

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

**ТЕРЛЕЦЬКА ОКСАНА ГРИГОРІВНА**

УДК 612.46.017.2:574

**РОЛЬ ЗМІН ФОТОПЕРІОДУ ЯК ЧИННИКА ЗОВНІШНЬОГО  
СЕРЕДОВИЩА В ПОРУШЕННІ ФУНКЦІЙ НИРОК**

**14.03.04 – патологічна фізіологія**

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

**Тернопіль – 2004**

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинській державній медичній академії МОЗ України

**НАУКОВИЙ КЕРІВНИК:** доктор біологічних наук, професор

**Мислицький Валентин Францович,**

Буковинська державна медична академія МОЗ України, завідувач  
кафедри патологічної фізіології

**ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ:**

доктор медичних наук, професор **Мисула Ігор Романович,**

Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, завідувач  
кафедри фізіотерапії, медичної реабілітації та курортології

доктор медичних наук, доцент **Кришталь Микола Васильович,**

Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця МОЗ України, професор кафедри  
патологічної фізіології

**ПРОВІДНА УСТАНОВА:** Донецький державний медичний університет МОЗ України, кафедра  
патологічної фізіології

Захист відбудеться 26 жовтня 2004 р. о 14 год на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.01  
Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м.  
Тернопіль, Майдан Волі, 1).

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

Автореферат розісланий 17 вересня 2004 року

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор

Я.Я. Бондар

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** Реакції організмів на зміну дня і ночі проявляються коливаннями різноманітних фізіологічних процесів. Біологічний ритм є універсальною формою адаптації, що забезпечує захисні реакції організму, символізуючи саме життя; сьогодення вимагає розуміння хронобіологічного підходу для розробки методів профілактики та корекції стресорних пошкоджень, їх впливу на організм (Зорькіна А.В., 1999; Павалюк П.П., 2003). Одним з найважливіших зовнішніх факторів (показчиків часу), які впливають на ритми, вважають фотоперіодичність (Гайдук В.Е., 1999).

Біохімічні основи адаптації організму реалізуються через реакції нейроендокринної системи на особливості дії природних геохімічних та антропогенних чинників (Yoneyama S. et al., 1999). Роботами Пішака В.П. (1974-2003), Заморського І.І. (2000), Ткачук С.С. (2000) була виявлена залежність біохімічної адаптації організму від довжини світлового дня, вперше визначена роль фотоперіодичних механізмів головного мозку як складової хроноперіодичної системи організму. Сформувалася уява про роль шишкоподібного тіла як органа, який бере участь у фотоперіодичних механізмах довготривалої адаптації. Залоза регулює цілий ряд важливих процесів при зміні освітленості. Ця регуляція циклічна, тому, на думку багатьох дослідників, вона є регулятором “біологічного годинника” в організмі (Sack R.L. et al., 1998; Sassone-Corsi P., 1999, Kolker D.E. et al., 2002).

Своєрідність участі шишкоподібного тіла у формуванні циркадіанних ритмів виявлена в модельних ситуаціях зі зміною тривалості фотоперіоду чи інверсією світлового режиму (Бондаренко Л.А., 1997, 2003; Арушанян Э.Б., Бейер Э.В., 2000). Активація залози направлена на стабілізацію гемодинамічних показників та водно-сольового обміну.

Ниркам, у свою чергу, притаманна циркадіанна просторово-часова організація функцій, яка підпорядкована нервовим та гуморальним механізмам регуляції. Важливу координуючу роль у регуляції хроноритмів функцій нирок відіграє гормон шишкоподібного тіла мелатонін, адаптивна дія якого зумовлена трьома найважливішими функціями: ритморегулювальною, антиоксидантною та імуномодельовальною (Мальшева О.А., 1999; Мещишен І.Ф., Пішак В.П., Заморський І.І., 2001; Chen S.T., 1999).

Вплив факторів зовнішнього середовища в більшості випадків визначається не одним чинником, а множинністю їх дії. Тому зміна освітлення, різке переміщення в часових поясах та кліматичних зонах, нічна праця також є тими факторами, що здатні спровокувати десинхроноз різноманітних систем та органів (Waterhouse J. et al., 1997; Goichot V. et al., 1998; Farrace S., 1999).

На даний момент залишаються нез'ясованими особливості впливу довжини фотоперіоду як модулятора функціонального стану шишкоподібного тіла на основні ниркові функції, тому ми вважали доцільним дослідити вплив зміни освітлення на стан екскреторної, іоно- та кислото-

регулювальної функцій нирок та їх взаємозв'язок з біохімічними показниками плазми крові та сечі.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами та темами.** Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри патологічної фізіології Буковинської державної медичної академії (м. Чернівці) “Дослідження стресіндукованих фізіологічних та патологічних механізмів нейро-імуно-ендокринної регуляції функцій щитовидної залози, наднирників, гонад і нирок та розробка способів корекції патологічних проявів стресу в залежності від хроноритмів” (№ державної реєстрації 0199U001760), а також науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, генетики та гістології “Хроноритмологічні аспекти нейрогуморальної регуляції функцій нирок” (№ державної реєстрації 0199U001758). Автор є співвиконавцем зазначених тем, виконавцем фрагмента “Роль змін фотоперіоду як чинника зовнішнього середовища в порушенні функцій нирок”.

**Мета дослідження.** З'ясувати вплив постійного освітлення та постійної темряви на екскреторну, іонорегулювальну та кислоторегулювальну функції нирок у статевозрілих самців щурів.

**Задачі дослідження:**

1. Дослідити особливості архітектоніки біоритмів нирок за умов зміни тривалості фотоперіоду.
2. Вивчити кореляційні зв'язки між хроноритмічними перебудовами функцій нирок у досліджуваних тварин.
3. Дослідити хроноритмологічну організацію іонорегулювальної функції нирок в експериментальних тварин.
4. Дослідити особливості транспорту іонів у проксимальному та дистальному відділах нефрону залежно від зміни тривалості фотоперіоду.
5. Оцінити особливості кислоторегулювальної функції нирок за умов постійного освітлення та постійної темряви.
6. Вивчити особливості змін екскреторної функції нирок за умов різних світлових режимів.

*Об'єкт дослідження:* екскреторна, іонорегулювальна, кислоторегулювальна функції нирок.

*Предмет дослідження:* механізми порушень функцій нирок за умов тіла різної тривалості фотоперіоду (гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла).

*Методи дослідження:* хронобіологічні (дослідження архітектоніки біологічних ритмів функцій нирок на основі індивідуального та групового косинор-аналізу); фізіологічні (визначення швидкості клубочкової фільтрації, екскреторної фракції іонів натрію, кліренсу одновалентних катіонів, процесів проксимальної та дистальної реабсорбції натрію); біохімічні (визначення

концентрації в плазмі катіонів натрію, калію, креатиніну, у сечі – креатиніну, білка, титрованих кислот, аміаку, іонів натрію, калію, вимірювання рН сечі).

**Наукова новизна отриманих результатів.** Проведені дослідження дали змогу отримати ряд нових даних про взаємовідносини іонорегулювальної, екскреторної та кислотовидільної функції нирок і режиму освітлення. Вперше показано, що обидва порушені світлові режими (постійне світло та постійна темрява) мають односпрямований посилюючий вплив на екскрецію іонів натрію та калію. Встановлено, що постійне освітлення є причиною порушення не лише іоновидільної функції нирок, але й натрій-калієвого гомеостазу. Виявлено, що дистальний транспорт натрію є більш чутливим до дії темного режиму, а проксимальний – до дії світлового. Вперше доведено, що застосовані в роботі порушення світлових режимів впливають на рН сечі шляхом зниження екскреції іонів водню, посилення екскреції аміаку та титрованих кислот. Показано, що інверсія світлових режимів призводить до зміни амплітуди й фазової структури ритмів екскреції іонів натрію, калію, водню, а також аміаку та титрованих кислот. Експериментально обґрунтовано роль зміненого фотоперіоду у виникненні десинхронозу екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок.

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати проведених досліджень розширюють та поглиблюють існуючу уяву про вплив фотоперіоду на іонорегулювальну, екскреторну, кислоторегулювальну функції нирок та їх циркадіанний ритм. Конкретизуються особливості перебудови архітекtonіки біоритмів нирок, транспорту іонів натрію у проксимальному та дистальному відділах нефрону.

Результати роботи впроваджено в навчальний процес на кафедрах медичної біології, генетики та гістології, патологічної фізіології Буковинської державної медичної академії, на кафедрі патологічної фізіології Запорізького державного медичного університету, при виконанні науково-дослідної роботи Інституту медико-екологічних проблем МОЗ України.

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто здійснено підбір та аналіз літературних джерел, розробка основних теоретичних та практичних положень роботи. Здобувачем виконано всі оперативні втручання на тваринах. Біохімічні, хронобіологічні та функціональні дослідження стану нирок проведені на кафедрі медичної біології, генетики та гістології Буковинської державної медичної академії під керівництвом чл.-кор. АПН України Пішака В.П. та на кафедрі патологічної фізіології під керівництвом д.б.н., проф. Мислицького В.Ф. Дисертантом статистично опрацьовано отримані результати, написано всі розділи дисертації, проведено аналіз та узагальнення результатів дослідження. Висновки та практичні рекомендації сформульовано автором разом із науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дослідження оприлюднено в матеріалах Пироговської студентської наукової конференції (Москва, 2003), на Міжнародній

конференції “Проблеми гармонії, симетрії та золотого перетину у природі, науці та мистецтві” (Вінниця, 2003), Другій Міжнародній науковій конференції “Молодь у вирішенні регіональних та транскордонних проблем екологічної безпеки” (Чернівці, 2003), на VII міжнародному медичному конгресі студентів та молодих учених (Тернопіль, 2003) та IV Національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю (Чернівці, 2004).

**Публікації.** Основні наукові положення, висновки, практичні рекомендації викладено у восьми опублікованих працях, із них чотири статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України (одноосібні – дві) і чотири – у матеріалах та тезах конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота викладена на 147 сторінках машинописного тексту, складається зі вступу, шести розділів, висновків, рекомендацій щодо наукового та практичного використання здобутих результатів, списку використаних джерел, що включає 274 бібліографічних описів (обсяг основного тексту – 111 сторінок). Робота проілюстрована 17 таблицями, 14 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали і методи досліджень.** Дослідження виконані впродовж літнього (червень-серпень) періоду на 130 безпородних статевозрілих самцях білих щурів віком 3,5-4 місяці, масою 0,15-0,18 кг. Вибір віку тварин проведено з урахуванням ступеня взаємодії статевих гормонів та гормонів шишкоподібного тіла (ШТ) протягом різних періодів постнатального онтогенезу. Крім того, циркадіанні ритми в зрілому віці характеризуються максимальним розвитком амплітуд і хронодезм.

Усі групи тварин перебували при температурі  $17\pm 2^{\circ}\text{C}$  та відносній вологості повітря 60%. Тварини знаходилися на гіпонатрієвому харчовому раціоні, з вільним доступом до води. Початкова адаптація до умов віварію тривала три доби.

Своєрідність участі ШТ у забезпеченні циркадіанних ритмів вдається виявити в модельних ситуаціях зі зміною довжини світлового періоду чи інверсією світлового режиму, що спонукало нас до вибору двох інвертованих світлових режимів: яскравого постійного освітлення та постійної темряви.

Для характеристики функціонального стану нирок за умов зміненого фотоперіоду було сформовано три експериментальні групи.

I група (n=43) – контрольна: тварини утримувалися впродовж семи діб у режимі освітлення 12.00 год світло – 12.00 год темрява (12 С : 12 Т); світло вмикалось о 08.00 год ранку і вимикалось о 20.00 год вечора.

II група (n=37) – протягом семи діб тварини утримувалися при постійному освітленні інтенсивністю 500-600 Лк (24 С : 0 Т), що призводило до гіпофункції ШТ (так звана фізіологічна епіфізектомія).

III група (n=50) – упродовж семи діб тварин утримували в повній темряві (0 С : 24 Т), що моделює гіперфункціонування ШТ.

Перші 2-3 доби тварини проходили адаптацію до змінених умов фотоперіоду, що здатні викликати стресорні ефекти на організм у цілому.

Щурів кожної експериментальної групи ділили ще на шість підгруп для дослідження ритмів функцій нирок впродовж доби (08.00, 12.00, 16.00, 20.00, 24.00, 04.00 год).

Функціональний стан нирок оцінювали методом водного навантаження. Хроноритми екскреторної, іоно- та кислоторегулювальної функцій нирок впродовж доби досліджували за умов форсованого діурезу з 4-годинним інтервалом. Водне навантаження проводили підігрітою до 37° С питною водою в об'ємі 5% від маси тіла, яку тваринам вводили внутрішньошлунково за допомогою металічного зонда о 08.00, 12.00, 16.00, 20.00, 24.00, 04.00 год. Після навантаження тварин утримували у функціональних клітках, сечу збирали протягом наступних двох годин, вимірювали її об'єм у мілілітрах. Після закінчення терміну спостереження проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом.

У момент декапітації кров збирали в центрифужні пробірки; для стабілізації крові як антикоагулянт використовували гепарин (безнатрієву форму). Для подальшого дослідження кров центрифугували при 1500-2000 об/хв з метою фракціонування плазми та формених елементів. Плазму відбирали за допомогою піпеток у пластикові пробірки з корками й заморожували при -20° С для визначення концентрації натрію, калію, креатиніну. У сечі в першу чергу проводили визначення титрованих кислот та аміаку (леткі речовини, що здатні до швидкого видозмінення), залишок сечі заморожували ідентично плазмі для подальшого експериментального дослідження.

Експерименти виконувалися з дотриманням “Загальних принципів експериментів на тваринах”, ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2000).

Екскреторну функцію нирок оцінювали за величинами абсолютного та відносного діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, концентрації креатиніну в плазмі, відносної реабсорбції води, концентрації білка в сечі та його екскреції. Іонорегулювальну функцію нирок оцінювали за показниками екскреції іонів натрію та їх концентрації в сечі, абсолютної та відносної реабсорбції катіона, фільтраційного заряду та кліренсу іонів натрію, величин проксимального та дистального транспорту. Кислоторегулювальну функцію характеризували за екскрецією активних іонів водню, титрованих кислот, аміаку, величиною рН сечі.

Визначення проводили згідно із загальноприйнятими методиками (Магальяс В.М. та ін., 2001). Стандартизації показників функцій нирок досягали перерахунком на 100 г маси тіла

тварини або об'єму клубочкового фільтрату на 100 мкл. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою ПЕОМ. Проводили розрахунок наступних статистичних показників: середню арифметичну, стандартну похибку, середньоквадратичне відхилення. Для оцінки відмінностей середніх величин при нормальному характері розподілу вибірових сукупностей використовували параметричний критерій Ст'юдента (t).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведені дослідження показали, що 5% водне навантаження на фоні зміненого фотоперіоду призводило до осмотичного подразнення організму, яке виражалося не тільки зміною середньодобових показників екскреції речовин, а й інверсією добових ритмів, зміною акрофаз, амплітуд.

*Характеристика хроноритмів екскреторної та іонорегулювальної функції нирок за умов різної тривалості фотоперіоду.* Отримані результати свідчать про істотні зміни екскреторної та іонорегулювальної функції нирок в умовах як тривалої темряви, так і яскравого постійного освітлення. Насамперед, це проявлялося у зниженні рівня діурезу та збільшенні екскреції іонів натрію та калію (табл. 1). Мезор діурезу при постійному освітленні (гіпофункції ШТ) знижувався на 30% ( $p < 0,001$ ), при постійній темряві (гіперфункція залози) – на 13,8% ( $p_1 < 0,001$ ) на фоні низької амплітуди циркадіанного ритму, що була вдвічі меншою за контрольну в обох експериментальних моделях. Діурез залежить від швидкості клубочкової фільтрації та каналцевої реабсорбції. Ці величини зазнавали суттєвого зниження в порівнянні з контролем: за умов яскравого освітлення у всіх часових проміжках знижувався діурез ( $p < 0,001$ ), а за умов тривалої темряви – швидкість клубочкової фільтрації (рис.1).

Зниження швидкості клубочкової фільтрації було більш вираженим за умов тривалої темряви і призводило до суттєвого падіння (вдвічі) концентраційного індексу ендogenous креатиніну ( $p < 0,001$ ), величина якого є обернено пропорційною до величини креатиніну плазми.



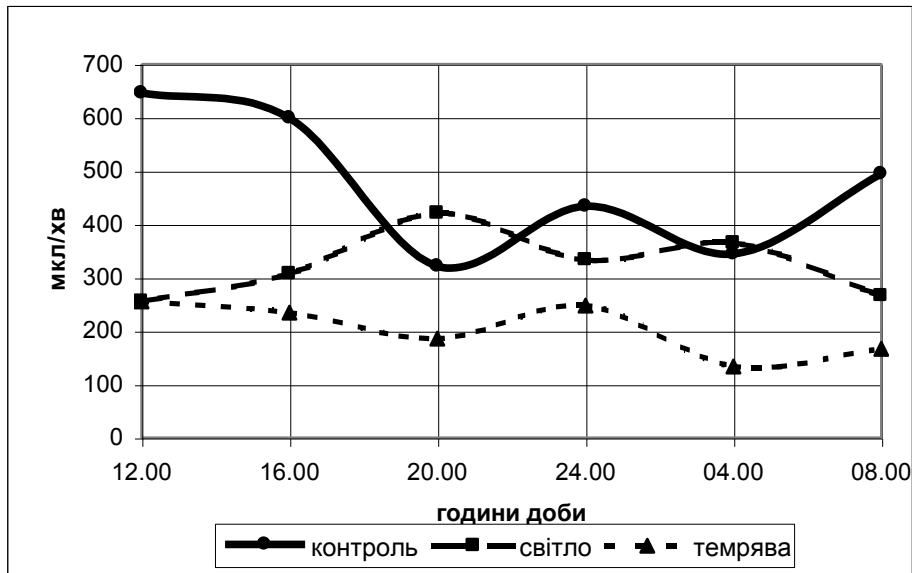


Рис. 1. Архітектоніка ритму швидкості клубочкової фільтрації за умов зміненого фотоперіоду

Середньодобовий рівень креатиніну плазми зростав на 55% при гіпофункції ШТ ( $p < 0,001$ ) та на 79% ( $p < 0,001$ ) за умов гіперфункції залози. В умовах яскравого тривалого освітлення відбувалася часткова інверсія ритму концентрації креатиніну в плазмі крові, про що свідчить той факт, що мінімальна величина цього показника відповідала контрольному максимуму.

Зміна світлових режимів гальмувала реабсорбцію білка. Цей ефект був особливо вираженим при постійній темряві (табл. 1).

Мезор екскреції білка в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату зростав за умов тривалої темряви у 2,4 раза в порівнянні з контролем, в умовах яскравого освітлення – в 1,2 раза, що корелювало зі змінами швидкості клубочкової фільтрації (табл. 1). Ритм екскреції білка впродовж доби зазнавав змін при обох інвертованих світлових режимах в порівнянні з контрольним. Зміщення акрофази проходило лише за умов постійного освітлення, що відображалось на фазовій структурі ритму.

Обидва змінені світлові режими суттєво впливали на калійвидільну функцію нирок, проте вплив яскравого семидобового освітлення був більш значним.

Амплітуда ритму концентрації іонів калію в сечі зростала в 1,7 раза ( $p < 0,001$ ) при постійному освітленні та в 1,3 раза ( $p < 0,001$ ) при постійній темряві.

**Параметри екскреторної та іонорегулювальної функцій нирок за умов зміненого фотоперіоду ( $\bar{x} \pm S_x$ )**

Перелік показників	Контроль (12 С : 12 Т) n=43		Постійне освітлення (24 С : 0 Т) n=37		Постійна темрява (0 С : 24 Т) n=50	
	Мезор	Акрофаза, год	Мезор	Акрофаза, год	Мезор	Акрофаза, год
Діурез мл/2год	3,7 ± 0,06	21.20 ± 3.02	2,6 ± 0,04 p<0,001	15.10 ± 02.13	3,2 ± 0,04 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	15.20 ± 2.13
Концентрація K <sup>+</sup> у сечі, ммоль/ л	12,4 ± 0,72	9.30 ± 1.08	22,4 ± 0,41 p<0,001	11.00 ± 01.23	17,8 ± 0,54 p<0,01	04.30 ± 01.07 p<0,001
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	473,3 ± 19,25	18.10 ± 02.15	324,5 ± 17,26 p<0,001	08.10 ± 01.00 p<0,01	203,7 ± 4,05 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	20.10 ± 02.50 p <sub>2</sub> <0,01
Концентраційний індекс ендogenousного креатиніну, од	15,3 ± 0,55	18.10 ± 02.15	14,2 ± 0,37	09.02 ± 01.08 p<0,01	7,8 ± 0,13 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	21.10 ± 02.58 p <sub>2</sub> <0,01
Екскреція білка, мг/100 мкл КФ	0,05 ± 0,002	09.40 ± 01.08	0,06 ± 0,002 p<0,001	21.10 ± 02.58 p<0,001	0,12 ± 0,002 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	09.30 ± 01.08 p <sub>2</sub> <0,001
Екскреція Na <sup>+</sup> , мкмоль/100 мкл КФ	0,4 ± 0,04	07.30 ± 01.13	1,8 ± 0,04 p<0,001	21.50 ± 02.59 p<0,001	1,9 ± 0,0 p <sub>1</sub> <0,001	04.50 ± 00.31 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,001

Фільтраційна фракція Na <sup>+</sup> , мкмоль/хв	60,0 ± 2,36	18.20 ± 02.15	51,9 ± 1,22 p<0,05	09.50 ± 01.11 p<0,01	25,5 ± 0,58 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	18.20 ± 02.15 p <sub>2</sub> <0,01
Проксимальний транспорт Na <sup>+</sup> , мкмоль/ 100 мкл КФ	11,8 ± 0,13	14.30 ± 02.10	16,0 ± 0,2 p<0,001	20.40 ± 02.51	10,6 ± 0,21 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	15.40 ± 02.17
Дистальний транспорт Na <sup>+</sup> , мкмоль/ 100 мкл КФ	0,9 ± 0,04	09.30 ± 01.08	1,3 ± 0,03 p<0,001	21.20 ± 02.58 p<0,001	1,7 ± 0,06 p <sub>1</sub> <0,001 p <sub>2</sub> <0,001	08.50 ± 01.01 p <sub>2</sub> <0,001

**Примітки:** p – вірогідність відмінностей між постійним освітленням та контролем; p<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей між постійною темрявою та контролем; p<sub>2</sub> – вірогідність відмінностей між освітленням та темрявою; КФ – клубочковий фільтрат

Про перебудову калійвидільної функції нирок в умовах темряви свідчило вірогідне зміщення акрофази (табл. 1).

За нашими даними постійне яскраве освітлення є більш дійовим стресорним фактором для калієвого гомеостазу. Про це свідчить той факт, що в період з 16.00 до 08.00 год ранку мала місце повна інверсія ритму концентрації цього катіону в сечі.

В умовах постійного темного режиму спостерігалася зменшення величини фільтраційної фракції іонів натрію вдвічі в порівнянні з контрольними показниками, але концентрація цього електроліту в плазмі крові відповідала контрольному, що свідчить про збереження гомеостазу внутрішнього середовища.

У той же час постійне освітлення призводить до більш виражених порушень обміну натрію – за цих умов гіпернатрійурез спостерігався на фоні гіпернатрійемії.

На фоні зміненого фотоперіоду відбувалося зниження головного енергозалежного процесу ниркових каналців – реабсорбції іонів натрію та зростання його екскреції. Мезор екскреції іонів натрію в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату при гіпофункції залози збільшився на 328% ( $p < 0,001$ ) при гіперфункції – на 350% ( $p_1 < 0,001$ ) у порівнянні з контролем.

Мезор проксимального транспорту іонів натрію в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату в умовах семидобового освітлення збільшувався на 34% ( $p < 0,001$ ). В умовах тривалої темряви мезор проксимального транспорту, навпаки, зменшувався на 10% ( $p_1 < 0,001$ ) в порівнянні з контролем, хоча концентрація іонів натрію в плазмі крові в обох групах була тотожною.

Мезор дистального транспорту іонів натрію при постійному освітленні зростав на 42% ( $p < 0,001$ ), а в умовах тривалої темряви – майже вдвічі: на 93% ( $p_1 < 0,001$ ) (табл. 1).

В умовах яскравого освітлення величини дистального транспорту в нічний період поступають денним. Активація дистального транспорту іонів натрію в експериментальній темряві спостерігалася саме в нічний період доби, що дозволяє віднести цей ефект на рахунок мелатоніну.

При порівнянні натрій-калієвого коефіцієнта сечі в контролі та за умов світлової експозиції спостерігалася збільшення його мезорної величини вдвічі ( $p < 0,001$ ), в умовах тривалої темряви – у 1,5 раза ( $p_1 < 0,01$ ). Отже, в умовах яскравого освітлення відбувалися вагомні порушення натрій-калієвого гомеостазу, що, на нашу думку, було відображенням не тільки іонного складу плазми, а й міжклітинних та внутрішньоклітинних взаємодій за рахунок роботи  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФазних насосів. В умовах постійної темряви ці зміни носили більш згладжений характер.

*Хроноритмічна характеристика кислоторегулювальної функції нирок за умов зміненого фотоперіоду.* Між іонорегулювальною та кислоторегулювальною функціями нирок існує тісний двосторонній зв'язок. Відомо, що алкалоз стимулює активність  $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазу}$ , що призводить до підвищеної секреції та екскреції іонів калію. У свою чергу, первинні зміни в балансі іонів калію спричиняють вторинні відхилення транспорту іонів водню.

У наших досліджах екскреція іонів водню, стандартизована на 100 мкл клубочкового фільтрату, знижувалася в обох експериментальних моделях: на 30% за умов тривалої темряви та на 40% за умов постійного освітлення в порівнянні з контрольним мезором (табл. 2).

Таблиця 2

Параметри кислоторегулювальної функції нирок  
за умов зміненого фотоперіоду ( $\bar{x} \pm S_x$ )

Показники	Контроль (12 С : 12 Т) n=43		Постійне освітлення (24 С : 0 Т) n=37		Постійна темрява (0 С : 24 Т) n=50	
	Мезор	Акрофаза, год	Мезор	Акрофаза, год	Мезор	Акрофаза, год
рН сечі, од	6,7±0,04	15.20±02.1 3	7,2±0,03 p<0,001	01.00±00.2 8 p<0,001	7,2±0,06 p <sub>1</sub> <0,001	10.20±01.2 0 p <sub>1</sub> <0,05 p <sub>2</sub> <0,001
Екскреція $\text{H}^+$	0,2±0,01	10.20±01.1 8	0,12±0,00 7 p<0,001	14.50±02.0 6	0,14±0,01 8 p <sub>1</sub> <0,05	11.20±01.2 3
Екскреція кислот, що титруються*	6,2±0,34	08.50±01.0 1	9,0±0,30 p<0,001	10.40±01.1 6	8,7±0,38 p <sub>1</sub> <0,001	11.30±01.2 5
Екскреція $\text{NH}_3^*$	14,4±0,6 8	09.00±01.0 1	29,4±0,89 p<0,001	11.00±01.1 6	29,1±1,00 p <sub>1</sub> <0,001	06.00±01.2 1 p <sub>2</sub> <0,001

Примітки:

p – вірогідність відмінностей між постійним освітленням та контролем;

p<sub>1</sub> – вірогідність відмінностей між постійною темрявою та контролем;

p<sub>2</sub> – вірогідність відмінностей між освітленням та темрявою;

\* – екскреція в розрахунку нмоль/ 100 мкл клубочкового фільтрату

Вірогідні зміни добових величин екскреції іонів водню відмічені в усіх часових проміжках крім 20.00 год за умов яскравого постійного освітлення та 12.00 год за умов темряви (рис. 2).

Упродовж доби рН сечі в обох експериментальних моделях у всіх часових проміжках змінювався в бік лужного, за винятком 20.00 та 24.00 год на фоні яскравого освітлення та 08.00 год за умов постійної темряви. У ці періоди показники залишалися в межах контрольних величин.

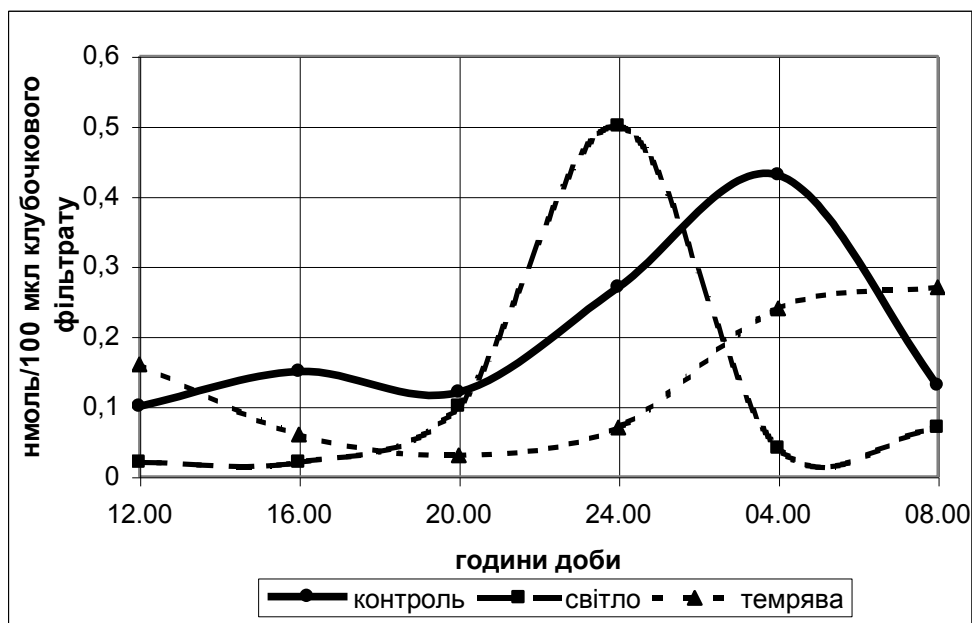


Рис. 2. Екскреція іонів водню впродовж доби за умов зміни тривалості фотоперіоду

У проксимальній частині каналця міститься значна частина  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  переносників-антипортерів, тому секреція іонів водню тут вторинна й стимулюється реабсорбцією натрію. У наших дослідженнях найменша величина проксимального транспорту іонів натрію в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату відзначалася після утримування тварин при постійній темряві. За цих же умов відмічали максимальну екскрецію іонів водню, що дає підстави думати саме про вищезазначений кислоторегулювальний механізм.

За умов тривалої темряви в нічний період доби з 22.00 по 04.00 год включно ритм екскреції іонів водню був синхронним відносно контрольного. Таку синхронність здатний забезпечити нейро-гуморальний механізм за участю мелатоніну та інших гормонально-

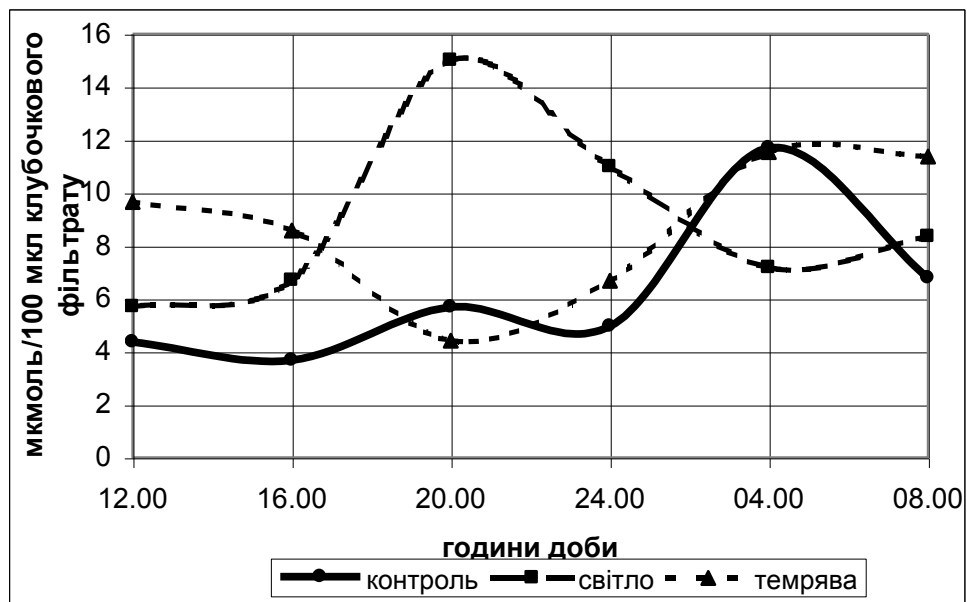
активних речовин ШТ, які беруть участь у забезпеченні адаптивних реакцій організму при зміні світла та темряви (Комаров Ф.И., Малинковская Н.К., Рапопорт С.И., 2000).

Баланс іонів водню забезпечується й іншими факторами взаємодії, серед яких є зменшення об'єму плазми позаклітинної рідини та поєднання надлишку альдостерону з дефіцитом калію. В умовах постійного освітлення (гіпофункції ШТ) ми спостерігали виражений дефіцит іонів калію за рахунок екскреції з сечею.

Важливою характеристикою стану кислоторегулювальної функції нирок є екскреція аміаку. Проведені дослідження показали, що цей показник зростав удвічі в порівнянні з контрольним мезором як за умов постійного освітлення, так і за умов постійної темряви ( $p < 0,001$ ;  $p_1 < 0,001$ ) (табл. 2).

Ми вважаємо, що збільшення амплітуди ритмів екскреції аміаку в умовах зміненого фотоперіоду є результатом адаптивно-компенсаторних перебудов циркадіанних ритмів.

Відображенням кислоторегулювальної функції нирок є вміст у сечі титрованих кислот. В умовах інвертованих світлових режимів на фоні гальмування швидкості клубочкової фільтрації зростала амплітуда та змінювалася фазова структура ритмів екскреції титрованих кислот відносно контрольної хронограми. Хроноритмічні криві при яскравому освітленні та постійній темряві були інвертованими одна відносно одної



(рис. 3).

Рис. 3. Хроноритмічні криві екскреції титрованих кислот в умовах зміненого фотоперіоду

Зіставлення максимумів та мінімумів екскреції аміаку й титрованих кислот у трьох експериментальних групах показало їх синхронність у часі, тобто стабільність акрота батифази.

Разом з тим висока екскреція титрованих кислот та аміаку свідчить про десинхроноз кислоторегулювальної функції нирок в умовах зміненого фотоперіоду.

Сукупний аналіз отриманих результатів дозволяє дійти висновку, що вірогідні зміни основних показників екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок, зміщення акрофаз, зростання амплітуд чи їх нівелювання впродовж доби на фоні зміненого фотоперіоду є вагомими та високочутливими показниками десинхронозів.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне та експериментальне узагальнення даних щодо впливу тривалості фотоперіоду на екскреторну, іонорегулювальну та кислоторегулювальну функції нирок упродовж доби, а також на структуру хроноритмів, що створює можливість патогенетично обґрунтованої корекції порушень циркадіанного ритму ниркових функцій з метою пристосування до місцево-сезонного часу з відмежуванням від істинних ниркових патологій.

1. Як постійне освітлення, так і постійна темрява викликають посилення натрій- і калійурезу, проте за умов постійного освітлення (гіпофункції шишкоподібного тіла) ці зміни вдвічі більші, ніж за умов тривалої темряви (гіперфункції шишкоподібного тіла).
2. Постійне освітлення викликає порушення натрій-калієвого гомеостазу, що знаходить відображення у двократному зростанні натрій-калієвого коефіцієнта ( $p < 0,001$ ).
3. Найбільш виражені зміни середньодобової величини дистального транспорту мають місце за умов постійної темряви (зростання на 93 %,  $p < 0,001$ ), а проксимального – за умов постійного освітлення (зростання на 36 %,  $p < 0,001$ ).
4. Унаслідок фотоперіодичних порушень у роботі проксимального та дистального відділів нефрону виникають виражені зміни хроноритмів екскреції іонів натрію та калію.
5. За умов постійної темряви та тривалого освітлення знижується екскреція іонів водню, посилюється екскреція аміаку та титрованих кислот, що призводить до порушення рН сечі.



6. В умовах інвертованих світлових режимів змінюється амплітуда та фазова структура ритмів екскреції іонів водню, аміаку та титрованих кислот.
7. Зміни екскреторної, іонорегулювальної, кислоторегулювальної функцій нирок знаходять відображення не тільки в їх середньодобових величинах, а в позачерговій зміні структури хроноритмів.
8. Різна тривалість світлового дня впливає на добову періодику видільної системи нирок. Освітлення, що відрізняється від природного, провокує десинхроноз екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок.

### **РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ**

Оцінка досліджуваних параметрів іонорегулювальної, екскреторної та кислоторегулювальної функцій нирок залежно від впливу тривалості фотоперіоду розкриває нові ланки патогенезу десинхронозів.

Виявлені зміни функціональної здатності різних відділів нефрону впродовж доби, з урахуванням місцево-сезонного часу, є перспективною основою в плані обґрунтування методів їх корекції.

Встановлені хроноритмічні порушення можуть бути використані для диференціації та розмежування патологічних й адаптивних змін.

Результати роботи можуть бути використані в навчальному процесі при викладанні медичної біології, нормальної та патологічної фізіології, нефрології, в роботі профільних наукових лабораторій.

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Пішак В.П., Терлецька О.Г., Бойчук Т.М. Порушення хроноритмів екскреторної, іонорегулюючої та кислотовидільної функцій нирок за умов гіпофункції шишкоподібного тіла // Експериментальна та клінічна фізіологія і біохімія. – 2003. – № 3. – С. 30-35. (Дисертантом самостійно здійснено експериментальні дослідження, статистичну обробку даних та оформлення результатів у вигляді статті).
2. Терлецька О.Г., Мислицький В.Ф. Залежність кислотовидільної функції нирок від деяких чинників зовнішнього середовища // Вісник гігієни і епідеміології. – 2003. – Т.

- 7, № 2. – С. 225-228. (Дисертантом самостійно здійснено експериментальні дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів до друку).
3. Терлецька О.Г. Особливості проксимального та дистального транспорту іонів натрію в нефроні за умов зміненого фотоперіоду // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т. 3, № 1. – С. 111-114.
  4. Терлецька О.Г. Вплив фотоперіоду на виділення нирками іонів залежно від функціонального стану епіфіза // Науковий вісник Чернівецького університету. Біологія. – 2003. – Вип. 169. – С. 76-83.
  5. Мислицький В.Ф., Терлецька О.Г. Фотоперіод – фактор зовнішнього середовища в екології та медицині // Матеріали XIV з'їзду гігієністів України „Гігієнічна наука та практика на рубежі століть”. – Дніпропетровськ: АРТ-ПРЕСю, 2004. – Т. 1. – С. 413-416. (Дисертантом самостійно здійснено експериментальні дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалів до друку).
  6. Терлецкая О.Г. Влияние гипо- и гиперфункции эпифиза на структуру хроноритмов почечного транспорта ионов натрия // Материалы Пироговской студенческой научной конференции. – Москва, 2003. – С. 211-212.
  7. Терлецька О. Порушення хроноритмів виділення іонів  $K^+$  за умов гіпо- та гіперфункції епіфіза у статевозрілих щурів // Матеріали VII Міжнародного медичного конгресу студентів та молодих учених. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2003. – С. 214.
  8. Терлецька О.Г., Мислицький В.Ф. Вплив гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла на кислотовидільну функцію нирок // Клінічна та експериментальна патологія. Матеріали IV Національного конгресу патофізіологів України з Міжнародною участю. – 2004. – Т. 3, № 2. – С. 473-474 (Дисертантом здійснено експериментальні дослідження, підготовлено матеріал до друку).

### АНОТАЦІЯ

Терлецька О.Г. Роль змін фотоперіоду як чинника зовнішнього середовища в порушенні функцій нирок. – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Тернопільська державна медична академія ім. І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2004.

У дисертації наведено теоретичне та експериментальне узагальнення даних щодо впливу тривалості фотоперіоду на середньодобові показники екскреторної,

іонорегулювальної та кислоторегулювальної функції нирок, а також на структуру хроноритмів, що створює можливість патогенетично обґрунтованої корекції порушень циркадіанного ритму ниркових функцій з метою пристосування до місцево-сезонного часу з відмежуванням від істинних ниркових патологій.

Дисертацію присвячено вивченню впливу фотоперіоду на екскреторну, іонорегулювальну та кислоторегулювальну функції нирок. У дослідях на статевозрілих білих лабораторних самцях щурів, що утримувалися при різних світлових режимах (12С : 12Т; 24С : 0Т; 0С : 24Т, де С – світло, Т – темрява) експериментально обґрунтовано вплив тривалості фотоперіоду на циркадіанний ритм зазначених функцій нирок та особливості перебудови архітекτονіки біоритмів нирок.

Виявлено фотоперіодичні порушення проксимального та дистального транспорту іонів натрію, зміни хроноритмів екскреції іонів натрію та калію, порушення натрій-калієвого гомеостазу. Доведено більш виражений вплив на більшість цих показників постійного освітлення в порівнянні з постійною темрявою. Обґрунтовано залежність кислоторегулювальної функції нирок від умов фотоперіоду. Встановлено, що зміни фотоперіоду не лише порушують середньодобові показники екскреторної, іонорегулювальної, кислоторегулювальної функцій нирок, а й викликають позачергову перебудову структури хроноритмів.

Сукупність отриманих даних свідчить, що постійний світловий або темновий режим викликає десинхроноз екскреторної, іонорегулювальної, кислоторегулювальної функцій нирок.

*Ключові слова:* фотоперіод, функції нирок, хроноритми, шишкоподібне тіло.

## АННОТАЦІЯ

Терлецкая О.Г. Роль изменений фотопериода как фактора внешней среды в нарушении функций почек. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. – Тернопольская государственная медицинская академия им. И.Я. Горбачевского МОЗ Украины, Тернополь, 2004.

Диссертация посвящена изучению влияния фотопериода на экскреторную, ионорегулирующую и кислоторегулирующую функции почек. В работе экспериментально и теоретически обосновано влияние продолжительности фотопериода на циркадианный

ритм почечных функций, секрецию и реабсорбцию в различных отделах нефрона, архитектонику биоритмов почек.

Для характеристики функционального состояния почек в условиях измененного фотопериода были сформированы три экспериментальные группы животных. Первая, контрольная, находилась в стандартных условиях освещенности (12 С : 12 Т), вторая – в условиях постоянного освещения (24 С : 0 Т), третья – в постоянной темноте (0 С : 24 Т). Продолжительность эксперимента составляла семь суток.

Экскреторную функцию почек оценивали в условиях водной нагрузки по величине абсолютного и относительного диуреза, скорости клубочковой фильтрации, концентрации креатинина в плазме, показателю относительной реабсорбции воды, концентрации белка в моче и его экскреции; ионорегулирующую – по показателям экскреции ионов натрия и их концентрации в моче, абсолютной и относительной реабсорбции катиона, фильтрационного заряда и клиренса ионов натрия, величинам проксимального и дистального транспорта; кислоторегулирующую – по экскреции активных ионов водорода, титрованных кислот, аммиака, показателям рН мочи. Хроноритмы вышеперечисленных функций почек исследовали на протяжении суток с 4-часовым интервалом.

Полученные результаты свидетельствуют о существенных изменениях экскреторной, ионорегулирующей и кислоторегулирующей функций почек как в условиях продолжительной темноты, так и в условиях постоянного яркого освещения.

Фотопериодические нарушения экскреторной функции проявлялись, в первую очередь, снижением уровня диуреза, скорости клубочковой фильтрации и увеличением экскреции ионов натрия и калия. Установлено, что к усилению натрий- и калийуреза приводят как постоянное освещение, так и постоянная темнота, но в условиях постоянного освещения (гипофункция шишковидной железы) эти изменения вдвое превышают те, которые наблюдались в условиях темноты (гиперфункция шишковидной железы). Нарушения натрий-калиевого гомеостаза отражались на величине натрий-калиевого коэффициента, который в условиях постоянного освещения увеличивался вдвое. В то же время снижение скорости клубочковой фильтрации было более выраженным при постоянном темновом режиме, равно как и угнетение реабсорбции белка.

При изменении продолжительности фотопериода происходит также функциональное перераспределение проксимального и дистального транспорта ионов натрия. Наиболее выраженные изменения среднесуточной величины дистального

транспорта имеют место в условиях постоянной темноты (возрастание на 93%), а проксимального – при постоянном ярком освещении (возрастание на 36%). Активация дистального транспорта ионов натрия в экспериментальной темноте наблюдалась в ночной период суток. Вследствие фотопериодических нарушений в работе проксимального и дистального отделов нефрона возникают выраженные изменения хроноритмов экскреции ионов натрия и калия.

При инверсии светового режима снижается также экскреция ионов водорода, усиливается экскреция аммиака и титрированных кислот, что приводит к нарушению рН мочи. Значительные изменения при таких фотопериодических условиях претерпевают также амплитуда и фазовая структура ритмов экскреции, аммиака и титрованных кислот, ионов водорода, натрия и калия.

Обобщенный анализ всех результатов исследования позволяет утверждать, что изменения фотопериода в первую очередь отражаются не на среднесуточных величинах экскреторной, ионорегулирующей и кислоторегулирующей функций почек, а на изменении структуры хроноритмов. Это можно расценивать как начальную стадию десинхроноза.

Полученные данные относительно влияния нарушения фотопериода на хроноритмы почечных функций открывают новые возможности для патогенетически обоснованной коррекции выявленных изменений и могут служить критерием при дифференциальной диагностике с истинными почечными патологиями.

*Ключевые слова:* фотопериод, функции почек, хроноритмы, шишковидное тело.

## ANNOTATION

Terletska O.G. The role of photoperiod changes as an environmental factor in the disturbance of kidney functions. – Manuscript.

Thesis for the scientific degree of candidate of medical sciences, speciality 14.03.04 – pathologic physiology. – I.Ya. Horbachevsky State Medical academy of the Ministry of Health of Ukraine. – Ternopil, 2004.

The thesis has presented theoretical and experimental generalization of the data concerning the influence of photoperiod duration on the average daily indices on excretory, ionic-regulative and acid-regulative functions of the kidneys as well as on the chronorhythms structure and created a possibility of pathogenetically grounded correction of the disturbances of

circadian rhythm of kidneys' functions with the aim of adjusting to the local-seasonal time with separation from genuine kidney pathology.

The thesis is dedicated to the study of the influence of photoperiodic on excretory, ionic-regulative and acid-regulative functions of the kidneys. In experiments on pubertal white laboratory male rats which have been keeping in different light regimes (12 L : 12 D; 24 L : 0 D; 0 L : 24 D, with L – light , D – darkness) the influence of the photoperiod duration on the circadian rhythm of the mentioned above functions of the kidneys and special features of architectonics, reconstruction of kidneys biorhythms was experimentally grounded.

Photoperiodic disturbances of proximal and distal natrium-ions transportation, chronorhythms changes of natrium and potassium ions excretion, disturbance of natrium-potassium homeostasis were distinguished. A more expressed influence of constant lighting on the most of these indeces, if compared with constant darkness, was proved. The dependence of acid-regulation function of the kidneys upon photoperiod conditions was established. It was found that the changes of photoperiod not only disturb average daily indeces of excretory, ionic-regulative and acid-regulative functions of the kidneys, but cause extraordinary reconstruction of chronorhythms structure.

The total combination of the data testifies to the fact that constant light or dark regime brings about desynchronosis of excretory, ionic-regulative and acid-regulative functions of the kidneys.

*Key words:* photoperiod, kidneys' functions, chronorhythms, pineal body.