0,050 p<0,001	1,26 ± 0,101
Екскреція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	I	0,09 ± 0,008	0,06 ± 0,004	0,09 ± 0,006
	II	0,06 ± 0,008 p<0,05	0,09 ± 0,004 p<0,001	0,10 ± 0,009
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	I	0,07 ± 0,011	0,05 ± 0,005	0,10 ± 0,007
	II	0,11 ± 0,006 p<0,05	0,18 ± 0,011 p<0,001	0,15 ± 0,013 p<0,01
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	I	132,50 ± 3,333	130,42 ± 2,361	128,75 ± 2,291
	II	125,00 ± 3,571	124,29 ± 3,622	123,57 ± 2,245
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	I	17,43 ± 1,941	17,27 ± 1,800	12,11 ± 1,310
	II	7,13 ± 0,787 p<0,001	5,90 ± 0,273 p<0,001	8,59 ± 0,417 p<0,05
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	I	16,83 ± 1,923	16,85 ± 1,791	11,47 ± 1,293
	II	6,71 ± 0,743 p<0,001	5,29 ± 0,259 p<0,001	7,87 ± 0,431 p<0,05
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	I	96,20 ± 0,615	97,48 ± 0,273	94,58 ± 0,386
	II	94,09 ± 0,295 p<0,01	89,75 ± 0,468 p<0,001	91,54 ± 0,819 p<0,01
Концентраційний індекс іонів натрію	I	0,006 ± 0,0005	0,005 ± 0,0005	0,009 ± 0,0009
	II	0,007 ± 0,0005	0,012 ± 0,0002 p<0,001	0,010 ± 0,0010
Натрій/калієвий коефіцієнт	I	0,03 ± 0,003	0,05 ± 0,007	0,10 ± 0,012
	II	0,07 ± 0,006 p<0,001	0,06 ± 0,002	0,07 ± 0,002 p<0,05
Кліренс іонів натрію, мл/хв/100г	I	0,0007 ± 0,00007	0,0005 ± 0,00003	0,0007 ± 0,00005
	II	0,0005 ± 0,00005 p<0,05	0,0007 ± 0,00002 p<0,001	0,0008 ± 0,00009
Кліренс безнатрієвої води, мл/хв/100г	I	1,19 ± 0,091	0,96 ± 0,083	0,82 ± 0,095
	II	0,66 ± 0,035 p<0,001	0,60 ± 0,025 p<0,01	0,81 ± 0,021
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/хв	I	1,89 ± 0,226	1,92 ± 0,205	1,29 ± 0,145
	II	0,74 ± 0,084 p<0,001	0,57 ± 0,029 p<0,001	0,86 ± 0,050 p<0,01
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв	I	157,15 ± 12,687	125,31 ± 12,505	105,44 ± 12,667
	II	83,70 ± 6,827 p<0,001	74,51 ± 4,089 p<0,01	100,61 ± 2,429
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	I	9,88 ± 0,301	10,05 ± 0,189	9,47 ± 0,223
	II	8,94 ± 0,288 p<0,05	8,38 ± 0,210 p<0,001	8,58 ± 0,233 p<0,05
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль /100 мкл КФ	I	0,90 ± 0,108	0,66 ± 0,024	0,78 ± 0,065
	II	1,04 ± 0,034	1,10 ± 0,066 p<0,001	1,02 ± 0,044 p<0,01

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 6 тварин; I – інтактні тварини; II – тварини, які зазнали гіперфункції ШЗ; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

Таблиця 4.4

Мезор і амплітуда хроноритмів показників ниркового транспорту іонів натрію у тварин в умовах гіперфункції шишкоподібної залози ($x \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини		Гіперфункція шишкоподібної залози	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,85 ± 0,110	33,6 ± 8,51	1,20 ± 0,101 p<0,05	23,2 ± 5,60
Екскреція іонів натрію, кмоль/хв/100г	0,08 ± 0,012	21,7 ± 5,56	0,08 ± 0,007	25,0 ± 6,22
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	0,07 ± 0,013	36,0 ± 8,08	0,15 ± 0,012 p<0,001	23,9 ± 5,56
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	130,56 ± 0,652	1,1 ± 0,33	124,29 ± 0,238 p<0,001	0,6 ± 0,13
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	15,60 ± 1,160	19,4 ± 4,98	7,21 ± 0,461 p<0,001	18,7 ± 4,27
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	15,05 ± 1,192	20,6 ± 5,29	6,62 ± 0,444 p<0,001	19,5 ± 4,47
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	96,09 ± 0,502	1,5 ± 0,35	91,79 ± 0,765 p<0,001	2,4 ± 0,56
Концентраційний індекс іонів натрію	0,01 ± 0,001	20,8 ± 7,78	0,01 ± 0,003	26,0 ± 6,13
Натрій/ калієвий коефіцієнт	0,06 ± 0,013	60,1 ± 9,88	0,07 ± 0,002	8,7 ± 2,22 p<0,001
Кліренс іонів натрію, мл/хв/100г	0,001 ± 0,0001	0,1 ± 0,01	0,001 ± 0,0004	22,9 ± 5,56 p<0,01
Кліренс безнатрієвої води, мл/хв/100г	0,99 ± 0,065	18,9 ± 4,49	0,69 ± 0,040 p<0,05	15,7 ± 3,86
Проксимальний транспорт іонів натрію, млімоль/хв	1,70 ± 0,142	20,9 ± 5,36	0,72 ± 0,051 p<0,001	20,1 ± 4,71
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв	129,30 ± 9,280	20,2 ± 4,79	86,27 ± 4,778 p<0,01	15,3 ± 3,69
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	9,81 ± 0,110	3,0 ± 0,75	8,63 ± 0,102 p<0,001	3,3 ± 0,79
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	0,78 ± 0,040	15,4 ± 3,42	1,05 ± 0,015 p<0,001	4,0 ± 0,98 p<0,01

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

0,13 ± 0,013 мкмоль/100 мкл клубочкової фільтрації, що вдвічі перевищувало контрольні величини.

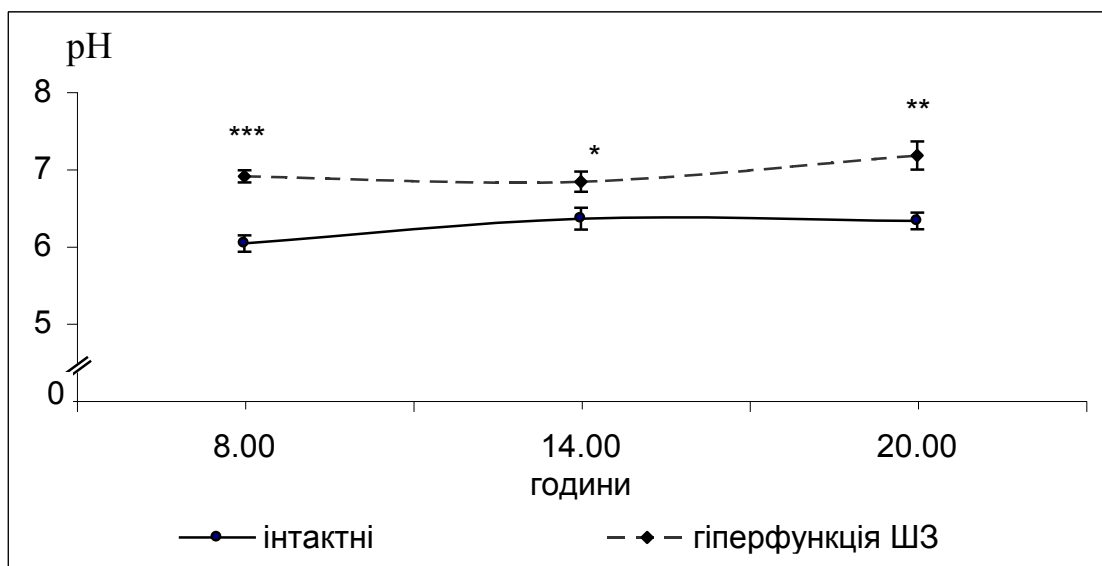


Рис. 4.6. Хроноритм рН сечі у тварин, які зазнавали гіперфункції шишкоподібної залози

Таблиця 4.5

Вплив гіперфункції шишкоподібної залози на хроноритми кислоторегулювальної функції нирок у білих щурів ($x \pm Sx$)

Показник		Година		
		8.00	14.00	20.00
рН сечі	I	6,03 ± 0,106	6,35 ± 0,142	6,32 ± 0,108
	II	6,90 ± 0,080 p<0,001	6,83 ± 0,131 p<0,05	7,17 ± 0,184 p<0,01
Екскреція іонів водню, нмоль/хв	I	0,92 ± 0,062	0,77 ± 0,065	0,66 ± 0,075
	II	0,56 ± 0,032 p<0,001	0,50 ± 0,026 p<0,01	0,70 ± 0,023
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	I	0,77 ± 0,099	0,58 ± 0,016	0,71 ± 0,066
	II	1,01 ± 0,036 p<0,05	1,06 ± 0,049 p<0,001	1,01 ± 0,042 p<0,01
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/хв	I	0,009 ± 0,0007	0,005 ± 0,0005	0,005 ± 0,0006
	II	0,004 ± 0,0007 p<0,01	0,003 ± 0,0005 p<0,05	0,004 ± 0,0002 p<0,05
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	I	0,008 ± 0,0011	0,004 ± 0,0004	0,006 ± 0,0004
	II	0,007 ± 0,0007	0,007 ± 0,0008 p<0,01	0,006 ± 0,0002
Екскреція аміаку, мкмоль/хв	I	0,09 ± 0,011	0,06 ± 0,006	0,06 ± 0,011
	II	0,07 ± 0,003	0,08 ± 0,004 p<0,01	0,08 ± 0,003
Екскреція аміаку, мкмоль/100мкл клубочкового фільтрату	I	0,08 ± 0,008	0,05 ± 0,007	0,06 ± 0,007
	II	0,12 ± 0,007 p<0,01	0,17 ± 0,008 p<0,001	0,11 ± 0,006 p<0,001
Амонійний коефіцієнт	I	10,69 ± 1,141	11,61 ± 1,950	10,87 ± 1,236
	II	18,45 ± 2,242 p<0,01	25,94 ± 2,224 p<0,001	19,76 ± 0,901 p<0,001

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 6 тварин; I – інтактні тварини; II – тварини, які зазнали гіперфункції ШЗ; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

Таблиця 4.6

Мезор і амплітуда хроноритмів показників кислоторегулювальної функції нирок в умовах гіперфункції шишкоподібної залози ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Інтактні		Гіперфункція шишкоподібної залози	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
рН сечі	6,23 ± 0,072	2,8 ± 0,72	6,97 ± 0,073 p<0,001	2,6 ± 0,65
Екскреція іонів водню, нмоль/хв	0,78 ± 0,053	16,7 ± 3,88	0,59 ± 0,048 p<0,05	17,4 ± 4,29
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,69 ± 0,042	14,1 ± 3,45	1,03 ± 0,014 p<0,001	2,8 ± 0,72 p<0,01
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/хв	0,01 ± 0,001	23,1 ± 9,36	0,01 ± 0,003	0,1 ± 0,04 p<0,05
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,01 ± 0,002	20,0 ± 7,41	0,01 ± 0,001	5,8 ± 2,22
Екскреція аміаку, мкмоль/хв	0,07 ± 0,017	24,7 ± 6,35	0,08 ± 0,005	7,2 ± 1,93 p<0,05
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл КФ	0,06 ± 0,014	25,5 ± 5,85	0,13 ± 0,013 p<0,001	24,7 ± 6,11
Амонійний коефіцієнт	11,06 ± 0,185	4,4 ± 1,11	21,38 ± 1,520 p<0,001	18,8 ± 4,74 p<0,05

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

Таким чином, моделювання гіперфункції шишкоподібної залози викликало перебудови хроноритмів функцій нирок. Зокрема:

- змінювалась архітектоніка ритму діурезу і знижувався мезор на тлі стабільної амплітуди ритму сечовиділення;
- знижувалося середнє значення швидкості клубочкової фільтрації за досліджуваний період доби, при цьому амплітуда ритму була незмінною;
- вірогідно підвищувався рівень концентрації креатиніну в плазмі крові у всі проміжки доби, ритм при цьому набував інверсного характеру;
- порушувалася фазова структура і збільшувалась амплітуда ритму відносної реабсорбції води;
- зменшувалася амплітуда ритму екскреції іонів калію, при цьому мезор не змінювався;
- гіперфункція шишкоподібної залози викликала вірогідне підвищення концентрації білка в сечі, збільшення мезору і зниження амплітуди ритму протеїнурії;
- ритм екскреції іонів натрію мав інверсний характер, а його мезор перевищував контрольні показники;
- у всі досліджувані проміжки доби середній рівень проксимального та дистального транспорту іонів натрію був вірогідно нижчим за контрольні величини, на тлі стабільної амплітуди та антифазної структури ритмів;
- рН сечі зміщувався в бік алкалозу;
- порушувалася фазова структура ритму екскреції кислот, що титруються, без вірогідних змін амплітуди і мезору;
- підвищення мезору екскреції аміаку зі зміщенням фазової структури ритму щодо контрольних величин.

Результати проведених експериментів опубліковано в наукових роботах: [119, 124, 125, 126].

4.2. *Зміни хроноритмічної організації функцій нирок в умовах гіпофункції шишкоподібної залози*

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 (рис. 4.7), 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 (рис. 4.8). Мезор і амплітуда ритму вірогідно не відрізнялися від контрольних величин (табл. 4.8), проте були вищими, ніж у тварин із гіперфункцією шишкоподібної залози (табл. 4.2).

У тварин, що перебували в умовах постійного освітлення, рівень концентрації креатиніну в плазмі крові зростав, зокрема, о 14.00 год він перевищував на 25% контрольні величини. Акрофаза ритму збігалася з контролем і припадала на 08.00 год, батифаза зміщувалася з 20.00 на 14.00 год. Середнє значення показника впродовж періоду спостереження вірогідно вище щодо тварин із фізіологічною функцією шишкоподібної залози (табл. 4.8), однак нижче, ніж при гіперфункції цього ендокринного органа (табл. 4.2).

Ритм концентрації іонів калію в сечі зазнавав змін протягом денного періоду доби. О 20.00 год показник майже вдвічі перевищував величини інтактних тварин (рис. 4.9) та тварин з гіперфункцією шишкоподібної залози. Мезор і амплітуда ритму концентрації катіона в сечі вірогідно не відрізнялися від контролю. Структура ритму екскреції іонів калію була подібною до хронограм тварин із фізіологічною функцією залози, крім 20.00 год, коли реєстрували істотне зростання рівня екскреції катіона.

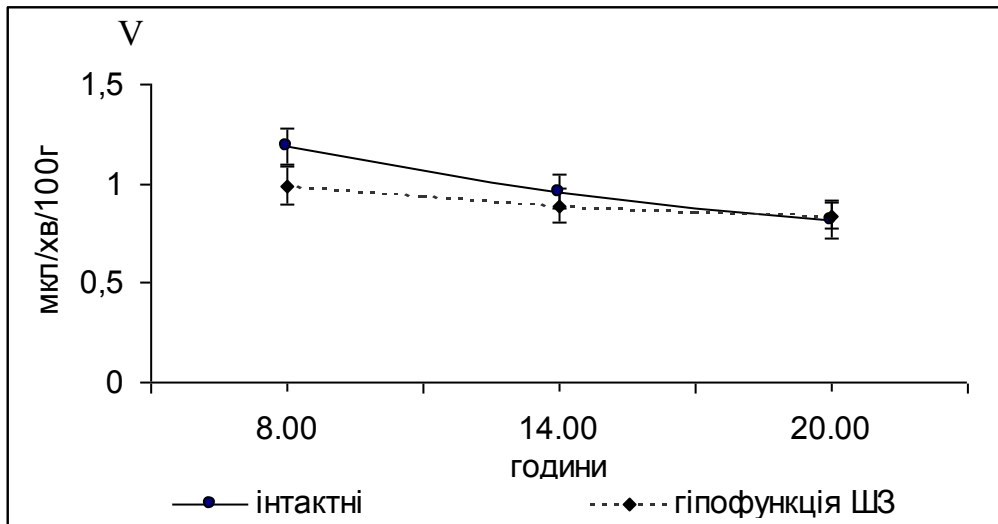


Рис. 4.7. Хроноритм діурезу у тварин, яким моделювали гіпофункцію шишкоподібної залози

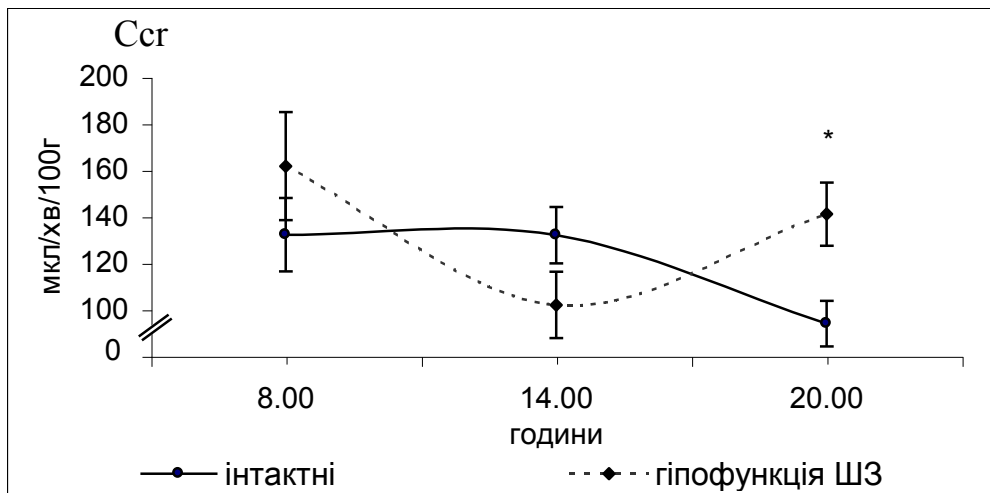


Рис. 4.8. Хроноритм швидкості клубочкової фільтрації у тварин із гіпофункцією шишкоподібної залози

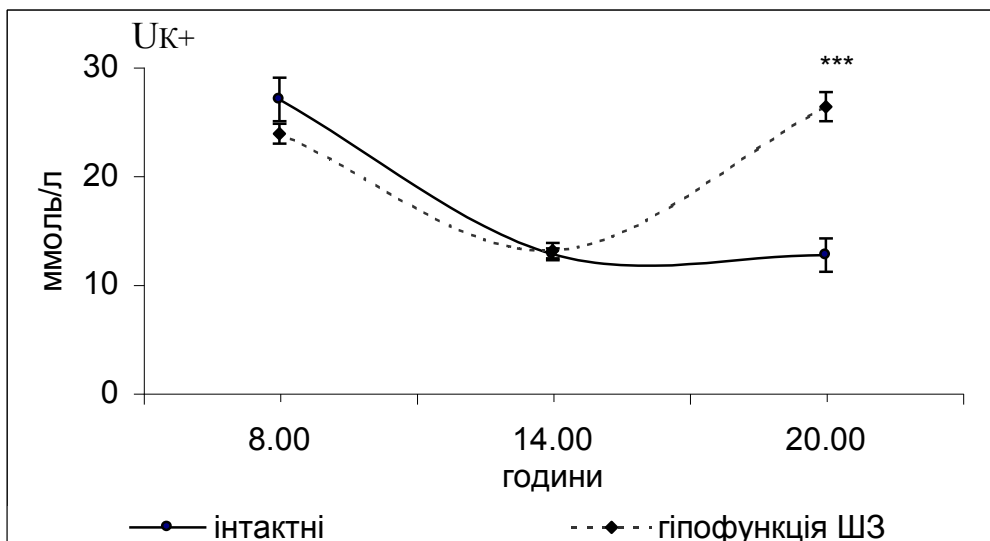


Рис. 4.9. Хроноритм концентрації іонів калію в сечі тварин, які зазнали гіпофункції шишкоподібної залози

Таблиця 4.7

Вплив гіпофункції шишкоподібної залози на хроноритми екскреторної функції нирок у білих щурів ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник		Година		
		08.00	14.00	20.00
Діурез, мкл/хв/100г	I	1,19 ± 0,091	0,96 ± 0,083	0,82 ± 0,095
	II	0,99 ± 0,097	0,89 ± 0,083	0,84 ± 0,065
Концентрація іонів калію в плазмі крові, мкмоль/л	I	4,50 ± 0,167	5,46 ± 0,312	5,63 ± 0,313
	II	4,88 ± 0,104	4,88 ± 0,146	5,25 ± 0,167
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	I	27,00 ± 2,000	12,75 ± 0,542	12,67 ± 1,528
	II	23,83 ± 0,917	13,08 ± 0,708	26,33 ± 1,333 p<0,001
Екскреція іонів калію, мкмоль/хв/100г	I	3,15 ± 0,228	1,22 ± 0,137	1,02 ± 0,167
	II	2,40 ± 0,305 p<0,05	1,16 ± 0,113	2,26 ± 0,295 p<0,01
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	I	57,50 ± 2,083	48,68 ± 1,667	56,33 ± 1,778
	II	64,17 ± 2,417	60,83 ± 1,889 p<0,001	60,17 ± 2,278
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100г	I	132,19 ± 15,801	132,03 ± 12,112	93,98 ± 9,793
	II	161,70 ± 23,231	101,94 ± 14,278	141,05 ± 13,540 p<0,05
Відносна реабсорбція води, %	I	99,32 ± 0,083	99,50 ± 0,013	99,39 ± 0,053
	II	99,56 ± 0,023 p<0,05	99,37 ± 0,044 p<0,05	99,58 ± 0,020 p<0,01
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну	I	0,015 ± 0,0021	0,020 ± 0,0004	0,017 ± 0,0012
	II	0,023 ± 0,0013 p<0,001	0,016 ± 0,0011 p<0,01	0,024 ± 0,0011 p<0,01
Концентрація білка в сечі, г/л	I	0,073 ± 0,0014	0,074 ± 0,0011	0,074 ± 0,0019
	II	0,077 ± 0,0017	0,075 ± 0,0017	0,076 ± 0,0016
Екскреція білка, мг/хв/100г	I	0,09 ± 0,007	0,07 ± 0,005	0,06 ± 0,008
	II	0,08 ± 0,007	0,07 ± 0,006	0,06 ± 0,005
Екскреція білка, мг/100мкл клубочкового фільтрату	I	0,07 ± 0,010	0,05 ± 0,002	0,07 ± 0,007
	II	0,05 ± 0,003 p<0,05	0,07 ± 0,006 p<0,05	0,05 ± 0,003 p<0,05

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 6 тварин; I – інтактні тварини; II – тварини, які перебували за умов гіпофункції ШЗ; p – вірогідність різниць між показниками дослідних та інтактних тварин

Таблиця 4.8

Мезор і амплітуда хроноритмів показників екскреторної функції нирок у тварин в умовах гіпофункції шишкоподібної залози ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини		Гіпофункція шишкоподібної залози	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Діурез, мкл/хв/100г	0,99 ± 0,065	18,9 ± 4,49	0,91 ± 0,033	8,4 ± 2,04
Концентрація іонів калію в плазмі крові, мкмоль/л	5,19 ± 0,237	11,7 ± 2,98	5,00 ± 0,084	4,3 ± 1,12 p<0,05
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л/100г	17,47 ± 3,180	47,2 ± 10,78	21,08 ± 2,671	33,4 ± 8,43
Екскреція іонів калію, мкмоль/хв	1,79 ± 0,450	65,3 ± 9,24	1,94 ± 0,262	35,0 ± 8,93 p<0,05
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	54,17 ± 1,830	8,8 ± 2,25	61,72 ± 0,823 p<0,01	3,5 ± 0,88
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100г	119,40 ± 8,470	18,4 ± 4,73	134,90 ± 0,993	22,5 ± 5,43
Відносна реабсорбція води, %	99,42 ± 0,030	0,1 ± 0,02	99,50 ± 0,041	0,1 ± 0,03
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну	0,02 ± 0,001	12,6 ± 3,42	0,02 ± 0,003	21,8 ± 5,29
Концентрація білка в сечі, г/л	0,07 ± 0,001	0,8 ± 0,07	0,08 ± 0,003 p<0,01	1,3 ± 0,29
Екскреція білка, мг/хв/100г	0,07 ± 0,005	21,8 ± 5,05	0,07 ± 0,003	14,3 ± 3,17
Екскреція білка, мг/100 мкл КФ	0,06 ± 0,007	19,2 ± 1,15	0,06 ± 0,002	19,2 ± 5,23

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

Незважаючи на вірогідне зниження показника о 08.00 год та підвищення о 20.00 год, мезор екскреції катіона суттєво не відрізнявся від інтактних тварин (табл. 4.8) та тварин, які перебували в умовах постійної темряви (табл. 4.2), однак амплітуда ритму істотно знижувалась.

Архітектоніка ритму відносної реабсорбції води набувала антифазного характеру щодо контрольних хронограм (рис. 4.10).

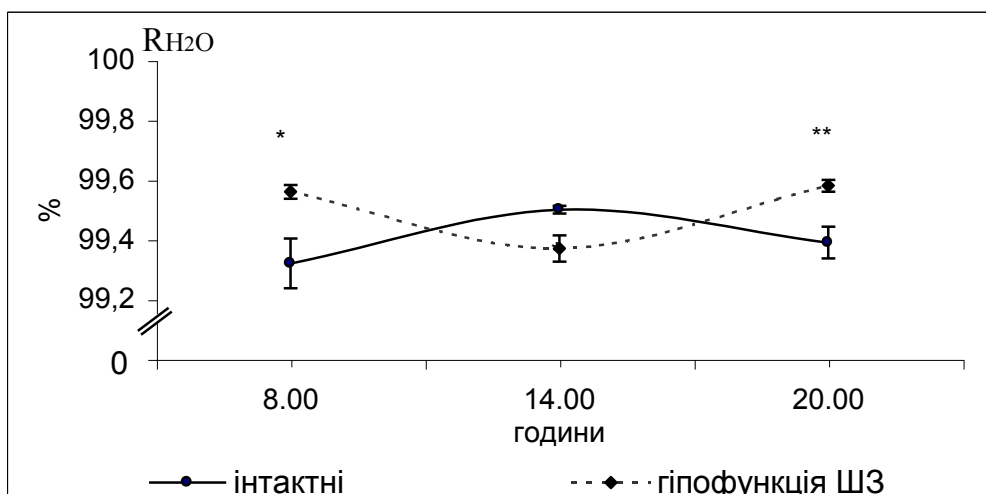


Рис. 4.10. Хроноритм відносної реабсорбції води при гіпофункції шишкоподібної залози

Акрофаза ритму зміщувалася з 14.00 на 20.00 год, мінімальні значення реєстрували о 14.00 год, що збігалось з батифазою у тварин із гіперфункцією шишкоподібної залози (табл. 4.1). Зниження функції шишкоподібної залози призводило до збільшення концентрації білка в сечі порівняно з інтактними тваринами (табл. 4.7). Мезор рівня ритму вірогідно відрізнявся від такого у тварин, що знаходилися в умовах звичайного світлового режиму (табл. 4.8), проте був нижчий, ніж у тварин із стимуляцією залози (табл. 4.2).

За пригніченої функції шишкоподібної залози структура ритму екскреції білка набувала інверсного характеру щодо хронограм інтактних тварин, без вірогідних змін мезору та амплітуди ритму (табл. 4.8).

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 (табл. 4.9), так і з тваринами, що перебували в умовах тривалої темряви (табл. 4.3). Порушувалася фазова структура ритму. Концентрація іонів натрію в сечі у всі проміжки спостереження перевищувала контрольні величини (рис. 4.11). Мезор був на 50% вищим, ніж в інтактних тварин і наближався до показників тварин із гіперфункцією залози (табл. 4.10). Архітектоніка ритмів екскреції та концентрації іонів натрію в сечі мали симетричний характер.

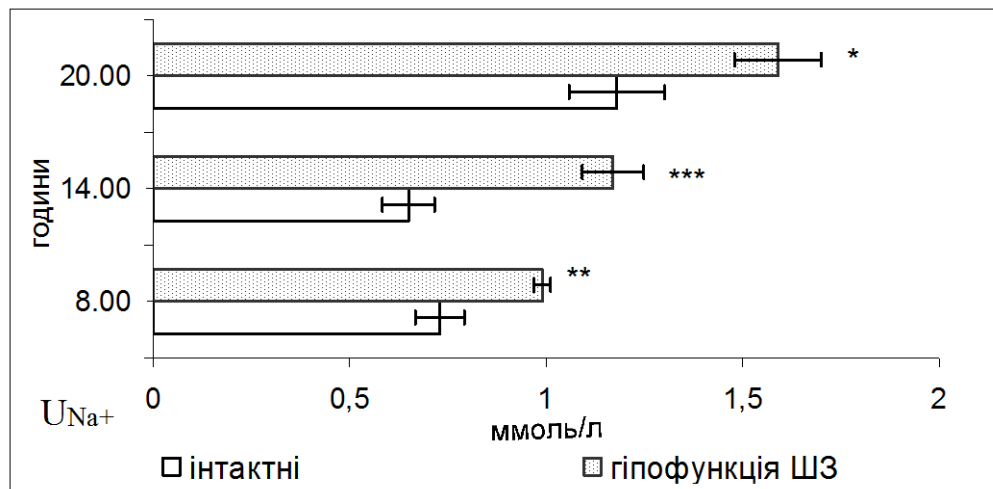


Рис. 4.11. Хроноритм концентрації іонів натрію в сечі тварин за умов гіпофункції шишкоподібної залози

Ритм абсолютної реабсорбції іонів натрію зазнавав змін впродовж досліджуваних проміжків доби (табл. 4.9). Акрофаза зміщувалася на 08.00 год, мінімальні показники відмічали о 14.00 год. Подібно змінювався і ритм відносної реабсорбції катіона. Середні значення показника вірогідно не відрізнялися від контрольних величин (табл. 4.10), проте перевищувало такий у тварин із стимуляцією шишкоподібної залози (табл. 4.4).

Підвищена екскреція іонів натрію супроводжувалася високим кліренсом вказаного катіона і зниженим кліренсом безнатрієвої води практично у всі досліджувані проміжки доби порівняно з контролем (табл. 4.9). У періоди зростання фільтраційної фракції іонів натрію, на відміну від тварин з гіперфункцією шишкоподібної залози, у щурів з пригніченою функцією залози реєстрували компенсаторну активацію

Таблиця 4.9

Вплив гіпофункції ШЗ на хроноритми ниркового транспорту іонів натрію у білих щурів ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник		Година		
		08.00	14.00	20.00
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	I	0,73 ± 0,062	0,65 ± 0,067	1,18 ± 0,121
	II	0,99 ± 0,021 p<0,01	1,17 ± 0,078 p<0,001	1,59 ± 0,111 p<0,05
Екскреція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	I	0,09 ± 0,008	0,06 ± 0,004	0,09 ± 0,006
	II	0,10 ± 0,010	0,10 ± 0,009 p<0,001	0,14 ± 0,021 p<0,05
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	I	0,07 ± 0,011	0,05 ± 0,005	0,10 ± 0,007
	II	0,06 ± 0,004	0,11 ± 0,013 p<0,001	0,10 ± 0,007
Концентрація іонів натрію у плазмі крові, моль/л	I	132,50 ± 3,333	130,42 ± 2,361	128,75 ± 2,291
	II	128,75 ± 1,458	130,83 ± 1,806	131,67 ± 2,361
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	I	17,43 ± 1,941	17,27 ± 1,800	12,11 ± 1,310
	II	20,89 ± 3,059	13,35 ± 1,895	18,44 ± 1,617 p<0,05
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	I	16,83 ± 1,923	16,85 ± 1,791	11,47 ± 1,293
	II	20,20 ± 2,988	12,63 ± 1,834	17,49 ± 1,512 p<0,05
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	I	96,20 ± 0,615	97,48 ± 0,273	94,58 ± 0,386
	II	96,56 ± 0,239	94,22 ± 0,661 p<0,001	94,89 ± 0,328
Концентраційний індекс іонів натрію	I	0,006 ± 0,0005	0,005 ± 0,0005	0,009 ± 0,00090
	II	0,008 ± 0,0002 p<0,01	0,009 ± 0,0006 p<0,001	0,012 ± 0,00009 p<0,01
Натрій/калієвий коефіцієнт	I	0,03 ± 0,003	0,05 ± 0,007	0,10 ± 0,0120
	II	0,04 ± 0,002 p<0,01	0,09 ± 0,006 p<0,001	0,06 ± 0,002 p<0,01
Кліренс іонів натрію, мл/хв/100г	I	0,0007 ± 0,00007	0,0005 ± 0,00003	0,0007 ± 0,00005
	II	0,0008 ± 0,00007	0,0008 ± 0,00007 p<0,01	0,0011 ± 0,00017 p<0,05
Кліренс безнатрієвої води, мл/хв/100г	I	1,19 ± 0,091	0,96 ± 0,083	0,82 ± 0,095
	II	0,99 ± 0,097	0,89 ± 0,083	0,84 ± 0,065
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/хв	I	1,89 ± 0,226	1,92 ± 0,205	1,29 ± 0,145
	II	2,32 ± 0,348	1,42 ± 0,211	2,01 ± 0,176 p<0,01
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв	I	157,15 ± 12,687	125,31 ± 12,505	105,44 ± 12,667
	II	127,71 ± 12,799	116,99 ± 11,783	110,45 ± 7,645
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100мкл КФ	I	9,88 ± 0,301	10,05 ± 0,189	9,47 ± 0,223
	II	9,89 ± 0,134	9,58 ± 0,177	9,95 ± 0,166
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100мкл КФ	I	0,90 ± 0,108	0,66 ± 0,024	0,78 ± 0,065
	II	0,57 ± 0,027 p<0,05	0,83 ± 0,055 p<0,05	0,56 ± 0,036 p<0,05

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 6 тварин; I – інтактні тварини; II – тварини, які перебували за умов гіпофункції ШЗ; p – вірогідність різниць між показниками дослідних та інтактних тварин

Таблиця 4.10

Мезор і амплітуда хроноритмів показників ниркового транспорту іонів натрію у тварин в умовах гіпофункції шишкоподібної залози ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник	Інтактні тварини		Гіпофункція шишкоподібної залози	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,85 ± 0,110	33,6 ± 8,51	1,25 ± 0,113 p<0,05	24,6 ± 6,04
Екскреція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	0,08 ± 0,012	21,7 ± 5,56	0,11 ± 0,014	21,0 ± 5,23
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	0,07 ± 0,013	36,0 ± 8,08	0,09 ± 0,017	29,4 ± 7,41
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	130,56 ± 0,652	1,1 ± 0,33	130,42 ± 0,560	1,2 ± 0,28
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	15,60 ± 1,160	19,4 ± 4,98	17,56 ± 1,423	21,9 ± 5,53
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	15,05 ± 1,192	20,6 ± 5,29	16,77 ± 1,383	22,9 ± 5,49
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	96,09 ± 0,502	1,5 ± 0,35	95,22 ± 0,452	1,3 ± 0,31
Концентраційний індекс іонів натрію	0,01 ± 0,001	20,8 ± 7,78	0,01 ± 0,001	20,8 ± 5,36
Натрій/калієвий коефіцієнт	0,06 ± 0,013	60,1 ± 9,88	0,06 ± 0,011	41,9 ± 9,36
Кліренс іонів натрію, мл/хв/100г	0,001 ± 0,0001	0,1 ± 0,01	0,001 ± 0,0007	0,1 ± 0,04
Кліренс безнатрієвої води, мл/хв/100г	0,99 ± 0,065	18,9 ± 4,49	0,91 ± 0,033	8,4 ± 2,04
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв	1,70 ± 0,142	20,9 ± 5,36	1,92 ± 0,173	23,8 ± 5,76
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв	129,30 ± 9,280	20,2 ± 4,79	118,38 ± 3,113	7,4 ± 1,75 p<0,05

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

проксимальної та пригнічення дистальної реабсорбції даного катіона (табл. 4.9), без вірогідних змін мезору й амплітуди ритму (табл. 4.10).

Хроноритмічні зміни кислоторегулювальної функції нирок віддзеркалювалися порушенням архітекtonіки ритму рН сечі (табл. 4.11) порівняно з хронограмами інтактних тварин (рис. 4.12). Максимальні

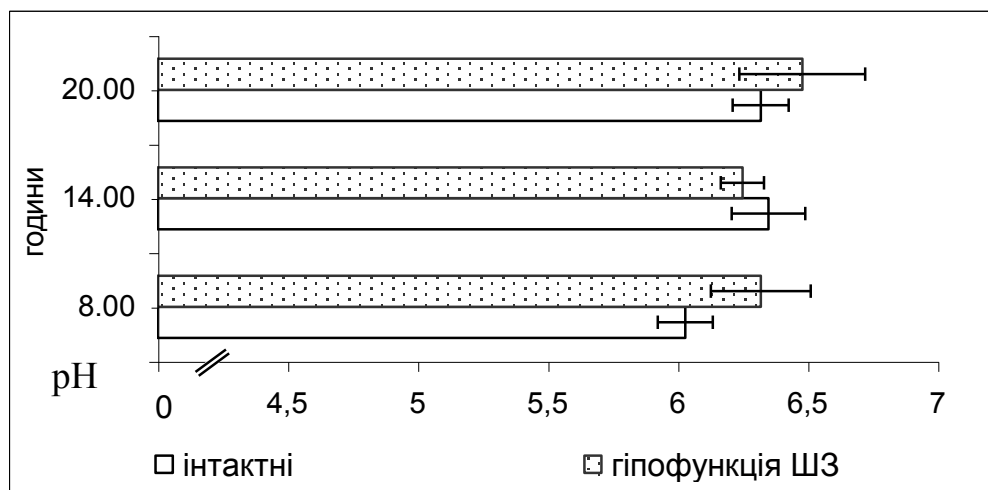


Рис. 4.12. Хроноритми рН в сечі тварин за умов гіпофункції шишкоподібної залози значення спостерігали о 20.00 год, батифаза припадала на 14.00 год водночас, у періоди підвищення екскреції іонів натрію вірогідно знижувалося виведення іонів водню, зокрема, о 8.00 та 20.00 год на 34% та 30% відповідно. У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату мезор екскреції кислот, що титруються, не відрізнявся від контролю, однак амплітуда ритму була суттєво вищою (табл. 4.12).

Архітекtonіка ритму екскреції аміаку набувала антифазного характеру щодо контрольних хронограм (рис. 4.13) і була подібною до такої у тварин, що перебували в умовах постійної темряви. Акрофаза ритму зміщувалась з 08.00 на 14.00 год, батифаза – з 14.00 на 20.00 год. Мезор і амплітуда ритму були подібні до контролю.

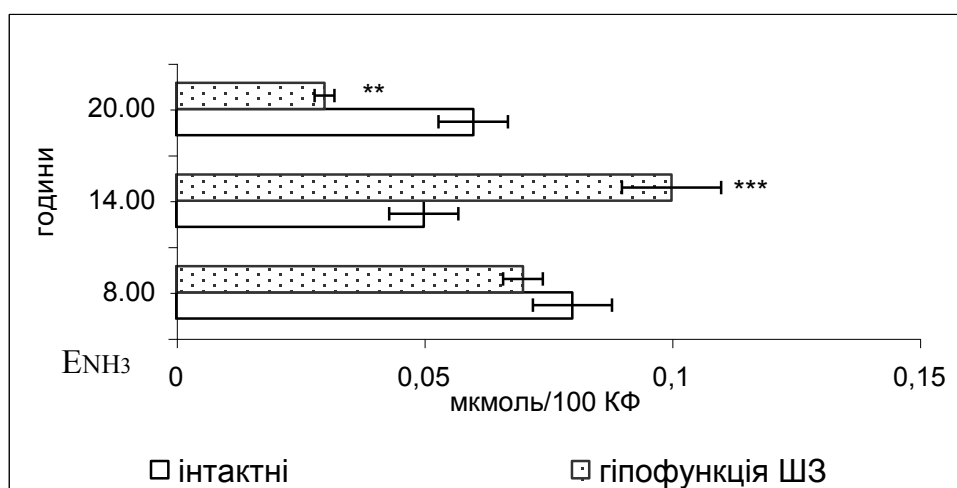


Рис. 4.13. Хроноритми екскреції аміаку сечі тварин за умов гіпофункції шишкоподібної залози

Таблиця 4.11

Вплив гіпофункції ШЗ на хроноритми кислоторегулювальної функції нирок у білих щурів ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник		Година		
		8.00	14.00	20.00
рН сечі	I	$6,03 \pm 0,106$	$6,35 \pm 0,142$	$6,32 \pm 0,108$
	II	$6,32 \pm 0,192$	$6,25 \pm 0,083$	$6,48 \pm 0,242$
Екскреція іонів водню, нмоль/хв	I	$0,92 \pm 0,062$	$0,77 \pm 0,065$	$0,66 \pm 0,075$
	II	$0,79 \pm 0,070$	$0,71 \pm 0,067$	$0,69 \pm 0,056$
Екскреція іонів водню, нмоль/ 100 мкл клубочкового фільтрату	I	$0,77 \pm 0,099$	$0,58 \pm 0,016$	$0,71 \pm 0,066$
	II	$0,51 \pm 0,030$ $p < 0,05$	$0,73 \pm 0,049$ $p < 0,05$	$0,49 \pm 0,015$ $p < 0,01$
Екскреція кислот, що титру- ються, мкмоль/хв	I	$0,009 \pm 0,0007$	$0,005 \pm 0,0005$	$0,005 \pm 0,0006$
	II	$0,010 \pm 0,0014$	$0,005 \pm 0,0007$	$0,016 \pm 0,0015$ $p < 0,001$
Екскреція кислот, що титру- ються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	I	$0,008 \pm 0,0011$	$0,004 \pm 0,0004$	$0,006 \pm 0,0004$
	II	$0,006 \pm 0,0004$	$0,005 \pm 0,0004$	$0,012 \pm 0,0007$ $p < 0,001$
Екскреція аміаку, мкмоль/хв	I	$0,09 \pm 0,011$	$0,06 \pm 0,006$	$0,06 \pm 0,011$
	II	$0,10 \pm 0,008$	$0,10 \pm 0,011$ $p < 0,01$	$0,05 \pm 0,006$
Екскреція аміаку, мкмоль/100мкл клубочкового фільтрату	I	$0,08 \pm 0,008$	$0,05 \pm 0,007$	$0,06 \pm 0,007$
	II	$0,07 \pm 0,004$	$0,10 \pm 0,010$ $p < 0,001$	$0,03 \pm 0,002$ $p < 0,01$
Амонійний коефіцієнт	I	$10,69 \pm 1,141$	$11,61 \pm 1,950$	$10,87 \pm 1,236$
	II	$11,23 \pm 0,849$	$20,91 \pm 2,425$ $p < 0,01$	$12,71 \pm 1,096$

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 6 тварин; I – інтактні тварини; II – тварини, які перебували за умов гіпофункції ШЗ; p – вірогідність різниць між показниками дослідних та інтактних тварин

Таблиця 4.12

Мезор і амплітуда хроноритмів показників кислоторегулювальної функції нирок у тварин в умовах гіпофункції шишкоподібної залози ($x \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини		Гіпофункція шишкоподібної залози	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
рН сечі	6,23 ± 0,072	2,8 ± 0,72	6,35 ± 0,043	1,9 ± 0,45
Екскреція іонів водню, нмоль/хв	0,78 ± 0,053	16,7 ± 3,88	0,73 ± 0,020	7,2 ± 1,83 p<0,05
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл КФ	0,69 ± 0,042	14,1 ± 3,45	0,58 ± 0,051	23,1 ± 5,91
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/хв	0,01 ± 0,001	23,1 ± 9,36	0,01 ± 0,001	53,3 ± 10,75
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100мкл клубочкового фільтрату	0,01 ± 0,002	20,0 ± 7,41	0,01 ± 0,001	49,4 ± 10,63 p<0,05
Екскреція аміаку, мкмоль/хв	0,07 ± 0,017	24,7 ± 6,35	0,08 ± 0,010	34,6 ± 8,89
Екскреція аміаку, мкмоль/100мкл КФ	0,06 ± 0,014	25,5 ± 5,85	0,07 ± 0,012	52,7 ± 12,22
Амонійний коефіцієнт	11,06 ± 0,185	4,4 ± 1,11	14,95 ± 1,986	34,9 ± 8,86 p<0,01

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниць між показниками дослідних та інтактних тварин

Проведена серія експериментів дозволяє дійти висновків, що гіпофункція шишкоподібної залози призводить до:

- антифазної структури ритму підвищення мезору й амплітуди ритму швидкості клубочкової фільтрації, щодо показників інтактних тварин, чого не виявляли у тварин, яким моделювали гіперфункцію шишкоподібної залози;
- вірогідного підвищення концентрації креатиніну у плазмі крові стосовно інтактних тварин, однак креатинінемія була нижчою, ніж при гіперфункції шишкоподібної залози;
- порушення ритму екскреції іонів калію протягом денного періоду доби, мезор при цьому залишався сталим, а амплітуда ритму істотно знижувалась;
- антифазного характеру архітектоніки ритму відносної реабсорбції води, щодо контрольних хронограм;
- зростання середньодобового рівня концентрації білка в сечі відносно інтактних тварин за період спостереження, однак він був нижчим, ніж у тварин із гіперфункцією шишкоподібної залози;
- інверсного характеру структури ритму екскреції білка, без вірогідних змін мезора й амплітуди порівняно з контролем;
- підвищення у всі досліджувані проміжки доби екскреції іонів натрію, яке супроводжувалося високим кліренсом іонів натрію й зниженням кліренсу безнатрієвої води порівняно з інтактними тваринами;
- зміщення фазової структури ритму рН сечі в порівнянні з контрольними хронограмами;
- антифазного характеру архітектоніки ритму екскреції аміаку в порівнянні з хронограмами інтактних тварин, на тлі сталих мезора та амплітуди.

Матеріали цього експерименту оприлюднено: [123, 129, 127].

РОЗДІЛ 5

**ХРОНОРИТМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА ФУНКЦІЙ НИРОК У
ТВАРИН, ЯКІ ПЕРЕБУВАЛИ В УМОВАХ
ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ**

Дія іммобілізаційного стресу призвела до порушень хроноритмічної організації екскреторної функції нирок (табл. 5.1). Середній рівень діурезу впродовж періоду спостереження був нижчим від контролю на 31%. Мінімальні значення показника реєстрували близько 20.00 год, коли рівень діурезу знижувався порівняно з контрольними величинами (рис. 5.1). Акрофаза та батифаза ритму не зміщувалися. Амплітуда ритму збільшувалася на 64% щодо контролю (табл. 5.2). Зміни діурезу були зумовлені порушенням фільтраційної здатності нирок.

Швидкість клубочкової фільтрації у всі досліджувані проміжки доби вірогідно знижувалася щодо тварин при фізіологічній функції шишкоподібної залози (табл. 5.1). Зміщення фазової структури ритму не виявлено. Мезор показника знижувався на 47% у порівнянні з інтактними тваринами, а амплітуда залишалася сталою (табл. 5.2).

Зміни ультрафільтрації віддзеркалились і на концентрації креатиніну в плазмі крові. Акрофаза ритму креатинінемії зміщувалась з 08.00 на 20.00 год, батифаза збігалася з контролем і припадала на 14.00 год (табл. 5.1). Мезор знаходився на рівні $53,33 \pm 4,001$ мкмоль/л, а амплітуда збільшувалася в 1,5 раза відносно контролю і становила $21,5 \pm 5,00\%$ (табл. 5.2).

Динаміка змін швидкості клубочкової фільтрації і відносної реабсорбції води вказувала на збереження тубулогломерулярного балансу. Вірогідно знижувалося середнє значення показника в порівнянні з контролем (табл. 5.1). Проте амплітуда ритму, навпаки, збільшувалася вдвічі стосовно величин інтактних тварин (табл. 5.2). Архітектоніка ритму була інвертована щодо контрольних хронограм (рис. 5.2).

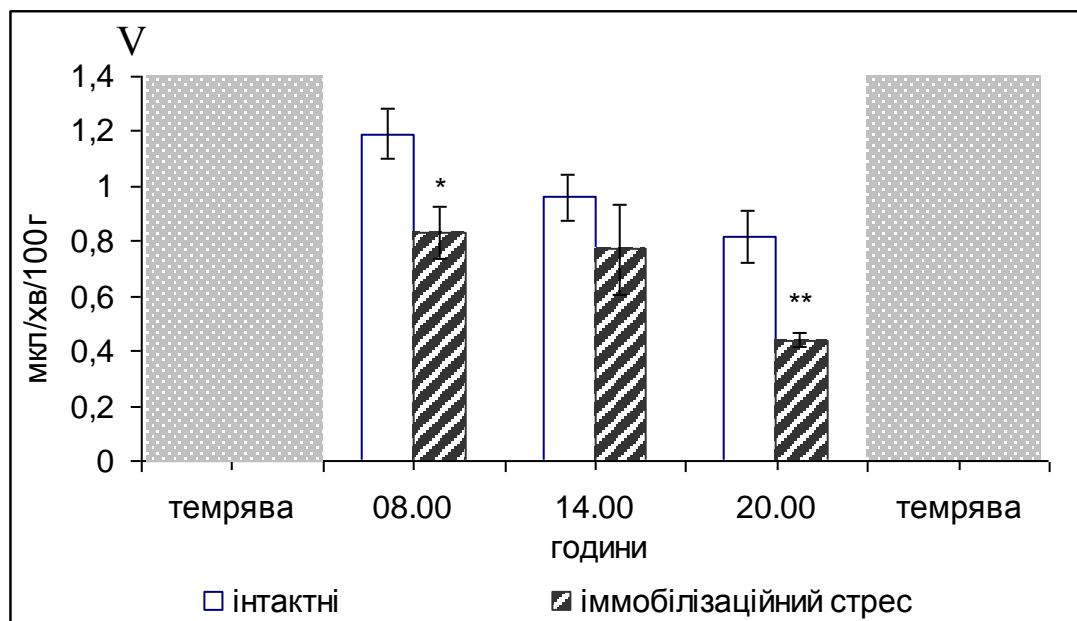


Рис. 5.1. Хроноритми діурезу у тварин, які перебували в умовах імобілізаційного стресу

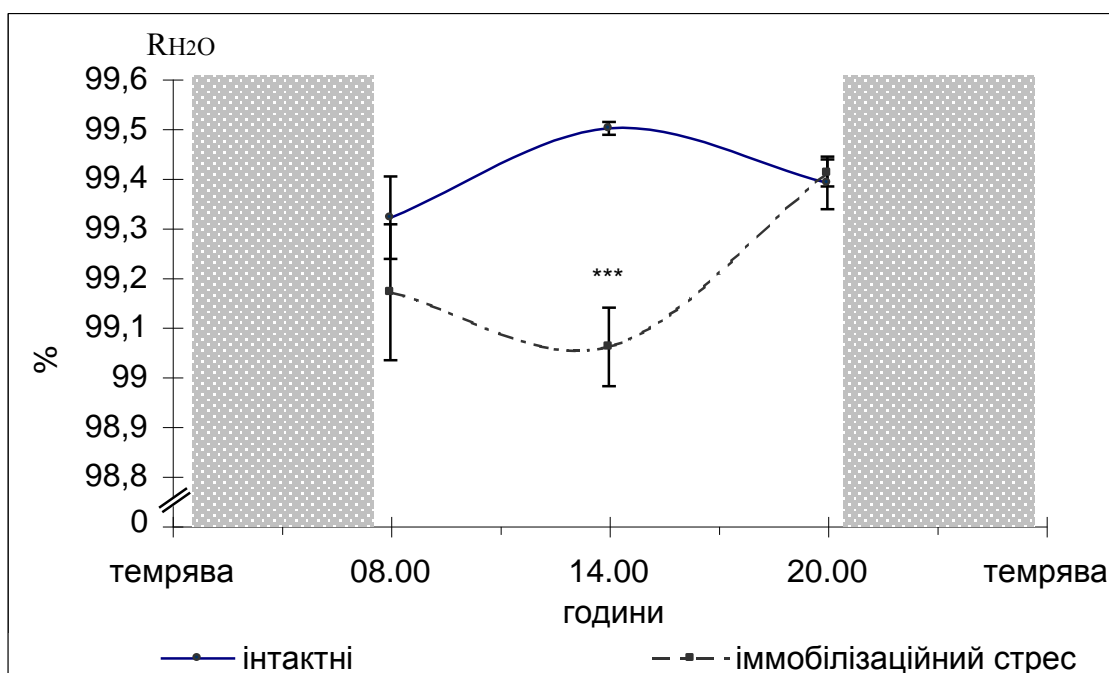


Рис. 5.2. Архітектура ритму відносної реабсорбції води у тварин при дії імобілізаційного стресу

Утримування тварин в умовах імобілізаційного стресу викликало вірогідне зростання концентрації білка в сечі у всіх періодах спостереження (табл. 5.1). Середній рівень показника збільшувався в чотири рази стосовно даних у контрольної групи тварин і становив $0,28 \pm 0,019$ г/л. Значно зростала амплітуда ритму (табл. 5.2).

Відмічено істотні зміни і хроноритму екскреції білка (табл. 5.1). Впродовж досліджуваних проміжків доби рівень показника більше, ніж

вдвічі перевищував контрольні величини. Хоча амплітуда ритму залишалася подібною до такої в інтактних тварин (табл. 5.2).

Таблиця 5.1

**Хроноритми екскреторної функції нирок у тварин в умовах
імобілізаційного стресу ($\bar{x} \pm Sx$)**

Показник		Година		
		08.00	14.00	20.00
Діурез, мкл/хв/100г	I	1,19 ± 0,091	0,96 ± 0,083	0,82 ± 0,095
	II	0,83 ± 0,097 p<0,05	0,77 ± 0,164	0,44 ± 0,025 p<0,01
Концентрація іонів калію у плазмі крові, мкмоль/л	I	4,50 ± 0,167	5,46 ± 0,312	5,63 ± 0,313
	II	5,38 ± 1,188	4,21 ± 0,194 p<0,01	5,25 ± 0,292
Концентрація іонів калію у сечі, ммоль/л	I	27,00 ± 2,000	12,75 ± 0,542	12,67 ± 1,528
	II	23,50 ± 6,333	12,42 ± 1,542	25,67 ± 0,500 p<0,001
Екскреція іонів калію, мкмоль/хв/100г	I	3,15 ± 0,228	1,22 ± 0,137	1,02 ± 0,167
	II	1,91 ± 0,604	0,94 ± 0,193	1,14 ± 0,086
Концентрація креатиніну у плазмі, мкмоль/л	I	57,50 ± 2,083	48,68 ± 1,667	56,33 ± 1,778
	II	54,50 ± 1,250	41,33 ± 1,000 p<0,01	64,17 ± 3,056
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100г	I	132,19 ± 15,801	132,03 ± 12,112	93,98 ± 9,793
	II	76,87 ± 13,163 p<0,05	60,57 ± 13,635 p<0,01	52,44 ± 2,703 p<0,01
Відносна реабсорбція води, %	I	99,32 ± 0,083	99,50 ± 0,013	99,39 ± 0,053
	II	99,17 ± 0,137	99,06 ± 0,079 p<0,001	99,41 ± 0,027
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну	I	0,015 ± 0,0021	0,020 ± 0,0004	0,017 ± 0,0012
	II	0,014 ± 0,0028	0,011 ± 0,0009 p<0,001	0,017 ± 0,0013
Концентрація білка в сечі, г/л	I	0,073 ± 0,0014	0,074 ± 0,0011	0,074 ± 0,0019
	II	0,269 ± 0,0259 p<0,001	0,257 ± 0,0170 p<0,001	0,321 ± 0,0075 p<0,001
Екскреція білка, мг/хв/100г	I	0,09 ± 0,007	0,07 ± 0,005	0,06 ± 0,008
	II	0,22 ± 0,033 p<0,01	0,19 ± 0,026 p<0,001	0,14 ± 0,009 p<0,001
Екскреція білка, мг/100мкл клубочкового фільтрату	I	0,07 ± 0,010	0,05 ± 0,002	0,07 ± 0,007
	II	0,31 ± 0,046 p<0,01	0,35 ± 0,030 p<0,001	0,27 ± 0,015 p<0,001

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 6 тварин; I – інтактні тварини; II – тварини, які перебували за умов імобілізаційного стресу; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

Таблиця 5.2

**Мезор і амплітуда ритмів показників екскреторної функції нирок у тварин в умовах іммобілізаційного стресу
($\bar{x} \pm Sx$)**

Показник	Інтактні		Іммобілізаційний стрес	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Діурез, мкл/хв/100г	0,99 ± 0,065	18,9 ± 4,49	0,68 ± 0,085 p<0,05	30,9 ± 7,84
Концентрація іонів калію у плазмі крові, мкмоль/л	5,19 ± 0,237	11,7 ± 2,98	4,95 ± 0,250	13,0 ± 3,31
Концентрація іонів калію у сечі, ммоль/л	17,47 ± 3,180	47,2 ± 10,78	20,53 ± 2,700	34,6 ± 8,78
Екскреція іонів калію, мкмоль/хв/100г	1,79 ± 0,450	65,3 ± 9,24	1,33 ± 0,190	38,5 ± 9,69 p<0,05
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	54,17 ± 1,830	8,8 ± 2,25	53,33 ± 4,001	21,5 ± 5,00 p<0,05
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100г	119,40 ± 8,470	18,4 ± 4,73	63,29 ± 4,530 p<0,001	19,7 ± 4,77
Відносна реабсорбція води, %	99,42 ± 0,030	0,1 ± 0,02	99,21 ± 0,072 p<0,05	0,2 ± 0,04 p<0,001
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну	0,02 ± 0,001	12,6 ± 3,42	0,01 ± 0,002 p<0,001	30,0 ± 4,76 p<0,001
Концентрація білка в сечі, г/л	0,07 ± 0,001	0,8 ± 0,07	0,28 ± 0,019 p<0,001	12,1 ± 3,04 p<0,001
Екскреція білка, мг/хв/100г	0,07 ± 0,005	21,8 ± 5,05	0,18 ± 0,018 p<0,001	22,5 ± 5,25
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,06 ± 0,007	19,2 ± 1,15	0,31 ± 0,010 p<0,001	12,9 ± 2,87 p<0,05

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

Хроноритмічні перебудови іонорегулювальної функції нирок проявлялися значним зростанням натрійурезу (табл. 5.3). Середнє значення концентрації іонів натрію в сечі протягом денного періоду доби зростало на 125% щодо показника інтактних тварин, на фоні сталої амплітуди, яка становила $16,8 \pm 4,32\%$.

Архітектоніка ритму екскреції іонів натрію мала інверсний характер щодо контрольних хронограм (рис. 5.3). Акрофазу реєстрували о 08.00 год, а батифазу – о 20.00 год (табл. 5.3). Мезор і амплітуда суттєво не відрізнялися від інтактних тварин (табл. 5.4).

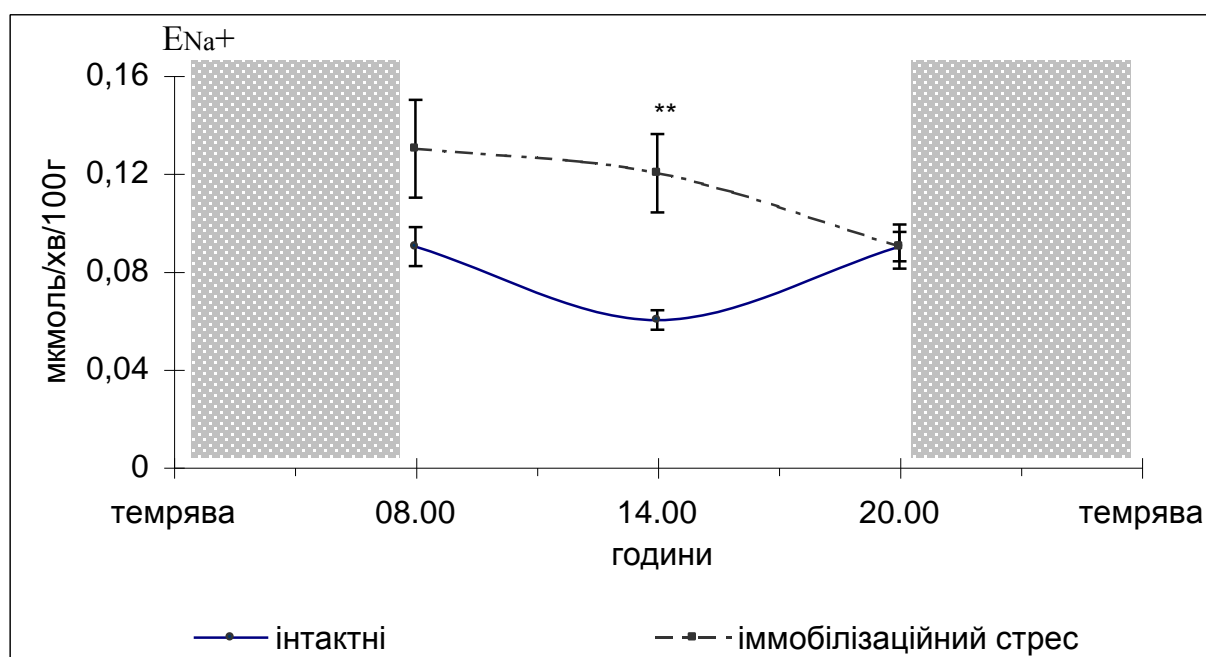


Рис. 5.3. Архітектоніка ритму екскреції іонів натрію у тварин, яким моделювали іммобілізаційний стрес

У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату мезор екскреції даного катіона збільшувався майже у 2 рази, а амплітуда навпаки - знижувалася на 65% (табл. 5.4).

Фільтраційна фракція іонів натрію вірогідно знижувалася впродовж досліджуваних проміжків доби. Мінімальні значення цього показника реєстрували о 20.00 год, акрофазу виявляли о 08.00 год. Мезор ритму був удвічі нижчим, ніж у контролі. Фазова структура ритму істотно не відрізнялася від контрольних хронограм. Нормалізація концентрації катіона в плазмі крові забезпечувалася зниженням як абсолютної, так і відносної

Таблиця 5.3

**Хроноритми ниркового транспорту іонів натрію у тварин в умовах
імобілізаційного стресу ($\bar{x} \pm S_x$)**

Показник		Година		
		08.00	14.00	20.00
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	I	0,73 ± 0,062	0,65 ± 0,067	1,18 ± 0,121
	II	1,68 ± 0,229 p<0,01	1,71 ± 0,163 p<0,001	2,24 ± 0,089 p<0,05
Екскреція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	I	0,09 ± 0,008	0,06 ± 0,004	0,09 ± 0,006
	II	0,13 ± 0,020	0,12 ± 0,016 p<0,01	0,09 ± 0,009
Екскреція іонів натрію, мкмоль /100 мкл КФ	I	0,07 ± 0,011	0,05 ± 0,005	0,10 ± 0,007
	II	0,18 ± 0,016 p<0,001	0,23 ± 0,022 p<0,001	0,19 ± 0,016 p<0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	I	132,50 ± 3,333	130,42 ± 2,361	128,75 ± 2,291
	II	136,25 ± 4,583	124,17 ± 6,667	126,25 ± 6,458
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	I	17,43 ± 1,941	17,27 ± 1,800	12,11 ± 1,310
	II	10,50 ± 1,845 p<0,05	7,46 ± 1,724 p<0,01	6,70 ± 0,634 p<0,01
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	I	16,83 ± 1,923	16,85 ± 1,791	11,47 ± 1,293
	II	9,57 ± 1,712 p<0,05	6,61 ± 1,645 p<0,01	6,01 ± 0,598 p<0,01
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	I	96,20 ± 0,615	97,48 ± 0,273	94,58 ± 0,386
	II	90,76 ± 0,950 p<0,001	87,18 ± 0,975 p<0,001	89,29 ± 1,039 p<0,001
Концентраційний індекс іонів натрію	I	0,006 ± 0,0005	0,005 ± 0,0005	0,009 ± 0,00090
	II	0,012 ± 0,0017 p<0,01	0,014 ± 0,0008 p<0,001	0,018 ± 0,0010 p<0,001
Натрій/калієвий коефіцієнт	I	0,03 ± 0,003	0,05 ± 0,007	0,10 ± 0,0120
	II	0,09 ± 0,013 p<0,001	0,14 ± 0,012 p<0,001	0,09 ± 0,002
Кліренс іонів натрію, мл/хв/100г	I	0,0007 ± 0,00007	0,0005 ± 0,00003	0,0007 ± 0,00005
	II	0,0010 ± 0,00016	0,0010 ± 0,00014 p<0,01	0,0008 ± 0,00006
Кліренс безнатрієвої води, мл/хв/100г	I	1,19 ± 0,091	0,96 ± 0,083	0,82 ± 0,095
	II	0,83 ± 0,097 p<0,05	0,77 ± 0,164	0,44 ± 0,025 p<0,01
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/хв	I	1,89 ± 0,226	1,92 ± 0,205	1,29 ± 0,145
	II	1,06 ± 0,203 p<0,05	0,71 ± 0,186 p<0,01	0,67 ± 0,067 p<0,01
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв	I	157,15 ± 12,687	125,31 ± 12,505	105,44 ± 12,667
	II	112,03 ± 13,764 p<0,05	94,38 ± 18,870	56,20 ± 5,48 p<0,01
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	I	9,88 ± 0,301	10,05 ± 0,189	9,47 ± 0,223
	II	9,39 ± 0,476	8,06 ± 0,531 p<0,01	8,80 ± 0,507
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	I	0,90 ± 0,108	0,66 ± 0,024	0,78 ± 0,065
	II	1,11 ± 0,169	1,16 ± 0,130 p<0,01	0,74 ± 0,047

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 6 тварин; I – інтактні тварини; II – тварини, які перебували за умов імобілізаційного стресу; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

реабсорбції іонів натрію протягом доби. Середній рівень ритму абсолютної реабсорбції був на 53%, а відносної – на 8% нижчим, ніж у контролі. Амплітуда була подібною до такої в контрольних тварин.

Підвищення натрійурезу в умовах іммобілізаційного стресу призводило до порушень натрій/калієвого коефіцієнта. Середній рівень показника вдвічі перевищував такий в інтактних щурів, амплітуда ритму вірогідно знижувалася (табл. 5.4).

Значного зростання набував показник концентраційного індексу іонів натрію (табл. 5.3). Він збільшувався у всі проміжки доби в порівнянні з інтактними тваринами. Мезор його становив $0,02 \pm 0,002$ од і майже вдвічі перевищував, а амплітуда була подібною до величини контролю (табл. 5.4).

Проксимальний транспорт іонів натрію вірогідно знижувався у всі періоди дослідження (табл. 5.3). Акрофаза зміщувалась з 14.00 на 08.00 год, а батифазу, як і в контролі, реєстрували о 20.00 год (табл. 5.3). Архітектоніка ритму була інвертованою щодо контрольних хронограм (рис. 5.4). Мезор знижувався на 52%, амплітуда була подібною до показників інтактних тварин (табл. 5.4).

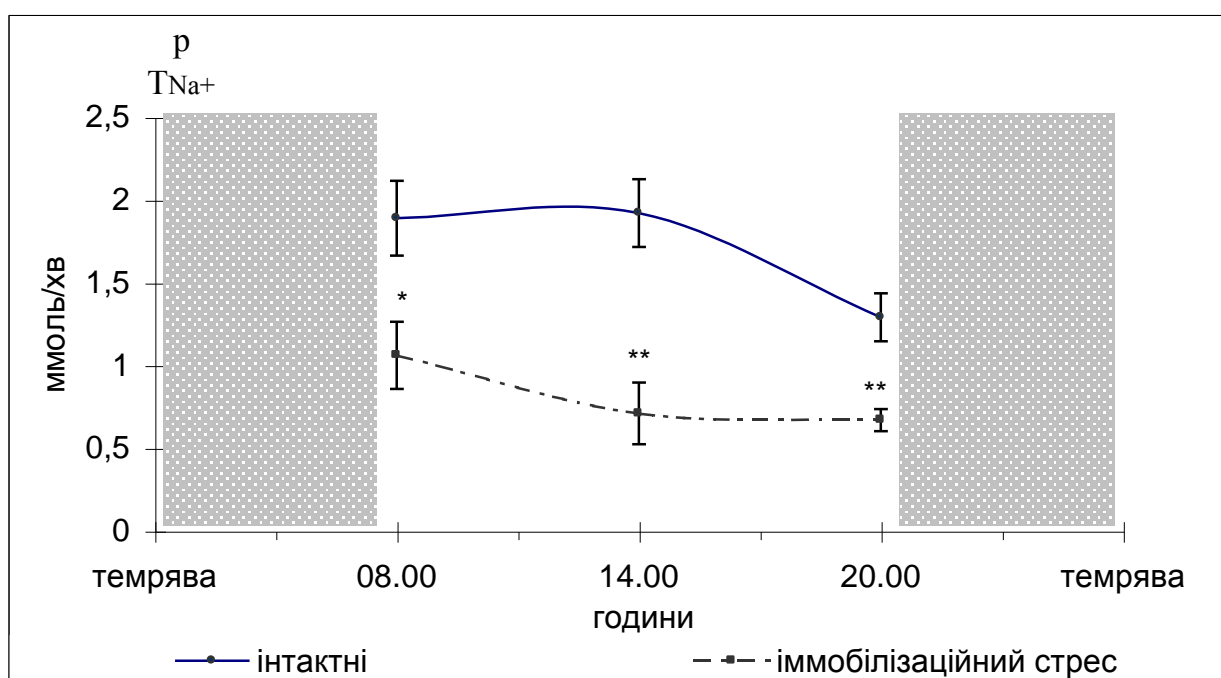


Рис. 5.4. Архітектоніка проксимального транспорту іонів натрію у тварин, які зазнали іммобілізаційного стресу

У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату середній рівень показника проксимального транспорту іонів натрію був на 11% нижчим, а дистального транспорту іонів натрію на 28% вищим від контрольних

Таблиця 5.4

Зміни мезора і амплітуди ритмів ниркового транспорту іонів натрію у тварин в умовах іммобілізаційного стресу ($x \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини		Іммобілізаційний стрес	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Концентрація іонів натрію у сечі, ммоль/л	$0,85 \pm 0,110$	$33,6 \pm 8,51$	$1,88 \pm 0,120$ P<0,001	$16,8 \pm 4,32$
Екскреція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	$0,08 \pm 0,012$	$21,7 \pm 5,56$	$0,11 \pm 0,018$	$18,9 \pm 4,58$
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	$0,07 \pm 0,013$	$36,0 \pm 8,08$	$0,20 \pm 0,011$ P<0,001	$13,2 \pm 3,33$ p<0,05
Концентрація іонів натрію у плазмі, ммоль/л	$130,56 \pm 0,652$	$1,1 \pm 0,33$	$128,89 \pm 2,450$	$5,0 \pm 1,27$ p<0,05
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	$15,60 \pm 1,160$	$19,4 \pm 4,98$	$8,22 \pm 0,762$ P<0,001	$24,5 \pm 6,16$
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	$15,05 \pm 1,192$	$20,6 \pm 5,29$	$7,39 \pm 0,723$ P<0,001	$25,8 \pm 6,53$
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	$96,09 \pm 0,502$	$1,5 \pm 0,35$	$89,08 \pm 0,631$ P<0,001	$2,0 \pm 0,47$
Концентраційний індекс іонів натрію	$0,01 \pm 0,001$	$20,8 \pm 7,78$	$0,02 \pm 0,002$ P<0,001	$30,6 \pm 5,05$
Натрій/калієвий коефіцієнт	$0,06 \pm 0,013$	$60,1 \pm 9,88$	$0,11 \pm 0,013$ P<0,05	$26,2 \pm 6,94$ p<0,05
Кліренс іонів натрію, мл/хв/100г	$0,001 \pm 0,0001$	$0,01 \pm 0,001$	$0,001 \pm 0,0004$	$0,01 \pm 0,002$
Кліренс безнатрієвої води, мл/хв/100г	$0,99 \pm 0,065$	$18,9 \pm 4,49$	$0,68 \pm 0,085$ P<0,001	$30,9 \pm 7,84$
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/хв	$1,70 \pm 0,142$	$20,9 \pm 5,36$	$0,81 \pm 0,083$ P<0,001	$26,5 \pm 6,74$
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв	$129,30 \pm 9,280$	$20,2 \pm 4,79$	$87,54 \pm 10,450$ P<0,05	$32,6 \pm 7,96$
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100мкл КФ	$9,81 \pm 0,110$	$3,0 \pm 0,75$	$8,75 \pm 0,231$ P<0,01	$7,6 \pm 1,75$ p<0,05
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100мкл КФ	$0,78 \pm 0,040$	$15,4 \pm 3,42$	$1,00 \pm 0,092$ P<0,05	$22,9 \pm 5,83$

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

величин (рис. 5.5). Водночас вірогідно підвищувалася амплітуда проксимального транспорту іонів натрію в 2,5 раза щодо показників інтактних тварин (табл. 5.4).

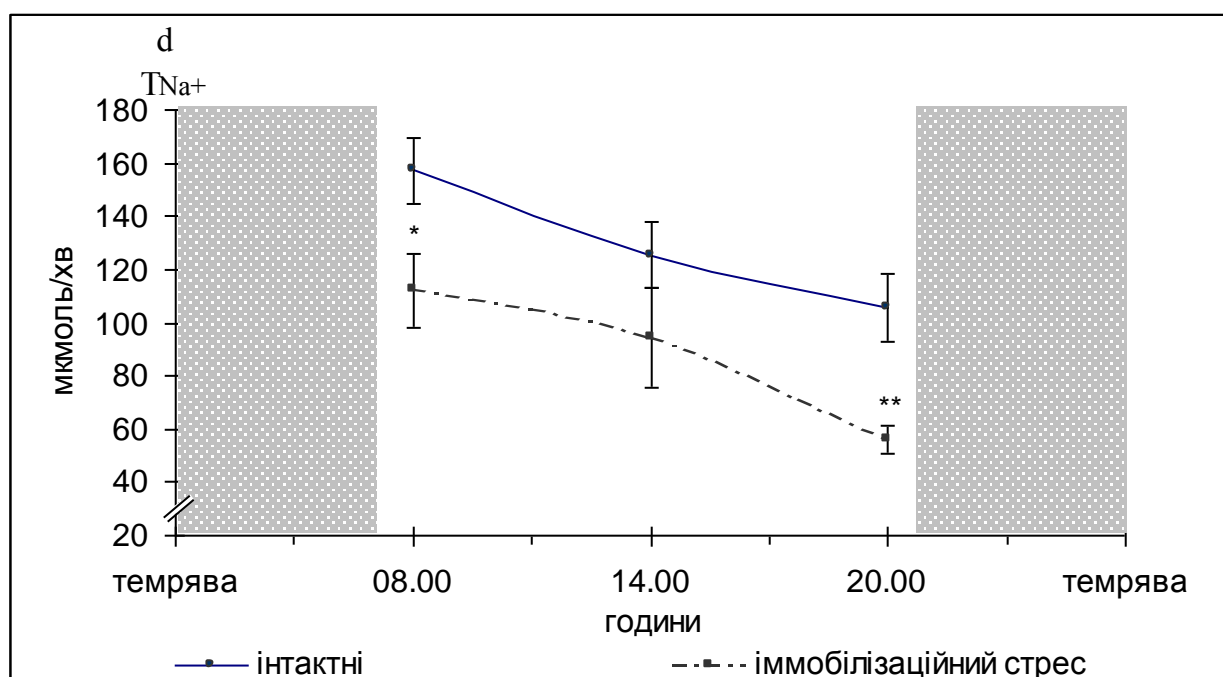


Рис. 5.5. Дистальний транспорт іонів натрію у тварин, які перебували в умовах іммобілізаційного стресу

Перебування тварин в умовах одногодинного іммобілізаційного стресу віддзеркалилось і на параметрах кислоторегулювальної функції нирок.

Зниження екскреції іонів водню (рис. 5.6) на тлі підвищення екскреції іонів натрію свідчило про гальмування роботи натрій-водневого антипорту.

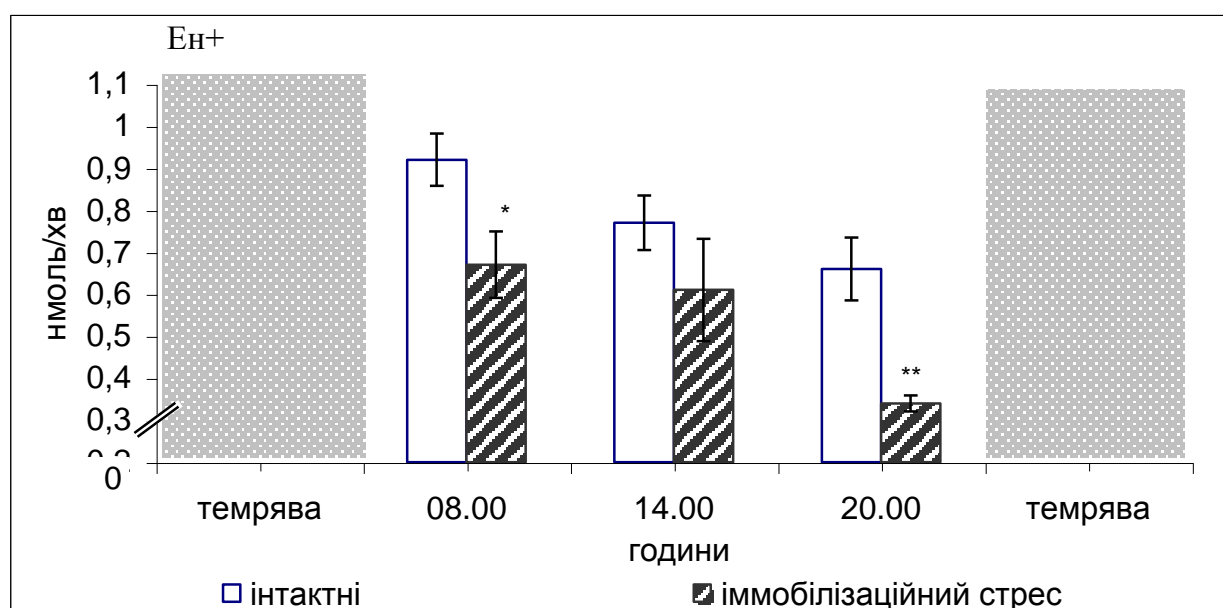


Рис. 5.6. Зміни екскреції іонів водню внаслідок іммобілізаційного стресу

Вірогідних змін середнього значення рН сечі не реєстрували (табл. 5.5), однак порушувалася фазова структура ритму (рис. 5.7).

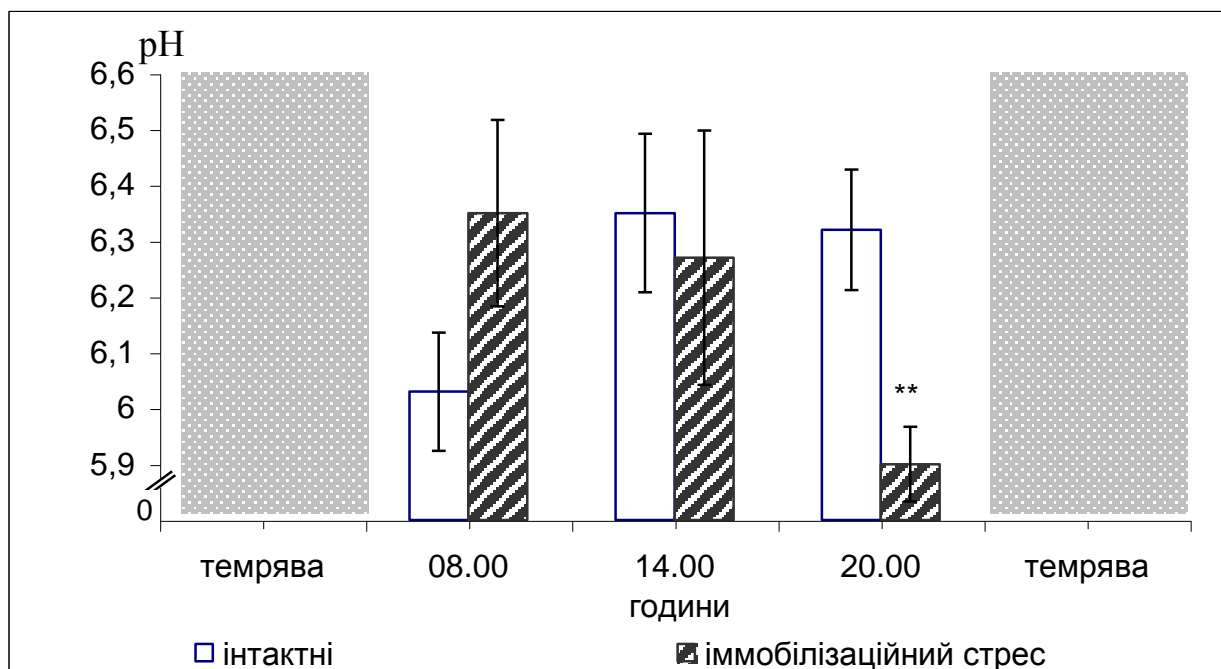


Рис. 5.7. Архітектоніка ритму рН сечі у тварин, які перебували в умовах іммобілізаційного стресу

Архітектоніка ритму екскреції кислот, що титруються, зазнавала змін щодо контрольних хронограм (табл. 5.5). Вірогідно зростали показники о 08.00 год. Батифаза припадала на 14.00 год. Мезор становив $0,07 \pm 0,012$ мкмоль/хв, що в шість разів перевищувало показник інтактних тварин. Амплітуда була подібною до контрольної групи тварин (табл. 5.1.6).

У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату екскреція кислот, що титруються, упродовж денного проміжку доби була в десять разів вищою від інтактних тварин (табл. 5.6).

Під час періодів спостереження зростало і середнє значення екскреції аміаку в перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату, яке становило $0,15 \pm 0,073$ мкмоль /100 мкл клубочкового фільтрату, що в півтора раза перевищувало контрольні величини (табл. 5.6).

Таблиця 5.5

Хроноритми кислоторегулювальної функції нирок у тварин в умовах іммобілізаційного стресу ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник		Година		
		8.00	14.00	20.00
рН сечі	I	6,03 ± 0,106	6,35 ± 0,142	6,32 ± 0,108
	II	6,35 ± 0,167	6,27 ± 0,228	5,90 ± 0,067 p<0,01
Екскреція іонів водню, нмоль/хв	I	0,92 ± 0,062	0,77 ± 0,065	0,66 ± 0,075
	II	0,67 ± 0,079 p<0,05	0,61 ± 0,122	0,34 ± 0,019 P<0,01
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/хв	I	0,009 ± 0,0007	0,005 ± 0,0005	0,005 ± 0,0006
	II	0,089 ± 0,0145 p<0,001	0,045 ± 0,0133 p<0,05	0,069 ± 0,0040 P<0,001
Екскреція кислот, що титру- ються, мкмоль/100 мкл мкл КФ	I	0,008 ± 0,0011	0,004 ± 0,0004	0,006 ± 0,0004
	II	0,123 ± 0,0152 p<0,001	0,071 ± 0,0129 p<0,001	0,132 ± 0,0087 P<0,001
Екскреція аміаку, мкмоль/хв	I	0,09 ± 0,011	0,06 ± 0,006	0,06 ± 0,011
	II	0,11 ± 0,016	0,08 ± 0,013	0,09 ± 0,005 P<0,05
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл мкл клубочкового фільтрату	I	0,08 ± 0,008	0,05 ± 0,007	0,06 ± 0,007
	II	0,15 ± 0,015 p<0,01	0,14 ± 0,016 p<0,001	0,16 ± 0,006 P<0,001
Амонійний коефіцієнт	I	10,69 ± 1,141	11,61 ± 1,950	10,87 ± 1,236
	II	1,22 ± 0,034 p<0,001	2,61 ± 0,789 p<0,01	1,25 ± 0,004 P<0,001

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 6 тварин; I – інтактні тварини; II – тварини, які зазнали іммобілізаційного стресу; p – вірогідність різниць між показниками дослідних та інтактних тварин

Таблиця 5.6

Зміни мезора і амплітуди ритмів кислоторегулювальної функції нирок у тварин в умовах іммобілізаційного стресу ($x \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини		Іммобілізаційний стрес	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
pH сечі	6,23 ± 0,072	2,8 ± 0,72	6,17 ± 0,092	3,9 ± 0,98
Екскреція іонів водню, нмоль/хв	0,78 ± 0,052	16,7 ± 3,88	0,54 ± 0,071	32,6 ± 8,23
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл мкл КФ	0,69 ± 0,043	14,1 ± 3,45	0,89 ± 0,083 p<0,05	24,3 ± 5,99
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/хв	0,01 ± 0,004	23,1 ± 9,36	0,07 ± 0,012 p<0,001	31,5 ± 7,44
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл мкл КФ	0,01 ± 0,053	20,0 ± 7,41	0,11 ± 0,014 p<0,001	29,9 ± 7,72
Екскреція аміаку, мкмоль/хв	0,07 ± 0,017	24,7 ± 6,35	0,09 ± 0,011	17,0 ± 3,97
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл мкл КФ	0,06 ± 0,014	25,5 ± 5,85	0,15 ± 0,073	6,7 ± 1,48 p<0,05
Амонійний коефіцієнт	11,06 ± 0,182	4,4 ± 1,11	1,69 ± 0,312 p<0,001	47,0 ± 10,83 p<0,01

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

Таким чином, моделювання одногодинного іммобілізаційного стресу на тлі фізіологічної функції шишкоподібної залози викликало значні зміни хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок щодо інтактних тварин. Зокрема:

- знижувався мезор та збільшувалася амплітуда ритму сечовиділення;
- гальмувалася швидкість клубочкової фільтрації на тлі сталої амплітуди ритму;
- середній рівень показника концентрації креатиніну в плазмі крові за період спостереження знижувався, проте амплітуда збільшувалася;
- порушувалася фазова структура ритму концентрації білка в сечі, зі збільшенням мезора й амплітуди ритму;
- у перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату мезор екскреції іонів натрію зростав вдвічі, а амплітуда ритму знижувалася;

- мезори й амплітуди ритмів абсолютної та відносної реабсорбції іонів натрію, знижувалися;
- зростали середні значення за досліджувані проміжки доби натрій/калієвого коефіцієнта та концентраційного індексу іонів натрію;
- мезор проксимального транспорту іонів натрію вірогідно знижувався в порівнянні з контролем, а амплітуда була подібною до інтактних тварин;
- знижувалася екскреція іонів водню, а її амплітуда ритму вірогідно зростала в порівнянні з тваринами, в умовах фізіологічної функції шишкоподібної залози;
- вірогідно зростав показник кислот, що титруються, а амплітуда ритму не зазнавала значних змін;
- середньодобовий показник екскреції аміаку в перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату зростав щодо інтактних тварин.

Результати цього розділу опубліковані в роботах: [118, 121, 122, 128, 132].

РОЗДІЛ 6

**ОСОБЛИВОСТІ ХРОНОРИТМІЧНИХ ПЕРЕБУДОВ ЕКСКРЕТОРНОЇ,
ІОНОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ТА КИСЛОТОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ
ФУНКЦІЙ НИРОК ЗА УМОВ ІММОБІЛІЗАЦІЙНОГО СТРЕСУ НА
ФОНІ РІЗНОЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ
ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

6.1. Динаміка перебудов хроноритмів досліджуваних функцій нирок у тварин, яким моделювали іммобілізаційний стрес на фоні постійної темряви

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 (табл. 6.1), однак суттєво не відрізнялося від такого, як у тварин із гіперфункцією шишкоподібної залози (табл. 4.2), так і тварин, яким відтворювали іммобілізаційний стрес при фізіологічній функції залози (табл. 5.2). Потрібно відмітити, що акрофазу ритму сечовиділення реєстрували о 08.00 год, що збігалось з контролем та іншими групами спостереження (рис. 6.1, табл. 6.2). Архітектоніка ритму діурезу подібна до такої у тварин, яких утримували в умовах гіперфункції шишкоподібної залози (рис. 6.2). Це свідчить про вплив гормону мелатоніну на фазову структуру ритму діурезу. Амплітуда ритму була вищою, ніж у контрольній групі тварин із стимульованою шишкоподібною залозою (табл. 4.2), але нижчою від амплітуди у тварин з іммобілізаційним стресом на фоні звичайної довжини фотоперіоду (табл. 5.2).

Це дозволяє дійти висновку, що іммобілізаційний стрес призводить до підвищення амплітуди сечовиділення, однак в умовах гіперфункції шишкоподібної залози зростання показника менш виражене (табл. 6.1).

Таблиця 6.1

Зміни мезора і амплітуди ритмів екскреторної функції нирок у тварин, які перебували в умовах іммобілізаційного стресу та гіперфункції шишкоподібної залози ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини		Іммобілізаційний стрес та гіперфункція шишкоподібної залози	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Діурез, мкл/хв/100г	0,99 ± 0,065	18,9 ± 4,49	0,66 ± 0,055 p<0,01	22,5 ± 5,64
Концентрація іонів калію в плазмі крові, мкмоль/л	5,19 ± 0,237	11,7 ± 2,98	6,25 ± 0,167 p<0,01	7,3 ± 1,79
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	17,47 ± 3,180	47,2 ± 10,78	7,81 ± 1,018 p<0,05	37,0 ± 8,70
Екскреція іонів калію, мкмоль/хв/100г	1,79 ± 0,450	65,3 ± 9,24	0,48 ± 0,041 p<0,05	23,3 ± 5,67 p<0,01
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	54,17 ± 1,830	8,8 ± 2,25	73,72 ± 1,074 p<0,001	4,1 ± 0,97
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100г	119,40 ± 8,470	18,4 ± 4,73	51,24 ± 6,081 p<0,001	31,7 ± 7,91
Відносна реабсорбція води, %	99,40 ± 0,030	0,1 ± 0,02	99,09 ± 0,047 p<0,001	0,1 ± 0,03
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од	0,02 ± 0,001	12,6 ± 3,42	0,01 ± 0,001 p<0,001	13,5 ± 3,27
Концентрація білка в сечі, г/л	0,07 ± 0,001	0,8 ± 0,07	0,11 ± 0,004 p<0,001	10,8 ± 2,78 p<0,05
Екскреція білка, мг/хв/100г	0,07 ± 0,005	21,8 ± 5,05	0,07 ± 0,007	28,4 ± 7,07
Екскреція білка, мг/100 мкл КФ	0,06 ± 0,007	19,2 ± 1,15	0,14 ± 0,001 p<0,001	0,3 ± 0,08 p<0,001

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

Таблиця 6.2

**Хроноритми екскреторної функції нирок у тварин за умов
імобілізаційного стресу при гіперфункції шишкоподібної залози ($x \pm Sx$)**

Показник		Година		
		08.00	14.00	20.00
Діурез, мкл/хв/100г	I	1,19 ± 0,091	0,96 ± 0,083	0,82 ± 0,095
	II	0,77 ± 0,049 p<0,01	0,49 ± 0,009 p<0,001	0,71 ± 0,048
Концентрація іонів калію в плазмі крові, мкмоль/л	I	4,50 ± 0,167	5,46 ± 0,312	5,63 ± 0,313
	II	5,75 ± 0,333 p<0,01	6,63 ± 0,188 p<0,01	6,38 ± 0,188 p<0,05
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	I	27,00 ± 2,000	12,75 ± 0,542	12,67 ± 1,528
	II	4,75 ± 0,375 p<0,001	10,50 ± 1,583	8,17 ± 0,694 p<0,05
Екскреція іонів калію, мкмоль/хв/100г	I	3,15 ± 0,228	1,22 ± 0,137	1,02 ± 0,167
	II	0,36 ± 0,025 p<0,001	0,51 ± 0,080 p<0,001	0,58 ± 0,061 p<0,05
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	I	57,50 ± 2,083	48,68 ± 1,667	56,33 ± 1,778
	II	74,17 ± 1,944 p<0,001	76,50 ± 2,917 p<0,001	70,50 ± 1,000 p<0,001
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100г	I	132,19 ± 15,801	132,03 ± 12,112	93,98 ± 9,793
	II	56,671 ± 3,781 p<0,001	33,00 ± 1,146 p<0,001	64,06 ± 3,955 p<0,01
Відносна реабсорбція води, %	I	99,32 ± 0,083	99,50 ± 0,013	99,39 ± 0,053
	II	99,06 ± 0,013 p<0,01	98,97 ± 0,041 p<0,001	99,23 ± 0,032 p<0,05
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од	I	0,015 ± 0,0021	0,020 ± 0,0004	0,017 ± 0,0012
	II	0,011 ± 0,0001 p<0,01	0,010 ± 0,0004 p<0,001	0,013 ± 0,0005 p<0,05
Концентрація білка в сечі, г/л	I	0,07 ± 0,001	0,07 ± 0,001	0,07 ± 0,002
	II	0,10 ± 0,005 p<0,001	0,10 ± 0,010 p<0,05	0,12 ± 0,010 p<0,001
Екскреція білка, мг/хв/100г	I	0,09 ± 0,007	0,07 ± 0,005	0,06 ± 0,008
	II	0,08 ± 0,007	0,05 ± 0,005 p<0,01	0,09 ± 0,007 p<0,05
Екскреція білка, мг/100 мкл КФ	I	0,07 ± 0,010	0,05 ± 0,002	0,07 ± 0,007
	II	0,14 ± 0,007 p<0,001	0,14 ± 0,011 p<0,001	0,14 ± 0,007 p<0,001

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 6 тварин; I – інтактні тварини; II – тварини, які перебували за умов імобілізаційного стресу та гіперфункції шишкоподібної залози; p – вірогідність різниці між показниками інтактною та дослідною груп тварин

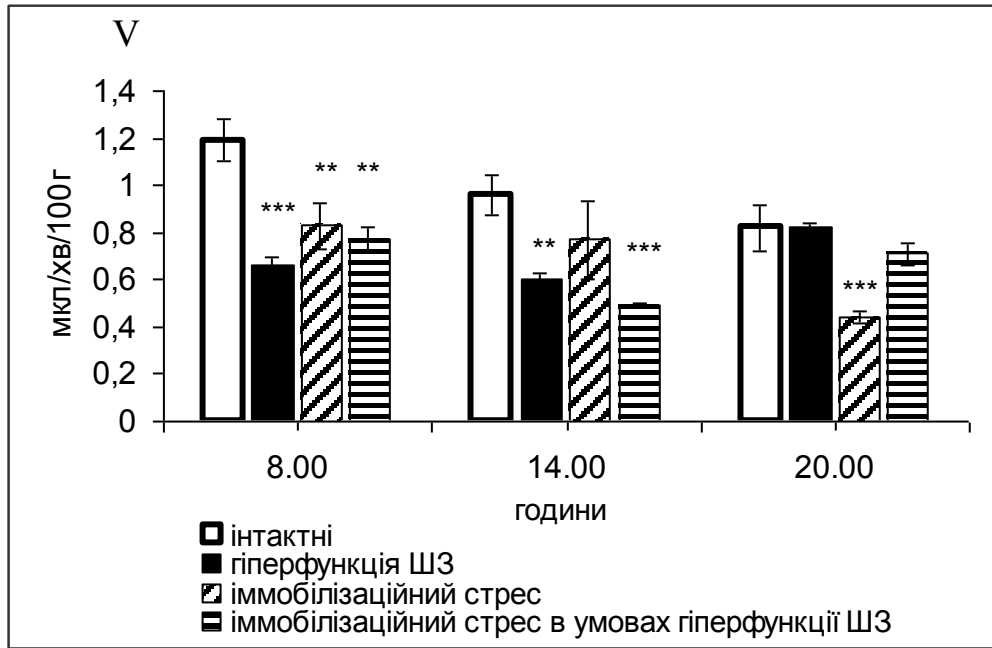


Рис. 6.1. Хроноритми діурезу у тварин, які перебували в умовах імобілізаційного стресу на фоні гіперфункції шишкоподібної залози

Примітка: тут і в наступних рисунках цього розділу для порівняння наведені дані при гіперфункції шишкоподібної залози та імобілізаційному стресі на фоні фізіологічної функції епіфіза; ***, **, * - вірогідність різниці в порівнянні з інтактними тваринами відповідно $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$

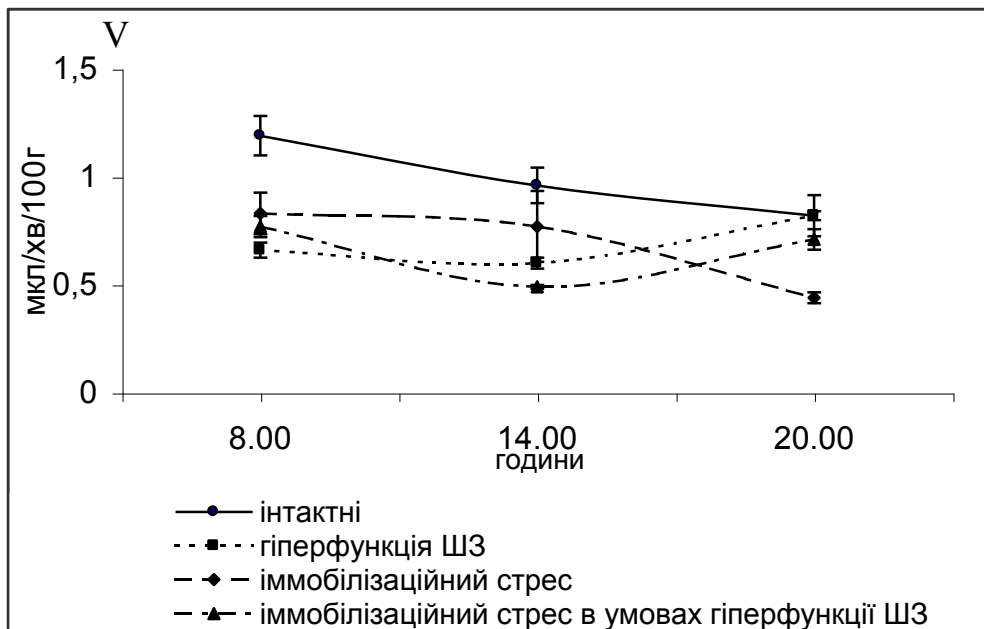


Рис. 6.2. Архітектура ритму діурезу у тварин, яким моделювали імобілізаційний стрес в умовах підвищеної функції шишкоподібної залози

Вказані зміни ритму діурезу зумовлені зниженням швидкості клубочкової фільтрації. Мезор показника становив $51,24 \pm 6,081$ мкл/хв і був нижчим, а амплітуда ритму вищою щодо інших груп спостереження

(табл. 6.1). Архітектура ритму характеризувалася розташуванням акро- і бати фази, як у тварин із стимуляцією шишкоподібної залози (рис. 6.3).

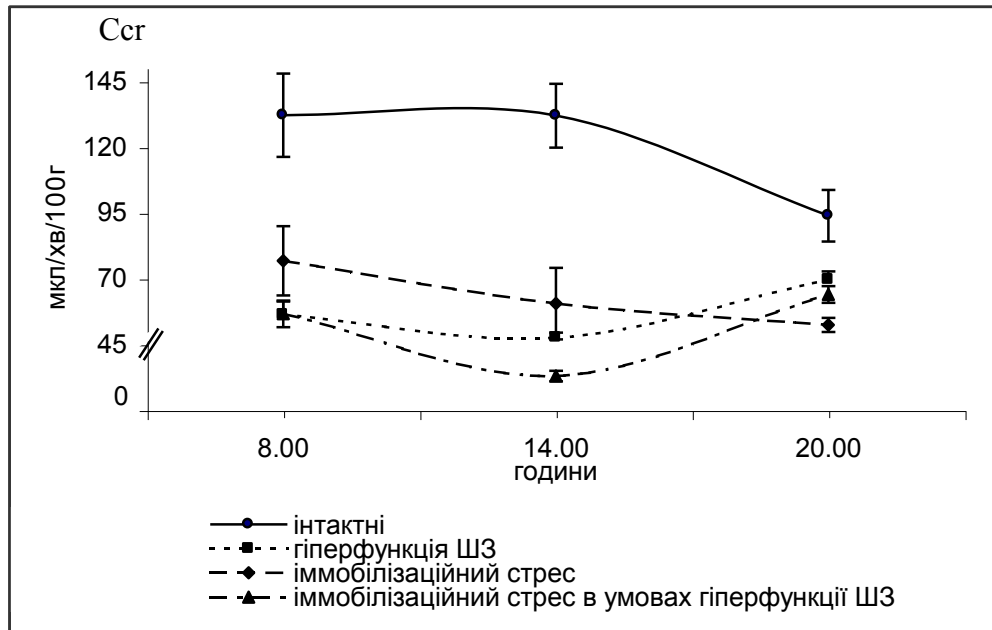


Рис. 6.3. Хроноритми швидкості клубочкової фільтрації у тварин, з іммобілізаційним стресом при гіперфункції шишкоподібної залози

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. Середні значення показника підвищувалося на 36%, амплітуда ритму була майже вдвічі нижчою за відповідні величини інтактних тварин (табл. 6.1). При цьому мезор наближався до такого у тварин, яких утримували при постійній темряві (табл. 4.2). 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 (рис. 6.4).

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.

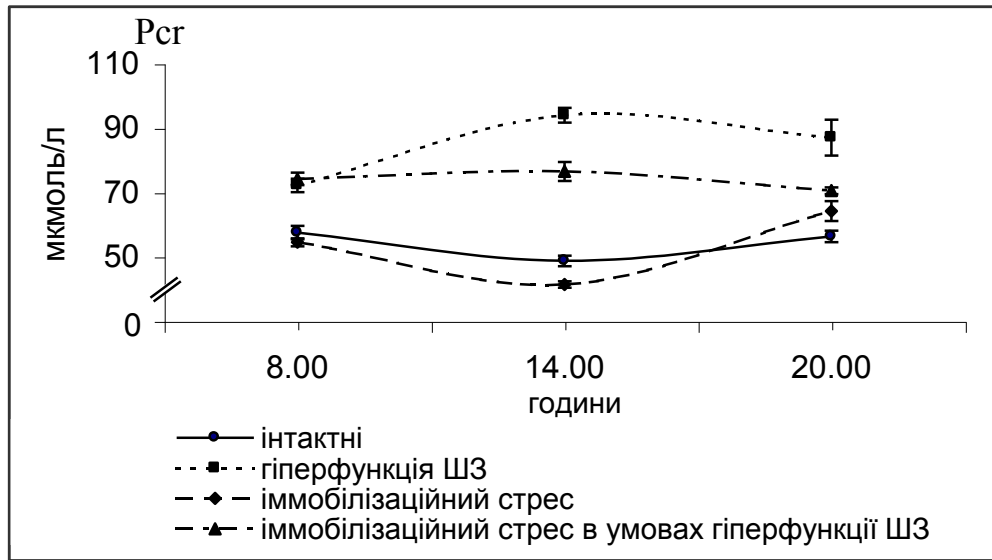


Рис. 6.4. Архітектоніка ритму концентрації креатиніну в плазмі крові у тварин при дії імобілізаційного стресу в умовах гіперфункції шишкоподібної залози

Динаміка відносної реабсорбції води протягом досліджуваних проміжків доби зазнавала значних змін. Реєстрували зниження показника у всі періоди спостереження щодо інших груп порівняння (табл. 6.2). Максимальні значення відзначали близько 20.00 год, батифаза припадала на 16.00 год (табл. 6.2). Відзначали порушення фазової структури ритму стосовно контрольних хронограм (рис. 6.5).

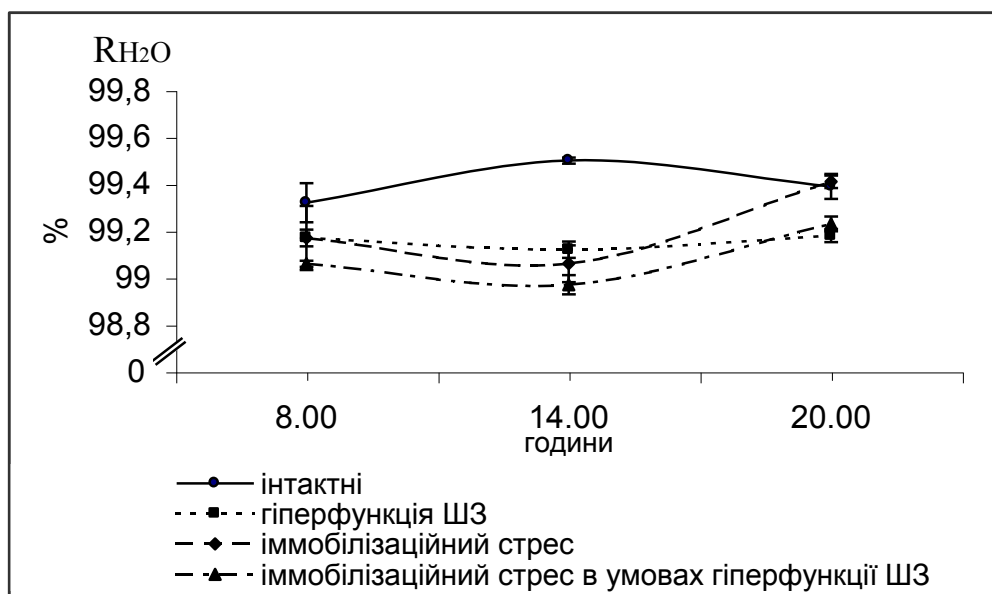


Рис. 6.5. Архітектоніка ритму відносної реабсорбції води у тварин в умовах імобілізаційного стресу та гіперфункції шишкоподібної залози

У даному випадку отримані результати свідчать, що гіперфункція шишкоподібної залози потенціює 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 (табл. 6.1). Подібна картина не спостерігалась у тварин, яким моделювали іммобілізаційний стрес в умовах фізіологічної функції шишкоподібної залози (рис. 6.6). 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.

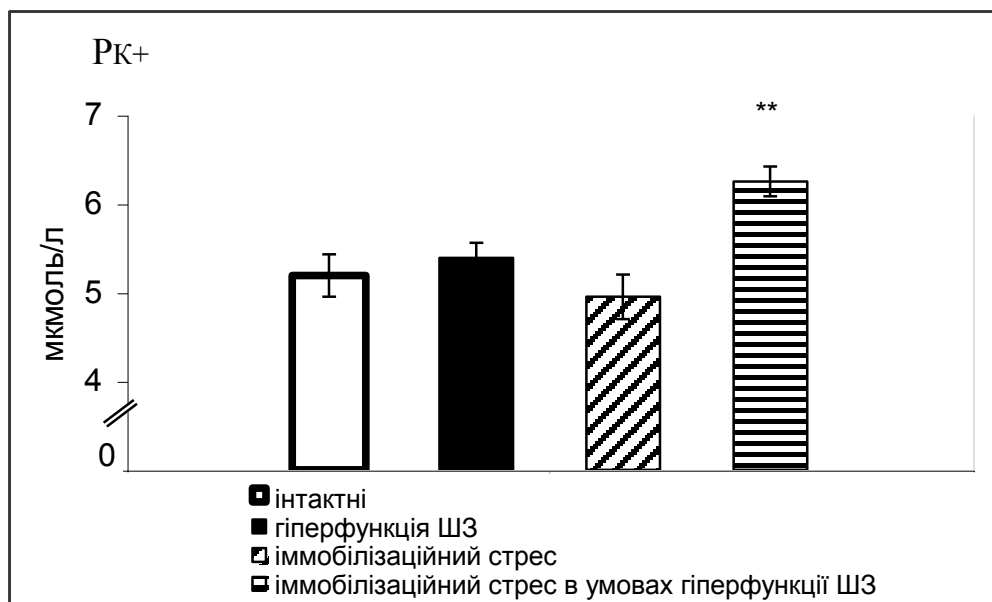


Рис. 6.6. Мезори ритму концентрації іонів калію в плазмі крові стресованих тварин за умов гіперфункції шишкоподібної залози

Іммобілізаційний стрес в умовах постійної темряви спричиняє порушення структури клубочкового фільтру. Свідченням цього є підвищення мезорів екскреції білка і концентрації його в сечі, але менш виражене, ніж у щурів, які знаходились в умовах іммобілізаційного стресу при звичайному

світловому режимі (табл. 6.1, рис. 6.7, рис. 6.8) . Однак амплітуда ритму різко знижувалася порівняно з контролем (табл. 6.1).

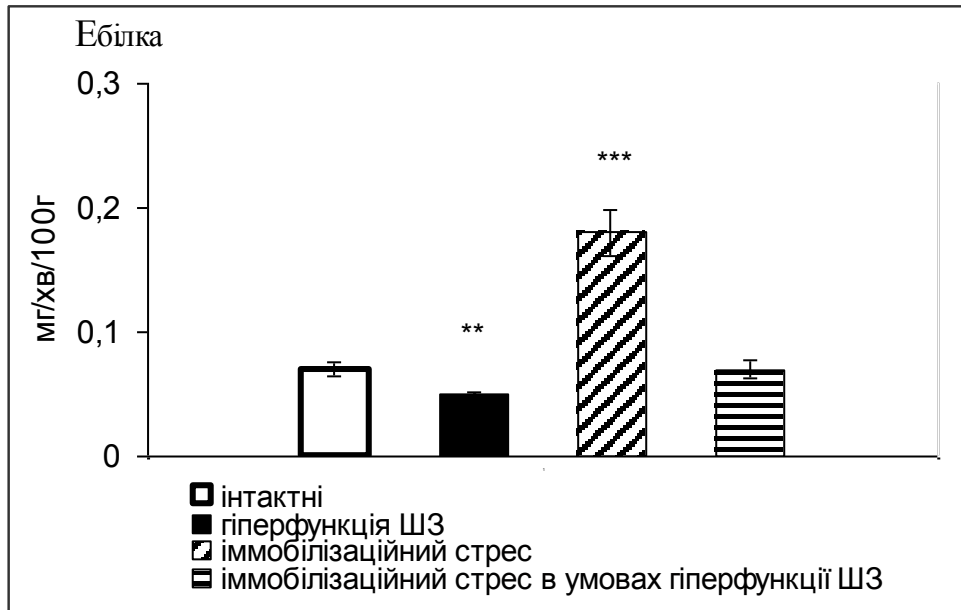


Рис. 6.7. Месор ритму екскреції білка в стресованих тварин на фоні стимуляції шишкоподібної залози

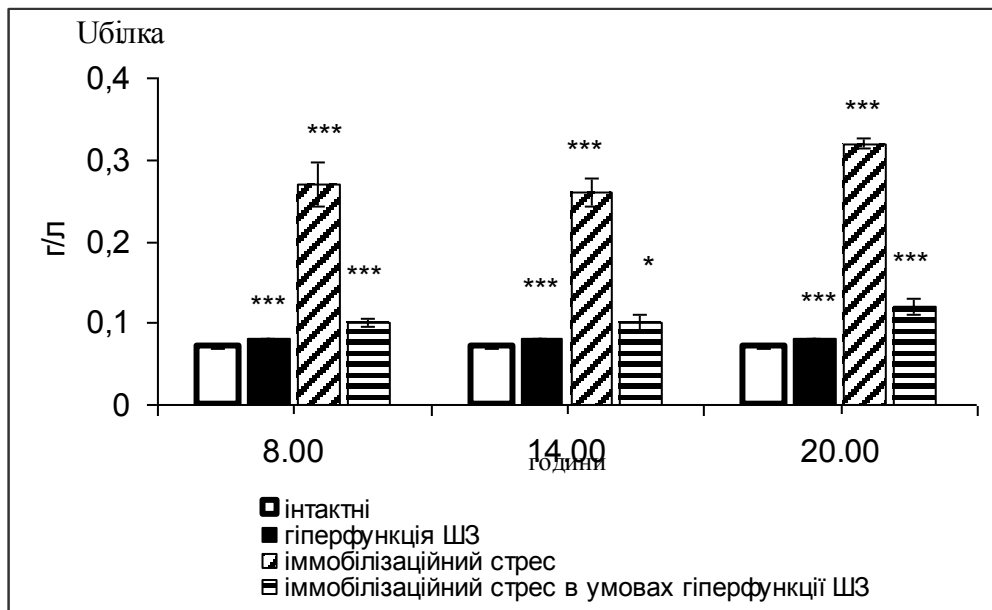


Рис. 6.8. Хроноритми концентрації білка в сечі тварин при дії імобілізаційного стресу та стимуляції шишкоподібної залози

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

Дослідження параметрів ниркового транспорту іонів натрію показало, що як імобілізаційний стрес, так і гіперфункція шишкоподібної залози

викликають істотні зміни хроноритмів показників іонорегулювальної функції нирок (табл. 6.3).

У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату мезор екскреції іонів натрію істотно перевищував дані контролю (табл. 6.4), тварин із гіперфункцією шишкоподібної залози (табл. 4.4), однак був нижчим, ніж у стресованих тварин на фоні звичайного освітлення (табл. 5.4). Амплітуда ритму підвищувалась. Акрофазу ритму реєстрували о 14.00 год, мінімальні значення показника – о 08.00 год. Екскреція іонів натрію та їх концентрація в сечі мали симетричний характер (табл. 6.3).

Незважаючи на високий рівень натрійурезу у тварин, які перебували в умовах іммобілізаційного стресу, при постійній темряві концентрація катіона в плазмі крові була вірогідно вищою у всі періоди спостереження на тлі високої амплітуди ритму (табл. 6.4), чого не відзначали в інших груп порівняння (рис. 6.9).

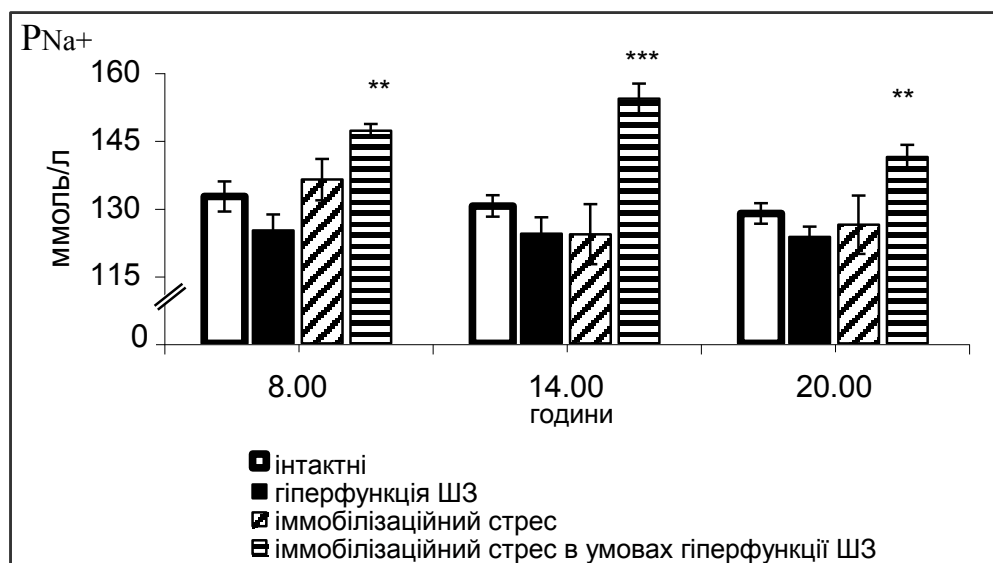


Рис. 6.9. Хроноритми концентрації іонів натрію в плазмі крові у тварин з гіперфункцією шишкоподібної залози та моделюванням іммобілізаційного стресу

Абсолютна та відносна реабсорбції катіона залишалися зниженими у всі години експерименту щодо контролю (табл. 6.3), наближаючись до показників тварин із гіперфункцією шишкоподібної залози (табл. 4.3). Однак щодо даних у стресованих тварин, які знаходилися при звичайній довжині фотоперіоду, показники були нижчими (табл. 5.3).

Таблиця 6.3

Хроноритми ниркового транспорту іонів натрію у тварин за умов іммобілізаційного стресу при гіперфункції ШЗ ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник		Година		
		08.00	14.00	20.00
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	I	0,73 ± 0,062	0,65 ± 0,067	1,18 ± 0,121
	II	0,70 ± 0,078	1,78 ± 0,339 p<0,01	1,58 ± 0,283
Екскреція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	I	0,09 ± 0,008	0,06 ± 0,004	0,09 ± 0,006
	II	0,05 ± 0,005 p<0,01	0,09 ± 0,018	0,12 ± 0,029
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	I	0,07 ± 0,011	0,05 ± 0,005	0,10 ± 0,007
	II	0,09 ± 0,012	0,27 ± 0,052 p<0,01	0,18 ± 0,035 p<0,05
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	I	132,50 ± 3,333	130,42 ± 2,361	128,75 ± 2,291
	II	147,08 ± 1,458 p<0,01	154,17 ± 3,333 p<0,001	141,25 ± 2,708 p<0,01
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	I	17,43 ± 1,941	17,27 ± 1,800	12,11 ± 1,310
	II	8,34 ± 0,584 p<0,001	5,10 ± 0,261 p<0,001	9,04 ± 0,593 p<0,05
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	I	16,83 ± 1,923	16,85 ± 1,791	11,47 ± 1,293
	II	7,98 ± 0,579 p<0,001	4,50 ± 0,263 p<0,001	8,23 ± 0,490 p<0,05
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	I	96,20 ± 0,615	97,48 ± 0,273	94,58 ± 0,386
	II	95,52 ± 0,601	88,02 ± 2,297 p<0,01	91,35 ± 1,607 p<0,05
Концентраційний індекс іонів натрію, од	I	0,006 ± 0,0005	0,005 ± 0,0005	0,009 ± 0,0009
	II	0,005 ± 0,0006	0,012 ± 0,0021 p<0,01	0,011 ± 0,0019
Натрій/калієвий коефіцієнт, од	I	0,03 ± 0,003	0,05 ± 0,007	0,10 ± 0,0120
	II	0,15 ± 0,013 p<0,001	0,17 ± 0,018 p<0,001	0,20 ± 0,038 p<0,05
Кліренс іонів натрію, мл/хв/100г	I	0,0007 ± 0,00007	0,0005 ± 0,00003	0,0007 ± 0,00005
	II	0,0004 ± 0,00004 p<0,01	0,0006 ± 0,00011	0,0008 ± 0,00020
Кліренс безнатрієвої води, мл/хв/100г	I	1,19 ± 0,091	0,96 ± 0,083	0,82 ± 0,095
	II	0,76 ± 0,049 p<0,01	0,49 ± 0,009 p<0,001	0,71 ± 0,048
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/хв	I	1,89 ± 0,226	1,92 ± 0,205	1,29 ± 0,145
	II	0,86 ± 0,063 p<0,001	0,48 ± 0,031 p<0,001	0,90 ± 0,054 p<0,05
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв	I	157,15 ± 12,687	125,31 ± 12,505	105,44 ± 12,667
	II	112,58 ± 7,602 p<0,01	74,87 ± 1,470 p<0,01	99,96 ± 7,284
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	I	9,88 ± 0,301	10,05 ± 0,189	9,47 ± 0,223
	II	10,56 ± 0,175 p<0,05	9,99 ± 0,371	9,83 ± 0,190
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	I	0,90 ± 0,108	0,66 ± 0,024	0,78 ± 0,065
	II	1,38 ± 0,020 p<0,001	1,59 ± 0,052 p<0,001	1,09 ± 0,064 p<0,01

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 6 тварин; I – інтактні тварини; II – тварини, які перебували за умов гіперфункції ШЗ та іммобілізаційного стресу; p – вірогідність різниці між показниками I та II груп тварин

Фазові структури ритмів були в повній інверсії щодо контрольних хронограм (рис. 6.10).

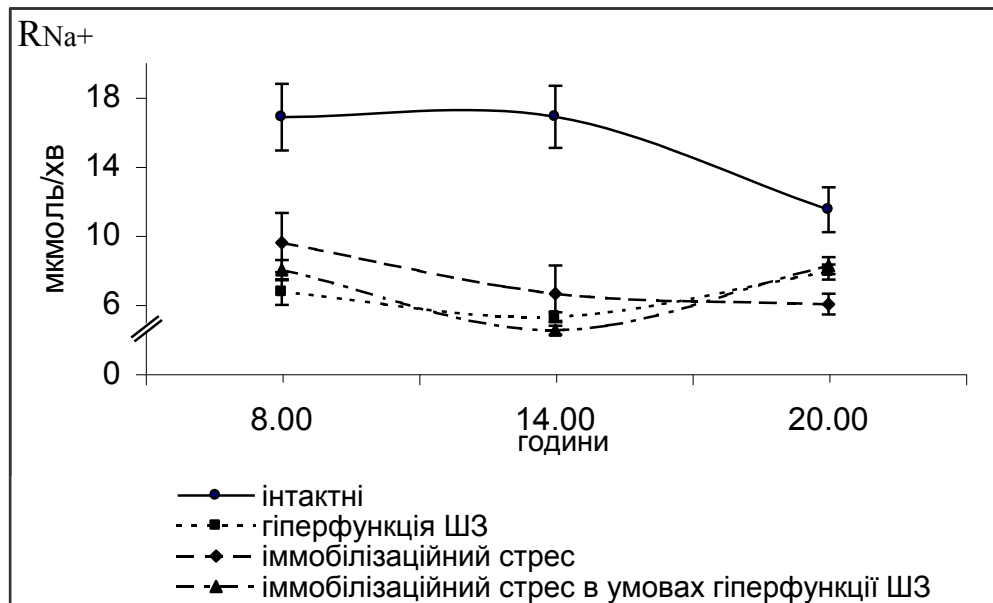


Рис. 6.10. Архітектура ритму абсолютної реабсорбції іонів натрію у тварин, які зазнали іммобілізаційного стресу при постійній темряві

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

У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату мезор і амплітуда ритму проксимальної реабсорбції іонів натрію істотно не відрізнялись від контрольних величин (табл. 6.4). Акрофаза ритму зміщувалась з 14.00 на 08.00 год, батифаза збігалася з контролем і припадала на 20.00 год (рис. 6.11). Водночас відмічали вірогідне підвищення середнього значення дистального транспорту іонів натрію впродовж періодів спостереження щодо величин інтактних тварин. Амплітуда не змінювалась, а структура ритму була інвертованою відносно контрольних хронограм (рис. 6.12). Ми припускаємо, що підсилення дистального транспорту катіона є однією з причин високої натрійемії в даній групі тварин, що викликалося іммобілізаційним стресом.

Стресування тварин в умовах стимуляції шишкоподібної залози змінювало параметри кислоторегулювальної функції нирок (табл. 6.5).

Зміни мезора і амплітуди ритмів ниркового транспорту іонів натрію у тварин за умов іммобілізаційного стресу на фоні гіперфункції шишкоподібної залози ($x \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини		Іммобілізаційний стрес на тлі гіперфункції шишкоподібної залози	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,85 ± 0,110	33,6 ± 8,51	1,35 ± 0,217	42,5 ± 10,73
Екскреція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	0,08 ± 0,012	21,7 ± 5,56	0,09 ± 0,012	40,5 ± 9,40
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	0,07 ± 0,013	36,0 ± 8,08	0,18 ± 0,030 p<0,01	50,0 ± 11,11
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	130,56 ± 0,652	1,1 ± 0,33	147,50 ± 2,223 p<0,001	4,4 ± 1,00 p<0,01
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	15,60 ± 1,160	19,4 ± 4,98	7,49 ± 0,797 p<0,001	28,1 ± 7,13
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	15,05 ± 1,192	20,6 ± 5,29	6,90 ± 0,801 p<0,001	30,2 ± 7,74
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	96,09 ± 0,502	1,5 ± 0,35	91,63 ± 1,296 p<0,01	4,1 ± 0,94 p<0,05
Концентраційний індекс іонів натрію, од	0,01 ± 0,001	20,8 ± 7,78	0,01 ± 0,001	40,6 ± 10,32
Натрій/калієвий коефіцієнт, од	0,06 ± 0,013	60,1 ± 9,88	0,17 ± 0,008 p<0,001	14,5 ± 3,42 p<0,001
Кліренс іонів натрію, мл/хв/100г	0,001 ± 0,0001	0,0 ± 0,0	0,001 ± 0,0002	33,3 ± 7,41 p<0,001
Кліренс безнатрієвої води, мл/хв/100г	0,99 ± 0,065	18,9 ± 4,49	0,65 ± 0,054 p<0,01	22,0 ± 5,56
Проксимальний транспорт іонів натрію, млімоль/хв	1,70 ± 0,142	20,9 ± 5,36	0,74 ± 0,088 p<0,001	31,0 ± 7,94
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв	129,30 ± 9,280	20,2 ± 4,79	95,80 ± 6,977 p<0,05	20,0 ± 4,86
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	9,81 ± 0,110	3,0 ± 0,75	10,13 ± 0,144	3,8 ± 0,95
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100мкл КФ	0,78 ± 0,040	15,4 ± 3,42	1,35 ± 0,087 p<0,001	18,6 ± 4,32

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

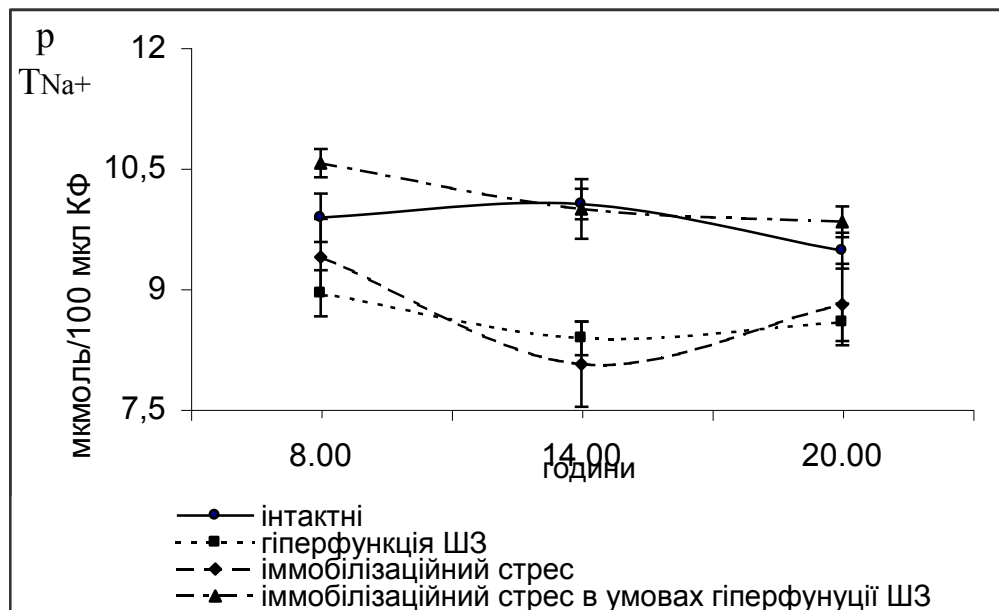


Рис. 6.11. Архітектоніка ритму проксимального транспорту іонів натрію у тварин, які зазнали імобілізаційного стресу в умовах стимуляції шишкоподібної залози

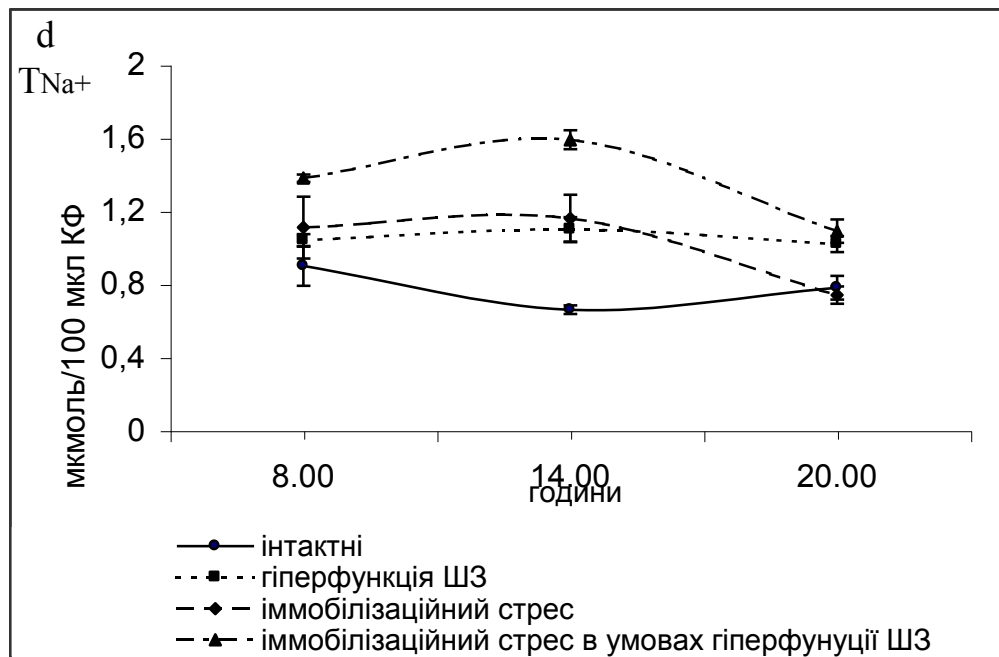


Рис. 6.12. Архітектоніка ритму дистального транспорту іонів натрію у тварин, яким моделювали імобілізаційний стрес при гіперфункції шишкоподібної залози

У всі періоди дослідження рівень рН сечі був вищим від такого в інтактної групи тварин (табл. 6.5). Подібну картину реєстрували і при гіперфункції шишкоподібної залози (табл. 4.5), чого не спостерігали в щурів, яким моделювали імобілізаційний стрес на фоні фізіологічної функції шишкоподібної залози (рис. 6.13). Структура ритму рН сечі набувала антифазного характеру щодо хронограм інтактних тварин.

Таблиця 6.5

Хроноритми кислоторегулювальної функції нирок у тварин за умов іммобілізаційного стресу при гіперфункції шишкоподібної залози (x±Sx)

Показник		Година		
		8.00	14.00	20.00
рН сечі	I	6,03 ± 0,106	6,35 ± 0,142	6,32 ± 0,108
	II	7,10 ± 0,150 p<0,001	7,02 ± 0,144 p<0,01	7,33 ± 0,133 p<0,001
Екскреція іонів водню, нмоль/хв	I	0,92 ± 0,062	0,77 ± 0,065	0,66 ± 0,075
	II	0,65 ± 0,044 p<0,01	0,41 ± 0,005 p<0,001	0,61 ± 0,047
Екскреція іонів водню, нмоль/ 100 мкл КФ	I	0,77 ± 0,099	0,58 ± 0,016	0,71 ± 0,066
	II	1,15 ± 0,028 p<0,01	1,26 ± 0,042 p<0,001	0,96 ± 0,039 p<0,01
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/хв	I	0,009 ± 0,0007	0,005 ± 0,0005	0,005 ± 0,0006
	II	0,005 ± 0,0006 p<0,001	0,009 ± 0,0011 p<0,01	0,021 ± 0,0038 p<0,01
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл КФ	I	0,008 ± 0,0011	0,004 ± 0,0004	0,006 ± 0,0004
	II	0,009 ± 0,0009	0,026 ± 0,0043 p<0,001	0,034 ± 0,0063 p<0,001
Екскреція аміаку, мкмоль/хв	I	0,09 ± 0,011	0,06 ± 0,006	0,06 ± 0,011
	II	0,11 ± 0,013	0,08 ± 0,002 p<0,01	0,07 ± 0,004
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл КФ	I	0,08 ± 0,008	0,05 ± 0,007	0,06 ± 0,007
	II	0,19 ± 0,020 p<0,001	0,24 ± 0,011 p<0,001	0,11 ± 0,006 p<0,001
Амонійний коефіцієнт, од	I	10,69 ± 1,141	11,61 ± 1,950	10,87 ± 1,236
	II	22,53 ± 4,179 p<0,05	9,82 ± 0,938	4,54 ± 1,166 p<0,01

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 6 тварин; I – інтактні тварини; II – тварини, які перебували за умов іммобілізаційного стресу та гіперфункції ШЗ; p – вірогідність різниці між показниками I та II дослідних груп тварин

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 збільшувалося середнє значення екскреції аміаку за денний проміжок доби, що втричі перевищувало контрольні величини, хоча амплітуда ритму істотно не змінювалася (табл. 6.6).

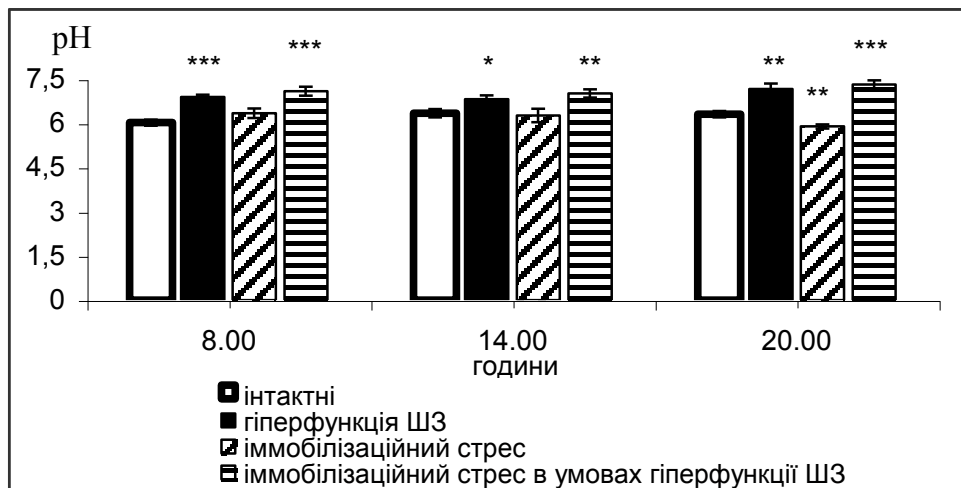


Рис. 6.13. Хроноритми рН сечі у тварин, які зазнали імобілізаційного стресу в умовах гіперфункції шишкоподібної залози

Мезор екскреції кислот, що титруються, вірогідно не відрізнявся від інтактних тварин, однак привертала увагу висока амплітуда ритму (табл. 6.6). Порушувалася фазова структура ритму стосовно контрольних хронограм (рис. 6.14).

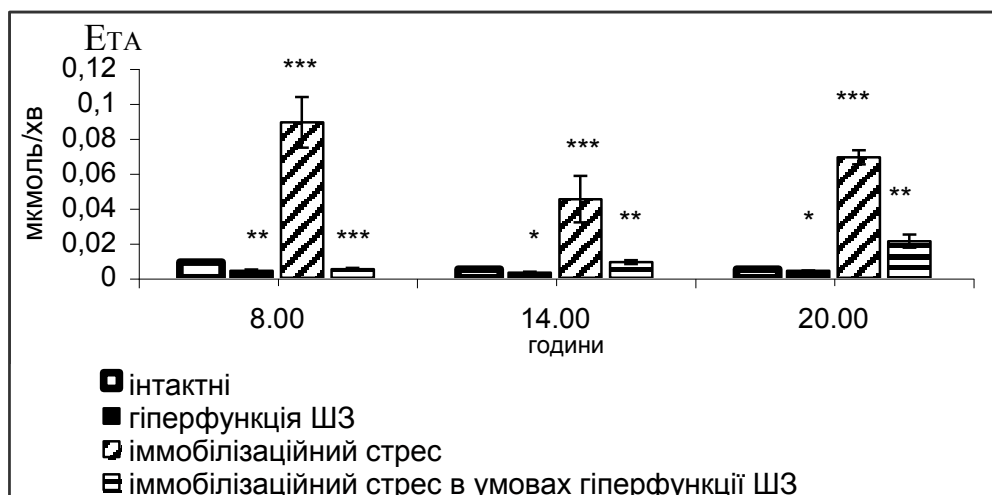


Рис. 6.14. Екскреції кислот, що титруються, у тварин, які зазнали імобілізаційного стресу при гіперфункції шишкоподібної залози

Зміни мезора і амплітуди ритмів кислоторегулювальної функції нирок у тварин за умов іммобілізаційного стресу на фоні гіперфункції шишкоподібної залози ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини		Іммобілізаційний стрес на тлі гіперфункції шишкоподібної залози	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
рН сечі	6,23 ± 0,072	2,8 ± 0,72	7,15 ± 0,063 p<0,001	2,3 ± 0,56
Екскреція іонів водню, нмоль/хв	0,78 ± 0,052	16,7 ± 3,88	0,56 ± 0,052 p<0,05	23,0 ± 5,85
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл КФ	0,69 ± 0,043	14,1 ± 3,45	1,12 ± 0,054 p<0,001	13,6 ± 3,23
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/хв	0,01 ± 0,004	23,1 ± 9,36	0,01 ± 0,001	83,3 ± 8,89 p<0,001
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл КФ	0,01 ± 0,053	20,0 ± 7,41	0,02 ± 0,001	63,8 ± 13,53 p<0,05
Екскреція аміаку, мкмоль/хв.	0,07 ± 0,017	24,7 ± 6,35	0,09 ± 0,015	23,1 ± 5,98
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл КФ	0,06 ± 0,014	25,5 ± 5,85	0,18 ± 0,024 p<0,01	36,4 ± 8,64
Амонійний коефіцієнт, од	11,06 ± 0,182	4,4 ± 1,11	12,30 ± 3,413	75,2 ± 9,10 p<0,001

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

Таким чином, моделювання іммобілізаційного стресу в умовах гіперфункції шишкоподібної залози викликало істотні порушення хроноритмів досліджуваних функцій нирок. Серед змін найбільш вираженими є:

- зниження мезору діурезу щодо інтактних тварин, з одночасним підвищенням амплітуди ритму сечовиділення в порівнянні з тваринами, яких утримували за умов постійної темряви та щурами з іммобілізаційним стресом на фоні звичайної довжини фотоперіоду;
- порушення архітекtonіки ритмів швидкості клубочкової фільтрації і відносної реабсорбції води, зниження їх середніх значень хроноритмів за досліджуваній період доби;
- адитивна дія іммобілізаційного стресу та гіперфункції шишкоподібної залози викликала зниження мезору концентрації іонів калію в сечі, у той час як спостерігали наростаючу калійемію;
- зростання креатинінемії і протеїнурії за денний проміжок доби, при цьому амплітуди ритмів були вірогідно зниженими щодо інтактної групи тварин;
- мезор екскреції іонів натрію істотно перевищував дані контролю, тварин із гіперфункцією шишкоподібної залози, однак був нижчим, ніж у стресованих тварин на фоні звичайного освітлення, амплітуда ритму підвищувалась;
- незважаючи на високий рівень натрійурезу у тварин, які перебували в умовах іммобілізаційного стресу, при постійній темряві концентрація катіона в плазмі крові була вірогідно вищою у всі періоди спостереження на тлі високої амплітуди ритму, чого не відзначали в інших груп порівняння;
- мезор і амплітуда ритму проксимальної реабсорбції іонів натрію істотно не відрізнялися від контрольних величин, водночас відмічали вірогідне підвищення середнього значення дистального транспорту іонів натрію впродовж періодів спостереження щодо величин інтактних тварин,

при цьому амплітуда не змінювалась, а структура ритму була інвертованою відносно контрольних хронограм;

- порушувалася структура ритму рН сечі, рівень показника у всі періоди дослідження був вищим від такого в інтактної групи тварин, подібну картину реєстрували і при гіперфункції шишкоподібної залози, чого не спостерігали в щурів, яким моделювали іммобілізаційний стрес на фоні фізіологічної функції залози;
- сумарний ефект іммобілізаційного стресу та гіперфункції шишкоподібної залози віддзеркалювався на порушенні розташування акро- та батифази ритму екскреції кислот, що титруються, на фоні високої амплітуди коливань;
- зниження кислотності сечі спричинило збільшення середнього значення екскреції аміаку за світловий період доби відносно контрольних величин на тлі стабільної амплітуди ритму.

Матеріали цього розділу досліджень висвітлено в роботах: [116, 117, 120].

6.2. Зміни хроноритмічної організації функцій нирок тварин з іммобілізаційним стресом на тлі гіпофункції шишкоподібної залози

Стресування тварин на тлі постійного освітлення віддзеркалилось істотними змінами діурезу. Акрофаза ритму припадала на 08.00 год і збігалася з показниками контролю та тварин, які перебували в умовах 1-годинного іммобілізаційного стресу при звичайному фотоперіоді. Водночас батифаза зміщувалась з 20.00 на 14.00 год щодо вказаних груп порівняння (табл. 6.7, рис. 6.15). Середні значення сечовиділення за досліджуваний період вірогідно нижче порівняно як із величинами інтактних тварин, так і тварин із пригніченою функцією шишкоподібної залози, і наближалось до такого в стресованих тварин в умовах звичайного світлового режиму. Адитивність ефектів гіпофункції шишкоподібної залози та іммобілізаційного стресу проявлялася суттєвим зниженням амплітуди ритму (табл. 6.8).

Зареєстровані зміни ритму діурезу спричинені порушенням швидкості клубочкової фільтрації. Цей показник вірогідно знижувався о 08.00 та 14.00 год щодо контрольних величин, зокрема, о 08.00 год він був на 56% нижчим (табл. 6.7). Мезор швидкості клубочкової фільтрації нижчий стосовно показників у інтактних тварин та тварин із гіпофункцією шишкоподібної залози, однак вищий, ніж у щурів, яких утримували в стресових умовах на фоні звичайного режиму освітлення (табл. 6.8). Амплітуда ритму характеризувалась істотним зростанням стосовно інших груп порівняння. У цьому випадку гіпофункція шишкоподібної залози запобігає різкому зниженню процесів ультрафільтрації. Архітектоніка ритмів діурезу та швидкості клубочкової фільтрації були подібні (рис. 6.15; 6.16). Порівнюючи результати, відмітимо, що в стресованих тварин на фоні гіпофункції шишкоподібної залози пригнічення швидкості клубочкової фільтрації менш виражене, ніж при гіперфункції залози (рис. 6.16).

Зниження швидкості клубочкової фільтрації о 08.00 та 14.00 год призвело до зменшення, а підвищення о 20.00 год – до збільшення рівня

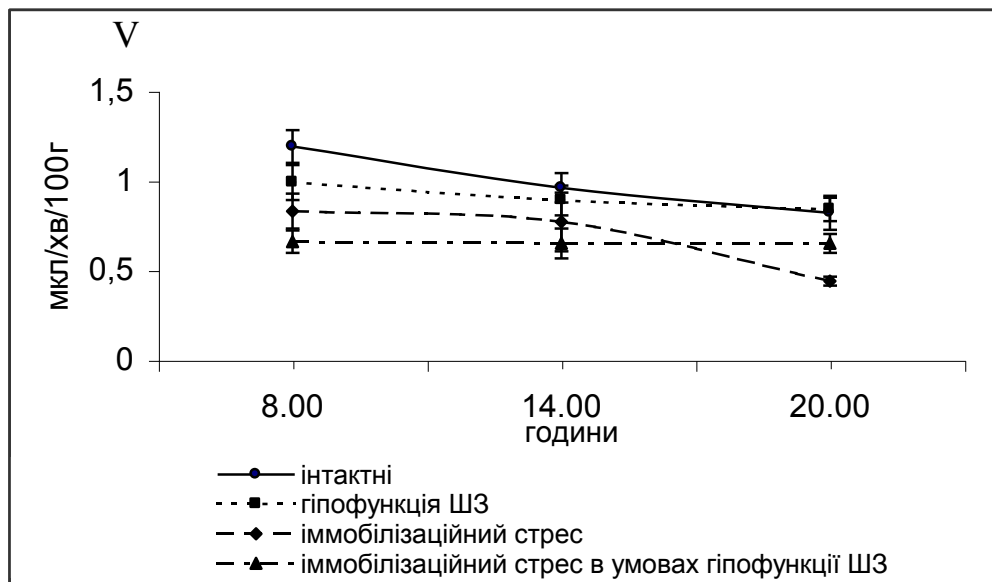


Рис. 6.15. Архітектоніка ритму діурезу у тварин, яким моделювали імобілізаційний стрес в умовах зниженої функції шишкоподібної залози

Примітки: тут і в наступних рисунках цього розділу для порівняння наведені гіпофункція шишкоподібної залози та імобілізаційний стресу на фоні фізіологічної функції епіфіза

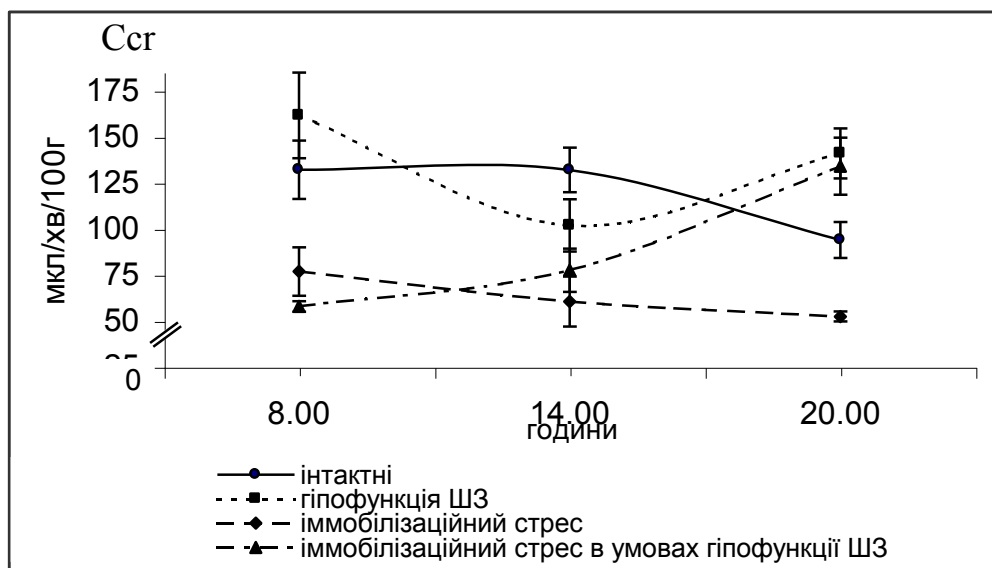


Рис. 6.16. Хроноритми швидкості клубочкової фільтрації у тварин з імобілізаційним стресом при гіпофункції шишкоподібної залози

відносної реабсорбції води, що врівноважувало клубочково-каналцеві процеси (табл. 6.7). Архітектоніки ритмів вказаних параметрів були подібними, акро- і батифази ритмів реєстрували в однакові проміжки доби. Порушувалася фазова структура ритму щодо хронограм контрольних тварин, щурів із гіпофункцією шишкоподібної залози та стресованих тварин на фоні звичайного світлового режиму. Середній показник за період з 08.00 до

Таблиця 6.7

**Хроноритми екскреторної функції нирок у тварин за умов
імобілізаційного стресу при гіпофункції шишкоподібної залози ($\bar{x} \pm S_x$)**

Показник		Година		
		08.00	14.00	20.00
Діурез, мкл/хв/100г	I	1,19 ± 0,091	0,96 ± 0,083	0,82 ± 0,095
	II	0,66 ± 0,063 p<0,001	0,65 ± 0,083 p<0,05	0,65 ± 0,052
Концентрація іонів калію в плазмі крові, мкмоль/л	I	4,50 ± 0,167	5,46 ± 0,312	5,63 ± 0,313
	II	5,92 ± 0,222 p<0,001	5,79 ± 0,347	4,75 ± 0,083 p<0,05
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	I	27,00 ± 2,000	12,75 ± 0,542	12,67 ± 1,528
	II	26,83 ± 4,667	31,08 ± 4,541 p<0,01	37,75 ± 2,292 p<0,001
Екскреція іонів калію, мкмоль/хв/100г	I	3,15 ± 0,228	1,22 ± 0,137	1,02 ± 0,167
	II	1,70 ± 0,268 p<0,01	1,99 ± 0,305 p<0,05	2,46 ± 0,262 p<0,001
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	I	57,50 ± 2,083	48,68 ± 1,667	56,33 ± 1,778
	II	78,67 ± 2,056 p<0,001	72,17 ± 5,917 p<0,01	60,00 ± 2,333
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100г	I	132,19 ± 15,801	132,03 ± 12,112	93,98 ± 9,793
	II	57,87 ± 2,910 p<0,001	77,62 ± 11,771 p<0,01	134,05 ± 15,501 p<0,05
Відносна реабсорбція води, %	I	99,32 ± 0,083	99,50 ± 0,013	99,39 ± 0,053
	II	99,18 ± 0,101	99,38 ± 0,069	99,66 ± 0,013 p<0,001
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од	I	0,015 ± 0,0021	0,020 ± 0,0004	0,017 ± 0,0012
	II	0,013 ± 0,0015	0,017 ± 0,0024	0,029 ± 0,0011 p<0,001
Концентрація білка в сечі, г/л	I	0,07 ± 0,001	0,07 ± 0,001	0,07 ± 0,001
	II	0,43 ± 0,047 p<0,001	0,56 ± 0,051 p<0,001	0,66 ± 0,066 p<0,001
Екскреція білка, мг/хв/100г	I	0,09 ± 0,007	0,07 ± 0,005	0,06 ± 0,008
	II	0,27 ± 0,018 p<0,001	0,37 ± 0,062 p<0,001	0,42 ± 0,038 p<0,001
Екскреція білка, мг/100мкл КФ	I	0,07 ± 0,010	0,05 ± 0,002	0,07 ± 0,007
	II	0,48 ± 0,038 p<0,001	0,48 ± 0,037 p<0,001	0,33 ± 0,042 p<0,001

Примітка: у кожній групі по 6 тварин; I – інтактні тварини; II – тварини, які перебували за умов гіпофункції ШЗ та імобілізаційного стресу; p – вірогідність різниць між показниками I та II груп тварин

Таблиця 6.8

Зміни мезора і амплітуди екскреторної функції нирок у тварин, які перебували в умовах іммобілізаційного стресу та гіпофункції шишкоподібної залози та ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини		Іммобілізаційний стрес та гіпофункція шишкоподібної залози	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Діурез, мкл/хв/100г	0,99 ± 0,065	18,9 ± 4,49	0,65 ± 0,023 p<0,001	0,9 ± 0,23 p<0,01
Концентрація іонів калію в плазмі крові, мкмоль/л	5,19 ± 0,237	11,7 ± 2,98	5,49 ± 0,215	11,8 ± 2,99
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	17,47 ± 3,180	47,2 ± 10,78	31,89 ± 1,950 p<0,01	17,3 ± 4,09 p<0,05
Екскреція іонів калію, мкмоль/хв/100г	1,79 ± 0,450	65,3 ± 9,24	2,05 ± 0,141	18,7 ± 4,44 p<0,001
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	54,17 ± 1,830	8,8 ± 2,25	70,28 ± 3,430 p<0,01	13,5 ± 3,25
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100г	119,40 ± 8,470	18,4 ± 4,73	89,85 ± 14,732	44,0 ± 10,93
Відносна реабсорбція води, %	99,40 ± 0,030	0,1 ± 0,02	99,41 ± 0,082	0,2 ± 0,06
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од	0,02 ± 0,001	12,6 ± 3,42	0,02 ± 0,007	41,6 ± 10,55 p<0,05
Концентрація білка в сечі, г/л	0,07 ± 0,001	0,8 ± 0,07	0,55 ± 0,041 p<0,001	20,2 ± 4,64 p<0,001
Екскреція білка, мг/хв	0,07 ± 0,005	21,8 ± 5,05	0,35 ± 0,033 p<0,001	21,8 ± 5,24
Екскреція білка, мг/100 мкл КФ	0,06 ± 0,007	19,2 ± 1,15	0,43 ± 0,032 p<0,001	20,1 ± 5,17

Примітка: у кожній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

20.00 год становив $99,41 \pm 0,082\%$, наближаючись до величин інтактних тварин (табл. 6.8). Відтворення іммобілізаційного стресу при гіпофункції шишкоподібної залози не проявляло потенціувальної дії.

Поряд із 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. За досліджуваний період мезор креатинінемії становив $70,28 \pm 3,430$ мкмоль/л і, порівнюючи як із контрольними тваринами, так і іншими групами спостереження був найвищим, що свідчило про адитивний ефект іммобілізаційного стресу та гіпофункції шишкоподібної залози. Амплітуда ритму майже у 2,5 раза перевищувала показник інтактних тварин (табл. 6.7).

У межах часового інтервалу з 14.00 до 20.00 год відзначали збільшення екскреції та концентрації іонів калію в сечі (табл. 6.7; рис. 6.17 і 6.18). 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 у всі періоди спостереження (табл. 6.7). Відмічали зміщення фазової структури ритму порівняно з контрольними хронограмами. Акрофазу реєстрували о 20.00 год, мінімальні величини – о 08.00 год. Амплітуда ритму була схожою до такої в контролі. Подібно змінювалась і концентрація білка в сечі (табл. 6.8).

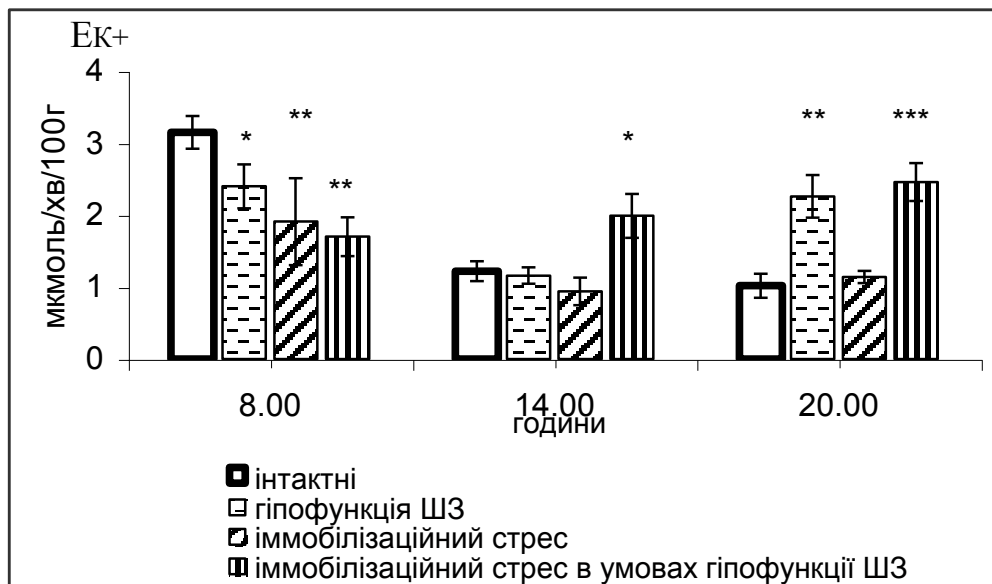


Рис. 6.17. Хроноритми екскреції іонів калію у тварин, які перебували в умовах імобілізаційного стресу та гіпофункції шишкоподібної залози

Примітка: тут і в наступних рисунках цього розділу ***, **, * - вірогідність різниці в порівнянні з інтактними тваринами відповідно $p < 0,001$, $p < 0,01$, $p < 0,05$

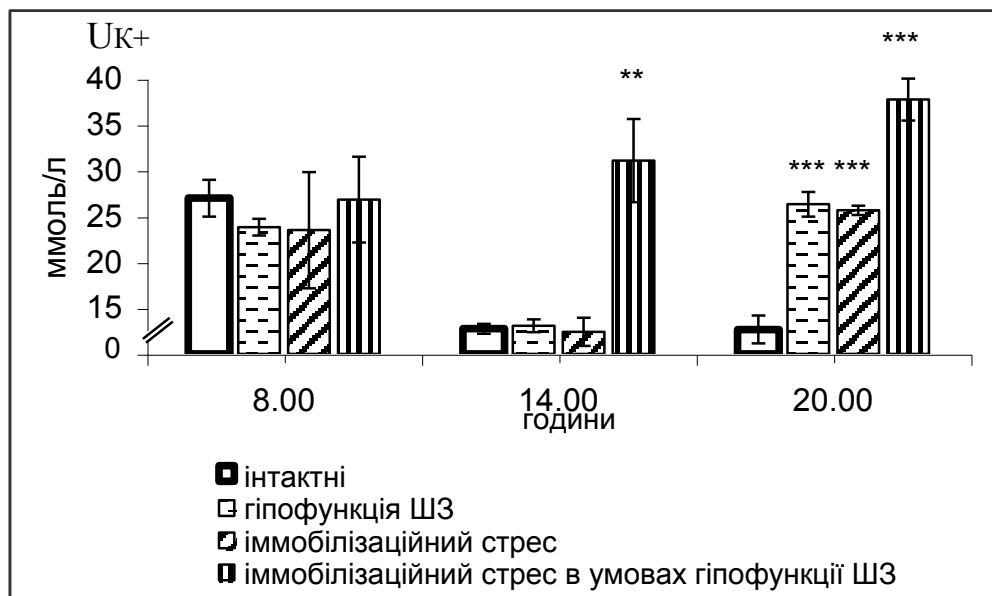


Рис. 6.18. Хроноритми концентрації іонів калію в сечі у тварин, які перебували в умовах імобілізаційного стресу та гіпофункції шишкоподібної залози

Така динаміка протеїнурії дозволяє дійти висновку, що імобілізаційний стрес більше пошкоджує структуру гломерулярного фільтру на фоні пригніченої функції шишкоподібної залози, ніж в умовах норми чи гіперфункції залози.

Хроноритмічні перебудови іонорегулювальної функції нирок супроводжувалася істотним зростанням натрійурезу впродовж періоду спостереження (табл. 6.9). 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 (табл. 6.10; рис. 6.19).

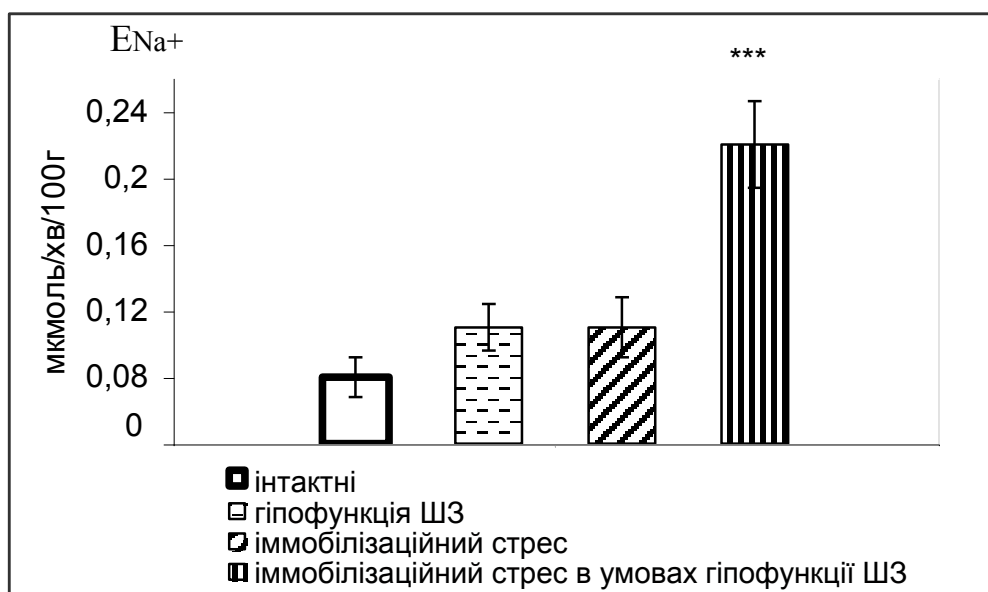


Рис. 6.19. Мезор ритму екскреції іонів натрію у тварин з іммобілізаційним стресом при гіпофункції ШЗ

Амплітуда ритму знижувалась. Акрофазу ритму реєстрували о 08.00 год, батифазу – о 14.00 год. Подібними змінами характеризувався і ритм концентрації іонів натрію в сечі. Гіпофункція шишкоподібної залози потенціювала ефекти іммобілізаційного стресу як щодо екскреції іонів натрію, так і стосовно концентрації катіона в сечі (табл. 6.9). 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 (табл. 6.10).

Таблиця 6.9

Хроноритми ниркового транспорту іонів натрію у тварин за умов іммобілізаційного стресу при гіпофункції шишкоподібної залози ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник		Година		
		08.00	14.00	20.00
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	I	0,73 ± 0,062	0,65 ± 0,067	1,18 ± 0,121
	II	4,08 ± 0,428 p<0,001	2,79 ± 0,396 p<0,001	3,69 ± 0,246 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	I	0,09 ± 0,008	0,06 ± 0,004	0,09 ± 0,006
	II	0,26 ± 0,021 p<0,001	0,17 ± 0,021 p<0,001	0,24 ± 0,027 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	I	0,07 ± 0,011	0,05 ± 0,005	0,10 ± 0,007
	II	0,45 ± 0,037 p<0,001	0,25 ± 0,049 p<0,01	0,18 ± 0,010 p<0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	I	132,50 ± 3,333	130,42 ± 2,361	128,75 ± 2,291
	II	134,58 ± 3,542	136,25 ± 3,125	129,58 ± 2,292
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	I	17,43 ± 1,941	17,27 ± 1,800	12,11 ± 1,310
	II	7,80 ± 0,408 p<0,001	10,45 ± 1,536 p<0,01	17,29 ± 1,792 p<0,05
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	I	16,83 ± 1,923	16,85 ± 1,791	11,47 ± 1,293
	II	5,97 ± 0,354 p<0,001	9,26 ± 1,583 p<0,01	15,62 ± 1,626 p<0,05
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	I	96,20 ± 0,615	97,48 ± 0,273	94,58 ± 0,386
	II	76,63 ± 1,575 p<0,001	87,22 ± 2,579 p<0,01	90,22 ± 0,642 p<0,001
Концентраційний індекс іонів натрію, од	I	0,01 ± 0,001	0,01 ± 0,001	0,01 ± 0,001
	II	0,03 ± 0,003 p<0,001	0,02 ± 0,003 p<0,001	0,03 ± 0,002 p<0,001
Натрій/калієвий коефіцієнт, од	I	0,03 ± 0,003	0,05 ± 0,007	0,10 ± 0,0120
	II	0,17 ± 0,025 p<0,001	0,10 ± 0,023 p<0,05	0,10 ± 0,010
Кліренс іонів натрію, мл/хв/100г	I	0,0007 ± 0,00007	0,0005 ± 0,00003	0,0007 ± 0,00005
	II	0,0019 ± 0,00013 p<0,001	0,0013 ± 0,00017 p<0,001	0,0019 ± 0,00023 p<0,001
Кліренс безнатрієвої води, мл/хв/100г	I	1,19 ± 0,091	0,96 ± 0,083	0,82 ± 0,095
	II	0,66 ± 0,063 p<0,001	0,65 ± 0,083 p<0,05	0,65 ± 0,052
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/хв	I	1,89 ± 0,226	1,92 ± 0,205	1,29 ± 0,145
	II	0,64 ± 0,045 p<0,001	1,04 ± 0,180 p<0,01	1,80 ± 0,190 p<0,05
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв	I	157,15 ± 12,687	125,31 ± 12,505	105,44 ± 12,667
	II	90,17 ± 10,183 p<0,01	88,89 ± 12,130 p<0,05	83,83 ± 5,682
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	I	9,88 ± 0,301	10,05 ± 0,189	9,47 ± 0,223
	II	7,67 ± 0,205 p<0,001	9,19 ± 0,352 p<0,05	9,38 ± 0,225
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	I	0,90 ± 0,108	0,66 ± 0,024	0,78 ± 0,065
	II	1,10 ± 0,147	0,86 ± 0,107	0,44 ± 0,021 p<0,001

Примітка: у кожній групі по 6 тварин I – інтактні тварини; II – тварини, які перебували за умов гіпофункції ШЗ та іммобілізаційного стресу; p – вірогідність різниць між показниками I та II груп тварин

Таблиця 6.10

Зміни мезора і амплітуди ритмів ниркового транспорту іонів натрію у тварин за умов іммобілізаційного стресу на фоні гіпофункції шишкоподібної залози ($x \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини		Іммобілізаційний стрес на тлі гіпофункції шишкоподібної залози	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,85 ± 0,110	33,6 ± 8,51	3,52 ± 0,243 p<0,001	18,8 ± 4,61
Екскреція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	0,08 ± 0,012	21,7 ± 5,56	0,22 ± 0,026 p<0,001	21,5 ± 5,31
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	0,07 ± 0,013	36,0 ± 8,08	0,29 ± 0,053 p<0,01	48,3 ± 10,86
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	130,56 ± 0,652	1,1 ± 0,33	133,47 ± 1,306	2,6 ± 0,65
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	15,60 ± 1,160	19,4 ± 4,98	11,85 ± 1,814	41,3 ± 10,21
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	15,05 ± 1,192	20,6 ± 5,29	10,28 ± 1,780 p<0,05	47,7 ± 10,97 p<0,05
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	96,09 ± 0,502	1,5 ± 0,35	84,69 ± 2,693 p<0,01	8,4 ± 2,11 p<0,01
Концентраційний індекс іонів натрію, од	0,01 ± 0,001	20,8 ± 7,78	0,03 ± 0,002 p<0,001	16,4 ± 4,72
Натрій/калієвий коефіцієнт, од	0,06 ± 0,013	60,1 ± 9,88	0,12 ± 0,022 p<0,05	33,7 ± 8,41
Кліренс іонів натрію, мл/хв/100г	0,001 ± 0,0001	0,01 ± 0,01	0,002 ± 0,0002 p<0,001	0,2 ± 0,05 p<0,01
Кліренс безнатрієвої води, мл/хв/100г	0,99 ± 0,065	18,9 ± 4,49	0,65 ± 0,032 p<0,001	0,9 ± 0,23 p<0,01
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв	1,70 ± 0,142	20,9 ± 5,36	1,16 ± 0,214	50,8 ± 10,73 p<0,05
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв	129,30 ± 9,280	20,2 ± 4,79	87,63 ± 1,275 p<0,001	3,8 ± 0,96 p<0,01
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100мкл клубочкового фільтрату	9,81 ± 0,110	3,0 ± 0,75	8,75 ± 0,360 p<0,05	10,7 ± 2,74 p<0,05
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	0,78 ± 0,040	15,4 ± 3,42	0,80 ± 0,121	41,8 ± 10,01 p<0,05

Примітка: у кожній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

Стабілізація концентрації катіона в плазмі крові забезпечувалася зниженням як абсолютної, так і відносної реабсорбції іонів натрію майже у всі досліджувані години (табл. 6.9). Архітектоніки 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 (табл. 6.10).

Фазова структура ритму натрій-калієвого коефіцієнта набувала інверсного характеру щодо контрольних хронограм. Середнє значення з 08.00 до 20.00 год становило $0,12 \pm 0,022$ од і було вищим, ніж в інших груп спостереження, а його амплітуда знижувалася порівняно з контролем. Утримування тварин у стресових умовах при гіпофункції шишкоподібної залози викликало також істотне зростання кліренсу іонів натрію (табл. 6.9). Мезор показника та амплітуда ритму були вдвічі вищими щодо інших груп порівняння (табл. 6.10). Необхідно вказати, що поєднання ефектів стресу й пригнічення функції шишкоподібної залози проявляло сумарну і більш виражену дію, ніж при моделюванні стресу в умовах стимуляції залози.

Високий рівень екскреції іонів натрію спричинив зниження проксимального транспорту іонів натрію впродовж періоду спостережень. Акрофаза ритму зміщувалась з 14.00 на 20.00 год, мінімальні показники – з 20.00 на 08.00 год (табл. 6.9). Порушувалася архітектоніка ритму. У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату мезор проксимальної реабсорбції катіона становив $8,75 \pm 0,360$ мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату і був схожий до даних у стресованих тварин на фоні звичайної довжини фотоперіоду, але нижчим, ніж у інтактних тварин та щурів із гіпофункцією шишкоподібної залози (рис. 6.20; табл. 6.10).

Подібних змін зазнавав дистальний транспорт іонів натрію (табл. 6.9). 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.

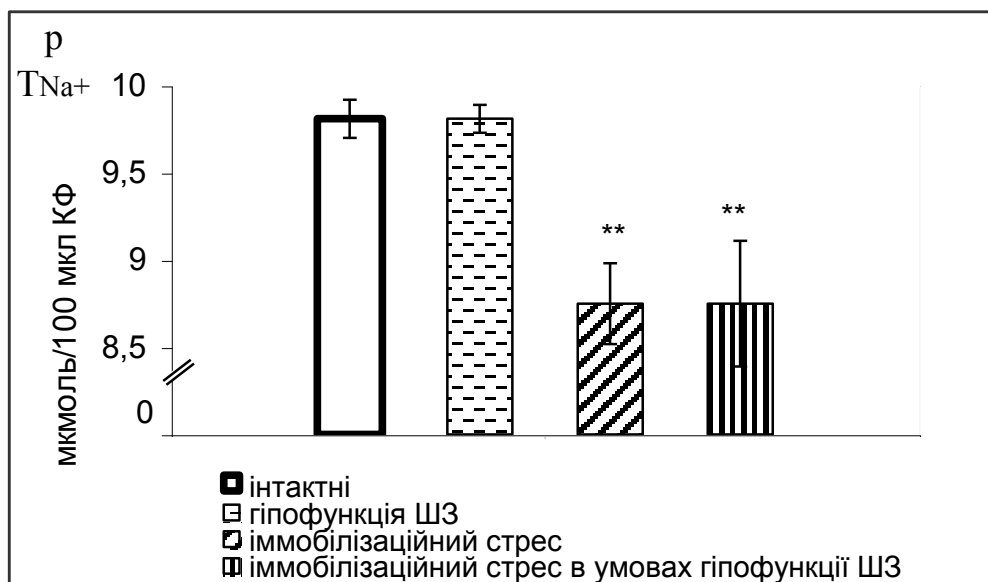


Рис. 6.20. Мезор ритму проксимального транспорту іонів натрію в сечі у тварин з імобілізаційним стресом при гіпофункції ШЗ

Одно-годинний стрес і гіпофункція шишкоподібної залози не проявляли в цьому випадку адитивного ефекту.

Десинхроноз кислоторегулювальної функції нирок характеризувався зниженням екскреції активних іонів водню впродовж періоду спостереження (табл. 6.11). 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 (табл. 6.12; рис. 6.21). Зазначимо, що імобілізаційний стрес у поєднанні з гіпофункцією шишкоподібної залози призводить до вірогідного зростання, а при гіперфункції - до вірогідного зниження мезора рН сечі стосовно контрольних величин (табл. 6.6).

Причиною зміщення рН сечі у кислий бік було істотне зростання екскреції кислот, що титруються. Стресування щурів в умовах гіпофункції шишкоподібної залози проявляло адитивний ефект (табл. 6.11). Істотне підвищення рівня показника виявили у всі періоди експерименту. Спостерігали зміщення фазової структури ритму відносно контрольних хронограм. Максимальне значення показника відмічали о 20.00 год, батифазу – о 08.00 год (рис. 6.22).

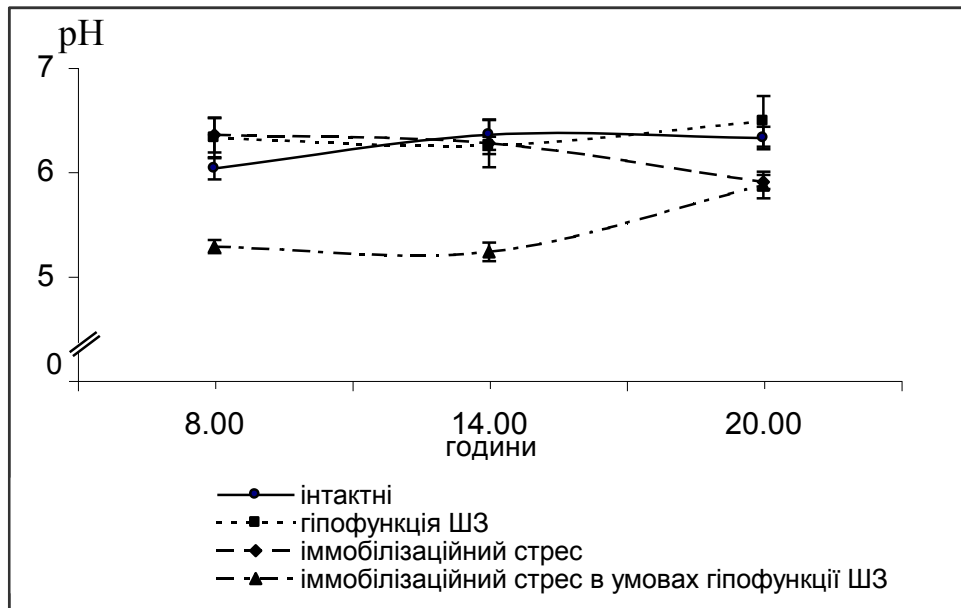


Рис. 6.21. Архітектура ритму рН сечі у тварин, яким моделювали імобілізаційний стрес в умовах гіпофункції шишкоподібної залози

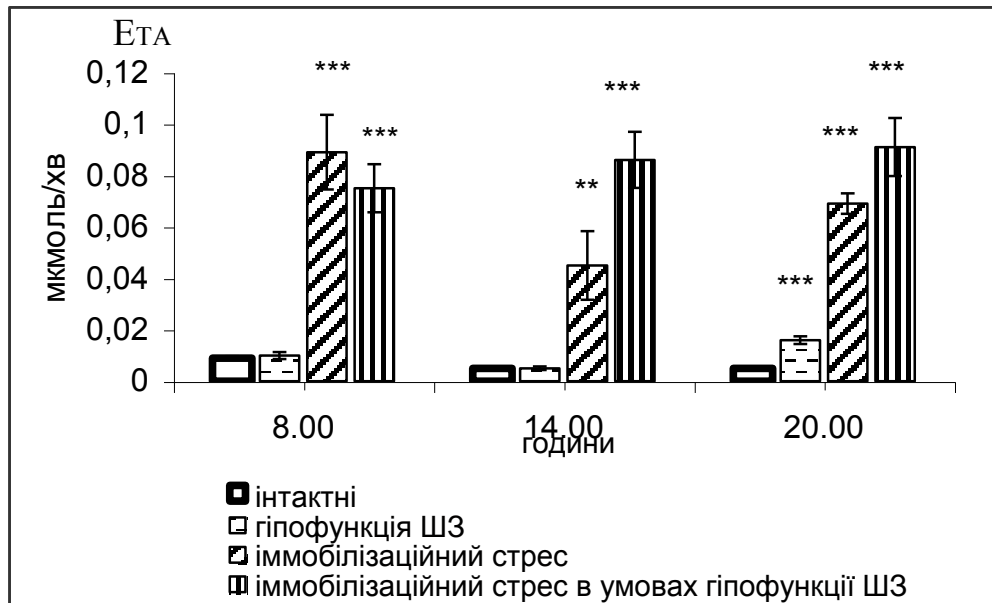


Рис. 6.22. Хроноритми екскреції кислот, що титруються, у тварин, яким моделювали імобілізаційний стрес в умовах зниженої функції шишкоподібної залози

Подібними змінами характеризувалася й екскреція аміаку (табл. 6.11). У межах добового періоду структура ритму набувала антифазного характеру порівняно з хронограмами інтактних тварин (рис. 6.23). За таких умов експерименту спостерігали зростання показника як щодо величин контрольної групи, так і тварин із гіпофункцією шишкоподібної залози, але

Таблиця 6.11

Хроноритми кислоторегулювальної функції нирок у тварин за умов іммобілізаційного стресу при гіпофункції шишкоподібної залози ($x \pm S_x$)

Показник		Година		
		8.00	14.00	20.00
рН сечі	I	6,03 ± 0,106	6,35 ± 0,142	6,32 ± 0,108
	II	5,28 ± 0,063 p<0,001	5,23 ± 0,089 p<0,001	5,87 ± 0,128 p<0,05
Екскреція іонів водню, нмоль/хв	I	0,92 ± 0,062	0,77 ± 0,065	0,66 ± 0,075
	II	0,48 ± 0,045 p<0,001	0,47 ± 0,060 p<0,01	0,50 ± 0,041 p<0,05
Екскреція іонів водню, нмоль/ 100 мкл КФ	I	0,77 ± 0,099	0,58 ± 0,016	0,71 ± 0,066
	II	0,85 ± 0,110	0,64 ± 0,071	0,38 ± 0,014 p<0,001
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/хв	I	0,009 ± 0,0007	0,005 ± 0,0005	0,005 ± 0,0006
	II	0,075 ± 0,0093 p<0,001	0,086 ± 0,0109 p<0,001	0,091 ± 0,0113 p<0,001
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл КФ	I	0,008 ± 0,0011	0,004 ± 0,0004	0,006 ± 0,0004
	II	0,129 ± 0,0111 p<0,001	0,114 ± 0,0077 p<0,001	0,072 ± 0,0109 p<0,001
Екскреція аміаку, мкмоль/хв	I	0,09 ± 0,011	0,06 ± 0,006	0,06 ± 0,011
	II	0,10 ± 0,010	0,10 ± 0,012 p<0,01	0,13 ± 0,011 p<0,001
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл КФ	I	0,08 ± 0,008	0,05 ± 0,007	0,06 ± 0,007
	II	0,17 ± 0,013 p<0,001	0,13 ± 0,010 p<0,001	0,10 ± 0,007 p<0,01
Амонійний коефіцієнт, од	I	10,69 ± 1,141	11,61 ± 1,950	10,87 ± 1,236
	II	1,39 ± 0,088 p<0,001	1,16 ± 0,031 p<0,001	1,51 ± 0,227 p<0,001

Примітка: у кожній групі по 6 тварин; I – інтактні тварини; II – тварини, які перебували за умов гіпофункції ШЗ та іммобілізаційного стресу; p – вірогідність різниці між показниками I та II груп тварин

Таблиця 6.12

Зміни мезора і амплітуди ритмів кислоторегулювальної функції нирок у тварин за умов іммобілізаційного стресу на фоні гіпофункції шишкоподібної залози ($\bar{x} \pm S_x$)

Показник	Інтактні тварини		Іммобілізаційний стрес на тлі гіпофункції шишкоподібної залози	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
рН сечі	6,23 ± 0,072	2,8 ± 0,72	5,46 ± 0,136 p<0,001	6,5 ± 1,67
Екскреція іонів водню, нмоль/хв	0,78 ± 0,052	16,7 ± 3,88	0,48 ± 0,005	13,2 ± 0,77
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл КФ	0,69 ± 0,043	14,1 ± 3,45	0,62 ± 0,081	37,8 ± 8,67 p<0,05
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/хв	0,01 ± 0,004	23,1 ± 9,36	0,04 ± 0,003 p<0,001	9,7 ± 2,38
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл КФ	0,01 ± 0,053	20,0 ± 7,41	0,11 ± 0,011	28,1 ± 6,98
Екскреція аміаку, мкмоль/хв	0,07 ± 0,017	24,7 ± 6,35	0,11 ± 0,006	15,7 ± 4,04
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл КФ	0,06 ± 0,014	25,5 ± 5,85	0,13 ± 0,012 p<0,01	26,3 ± 6,11
Амонійний коефіцієнт, од	11,06 ± 0,182	4,4 ± 1,11	1,35 ± 0,064 p<0,001	13,1 ± 3,17 p<0,085

Примітка: у кожній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

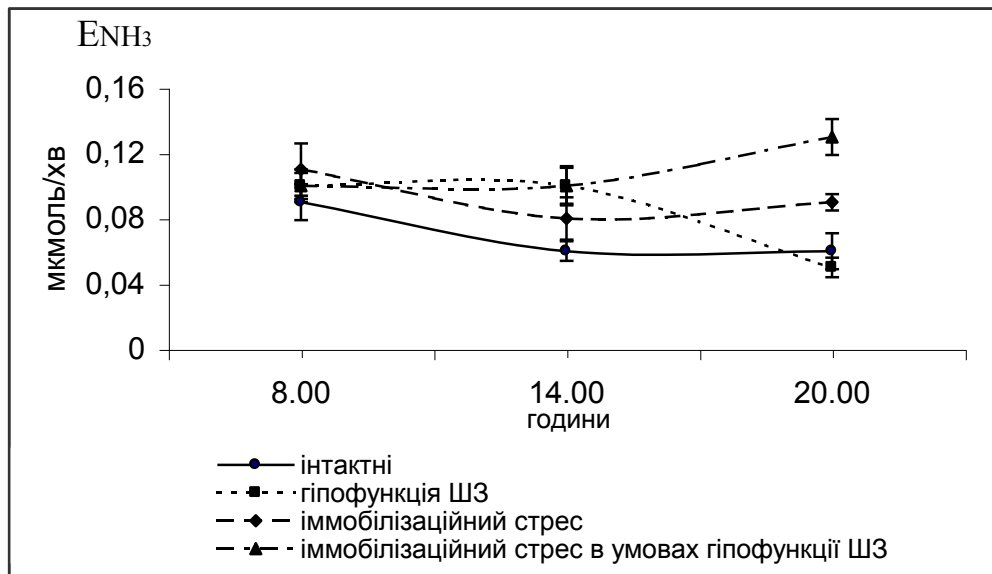


Рис. 6.23. Архітектоніка ритму екскреції аміаку у тварин, яким моделювали імобілізаційний стрес в умовах зниженої функції шишкоподібної залози

зниження стосовно щурів, які перебували в стресових умовах на фоні фізіологічної функції залози.

Таким чином, моделювання імобілізаційного стресу в умовах гіпофункції шишкоподібної залози дозволяє дійти наступних висновків:

- знижувалися мезори діурезу і швидкості клубочкової фільтрації порівняно як з інтактними тваринами, так і тваринами з гіпофункцією шишкоподібної залози з порушенням архітектоніки ритмів щодо вказаних груп порівняння;
- поряд зі зниженням сечовиділення й швидкості клубочкової фільтрації збільшувався середній рівень креатинінемії за період спостереження в порівнянні з контрольними тваринами, групами з гіпофункцією шишкоподібної залози та тварин, яким моделювали імобілізаційний стрес на фоні звичайної довжини фотоперіоду;
- зростають амплітуди коливань ритмів швидкості клубочкової фільтрації, відносної реабсорбції води, концентрації креатиніну в плазмі крові тварин стосовно контрольних даних;
- імобілізаційний стрес за умов гіпофункції шишкоподібної залози спричинив істотне зростання мезорів концентрації іонів калію та білка в сечі

відносно інших дослідних груп тварин із зміщенням фазових структур ритмів показників;

- підвищувалася амплітуда коливань, змінювалася архітектоніка, істотно зростав мезор екскреції іонів натрію порівняно як із контрольними даними, так і показниками тварин, яким моделювали гіпофункцію шишкоподібної залози та при зниженій функції залози на фоні іммобілізаційного стресу;
- впродовж періоду спостереження знижувалася фільтраційна фракція і реабсорбція іонів натрію, що супроводжувалася стабільними показниками концентрації вказаного катіона в плазмі крові;
- адитивна дія іммобілізаційного стресу та гіпофункції шишкоподібної залози призводила до зниження мезорів проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію за підвищеної амплітуди ритмів і зміни положення акро- і батифаз;
- знижувався рівень рН сечі, із зростанням амплітуди ритму впродовж денного періоду доби, що викликане зростанням рівня екскреції кислот, що титруються, з порушенням архітектоніки ритму;
- зростало середнє значення екскреції аміаку за світловий проміжок доби як щодо величин контрольної групи, так і тварин із гіпофункцією шишкоподібної залози, однак було зниженим стосовно щурів, які знаходилися в стресових умовах на фоні фізіологічної функції шишкоподібної залози.

Матеріали цього розділу досліджень висвітлено в роботі: [120].

РОЗДІЛ 7

**КОРЕКЦІЯ ПОРУШЕНЬ ЕКСКРЕТОРНОЇ, ІОНОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ
ТА КИСЛОТОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЙ НИРОК, ВИКЛИКАНИХ
ІММОБІЛІЗАЦІЙНИМ СТРЕСОМ**

При уведенні 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 (рис. 7.1).

Водночас швидкість клубочкової фільтрації зазнавала вірогідного гальмування лише у тварин, які отримували мелатонін за 1 год до стресування відносно величин інтактних тварин (табл. 7.1).

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 (табл. 7.1).

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 (рис. 7.2, рис. 7.3). 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 (табл. 7.1).

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 (табл. 7.1).

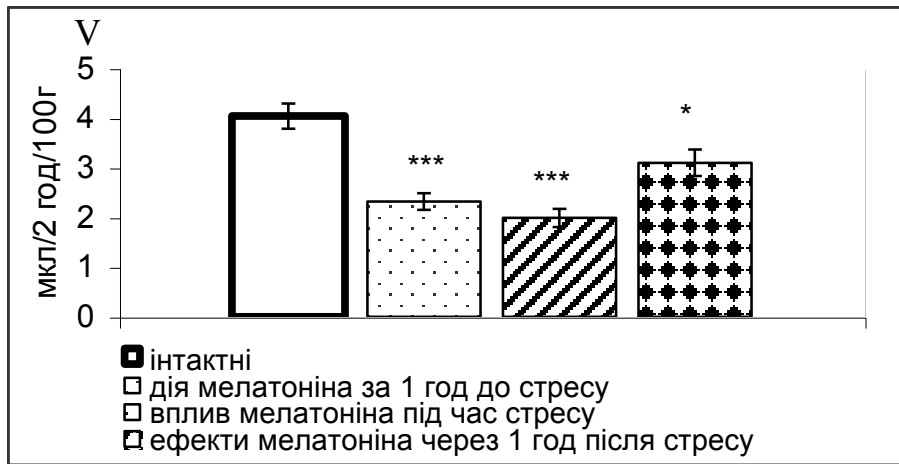


Рис. 7.1. Діурез у стресованих тварин за умов уведення мелатоніну до-, під час та після стресування



Рис. 7.2. Концентрація іонів калію в плазмі крові в стресованих тварин, яким проведено ін'єкції мелатоніну в різні терміни щодо іммобілізаційного стресу

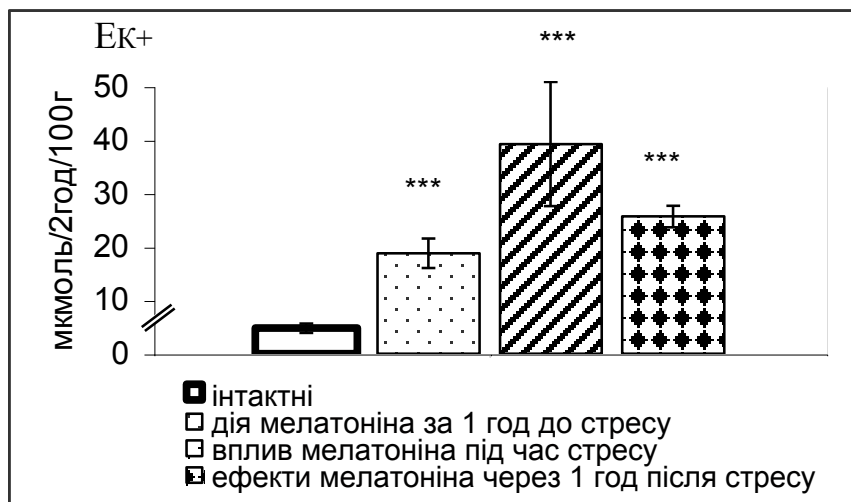


Рис. 7.3. Екскреція іонів калію в стресованих тварин, яким вводили екзогенний мелатонін

Таблиця 7.1

Показники екскреторної функції нирок при уведенні мелатоніну (1,0 мг/кг) у різні терміни щодо іммобілізаційного стресу ($\bar{x} \pm Sx$)

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
Діурез, мкл/2 год/100г	4,04 ± 0,252	2,32 ± 0,167 p<0,001	1,99 ± 0,183 p<0,001	3,10 ± 0,266 p<0,05
Концентрація іонів калію в плазмі крові, мкмоль/л	3,96 ± 0,146	5,13 ± 0,104 p<0,001	4,96 ± 0,153 p<0,001	5,00 ± 0,125 p<0,001
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	5,00 ± 0,583	10,33 ± 0,667 p<0,001	15,00 ± 3,833 p<0,05	8,58 ± 0,708 p<0,01
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год/100г	4,79 ± 0,864	18,78 ± 2,764 p<0,001	39,22 ± 11,591 p<0,01	25,67 ± 2,022 p<0,001
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	53,33 ± 3,667	49,83 ± 1,083	53,50 ± 1,417	49,33 ± 0,500
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/2 год/100г	434,71 ± 42,232	292,07 ± 15,253 p<0,01	335,66 ± 56,190	437,98 ± 42,320
Відносна реабсорбція води, %	92,06 ± 0,413	93,32 ± 0,466 p<0,05	94,50 ± 0,892 p<0,05	93,99 ± 0,398 p<0,01
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од	12,79 ± 0,660	15,43 ± 1,062 p<0,05	20,57 ± 2,841 p<0,05	17,11 ± 1,087 p<0,01
Концентрація білка в сечі, г/л	0,04 ± 0,002	0,05 ± 0,003 p<0,05	0,04 ± 0,003	0,04 ± 0,002
Екскреція білка, мг/2 год/100г	0,16 ± 0,011	0,11 ± 0,013 p<0,01	0,08 ± 0,009 p<0,001	0,12 ± 0,010 p<0,05
Екскреція білка, мг/100 мкл КФ	0,04 ± 0,003	0,04 ± 0,005	0,02 ± 0,003 p<0,01	0,03 ± 0,001 p<0,01

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

За 1 год до стресу екзогенний мелатонін викликав підвищення концентрації білка в сечі, чого не спостерігали в інших групах порівняння (табл. 7.1). 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, а в щурів, 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 (табл. 7.2).

Така картина натрійурезу поєднувалась 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 (табл. 7.2). 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 (рис. 7.4). А в щурів, яким вводили мелатонін під час та через 1 год після стресу, порушення вказаних показників зумовлені здебільшого зменшенням дистального транспорту іонів натрію (рис. 7.5).

Різностриваними змінами характеризувалися також і величини кислоторегулювальної функції нирок у тварин при уведенні мелатоніну в різні терміни щодо моделювання іммобілізаційного стресу (табл. 7.3).

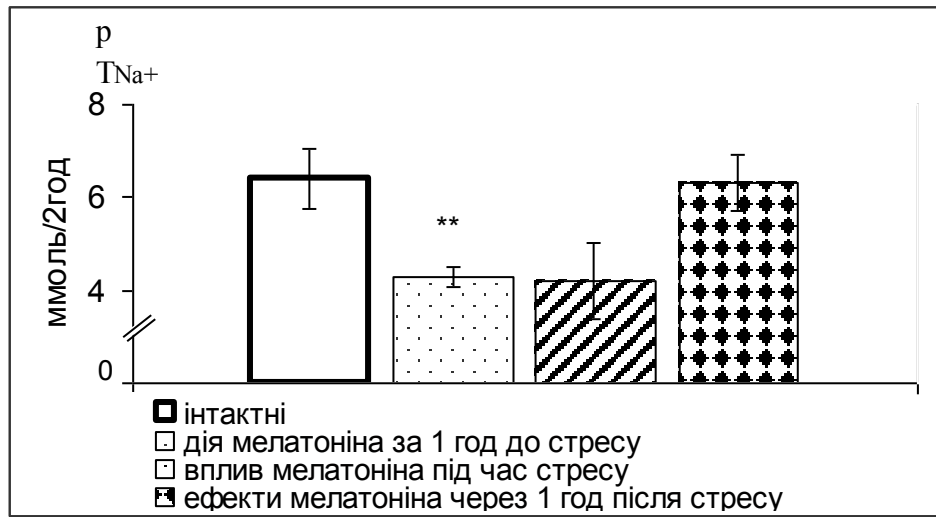


Рис. 7.4. Проксимальний транспорт іонів натрію в стресованих тварин за умов уведення мелатоніну

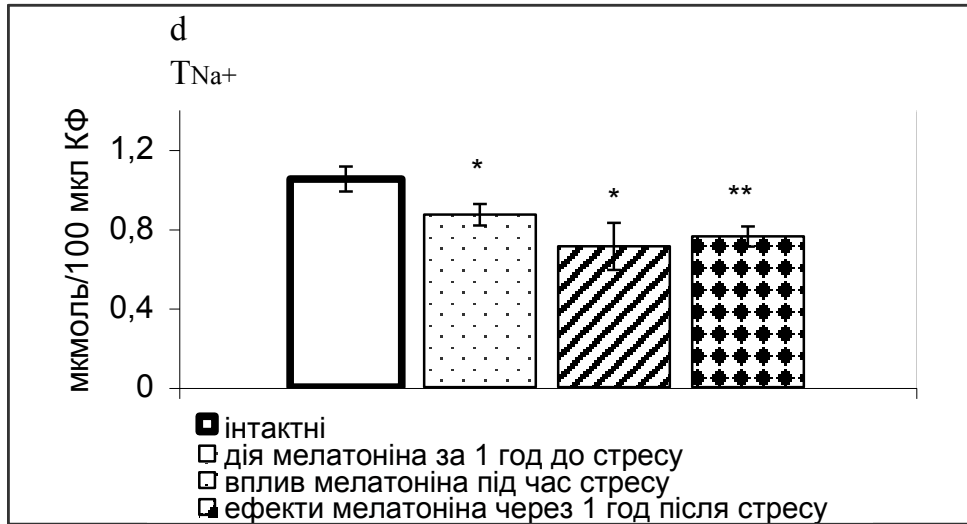


Рис. 7.5. Дистальний транспорт іонів натрію в стресованих тварин, яким уводили екзогенний мелатонін у різні терміни щодо стресування

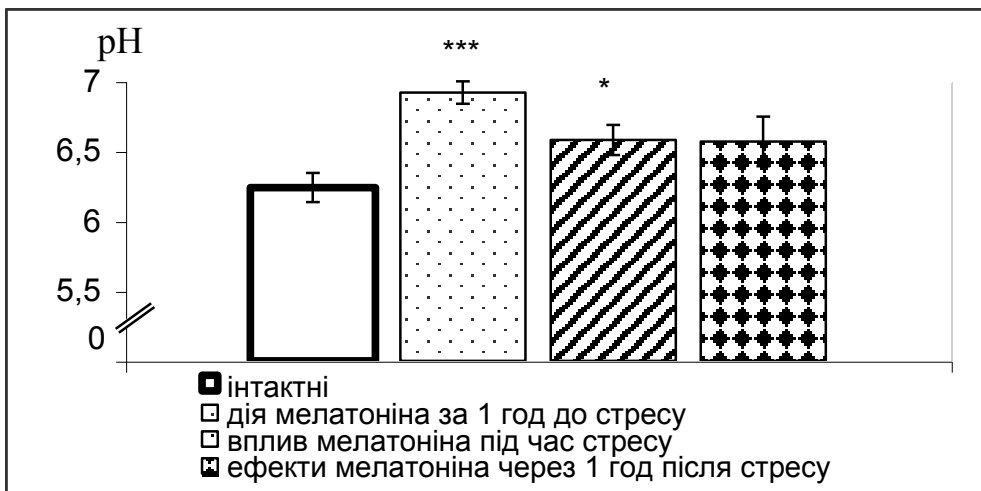


Рис. 7.6. рН сечі в стресованих тварин за умов уведення мелатоніну за 1 год, - під час, -та 1 год після іммобілізаційного стресу

Таблиця 7.2

Зміни ниркового транспорту іонів натрію у тварин при уведенні мелатоніну 1,0 мг/кг у різні терміни щодо іммобілізаційного стресу ($\bar{x} \pm S_x$)

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
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,23 ± 0,019	0,78 ± 0,088 p<0,001	1,25 ± 0,108 p<0,001	0,98 ± 0,038 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год/100г	0,94 ± 0,097	1,77 ± 0,189 p<0,01	2,53 ± 0,420 p<0,01	3,03 ± 0,302 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	0,23 ± 0,026	0,62 ± 0,083 p<0,001	0,87 ± 0,217 p<0,01	0,71 ± 0,061 p<0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	132,92 ± 1,528	130,83 ± 2,083	129,17 ± 1,658	127,92 ± 1,111 p<0,05
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/2 год/100г	57,77 ± 5,642	38,15 ± 1,855 p<0,05	43,05 ± 6,843	55,95 ± 5,140
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/2 год	57,76 ± 5,642	38,14 ± 1,856 p<0,05	43,03 ± 6,842	55,93 ± 5,139
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,99 ± 0,002	99,96 ± 0,006 p<0,001	99,94 ± 0,014 p<0,01	99,95 ± 0,004 p<0,001
Концентраційний індекс іонів натрію, од	0,002 ± 0,0002	0,006 ± 0,0006 p<0,001	0,010 ± 0,0008 p<0,001	0,008 ± 0,0003 p<0,001
Натрій/калієвий коефіцієнт, од	0,05 ± 0,004	0,06 ± 0,004 p<0,001	0,11 ± 0,026 p<0,05	0,12 ± 0,012 p<0,001
Кліренс іонів натрію, мл/2 год/100г	0,007 ± 0,0007	0,014 ± 0,0015 p<0,01	0,019 ± 0,0025 p<0,01	0,020 ± 0,0030 p<0,001
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год/100г	4,03 ± 0,251	2,30 ± 0,166 p<0,001	1,97 ± 0,180 p<0,001	3,08 ± 0,264 p<0,05
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/2 год	6,39 ± 0,643	4,28 ± 0,228 p<0,01	4,91 ± 0,811	6,32 ± 0,595
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/2 год	536,63 ± 34,129	299,82 ± 16,937 p<0,001	254,18 ± 24,257 p<0,001	392,62 ± 30,518 p<0,01
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	12,24 ± 0,146	12,21 ± 0,241	12,20 ± 0,147	12,02 ± 0,141
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	1,05 ± 0,063	0,87 ± 0,054 p<0,05	0,71 ± 0,119 p<0,05	0,76 ± 0,051 p<0,01

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

Таблиця 7.3

Вплив екзогенного мелатоніну 1,0 мг/кг на кислотовидільну функцію нирок у тварин, яким моделювали іммобілізаційний стрес ($\bar{x} \pm Sx$)

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 КФ	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 КФ	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 КФ	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

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 (рис. 7.6).

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 (рис. 7.7).

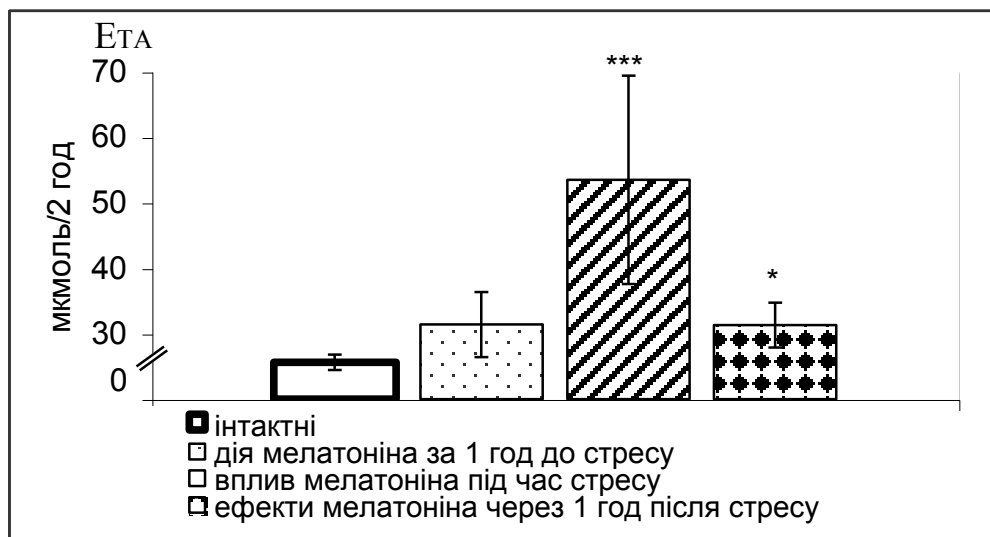


Рис. 7.7. Екскреція кислот, що титруються, у стресованих тварин, яким проводили ін'єкції мелатоніну

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 (табл. 7.3).

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 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 виражені 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.

Матеріали цього розділу досліджень висвітлено в роботі: [119].

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Будь-якій біологічній системі, у тому числі такій складній, як нирки, притаманна часова організація [41, 45, 48]. Інтерес до хронобіологічної організації нирок зумовлений актуальністю вивчення функціонування цього органа за умов фізіологічної норми і при патологічних станах [52, 74]. Нирки є своєрідним органом-мішенню різних систем регуляції.

У хребетних - нирки є основний орган гомеостазу. Від їх роботи залежить постійність осмотичного тиску крові, кислотно-лужна та іонна рівновага, зберігається функція фільтрувального апарату. Проблема економії води вирішується розвитком регулювальної факультативної реабсорбції осмотично вільної води, внутрішньониркові механізми реабсорбції натрію дозволяють хребетним зберігати значну їх кількість поза залежністю від діурезу [25, 79, 194].

Широкий спектр участі нирок у численних життєвих процесах в організмі пояснює ще більший інтерес до вивчення механізмів їх діяльності.

Нирці як еферентному органу належить виключна роль у збереженні водно-сольової та кислотно-лужної рівноваги. Особливе місце посідають нирки в обміні білків, жирів, вуглеводів, вітамінів, у регуляції системного кровотоку і кровотворення [37, 61, 101].

Хронобіологічна діяльність ниркових функцій за умов патології включає вивчення ритмів їхньої діяльності як при різних захворюваннях, так і ураженнях нирок, що дозволяє отримати уяву про стан ритмостазу в цілісному організмі [62, 84, 53].

Численні експериментальні дослідження показали, що шишкоподібна залоза – справжній нейроендокринний орган, що бере участь у регуляції функцій наднирників, аденогіпофіза, щитоподібної, прищитоподібних, підшлункової, виличкової залоз [18, 44, 47, 72] і, у свою чергу, за принципом

зворотного зв'язку знаходиться під контролем інших органів і систем організму.

Шишкоподібна залоза активно бере участь у регуляції обмінно-вегетативних і адаптаційно-приспосувальних реакцій організму [92, 115, 190].

Нами визначено, що функції нирок в інтактних тварин підпорядковані чіткій хроноритмічній організації, зокрема, це торкається хроноритмів показників екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок.

Фізіологічну взаємоузгодженість між облігатною та факультативною реабсорбцією іонів натрію віддзеркалювало хроноритмічне співвідношення між процесами проксимального та дистального транспорту цього катіона.

Дослідженнями показано, що в практично здорових людей частота акрофаз і амплітуда біоритмів виділення електролітів нирками не залежать від денного фізичного навантаження, частоти прийому й характеру їжі [55, 147, 153].

Автори [32, 182] вказують, що для здорових осіб характерна відносна постійність параметрів і часових співвідношень біоритмів організму - ритмостаза.

Виявлено вплив на ритм калій- і натрійурезу зміни світла і темряви, тривалості освітлення, при штучному зсуву освітлення хроноритми кальцій-і калійурезу не змінювалися й підлягали 24,7-годинному періоду [99, 109, 135].

Вивчаючи ритм електролітурезу в сліпих і зрячих людей, не відмічено впливу світла на ритмічну діяльність нирок [82].

За результатами хронобіологічних експериментів нами встановлено, що у тварин, які перебували в умовах постійної темряви, змінювалася архітектоніка ритму діурезу і знижувався мезор на тлі стабільної амплітуди ритму сечовиділення. Знижувалося середнє значення швидкості клубочкової фільтрації за досліджуваний період доби, при цьому амплітуда ритму була незмінною. Вірогідно підвищувався рівень концентрації креатиніну в плазмі крові у всі проміжки доби, ритм при цьому набував інверсного характеру.

Порушувалася фазова структура і збільшувалася амплітуда ритму відносної реабсорбції води. Зменшувалася амплітуда ритму екскреції іонів калію, при цьому мезор не змінювався. Гіперфункція шишкоподібної залози викликала вірогідне підвищення концентрації білка в сечі, збільшення мезору і зниження амплітуди ритму протеїнурії. Ритм екскреції іонів натрію мав інверсний характер, а його мезор перевищував контрольні показники. У всі досліджувані проміжки доби середній рівень проксимального та дистального транспорту іонів натрію був вірогідно нижчим за контрольні величини, на тлі стабільної амплітуди та антифазної структури ритмів. Показник рН сечі зміщувався в бік алкалозу. Порушувалася фазова структура ритму екскреції кислот, що титруються, без вірогідних змін амплітуди і мезору. Зареєстровано підвищення мезору екскреції аміаку зі зміщенням фазової структури ритму щодо контрольних величин. Отримані дані дещо суперечать відомостям літератури.

Виявлено вплив професійних умов на біоритми нирок [45] Ф.І. Комаров та співавт. спостерігали зміни біоритмів у осіб, які працюють у нічну зміну. У цих людей, адаптованих до нічної праці, максимальний калій- і натрійурез спостерігається вночі. У цієї категорії людей ритми мелатоніну виявляються зсунутими, з підвищенням секреції його вдень і відсутністю нічної хвилі [43, 44]. Остаточо не з'ясовано, що саме діє на робітників – “зсув ночі”, характер освітлення чи їх фізична активність. Однак у літературі нами було виявлено про збереження нічного високого рівня мелатоніну в активних людей при відсутності інтенсивного освітлення [5, 14, 110].

Відмічено зміни ритму екскреції іонів водню під дією виробничого шуму [43, 44].

Поряд з вивченням хроноритмів екскреції різних речовин у деяких дослідженнях визначено також синхронність ритмів. Добовий ритм екскреції калію, натрію, хлору і титрованих кислот не співпадає [174]. Акрофаза хлорурезу настає на 1-2 год раніше акрофази натрійурезу [206]. Встановлено відмінність амплітуд різних екскретованих електролітів і мікроелементів

[139]. Досліджено частководобовий ритм виділення білка, сечовини, креатиніну, амінокислот, альдостерону, іонів водню, титрованих кислот, електролітів, а також відносної щільності сечі [56, 168]. При цьому не виявлено повного паралелізму ритму екскреції досліджуваних речовин. Це зумовлено тим, що вони пов'язані з різними в часі внутрішньонирковими механізмами діяльності проксимального й дистального відділів нефрону [143, 194].

Джерела літератури свідчать, що при видаленні шишкоподібної залози відбувається підвищення секреції кортикостерону й альдостерону [5, 50, 83, 84]. При цьому розвивається гіпертрофія пучкової і сітчастої зон кори наднирників, збільшується їхня маса, знижується діурез і екскреція натрію, значний калійурез, що патогенетично пов'язаний з активацією наднирників. Прямий вплив шишкоподібної залози полягає в тому, що із шишкоподібної залози виділений гіперкалійемічний фактор [139], що змінює екскрецію калію. Екстракт шишкоподібної залози володіє антинатрійуретичним ефектом [206]. Речовини, які секретуються шишкоподібною залозою, збуджують у нирках α – адренергічні рецептори, пригнічують активність аденілатциклази, що каталізує утворення із АТФ циклічного аденозин-3'-5'-монофосфату, знижуючи його концентрацію.

Нами відмічено виражені зміни структури ритму, підвищення мезору і амплітуди ритму швидкості клубочкової фільтрації у тварин, які перебували за умов гіпофункції шишкоподібної залози, чого не виявляли у тварин, яким моделювали гіперфункцію шишкоподібної залози. Вірогідно підвищувалася концентрація креатиніну в плазмі крові стосовно інтактних тварин, однак креатинінемія була нижчою, ніж при гіперфункції шишкоподібної залози. Порушувався ритм екскреції іонів калію протягом денного періоду доби, мезор при цьому залишався сталим, а амплітуда ритму істотно знижувалася.

Важливу роль відіграє шишкоподібна залоза в калійвидільній функції нирок. Виявлена залежність між змінами концентрації калію в крові й величиною екскреції його нирками [174]. Вважають, що механізм, який

регулює гомеостаз калію, включає гуморальні і нервові ланцюги, що сприяє виведенню надлишку катіона за рахунок зміни транспорту його в нефроні: збільшення фільтрації та секреції й зменшення об'єму реабсорбції.

Зміни екскреції калію і зсув добового ритму калійвидільної функції нирок в епіфізектомованих тварин підтверджує причетність шишкоподібної залози до регуляції гомеостазу калію [135, 139, 174].

Набувала антифазного характеру архітектоніка ритму відносної реабсорбції води щодо контрольних хронограм. Зростав середньодобовий рівень концентрації білка в сечі відносно інтактних тварин за період спостереження, однак він був нижчим, ніж у тварин із гіперфункцією шишкоподібної залози. Інверсного характеру набувала структура ритму екскреції білка, без вірогідних змін мезора й амплітуди порівняно з контролем. Підвищувалася у всі досліджувані проміжки доби екскреція іонів натрію, що супроводжувалося високим кліренсом іонів натрію і зниженням кліренсу безнатрієвої води порівняно з інтактними тваринами. Зміщувалася фазова структура ритму рН сечі в порівнянні з контрольними хронограмами. Архітектоніка ритму екскреції аміаку мала антифазний характер у порівнянні з хронограмами інтактних тварин на тлі сталих мезора та амплітуди ритму.

Отримані нами результати за умов гіпофункції шишкоподібної залози узгоджуються здебільшого з даними джерел літератури.

Значну увагу привертають дослідження механізмів адаптації до екстремальних умов, зокрема до стресу [93, 107, 115]. Актуальним є розгляд тих захисних реакцій організму, що забезпечують збереження гомеостазу та активної протидії цим умовам [92]. Водночас такий напрямок адаптації з підвищенням резистентності організму поєднаний з перенавантаженням фізіологічних систем та їх швидким виснаженням [198, 200].

Нейроендокринний рівень адаптації є одним із найважливіших, забезпечує негайне пристосування всього організму до стресуючих чинників. Взаємодія цього рівня адаптації з іншими ланками призводить до

змін зовнішнього середовища – фотоперіодичною реакцією залишається недостатньо дослідженою.

У людини циркадіанний осцилятор відокремлений морфологічно і знаходиться в ядрах гіпоталамуса, які розташовані над зоровим перехрестом (супрахіазматичні ядра) [8, 176, 212]. Інформацію про ритми, які генеруються супрахіазматичними ядрами, доносить до органів і тканин гормон мелатонін, що здебільшого продукується шишкоподібною залозою, яка складається із пінеалоцитів, що являються модифікованими фоторецепторними клітинами і гліальними клітинами.

Пінеалоцити характеризуються наявністю гранулярних везикул. Інколи виявляють астроцити, інтерстиціальні і пігментні клітини. У людей уже у відносно ранні періоди життя виявляється кальцифікація шишкоподібної залози. Доведено, що вона не має вирішального значення для продукції мелатоніну. У людини шишкоподібна залоза маленька (її маса складає від 40 до 800 мг), але кровопостачання його дуже інтенсивне (по швидкості кровопостачання займає друге місце після нирок), що свідчить про важливість його ролі в організмі [55, 75, 76].

Функція шишкоподібної залози контролюється, головним чином, шляхом вивільнення норадреналіну з термінальних нервів, клітинні тіла яких знаходяться у верхньому шийному вузлі. Це кінцевий сегмент наступного нервового шляху: сітківка, зоровий нерв, ретиногіпоталамічний тракт, супрахіазматичне ядро, паравентрикулярне ядро, верхня частина грудного відділу проміжного стовбура спинного мозку, верхній шийний вузол, нерви шишкоподібної залози [84, 176].

Імпульси супрахіазматичного ядра регулюють циркадіанну діяльність шишкоподібної залози через норадренергічні нейрони верхніх шийних гангліїв, відростки яких досягають пінеалоцитів [212]. Ритм продукції мелатоніну носить циркадіанний характер: починає підвищуватися у вечірній час, досягає максимуму в середині ночі і прогресивно знижується до мінімуму вранці [75, 186]. Діє мелатонін через рецептори, які є на клітинних

мембранах практично всіх органів і тканин [98, 152]. Циркулюючий мелатонін досягає всіх тканин організму, однак найвища його концентрація спостерігається в корі, мозочку, таламусі й гіпоталамусі [41, 76, 184]. Можливо цим пояснюється тісний зв'язок між функціонуванням шишкоподібної залози й ендокринних залоз, а також роль останніх у підтриманні циркадіанних ритмів організму.

У більшості досліджень виявлено механізми діяльності шишкоподібної залози. Значну увагу приділено розгляду пристосувальних реакціях ендокринного гомеостазу в організмі в різних умовах середовища [33, 77, 182].

Останнім часом отримані відомості про участь шишкоподібної залози в процесах адаптації тварин до стресу [89, 113, 211]. Дія холоду на епіфізектомованих тварин пригнічувала діуретичну реакцію нирок, знижувала фільтраційний заряд натрію і збільшувала екскрецію калію. Після водного навантаження, більше ніж у 2 рази, зростала екскреція калію та натрію, збільшувався об'єм виділеної сечі, пригнічувалася реабсорбція води й натрію. Вважають, що виявлені порушення іонорегулювальної функції нирок викликані активацією гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, котра розвивається після холодового впливу і епіфізектомії. Не виключено, що виявлені зміни діяльності нирок відображають процес адаптації до холодового стресу [5, 99, 110].

Відомі експериментальні дослідження, які вказують на існування ендогенних механізмів резистентності до емоційного стресу, дослідження яких відкриває перспективу подальшого пошуку ефективних чинників протидії патогенними ефектам стресу [67].

Встановлено окремі загальні закономірності формування патологічного процесу в нирках, відповідно яким, незалежно від рівня пошкодження нефрону, основним провідним патогенетичним механізмом порушення водно-сольового гомеостазу є гальмування швидкості клубочкової фільтрації, що зумовлено спазмом ниркових судин при активації механізмів

авторегуляції ниркового кровотоку з перевагою активності ренін-ангіотензинової системи над депресорними системами нирок [62, 156].

Сучасна людина, хвора чи здорова, постійно зазнає значних емоційних перевантажень. Добре відомо, що стресові ситуації, особливо на фоні явної чи прихованої судинної недостатності, зумовлюють циркуляторні порушення в міокарді, головному мозку, судинах сітківки, в інших органах. У більшості випадків у їх основі знаходиться процес тромбоутворення. Фактором ризику останнього є довготривалий вимушений фізичний спокій (скелетна витяжка, післяінфарктний та післяінсультний стани, паралізовані люди, хворі в післяопераційному періоді). Більшість дослідників помітили збільшення активності системи фібринолізу та окремих її компонентів після фізичного навантаження. При цьому безпосереднє збільшення активності системи фібринолізу полягало у вивільненні в кровотік активатора плазміногена із судинної стінки та інших тканин. Підвищення фібринолітичної активності крові під впливом психічного процесу (страх) зазначені ще в інших працях [30, 85, 155, 170].

Відмітимо, що відомості стосовно іммобілізаційного стресу в регуляції хроноритмів екскретної, іонорегулювальної та кислотно-регулювальної функцій нирок у літературі відсутні.

Модулюючи одногодинний іммобілізаційний стрес на фоні фізіологічної функції шишкоподібної залози, нами відмічено зниження мезору та збільшення амплітуди ритму сечовиділення. Гальмувалася швидкість клубочкової фільтрації на тлі сталої амплітуди ритму. Середній рівень показника концентрації креатиніну в плазмі крові за період спостереження знижувався, проте амплітуда збільшувалася. Порушувалася фазова структура ритму концентрації білка в сечі зі збільшенням мезору й амплітуди ритму. У перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату мезор екскреції іонів натрію зростав вдвічі, а амплітуда ритму знижувалася. Мезори і амплітуди ритмів абсолютної та відносної реабсорбції іонів натрію знижувалися. Зростали середні значення за досліджувані проміжки доби

натрій/калієвого коефіцієнта та концентраційного індексу іонів натрію. Мезор проксимального транспорту іонів натрію вірогідно знижувався в порівнянні з контролем, а амплітуда була подібною до інтактних тварин. Знижувалася екскреція іонів водню, а амплітуда ритму вірогідно зростала в порівнянні з тваринами в умовах фізіологічної функції шишкоподібної залози. Вірогідно зростав показник кислот, що титруються, проте амплітуда ритму не зазнавала істотних змін. Середньодобове значення екскреції аміаку в перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату зростало щодо інтактних тварин.

Отже, досліджуючи дію іммобілізаційного стресу та хроноритми функцій нирок у щурів можна констатувати, що іммобілізаційний стрес призводить до істотних змін хроноритмічної організації досліджуваних функцій нирок.

Численні дослідження вказують на вплив рухового режиму на екскрецію електролітів. За даними [197], ритм кальційурезу й магнійурезу пов'язаний з руховим режимом, що в 2 рази збільшує «піки» екскреції кальцію. Інші дослідники не виявляли зв'язку добових коливань кальційурезу, креатинінурії з руховою активністю й характером харчування [56, 194].

Шишкоподібна залоза синтезує біологічно активні сполуки, найважливіше значення має її індол - мелатонін. Мелатонін і інші пінеальні індоли синтезуються із триптофану. Процес їх вироблення багатоступінчастий; проміжним продуктом синтезу є серотонін. На кожному етапі в синтезі беруть участь специфічні ферменти. Найбільш важливі із них є ензими, що беруть участь у перетворенні серотоніну - на серотонін-N-ацетилтрансферазу (CNAT), гідроксііндол-O-метилтрансферазу. Ензимом, лімітуючим швидкість утворення мелатоніну і його попередників, є CNAT [75, 183].

Основний шлях метаболізму мелатоніну варіює в межах виду. У людей у печінці відбувається гідроксиляція і кон'югація із сульфатом (і глюкуронідом) з утворенням 6-сульфатоксимелатоніну (6-COM), основного

метаболіту, який виділяється через нирки із сечею. Його добова екскреція вірогідно відображає продукцію мелатоніну [6, 54]. Досліджена дуже тісна кореляція між рівнем мелатоніну в плазмі й сечі. Лишень незначна частина мелатоніну – біля 10 % - екскретується в незміненому стані.

Установлено, що мелатонін володіє широким спектром дії. У людей одні його ефекти виявлені, інші ще не вивчені. Він впливає на обмінні процеси, насамперед, на пігментний обмін, регулює добові і сезонні ритми, спричиняє антигонадотропну дію, можливо – седативну і галюциногенну, володіє антипроліферативними, протективними протипухлинними властивостями. Мелатонін може виявитися корисним терапевтичним агентом при лікуванні гормонально-активних пухлин, деяких дерматологічних захворювань і афективних розладів [1, 54, 69, 90, 178].

За природніх умов епіфіз забезпечує модуляцію активності нігрозтріатних дофамінергічних нейронів за допомогою закладених у смугастому тілі мелатонінових рецепторів. Екзогенний гормон після внутрішньовенного введення досить швидко акумулюється у стріатній тканині [47, 152]. Відповідно до результатів досліджень на щурах із видаленим епіфізом і застосуванням мелатоніну, епіфізарні чинники, не визначаючи цілком діяльності центральних дофамінергічних механізмів, переважно в молодому віці можуть здійснювати їхню налагоджувальну регуляцію залежно від довжини фотоперіоду. Ця регуляція зводиться, мабуть, до зростання частоти коливань у системі адаптивного характеру [5, 46, 109]. Про запуск нігрозстріатних впливів свідчить послаблення вираженості мелатоніном нейролептичної каталепсії, що розглядалася як показник стріатної гіперактивності [82], і пригнічення ним спонтанної ритміки більшості нейронів смугастого тіла [99].

Експериментальні факти вказують на спроможність мелатоніну контролювати роботу не тільки центральних стрес-лімітувальних систем, але і периферичних ендокринних залоз, що виступають як стрес-реалізуючий механізм. Як відомо, обов'язковим елементом будь-якої реакції напруги є

мобілізація гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникової системи, активність якої чітко змінюється відповідно до фази стресу [102, 198, 207]. При уважному вивченні матеріалу літератури, що стосується взаємодії шишкоподібної залози і зазначеної ендокринної осі, можна констатувати своєрідний характер таких відношень. За умов нормальної, стабільної діяльності організму вони ніяк не проявляються, але дають про себе знати, коли функція наднирників різко змінюється, зокрема, у відповіді на стресування тварин [50, 114].

За такої ситуації мелатонін виявляє інгібіторні властивості і лімітує функцію гіпоталамо-адреналового механізму, що запускається стресом. Показником цього є зниження епіфізарним гормоном рівня плазматичного кортикостерону в щурів, особливо чітко при використанні низької (0,1 мг/кг) дози мелатоніну [10, 12]. Цей ефект може реалізовуватися на різних етапах керування продукцією кортикостерону. Зокрема, мелатонін може гальмувати спонтанну ритміку гіпоталамічних нейронів, що збігається з обмеженням продукції кортиколіберину (у зв'язку з пригніченням у проміжному мозку аденілатциклазної активності) і падінням концентрації цАМФ та цГТФ в аденіпофізі. Мелатонін обмежує також спровоковане стресом посилення викиду дофаміну, норадреналіну і пептидів у преоптичній ділянці, серединному підвищенні і задньому гіпоталамусі [18, 84]. Зважаючи на результати досліджень з ін'єкціями гормону і епіфізектомією прямо або опосередковано, що призводить до послаблення роботи не тільки кори, але і мозкового шару наднирників [5, 83]. До того ж видалення епіфіза потенціює викликане резерпіном (своєрідний еквівалент відповіді на хронічний стрес, що призводить до виснаження) зниження рівня катехоламінів у гіпоталамусі [49]. Нарешті, не виключена можливість інгібування мелатоніном стероїдогенезу безпосередньо в корі наднирників [51].

Дані літератури свідчать про антистресовий ефект мелатоніну, який здійснюється декількома шляхами. Їх поділяють на: нейрофізіологічний, хронобіологічний, біохімічний, ендокринний та імунний [11, 68, 157].

Відповідно до результатів останніх спостережень, мелатонін виявився

досить сильним і ефективним інгібітором вільних радикалів. Він реагує з високотоксичними гідроксильними радикалами, захищаючи клітини від окисного ушкодження. Завдяки унікальним фізико-хімічним властивостям, дія мелатоніну та його метаболітів відрізняється від ефекту інших відомих антиоксидантів і має досить високу стабільність [201]. Гормональному гальмуванню пероксидного окиснювання ліпідів сприяє, крім того, активуючий вплив мелатоніну на ферментні системи, що беруть участь в утворенні іншого природного антиоксиданта - глутатіону [210].

Поєднання в мелатоніну імуностимулювальної та антиоксидантної активності є вдалим доповненням до його антистресорних можливостей. У цілому ж вони дуже репрезентативні, що дозволяє ставити питання про можливість їхнього залучення до специфічної дії тих лікарських засобів, що так чи інакше сприяють дестресуванню. Це стосується, у першу чергу, транквілізаторів і антидепресантів.

Так, у ході експериментів досліджено статевий диморфізм у щурів в емоційній стресорній реакції за умов звичайного і зміненого фотоперіоду з оцінкою інтенсивності стресорної реакції за рівнем кортикостерону в наднирникових залозах [27, 40]. Отримані відмінності іноді пояснюють більшою чутливістю самок до збуджувальних впливів зовнішнього середовища [102]. У наведеній роботі зазначається, що адаптивні системи самок надзвичайно реактивні, а самців рефлексорні відносно емоційного стресу та змін фотоперіоду. Зареєстровано, що в самців як при 20-добовому постійному освітленні, так і постійній темряві цієї ж тривалості реакція на стрес з боку наднирників пригнічена і рівень кортикостерону залишається незмінним порівняно з тваринами за звичайного освітлення.

Нами досліджено, що моделювання іммобілізаційного стресу в умовах гіперфункції шишкоподібної залози викликало істотні порушення хроноритмів досліджуваних функцій нирок. Знижувався мезор діурезу щодо інтактних тварин, з одночасним підвищенням амплітуди ритму сечовиділення в порівнянні з тваринами, яких утримували за умов постійної

темряви, та щурами з іммобілізаційним стресом на фоні звичайної довжини фотоперіоду. Порушувалася архітектоніка ритмів швидкості клубочкової фільтрації і відносної реабсорбції води, знижувалися середні значення хроноритмів за досліджуваний період доби. Адитивна дія іммобілізаційного стресу та гіперфункції шишкоподібної залози викликала зниження мезора концентрації іонів калію в сечі, у той час як спостерігали наростаючу калійемію. Зростали креатинінемія і протеїнурія за денний проміжок доби, при цьому амплітуди ритмів були вірогідно зниженими щодо інтактної групи тварин. Мезор екскреції іонів натрію істотно перевищував дані контролю, тварин із гіперфункцією шишкоподібної залози, однак був нижчим, ніж у стресованих тварин на фоні звичайного освітлення, амплітуда ритму підвищувалася. Незважаючи на високий рівень натрійурезу у тварин, які перебували в умовах іммобілізаційного стресу, при постійній темряві концентрація катіона в плазмі крові була вірогідно вищою у всі періоди спостереження на тлі високої амплітуди ритму, чого не відзначали в інших групах порівняння. Мезор і амплітуда ритму проксимальної реабсорбції іонів натрію істотно не відрізнялися від контрольних величин, водночас відмічали вірогідне підвищення середнього значення дистального транспорту іонів натрію впродовж періодів спостереження щодо величин інтактних тварин. При цьому амплітуда не змінювалась, а структура ритму була інвертованою відносно контрольних хронограм. Порушувалася структура ритму рН сечі, рівень показника у всі періоди дослідження був вищим від такого в інтактної групи тварин. Подібну картину реєстрували і при гіперфункції шишкоподібної залози, чого не спостерігали в щурів, яким моделювали іммобілізаційний стрес на фоні фізіологічної функції залози. Сумарний ефект іммобілізаційного стресу та гіперфункції шишкоподібної залози віддзеркалювався на порушенні розташування акро- та батифази ритму екскреції кислот, що титруються на фоні високої амплітуди коливань. Зниження кислотності сечі спричинило збільшення середнього значення

екскреції аміаку за світловий період доби відносно контрольних величин на тлі стабільної амплітуди ритму.

Арушанян Е.Б. та співавт. досліджували участь шишкоподібної залози в стресових реакціях і довели, що екзогенний мелатонін має стрес-протективну дію [7-17].

Найрізноманітніші стресорні чинники (імобілізація, біль та ін.) викликають підвищення епіфізарної секреції у вигляді посилення викиду в кров насамперед мелатоніну. Зростає активність ключових ферментів його синтезу, зокрема N-ацетилтрансферази, збільшується вміст у тканині залози прекурсора гормону N-ацетилсеротоніну. Про мобілізацію шишкоподібної залози при стресі свідчить посилення симпатичних впливів, що є головним регулятором діяльності залози, а також підвищення чутливості β -адренорецепторів специфічних епіфізарних пінеалоцитів [87, 114, 152].

Необхідно зауважити, що існує ряд змінних чинників, що помітно впливають на стресорну мобілізацію шишкоподібної залози. Так, на цьому позначається сила стресора, частота і час його виникнення. З огляду на чіткий добовий ритм секреції мелатоніну (максимум у темну і мінімум у світлу фазу доби), закономірно, що використання, наприклад, плавального теста, що має стресорний вплив, у денні години слабше, у нічні години, навпаки, значно активує секрецію гормону і підвищує рівень ферментів, що беруть участь у даному процесі [22, 170].

Важливе значення має і фаза стресорної реакції, під час якої оцінюється стан епіфіза. Зважаючи на нейрохімічні та морфометричні показники пінеалоцитів, у фазу тривоги відбувається обмеження функції залози, тоді як у фазу резистентності розвивається її гіперактивність. Дані факти дають підставу припустити, що епіфізарні механізми якимось чином активно беруть участь в обмеженні відповіді на стрес [160, 184, 203]. Оскільки епіфіз є джерелом значної кількості біологічно активних сполук, цю властивість можна віднести за рахунок багатьох із них. Проте перше місце варто,

безумовно, надати мелатоніну, підтвердженням чого є результати експериментальних і клінічних ефектів екзогенного гормону [147, 154, 161].

Відомо, що гострий стресорний вплив у світлу фазу доби супроводжується підвищенням рівня мелатоніну в крові [170]. Це забезпечує, корегуючи гальмування гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикальної системи з метою приведення гормонального фону у відповідність до сили стресорної дії і є одним з елементів стрес-лімітуючого механізму, що запускається у відповідь на мобілізацію стрес-реалізуючої системи [104]. На думку ряду авторів у реакції шишкоподібної залози на стрес суттєву роль відіграють катехоламіни, що підсилюють симпатичний вплив на залозу [47], який є чи не єдиним каналом аферентної інформації для неї. Деякі цю роль заперечують, бо зниження синтезу мелатоніну, що спостерігається за умов стресу в нічний час, не запобігається демодуляції наднирникових залоз [84]. Треті припускають, що мелатонін відіграє гальмівну роль у центральній регуляції симпато-адреналової системи [114], інші віддають перевагу периферичним ефектам гормону [210].

Вивчається вплив мелатоніну за уведення його у світлу фазу доби на вміст адреналіну та норадреналіну в крові інтактних щурів у спокої та за дії стресу. Дійшли висновку, що мелатонін, уведений перед початком стресування тварин, не тільки запобігав, але й гальмував її стресовій секреції адреналіну. При багаторазовому уведенні гормону шишкоподібної залози базальний рівень норадреналіну в крові зростає, а стрес на фоні дії мелатоніну відмінно стресове підвищення концентрації адреналіну в крові [16].

Моделювання нами іммобілізаційного стресу в умовах гіпофункції шишкоподібної залози дозволяє дійти наступних висновків. Знижувалися мезори діурезу й швидкості клубочкової фільтрації порівняно як з інтактними тваринами, так і з тваринами з гіпофункцією шишкоподібної залози та порушенням архітектоники ритмів щодо вказаних груп порівняння. Поряд зі зниженням сечовиділення й швидкості клубочкової фільтрації

збільшувався середній рівень креатинінемії за період спостереження в порівнянні з контрольними тваринами, групами з гіпофункцією шишкоподібної залози та тваринами, яким моделювали іммобілізаційний стрес на фоні звичайної довжини фотоперіоду. Зростали амплітуди коливань ритмів швидкості клубочкової фільтрації, відносної реабсорбції води, концентрації креатиніну в плазмі крові тварин стосовно контрольних даних. Іммобілізаційний стрес за умов гіпофункції шишкоподібної залози спричинив істотне зростання мезорів концентрації іонів калію та білка в сечі відносно інших дослідних груп тварин із зміщенням фазових структур ритмів. Білок транспортується в середину клітини шляхом піноцитозу, в апікальній плазматичній мембрані з'являється вп'ячування, утворюється вакуоль з вмістом білка. Ця вакуоль у ділянці комплексу Гольджі може з'єднуватися з лізосоною, яка містить ферменти, що розщеплюють білок. Після деструкції білка у вакуолі продукти розщеплення виділяються через базальну плазматичну мембрану в кров. Значна протеїнурія може бути зумовлена порушенням реабсорбції білка або збільшенням його фільтрації, що перевищує здатність каналців до його реабсорбції [61]. Підвищувалася амплітуда коливань, змінювалася архітектоніка, істотно зростав мезор ексекреції іонів натрію порівняно як із контрольними даними, так і з показниками тварин, яким моделювали гіпофункцію шишкоподібної залози на фоні іммобілізаційного стресу. Впродовж періоду спостереження знижувалася фільтраційна фракція і реабсорбція іонів натрію, що супроводжувалася стабільними показниками концентрації вказаного катіона в плазмі крові. Адитивна дія іммобілізаційного стресу та гіпофункції шишкоподібної залози призводила до зниження мезорів проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію за підвищеної амплітуди ритмів і зміни положення акро- і батифаз. Знижувався рівень рН сечі, із зростанням амплітуди ритму впродовж денного періоду доби. Це викликано зростання рівня ексекреції кислот, що титруються з порушенням архітектоніки ритму. Підвищувалося середнє значення ексекреції аміаку за світловий проміжок

доби як щодо величин контрольної групи, так і тварин із гіпофункцією шишкоподібної залози, однак було зниженим стосовно щурів, які перебували в стресових умовах на фоні фізіологічної функції шишкоподібної залози.

Як встановлено, під впливом мелатоніну падає схвильованість і посилюється орієнтована поведінка у «відкритому полі», описано також обмеження агресивності і рухового компонента реакції на переляк, послаблення відповіді на плавальний стрес [27, 117]. Для моделювання емоційних розладів, що супроводжують стрес, інколи використовують поведінкові зміни, які виникають після локального ушкодження амигдалярного комплексу.

Вивчали вплив стресорного навантаження і екзогенного мелатоніну в різних дозах на інтенсивність ПОЛ в емоціогенних структурах головного мозку і печінки щурів з різною активністю у відкритому полі. Стресорне навантаження не призводить до зміни рівня малонового диальдигіду (МДА) в гіпоталамусі, сенсомоторній корі і печінці активних і пасивних щурів, що отримували фізіологічний розчин. Дія мелатоніну на вміст МДА залежала від дози речовини. Екзогенний мелатонін у дозі 0,5 і 2 мг/кг збільшував, а в дозі 1 мг/кг знижував вміст МДА у структурах мозку активних і пасивних щурів. У пасивних тварин мелатонін у різних дозах знижував вміст МДА в печінці. Механізми дії мелатоніну полягають, в основному, у зміні інтенсивності ПОЛ у центральних і периферичних тканинах організму [67].

Досліджували вплив зміщення добових ритмів освітлення (десинхронозу) на формування ерозивно-виразкового ураження слизової оболонки шлунка в білих щурів-самців із різною поведінковою активністю в тесті “відкрите поле”. Тваринам, які утримувалися в умовах природного або зміщеного світлового режиму, вводили внутрішньоочеревинно фізіологічний розчин (1 мл) або мелатонін (1 мг/кг або 2 мг/кг). Десинхроноз викликав формування виразок шлунка в активних щурів, які не отримували ін’єкцій або отримували фізіологічний розчин. Виразкового утворення не відмічали в пасивних тварин у тесті “відкрите поле” при зміщенні світлового режиму.

Уведення мелатоніну пасивним тваринам, що утримувалися в умовах природного освітлення, призводило до виразкового ураження шлунка. В активних у “відкритому полі” тварин, під дією дисинхронозу й мелатоніну, виразок шлунка не виявляли. Тому мелатонін для корекції змін, викликаних зміщенням ритму світло/темрява, слід використовувати з урахуванням індивідуальних поведінкових характеристик [147, 154, 161].

Відповідно до даних інших спостережень, при уведенні низької дози мелатоніну (1,0 мг/кг) у щурів відзначається чітке обмеження поведінкових порушень, зумовлених руйнуванням центрального ядра амігдали [150]. Подібну нормалізацію поведінки дає діазепам [13]. В умовах конфліктної ситуації у вечірні, але не ранкові години, гормон послаблює стресування тварин у вигляді підвищення кількості підходів до напувалки та вживаної води. Дана дія за своєю виразністю відповідає дії бензодіазепінового транквілізатора [9, 10].

Як потенційний регулятор емоційного стану і слабкого гіпогенного засобу ефекти мелатоніну вивчають на людях. При дуже значній широті терапевтичної дії гормону навіть низькі дози його (1 або 5 мг на добу) спроможні давати легкий седативний ефект. Здорові добровольці в подвійному сліпому експерименті констатують зниження почуття тривоги, а при назначенні у вечірні години явне полегшення м'язової релаксації зі швидким настанням якісного нічного сну без порушення фазової структури, результатом якого були амнестичні розлади, властиві бензодіазепінам. Цікаво, що ранкові вживання мелатоніну, навпаки, провокують деяке пожвавлення моторики, і такого роду циркадіанні коливання ефективності гормону частково збігаються з результатами, що отримані при дослідженнях на тваринах [5, 54, 59].

Таким чином, проведені нами дослідження з уведенням мелатоніну в дозі 1,0 мг/кг маси тіла, тварини за 1 год до іммобілізаційного стресу, під час стресу та 1 год після іммобілізаційного стресу, 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 катіонів калію і натрію, дистальна реабсорбція та концентрація іонів натрію в сечі були менш вираженими стосовно контрольної групи тварин, ніж при уведенні гормону під час чи через 1 год після іммобілізаційного стресу.

Як відзначалося раніше [60], мелатонін має досить чіткі синхронізуючі властивості. Відповідно до результатів, отриманих у дослідженнях на тваринах із попередньо викликаним десинхронозом, регулярні ін'єкції мелатоніну у визначену годину доби відновлюють втрачену періодичність коливальних процесів [44]. У людей під впливом гормону швидше ліквідовуються ознаки широтного десинхронозу, слабкіші прояви порушення діяльності центральної нервової системи і внутрішніх органів, що виникають при змінній роботі [89]. Основою перерахованих ефектів може бути нормалізація відношень епіфіза з головним водієм добового періодизму - супрахіазматичними ядрами гіпоталамуса. На мембранах їхніх нейронів виявлена висока щільність специфічних мелатонінових рецепторів, за допомогою яких забезпечується стримування мелатоніном "ходу" надмірно поспішаючого (за умов десинхронозу) біологічного годинника [98, 175].

Поряд із такими хронобіологічними механізмами захист від стресу може забезпечувати вплив гормону на функцію основних стрес-лімітуючих механізмів мозку [87, 198], до числа яких, у першу чергу, відносять ГАМК- і дофамінергічні структури. Запуск саме ГАМК-процесів у підкіркових лімбічних утвореннях та неокортексі відповідальний за обмеження відчуття тривоги, підвищеної емоційної реактивності, що незмінно супроводжують хронічний стрес, тоді як слабкість цих процесів сприяє їхньому розвитку. Видалення епіфіза в тому або іншому ступені негативно позначається на обміні церебральної ГАМК. Це знаходить відображення у зниженні концентрації медіатора, неоднаково вираженому в різних ядрах мозку. Подібні зсуви відбуваються за дефіциту мелатоніну, природну роль якого

зводять до підвищення обороту медіатора. Важливо також, що циркадіанні коливання рівня ГАМК у корі можуть мати епіфізарне походження [198].

Якщо гормон і має зазначену властивість, то цим не вичерпуються можливості його втручання в ГАМК передачу. У наномолярних концентраціях він потенціює гальмівний вплив ГАМК на ритміку деяких церебральних нейронів, мабуть, внаслідок посилення зв'язування ГАМК із рецепторами клітинних мембран [164]. За сучасними уявленнями, через мелатонінові рецептори, широко представлених у багатьох і насамперед лімбічних структурах, гормон спроможний модулювати функцію ГАМК - бензодіазепінового рецепторного комплексу. При цьому мелатонін не тільки прямо збільшує проникність мембрани для іонів хлору, але потрапляючи всередину клітини, трансформуючись у цитозолі в метоксикінуренамін, додатково підвищує кількість розкритих хлорних каналів [168, 197].

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.

При водному навантаженні, коли дистальна реабсорбція води ближче до нуля, рівноцінність концентрацій калію в сечі і плазмі означає відсутність секреції і реабсорбції в дистальному сегменті. Якщо концентрація калію в сечі нижча, ніж у плазмі, то домінує реабсорбція, а якщо вища – секреція, оскільки, у початкових відділах дистального сегмента надходить рідина, яка містить калій у тій же концентрації, що і плазма крові, а об'єм цієї рідини не змінюється при її рухові по дистальному каналю і збірним трубочкам [76, 174].

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

Обґрунтованою є актуальність подальших досліджень стосовно з'ясування особливостей хроноритмічних перебудов функцій нирок за умов дії стресових чинників різної етіології. Перспективним є вивчення взаємин шишкоподібної залози з різними органами, у тому числі нирками.

Потрібне подальше ретельне дослідження екзогенного мелатоніну і для виявлення перспективності його використання з метою прискорення адаптації до часових умов у людей, які працюють позмінно, при тривалих перельотах на захід і схід - у льотчиків, вахтовиків, артистів, спортсменів і ін., що може мати важливе соціально-економічне значення.

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 десинхроноз 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, зміщенням 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. Імобілізаційний стрес в умовах гіперфункції шишкоподібної залози спричиняв істотні порушення хроноритмів функцій нирок, що досліджувалися, а саме: зниження мезору діурезу; порушення архітекtonіки 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 імобілізаційного 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 імобілізаційного 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 імобілізаційним 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 іммобілізаційного стресу. Уведення запобігає істотним змінам показників основних ренальних функцій, викликаних іммобілізаційним стресом.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Анисимов В.Н., Заварзина Н.Ю., Забежинский М.А., и др. Влияние мелатонина на показатели биологического возраста, продолжительность жизни и развитие спонтанных опухолей у мышей // Вопр. онкологии. – 2000. – Т. 46, №3. – С. 311-319.
2. Анисимов В.Н., Кветной И.М., Комаров Ф.И., и др. Мелатонин в физиологии и патологии желудочно-кишечного тракта. – М.: Советский спорт, 2000. – 184 с.
3. Анищенко Т.Г., Игошева Н.Б., Шорина Л.Н. и др. Половые особенности кардиоваскулярной стресс-реактивности и их механизмы // Докл. РАЕН. – 2000. – №2. – С. 23-29.
4. Анохіна С.І., Бондаренко Ю.І., Пішак В.П. Вплив мелатоніну на кислотовидільну функцію нирок // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, №1. – С. 141-142.
5. Арав В., Бутов А., Журавлев В. и др. Влияние эпифизэктомии и введения мелатонина на суточную динамику митотического эпителия крипт тощей кишки белых крыс // Вест. новых мед. технологий. – 2002. – Т. 9, №2. – С. 23-24.
6. Арав В.И., Денисова О.Ф., Пашков А.Н. и др. Влияние эпифиза на суточный ритм антирадикальной активности кейлон-антикейлонной системы печени // Тез. докл. V конгр. Межд. ассоц. морфол. – Москва, 2000. – С. 13.
7. Арушанян Э. Б., Бейер Э.В. Гиппокампально-эпифизарный функциональный блок в организации ответа на стресс // Новое в изучении пластичности мозга : Матер. конф. – Москва, 2000. – С. 5.
8. Арушанян Э.Б, Бейер Э.В. Супрахиазматические ядра гипоталамуса и организация суточного периодизма // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М.: Триада-Х, 2000. – С. 65-81.
9. Арушанян Э.Б. Некоторые аспекты хронофармакологии

- сердечнососудистых средств // Эксперим. и клин. фармакол. – 2000. – №6. – С. 67-75.
10. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга // Успехи физиол. наук. – 1996. – Т. 27, №3. – С. 31-50.
 11. Арушанян Э.Б. Эпифизарный гормон мелатонин как потенциальное лекарственное средство // Фундам. исслед. как основа создания лекарств. средств: Сб. тез. I съезда рос. науч. общества фармакологов. – Москва, 1995. – С. 23.
 12. Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г. Эпифизарный мелатонин как антистрессорный агент // Эксперим. и клин. фармакол. – 1997. – Т. 60, №6. – С. 71-77.
 13. Арушанян Э.Б., Батулин В.А. Депрессия, антидепрессанты и биологические часы // Неврол. и психиатрия. – 1995. – Т. 95, №3. – С. 85-89.
 14. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Влияние разрушения гиппокампа и удаления эпифиза на суточную динамику подвижности стрессированных крыс // Высш. нервная деятельность ж. им. И.П. Павлова. – 1998. – Т. 32, №6. – С. 1065-1072.
 15. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Место гиппокампа в биоритмологической организации поведения // Успехи физиол. наук. – 2001. – Т. 32, №1. – С. 57-83.
 16. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В., Локтев Н.А. Гистохимические и морфометрические доказательства участия нейронов дорсального гиппокампа в антистрессорном действии мелатонина // Эксперим. и клин. Фармакол. – 2001. – Т. 64, №6. – С. 10-12.
 17. Арушанян Э.Б., Ованесов Х.Б., Попова А.Г. Влияние ослепления крыс на динамику короткопериодных ритмических процессов при удалении эпифиза // Физиол. ж. им. Сеченова. – 1996. – Т. 82, №4. – С. 75-80.
 18. Бабичев В.Н. Анатомия и физиология гипофиза и гипоталамуса // Клин. Эндокринолог.: Руководство. – СПб, 2002. – С. 17-25.

19. Бадыштов Б.А., Колотилинская Н.В., Махнычева А.Л. и др. Специфические характеристики здоровых добровольцев с различной реакцией на эмоциональный стресс // Физиол. человека. – 2002. – Т. 28, №2. – С. 55-62.
20. Бажанова Е., Жуков Д., Порта С. и др. Влияние избегаемого и неизбегаемого стресса на уровни катехоламинов в надпочечниках и кортикостерона в плазме крови у молодых и старых крыс // Эволюция, биохимия и физиология. – 2002. – Т. 38, №2. – С. 181-184.
21. Балашов В.П., Кругляков П.П., Шувалова Е.Н. Анализ фармакотоксикологического действия этацизина и димефосфана при хроническом стрессе // Усп. соврем. естествознания. – 2002. – №3. – С. 36-41.
22. Барышева С.В., Брюхин Г.В., Федосов А.А. Влияние иммобилизационного стресса на морфофункциональное состояние тимуса животных с хроническим экспериментальным поражением печени различной этиологии // Матер. IV Уральской научно-практ. конф. “Акт. пробл. мед. науки, технологий и профессионального образования”. – Вып. 4. – Челябинск, 2002. – С. 56-58.
23. Бейер Э., Эльбекьян К., Арушанян В. и др. Сдвиги в содержании мелатонина плазмы и измерения циркадианной локомоции при разрушении дорзального гиппокампа у интактных и стрессированных крыс // Ж. высш. нерв. деят-сти им. И.П. Павлова. – 2001. – Т. 51, №5. – С. 631-635.
24. Березина Т.П., Овсянников В.И. Изменения сократительной активности гастродуоденальной и илеоцекальной зон при стрессе у кроликов // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2001. – Т. 132, №8. – С. 138-141.
25. Вандер А. Физиология почек: Пер. с англ. – СПб.: Питер, 2000. – 256 с.
26. Воробьев С.А., Светлова С.Ю., Субботина Т.И. Математический подход к оценке индивидуальных биоритмов человека в условиях десинхроноза // Вест. нов. мед. технол. – 2000. – №2. – С. 55-58.
27. Гветадзе Л.Г., Кавтарадзе Г.В., Квачадзе Т.К. Особенности

- возникновения и течения язвенной болезни на фоне эмоционального стресса // *Georgian Medical News*. – 2002. – Т. 86, № 5. – С. 62-65.
28. Григорьев А.И., Ларина И.М. Водно-солевой обмен и функции почек у человека при длительной гипокинезии // *Нефрология*. – 2001. – Т. 5, №3. – С. 7-19.
29. Гуревич К.Г. Индивидуальные особенности реакции катехоламинергической системы на стресс // *Нейрохимия*. – 2002. – Т. 19, №2. – С. 93-97.
30. Дев'яткіна Т.О., Важнича О.М. Сучасні підходи до фармакологічної корекції стрессу // *Ліки*. – 2000. – Т. 1-2, – С. 44-50.
31. Жилина О.А. Секреторная реакция желудка на эмоциональный стресс у лиц с различными психологическими характеристиками личности: Автореф. дис... канд. биол. наук / Тюмен. гос. ун-т, – Тюмень, 2002. – 24 с.
32. Заморський І.І. Фотоперіодичний компонент механізмів адаптації до гострої гіпоксії: Автореф. дис... д-ра мед. наук: 14.03.04 / Бук. держ. мед. академія. – К., 2000. – 35 с.
33. Заморський І.І., Пішак В.П., Ходоровський Г.І. Влияние мелатонина на уровень кортикостерона и пролактина в плазме крови крыс при разной длине фотопериода и острой гипоксии // *Эндокринология*. – 2000. – Т. 5, №1. – С. 22-28.
34. Зарецкий Д.В., Кленикова Е.И., Ливанова Л.М., и др. Активность моноаминергических систем гипоталамуса крыс при остром стрессе после хронического стрессирования // *Ж. высш. нерв. деят-сти им. И.П. Павлова*. – 1999. – Т. 3, №2. – С. 313-320.
35. Заславская Р.М., Комаров Ф.И., Макарова Л.А. и др. Время-зависимые эффекты антигипертензивных препаратов и хронокорректирующее действие мелатонина у больных артериальной гипертензией // *Вестн. РАМН*. – 2000. – №8. – С. 36-41.
36. Захарчук О.І. Геронтологічні аспекти впливу шишкоподібного тіла на

- хроноритми імуноструктурного гомеостазу // Матер. наук.-практ. конф. "Сучасні аспекти хронобіології і хрономедицини" // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, №3-4. – С. 158-163.
37. Иванова Л.Н. Аквапорины почек: структура, функция, регуляция // Нефрология. – 2001. – Т. 5, №3. – С. 61-64.
38. Кандрор В.И. Заболевания шишковидной железы // Клини. эндокринология: Руководство. – СПб, 2002. – С. 339-405.
39. Караченцева О.В., Ярцев В.Н., Дворецкий Д.П., и др. Влияние мелатонина на нейрогенную вазореактивность: условия формирования и модуляции сосудистых ответов // Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова. – 2003. – Т. 89, №3. – С. 356-367.
40. Каштанов С., Мезенцева Л., Звягинцева М. и др. Влияние эмоционального стресса на вариабельность сердечного ритма у крыс // Рос. физиол. ж. им. И.М. Сеченова. – 2001. – Т. 87, №12. – С. 1626-1633.
41. Кветной И.М., Райхлин Н.Т., Южаков В.В. и др. Экстрапинеальный мелатонин: место и роль в нейроэндокринной регуляции гомеостаза // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – Т. 127, №4. – С. 365-372.
42. Коваленко Р.И., Зимина О.А., Чернышева М.П. и др. Влияние интраназальных введений пептидов эпифиза на агрессивное оборонительное поведение односторонне адреналэктомированных крыс // Докл. РАН. – 2000. – Т. 4. – С. 554-558.
43. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Триада-Х, 2000. – 488 с.
44. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., Малиновская Н.К. К проблеме управления биоритмами организма // Клини. мед. – 1996. – №8. – С. 4-6.
45. Комаров Ф.И., Яковлев В.А., Шустов С.Б. Суточный ритм ренин-ангиотензин-альдостероновой системы в норме и при патологии // Клини. мед. – 1990. – №8. – С. 41-45.
46. Кондратенко Е.И., Васильева М.П. Циркадианные особенности перекисного гемолиза эритроцитов самок крыс в различных условиях

- освещенности // Естественные науки. – 2002. – №4. – С. 68-72.
47. Кононенко В, Калініченко О., Мишуніна Т. та ін. Нейрохімічні особливості розвитку стрес-реакції у щурів за умов зміни функціонального стану гіпоталамо-гіпофізарно-адренкортикоїдальної системи // Ж. Акад. мед. наук України. – 2002. – Т. 8, №1. – С. 164-170.
48. Кримкевич Е.И., Мельман Н.Я., Пыриг Л.А. Хронобиологические исследования в урологии и нефрологии // Врач. дело. – 1987. – №3. – С. 80-84.
49. Крыллов О.И., Хасина Э.И. Хронический стресс: пятифазовая модель вместо трехфазовой // Вестн. ДВО РАН. – 2001. – №1. – С. 29-38.
50. Кургалюк Н., Мишуніна Т., Серебровська Т. та ін. Вплив L-аргініну і блокатора синтази оксиду азоту Nw-нітро-b-аргініну на вміст катехоламінів у крові щурів за умов стресу // Ендокринологія. – 2002. – Т. 7, №1. – С. 73-76.
51. Левчук Т.Н., Батурич В.А., Шетинин Е.В. и др. Роль стриатных механизмов в регуляции функциональной активности коры надпочечников в условиях стресса // Матер. VIII Междунар. симп. "Экол.-физиол. пробл. адапт.". – Москва, 1998. – С. 230.
52. Лемко О.І., Сливканич М.М., Лемко І.І. та ін. Роль циркадіанних ритмів в адаптаційних реакціях організму та розвитку патології // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту, Серія "Медицина". – 2002. – Вип.17. – С. 91-97.
53. Локтионова И.В. Особенности поведенческого статуса и состояние стресс-лимитирующих систем у крыс при длительной гипокинезии : Автореф. дис... канд. мед. наук. / Челябин. гос. мед. академия. 2000. – 24 с.
54. Максимович А.А. Структура и функции пинеальной железы позвоночных // Эволюция биохим. и физиол. – 2002. – Т. 38, №1. – С. 3-13.
55. Малиновская Н.К. Мелатонин: вчера, сегодня, завтра // Клин. мед. – 2002. – №6. – С. 71-73.

56. Меерзон А.К. Способ определения концентрации креатинина в плазме крови // Лаб. дело. – 1974. – №3. – С. 21-24.
57. Мещишен І.Ф., Пішак В.П., Заморський І.І. Мелатонін: обмін та механізм дії // Бук. мед. вісник. – 2001. – Т. 5, №2. – С. 3-15.
58. Михеева А.И., Богодарова И.А. Сульфасалициловый метод определения белка в моче // Лаб. дело. – 1969. – №5. – С. 17-18.
59. Моруков Б.В., Носков В.Б., Ларина И.М. и др. Водно-солевой обмен и функция почек в космических полетах и наземных модельных экспериментах // Рос. физиол. ж. – 2003. – Т. 89, №2. – С. 146-153.
60. Муравьева Г.И. Хронобиологические аспекты в медицинской практике // Мед. сестра. – 2000. – №3. – С. 30-32.
61. Наточин Ю.В. Выделение. Физиология почки // Физиол. человека. – 1997. – Т. 2, №2. – С. 141-181.
62. Никула Т.Д. Проект “Класифікація гломерулонефриту та хронічної ниркової недостатності” // Акт. пробл. нефрол. – К.: Здоров’я, 2002. – С. 7-19.
63. Оськина И.П., Плюснина И.З., Сысолетина Л.Ю. Влияние отбора по поведению на гипофизарно-надпочечниковую функцию серых крыс *Rattus norvegicus* в постнатальном онтогенезе // Ж. эвол. биохим. и физиол. – 2000. – Т. 36, №2. – С. 120-126.
64. Павлов А.С. Физиологические механизмы гомеостатического обеспечения человека при стрессе // Физиол. человека. – 2001. – Т. 27, №1. – С. 65-73.
65. Патин Е.Л., Вайдо А.И., Кустова А.И. и др. Однонитевые разрывы ДНК в отдельных клетках мозга различных линий крыс в норме и при стрессорном воздействии // Цитология. – 2001. – Т. 43, №3, – С. 269-273.
66. Пашковська Н.В., Кривич Л.С. Хронодіагностика і хронокорекція порушень функцій щитоподібної залози // Ендокринологія. – 1999. – Т. 4, №2. – С. 268-269.
67. Перцев С.С., Сосновский А.С., Пирогова Г.В. Мелатонин и

- язвообразование в желудке крыс при остром эмоциональном стрессе // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1998. – Т. 125, №1. – С. 12-14.
68. Пиотровская В.Р. Использование мелатонина для лечения психических нарушений // Психол. и психиатр. пробл. клин. мед. –СПб., 2000. – С. 72-73.
69. Писарук А.В. Регуляторные ритмы гемодинамики: возрастные изменения // Пробл. старения и долголетия. – 2002. – Т. 11, №11. – С. 3-11.
70. Писарук А.В. Шатило В.Б., Асанов Э.О. Влияние мелатонина на суточные ритмы температуры тела, гемодинамики и вариабельность сердечного ритма у пожилых людей // Пробл. старения и долголетия. – 2003. – Т. 12, №1. – С. 35-44.
71. Пишак В.П. Шишковидное тело – гомеостатическое звено циркадианных ритмов функции почек у позвоночных // Матер. наук.-практ. конф. "Актуальні питання використання лабораторних тварин у медикобіологічних дослідженнях". – Чернівці, 1992. – Т. 1. – С. 109-110.
72. Пишак В.П., Кривич Н.В. Биологические ритмы экскреторной функции почек у больных гипотиреозом // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1998. – Т. 125, №6. – С. 684-687.
73. Пількевич Л.І., Кононенко В.Л. Вплив стресу на активність 5'-нуклеотидази та аденозіндезамінази в мозку і надниркових залозах щурів за умов пригнічення функції гіпоталамо-гілофізарно-надниркової системи // Ж. Акад. мед. наук України. – 2001. – Т. 7, №2. – С. 352-358.
74. Пішак В., Бойчук Т., Тимочко Б. Кібернетичне моделювання хроноритмів // Бук. мед. вісник. – 2000. – Т. 4, №4. – С. 3-9.
75. Пішак В.П. Клінічна анатомія шишкоподібного тіла. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 160 с.
76. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. – Чернівці: Медакадемія, 2003. – 152 с.
77. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло у нижчих хребетних. – Чернівці:

Медакадемія, 2002. – 126 с.

78. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло: місце і роль у хроноритмологічній організації фізіологічних функцій // Матер. наук.-практ. конф. "Сучасні аспекти хронобіології і хрономедицини". – Чернівці, 2002 // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, №3-4. – С. 4-6.
79. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиційний синдром. – Чернівці: Медакадемія, 2002. – 221 с.
80. Пішак В.П., Дьякова Т.Є., Волошеневич М.І. та ін. Вплив ЛЯМП на морфофункціональний стан нирок залежно від біологічних ритмів // Фізіол. ж. – 1998. – Т. 44, №3. – С. 52.
81. Пішак В.П., Захарчук О.І., Пішак О.В. Шишкоподібне тіло і хроноритми імунної системи. – Чернівці: Прут, 1997. – 270 с.
82. Пішак В.П., Кокощук Г.І. Ренальні ефекти мелатоніну в інтактних і епіфізектомованих щурів // Фізіол. ж. – 1995. – Т. 41, №5-6. – С. 23-25.
83. Подвигина Т.Т. Закономерности реагирования гипоталамо-адреноренальной системы на повторные стрессорные раздражители // Усп. физиол. наук. – 1998, – Т. 5, №1. – С. 11-23.
84. Подвигина Т.Т. Богданова Т.С., Филаретов А.А. Значение надпочечников в изменении свойств гипоталамо-гипоталамо-адреноренальной системы после стресса // Физиол. ж. им. И.М. Сеченова. – 1992. – Т. 78, №12. – С. 149-154.
85. Поздеев Н.В. О роли мелатонина и дофамина в регуляции циркадианных ритмов в сетчатке глаза крысы: Автореф. дис... канд. биол. наук / – СПб: Рос. акад. наук, Ин-т эволюц. физиол. и биохим. им. И.М. Сеченова, 1999. – 24 с.
86. Пшенникова М.Г. Феномен стресса и его роль в патологии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2001. – №3. – С. 28-32.
87. Пшенникова М.Г. Феномен стресса. Эмоциональный стресс и его роль в патологии. Продолжение // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2001. – №2. – С. 26-30.

88. Романов Ю.А. От хронобиологии к хронотопобиологии // Вест. РАМН. – 2000. – №8. – С. 8-11.
89. Романов Ю.А. Хронотопобиология как одно из важнейших направлений современной теоретической биологии // Хронобиология и хрономедицина / Под ред. Ф.И. Комарова, С.И. Рапопорта. – М.: Триада-Х, 2000. – С. 9-25.
90. Рябченко Н.И., Иванник Б.П., Коноплянников А.Г. и др. Роль антиоксидантной защиты в реализации радиопротекторных и антистрессовых свойств модификаторов продукции оксида азота и адаптирующих воздействий // 6-я Межд. конф. "Биоантиоксидант". / Тезисы докладов. – М., 2002. – С. 504-505.
91. Свидерская Н.Е., Середенин С.Б., Королькова Т.А. и др. Особенности стресс-реакции у крыс с генетически детерминированной эмоциональностью (по показателям ЭЭГ) // Ж. высш. нерв. деят-сти им. И.П. Павлова. – 2001. – Т. 5, №5. – С. 617-625.
92. Селье Г. Очерки об адаптационном синдроме. – М.: Медгиз, 1960. – 254 с.
93. Селье Г. Стресс без дистресса. – М.: Прогресс, 1979. – 123 с.
94. Семичева Т.В., Гарибашвили А.Ю. Эпифиз: современные данные о физиологии и патологии // Пробл. эндокринол. – 2000. – Т. 46, №4. – С. 38-44.
95. Сергутина А.В. Пластичность мозга животных, различных по отношению к стрессу // Новое в изучение пластичности мозга: Матер. конф. – Москва, 2000. – С. 82.
96. Серебров Н.А., Маличенко С.Б., Лазебник Л.Б. Клиническая эффективность мелатонина при нарушении сна у пожилых // Сборник тез. – М., 1999. – С. 202-204.
97. Смирнов А.В. Морфологические изменения в миокарде растущих крыс под влиянием снижения двигательной активности // IV Межвуз. конф. студ. и мол. ученых Волгограда и Волгоградской обл. – Волгоград, 1999.

- С. 248-249.
98. Смирнов А.Н. Ядерные рецепторы мелатонина // Биохимия. – 2001. – Т. 66, Вып.1. – С. 28-36.
99. Стеновая ЕА. Влияние эпифизэктомии на циркадианный ритм концентрации общего кальция в плазме крови и ритмостаз у крыс: Автореф. дис... канд. биол. наук / Ставроп. гос. ун-т, 2001. – 17 с.
100. Суринов Б.П., Карпова Н.А., Исаева В.Г., и др. Постстрессорные состояния и коммуникативные нарушения иммунитета и крови // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2000. – №4. – С. 9-11.
101. Талалаев С.В. Морфологія адаптивних реакцій у нирках ссавців // Тези докл.V конгр. Міжн. асоціації морфологів. – Москва, 2000. – Т. 17, №3. – С. 119.
102. Ткачук С.С. Нейроендокринні та біохімічні механізми порушень стрес-лімітуючої та стрес-реалізуючої систем мозку у щурів з синдромом пренатального стресу: Автореф. дис... докт. мед. наук: 14.03.04 / Бук. держ. мед. академія. – К., 2000. – 35 с.
103. Ткачук С.С. Нейроендокринні та біохімічні механізми порушень стрес-лімітуючої та стрес-реалізуючої систем мозку у щурів з синдромом пренатального стресу // К.: І-т. фізіол. ім. О.О.Богомольця, 2000. – 44 с.
104. Ткачук С.С., Пішак В.П., Мислицький В.Ф. Механізми ГАМК-ергічної регуляції рівнів β -ендорфіну в структурах гіпоталамуса пренатально стресованих самців щурів // Физиол. ж. – 2000. – Т. 2, №3. – С. 109-115.
105. Труфакин В.А., Шурлыгина А.В., Дергачева Т.И. и др. Хронобиология иммунной системы // Вест. РАМН. – 1999. – №4. – С. 40-43.
106. Хва К.Р., Ольшевский Е.Г., Маркина Л.Г. и др. Влияние мелатонина на заживление ран и некоторые биохимические характеристики грануляционно-фиброзной ткани крыс // Вопр. мед. химии. – 2000. – №1. – С. 52-61.
107. Хлебородова Т.М. Как клетки защищаются от стресса? // Генетика. –

2002. – Т. 38, №4. – С. 437-452.

108. Ховряков А.В. Морфофункциональные изменения некоторых отделов головного мозга при экспериментальном неврозе, обусловленном хроническим стрессом : Автореф. дис... канд. мед. наук / Мордов. гос. ун-т, Саранск, 2002. – 23 с.
109. Черкасова О.П., Федоров В.И. Одновременное исследование содержания кортикостерона и 11-дегидрокортикостерона в надпочечниках и плазме крови при остром стрессе // Пробл. эндокринологии. – 2001. – Т. 47, №1. – С. 37-39.
110. Черновська Н.В. Вікові особливості сезонних ритмів іонівидільної функції нирок у щурів зі збереженою та видаленою шишкоподібною залозою // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, №3-4. – С. 200-202.
111. Черновська Н.В., Кокощук І.Г., Волошенюк М.І. Вплив шишкоподібного тіла на адаптивні реакції нирок за умов регульованого світлового режиму // Фізіол. ж. – 1998. – Т. 44, №4. – С. 125.
112. Шабалин В.Н., Шатохина С.Н. Фундаментальные основы биологических ритмов // Вестн. РАМН. – 2000. – №8. – С. 4-7.
113. Шаляпина В.Г., Ордян Н.Э. Рецепторы кортикостероидов в мозгу как сигнальные системы стресса и адаптации // Усп. физиол. наук. – 2000. – Т. 31, №4. – С. 86-101.
114. Шаляпина В.Г., Бедров Я.А., Ордян Н.Э., и др. Характеристика основных параметров гормональной функции коры надпочечников и ее модификация в онтогенезе крыс // Ж. эволюц. биохим. и физиол. – 2001. – Т. 2, №5, – С. 131-135.
115. Шаляпина В.Г., Зайченко И.Н., Ордян Н.Э., и др. Изменение нейроэндокринной регуляции приспособительного поведения крыс после стресса в позднем пренатальном онтогенезе // Рос. физиол. ж. – 2001. – Т. 87, №9. – С. 1193-1201.
116. Шумко Н.М. Вплив іммобілізаційного стресу на екскреторну функцію нирок на тлі гіперфункції шишкоподібною залози // Матер. III Міжнар.

- наук.-практ. конф. “Динаміка наукових досліджень, 2004”.
Дніпропетровськ, 21-30 червня 2004 р. – Т. 59, мед. – С. 17-18
117. Шумко Н.М. Вплив іммобілізаційного стресу на кислотовидільну функцію нирок на тлі гіперфункції шишкоподібної залози // Всеук. наук.–практ. конф. “Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій”. Чернівці, 16-18 жовтня 2004. – С. 124-125.
118. Шумко Н.М. Вплив іммобілізаційного стресу на хроноритми ниркового транспорту іонів натрію // Клін. та експерим. патол. – 2004. – Т. III, №2. – Ч. 2. – С. 283-286.
119. 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, 12-13 жовтня 2004 р. – С. 81-82.
120. Шумко Н.М. Стан іонорегулювальної функції нирок за умов іммобілізаційного стресу за різної довжини фотоперіоду // Матер. наук.-практ. конф. “Вчені майбутнього”. Одеса, 14-16 жовтня, 2004. – 27-28.
121. Шумко Н.М. Хроноритми екскреторної функції нирок за умов іммобілізаційного стресу // Матер. 57-ї Міжнар. наук.-практ. конф. студ. і мол. учених. Ужгород, 20-22 квітня 2004 р. – С. 105-106.
122. Шумко Н.М. Хроноритмічна організація ниркових функцій за умов іммобілізаційного стресу // Матер. 85-ї підсумков. наук. конф. присв. 60-річчю БДМА. Чернівці, 16-23 лютого 2004 р. – С. 348-350.
123. Шумко Н.М. Хроноритмічна організація функцій нирок в умовах гіпофункції шишкоподібної залози // Одес. мед. ж. – 2005. – №1 (87). – С. 38-42
124. Шумко Н.М. Хроноритмічна характеристика функцій нирок за умов гіперфункції шишкоподібної залози // Бук. мед. вісник. – 2004. – Т. 8, №4. – С. 122-126.
125. Шумко Н.М. Хроноритмічні зміни екскреторної функції нирок за умов

- гіперфункції шишкоподібної залози // Матер. I Міжнар. наук.-практ. конф. “Науковий потенціал світу, 2004”. Дніпропетровськ, 1-15 листопада, 2004 р. – Т. 34, Медицина. – С. 17-19.
126. Шумко Н.М. Хроноритмічні зміни іонорегулювальної функції нирок за умов гіперфункції шишкоподібної залози // Матер. наук.-практ. конф. “Досягнення молодих вчених – майбутнє медицини”. Харків, 23 листопада, 2004. – С. 97.
127. Шумко Н.М., Висоцька В.Г., Булик Р.Є. та ін. Хроноритмологічні аспекти впливу хлоридів алюмінію і свинцю на показники екскреторної функції нирок залежно від добового періоду // Матер. IV Міжнар. наук.-практ. конф. “Динаміка наукових досліджень – 2005”. Дніпропетровськ, 20-30 червня, 2005 р. – Т. 1, Біологія. – С. 40.
128. Шумко Н.М., Пішак В.П. Характеристика циркадіанних перебудов функцій нирок за умов іммобілізаційного стресу // Мед. перспективи. – 2004. – Т. 9, №4. – С. 4-8.
129. Шумко Н.М., Пішак В.П., Булик Р.Є. та ін. Хроноритмічні особливості екскреторної функції нирок за умов гіпофункції шишкоподібної залози. // Бук. мед. вісник. – 2005. – Т. 9, №1. – С. 94-96.
130. Шумко Н.М., Пішак В.П., Гоженко А.І. та ін. Застосування каптоприлу і допаміну для корекції функцій нирок при ртутній інтоксикації // Всеук. наук.-практ. конф. “Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій”. Чернівці, 16-18 жовтня 2004. – С. 110.
131. Шумко Н.М., Пішак В.П., Роговий Ю.Є. та ін. Спосіб моделювання тубуло-інтерстиційного компонента // Деклараційний патент на корисну модель №5508, G09B23/28, A61B17/00, G01N33/48.
132. Шумко Н.М., Присяжнюк В.П. Хроноритми кислотовидільної функції нирок за умов іммобілізаційного стресу // Тези 78-ї підсум. наук. конф. студ. та мол. вчених. з міжн. участю. – Чернівці. – 2004р., вип. 5. – С. 100.

133. Шуваев В.Т., Шефер В.И., Колесникова И.Ю. Нейрофизиологические механизмы корково-подкорковых взаимоотношений в организации поведения // Физиол. ж. им. И.М. Сеченова. – 1995. – Т. 81. – С. 110-120.
134. Шюк О. Функциональное исследование почек. – Прага: Авиценум, 1982. – 322 с.
135. Щукин А.И. Суточная динамика экскреции калия с мочой при одно- и двухсменной работе // Космическая биология. – 1984. – №5. – С. 58-62.
136. Эльбекьян К.С., Бейер Э.В., Арушанян Э.Б. Разрушение дорзального гиппокампа у крыс повышает содержание плазменного мелатонина // Матер. конф. "Механизмы структур функц. и нейрохим. пласт. мозга". Москва, 1999. – С. 115.
137. Ягмуров О.Д. Стресс и иммунная система. Учен. зап. СПбГМУ. – 1999. – Т. 4, – С. 100-104.
138. Ярош Е. Лечение невропатической боли – некоторые сомнения // Нов. фармации и медицины "POLFA". – 1997. – №1-2. – С. 9-13.
139. Aizman R.J., Rabinoviz L., Mayer-Harrisch C. Early effects of uninephrectomy on K homeostasis in unanesthetized rats // Amer.j.Physiol. – 1997. – Vol. 270, №2. – P. 434-442.
140. Akbulut R., Gonul B., Akbulut H. The effects of melatonin on humoral immune responses of young and aged rats // Immunol. Invest. – 2001. – Vol. 30, №2. – P. 17-20.
141. Alpern K.J., Yamaji Y., Amemiya M. et al. Renal proximal tubule response to acid // News Physiol.Sci. – 1995, 10 apr. – P. 77-81.
142. Amlal H., Paillard M., Bichara M. Cl⁻ dependent NH₄ transport mechanism in medullary thick ascending limb cells // Amer.J. Physiol. – 1994. – Vol. 267, №6. – P. C1602-C1615.
143. Anzai N., Suzuki Y., Nishikitani M. et al. Development of renal potassium excretion capacity in the neonatal rat // Jap. J. Physiol. – 2001. – Vol. 51, №6. – P. 745-752.
144. Balzer I., Espinola I.R., Fuentes-Pardo B. Daily variations of immunoreactive

- melatonin in the visual system of crayfish // *Biol.Cell.* – 1997. – Vol. 89, №8. – P. 539-543.
145. Banerjee B.D., Koner B.C., Ray A. Influence of stress on DDT-induced humoral immune responsiveness in mice // *Environ. Res.* – 1997.– Vol. 1. – P. 43-47 .
146. Beltowski J., Wojcicka G. Regulation of renal tubular sodium transport by cardiac natriuretic peptides: two decades of research // *Med. Sci. Monit.* – 2002. – Vol. 8, №2. – P. RA39-RA52.
147. Bohn A., Hinderlich S., Hutt M. et al. Identification of rhythmic subsystems in the circadian cycle of crassulacean acid metabolism under thermoperiodic perturbations // *J. Biol. Chem.* – 2003. – Vol. 384, №5. – P. 721-728.
148. Boning A., Grimaldi B., Fillion M., et al. // Acute stress induces a differential increase of 5-HT-moduline (LSAL) tissue content in various rat brain areas // *Brain Res.* – 1999. – Vol. 1, №2, – P. 152-160.
149. Bordet R., Devos D., Brique S. et al. Study of circadian melatonin secretion pattern at different stages of Parkinson's disease // *Clin. Neuropharmacol.* – 2003. – Vol. 26, №2. – P. 65-72.
150. Borjigin J., Li X., Snyder H. The pineal gland and melatonin: Molecular and pharmacologic regulation // *Annu. Rev. Pharmacol. and Toxicol.* – 1999. – Vol. 39, №3. – P. 53-65.
151. Bottinio P.V., Moraes V.S., Garlipp C.R. Accuracy of the urinary protein/creatinine ratio as a predictor of proteinuria at three different cut-off levels // *J. Bras. Patol.* – 1999. – №1. – P. 29-32.
152. Brown G.M., Pang S.E. Melatonin receptors and peripheral tissues // 7th *Europ. Pineal for Colloquim.* – Barselona, 1996. – Vol. 26, №2. – P. 29-32.
153. Carrier J. Monk Timothy H. Cirkadian rhythms of performance: New trends // *Chronobiol. Int.* – 2000. – Vol. 17, №6. – P. 719-732.
154. Casotti G. Effects of season on kidney morphology // *J. Exp. Biol.* – 2001. – Vol. 204, №6. – P. 1201-1206.
155. Castellany S., Ungar A., Cantini C., et al. Impaired renal adaptation to stress

- in the elderly with isolated systolic hypertension // *Hypertension*. – 1999. – Vol. 34, №5. – P. 1106-1111.
156. Castrop H., Klar J., Wagner C. et al. General inhibition of renocortical cyclooxygenase-2 expression by the renin-angiotensin system // *Am. J. Physiol.* – 2003. – Vol. 284, №3. – P. F518-F524.
157. Charman W.N. Age, lens transmittance, and the possible effects of light on melatonin suppression // *Ophthalmic Physiol. Opt.* – 2003. – Vol. 23, №2. – P. 181-187.
158. Chichinadze K. Stress and gametogenesis // *Annals Biomed. Res. and Educ.* – 2001. – Vol. 1, №2. – P. 88-92.
159. Copinschi G., Spiegel K., Leproult R., et al. Pathophysiology of human circadian rhythms // *Novartis Found Symp.* – 2000. – Vol. 227, №8. – P. 143-157.
160. Cutolo M., Serio B., Craviotto C. et al. Circadian rhythms in RA // *Ann. Rheum. Dis.* – 2003. – Vol. 62, №7. – P. 593-596.
161. Czeisler C.A., Duffy J.F., Shanahan T.L. et al. Stability, precision, and near 24-hour period of the human circadian pacemaker // *Science*. – 1999. – Vol. 284, №5423. – P. 2177-2181.
162. Dagan Y., Yovel I., Hallis D. et al. Evaluating the role of melatonin in the long-term treatment of delayed sleep phase syndrome (DSPS) // *Chronobiol. Int.* – 1998. – Vol. 15, №2. – P. 181-190.
163. De Panfilis G. La risposta allo "stress" da parte del sistema immunitario della cute: Un ruolo privilegiato per il macrofago dermico? // *Ann. ital. dermatol. clin. e sper.* – 1998. – Vol. 3, №4. – P. 93-101.
164. Dolores S.M., Victoria M.M., Pazos A.I. et al. Autoradiographic evidence of delta-opioid receptor downregulation after prenatal stress in offspring rat brain // *Pharmacology*. – 2000. – Vol. 60, №1. – P. 13-18.
165. Donnin M., Grimaldi B., Pillion M., Filion G. Acute stress induces a differential increase of 5-HT_{1A} moduline (LSAL) tissue content in various rat brain areas // *Brain Res.* – 1999. – Vol. 825, №1-2. – P. 152-160.

166. Evans P., Clow A., Hucklebridge F. Stress and the immune system // *Psychologist*. – 1997. – Vol. 7, №3. – P. 303-307.
167. Fauvel J.P. Stress mental et systeme cardiovasculaire // *Ann. cardiol. et angiolog.* – 2002. – Vol. 51, №2. – P. 76-80.
168. Fujikawa T., Soya H., Fukuoka H. et al. A biphasic regulation of receptor mRNA expressions for growth hormone, glucocorticoid and mineralocorticoid in the rat dentate gyrus during acute stress // *Brain Res.* – 2000. – Vol. 874, №2. – P. 186-193.
169. Fukada Y., Asaoka Y. Photoreception and circadian clock system in the pineal gland // *No To Shinkei*. – 2003. – Vol. 55, №1. – P. 13-24.
170. Givalois L., Aranzibia S., Tapia-Arancibia L. Concomitant changes in CRH mRNA levels in rat hippocampus and hypothalamus following immobilization stress // *Mol. Brain Res.* – 2000. – Vol. 75, №1. – P. 166-171.
171. Guido M.E., Carpentieri A.R., Garbarino-P.E. Circadian phototransduction and the regulation of biological rhythms // *Neurochem. Res.* – 2002. – Vol. 27, №11. – P. 1473-1489.
172. Guo Y.F., Stein P.K. Circadian rhythm in the cardiovascular system: chronocardiology // *Am. Heart J.* – 2003. – Vol. 145, №5. – P. 779-786.
173. Hackstein N., Langheinrich A., Wigbert S. Iopromide one-sample clearance as a measure of glomerular filtration rate // *Clin. Physiol. and Funct. Imag.* – 2002. – Vol. 22, № 2. – P. 99-107.
174. Huan Ch., Zhou M., Wu M., Zhang Z. et al. Activation of melatonin receptor increases a delayed rectifier K⁺ current in rat cerebellar granule cells // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 917, №2. – P. 182-190.
175. Isobe Y., Torii T., Nishino H. Melatonin inhibits Arg-vasopressin release via MT receptor in the suprachiasmatic nucleus-slice culture of rats // *Brain Res.* – 2001. – Vol. 889, №1. – P. 214-219.
176. Kalsbeek A.R., Cutrera R.A., Van Heerikhuizen J.J. et al. GABA release from suprachiasmatic nucleus terminals is necessary for the light-induced inhibition of nocturnal melatonin release in the rat // *Neuroscience [МФИШ]*. – 1999. –

Vol. 91, №2. – P. 453-461.

177. Kostoglou-Athanassiou I., Treacher D. et al. Melatonin administration and pituitary hormone secretion // *Clin. Endocrinol.* – 1998. – Vol. 48, №1. – P. 31-37.
178. Kvetnaia T.V., Kvetnoy I.M., Bartsch H., et al. Melatonin in patients with cancer of extra-reproductive location // In: *The Pineal Gland and Cancer: Neuroimmunoendocrine Mechanisms in Malignancy* / C. Bartsch et al. eds. – Berlin, Heidelberg, New-York: Springer-Verlag, – 2000. – P. 177-196.
179. Lee H.S., Nelms J.L., Nguyen M. et al. The eye is necessary for a circadian rhythm in the suprachiasmatic nucleus // *Nat. Neurosci.* – 2003. – Vol. 6, №2. – P. 111-112.
180. Meerlo P., Koehl M., Borghot K., et al. Sleep restriction alters the hypothalamic-pituitary-adrenal response to stress // *J. Neuroendocrinol.* – 2002. – Vol. 14, №5. – P. 397-402.
181. Minois N. Longevity and aging: Beneficial effects of exposure to mild stress // *Biogerontology.* – 2000. – Vol. 1, №1. – P. 15-29.
182. Nawata H. Endocrine-metabolic diseases and biorhythm // *Asian Med. J.* – 2000. – №8. – P. 370-375.
183. Ohdo S. Development of new chronopharmacotherapies based on biological rhythm // *Yakugaku Zasshi.* – 2002. – Vol. 122, №12. – P. 1059-1080.
184. Okamura H. Molecular mechanisms of biological clock: from molecular rhythms to physiological rhythms // *No To Shinkei.* – 2003. – Vol. 55, №1. – P. 5-11.
185. Park S.-J., Tokura H. Bright light exposure during the daytime affects circadian rhythms of urinary melatonin and salivary immunoglobulin A // *Chronobiol. Int.* – 1999. – №3. – P. 359-371.
186. Perreau-Lenz S., Kalsbeek A., Garidou M.L. et al. Suprachiasmatic control of melatonin synthesis in rats: inhibitory and stimulatory mechanisms // *Eur. J. Neurosci.* – 2003. – Vol. 17, №2. – P. 221-228.
187. Pkhakadze L., Abashidze N., Orjonikidze T. Electrocardiographic changed

- during the psychogenic stress in rats // *Bull. Georg. Acad. Sci.* – 2002. – Vol. 166, №1. – P. 110-113.
188. Qu R., Guo Y., Wang Sh. et al. Эффекты электромагнитной импульсации на Fos-белок в гипоталамических супрахиазматических ядрах и шишковидном теле крыс // *Disi junyi daxue xuebao / J. Forth Milit. Med. Univ.* – 2000. – Vol. 21, №8. – P. 936-939.
189. Reiter R.J. Melatonin message: nature and its significance // *Melatonin: general biological and oncoradiological aspects / – Obninsk, 1994.* – P. 1-5.
190. Reiter R.J. Melatonin: that ubiquitously acting pineal hormone // *NIPS.* – 1991. – №6. – P. 223-227.
191. Reiter R.J. Melatonin: the chemical expression of darkness // *Molec. Cell. Endocrinol.* – 1991. – V. 79, №3. – P. 153-159.
192. Reiter R.J. The melatonin rhythm: both a clock and a calendar // *Experientia.* – 1993. – V. 49, №3. – P. 654-664.
193. Review A. Actions of melatonin in the reduction of oxidative stress // *J. Biomed. Sci.* – 2000. – Vol. 7, №6. – P. 448-458.
194. Roig F., Llinas M.T., Lopez R., et al. Role of cyclooxygenase-2 in the prolonged regulation of renal function // *Hypertension.* – 2002. – Vol. 40, №5. – P. 721-728.
195. Rubio C., Sveander M., Befitits R. Readaptation of the gastroduodenal mucosa to DNA synthesis during protracted stress : Докл. [36 Annual Scientific Meeting of the European Society for Clinical Investigation, Brussels, 10-13 Apr., 2002] // *Eur. J. Clin. Invest.* – 2001. – Vol. 31, №11. – P. 1054-1059.
196. Sands S., Strong R., Corbitt J., Morilak D. Effects of acute restraint stress on tyrosine hydroxylase mRNA expression in locus coeruleus of Wistar and Wistar-Kyoto rats // *Mol. Brain Res.* – 2000. – Vol. 75, №1. – P. 1-7.
197. Sauve R., Cai S., Garneau L., Klein H., Parent L. pH and external Ca^{2+} regulation of small conductance Cl^- channel in kidney distal tubule // *Biochim et biophys. acta. Biomembranes.* – 2000. – Vol. 1509, №1-2. – P. 73-85

198. Schwendt M., Jeiova D. Gene expression of two glutamate receptor subunits in response to repeated stress exposure in rat hippocampus // *Cell. and Mou. Neurobiol.* – 2000. – Vol. 20, №3. – P. 319-329.
199. Singh K.K. Circadian rhythms and behaviour // *Everyman's Sci.* – 1999. – Vol. 34, №3. – P. 124-126.
200. Steptoe A., Willemsen G., Owen N. et al. Acute mental stress elicits delayed increases in circulating inflammatory cytokine levels // *Clin. Sci.* – 2001. – Vol. 101, №2. – P. 185-193.
201. Stetinova V., Smetanova L, Grossmann V. et al. In vitro and in vivo assessment of the antioxidant activity of melatonin and related indole derivatives // *Gen. Physiol and Biophys.* – 2002. – Vol. 21, №2. – P. 153-162.
202. Tosini G. Melatonin circadian rhythm in the retina of mammals // *Chronobiol. Int.* – 2000. – Vol.17, №5. – P. 599-612.
203. Toussaint O., Medrano E., Zglinicki T. Cellular and molecular mechanisms of stress-induced premature senescence (SIPS) of human diploid fibroblasts and melanocytes // *Exp. Gerontology.* – 2000. – Vol. 35, №8. – P. 927-945.
204. Tsukada F., Sawamura K., Kohno H., et al. Mechanism of inhibition of small intestinal motility by restraint stress differs from that with norepinephrine treatment in rats // *Biol. and Pharm. Bull.* – 2002. – Vol. 25, №1. – P. 122-124.
205. Van Gelder R.N., Herzog E.D., Schwartz W.J., et al. Circadian rhythms: in the loop at last // *Science.* – 2003. – Vol. 300, №5625. – P. 1534-1535.
206. Wang T. The effects of the potassium channel opener minoxidil on renal electrolytes transport in the loop of henle // *J. Pharmacol. Exp. Ther.* – 2003. – Vol. 304, №2. – P. 833-840.
207. Weninger S.C., Peters L.L., Majzoub J.A. Urocortin expression in the Edinger-Westphal nucleus is up-regulated by stress and corticotropinreleasing hormone deficiency // *Endocrinology.* – 2000. – Vol. 141, №1. – P. 256-263.
208. Witt-Enderby P.A., Bennett J., Jarzynka M.J. et al. Melatonin receptors and their regulation: biochemical and structural mechanisms // *Life Sci.* – 2003. –

Vol. 72, №20. – P. 2183-2198.

209. Wright H.R., Lack L.C. Effect of Light wavelength on suppression and phase delay of the melatonin rhythm // *Chronobiol. Int.* – 2001. – Vol. 18, №5. – P. 801-808.
210. Yihua A., Enzhong L., Xiangzhen L. et al. Protective effect of melatonin on neural cells against the cytotoxicity of oxyradicals // *Chin. Med. Sci. J.* – 2000. – Vol. 15, №1.– P. 40-44.
211. Zhdanova I., Tucci V. Melatonin, circadian rhythms, and sleep // *Curr. Treat Options Neurol.* – 2003. – Vol. 5, №3. – P. 225-229.
212. Zhou X.J., Yu G.D., Yin Q.Z. The hypothalamic suprachiasmatic nucleus and pineal gland in the circadian rhythmic organization of mammals // *Sheng Li Ke Xue Jin Zhan.* – 2001. – Vol. 32, №2. – P. 116-120.

ДОДАТКИ



"ЗАТВЕРДЖУЮ"

професор з наукової роботи
Тернопільського державного медичного
університету імені І.Я. Горбачевського
професор, д.мед.н. І.Р. Мисула

2005 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. "Вплив іммобілізаційного стресу на хроноритми ниркового транспорту іонів натрію"
найменування пропозиції для впровадження
2. Буковинський державний медичний університет, кафедра медичної біології, генетики та гістології, асистент Шумко Наталія Миколаївна
установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвище, імена, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. III, №2. – Ч. 2. – С. 283-286.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, №А.С.
4. Впроваджено: Кафедра патологічної фізіології в Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я. Горбачевського
найменування закладу, де здійснюється впровадження
5. Термін впровадження: з вересня 2005р по червень 2006 року
6. Форма впровадження: В навчальний процес кафедри, лекційний курс та практичні заняття з патологічної фізіології.
7. Зауваження, пропозиції. Не вносилися
подается оценка впроваждения

Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри, д.мед.н., професор В.В. Файфура

посада, підпис, прізвище, ініціали

« 3 » березня 2005 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"

/ проректор з навчальної роботи
Львівського Національного медичного
університету імені Данила Галицького
професор, д.мед.н, М.Р. Гжегоцький

« » 2005 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Найменування пропозиції для впровадження:** Хроноритми кислотовидільної функції нирок за умов іммобілізаційного стресу.
2. **Ким запропоновано, адреса, виконавці:** Буковинський державний медичний університет, кафедра медичної біології, генетики та гістології. 58000, вул.Федьковича, 15. Шумко Н.М.
3. **Джерело інформації:** Шумко Н.М. Хроноритми кислотовидільної функції нирок за умов іммобілізаційного стресу // Тези. 78-ї підсум. наук. конф. студ. та мол. вчених. з міжн. участю. – Чернівці. – 2004р., вип. 5. – С. 100.
4. **Де впроваджено:** впроваджено в навчальний процес кафедри патологічної фізіології Львівського Національного медичного університету імені Данила Галицького при проведенні практичних занять та лекцій по темі "Патофізіологія нирок".
5. **Термін впровадження:** з 09.2004 року по 09.2005 року.
6. **Короткий зміст основних положень, які внесені в лекційний курс та практичні заняття:** Одногоднинний іммобілізаційний стрес на фоні фізіологічної функції шишкоподібної залози спричиняє порушення часової організації функцій нирок: знижується мезор та збільшується амплітуда ритму сечовиділення; гальмується швидкість клубочкової фільтрації; мезор концентрації креатиніну в плазмі крові знижується; абсолютна й відносна реабсорбції іонів натрію знижуються, в перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату мезор екскреції іонів натрію зростала 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.
7. **Ефективність впровадження:** поглиблення знань про механізми впливу шишкоподібної залози на кислотовидільну функцію нирок за умов іммобілізаційного стресу.
8. **Зауваження та пропозиції:** Зауваження не вносились. Запропоновано для використання в навчальному процесі кафедр нормальної фізіології та патологічної фізіології.

Відповідальний за впровадження:
професор кафедри патофізіології, д.мед.н.

 М.М. Бідюк

"ЗАТВЕРДЖУЮ"



професор з наукової та лікувальної
роботи Буковинського державного
медичного університету

професор, д.мед.н, І.І.Сидорчук

Березня 2005 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Хроноритмічні зміни іонорегулювальної функції нирок за умов гіперфункції шишкоподібної залози.

найменування пропозиції для впровадження

2. Установа-розробник: Буковинський державний медичний університет, кафедра медичної біології, генетики та гістології, асистент Шумко Наталія Миколаївна

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвище, імена, по-батькові авторів

3. Джерело інформації: Матеріали кандидатської дисертації.

назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, №А.С.

4. Впроваджено: Кафедра медичної біології, генетики та гістології в Буковинському державному медичному університеті.

найменування закладу, де здійснюється впровадження

5. Термін впровадження: з вересня 2004 року по червень 2005 року.

6. Форма впровадження: В навчальний процес кафедри, лекційний курс та практичні заняття з медичної біології, генетики та гістології.

7. Зауваження, пропозиції

подається оцінка впровадження

Відповідальний за впровадження:

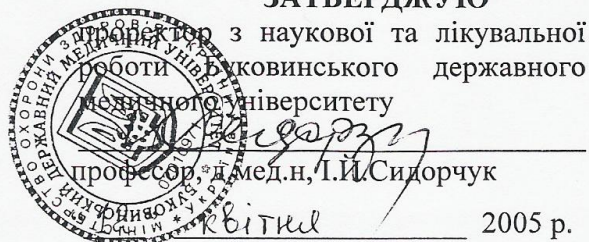
Завідувач кафедри, д.мед.н., професор В.П.Пішак

посада, підпис, прізвище, ініціали

«25» Березня 2005 р.

В.П.Пішак

"ЗАТВЕРДЖУЮ"



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Хроноритмічні особливості екскреторної функції нирок за умов гіпофункції шишкоподібної залози.

найменування пропозиції для впровадження

2. Установа-розробник: Буковинський державний медичний університет, кафедра медичної біології, генетики та гістології, асистент Шумко Наталія Миколаївна

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвище, імена, по-батькові авторів

3. Джерело інформації: Матеріали кандидатської дисертації.

назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, №А.С.

4. Впроваджено: Кафедра нормальної фізіології в Буковинському державному медичному університеті.

найменування закладу, де здійснюється впровадження

5. Термін впровадження: з вересня 2004 року по червень 2005 року.

6. Форма впровадження: В навчальний процес кафедри, лекційний курс та практичні заняття з нормальної фізіології.

7. Зауваження, пропозиції

подається оцінка впровадження

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри, д.мед.н., професор Г.І.Ходоровський

посада, підпис, прізвище, ініціали

« 15 » квітень 2005 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"



Директор з наукової та лікувальної роботи Буковинського державного медичного університету

професор, д.мед.н, І.І. Сидорчук

квітень 2005 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Застосування мелатоніну для корекції функцій нирок за умов іммобілізаційного стресу.

найменування пропозиції для впровадження

2. Буковинський державний медичний університет, кафедра медичної біології, генетики та гістології, асистент Шумко Наталія Миколаївна

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвище, імена, по-батькові авторів

3. Джерело інформації: Матеріали кандидатської дисертації.

назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, №А.С.

4. Впроваджено: Кафедра нервових хвороб, психіатрії та медичної психології ім. С.М.Савенка в Буковинському державному медичному університеті.

найменування закладу, де здійснюється впровадження

5. Термін впровадження: з вересня 2004 року по червень 2005 року.

6. Форма впровадження: В навчальний процес кафедри, лекційний курс та практичні заняття з нервових хвороб, психіатрії та медичної психології.

7. Зауваження, пропозиції

подається оцінка впровадження

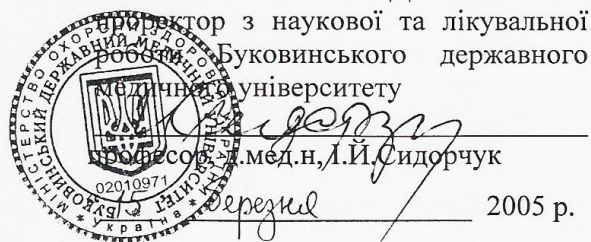
Відповідальний за впровадження:
Завідувач кафедри, д.мед.н., професор В.М. Пашковський

посада, підпис, прізвище, ініціали

« 8 » квітень 2005 р.

Відсер

"ЗАТВЕРДЖУЮ"



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Вплив іммобілізаційного стресу на хроноритми функцій нирок.
найменування пропозиції для впровадження

2. Буковинський державний медичний університет, кафедра медичної біології, генетики та гістології, асистент Шумко Наталія Миколаївна
установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвище, імена, по-батькові авторів
3. Джерело інформації: Матеріали кандидатської дисертації.
назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, №А.С.
4. Впроваджено: Кафедра патологічної фізіології в Буковинському державному медичному університеті.
найменування закладу, де здійснюється впровадження

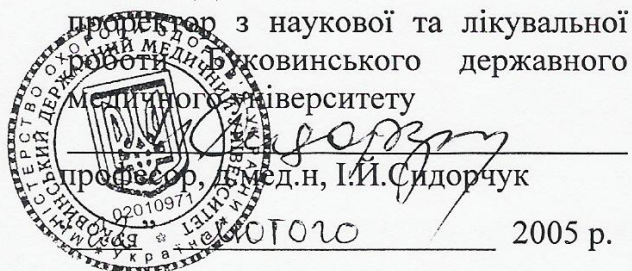
5. Термін впровадження з вересня 2004р по червень 2005 року
6. Форма впровадження: В навчальний процес кафедри, лекційний курс та практичні заняття з патологічної фізіології.
7. Зауваження, пропозиції
подається оцінка впровадження

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри, д.мед.н., професор В.Ф.Мислицький.
посада, підпис, прізвище, ініціали

«17» березня 2005 р.

"ЗАТВЕРДЖУЮ"



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. Вплив мелатоніну на хроноритми іонорегулювальної функції нирок за різної довжини фотоперіоду.

найменування пропозиції для впровадження

2. Установа-розробник: Буковинський державний медичний університет, кафедра медичної біології, генетики та гістології, асистент Шумко Наталія Миколаївна

установа, що пропонує впровадження, поштова адреса, прізвище, імена, по-батькові авторів

3. Джерело інформації: Матеріали кандидатської дисертації.

назва, рік видання методичних рекомендацій, інформаційного листа, вихідні дані статті, №А.С.

4. Впроваджено: Кафедра фармакології в Буковинському державному медичному університеті.

найменування закладу, де здійснюється впровадження

5. Термін впровадження: з вересня 2004 року по червень 2005 року.

6. Форма впровадження: В навчальний процес кафедри, лекційний курс та практичні заняття з фармакології.

7. Зауваження, пропозиції

подається оцінка впровадження

Відповідальний за впровадження:

Завідувач кафедри, д.мед.н., професор І.І.Заморський

посада, підпис, прізвище, ініціали

«22» лютого 2005 р.