

Міністерство охорони здоров'я України
Буковинська державна медична академія

На правах рукопису

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

Дисертація на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Науковий керівник
доктор біологічних наук
професор Мислицький В.Ф.

м. Чернівці, 2004 р.

ЗМІСТ

ВСТУП.....	5
Розділ 1. ВПЛИВ ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА НА ПОРУШЕННЯ ХРОНОРИТМІВ ФУНКЦІЙ НИРОК ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ФОТОПЕРІОДУ (огляд літератури).....	11
1.1. Механізми впливу факторів зовнішнього середовища на функції нирок.....	11
1.2. Шишкоподібне тіло та хроноритми функцій нирок.....	18
1.3. Функціональний стан нирок та епіфізектомія.....	24
1.4. Синтез мелатоніну та фотоперіодизм.....	26
Розділ 2. МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	33
2.1. Обґрунтування відбору експериментальних тварин.....	33
2.2. Формування експериментальних груп.....	35
2.3. Обґрунтування моделей гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла.....	36
2.4. Обґрунтування вибору системи органів для дослідження.....	37
2.5. Обґрунтування моделі спостереження.....	38
2.6. Постановка експерименту.....	39
2.7. Біохімічні методи дослідження.....	40
2.8. Фізіологічні методи дослідження.....	41
2.9. Математична обробка результатів.....	42
Розділ 3. ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНОРИТМІВ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК В УМОВАХ РІЗНОЇ ТРИВАЛОСТІ ФОТОПЕРІОДУ.....	43
Розділ 4. ОЦІНКА ХРОНОРИТМІВ НИРКОВОГО ТРАНСПОРТУ ІОНІВ НАТРІЮ ЗА УМОВ ГІПО- ТА ГІПЕРФУНКЦІЇ ШИШКО- ПОДІБНОГО ТІЛА.....	58

Розділ 5. ХРОНОРИТМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КИСЛОТО-РЕГУЛЮВАЛЬНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА УМОВ ЗМІНЕНОГО ФОТОПЕРІОДУ.....	76
Розділ 6. АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ.....	92
ВИСНОВКИ.....	109
РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	111
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	112
ДОДАТКИ. Акти впроваджень результатів дослідження	

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

ЕШТ	екстракт шишкоподібного тіла
СХЯ	супрахіазматичні ядра
N-AT	N-ацетилтрансфераза (фермент)

ВСТУП

Експериментальні та клінічні дослідження впливу факторів зовнішнього середовища на функції різноманітних систем та органів у значній мірі пов'язане з екологічним станом довкілля. Нирки, базисні функції яких полягають у регуляції балансу води та неорганічних речовин, виділенні кінцевих продуктів обміну з організму шляхом їх екскреції з сечею, посідають вагоме місце в таких дослідженнях.

Перші роботи, присвячені ролі фотоперіодизму, були виконані в 30-х роках ХІХ сторіччя. Вивчення фотоперіодизму в ссавців виявило зв'язок між природною зміною довжини дня й ночі та функціонуванням залоз внутрішньої секреції (наднирників, шишкоподібного тіла, гіпофіза, щитоподібної залози).

Відомо, що шишкоподібне тіло корелює діяльність центральної нервової системи (ЦНС) та периферійного ендокринного апарату до змінних умов зовнішнього середовища залежно від тривалості фотоперіоду. Основним “подразником” для шишкоподібного тіла є світловий сигнал, його клітини філогенетично “запрограмовані” на фоторецепцію і зберегли (повністю або частково, залежно від виду) фоторецепторні властивості. Своєрідність участі шишкоподібного тіла у формуванні циркадіанних ритмів виявлена в модельних ситуаціях зі зміною тривалості фотоперіоду чи інверсією світлового режиму [11, 22]. Ці впливи реалізуються шляхом основного гормону шишкоподібного тіла – мелатоніну [6, 8, 208].

В.Д. Слепушкін та В.Г. Пашинський (1982) [103] висунули гіпотезу, що активація шишкоподібного тіла направлена на стабілізацію гемодинамічних показників та водно-сольового обміну, постулюючи взаємозв'язок гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та епіталамо-епіфізарно-надниркового комплексу.

Ниркам характерна 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 [67, 78, 149, 196].

Актуальність теми

Дослідження функціональних зв'язків шишкоподібного тіла і нирок започатковані в Україні науковцями БДМА на чолі з професором В.П. Пішаком.

Роботами В.П. Пішака (1974-2000), Н.В. Черновської (1979-1987), О.І Захарчука (1990-1993), Т.М. Бойчука (1992-1994) була виявлена залежність біохімічної адаптації від довжини світлового дня. Формувалася уява про роль шишкоподібного тіла як органа, причетного до участі у фотоперіодичних механізмах довготривалої адаптації. У вивченні розвитку нейроендокринних та біохімічних механізмів у щурів із синдромом пренатального стресу проведені дослідження С.С. Ткачук (2000), висловлено припущення про можливі порушення функції шишкоподібного тіла або ж десенсибілізацію мелатонінових рецепторів гіпоталамуса/гіпофіза з втратою антистресового впливу [86].

На даний момент залишаються нез'ясованими особливості впливу гормонів залози на основні ниркові функції залежно від довжини фотоперіоду, тому доцільно дослідити вплив зміни освітлення на стан екскреторної, іонорегулювальної, кислотовидільної функцій нирок і їх взаємозв'язок із біохімічними показниками плазми крові та сечі.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами

Робота виконана в Буковинській державній медичній академії в рамках

тематики планової науково-дослідної міжкафедральної роботи (кафедр нормальної фізіології, патологічної фізіології, медичної біології, генетики та гістології). Автор є співвиконавцем тем «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) та «Хроноритмологічні аспекти нейрогуморальної регуляції функцій нирок» (№ державної реєстрації 0199U001758).

Мета і задачі дослідження. З'ясувати вплив тривалості фотоперіоду на екскреторну, іонорегулювальну, кислоторегулювальну функції нирок у статевозрілих самців щурів.

Для досягнення поставленої мети були сформульовані наступні основні задачі:

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 кислотовидільної 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, кислото-регулювальна функції нирок за умов різної тривалості фотоперіоду.

Предмет дослідження: механізми порушень функцій нирок за умов 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 одержаних результатів

Проведені дослідження дали змогу отримати ряд нових даних про взаємовідносини іонорегулювальної, екскреторної, кислотовидільної функцій нирок і режиму освітлення. Вперше показано, що обидва порушені світлові режими (постійне освітлення та постійна темрява) мають односпрямований посилюючий вплив на екскрецію іонів натрію і калію.

Встановлено, що постійне освітлення є причиною порушення не лише іоновидільної функції нирок, але й натрій-калієвого гомеостазу.

Встановлено, 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 досліджень розширюють та поглиблюють існуючу уяву про вплив фотоперіоду на іонорегулювальну, екскреторну, кислоторегулювальну функції нирок та їх циркадіанний ритм. Конкретизуються особливості перебудови архітектоніки біоритмів нирок, транспорту іонів натрію у проксимальному та дистальному відділах нефрону.

Результати роботи можуть бути використані в навчальному процесі при викладанні фізіології тварин, нормальної та патологічної фізіології, екології людини та тварин, у роботі лабораторій науково-дослідних інститутів з відповідними науковими напрямками.

Особистий внесок здобувача

Автором особисто здійснено підбір та аналіз літературних джерел, розробка основних теоретичних та практичних положень роботи. Особисто виконано всі оперативні втручання на тваринах. Біохімічні, хронобіологічні та функціональні дослідження стану нирок проведені на кафедрах патологічної фізіології та медичної біології, генетики та гістології Буковинської державної медичної академії. Дисертантом статистично опрацьовано отримані результати, написано всі розділи дисертаційної роботи та публікації. Висновки та практичні рекомендації сформульовано разом із науковим керівником.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, дисертантом виконано експериментальні дослідження, статистична обробка даних, підготовка матеріалу до друку.

Частина біохімічних досліджень виконана співробітниками ЦНДЛ (центральної науково-дослідної лабораторії) Буковинської державної медичної академії, за що автор усім щиро дякує.

Автор висловлює щирю подяку науковому керівнику д.б.н., професору, завідувачу кафедри патологічної фізіології В.Ф. Мислицькому за ідейне керівництво, а також ректору Буковинської державної академії члену-кореспонденту АПН України, професору В.П. Пішаку.

Апробація результатів дисертації

Матеріали дисертації оприлюднено та обговорено на IV Міжнародному конгресі студентів та молодих учених (Тернопіль, 2003), міжнародній конеренції “Проблеми гармонії, симетрії та золотого перетину в природі, науці та мистецтві” (Вінниця, 2003), Другій міжнародній науковій конференції “Молодь у вирішенні регіональних та транскордонних проблем екологічної безпеки” (Чернівці, 2003).

Публікації

За матеріалами дисертації опубліковано 8 робіт, з них 4 статті у фахових наукових журналах, решта – у матеріалах і тезах конференцій.

РОЗДІЛ 1
ВПЛИВ ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН
НИРОК ЗАЛЕЖНО ВІД ТРИВАЛОСТІ ФОТОПЕРІОДУ
(ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ)

1.1. Механізми впливу факторів зовнішнього середовища на функції нирок

Упродовж еволюційного розвитку всього живого сформувалася динамічна рівновага фізико-біохімічних та біологічних властивостей внутрішнього середовища організмів – гомеостаз. Ця властивість забезпечується взаємодією складних процесів регуляції та координації, які вмикаються та вимикаються в клітині автоматично та підпорядковані імунним, ендокринним і нейрогуморальним механізмам [67, 81, 95].

Відомо, що ціллю адаптивних реакцій організму при стресових впливах є підтримання гомеостазу. Серед органів, що беруть участь у цьому процесі, пріоритетну та вирішальну роль відіграють нирки, основна функція котрих полягає в регуляції об'єму, осмотичності, мінерального складу та кислотно-основного стану організму шляхом екскреції води та неорганічних електролітів у кількостях, необхідних для підтримання їх балансу в організмі та нормальної концентрації цих речовин у міжклітинній рідині. До числа іонів, які регулюються таким чином, відносяться натрій, калій, хлор, кальцій, магній, сульфат, фосфат, іон водню. Нирки також беруть участь у гомеостатичному регулюванні деяких органічних поживних речовин [26, 38, 57].

Морфофункціональна одиниця нирки – нефрон, який складається з апарату для фільтрації – мальпігієвого тіла та каналця, що виходить з нього. Канальцевий відділ нефрону поділяють на 12 сегментів, кожний з яких володіє певними структурно-функціональними особливостями [94].

Тобто, специфічна морфофункціональна організація нефронів визначає здатність нирки до осмотичного концентрування сечі [13, 14, 32].

Процеси, що проходять у нефроні, у першу чергу, спрямовані на підтримання оптимальної концентрації Na^+ в міжклітинній рідині, оскільки даний катіон – це основна осмотично активна її частина та головний компонент лужного резерву [56].

Різноманітним функціям нирок властиве підвищення активності в певний період доби, тобто, здоровим особам характерна синхронізація між окремими показниками. Це підтверджує взаємне зміщення функціональної активності різних відділів нефрону протягом доби [99, 235].

Немає необхідності в однаковій інтенсивності роботи всіх органів і систем організму впродовж доби. Природа, у процесі еволюції, забезпечила активність або пасивність тієї чи іншої системи (органа) в максимально необхідні строки: хроноритмологічні реакції є складовою частиною адаптаційного синдрому [62, 95].

Інтерес до особливостей добового функціонування органів досить суттєвий, що пов'язує із необхідністю вивчення ритму працездатності, фізичної витривалості організму.

У сучасному уявленні в основі біологічних ритмів лежить зміна метаболізму біологічних систем, що зумовлено впливом зовнішніх та внутрішніх факторів. До зовнішніх факторів відносяться: довжина світлового дня (фотоперіодизм), температури (термоперіодизм), можливо магнітного поля, інтенсивності космічних випромінювань, припливи та відпливи, сезонні та сонячно-місячні впливи [93, 111].

Останні дослідження біоритмів дегідрогеназ – ферментів, що контролюють важливі метаболічні процеси в клітині, виявили чітко скоординовані між собою за фазою біо- та геліоритми синхронних змін сонячної активності [108].

На організм діють різноманітні види коливальних процесів, з яких лінійними та чітко детермінованими в біологічних об'єктах у метричному часі є процеси, які синхронізовані сильними екологічними (космопланетарними) факторами: ритми сонячної активності, сезонні, місячні, фотоперіодизм [28, 29].

Фотоперіодизм – це фактор, на основі якого формується добова ритміка: при зміні дня і ночі змінюється активність обміну, інтенсивність дихання, серцебиття, діурез, що є важливим фактором пристосування організмів до зовнішнього середовища [43, 164].

Щури також відносяться до тварин із чітким поділом денної та нічної активності. У щурів, як і в людини, різноманітні ритми проявляються в різному віці. Необхідно відмітити, що в щурів ритми шишкоподібного тіла й симпатичної нервової системи випереджають дозрівання ендокринних ритмів, які знаходяться під контролем гіпофіза, а основний гормон залози – мелатонін, вважають хімічним індикатором фотоперіодичних циклів. Цим можна пояснити, чому екстракти шишкоподібного тіла (ЕШТ) в різноманітних експериментальних моделях викликають інсуліноподібний (гіпоглікемічний), паратиреоподібний (гіперкальціємічний) та діуретичний ефекти [89, 97].

У наднирниках продукуються мінералкортикоїди, які безпосередньо впливають на основні функції нирок, крім того, нирки та наднирники анатомічно близькі структури. Але ритмічність у наднирниках формується набагато пізніше, ніж у шишкоподібному тілі, саме тому ритмологічний зв'язок між наднирковою залозою і нирками еволюційно сформований та генетично детермінований на початку онтогенетичного розвитку.

До числа актуальних проблем сучасної медицини і фізіології відноситься дослідження закономірностей адаптації людини до умов зовнішнього середовища, особливо з урахуванням кліматогеографічних

факторів порушень фотоперіодичності та регіональних особливостей [98, 48, 118, 141, 156].

Так, у 1986 році після аварії на Чорнобильській атомній електростанції став реальністю ще один із патологічних чинників – опромінення малими дозами радіації населення, яке проживає на забруднених радіонуклідами територіях.

Одним з напрямків досліджень – численні патології нирок, що виникають під впливом солей таких важких металів, як свинець, кадмій, талій, ртуть [40, 61, 88]. Кадмій та свинець викликають виражену дизритмію процесів ниркового транспорту натрію з ознаками пошкодження проксимального відділу нефрону, талій пошкоджує переважно дистальний відділ. Глибина і характер порушень хроноритмів екскреторної функції нирок неоднакові, а їх зміни, можливо, є не лише проявом патології, але й одним із варіантів адаптивно-регуляторних механізмів організму [20, 200].

Патогенез токсичного ефекту талію значною мірою пов'язаний із близькістю іонних радіусів талію і калію, іони талію здатні заміщати іони калію в активованій $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазі}$ [71].

Методом атомноадсорбційної спектрометрії показано, що вміст кадмію, свинцю, марганцю у волоссі дітей із патологією нирок не відрізнявся від контрольного [158], що може свідчити, з одного боку, про незначний вміст в організмі таких мікроелементів, але не зменшує їх вирішального значення у формуванні та прояві патологій.

Забруднення навколишнього середовища підвищує, у першу чергу, частоту випадків хронічної ниркової недостатності (ХНН) [243]. Необхідно відмітити, що ХНН характеризується безперервним прогресуванням: зменшення маси діючих нефронів призводить до швидкого пошкодження інших нефронів із розвитком гіпертензії та гіперфільтрації, а це прискорює їх руйнування [49].

У хворих на первинний і вторинний хронічний пієлонефрит (ХПН) виявлено зміни іонорегулювальної функції нирок, основними проявами яких є збільшення каналцевої реабсорбції натрію і кальцію та підвищення калійурезу [21].

У хворих на ХПН встановлено циркадіанний добовий ритм показників гемокоагуляції, що відрізняється від такого у здорових осіб, причому у хворих на ХПН на фоні ХНН період гіперкоагуляції був значно тривалішим. Нейрогормон шишкоподібного тіла – мелатонін, нормалізує циркадіанні ритми показників гемодинаміки у хворих і посилює гіпотензивну дію антигіпертензивних препаратів, виконуючи роль коректора. У хворих на хронічний латентний пієлонефрит різних вікових груп має місце порушення часової організації екскреторної функції нирок, імовірно, що порушення фотоперіоду посилює десинхроноз [41, 50].

Клініко-лабораторні показники людини та тварин під впливом різноманітних екстремальних факторів у динаміці адаптаційного процесу мають характер затухаючих коливань із періодом 48 годин, що вказує на ендогенність біологічного ритму в гострому процесі адаптації до стрес-факторів [16, 126]. Десинхроноз можна розглядати як основний вагомий ранній прояв патологічного процесу.

На фоні антропогенних чинників, які здатні шкідливо впливати на живі організми в геометричній та арифметичній прогресії, абіотичні процеси можуть видатися, на перший погляд, не такими значними та глобальними. Але потрібно наголосити, що ранні порушення при хронічному стресі носять функціональний характер і знаходять відображення в першу чергу в змінах циклічного функціонування регуляторних систем. Стрес – це адаптивна сигнальна реакція, що проявляється в живих істотах під впливом внутрішніх та зовнішніх стимулів із метою підтримання гомеостазу [105, 215].

Вплив факторів зовнішнього середовища, у більшості випадків, визначається не одним чинником, а множинністю їх дії. Тому зміна режиму освітлення, різке переміщення в часових поясах та кліматичних зонах, нічна праця також є тими факторами, що здатні спровокувати десинхроноз різноманітних систем та органів [162, 168, 258, 259]. Стресовий вплив освітлення реалізується завдяки включенню регуляторних можливостей шишкоподібного тіла та супрахіазматичних ядер гіпоталамуса через ефекти дофаміну та мелатоніну [7]. Такий десинхроноз може бути постійним чи тимчасовим залежно від виду організму та чинників впливу.

Адаптація до факторів зміненого фізичного та соціального середовищ знаходить відображення в певних функціональних перебудовах циклу “сон-активність” [27, 274].

Існують чіткі індивідуальні особливості ендогенних біологічних ритмів та їх синхронізація з ритмами сонячної активності. Десинхронізація біологічних ритмів окремих органів може спровокувати стан напруги, що з часом трансформується в те чи інше захворювання. Так, при повній інверсії ритму діурезу виникає гепатит [220].

В умовах високогір'я та на середньогірському рівні нирки, за умов тривалої водної депривації, характеризуються зниженням функціональної активності всіх елементів нефрону, структурними перебудовами та різким падінням мітотичної активності клітин у проксимальному відділі канальця гомеостатичної функції нирок у порівнянні з умовами знаходження на рівнині [1, 127].

Після фазної зміни циклу світло-темрява в щурів відбувалися зміни циркадіанного ритму екскреції з сечею кортикостерону та катехоламінів, показано, що ритм кортикостерону адаптується швидше до зміни ритму освітлення, ніж ритми катехоламінів [10, 204]. Мелатонін здатний

гальмувати викид адренкортикотропного гормону, змінювати таким чином концентрацію кортизолу.

Формування міжендокринних взаємодій, які забезпечують адекватний рівень метаболізму, залежить від расових особливостей індивідуумів (росіяни, селькупи, метиси). У селькупів ведучою ланкою перебудови є тиреоїдна вісь, а в росіян та метисів – надниркова [82].

За умов постійної темряви, при гіперфункції шишкоподібного тіла, нирки значно швидше реагують на патологічні фактори, ніж в умовах постійного освітлення. Так, в умовах ацидозу при гіперфункції залози чутливість нирок до порушення кислотно-лужного балансу зростає, підвищується реактивність організму до несприятливих факторів зовнішнього середовища. При постійному освітленні, коли функція залози є в пригніченому стані, тварини слабо реагують на кислотне навантаження [124].

В умовах постійного освітлення ритми сну зберігалися протягом трьох днів, потім повністю зникали і впродовж третього тижня змінювались ультрадіанними ($T=4-6$ год) [195].

Регулювальний вплив шишкоподібного тіла на периферичну ланку іонного гомеостазу – на нирки здійснюється через мелатонін, хоча його екзогенний аналог нормалізує тільки деякі зміни, які розвиваються внаслідок епіфізектомії. Мелатоніновий ефект – це нормалізація електролітної рівноваги, зміни якої є наслідком різноманітних стресів [87].

Нирки володіють власною автономною ендокринною системою синтезу ряду гормонів: ренін, еритропоетин, простагландини PGE_1 та PGI_2 тощо [25]. З цієї точки зору можна говорити про інтегруючий вплив гормонів шишкоподібного тіла та автокоїдів ниркового походження. Останні дані вказують на можливість існування декількох альтернативних шляхів синтезу основного гормону залози - мелатоніну, що може дати

новий поштовх для розвитку поглядів на “біологічний годинник” [229, 234, 264].

Вирішення проблеми нормалізуючої корекції функціональних резервів та адаптивних можливостей організму в цілому в умовах дії різнобічних екстремальних факторів вимагає обґрунтування групи принципів для корекції резервних можливостей організму:

- генетичної детермінації стрес-витривалості та вибору засобів корекції;
- випереджаючого імуно-біохімічного скринінгу;
- оптимальної фармакологічної дії;
- створення комплексних рецептур;
- єдність патогенетичної і симптоматичної корекції [74].

Біохімічні основи адаптації організму – це, у першу чергу, реакції ендокринної системи на особливості дії природних геохімічних та антропогенних чинників [101, 266]. Шишкоподібне тіло, як ендокринний орган у структурі мозку, відіграє особливу роль у формуванні таких адаптивних реакцій. Залоза регулює цілий ряд важливих процесів завдяки зміні освітленості. Ця регуляція циклічна, тому, на думку багатьох дослідників, вона є регулятором “біологічного годинника” в організмі [143, 228, 237].

При дослідженні електролітних параметрів плазми крові (K^+ , Na^+ , Ca^{2+} , Mg^{2+} , Cl^- , P^{5+} , Cu^{2+} , Fe^{2+}) у період з 1985 по 1987 роки виявлені однакові спектрально-частотні гармоніки, що вказує на існування зсувів функціонального стану організму в багаторічній динаміці під впливом космогеофізичних факторів [66].

1.2. Шишкоподібне тіло та хроноритми функцій нирок

Можливість оптимальним шляхом відреагувати як на передбачувану, так і на непередбачувану дію різноманітних факторів визначається наявністю в організмі широкого діапазону ступеня вираженості функції та

здатності організму знайти серед цього діапазону ті значення, які найбільш адекватні в даній ситуації [31, 73, 106].

Згідно із сучасним теоріям у кожній клітині є гени, які визначають періодичність життєдіяльності. Внутрішньоклітинні “годинники” налаштовують свій хід згідно зі зміною дня і ночі – світла та темряви, вони мало залежать від зміни температури [6, 9, 128, 219]. Ритми біологічних процесів на клітинному рівні інтегруються в ритми тканинні та органі, а вони, синхронізуючись між собою та геофізичними ритмами, складають специфічний організмний ритм зі своєрідними періодами амплітуд фаз тих чи інших біологічних процесів. Синхронізація біоритму метаболізму є величиною частотною, але не фазовою, тобто їхні мінімуми та максимуми не збігаються в часі [35]. На сьогоднішній день у людському організмі нараховується більше 300 ритмів, які змінюються протягом 24 год [29, 65, 92].

Період циркадіанних ритмів триває у тварин 23-25 годин. Фазова структура біологічного ритму знаходиться в постійному русі, її динамічність, що спостерігається в нормальних умовах, лежить в основі мінливості функції та виконує адаптивне значення [184, 252].

Видільна функція нирок, а саме виділення електролітів із сечею, міцно утримує “пальму першості” серед найбільш вивчених у ритмологічному відношенні функцій людського організму [15]. Нирки вважають своєрідним органом-мішенню функцій систем регуляції. Переважання екскреції води, електролітів, продуктів азотистого обміну вдень, а титрованих кислот, аміаку, водневих іонів – вночі, виявлені багатьма експериментаторами [53, 55, 76]. Так, упродовж дня величини діурезу, екскреції осмолярно активних сполук та реабсорбція осмотично активної води на фоні константної швидкості клубочкової фільтрації були вищими вдень у порівнянні з нічним періодом. У різні періоди доби індекс осмотичного концентрування коливається в межах 1,98–2,37 [59].

У результаті численних досліджень виявлені різноманітні біологічні ритми парціальних функцій нирок, їх відображення також характеризується широким спектром [24]. Найкраще вивчені циркадіанні ритми, пріоритет яких є особливо вагомим при патології. У здорових осіб при ритмологічному дослідженні таких показників, як об'єм сечі, вміст Na^+ , K^+ , Cl^- (в ммоль/год), Ca^{2+} і Mg^{2+} (в мкмоль/год) циркадіанні ритми становили 92%, ультрадіанні – 5%, а інфрадіанні – 3% [12]. Численні дані підтверджують взаємний зсув функціональної активності різних відділів нефрону в різні періоди доби [99].

Отже, біологічний ритм є універсальною формою адаптації, що забезпечує захисні реакції організму, символізуючи саме життя; сьогодення вимагає розуміння щодо хронобіологічного підходу для розробки методів профілактики та корекції стресорних пошкодєнь, їх впливу на організм [45, 203].

При системному підході до періодичних взаємовідносин циркадіанних ритмів ренальних та екстраренальних факторів можна говорити про наявність єдиного механізму формування ритмічної діяльності нирок, в якому ключову роль відіграють циркадіанні коливання швидкості клубочкової фільтрації, транспорту Na^+ та Cl^- . Встановлено, що у здорових осіб (70) та інтактних тварин (15) у 75–92% випадків концентрація електролітів та мікроелементів у сечі змінювалася з циркадіанним ритмом; при розвитку патології в 45–60% випадків ритм ставав інфрадіанним. Отже, хроноструктура ритму є важливим критерієм діагностики та ефективності лікування [125].

Про максимальну надійність циркадіанної організації у зрілому віці свідчать величини хронодезмів (циркадіанний розмах коливань вивчених показників протягом доби з урахуванням коливань їх верхніх та нижніх границь, діапазон вікової норми) [252]. Мезори різноманітних показників змінюються неоднозначно: одні в процесі онтогенезу стійкі (деякі

показники кислотно-основної рівноваги), інші з віком або збільшуються, або зменшуються [33]. Необхідно зауважити, що одним із найважливіших зовнішніх факторів (показчиків часу), які впливають на ритми організму вважають фотоперіодичність [29].

Шишкоподібне тіло – нейроендокринний регулятор, притаманний усім хребетним, має тісні зв'язки з гіпоталамусом та периферичними ендокринними залозами [2]. Вважають, що комплексна взаємодія супрахіазматичних ядер (СХЯ) гіпоталамуса з шишкоподібним та полосатим тілом це – функціонально єдина система регуляції добових коливань поведінки [173, 178, 209].

Залога корелює діяльність ЦНС та периферійного ендокринного апарату до змінних умов навколишнього середовища залежно від довжини фотоперіоду. Ці впливи реалізуються шляхом основного гормону мелатоніну [193, 202, 218, 269]. В.Д. Слепушкін та В.Г. Пашинський(1982) [103] вважають, що активація шишкоподібного тіла направлена на стабілізацію гемодинамічних показників та водно-сольового обміну і розглядають взаємозв'язок гіпоталамо-гіпофізарно-надниркової системи та епіталамо-епіфізарно-надниркового комплексу [23]. Висунута гіпотеза існування гіпокампально-епіфізарних функціональних зв'язків та участь такого хронобіологічного комплексу в організації відповіді на стрес [18]. Епіталамо-епіфізарна система виконує в організмі не суто специфічне, а нормалізуюче значення (посилення чи гальмування діурезу і салурезу залежно від ситуації), вона є одним із важливих компонентів адаптаційної системи. Шишкоподібне тіло розглядають як особливий тип нейроендокринних передатчиків, які в процесі еволюції пристосувалися перетворювати сигнали нервового типу, що надходять до них, у сигнал типу “гормон” [179].

Існують видові відмінності у формі та розмірах залози. Маса органа змінюється в процесі циркадіанних та сезонних ритмів. Інтенсивно залоза

росте у внутрішньоутробному періоді, потім ріст сповільнюється; найбільшої маси орган досягає в юності, у дорослих цей показник стабілізується [85].

Шишкоподібне тіло щурів володіє гетерогенним клітинним складом, крім того з віком змінюється клітинний склад залози: виявлено поступове зменшення кількості “темних” пінеалоцитів та збільшення “світлих” у паренхімі органа, що пов’язують зі старінням тварини [79,102, 272]. Важливо звернути увагу на те, що в окремих структурах мозку та гіпофіза вміст рецепторів мелатоніну характеризується певними особливостями в постнатальному онтогенезі й корелює з вмістом гормону [152, 165, 188, 207, 248].

Відомо два класи епіфізарних гормонів: пептидної природи та індольної, з яких найбільш інтенсивно вивчалися останні [4]. Діуретичними властивостями володіють речовини, що входять до складу ЕШТ – речовини поліпептидної природи, тоді як мелатонін, а також оброблений хімотрипсином ЕШТ, не виявляли подібного ефекту. Експериментально показано, що поліпептиди залози впливають на діурез шляхом збудження α -адренергічних рецепторів нирки з подальшим пригніченням циклічного аденозинмонофосфату (3'-5'-ц-АМФ) [153, 175].

Шишкоподібне тіло секретує гормонально активні речовини поліпептидної природи – “діуретичний гормон”, який включається в механізми волюморегуляції. Найбільша антидіуретична активність у залозі виявлена о 22.00 год, а мінімальна – о 14.00 год, що пов’язують з іншим фактором залози, близьким до окситоцину чи вазопресину (АДГ). В останні роки з’явилися праці, які свідчать, що в контроль секреції АДГ може бути включений серотонін, один із важливих регуляторів багатьох вегетативних функцій та характеру поведінки живих істот.

Можна припустити, що шишкоподібне тіло секретує фактори-антагоністи, які включаються в хроноритми організму на основі складних

нейроендокринних шляхів та механізмів [206]. Крім того, мелатонін здатний знижувати реактивність судин на вазоконстрикторні стимули [256]. Г.Ф. Оксенкруг (1997) вказує, що зниження кров'яного тиску залежить від підвищення рівня N-ацетилсеротоніну, а не мелатоніну [80].

Циркадіанна система включає осцилятори, провідні шляхи та рецептори. У ссавців шишкоподібне тіло втратило функцію головного осцилятора: її перейняли СХЯ, але потрібно відмітити, що СХЯ в ссавців – це не єдиний осцилятор [11, 140]. Залозу розглядають як другий центральний пейсмейкер, що володіє ендокринними властивостями [136, 217].

Гормон шишкоподібного тіла – мелатонін є носієм інформації про ритми, що генеруються СХЯ, до органів та тканин. Імовірно, крім мелатонінового шляху існують інші, однак роль мелатоніну залишається головною, про що свідчать роботи на тваринах, в яких при видаленні залози базисні фізіологічні функції втрачають циркадіанну ритміку чи їх ритми стають вільноперебігаючими [54, 273].

В організмі тварин мелатонін розподіляється незвично: більша його частина локалізується в межах шишкоподібного тіла. Однак навіть у залозі його вміст у порівнянні із серотоніном дуже низький [268]. Найбільш контрастний у цьому відношенні орган щурів, в якому мелатоніну приблизно в 100 разів менше, ніж серотоніну. У значно меншій кількості він синтезується в сітківці ока, гардерових залозах та шлунково-кишковому тракті [51, 161, 267].

Секреція мелатоніну характеризується різноманітними ритмами: циркадіанними, сезонними, життєвими [34, 37, 135, 216].

Тривалість секреції мелатоніну шишкоподібним тілом сирійських хом'ячків залежить від тривалості темного періоду доби, і синтез мелатоніну настає через 3-4 години після встановлення темного періоду

[180, 226, 238]. Зниження його секреції з віком тісно пов'язане з процесами старіння мозку [3], при цьому інколи проходить не просто зниження чутливості до мелатоніну, а в ряді випадків імовірна її інверсія. Інші альтернативні дослідження виявили, що при старінні в щурів реєструвалося зниження м-РНК рецепторів мелатоніну в СХЯ впродовж дня, але не вночі; вважають, що зниження експресії рецепторів мелатоніну в СХЯ залежить не тільки від віку тварин [137, 236].

Біохімічним механізмом, що лежить в основі прояву фотоперіодичних ефектів на рівні організму в цілому, є зміна під дією світла вмісту в організмі цілого ряду гормонів. Гормони вважають хімічними трансміттерами, регуляторами фотоперіодичних ритмів. Центральні механізми цих ритмів регулюються негативним та позитивним оберненим зв'язком: гіпоталамо-гіпофізарна система – орган-мішень [213]. Важлива роль ендокринної системи доводиться трьома групами факторів. По-перше, хірургічне видалення деяких залоз внутрішньої секреції знімає фотоперіодичні реакції. По-друге, виявлені залежні від світла процеси біосинтезу деяких гормонів. По-третє, екзогенне введення тваринам цих гормонів модулює ефекти, які виникають під дією світла. Вище перераховані ефекти вказують, що саме шишкоподібному тілу належить ключова роль у реакціях фотоперіодизму.

1.3. Функціональний стан нирок після епіфізектомії

Численні експерименти на тваринах виявили добові та сезонні коливання діурезу, фільтрації та реабсорбції води, екскреції натрію та калію. У тварин із видаленим шишкоподібним тілом циркадіанний ритм зберігався, але мав зовсім інший характер. Встановлено, що видалення залози призводить до перебудови спектрів потужності виявлених ритмів, зростання їх амплітуд, розвитку десинхронозів [110]. У молодих тварин зростав розмах коливань діурезу за рахунок зниження реабсорбції води,

амплітуда екскреції натрію, навпаки, знижувалася. Найбільший десинхроноз виявлено в старих щурів: знижувався діурез і зміщувалася його акрофаза, згладжувалися коливання калійурезу [122]. В епіфізектомованих щурів відмічалось згладжування циркадіанного біоритму ряду показників вмісту електролітів в органах чи інверсія ритму, у хибнопрооперованих тварин ці прояви виражені в меншій мірі. Епіфізектомія чи пригнічення функції залози зменшує тривалість життя тварин [232].

Пік натрійурезу в інтактних тварин падає на 24.00 год, він зміщувався після епіфізектомії на 6 годин, тоді як мінімум натрійурезу зміщувався з 12.00 на 18.00 год.

Екскреція K^+ практично не відрізнялася від доопераційного рівня. Але важливо відмітити, що через два тижні після операції пройшла повна інверсія ритму: максимум змістився з 24.00 на 12.00 год, а мінімум навпаки. – з 12.00 на 24.00 год.

Аналіз даних показує, що існує тісний зв'язок між шишкоподібним тілом та добовим біоритмом спонтанного діурезу та електролітурезу. Найбільш яскраво це проявляється у відношенні одновалентних катіонів Na^+ і K^+ , коли зміщувались як мінімуми, так і максимуми [103].

Для проявлення Na -затримуючої дії мінералокортикоїдів необхідні гормони шишкоподібного тіла. Не виключено, що мелатонін опосередковує свій вплив на виділення Na^+ шляхом впливу на внутрішньониркові гормони – простагландини [25].

Вивчена іонорегулювальна функція нирок на 120-й і 240-й день після екстирпації залози: добовий діурез, потреба води та виділення K^+ , Mg^{2+} підвищувалися, а Na^+ – зменшувалися. Діуретична реакція на водне навантаження (5% від маси тіла) збільшувалася зі зростанням екскреції K^+ , а виділення Ca^{2+} і Na^+ було нижчим, ніж у хибнопрооперованих тварин. При сольовому навантаженні (3%-ний розчин $NaCl$) виділення Na^+ і K^+ було більшим, ніж у контролі. Порушення адаптаційної можливості нирок

в епіфізектомованих тварин краще виявляється при функціональних навантаженнях. В умовах гострого ацидозу епіфізектомія сприяла зниженню екскреції NH_4^+ і різко підвищувала рівень екскреції Cl^- [103].

Протягом 20 днів спостереження діурез у щурів з видаленим шишкоподібним тілом статистично не відрізнявся від такого в групі хибнопрооперованих тварин. Однак при 3% водному навантаженні епіфізектомовані тварини за три години виводили тільки 60% від кількості введеної їм рідини, тоді як хибнопрооперовані – 100%. Отже, видалення залози в щурів сприяє затримці води в організмі; це порушення адаптаційних можливостей чітко виявляється тільки при підвищенні функціонального завантаження системи, що спостерігалось також у собак.

У самців-щурів лінії Вістар після екстирпації виявлено повну зміну добового ритму виділення сечі та Na^+ . Через місяць добовий діурез, кількість Na^+ , що екскретується, швидкість клубочкової фільтрації, проявляли тенденцію до нормалізації і тільки через чотири місяці після епіфізектомії циркадний ритм досліджуваних параметрів сягав контрольного рівня.

Видалення шишкоподібного тіла призводить до порушення добового ритму функції нирок, при чому змінювалися не стільки сумарні величини, скільки ритм екскреції Na^+ і K^+ . Наступна трансплантація органа не впливала на нормалізацію зсувів функціональної діяльності нирок. Виключення залози з ланцюга нейроендокринної регуляції є вирішальним та, імовірно, єдиним механізмом ренальних дисфункцій [123].

1.4. Синтез мелатоніну та фотоперіодизм

Шишкоподібне тіло виконує роль центрального годинника в організмі вищих хребетних навіть при старінні організму [22, 44, 138]. Прийнято старіння пов'язувати з повною чи частковою відмовою регуляторних механізмів з одного боку, а з іншого – зі значним

накопиченням вільних супероксидних радикалів. Спектр дії мелатоніну достатньо широкий: його вважають одним із найсильніших ендогенних антиоксидантів [5, 42, 131, 133, 171], він стимулює продукцію лейкоцитами імуноглобулінів та інтерлейкінів, які у свою чергу, впливають на його секрецію [197, 250, 265], крім того він впливає на проліферацію клітин.

Відомо, що максимальна концентрація гормону в плазмі спостерігається біля 03.00 год ранку [96, 172]. Цим можна пояснити, на прикладі кіркового шару нирок білих щурів, високу мітотичну активність клітин у період із 04.00 до 07.00 год, а низьку – із 16.00 год до 22.00 год [54].

Ритми шишкоподібного тіла залежать від освітлення навіть у сліпих щурів, хоча в них не функціонує орган зору [91, 181]. Останні дослідження вказують на існування фоторецепторної системи без палочок та колбочок, що підтверджується короткохвильовою чутливістю ($\lambda=424$ нм) мелатонінової супресії, яка суттєво відрізняється від класичної скотопічної та фотопічної зорової систем [251]. Більш короткі хвилі викликали найбільшу затримку ритму мелатоніну в слині вже на другу ніч [262].

Утворення мелатоніну також чітко підпорядковане сезонній періодичності: восени синтез гормону зростає, а навесні – зменшується [35, 138].

З іншого боку сезонність ритмології характерна для більшості показників функцій нирок. У порівнянні із зимовим періодом, навесні вміст натрію знижувався в нирці на 36,7%. Влітку кількість цього електроліту в нирці зменшувалася на 19,8%. Зміна вмісту K^+ в нирках була менш вираженою.

Основним “подразником” для шишкоподібного тіла є світловий сигнал, тому що його клітини філогенетично “запрограмовані” на фоторецепцію і зберегли у значній мірі фоторецепторні властивості. Звідси своєрідність участі залози у формуванні циркадіанних ритмів, яку вдається

виявити в модельних ситуаціях зі зміною довжини фотоперіоду чи інверсією світлового режиму [145]. Перебування епіфізектомованих тварин в умовах постійного світла значно відчутніше гальмує водо- та натрій-видільну функцію нирок у порівнянні зі звичайними світловими умовами. У постійній темряві в цих тварин стимулюється натрійурез та знижується екскреція K^+ . Постійне освітлення контрольних щурів викликало ренальні ефекти, характерні для епіфізектомованих тварин [84]. При штучній зміні освітлення ритм Cl^- , Na^- , Ca^- , K^- урезу підпорядковувався 24,7-годинному періоду.

Виявлений десинхроноз стосувався також ферментативної активності в нирках. Так, на 30-ту добу після епіфізектомії в усі сезони року в старих епіфізектомованих щурів спостерігалось вірогідне збільшення активності загальної та Na^+ , K^+ -залежної АТФаз у кірковому та мозковому шарах нирки. У старих тварин у нирках зберігається сезонний ритм активності низки ферментів, одним із осциляторів якого є шишкоподібне тіло.

Безпосередньо в залозі також зафіксований чіткий циркадіанний ритм різних ферментативних систем: так, N-ацетилтрансфераза (N-АСТ) є фактором, що лежить в основі циклічного ритму серотоніну та мелатоніну залози [129, 166, 240, 257]. Через шість год після початку темної фази активність N-АСТ щурів лінії Вістар була підвищена в порівнянні зі світловою фазою з 0,2 до 13,8 нмоль/год [268, 270].

При утримуванні тварин в умовах штучного освітлення світло-темрява (12 С : 12 Т), у темряві вміст у залозі м-РНК серотонін-N-АСТ підвищувався більше, ніж у 50 разів у порівнянні зі світловим періодом [163]. Серотонін-N-АСТ надзвичайно швидко реагує на інгібітор, яким для неї є світло: вже через 3 хв від початку освітлення тварин проходить двократне, а через 10хв – 12-кратне зниження активності ферменту [271], за 3-5 хв до початку сходу сонця вона знижується більше,

ніж у два рази [192]. Ритмічні зміни активності цього ферменту зумовлюють ритм продукції мелатоніну. Причому ритміка N-АСТ є циркадіанною, вона зберігається в умовах тривалого освітлення чи постійної темряви [174, 254]. Активність N-АСТ у культурі клітин шишкоподібного тіла залежить від концентрації коензиму А: при зменшенні його концентрації з 31,9 до 24,4 пм/залозу – активність N-АСТ збільшувалася у 68 разів [84].

Очевидно, певні катіони теж беруть участь у регуляції синтезу мелатоніну, хоча фізіологічне значення подібної модуляції залишається невивченим [222].

Експериментально доведена залежність синтезу мелатоніну від довжини фотоперіоду. Показано, що мелатонін починає синтезуватися вже через 11 хв після завершення тривалого фотоперіоду (16 год освітлення) і через 20 хв після короткого (освітлення протягом 8 год) [231]. Загалом при зміні фотоперіодики виявлені коливання вмісту в крові формених елементів [39], ряду гормонів [17, 160, 186] – висунута гіпотеза, що швидкість перебудови ритмів вивчених фізіологічних функцій у деякій мірі пов'язані між собою. Саме мелатонін регулює зумовлені зі зміною дня і ночі ритмічні процеси в організмі, дія мелатоніну на клітини-мішені опосередкована високоспецифічними для гормону рецепторами. Виявлено три підтипи функціонально активних рецепторів [165], вони впливають на стимульоване накопичення ц-АМФ (циклічного аденозинмонофосфату) [152], що говорить про включення ізоформи аденілатциклази в процес клітинної сигнальної трансдукції [159, 224]. Центральним регулятором функціонування добових годинників в організмі, що пов'язані із синтезом мелатоніну, є ген ц-АМФ, експресія якого відбувається в шишкоподібному тілі. Серед хребетних осциляція експресії гена поширюється також на інші органи, а саме на нирки; осциляція зберігається *in vitro* [223, 214, 239]. Генерація та склад біологічних годинників залози відбувається завдяки

періодичній конвергенції двох шляхів: β -адренергічних рецепторів та через Ca^{2+} /кальмодулін [246, 253]. І хоча ритмічна продукція рецепторів мелатоніну в ЦНС (центральної нервової системі) щурів знаходиться під безпосереднім контролем звичайної зміни дня і ночі, світло регулює вміст рецепторів мелатоніну тільки при дії в чітко визначені фази циркадіанного ритму [225, 233].

Циркадіанний пейсмейкер у шишкоподібному тілі контролює інші циркадіанні годинники шляхом синтезу та секреції мелатоніну, який у свою чергу, діє на СХЯ, пригнічує активність нервових клітин та виникнення фазових зсувів [139, 155, 157, 194]. Так, зміщення експозиції сну та темряви призводило до двогодинного зсуву початку синтезу мелатоніну [130, 255]. Експериментально показано, що навіть одноразова експозиція світлом тривалістю 6,5 год на початковій стадії біологічної ночі досить суттєво впливає на концентрацію мелатоніну в плазмі крові та встановлену фазу циркадіанного пейсмейкера в людини, аналогічні зміни відбуваються при тривалості добового ритму 20 год (замість 24 год) [263]. Результати експериментів свідчать, що адаптація до факторів зміненого зовнішнього середовища, а саме фотоперіоду, знаходить відображення в певних функціональних перебудовах циклу “сон-активність” [134, 148, 189]. Але початок фази синтезу мелатоніну не можна вважати маркером циркадіанності у випадку сну, хоча гормон здатний впливати на ритм сон-активність, особливо в щурів [170].

На противагу іншим гормонам секреція мелатоніну залишалася непорушеною при сонній хворобі, яка клінічно проявляється в порушенні добового ритму сну та активності [142].

Характерно, що з віком рівень мелатоніну зменшується [260]. Хоча є дані, що на його синтез впливає саме освітлення, і ця залежність не корелюється віком [167, 205, 210-212]. Нирковий кліренс мелатоніну у

здорових людей молодого та літнього віку був однаковим за умови підтримання константної величини гормону в крові [245].

Ряд досліджень протягом останніх років вказує на те, що на синтез мелатоніну впливає безпосередньо інтенсивність освітлення [154, 176, 182]. Так, інтенсивність освітлення 2000 Лк під час сну здатна гальмувати синтез мелатоніну та призводити до різноманітних нейроендокринних порушень [208]. Яскраве освітлення впродовж дня підвищує нічну екскрецію мелатоніну та імунну відповідь організму [221], освітлення 500 Лк використовують у лікуванні різноманітних порушень сну [132, 242, 244, 261].

Припускають, що наявність гіперчутливості до нічного освітлення, пригнічення концентрації мелатонінової секреції в слині у хворих на синдром із відстроченою фазою сну, залежать від тривалості світлової експозиції [191].

Встановлено, що освітлення тім'яної частини голови людини протягом 3 год у день, яке виключає потрапляння світла в очі і є додатковим до природної тривалості світлового дня, супроводжується зміщенням у добовій ритміці вмісту мелатоніну в крові. Величина зміщення залежить від інтенсивності освітлення [146]. Інші автори вказують на те, що на синтез гормону впливає саме окулярне світло (1000 Лк), а екстраокулярне (у підколінну ямку – 13 000 Лк) та тьмяне світло 10-20 Лк не викликає значних відхилень [147, 177]. Імовірно, що циркадіанна реакція на світло опосередковується екстраокулярним механізмом. Отже, ссавці здатні також до екстраретинальної циркадіанної фототрансдукції, до якої причетне шишкоподібне тіло [144, 219].

Ефект впливу ендогенного мелатоніну на циркадіанну систему є надзвичайно тонким та складним, він бере участь практично у всіх процесах життєдіяльності, оскільки є водієм ритму інших залоз внутрішньої секреції, наприклад наднирників, гіпофіза [185, 190, 198].

Взаємозв'язок функціонального стану залози та нирок на фоні фотоперіодичної регуляції надзвичайно складний та багатогранний. Показано, що в малому замкнутому колективі, при вираженій сильній мотивації наслідування соціальному датчику часу, ієрархічну роль все-таки займає абіотичний процес типу “світло-темрява” [105, 247].

Незважаючи на значну кількість робіт, присвячених вивченню шишкоподібного тіла та його функціональних взаємодій з різноманітними системами та органами, багатогранність аспектів дослідження, що пов'язана з моделюванням зміни тривалості фотоперіоду та інтенсивності освітлення, об'єктів дослідження, інформує про перспективність проведення досліджень у цій групі. Наше дослідження було спрямоване саме на вивчення впливу тривалості фотоперіоду на порушення екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок протягом доби. Оцінка циркадіанних ритмів функцій нирок дасть можливість удосконалити діагностику стану на межі норми та патології, розробити принципи та методи корекції допатологічних станів внаслідок дії факторів зовнішнього середовища, а саме фотоперіоду.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Обґрунтування відбору експериментальних тварин

Дослідження виконані на 130 безпородних статевозрілих самцях білих щурів віком 3,5-4 місяці, масою 0,15-0,18 кг. Дослідження проведені впродовж літнього (червень-серпень) періоду.

У більшості робіт стверджується вплив гормонів шишкоподібного тіла на статевий розвиток щурів. Вплив мелатоніну на секрецію гіпофіза змінюється з віком, причому статеве дозрівання по-різному сенсibiliзує гіпоталамо-гіпофізарну систему до дії мелатоніну. Окрім того, при статевому дозріванні рівень мелатоніну прогресивно знижується.

Для вивчення впливу тривалості фотоперіоду безпосередньо тільки на функції нирок із мінімальною взаємодією статевих гормонів та гормонів залози між собою було вибрано тварин статевозрілого віку, хоча в літературі існують дані щодо впливу фотоперіоду на статеву функцію при тривалому перебуванні тварин (11 тижнів) в умовах постійного освітлення [84].

Шишкоподібне тіло є органом-мішенню по відношенню до екзогенного та ендогенного мелатоніну, його чутливість до цього впливу змінюється одночасно зі змінами з боку інших мішеней, у тому числі й репродуктивних, але тривалість фотоперіоду (сім діб темряви або сім діб яскравого освітлення) у нашому експерименті дозволяє нівелювати взаємовпливом індоламінів залози та гормонів репродуктивної системи.

Експериментальні дані вказують на відсутність прямого впливу шишкоподібного тіла на синтез андрогенів у статевих залозах; вважається, що мелатонін стимулює статеве дозрівання опосередковано, шляхом модуляції активності β -адренорецепторів.

У жіночому організмі механізм впливу шишкоподібного тіла на репродуктивну систему надзвичайно складний і залежить від фази менструального циклу: загальновідомо, що естрадіол пригнічує секрецію мелатоніну. З іншого боку, залоза є “лідером” у механізмі початкового стресового викиду пролактину.

Ці багатокаскадні механізми виключають самок щурів з використання в експериментальних моделях без урахування фаз менструального циклу, їх впливу на фізіологічний стан шишкоподібного тіла та рівень його гормонів, а саме мелатоніну.

У процесі онтогенезу структура хроноритмів кислоторегулювальної, іонорегулювальної та екскреторної функцій нирок у щурів змінюється. У статевонезрілих тварин механізми регуляції водно-сольового обміну сформовані, але вони не володіють тією зрілістю та надійністю, які необхідні для відновлення порушеної рівноваги, що виникає під дією різноманітних факторів зовнішнього та внутрішнього середовищ. В експериментах на щурах показано значення ряду гормонів для розвитку нирки та диференціації її клітин (під дією тестостерону проходить дозрівання недиференційованих нефрогенних клітин, вазопресин бере участь у збільшенні гетерогенності нефронів). Окрім того, нирки щурів раннього віку менш чутливі до вазопресину в порівнянні з дорослими тваринами, що пов'язують із різною концентрацією специфічних рецепторів зв'язування та встановленням функціонального зв'язку рецепторних комплексів із системою так званих G-білків [104, 150, 165].

Загальнобіологічна закономірність циркадіанних ритмів полягає в їхньому становленні на ранніх етапах онтогенезу в ссавців, розвиток до максимуму в молодому та зрілому віці з подальшим поступовим згасанням амплітуд у старості [36].

Про максимальну надійність циркадіанної організації біологічних процесів у зрілому віці свідчать не тільки дані, що планіметрично

відображають величину циркадіанної амплітуди та послідовність акрофаз у добовому циклі, але й величини хронодезм (циркадіанний розмах коливань вивчених показників впродовж доби з урахуванням флуктуацій верхніх та нижніх меж, діапазон вікової норми). У молодому та особливо зрілому віці показники гомеостатичних систем характеризуються максимальними величинами [53].

У нашому експерименті проводилося 5% водне навантаження. Якщо дорослі тварини зберігають життєдіяльність після навантажень, то для щурят 5% навантаження було граничним.

Дослідження проводили впродовж літнього періоду для виключення сезонних ритмів екскреції, тому що у тварин в умовах водного навантаження виявлено сезонний ритм діурезу та екскреції іонів натрію і калію, незважаючи на те, що тварини перебували в постійних умовах без особливих ознак сезону. Це свідчить про ендогенне генетично запрограмоване походження цих ритмів [123].

Наведені факти пояснюють мотиви вибору віку та статі експериментальних моделей для дослідження функціонального стану нирок за різної тривалості фотоперіоду та виключення додаткових факторів впливу на стан шишкоподібного тіла.

2.2. Формування експериментальних груп

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

I група (n=43) – контрольна: тварини утримувалися впродовж семи діб у режимі освітлення 12 год світло – 12 год темрява (12 С : 12 Т); світло вмикалось о 8.00 год і вимикалось о 20.00 год.

II група (n=37) – моделювання гіпофункції шишкоподібного тіла: протягом семи діб тварини утримувалися при постійному освітленні інтенсивністю 500-600 Лк (24 С : 0 Т).

III група (n=50) – моделювання гіперфункції шишкоподібного тіла: впродовж семи діб тварин утримували в повній темряві (0 С : 24 Т).

Усі групи тварин перебували при температурі $17\pm 2^{\circ}\text{C}$ та відносній вологості повітря 60%. Тварини знаходилися на харчовому раціоні зі зниженим вмістом натрію, з вільним доступом до води.

2.3. Обґрунтування моделей гіпо- і гіперфункції шишкоподібного тіла

У ссавців шишкоподібне тіло в значній мірі втрачає фоторецепторну функцію і являє собою залозу внутрішньої секреції, активність якої залежить від освітлення. Цикл світло-темрява чи день-ніч впливає на функціональний стан залози та секрецію мелатоніну, оскільки її клітини філогенетично “запрограмовані” на фоторецепцію [96, 201]. У зв’язку зі зміною освітленості та враховуючи, що залоза регулює цілу низку важливих реакцій організму, ця регуляція циклічна. Висока ефективність обміну біологічноактивних сполук у шишкоподібному тілі, у тому числі й мелатоніну, дозволяє організму пристосовуватися до зміни дня і ночі. Останні дослідження свідчать про те, що саме мелатонін передає імпульси “біологічного годинника” до багатьох органів, бере участь у регуляції роботи залоз внутрішньої секреції [5, 31, 241].

Тривале утримання щурів при постійному освітленні зменшує надходження симпатичної імпульсації до органа, викликаючи зміни в аденілатциклазній системі; такі спостереження є аналогічними при хронічній денервації шишкоподібного тіла. Крім того, постійне освітлення контрольних щурів викликало ренальні ефекти аналогічні епіфіз-ектомії [83]. Тому постійне освітлення інтенсивністю 500-600 Лк можна вважати фактором для стимуляції гіпофункції залози.

Для моделювання гіперфункції шишкоподібного тіла чітко дотримувалися режиму повної темряви. З літературних джерел відомо, що

нічне підвищення секреції мелатоніну може бути пригнічено вмиканням світла на 1-5 хв, без відновлення при наступному вимиканні світла [84].

Питання про шляхи впливу світла на синтез мелатоніну не можна вважати до кінця з'ясованими, але дані світлові режими дають можливість створювати вірогідність моделювання гіпо- та гіперфункції залози.

Важливо відмітити, що початкова адаптація до умов віварію тривала три доби.

Тривалість експерименту була сім діб, з яких перші дві-три доби тварини проходили адаптацію до змінених умов фотоперіоду, що здатні викликати стресорні ефекти на організм у цілому. Так, з літературних джерел відомо, що при звичайному світловому режимі після кислотного навантаження знижується сечоутворення та виділення електролітів тільки на третю добу після початку ацидозу [124]. Можна припустити, що протягом перших трьох діб організм здатний компенсувати негативний вплив різноманітних експериментальних та навколишніх факторів.

З літературних джерел відомо, що шишкоподібне тіло не має вирішального значення у формуванні циркадіанних ритмів. Своєрідність участі залози в забезпеченні циркадіанних ритмів вдається виявити в модельних ситуаціях зі зміною довжини світлового фотоперіоду чи інверсією світлового режиму [11]. Ці факти спонукали нас до вибору двох інвертованих світлових режимів: яскравого освітлення та постійної темряви.

2.4. Обґрунтування вибору системи органів для дослідження

Важливим напрямком досліджень залишається вивчення закономірностей реорганізації функції нирок та водно-сольового обміну в процесі еволюції під час адаптації до певних екологічних умов [46, 47]. Саме шишкоподібне тіло бере активну участь у формуванні адаптаційного синдрому при стресових впливах на організм [183].

Функціональний зв'язок залози та нирок висвітлено в наукових роботах В.Д. Слепушкіна та В.Г. Пашинського (1982) [103], В.П. Пішака (1974-2003) [83-87], їх аналіз вказує на тісний взаємозв'язок між органом та добовими біоритмами спонтанного діурезу й електролітурезу. Імовірно, що в організмі повинна існувати надзвичайно точна та різнобічна система регуляції водно-сольових констант і саме ця регуляція в певній мірі визначає функціонування будь-якої тканини чи органа. Тому навіть незначне зміщення фазової структури ритму при стабільному мезорі й амплітуді може призвести до вірогідних змін досліджуваних показників, порівняно з контрольними хронограмами [18, 85]. Отже, постає важлива проблема диференціювання фізіологічного і патологічного десинхронозу як наслідок адаптації організму до різноманітних екзогенних чинників.

2.5. Обґрунтування моделі спостереження

Регуляція біологічних ритмів здійснюється екзогенними та ендогенними чинниками. Циркадіанні ритми є генетично запрограмованими. Окрім того, циркадіанний ритм забезпечується спеціальним механізмом – відокремленим осцилятором і на відміну від інших біологічних ритмів становить не побічний продукт, а окрему, особливу функцію організму [53].

Аналізуючи дані літератури щодо циркадіанних показників, які характеризують функції нирок, можна навести для прикладу виділення електролітів. При цьому привертає увагу широкий діапазон даних. Так, акрозфазу виділення натрію відносять від 06.00 до 23.00 год, калію – від 08.00 до 16.00 год. Слід наголосити, що циркадіанний ритм натрію переважав при різноманітній нирковій патології. Ритм екскреції титрованих кислот та аміаку також характеризується широким діапазоном фаз – від 01.00 до 17.00 год та відносною амплітудою від 35 до 77% [55, 99].

Таким чином, дослідження циркадіанних ритмів екскреторної, іонота кислоторегулювальної функцій нирок за умов інверсії світлового режиму дадуть змогу отримати нові результати, цікаві наукові факти, обґрунтувати норму фізіологічних показників функцій нирок не тільки пов'язану з годинами доби, а й зі зміною місцево-сезонного часу.

2.6. Постановка експерименту

Тварин кожної експериментальної групи розподілювали ще на шість підгруп для дослідження ритмів функцій нирок впродовж доби. За 12 год до експерименту тварин повністю обмежували в харчуванні та воді.

Функціональний стан нирок оцінювали за методом водного навантаження (оцінити стан водовидільної функції нирки вдається при дослідженні реакції організму на введення надлишку води або зневоднення). Хроноритми екскреторної функції нирок впродовж доби досліджували за умов форсованого діурезу з 4-годинним інтервалом. Водне навантаження проводили підігрітою до 37°C водогінною водою в об'ємі 5% від маси тіла тварини, яку вводили внутрішньошлунково з допомогою металічного зонда відповідно о 8.00, 12.00, 16.00, 20.00., 24.00, 04.00 годинах, після чого тварин утримували у функціональних клітках, сечу збирали протягом наступних двох годин, вимірювали її об'єм у мілілітрах. Позачергово проводили визначення вмісту титрованих кислот та аміаку (леткі речовини, що здатні до швидкого видозмінення), для подальшого експериментального дослідження залишок сечі заморожували при -20°C [109]. Після закінчення терміну спостереження та збору сечі проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під легким ефірним наркозом згідно з правилами гуманного ставлення до тварин.

У момент декапітації кров збирали в центрифужні пробірки. Для стабілізації крові використовували гепарин (безнатрієву форму) як антикоагулянт.

Для подальшого дослідження кров центрифугували при 1500-2000 об/хв для фракціонування плазми та формених елементів. Плазму відбирали за допомогою піпеток у пластикові пробірки з корками і заморожували при -20°C для проведення запланованих досліджень.

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

2.7. Біохімічні методи дослідження

У плазмі та сечі уніфікованим методом фотометрії полум'я на приладі «ФПЛ-1» визначали концентрацію Na^+ і K^+ , що базується на вимірюванні інтенсивності забарвлення найдрібніших розпилених краплин досліджуваної рідини та вимірюється фотоелементом [63].

У сечі вимірювали рН з допомогою біологічного мікроаналізатора, титрометрично визначали концентрацію іонів амонію та кислот, що титруються. Кислотність, що титрується, визначає загальний вміст кислотореагуючих продуктів обміну в сечі. У присутності індикатора – фенолфталеїну сечу титрували розчином лугу до появи рожевого забарвлення (кислоти), а після додавання нейтрального формаліну знову титрували до появи рожевого забарвлення (аміак) [109].

Концентрацію білка в сечі визначали за реакцією необоротного осадження із сульфосаліциловою кислотою [72].

Креатинін є одним з кінцевих продуктів азотистого обміну. Концентрацію креатиніну в сечі визначали методом Фоліна, креатиніну в плазмі крові – уніфікованим методом Поппера в модифікації А.К. Мерзона з пікриновою кислотою. Використані методи базуються на взаємодії креатиніну з пікриновою кислотою в лужному середовищі з утворенням пікрату креатиніну (реакція Яффе), що зумовлює появу стійкого оранжево-червоного забарвлення [19, 63].

2.8. Фізіологічні методи дослідження

Креатинін виводиться нирками шляхом клубочкової фільтрації та практично не піддається реабсорбції чи секреції. Розгорнута схема паралельного визначення концентрації речовин у сечі та крові дозволяла розрахувати клубочкову фільтрацію за кліренсом ендogenous креатиніну, одного з продуктів азотистого обміну. Його величина визначалася за наступною формулою:

$$\text{ШКФ} = C_{\text{cr}} = U_{\text{cr}} \times V / P_{\text{cr}},$$

де ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації,

C_{cr} – кліренс ендogenous креатиніну,

U_{cr} – концентрація креатиніну в сечі,

P_{cr} – концентрація креатиніну в плазмі крові,

V – величина діурезу в мкл/хв.

Користуючись величиною кліренсу ендogenous креатиніну, вираховували відносну величину реабсорбції води в канальцях.

У дослідженнях щодо величини реабсорбції натрію користувалися визначеннями кліренсу натрію та кліренсу безнатрієвої води.

Абсолютну реабсорбцію іонів натрію нирками розраховували за формулою:

$$\text{RFNa} = C_{\text{cr}} \times P_{\text{Na}} - U_{\text{Na}} \times V,$$

де RFNa – абсолютна реабсорбція натрію, мкмоль/хв,

P_{Na} – концентрація іонів натрію в плазмі,

U_{Na} – концентрація іонів натрію в сечі,

V – величина діурезу за певний проміжок часу.

Проксимальну реабсорбцію іонів натрію розраховували за формулою:

$$T^{\text{p}}\text{Na}^+ = P_{\text{Na}} \times \text{GFR} - P_{\text{Na}} \times V,$$

де $T^{\text{p}}\text{Na}^+$ – проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год,

P_{Na} – концентрація іонів натрію в плазмі,

GFR – величина гломерулярного фільтрату.

Розраховували дистальну реабсорбцію іонів натрію:

$$T^dNa^+ = P_{Na} \times V - U_{Na} \times V,$$

де T^dNa^+ - дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/ 2 год,

U_{Na} – концентрація іонів натрію в плазмі,

V – величина діурезу за певний проміжок часу.

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

2.9. Математична обробка результатів

Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою ПЕОМ. Проводили розрахунок наступних статистичних показників: середню арифметичну, середньоквадратичне відхилення, стандартну похибку. Для оцінки відмінностей середніх величин при нормальному характері розподілу вибірових сукупностей використовували параметричний t-критерій Стьюдента [30].

Кількісні результати досліджень представлені в таблицях у вигляді значень середніх арифметичних величин та їх стандартних похибок. Статистично вірогідними вважали зміни при $p < 0,05$.

На основі індивідуального та групового косинор-аналізу проводили дослідження архітектоники біологічних ритмів функцій нирок впродовж доби. Для графічної побудови циркадіанних ритмів протягом доби використовували програму “Microsoft Excel”, де на осі абсцис розташовували години доби, на осі ординат одиниці вимірювання показників екскреторної, іоно- та кислоторегулювальної функцій нирок.

РОЗДІЛ 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ХРОНОРИТМІВ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ
НИРОК ЗА УМОВ РІЗНОЇ ТРИВАЛОСТІ ФОТОПЕРІОДУ

Визначення деяких речовин, які екскретуються нирками, дозволяє отримати певні уявлення про ритмічну організацію різноманітних регуляторних систем організму. Відомо, що зміна різноманітних факторів навколишнього середовища здатна впливати на взаємодію активного та інгібіторного ендокринних центрів будь-якого живого організму. Активність шишкоподібного тіла залежить від періодичності освітлення, оскільки світло є головним регулятором діяльності залози [100]. Фазовий зсув циркадіанного годинника може здійснюватися зміною світлового режиму, відбиток цього зсуву віддзеркалюється на функціональному стані численних систем та органів більшості живих організмів. Взаємозв'язок функціонального стану нирок та шишкоподібного тіла на фоні зміненого фотоперіоду є своєрідним бумерангом каскадного рівня, адже дана ендокринна залоза бере участь в управлінні адаптивними реакціями організму у відповідь на зміну умов навколишнього середовища та внутрішнього гомеостазу [102]. Біоактивні речовини, які продукуються залозою, імовірно, створюють не тільки центральну, а й периферичну дію [69].

Порівняльна оцінка хроноритмологічних параметрів функціонального стану нирок контрольної групи та за умов зміненого фотоперіоду дає змогу оцінити розмах хронодезм, зміни акрофаз та амплітуд впродовж доби. Аналізуючи отримані результати не тільки з боку середньостатистичних мезорних величин, а й з погляду їх хроноримічного циркадіанного розподілу, дається їм всебічна оцінка.

Зміна фотоперіоду суттєво впливала на деякі показники функціонального стану нирок. На фоні гіпофункції залози вірогідно зменшувався ритм діурезу впродовж доби в усіх часових проміжках ($p < 0,001$), в той самий час, як експериментальна гіперфункція викликала вірогідне зниження величини діурезу о 08.00 та 12.00 і 16.00 год ($p < 0,001$); в інших часових інтервалах величина діурезу була в межах контрольних величин (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Циркадіанна ритміка діурезу, екскреції іонів калію в статевозрілих білих щурів за умов 5% водного навантаження та зміненого фотоперіоду

($\bar{x} \pm S_x$)

Години доби	Групи тварин	Діурез, мл/2 год	Екскреція іонів калію з сечею, мкмоль/2 год
12.00	I (n=8)	$3,5 \pm 0,15$	$17,5 \pm 0,95$
	II (n=6)	$2,6 \pm 0,11$ $p < 0,001$	$40,0 \pm 3,75$ $p < 0,001$
	III (n=8)	$2,5 \pm 0,08$ $p_1 < 0,001$	$50,3 \pm 2,57$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$
16.00	I (n=7)	$4,7 \pm 0,08$	$76,0 \pm 7,42$
	II (n=7)	$3,1 \pm 0,09$ $p < 0,001$	$52,3 \pm 2,21$ $p < 0,05$
	III (n=8)	$3,5 \pm 0,14$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$79,0 \pm 3,23$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
20.00	I (n=7)	$2,9 \pm 0,09$	$32,6 \pm 2,94$
	II (n=6)	$2,5 \pm 0,05$ $p < 0,001$	$58,0 \pm 3,86$ $p < 0,001$
	III (n=8)	$3,1 \pm 0,08$ $p_2 < 0,001$	$55,5 \pm 3,08$ $p_1 < 0,001$
24.00	I (n=7)	$3,9 \pm 0,14$	$60,7 \pm 5,31$
	II (n=6)	$2,8 \pm 0,14$ $p < 0,001$	$89,5 \pm 7,09$ $p < 0,01$
	III (n=8)	$4,2 \pm 0,18$ $p_2 < 0,001$	$66,0 \pm 4,01$ $p_1 < 0,001$

Продовження таблиці 3.1

04.00	I (n=7)	$3,1 \pm 0,09$	$30,7 \pm 2,98$
	II (n=6)	$2,4 \pm 0,01$ $p < 0,001$	$67,1 \pm 4,47$ $p < 0,001$
	III (n=9)	$2,9 \pm 0,07$ $p_2 < 0,01$	$48,5 \pm 4,31$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
08.00	I (n=7)	$4,2 \pm 0,11$	$96,4 \pm 7,63$
	II (n=6)	$2,2 \pm 0,10$ $p < 0,001$	$46,5 \pm 4,69$ $p < 0,001$
	III (n=9)	$3,1 \pm 0,20$ $p_1 < 0,00$ $p_2 < 0,01$	$38,7 \pm 2,91$ $p_1 < 0,001$

Примітки:

1. p – вірогідність змін між гіпофункцією та контролем
2. p_1 – вірогідність змін між гіперфункцією та контролем
3. p_2 – вірогідність змін між гіпофункцією та гіперфункцією
4. I – контроль, II – гіпофункція шишкоподібного тіла, III – гіперфункція шишкоподібного тіла

Величини концентрації K^+ у сечі при гіпофункції шишкоподібного тіла о 12.00, 20.00, 24.00, 04.00 годинах вірогідно більші ($p < 0,001$) при порівнянні з контрольними величинами. При гіперфункції шишкоподібного тіла достовірність змін у порівнянні з контрольними величинами вірогідна в усіх часових проміжках ($p < 0,001$). Упродовж доби зміни внаслідок гіпо- та гіперфункції залози також вірогідні між собою.

Щодо концентрації K^+ , то його середньодобова концентрація в сечі за умов гіпофункції шишкоподібного тіла вірогідно зростала на 85% у порівнянні з контролем ($p < 0,001$); при гіперфункції це зростання сягало 44% (табл. 3.2). Цілодобове освітлення є більш дієвим стресорним фактором для калієвого гомеостазу, який у період з 16.00 до 8.00 год ранку призводить до повної інверсії ритму вмісту іонів калію в сечі (рис. 3.1).

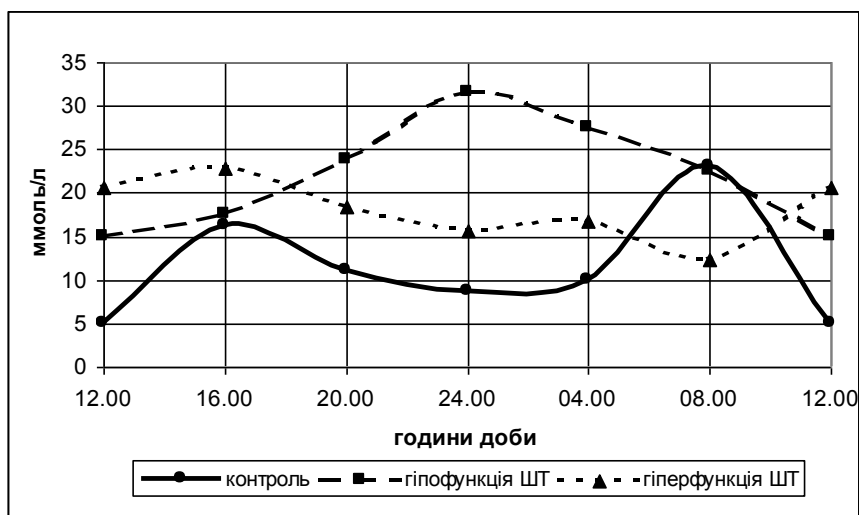


Рис. 3.1. Концентрація іонів калію в сечі впродовж доби за умов зміненого фотоперіоду

Отже, гіпо- та гіперфункція залози призводять до вираженого гіперкалійурезу, при гіпофункції залози ці зміни сягають майже вдвічі більшої величини, ніж за умов експериментальної гіперфункції ($p_2 < 0,001$).

Таблиця 3.2

Вплив зміненого фотоперіоду на середньодобові показники екскреторної функції нирок за умов 5% водного навантаження ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Контроль (n=43)	Гіпофункція шишкоподібного тіла (n=37)	Гіперфункція шишкоподібного тіла (n=50)
	Мезор	Мезор	Мезор
Діурез, мл/2 год	$3,7 \pm 0,06$	$2,6 \pm 0,04$ $p < 0,001$	$3,2 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$
Концентрація K^+ в сечі, ммоль/л	$12,4 \pm 0,72$	$22,9 \pm 0,41$ $p < 0,001$	$17,8 \pm 0,54$ $p_1 < 0,001, p_2 < 0,001$

Продовження таблиці 3.2

Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	55,2 ± 1,76	85,7 ± 1,47 p<0,001	98,8 ± 1,11 p ₁ <0,001, p ₂ <0,001
Екскреція K ⁺ , мкмоль/2 год	52,3 ± 3,50	58,9 ± 0,71	56,3 ± 1,18
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	473,3 ± 19,25	324,5 ± 17,26 p<0,001	203,7 ± 4,05 p ₁ <0,001, p ₂ <0,001
Відносна реабсорбція води, %	92,99 ± 0,29	92,74 ± 0,19	86,17 ± 0,24 p ₁ <0,001, p ₂ <0,001
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од	15,3 ± 0,55	14,2 ± 0,37	7,8 ± 0,13 p ₁ <0,001, p ₂ <0,001
Концентрація білка в сечі, мг% /мл	0,07 ± 0,003	0,07 ± 0,001	0,07 ± 0,001
Екскреція білка, мг/2 год	0,24 ± 0,003	0,18 ± 0,003 p<0,001	0,23 ± 0,004 p ₂ <0,001
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,05 ± 0,002	0,06 ± 0,001 p<0,001	0,12 ± 0,002 p ₁ <0,001, p ₂ <0,001

Примітки:

1. p – вірогідність змін між гіпофункцією та контролем
2. p₁ – вірогідність змін між гіперфункцією та контролем
3. p₂ – вірогідність змін між гіпофункцією та гіперфункцією

Величина екскреції K⁺ в розрахунку на 2 год в експериментальних моделях значно зростає впродовж доби при порівнянні з контрольними

величинами (табл. 3.1). Максимальна величина екскреції K^+ при гіперфункції збігалася з контрольною о 16.00 год, а мінімум гіпофункції – з мінімумом контролю о 12.00 год.

Мезор екскреції K^+ в розрахунку мкмоль за 2 год при гіпо- і гіперфункції залози суттєво не відрізнявся від контрольних величин (табл. 3.2) за винятком зміщення акрофази з 11.00 на 7.00 год при гіперфункції (табл. 3.3). Амплітуди ритмів не відрізнялися від контрольної.

Таблиця 3.3

Характеристика змін акрофаз показників екскреторної функції нирок за умов зміненого фотоперіоду на фоні 5% водного навантаження

Показники	Акрофаза, год		
	Контроль (n=43)	Гіпофункція шишко- подібного тіла (n=37)	Гіперфункція шишко- подібного тіла (n=50)
Діурез за 2 год	21.20 ± 03.02	15.10 ± 02.13	15.20 ± 02.13
Концентрація K^+ в сечі	09.30 ± 01.08	11.00 ± 01.23	04.30 ± 01.07 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
Екскреція K^+ , за 2 год	11.40 ± 01.24	11.10 ± 01.23	07.50 ± 01.27 $p_1 < 0,05$
Концентрація креатиніну в плазмі	09.50 ± 01.09	12.10 ± 01.30	06.00 ± 00.57 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$
Швидкість клубочкової фільтрації	18.10 ± 02.15	08.00 ± 01.00 $p < 0,01$	20.10 ± 2.50 $p_2 < 0,01$
Відносна реабсорбція води	18.20 ± 02.15	09.20 ± 01.08 $p < 0,01$	21.10 ± 03.02 $p_2 < 0,01$

Продовження таблиці 3.3

Концентраційний індекс ендогенного креатиніну	18.10 ± 02.15	09.00 ± 01.08 p<0,01	21.00 ± 02.58 p ₂ <0,01
Екскреція білка за 2 год	21.20 ± 02.58	12.00 ± 01.50 p<0,05	13.50 ± 01.59 p<0,05
Екскреція білка на 100 мкл клубочкового фільтрату	09.40 ± 01.08	21.10 ± 02.58 p<0,001	09.30 ± 01.08 p ₂ <0,001

Примітки:

1. p – вірогідність змін між гіпофункцією та контролем
2. p₁ – вірогідність змін між гіперфункцією та контролем
3. p₂ – вірогідність змін між гіпофункцією та гіперфункцією

Відомо, що калій вільно фільтрується в нирковому клубочку. Незалежно від стану балансу калію в організмі, у проксимальному каналці реабсорбується приблизно 55% від його профільтрованої кількості. Реабсорбція в даному сегменті здійснюється шляхом парацелюлярної дифузії, концентраційний градієнт для якої створений за рахунок реабсорбції води [121]. Загалом реабсорбція калію в обох сегментах нефрону пов'язана з реабсорбцією натрію.

Середньодобова величина відносної реабсорбції води при гіпофункції шишкоподібного тіла не відрізнялася від контрольної величини, а при гіперфункції зменшувалася на 7,4% (p₁<0,001), у 2,3 раза збільшувалась амплітуда. Проходило зміщення акрофаз з 18.00 год у контролі на 9.00 год при гіпофункції та на 21.00 год – при гіперфункції (табл. 3.2-3.3).

Яскраво виражені зміни амплітудно-фазових характеристик, особливо за умов гіперфункції шишкоподібного тіла, при яких зберігається

синфазність взаємопов'язаних ниркових процесів, результат компенсаторної здатності організму за даних умов.

Таблиця 3.4

Зміна амплітуди ритмів показників екскреторної функції нирок залежно від функціонального стану шишкоподібного тіла ($x \pm S_x$)

Показники	Амплітуда, %		
	Контроль (n=43)	Гіпофункція шишкоподібного тіла (n=37)	Гіперфункція шишкоподібного тіла (n=50)
Діурез, мл/2 год	41,0 ± 5,6	29,0 ± 11,5	24,0 ± 7,3
Концентрація K ⁺ в сечі, ммоль/л	34,0 ± 2,5	58,7 ± 5,4 p<0,001	44,0 ± 4,6
Екскреція K ⁺ , мкмоль/2год	11,0 ± 2,5	10,0 ± 2,2	11,20 ± 2,78
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	10,8 ± 1,76	8,10 ± 0,85	5,9 ± 0,97 p ₁ <0,05
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	34,0 ± 2,1	23,0 ± 3,4 p<0,05	17,0 ± 7,9 p ₁ <0,001
Відносна реабсорбція води, %	1,60 ± 0,24	1,40 ± 0,18	3,7 ± 0,29 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од	3,9 ± 0,41	2,6 ± 0,30 p<0,05	2,6 ± 0,34 p ₁ <0,05
Екскреція білка, мг/2 год	3,5 ± 0,01	2,8 ± 0,01	3,1 ± 0,01
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,05 ± 0,002	0,01 ± 0,002	0,04 ± 0,002 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітки:

1. p – вірогідність змін між гіпофункцією та контролем
2. p₁ – вірогідність змін між гіперфункцією та контролем
3. p₂ – вірогідність змін між гіпофункцією та гіперфункцією

Мезор діурезу при гіпофункції шишкоподібного тіла знижувався на 30% ($p < 0,001$), при гіперфункції – на 13,8% ($p_1 < 0,001$), на фоні низької амплітуди циркадіанного ритму, що була вдвічі меншою за контрольну в обох експериментальних моделях. Зміщення акрофази проходило з 21.00 год на 15.00 год як при гіпо-, так і у випадку гіперфункції залози. Мінімальний рівень форсованого діурезу фіксували за умов гіпофункції о 8.00 год, при гіперфункції – о 12.00 год (табл.3.1).

Причиною зниженого рівня сечовиділення було зменшення швидкості клубочкової фільтрації. Середньодобова її величина була зниженою на 31,4% ($p < 0,001$) при гіпофункції та на 57% ($p_1 < 0,001$) при гіперфункції в порівнянні з контролем (табл. 3.2). Архітектоніка ритму при гіпофункції була інвертованою відносно контрольної хронограми (рис. 3.2).

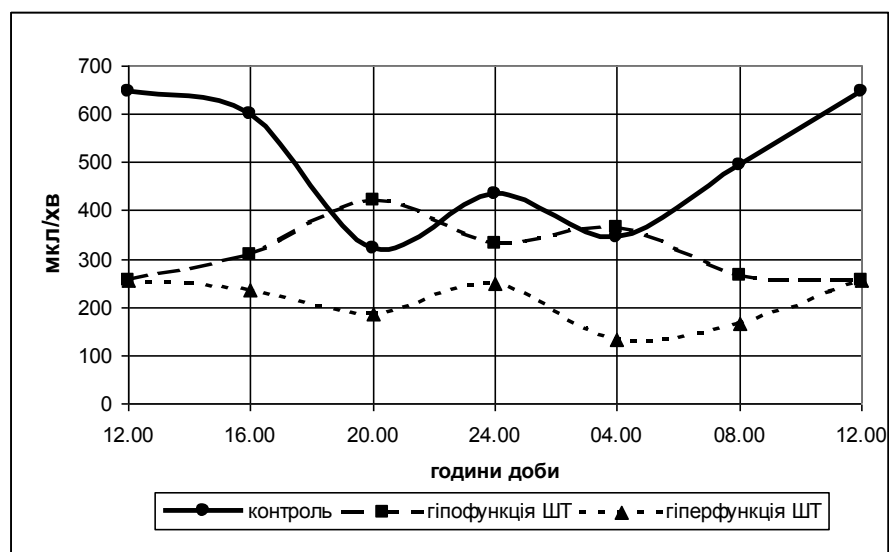


Рис. 3.2. Архітектоніка ритму швидкості клубочкової фільтрації за умов гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла

Зниження рівня швидкості клубочкової фільтрації, особливо при гіперфункції залози, відображалось на суттєвому падінні концентраційного індексу ендogenous креатиніну вдвічі ($p_1 < 0,001$), величина якого є

оберненопропорційною до величини креатиніну плазми (табл. 3.2; 3.5). Амплітуда ритму швидкості клубочкової фільтрації знижувалася в обох експериментальних моделях у порівнянні з контрольною величиною (табл. 3.4); проходило зміщення акрофаз, особливо суттєве при гіпофункції залози (табл. 3.3).

Середньодобовий рівень концентрації креатиніну в плазмі збільшувався на 55% ($p < 0,001$) і 79% ($p_1 < 0,001$) відповідно при гіпо- й гіперфункції шишкоподібного тіла в порівнянні з контрольною величиною (табл. 3.2). Виявлено зменшення амплітуди, зміщення акрофаз (табл. 3.3-3.4). Відмічена часткова інверсія ритму при гіпофункції залози, коли мінімальний показник о 04.00 год відповідав максимальній величині контролю також о 04.00 год (табл. 3.5). Максимум і мінімум гіперфункції та контролю збігалися між собою, тобто, при гіперфункції залози зберігалася структура ритму, крім того впродовж доби ритм величини концентрації креатиніну в плазмі за умов гіперфункції був відносно стабільним, за винятком максимуму о 04.00 год. Тому амплітуда ритму при гіперфункції в порівнянні з контрольним зменшувалася вдвічі ($p_1 < 0,001$).

Таблиця 3.5

Хроноритмічна характеристика креатиніну впродовж доби в умовах зміненого фотоперіоду на фоні 5% водного навантаження ($x \pm S_x$)

Години доби	Група Тварин	Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од
12.00	I (n=8)	44,0 ± 2,57	21,9 ± 1,52
	II (n=6)	78,5 ± 3,58 $p < 0,001$	11,9 ± 0,43 $p < 0,001$
	III (n=8)	93,2 ± 2,56 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,01$	12,3 ± 0,85 $p_1 < 0,001$

Продовження таблиці 3.5

16.00	I (n=7)	45,6 ± 1,90	15,36 ± 0,70
	II (n=7)	82,7 ± 0,89 p<0,001	12,2 ± 0,62 p<0,01
	III (n=8)	99,50 ± 2,57 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	8,1 ± 0,25 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
20.00	I (n=7)	57,6 ± 3,47	13,06 ± 1,13
	II (n=6)	94,5 ± 2,42 p<0,001	14,9 ± 0,36 p<0,001
	III (n=8)	99,7 ± 3,17 p ₁ <0,001	7,35 ± 0,16 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
24.00	I (n=7)	60,7 ± 5,31	13,3 ± 1,22
	II (n=6)	91,8 ± 2,61 p<0,001	14,3 ± 0,93 p<0,01
	III (n=8)	99,3 ± 3,17 p ₁ <0,001	17,1 ± 0,27 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
04.00	I (n=7)	69,9 ± 5,92	13,6 ± 1,26
	II (n=6)	75,5 ± 2,12	18,1 ± 0,61 p<0,05
04.00	III (n=9)	107,7 ± 2,22 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	5,6 ± 0,46 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
08.00	I (n=7)	53,6 ± 2,04	14,3 ± 0,76
	II (n=6)	91,0 ± 2,50 p<0,001	14,3 ± 0,41
	III (n=9)	93,7 ± 4,06 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	6,4 ± 0,41 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітки:

1. p – вірогідність змін між гіпофункцією та контролем
2. p₁ – вірогідність змін між гіперфункцією та контролем
3. p₂ – вірогідність змін між гіпофункцією та гіперфункцією
4. I – контроль, II – гіпофункція шишкоподібного тіла, III – гіперфункція шишкоподібного тіла
5. n – кількість тварин у групі

Мезор концентрації білка в сечі при гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла відповідав контрольній величині (табл. 3.2), але циркадіанний ритм зазнавав суттєвих змін (рис. 3.3).

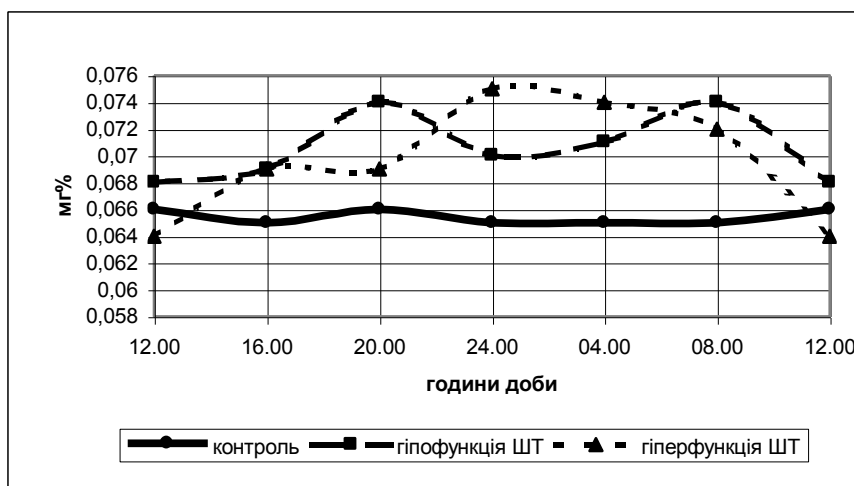


Рис. 3.3. Ритм вмісту білка в сечі впродовж доби за умов зміненого фотоперіоду

Контрольна хронограма набувала вигляду прямої лінії, з незначим коливанням амплітуди. При гіпофункції шишкоподібного тіла величина амплітуди зростала в п'ять разів ($p < 0,001$), а при гіперфункції – в чотири рази ($p_1 < 0,05$). Незначне зміщення акрофази відбувалося тільки за умов гіпофункції залози в розрахунку на 2 год у порівнянні з контролем. Хроноритмічні криві гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла в період з 16.00 по 08.00 год були інвертованими одна відносно одної.

Мезор екскреції білка в розрахунку мг/2 год при гіпофункції знижувався на 25% ($p < 0,001$) у порівнянні з контролем, при гіперфункції залози ця величина майже не відрізнялася від контрольної. Амплітуди ритмів не змінювалися; проходило зміщення акрофаз із 21.00 год у контролі на 12.00 та 13.00 год відповідно за умов гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла (табл. 3.2-3.6).

Зниження швидкості клубочкової фільтрації відображалось на величині екскреції білка в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату. Мезор цієї величини зростав при гіперфункції у 2,4 рази при порівнянні з контролем, при гіпофункції – лише в 1,2 рази, що корелює зі змінами величини клубочкової фільтрації.

Ритм екскреції білка впродовж доби також зазнавав змін при гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Циркадіанний ритм екскреції білка за умов 5% водного навантаження та зміненого фотоперіоду ($\bar{x} \pm S_x$)

Години доби	Група тварин	Екскреція білка, мг/2 год	Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату
12.00	I (n=8)	0,23 ± 0,009	0,04 ± 0,003
	II (n=6)	0,18 ± 0,009 p<0,01	0,07 ± 0,004 p<0,001
12.00	III (n=8)	0,16 ± 0,006 p ₁ <0,001	0,07 ± 0,004 p ₁ <0,001
16.00	I (n=7)	0,30 ± 0,006	0,05 ± 0,003
	II (n=7)	0,21 ± 0,007 p<0,001	0,07 ± 0,002 p<0,001
	III (n=8)	0,23 ± 0,009 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	0,10 ± 0,004 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
20.00	I (n=7)	0,19 ± 0,007	0,06 ± 0,005
	II (n=6)	0,18 ± 0,005 p<0,001	0,06 ± 0,002
	III (n=8)	0,21 ± 0,006 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01	0,11 ± 0,003 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
24.00	I (n=7)	0,25 ± 0,008	0,06 ± 0,006
	II (n=6)	0,20 ± 0,01 p<0,01	0,06 ± 0,003
	III (n=8)	0,33 ± 0,02 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001	0,13 ± 0,005 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
04.00	I (n=7)	0,20 ± 0,006	0,06 ± 0,006

Продовження таблиці 3.6.

04.00	II (n=6)	$0,17 \pm 0,004$ $p < 0,01$	$0,05 \pm 0,002$
	III (n=9)	$0,22 \pm 0,009$ $p_2 < 0,05$	$0,17 \pm 0,008$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
08.00	I (n=7)	$0,27 \pm 0,006$	$0,06 \pm 0,003$
	II (n=6)	$0,16 \pm 0,007$ $p < 0,001$	$0,06 \pm 0,003$
	III (n=9)	$0,23 \pm 0,017$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$	$0,14 \pm 0,008$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітки:

1. p – вірогідність змін між гіпофункцією та контролем
2. p_1 – вірогідність змін між гіперфункцією та контролем
3. p_2 – вірогідність змін між гіпофункцією та гіперфункцією
4. I – контроль, II – гіпофункція шишкоподібного тіла, III – гіперфункція шишкоподібного тіла

Мінімальна величина екскреції білка в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату в контролі була виявлена о 12.00 год, що відповідало мінімуму при гіперфункції; в умовах постійного освітлення мінімум фіксували о 04.00 год, що відповідало максимуму при гіперфункції шишкоподібного тіла. При гіпофункції залози відбувалося зміщення акрофази з 09.00 на 21.00 год. У чотири рази зростала амплітуда ритму екскреції білка в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату при гіперфункції в порівнянні з гіпофункцією ($p_2 < 0,001$). Порушення структури ритму екскреції білка за умов 5% водного навантаження на фоні зміненого фотоперіоду в розрахунку на дві години чи на 100 мкл клубочкового фільтрату вказувало на зміну реабсорбції у проксимальному каналці нефрону.

Зміни величин основних показників екскреторної функції нирок впродовж доби є чутливими показниками проявів десинхронозів за фоні зміненого фотоперіоду. Зміщення акрофаз, зростання амплітуд, їх нівелювання – результат пребудови ритмів екскреторної функції, внаслідок зміни умов навколишнього середовища, а саме фотоперіоду.

Результати розділу опубліковані в матеріалах відкритої преси [70, 90, 116].

Для всебічного аналізу функціонування нирок за умов зміненого фотоперіоду необхідно оцінити зміни в нирковому транспорті Na^+ , а також кислотовидільну функцію нирок. Характеристика проксимального та дистального транспорту неорганічних речовин у різні проміжки доби віддзеркалює функціональний стан нирок та їх адаптаційну здатність до змінних умов навколишнього середовища.

РОЗДІЛ 4

ОЦІНКА ХРОНОРИТМІВ НИРКОВОГО ТРАНСПОРТУ ІОНІВ
НАТРІЮ ЗА УМОВ ГІПО- ТА ГІПЕРФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОГО
ТІЛА

Регуляція нирками екскреції натрію та води є найважливішим механізмом підтримання іонної рівноваги в організмі. Оскільки натрій та вода мають незначну молекулярну масу й не зв'язані з білком, то вони вільно фільтруються в нирковому клубочку. Максимальні енергетичні затрати нирки йдуть на роботу з реабсорбції речовин: реабсорбція натрію є переважно активним, трансцелюлярним процесом. Реабсорбція води здійснюється шляхом дифузії і є вторинною по відношенню до натрію [26, 121]. Крім того, у попередньому розділі ми наголошували на тому, що реабсорбція калію пов'язана з реабсорбцією натрію.

У даному розділі наведено результати вивчення зміненого фотоперіоду на нирковий транспорт Na^+ .

Гіпофункція шишкоподібного тіла збільшувала концентрацію Na^+ в сечі протягом доби з ідентичною вірогідністю в усіх часових інтервалах ($p < 0,001$), з мінімальною величиною о 08.00 год, що відповідало контрольному мінімуму; максимум гіпофункції відповідав 12.00 год (табл. 4.1).

За умов гіперфункції шишкоподібного тіла концентрація Na^+ в сечі також зростала в порівнянні з контролем ($p < 0,001$) у всіх часових інтервалах, зі збереженням мінімальної величини о 08.00 год; максимум гіперфункції припадав на 16.00 год. При порівнянні між собою цих величин впродовж доби за умов гіпо- та гіперфункції залози, привертає увагу те, що дані при гіпофункції були в 1,5-2 рази вищими, ніж при гіперфункції ($p_2 < 0,001$) (табл. 4.1). Ця відчутна різниця відобразилася на

середньодобових показниках: зростання мезорів у 4 ($p < 0,001$) та 2,4 раза ($p_1 < 0,001$) відповідно за умов гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла при порівнянні з контрольним рівнем.

При порівнянні між собою мезор за умов гіпофункції шишкоподібного тіла вищий, ніж при гіперфункції в 1,7 раза ($p_2 < 0,001$) (табл. 4.2).

Таблиця 4.1

Концентрація іонів натрію в сечі та плазмі крові впродовж доби за умов зміненого фотоперіоду та 5% водного навантаження ($x \pm S_x$)

Години доби	Група тварин	Концентрація Na^+ в сечі, ммоль/л	Концентрація Na^+ в плазмі, ммоль/л
12.00	I (n=8)	$0,5 \pm 0,06$	$126,8 \pm 3,16$
	II (n=6)	$2,8 \pm 0,15$ $p < 0,001$	$199,2 \pm 2,64$ $p < 0,001$
	III (n=8)	$1,4 \pm 0,09$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$118,4 \pm 4,22$ $p_2 < 0,001$
16.00	I (n=7)	$0,4 \pm 0,07$	$128,9 \pm 2,76$
	II (n=7)	$2,3 \pm 0,04$ $p < 0,001$	$186,3 \pm 3,75$ $p < 0,001$
	III (n=8)	$1,5 \pm 0,08$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$121,3 \pm 3,91$ $p_2 < 0,001$
20.00	I (n=7)	$0,46 \pm 0,04$	$124,29 \pm 6,38$
	II (n=6)	$1,8 \pm 0,15$ $p < 0,001$	$202,9 \pm 3,19$ $p < 0,001$
	III (n=8)	$1,2 \pm 0,12$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$123,8 \pm 1,72$ $p_2 < 0,001$
24.00	I (n=7)	$0,52 \pm 0,04$	$117,14 \pm 3,06$
	II (n=6)	$1,9 \pm 0,17$ $p < 0,001$	$193,00 \pm 6,00$ $p < 0,001$
	III (n=8)	$1,1 \pm 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$122,5 \pm 1,68$ $p_2 < 0,001$
04.00	I (n=7)	$0,7 \pm 0,08$	$129,3 \pm 1,48$
	II (n=6)	$1,9 \pm 0,21$ $p < 0,001$	$115,4 \pm 2,36$ $p < 0,001$

Продовження таблиці 4.1

04.00	III (n=9)	$1,0 \pm 0,08$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	$128,1 \pm 4,61$ $p_2 < 0,05$
08.00	I (n=7)	$0,4 \pm 0,05$	$131,8 \pm 2,09$
	II (n=6)	$1,6 \pm 0,10$ $p < 0,001$	$132,08 \pm 3,69$
	III (n=9)	$0,9 \pm 0,06$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$127,81 \pm 3,95$

Примітки:

1. p – вірогідність змін між гіпофункцією та контролем
2. p_1 – вірогідність змін між гіперфункцією та контролем
3. p_2 – вірогідність змін між гіпофункцією та гіперфункцією
4. I – контроль, II – гіпофункція шишкоподібного тіла, III – гіперфункція шишкоподібного тіла

Мезор екскреції іонів натрію в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату при гіпофункції збільшився на 328% ($p < 0,001$) при гіперфункції – на 350% ($p_1 < 0,001$) у порівнянні з контролем.

Таблиця 4.2

Вплив тривалості фотоперіоду на середньодобові показники ниркового транспорту іонів натрію за умов 5% водного навантаження ($x \pm S_x$)

Показники	Контроль (n=43)	Гіпофункція шишко- подібного тіла (n=37)	Гіперфункція шишко- подібного тіла (n=50)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	$0,50 \pm 0,03$	$2,0 \pm 0,04$ $p < 0,001$	$1,2 \pm 0,02$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Екскреція іонів натрію, ммоль/2 год	$1,2 \pm 0,11$	$5,4 \pm 0,10$ $p < 0,001$	$3,8 \pm 0,05$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	$0,4 \pm 0,04$	$1,80 \pm 0,44$ $p < 0,001$	$1,9 \pm 0,04$ $p_1 < 0,001$
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	$126,4 \pm 1,48$	$171,5 \pm 1,97$ $p < 0,001$	$123,9 \pm 2,01$ $p_2 < 0,05$

Продовження таблиці 4.2

Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	60,0 ± 2,36	51,9 ± 1,22 p<0,05	55,1 ± 7,95 p ₁ <0,001
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	1,6 ± 0,24	1,4 ± 0,18	3,7 ± 0,29 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,96 ± 0,007	99,91 ± 0,002 p<0,001	99,87 ± 0,002 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Натрій/калієвий коефіцієнт, од	0,05 ± 0,006	0,10 ± 0,002 p<0,001	0,07 ± 0,001 p ₁ <0,01 p ₂ <0,001
Кліренс іонів натрію, мл/2 год	0,02 ± 0,002	0,03 ± 0,001 p<0,001	0,03 ± 0,001 p ₁ <0,001
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год	3,7 ± 0,06	2,6 ± 0,04 p<0,001	3,2 ± 0,05 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/2 год	6,7 ± 0,28	5,8 ± 0,15 p<0,05	2,7 ± 0,07 p ₁ <0,01 p ₂ <0,01
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/2 год	467,4 ± 6,93	445,9 ± 4,27 p ₁ <0,05	397,0 ± 10,30 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	11,8 ± 0,13	15,8 ± 0,02 p<0,001	10,6 ± 0,21 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,9 ± 0,04	1,3 ± 0,03 p<0,001	1,7 ± 0,06 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001

Примітки:

1. p – вірогідність змін між гіпофункцією та контролем
2. p₁ – вірогідність змін між гіперфункцією та контролем
3. p₂ – вірогідність змін між гіпофункцією та гіперфункцією

Мінімальна величина екскреції контролю впродовж доби о 12.00 год відповідає максимальній величині при гіпофункції шишкоподібного тіла, а

максимальна о 04.00 год – мінімальній при гіпофункції залози. Отже, проходила повна інверсія ритму екскреції іонів натрію в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату. При гіперфункції шишкоподібного тіла розташування мінімальної величини добового ритму збігалось з контрольною хронограмою. Крім того, циркадіанні криві за умов гіпо- та гіперфункції були інвертованими одна відносно одної (рис. 4.1).

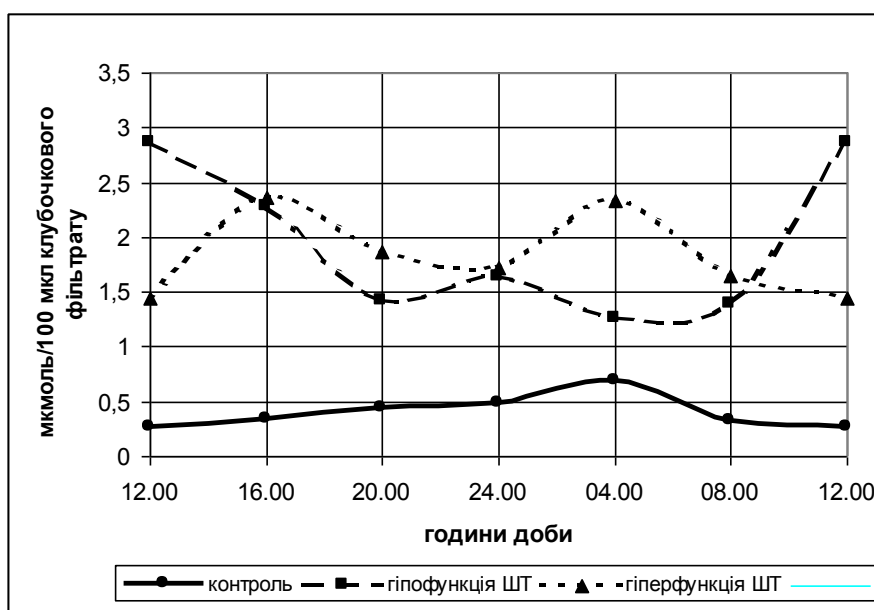


Рис. 4.1. Вплив зміненого фотоперіоду на циркадіанний ритм екскреції іонів натрію

Мінімальна величина екскреції Na^+ при гіперфункції шишкоподібного тіла о 12.00 год відповідала максимуму гіпофункції, а один із максимумів о 04.00 год – мінімуму при гіпофункції. Циркадіанна крива екскреції Na^+ при гіперфункції шишкоподібного тіла характеризувалася двофазністю: із двома майже ідентичними максимумами (о 16.00 (2,36) та о 04.00 год (2,33)) (табл. 4.1, рис. 4.1).

При цьому амплітуда ритму зростала в 4 рази ($p < 0,001$) при гіпофункції та в 3 рази – при гіперфункції шишкоподібного тіла ($p_1 < 0,001$) (табл. 4.3). На фоні багаторазового збільшення екскреції катіона в умовах

зміненого фотоперіоду, у порівнянні з контрольною величиною, дане зростання амплітуд є своєрідним компенсаторним наслідком на зміну умов навколишнього середовища. Спостерігався виражений гіпернатрійурез, особливо при гіперфункції залози. Щодо середньодобового вмісту Na^+ в плазмі, то при гіпофункції шишкоподібного тіла він зростав на 35,7% ($p < 0,001$), а при гіперфункції залози – залишався в межах контролю; проходила реверсія ритму в обох експериментальних моделях відносно контрольної хронограми.

Таблиця 4.3

Зміна амплітуди ритмів ниркового транспорту іонів натрію в умовах гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Амплітуда, %		
	Контроль (n=43)	Гіпофункція шишко- подібного тіла (n=37)	Гіперфункція шишко- подібного тіла (n=50)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	11,0 ± 0,2	55,0 ± 0,7 $p < 0,001$	30,0 ± 0,05 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,05$
Екскреція іонів натрію, ммоль/2 год	25,0 ± 4,3	52,0 ± 5,7 $p < 0,001$	30,0 ± 4,6 $p_2 < 0,001$
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	17,0 ± 3,7	68,0 ± 6,5 $p < 0,001$	51,0 ± 4,6 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	5,20 ± 1,00	9,87 ± 1,98 $p < 0,001$	5,66 ± 1,66 $p_2 < 0,001$
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/ хв	21,30 ± 2,95	5,56 ± 0,45 $p < 0,001$	5,71 ± 1,04 $p_1 < 0,001$

Продовження таблиці 4.3

Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/ хв	26,0 ± 2,4	21,0 ± 1,8	36,0 ± 2,9 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	0,02 ± 0,001	0,03 ± 0,006 p<0,001	0,04 ± 0,002 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Натрій/калієвий коефіцієнт, од	7,0 ± 0,8	6 ± 0,005 p<0,001	0,007 ± 0,01 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год	0,4 ± 0,06	0,3 ± 0,11	0,3 ± 0,09
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/2 год	2,5 ± 0,35	0,60 ± 0,06 p<0,001	0,67 ± 0,13 p ₁ <0,001
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/ 2 год	54,9 ± 6,47	68,6 ± 17,97 p<0,05	50,62 ± 11,22 p ₂ <0,05
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	51,0 ± 0,11	1,90 ± 0,17 p<0,001	0,57 ± 0,12 p ₂ <0,001
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,2 ± 0,04	0,4 ± 0,04 p<0,001	0,5 ± 0,05 p ₁ <0,001

Примітки:

1. p – вірогідність змін між гіпофункцією та контролем
2. p₁ – вірогідність змін між гіперфункцією та контролем
3. p₂ – вірогідність змін між гіпофункцією та гіперфункцією

Амплітуда ритму при гіпофункції шишкоподібного тіла зростала у 2 рази (табл. 4.3) (p<0,001), акрофаза зміщена з 08.00 год у контролі на 20.00 год (p<0,001). В умовах гіперфункції залози амплітуда та акрофаза відповідали контрольним показникам.

Мезор абсолютної реабсорбції Na^+ при гіпофункції знижувався на 14% ($p < 0,05$), а при гіперфункції – на 58%, у порівнянні з контрольною величиною, що дозволяло зберегти середньодобову величину концентрації Na^+ в плазмі при гіперфункції шишкоподібного тіла константну контрольній зі збереженням акрофази о 09.00 год (табл. 4.4). Також збігалися акрофази абсолютної реабсорбції Na^+ контролю і гіперфункції, що припадали на 18.00 год. При гіпофункції акрофаза була зміщена на 10.00 год ($p < 0,001$).

Таблиця 4.4

Характеристика акрофаз ниркового транспорту іонів натрію при зміні фотоперіоду ($x \pm S_x$)

Перелік показників	Акрофаза, год		
	Контроль (n=43)	Гіпофункція шишко- подібного тіла (n=37)	Гіперфункція шишко- подібного тіла (n=50)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	04.40 ± 1.01	18.20 ± 2.16 $p < 0,001$	06.20 ± 1.25 $p_2 < 0,001$
Екскреція іонів натрію, ммоль/2 год	10.40 ± 1.24	22.40 ± 3.12 $p < 0,01$	11.50 ± 1.25 $p_2 < 0,001$
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	7.30 ± 1.13	21.50 ± 2.59 $p < 0,001$	04,50 ± 0.31 $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,01$
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	08.50 ± 1.13	20.40 ± 2.31 $p < 0,001$	08.50 ± 1.01 $p_2 < 0,001$
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/ хв	18.20 ± 2.15	09.50 ± 1.11 $p < 0,01$	18.20 ± 2.15 $p_2 < 0,01$
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	17.00 ± 2.08	10.30 ± 1.16 $p < 0,05$	16.20 ± 2.01 $p_2 < 0,05$

Продовження таблиці 4.4

Натрій/калієвий коефіцієнт, од.	15.20 ± 2.17	16.20 ± 3.06	17.10 ± 2.08
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/2 год	18.20 ± 2.15	9.50 ± 1.15 p<0,01	18.30 ± 2.16 p ₂ <0,01
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/ 2 год	18.00 ± 1.35	21.20 ± 2.58	13.30 ± 1.58 p ₂ <0,05
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	14.30 ± 2.12	20.40 ± 2.51	15.40 ± 2.17
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/ 100 мкл клубочкового фільтрату	9.30 ± 1.08	21.10 ± 2.58 p<0,001	8.50 ± 1.01 p ₂ <0,001

Примітки:

1. p – вірогідність змін між гіпофункцією та контролем
2. p₁ – вірогідність змін між гіперфункцією та контролем
3. p₂ – вірогідність змін між гіпофункцією та гіперфункцією

Загальний внесок кожного із сегментів ниркового каналця в процес реабсорбції неоднаковий. У проксимальному каналці реабсорбується 65% профільтрованої кількості Na⁺, у петлі Генле – 25%, у дистальному звивистому каналці – біля 5% [121].

У проксимальному каналці проходить ізоосмотична об'ємна реабсорбція, що сприяє пасивній дифузії Na⁺. Концентрація Na⁺ та осмолярність рідини в порожнині каналця вздовж проксимальної ділянки не змінюються й дорівнює відповідним показникам плазми.

Максимальна величина проксимального транспорту Na⁺ в розрахунку на 2 год, за умов гіпофункції, відповідала 24.00 год, а в умовах

контролю та гіперфункції шишкоподібного тіла – 12.00 год (табл. 4.5). Амплітуда ритму, у порівнянні з контрольним, падала в обох експериментальних моделях більше, ніж на 70% з вірогідною імовірністю ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$), але за умов гіперфункції залози циркадіанна крива ритму проксимального транспорту Na^+ за своєю структурою була симетрична контрольній хронограмі. Зміщення акрофази проходило тільки при гіпофункції з 18.00 на 09.00 год.

Таблиця 4.5

Циркадіанна ритміка транспорту іонів натрію в нефроні за умов зміненого фотоперіоду та 5% водного навантаження ($\bar{x} \pm S_x$)

Години доби	Група тварин	Проксимальний транспорт Na^+ ммоль/2 год	Дистальний транспорт Na^+ , мкмоль/2 год
12.00	Контроль (n=8)	$9,4 \pm 0,99$	$444,4 \pm 17,21$
	Гіпофункція (n=6)	$5,6 \pm 0,27$ $p < 0,01$	$512,5 \pm 24,97$ $p < 0,05$
	Гіперфункція (n=8)	$3,1 \pm 0,3$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$279,6 \pm 11,63$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
16.00	Контроль (n=7)	$8,7 \pm 0,51$	$601,1 \pm 21,04$
	Гіпофункція (n=7)	$6,3 \pm 0,28$ $p < 0,01$	$555,4 \pm 10,73$
	Гіперфункція (n=8)	$2,90 \pm 0,21$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$413,05 \pm 8,16$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
20.00	Контроль (n=7)	$4,4 \pm 0,48$	$367,1 \pm 30,37$
	Гіпофункція (n=6)	$6,9 \pm 0,12$ $p < 0,001$	$494,2 \pm 14,74$ $p < 0,01$
	Гіперфункція (n=8)	$2,7 \pm 0,24$ $p_1 < 0,05$ $p_2 < 0,001$	$381,7 \pm 16,95$ $p_2 < 0,001$

Продовження таблиці 4.5

24.00	Контроль (n=7)	$5,6 \pm 0,60$	$453,8 \pm 18,83$
	Гіпофункція (n=6)	$7,2 \pm 0,65$	$538,4 \pm 31,41$ $p < 0,05$
	Гіперфункція (n=8)	$3,3 \pm 0,14$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$507,9 \pm 22,14$
04.00	Контроль (n=7)	$4,9 \pm 0,58$	$392,2 \pm 14,43$
	Гіпофункція (n=6)	$4,8 \pm 0,21$	$276,3 \pm 0,64$ $p < 0,001$
	Гіперфункція (n=9)	$1,7 \pm 0,15$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$384,7 \pm 23,35$ $p_2 < 0,01$
08.00	Контроль (n=7)	$7,3 \pm 0,52$	$545,9 \pm 7,58$
	Гіпофункція (n=6)	$3,9 \pm 0,38$ $p < 0,001$	$291,5 \pm 18,82$ $p < 0,001$
	Гіперфункція (n=9)	$2,2 \pm 0,17$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	$414,7 \pm 7,31$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$

Примітки:

1. p_1 – вірогідність змін між гіперфункцією та контролем
2. p_2 – вірогідність змін між гіпофункцією та гіперфункцією
3. p – вірогідність змін між гіпофункцією та контролем

Загалом, транспорт Na^+ на 2 год характеризувався вірогідним зменшенням більшості показників у порівнянні з контрольними величинами. Так, мезор проксимального транспорту при гіпофункції залози зменшувався майже на 15% ($p < 0,05$), дистального – на 5% ($p < 0,05$), при гіперфункції шишкоподібного тіла межа зменшення цих показників сягала відповідно 60% ($p_1 < 0,001$) та 15% ($p_1 < 0,001$), результати представлені в табл. 4.2.

Циркадіанна ритміка проксимального транспорту Na^+ в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату при зміненому фотоперіоді представлена на рис. 4.2.

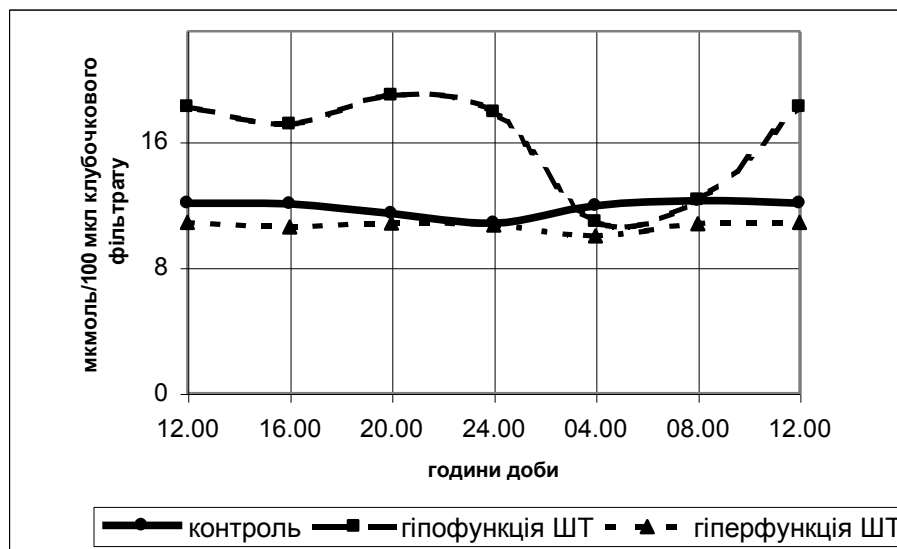


Рис. 4.2. Добовий ритм проксимального транспорту іонів натрію за умов зміненого фотоперіоду

Амплітуда ритму при гіпофункції шишкоподібного тіла зростала майже в 4 рази, у порівнянні з контрольним ($p < 0,001$) при гіперфункції – залишалася в межах контрольної величини. Відбувалося зміщення акрофази з 14.00 год у контролі на 20.00 та 15.00 год відповідно при гіпота гіперфункції залози (табл. 4.4). Мезор проксимального транспорту Na^+ в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату зростав на 34% (табл. 4.2) з вірогідною імовірністю ($p < 0,001$), при гіперфункції він залишався в межах контрольної величини, що було віддзеркаленням мезорів концентрації в плазмі даного іону й підтвердженням того, що процеси реабсорбції в проксимальній ділянці нефрону базуються на пасивній дифузії іонів натрію.

Дистальний транспорт Na^+ відбувається по натрієвих каналах і є активним на противагу проксимальному транспорту. Мезор дистального транспорту Na^+ в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату при гіпофункції зростав на 42 % ($p < 0,001$), а при гіперфункції – майже вдвічі: на 93% ($p_1 < 0,001$), результати представлені в таблицях 4.2-4.4. При гіпофункції циркадіанна крива була інвертованою відносно контрольної, при гіперфункції шишкоподібного тіла ритміка хронограми відповідала контрольній з незначним зміщення акрофази на одну годину (рис. 4.3).

Амплітуди ритмів зростали в 2 рази ($p < 0,001$) та 2,7 рази ($p_1 < 0,001$) відповідно при гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла.

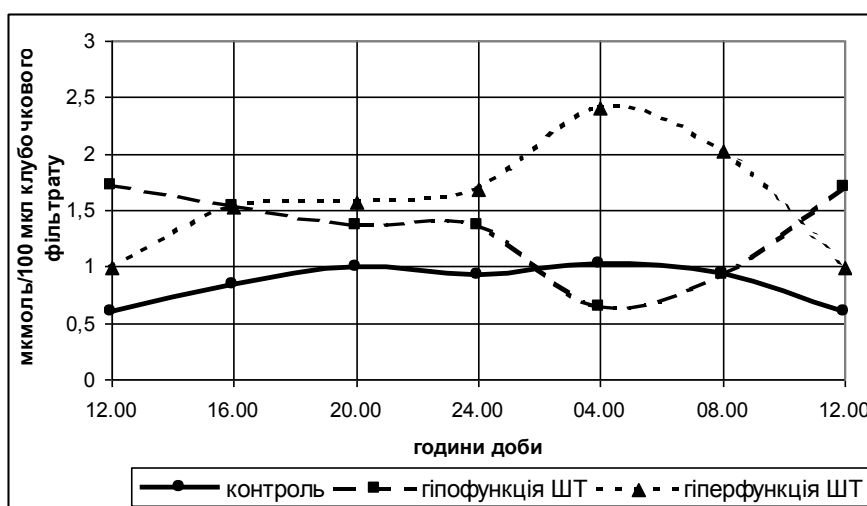


Рис. 4.3. Ритм дистального транспорту іонів натрію впродовж доби на фоні зміненого фотоперіоду (ШТ-шишкоподібне тіло)

Упродовж доби фільтраційна фракція Na^+ при гіперфункції шишкоподібного тіла суттєво змешувалася в усіх часових інтервалах у порівнянні з контролем. При гіпофункції добові варіації даної величини виражені не так яскраво (табл. 4.6). Середньодобовий показник фільтраційної фракції Na^+ при гіпофункції зменшується на 13,5% ($p < 0,05$),

при гіперфункції – на 57% ($p_1 < 0,001$). Але амплітуда ритму знижувалася більше, ніж у п'ять разів в обох експериментальних моделях із вірогідною імовірністю. Зміщення акрофази відбувається лише за умов гіпофункції залози з 18.00 год у контролі на 10.00 год. Ідентичні зміни стосувалися абсолютної реабсорбції Na^+ .

Таблиця 4.6

Порівняльна характеристика фільтрації та реабсорбції іонів натрію за умов зміненого фотоперіоду на фоні 5% водного навантаження ($\bar{x} \pm S_x$)

Години доби	Група тварин	Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/ хв	Відносна реабсорбція іонів натрію, %
12.00	I (n=8)	82,3 ± 8,35	82,3 ± 8,35	99,98 ± 0,001
	II (n=6)	50,8 ± 2,49 $p < 0,01$	50,7 ± 2,49 $p < 0,01$	99,88 ± 0,003 $p < 0,001$
	III (n=8)	28,5 ± 2,52 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	27,5 ± 2,44 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	99,90 ± 0,006 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
16.00	I (n=7)	77,4 ± 4,34	77,3 ± 4,21	99,98 ± 0,003
	II (n=7)	57,1 ± 2,24 $p < 0,01$	56,9 ± 2,24 $p < 0,01$	99,90 ± 0,005 $p < 0,001$
	III (n=8)	27,6 ± 1,87 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	26,6 ± 1,65 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$	99,84 ± 0,009 $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
20.00	I (n=7)	39,9 ± 4,16	39,8 ± 4,16	99,93 ± 0,037
	II (n=6)	61,6 ± 1,01 $p < 0,001$	61,6 ± 1,01 $p < 0,01$	99,94 ± 0,004 $p < 0,001$
	III (n=8)	25,9 ± 2,01 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	25,86 ± 1,01 $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	99,87 ± 0,009 $p_2 < 0,001$
24.00	I (n=7)	50,6 ± 5,09	50,6 ± 5,08	99,97 ± 0,003
	II (n=6)	64,5 ± 5,49	64,5 ± 5,49	99,93 ± 0,005 $p < 0,001$

Продовження таблиці 4.6

24.00	III (n=8)	31,3 ± 1,21 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	31,3 ± 1,21 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	99,88 ± 0,007 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
04.00	I (n=7)	44,5 ± 4,89	44,5 ± 4,89	99,96 ± 0,009
	II (n=6)	42,1 ± 1,74	42,1 ± 1,74	99,91 ± 0,008 p<0,01
	III (n=9)	17,5 ± 1,31 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	17,4 ± 1,31 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001	99,85 ± 0,007 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
08.00	I (n=7)	65,3 ± 4,25	65,3 ± 4,25	99,98 ± 0,002
	II (n=6)	35,3 ± 3,35 p<0,001	35,3 ± 3,35 p<0,001	99,91 ± 0,007 p<0,001
	III (n=9)	22,1 ± 1,54 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	22,07 ± 1,53 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01	99,98 ± 0,006 p ₁ <0,001

Примітки:

1. p – вірогідність змін між гіпофункцією та контролем
2. p₁ – вірогідність змін між гіперфункцією та контролем
3. p₂ – вірогідність змін між гіпофункцією та гіперфункцією
4. I – контроль, II – гіпофункція шишкоподібного тіла, III – гіперфункція шишкоподібного тіла

Амплітуда ритму відносної реабсорбції Na⁺ зростала в 1,5 раза в обох експериментальних моделях (табл. 4.3).

Зміна довжини фотоперіоду, як фактора навколишнього середовища, призводила до десинхронізації іонорегулювальної функції нирок: при зниженні фільтраційної фракції Na⁺, екскреція даного катіона значно перевищувала контрольні показники в усіх часових інтервалах (рис. 4.1). Але гіпофункція призводила до більш вираженого гіпернатрійурезу, ніж гіперфункція залози. Так, мезор натрій-калієвого коефіцієнта сечі при гіпофункції шишкоподібного тіла зростав удвічі в порівнянні з контролем

($p_1 < 0,001$), а при гіперфункції – в 1,4 раза ($p_1 < 0,01$). Амплітуда ритму зростала відповідно при гіпофункції в 3 рази ($p_1 < 0,001$), при гіперфункції, навпаки, знижувалася – у 2,5 раза (табл. 4.2-4.4, рис. 4.4), проходило зміщення акрофаз. Щодо циркадіанного ритму вмісту Na^+ і K^+ в сечі, то він набував наступного вигляду:

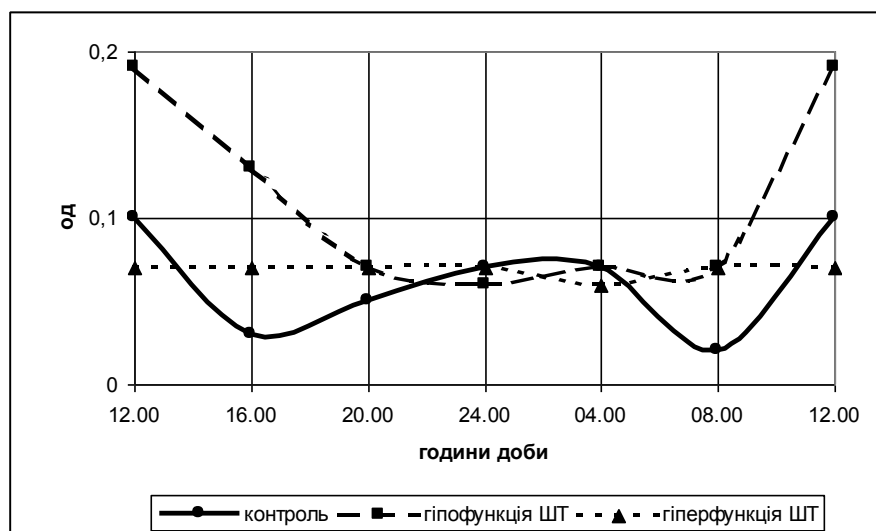


Рис. 4.4. Циркадіанний ритм натрій-калієвого коефіцієнта сечі за умов зміни фотоперіоду (гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла)

Ритм натрій-калієвого коефіцієнта сечі при гіперфункції залози впродовж доби набував лінійного вигляду. У період з 20.00 до 08.00 год натрій-калієвий коефіцієнт сечі за умов гіпо- та гіперфункції залози були майже ідентичними.

Кліренс Na^+ в розрахунку на 2 год зростав як за умов гіпо-, так і гіперфункції шишкоподібного тіла. Мезор цієї величини був у 1,5 раза вищим в обох експериментальних групах при порівнянні з контрольним (табл. 4.2). Добовий ритм кліренсу Na^+ та безнатрієвої води представлений у табл. 4.7. Середньодобова величина кліренсу безнатрієвої води при гіпофункції залози зменшувалася на 30% ($p < 0,001$), а при гіперфункції – на

13% ($p_1 < 0,001$) у порівнянні з контролем. Амплітуда ритму зменшувалася на 32% при гіпофункції і на 22% при гіперфункції (табл. 4.3). Акрофаза зміщувалася з 21.00 год у контролі на 18.00 та 13.00 год відповідно при гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла; зсув акрофази за умови повної темряви відбувався з вірогідною імовірністю ($p_1 < 0,05$).

Таблиця 4.7

Ритм кліренсу іонів натрію та безнатрієвої води впродовж доби за умов зміненого фотоперіоду ($\bar{x} \pm S_x$)

Години доби	Групи тварин	Кліренс іонів натрію, мл/2 год	Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год
12.00	Контроль (n=8)	$0,02 \pm 0,008$	$3,1 \pm 0,42$
	Гіпофункція (n=6)	$0,04 \pm 0,003$	$2,6 \pm 0,11$
	Гіперфункція (n=8)	$0,03 \pm 0,003$ $p_2 < 0,05$	$2,4 \pm 0,12$
16.00	Контроль (n=7)	$0,02 \pm 0,003$	$4,66 \pm 0,08$
	Гіпофункція (n=7)	$0,04 \pm 0,002$ $p < 0,001$	$2,9 \pm 0,08$ $p < 0,001$
	Гіперфункція (n=8)	$0,04 \pm 0,003$ $p_1 < 0,001$	$3,4 \pm 0,15$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
20.00	Контроль (n=7)	$0,01 \pm 0,001$	$2,9 \pm 0,09$
	Гіпофункція (n=6)	$0,02 \pm 0,001$ $p < 0,001$	$2,5 \pm 0,03$ $p < 0,001$
	Гіперфункція (n=8)	$0,03 \pm 0,003$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$	$3,1 \pm 0,12$ $p_2 < 0,001$
24.00	Контроль (n=7)	$0,02 \pm 0,002$	$3,9 \pm 0,14$
	Гіпофункція (n=6)	$0,03 \pm 0,002$ $p < 0,01$	$2,8 \pm 0,14$ $p < 0,001$
	Гіперфункція (n=8)	$0,03 \pm 0,003$ $p_1 < 0,05$	$4,10 \pm 0,15$ $p_2 < 0,001$
04.00	Контроль (n=7)	$0,02 \pm 0,002$	$3,0 \pm 0,09$

Продовження таблиці 4.7

04.00	Гіпофункція (n=6)	$0,04 \pm 0,006$ $p < 0,01$	$2,4 \pm 0,09$ $p < 0,001$
	Гіперфункція (n=9)	$0,02 \pm 0,002$ $p_2 < 0,05$	$3,0 \pm 0,12$ $p_2 < 0,01$
08.00	Контроль (n=7)	$0,01 \pm 0,02$	$4,1 \pm 0,11$
	Гіпофункція (n=6)	$0,03 \pm 0,001$ $p < 0,001$	$2,2 \pm 0,12$ $p < 0,001$
	Гіперфункція (n=9)	$0,02 \pm 0,002$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$	$3,2 \pm 0,21$ $p_1 < 0,01$ $p_2 < 0,001$

Примітки:

1. p – вірогідність змін між гіпофункцією та контролем
2. p_1 – вірогідність змін між гіперфункцією та контролем
3. p_2 – вірогідність змін між гіпофункцією та гіперфункцією

Шишкоподібне тіло бере участь у формуванні центральних механізмів іонорегулювальної функції нирок. Зміна фотоперіоду, як одного з вагомих факторів навколишнього середовища, суттєво впливала на іонорегулювальну функцію нирок, а саме на гомеостаз електролітів – одновалентних іонів натрію та калію. Імовірно, що зрушення в натрій-калієвому балансі віддзеркалюються на аніонно-катіонному складі організму, що призводить до прерозподілу їх вмісту в тканинах та органах.

Основні результати викладеного розділу опубліковані у відкритій пресі [112, 113, 115].

РОЗДІЛ 5

ХРОНОРИТМІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА КИСЛОТОРЕГУЛЮВАЛЬНОЇ
ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА УМОВ ЗМІНЕНОГО ФОТОПЕРІОДУ

Утворення та виділення нирками іонів амонію є однією з парціальних функцій, що забезпечує їх участь у регуляції кислотно-лужної та іонної рівноваги. Екскреція нирками іонів водню регулюється для досягнення стійкої рівноваги та підтримання відносно сталої концентрації іонів водню в міжклітинній рідині. На противагу іонам натрію, вміст іонів водню регулюється буферними системами міжклітинної та внутрішньоклітинної рідини. Участь буферних систем зводить зміни концентрації іонів водню до мінімуму, зберігає рН у міжклітинній рідині рівним 7,4. Єдиним важливим міжклітинним буфером є система $\text{CO}_2 - \text{HCO}_3^-$. Слід зауважити, що нирки, замість гомеостатичної регуляції концентрації іонів водню в міжклітинній рідині, самі можуть створювати їх патологічну концентрацію шляхом екскреції або надто великої, або надто малої кількості іонів водню.

Отже, нирки беруть участь у підтриманні константи концентрації іонів водню в міжклітинній рідині шляхом регуляції концентрації бікарбонату в плазмі крові.

Оскільки каналцева секреція іонів водню необхідна і для реабсорбції бікарбонату, і для утворення нового бікарбонату, що пов'язано з продукцією титрованих кислот, то швидкість секреції іонів водню є важливою величиною.

Середньодобовий показник екскреції H^+ в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату при гіпофункції шишкоподібного тіла знижувався на 40% ($p < 0,001$), а при гіперфункції – на 30% ($p_1 < 0,05$) у порівнянні з контролем (рис. 5.1). У перерахунку на 2 год цей показник зменшувався

відповідно при гіпо- та гіперфункції залози на 42% ($p < 0,001$) та 30% ($p < 0,001$).

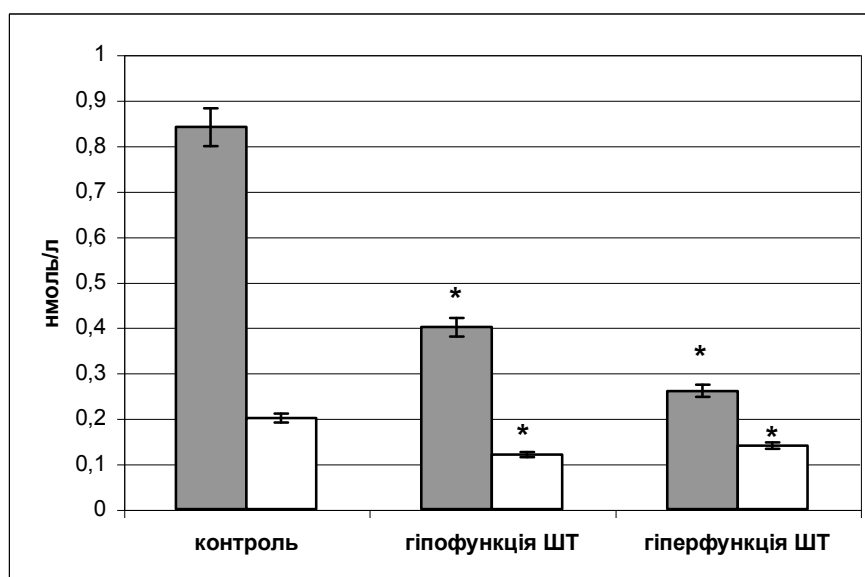


Рис. 5.1. Порівняльна характеристика мезорів екскреції іонів водню за умов зміненого фотоперіоду

умовні позначення:

■ – у розрахунку нмоль/2 год

□ – у розрахунку нмоль/ 100 мкл клубочкового фільтрату,

*– вірогідність зміни в порівнянні з контролем, $p < 0,05$.

Щодо добової ритміки, то вірогідне зменшення екскреції іонів водню в розрахунку на 2 год за умов постійного освітлення відбувалося о 12.00, 16.00, 04.00, 08.00; при гіперфункції шишкоподібного тіла – о 16.00, 20.00, 24.00 (рис.5.2).

Амплітуда ритму при гіпофункції залози зростала вдвічі в порівнянні з контролем ($p < 0,001$). Зміщення акрофази проходило з 10.00 год у контролі на 14.00 год в обох експериментальних групах. При розрахунку екскреції іонів водню на 100 мкл клубочкового фільтрату при гіпофункції шишкоподібного тіла вірогідні зміни в порівнянні з контролем відмічені в

усіх часових проміжках, крім 20.00 год, при гіперфункції шишкоподібного тіла – за винятком 12.00 та 04.00 год (рис. 5.3).

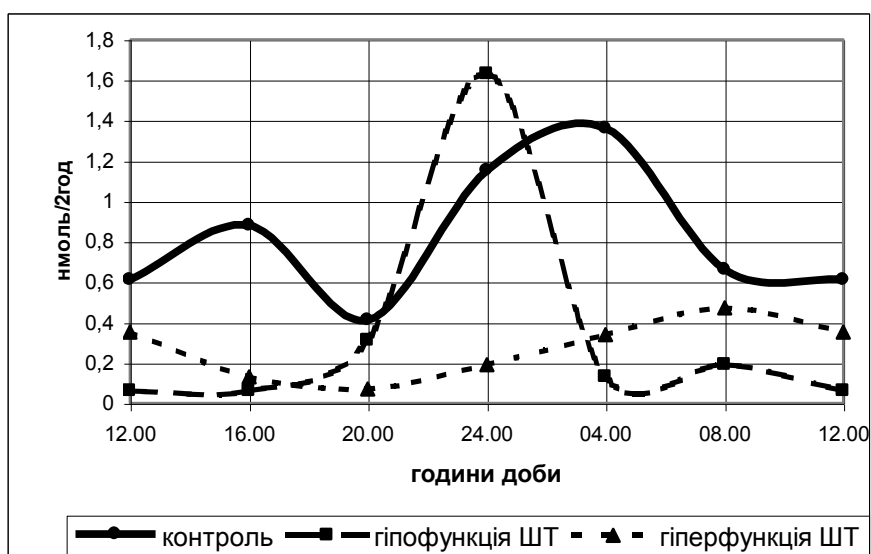


Рис.5.2. Екскреція іонів водню в розрахунку на дві години впродовж доби за умов зміненого фотоперіоду (ШТ-шишкоподібне тіло)

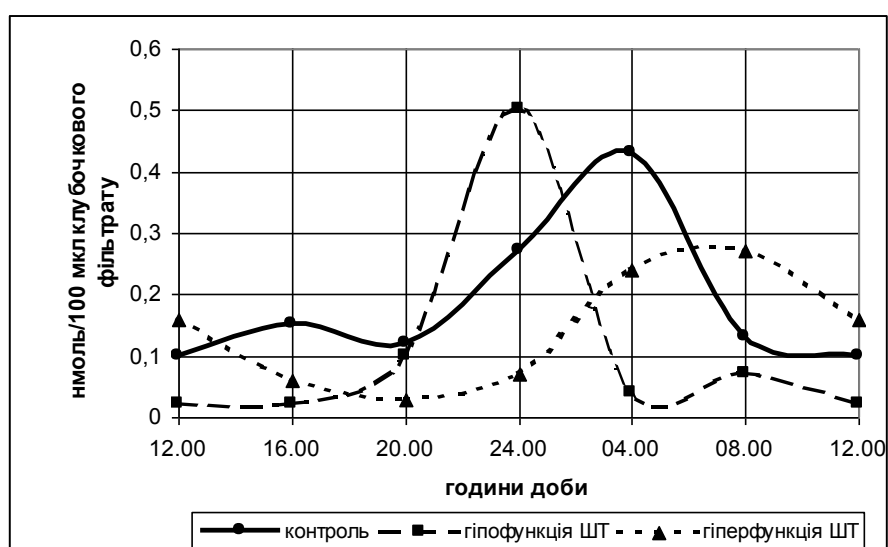


Рис. 5.3. Вплив фотоперіоду на зміну екскреції іонів водню в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату (ШТ-шишкоподібне тіло)

Упродовж доби рН сечі в обох експериментальних моделях у всіх часових проміжках змінювався в сторону лужного, за винятком 20.00 та 24.00 год на фоні гіпофункції шишкоподібного тіла, о 08.00 год при гіперфункції залози, коли показники залишалися в межах контрольних величин (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Добові варіації Рн сечі за різної тривалості фотоперіоду ($\bar{x} \pm S_x$)

Години доби	Умови експерименту	Рн
12.00	Контроль (n=8)	$6,8 \pm 0,07$
	Гіпофункція (n=6)	$7,7 \pm 0,05$ $p < 0,001$
	Гіперфункція (n=8)	$7,0 \pm 0,17$ $p_2 < 0,01$
16.00	Контроль (n=7)	$6,7 \pm 0,05$
	Гіпофункція (n=7)	$7,8 \pm 0,05$ $p < 0,001$
	Гіперфункція (n=8)	$7,5 \pm 0,08$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,05$
20.00	Контроль (n=7)	$7,0 \pm 0,12$
	Гіпофункція (n=6)	$7,0 \pm 0,13$
	Гіперфункція (n=8)	$7,7 \pm 0,07$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
24.00	Контроль (n=7)	$6,5 \pm 0,04$
	Гіпофункція (n=6)	$6,3 \pm 0,06$ $p < 0,05$
	Гіперфункція (n=8)	$7,4 \pm 0,08$ $p_1 < 0,001$ $p_2 < 0,001$
04.00	Контроль (n=7)	$6,4 \pm 0,06$
	Гіпофункція (n=6)	$7,4 \pm 0,13$ $p < 0,001$
	Гіперфункція (n=9)	$7,1 \pm 0,17$ $p_1 < 0,01$

Продовження таблиці 5.1

08.00	Контроль (n=7)	6,8 ± 0,05
	Гіпофункція (n=6)	7,1 ± 0,07 p<0,05
	Гіперфункція (n=9)	6,9 ± 0,07 p ₂ <0,05

Примітки:

1. p – вірогідність змін між гіпофункцією та контролем
2. p₁ – вірогідність змін між гіперфункцією та контролем
3. p₂ – вірогідність змін між гіпофункцією та гіперфункцією

Середньодобові величини рН сечі (рис. 5.4) за умов гіпо- та гіперфункції залози були слабколужними в порівнянні з контрольним слабко кислим рН сечі, ці зміни були вірогідними (p<0,001, p₁<0,001). Амплітуда ритму зростала при постійному освітленні більше, ніж у 4 рази в порівнянні з контрольним із вірогідною імовірністю (p<0,001), при гіперфункції – в 1,7 рази. Відбувалося зміщення акрофази з 15.00 год у контролі на 01.00 год та 10.00 год відповідно при гіпо- та гіперфункції залози (p<0,001, p₁<0,001), результати представлені в табл. 5.1.

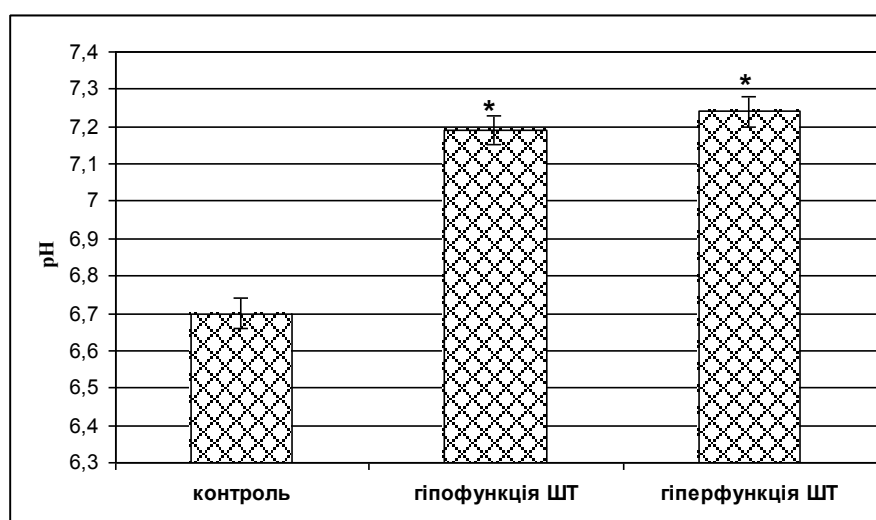


Рис. 5.4. Середньодобові рН сечі при зміні тривалості фотоперіоду

* – вірогідність зазначених змін у порівнянні з контролем, p<0,001

Зауважимо, що нирки екскретують іон амонію – NH_4^+ у формі H^+ , “зв’язанного” з NH_3 , нейтралізуючи таким чином токсичність аміаку. У таблицях вказані розраховані параметри щодо екскреції аміаку (NH_3). У літературних джерелах стосовно цього питання трапляється термінологія як екскреції аміаку [75, 99, 109], так і екскреції іонів амонію [26, 121]. Джерелом аміаку є дифундуюча з крові сечовина, у дистальних відділах ниркових каналців іони калію і натрію замінюються на іони амонію, які утворюються в епітелії ниркових каналців [105].

Таблиця 5.2

Зміна амплітуди ритмів кислотовидільної функції нирок залежно від функціонального стану шишкоподібного тіла ($\bar{x} \pm S_x$)

Перелік показників	Амплітуда, %		
	Контроль	Гіпофункція	Гіперфункція
	n=43	n=37	n=50
РН сечі	13,3 ± 0,02	56,4 ± 0,02 p<0,001	23,6 ± 0,07 p ₂ <0,01
Екскреція іонів водню, за 2 год	22,1 ± 0,03	45,3 ± 0,06 p<0,01	13,7 ± 0,03 p ₂ <0,001
Екскреція іонів водню на100 мкл клубочкового фільтрату	7,5 ± 0,02	14,3 ± 0,02 p<0,05	8,6 ± 0,01 p ₂ <0,01
Екскреція кислот, що титруються за 2 год	27,6 ± 0,73	11,04 ± 0,93 p<0,001	5,30 ± 0,82 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001
Екскреція кислот, що титруються, на100 мкл клубочкового фільтрату	24,8 ± 0,26	33,1 ± 0,21 p<0,05	14,9 ± 0,27 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01
Екскреція аміаку за 2 год	9,8 ± 2,07	28,3 ± 2,97 p<0,001	22,5 ± 2,97 p ₁ <0,01

Продовження таблиці 5.2

Екскреція аміаку на 100 мкл клубочкового фільтрату	$35,3 \pm 0,52$	$84,9 \pm 0,64$ $p < 0,001$	$69,7 \pm 1,37$ $p_1 < 0,05$
Амонійний коефіцієнт	$0,56 \pm 0,10$	$0,26 \pm 0,007$ $p < 0,05$	$0,76 \pm 0,13$ $p_2 < 0,01$

Примітки:

1. p – вірогідність змін між гіпофункцією та контролем
2. p_1 – вірогідність змін між гіперфункцією та контролем
3. p_2 – вірогідність змін між гіпофункцією та гіперфункцією

В експериментальних моделях середньодобова величина екскреції кислот, що титруються, у розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату зростала в порівнянні з контрольним показником при гіпофункції шишкоподібного тіла на 45% ($p < 0,001$), а при гіперфункції – на 40% ($p_1 < 0,001$); при розрахунку цього показника на 2 год мезор залишався в межах контрольного в умовах постійного освітлення, а при гіперфункції шишкоподібного тіла навіть знижувався на 34,5% з вірогідною імовірністю ($p_1 < 0,001$). Зауважимо, що амплітуда ритму екскреції кислот, що титруються, у розрахунку на 2 год зростала вдвічі при гіперфункції залози ($p_1 < 0,05$), а при гіпофункції – у 4 рази ($p < 0,001$). У розрахунку цієї величини на 100 мкл клубочкового фільтрату амплітуда зростала в 1,3 раза ($p < 0,05$) за умов постійного освітлення і знижувалася в 1,6 раза ($p_1 < 0,05$) в умовах постійної темряви.

Отже, амплітуда є однією з важливих характеристик компенсаторної здатності ритму екскреції титрованих кислот, що вказує на функціональний резерв системи. Це особливо яскраво проявлялося в добовій періодиці екскреції титрованих кислот. Так, в умовах гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла хроноритмічні криві були інверто-

ваними одна відносно одної в розрахунку екскреції титрованих кислот на 2 год (рис. 5.5).

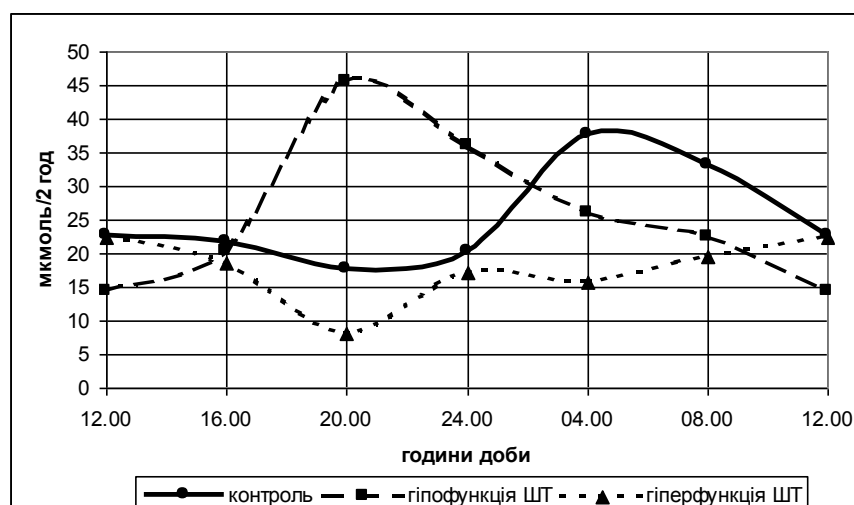


Рис. 5.5. Вплив гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла на зміну екскреції титрованих кислот (ШТ-шишкоподібне тіло)

Зміна величини екскреції в порівнянні з контролем при гіпофункції шишкоподібного тіла характеризувалася вірогідною імовірністю ($p < 0,001$) в усіх часових проміжках за винятком 16.00 год. В умовах постійної темряви вірогідні зміни ($p_1 < 0,001$) відбувалися о 20.00, 04.00, 08.00 год. Акрофаза зміщувалася з 11.00 год у контролі на 10.00 при гіпофункції та на 17.00 год ($p_1 < 0,001$) – при гіперфункції залози (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Зміна акрофаз ритмів кислотовидільної функції нирок залежно від функціонального стану шишкоподібного тіла ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Акрофаза, год		
	Контроль (n=43)	Гіпофункція шишко- подібного тіла (n=37)	Гіперфункція шишко- подібного тіла (n=50)
pH сечі	15.20 ± 02.13	01.00 ± 00.18 $p < 0,001$	10.20 ± 01.20 $p < 0,05$ $p_2 < 0,001$

Продовження таблиці 5.3

Екскреція іонів водню за 2 год	10.10 ± 01.16	14.50 ± 02.16	14.20 ± 02.05
Екскреція іонів водню на 100 мкл клубочкового фільтрату	10.20 ± 01.18	14.50 ± 02.07	11.20 ± 01.23
Екскреція кислот, що титруються за 2 год	11.10 ± 01.23	10.10 ± 01.15	17.40 ± 02.08 p ₁ <0,05 p ₂ <0,05
Екскреція кислот, що титруються на 100 мкл клубочкового фільтрату	08.50 ± 01.01	10.40 ± 01.16	11.30 ± 01.25
Екскреція аміаку за 2 год	18.50 ± 02.16	10.10 ± 01.15 p<0,01	22.00 ± 02.59 p ₁ <0,01
Екскреція аміаку на 100 мкл клубочкового фільтрату	09.00 ± 01.01	11.00 ± 01.16	06.00 ± 01.21 p ₂ <0,05
Амонійний коефіцієнт	21.00 ± 02.51	17.20 ± 02.08	11.40 ± 01.23 p ₁ <0,01 p ₂ <0,05

Примітки:

1. p – вірогідність змін між гіпофункцією та контролем
2. p₁ – вірогідність змін між гіперфункцією та контролем
3. p₂ – вірогідність змін між гіпофункцією та гіперфункцією

Зміщення акрофаз екскреції титрованих кислот у розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату відбувалося з 8.00 год у контролі на 10.00 та 11.00 год відповідно при гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла.

Добовий ритм екскреції титрованих кислот у розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату вказував на часткову інверсію ритму за умов постійного освітлення в порівнянні з хронограмою при гіперфункції залози, коли максимальна величина екскреції впродовж доби о 20.00 год відповідає мінімуму при гіперфункції (рис. 5.6).

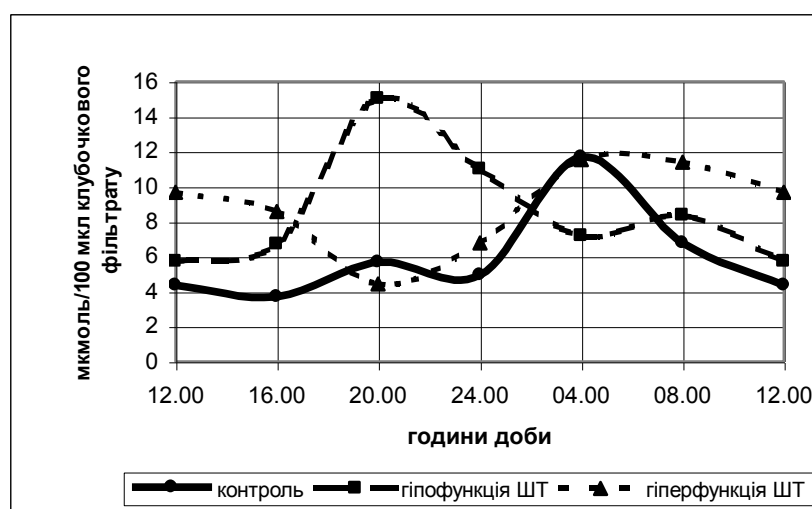


Рис. 5.6. Залежність ритму титрованих кислот від змін тривалості фотоперіоду у тварин із різним станом шишкоподібного тіла (ШТ)

Зміни величин при гіпофункції шишкоподібного тіла відбувалися з вірогідною імовірністю ($p < 0,001$) у всіх часових проміжках, крім 12.00 год; при гіперфункції шишкоподібного тіла – за винятком 24.00 та 04.00 год. У порівнянні між собою величин екскреції титрованих кислот у розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату гіпо- та гіперфункції залози вірогідними були зміни о 12.00 год ($p_1 < 0,001$), 16.00 год ($p_1 < 0,01$), 20.00 год ($p_1 < 0,05$) та 08.00 год ($p_1 < 0,001$). При гіпофункції залози ритм у період із 24.00 до 08.00 год був інвертованим відносно контрольного.

Важливу роль у підтриманні константи кислотно-основного стану відіграє екскреція NH_4^+ : більша його частина, що утворюється в клітинах

проксимального відділу секретується в просвіт каналця з подальшою екскрецією.

Добовий ритм екскреції аміаку при гіпофункції шишкоподібного тіла в розрахунку на 2 год характеризувався частковою інверсією в порівнянні з контрольним. Ритм цього показника при гіперфункції залози був синфазним відносно контрольного. Ритм екскреції аміаку в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату в умовах гіпофункції також був частково інвертованим відносно контрольних показників впродовж доби (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Ритм екскреції аміаку впродовж доби у тварин зі зміненою функцією шишкоподібного тіла за різної тривалості фотоперіоду на фоні 5% водного навантаження ($\bar{x} \pm S_x$)

Години доби	Групи тварин	Екскреція аміаку, мкмоль/2 год	Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату
12.00	Контроль (n=8)	65,2 ± 6,97	10,10 ± 0,48
	Гіпофункція (n=6)	48,1 ± 2,27	19,0 ± 0,79 p ₁ <0,001
	Гіперфункція (n=8)	75,4 ± 4,24 p ₂ <0,001	32,4 ± 2,71 p ₁ <0,001 p ₂ <0,001
16.00	Контроль (n=7)	67,9 ± 4,08	11,5 ± 0,94
	Гіпофункція (n=7)	76,4 ± 3,55	25,1 ± 1,49 p<0,001
	Гіперфункція (n=8)	77,7 ± 4,59	34,8 ± 2,26 p ₁ <0,001 p ₂ <0,01
20.00	Контроль (n=7)	35,6 ± 1,38	11,6 ± 1,07
	Гіпофункція (n=6)	119,7 ± 4,69 p<0,001	39,4 ± 1,17 p<0,001

Продовження таблиці 5.4

	Гіперфункція (n=8)	29,3 ± 1,70 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001	14,4 ± 1,02 p ₂ <0,01
24.00	Контроль (n=7)	74,0 ± 3,03	17,7 ± 1,55
	Гіпофункція (n=6)	113,8 ± 4,59 p<0,001	34,8 ± 2,22 p<0,001
	Гіперфункція (n=8)	59,5 ± 5,02 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001	23,82 ± 2,18 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01
04.00	Контроль (n=7)	75,0 ± 7,4	23,57 ± 3,25
	Гіпофункція (n=6)	91,2 ± 6,29	25,1 ± 1,44 p<0,01
	Гіперфункція (n=9)	53,8 ± 4,41 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001	40,23 ± 3,46 p ₂ <0,01
08.00	Контроль (n=7)	58,9 ± 2,58	12,08 ± 0,68
	Гіпофункція (n=6)	87,9 ± 4,92 p<0,001	33,18 ± 0,92 p<0,001
	Гіперфункція (n=9)	50,3 ± 5,38 p ₂ <0,001	29,1 ± 2,71 p ₁ <0,001

Примітки:

1. p – вірогідність змін між гіпофункцією та контролем
2. p₁ – вірогідність змін між гіперфункцією та контролем
3. p₂ – вірогідність змін між гіпофункцією та гіперфункцією

Амплітуда ритму даного показника при гіпофункції шишкоподібного тіла в розрахунку на 2 год зростала у 2,9 раза (p₁<0,001), при гіперфункції – у 2,3 раза (p₁<0,01) у порівнянні з контролем. У розрахунку на 100 мкл

клубочкового фільтрату амплітуда ритму зростала у 2,4 та 2 рази відповідно при гіпо- та гіперфункції залози.

Зміщення акрофази ритму екскреції аміаку в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату при гіпофункції шишкоподібного тіла відбувалося на дві години вперед у порівнянні з контролем, а при гіперфункції – навпаки – назад на дві години, проте ці зміни не були вірогідними. Акрофаза екскреції аміаку в розрахунку на 2 год при гіпофункції зміщувалася на ранкові години (10.00 год), а при гіперфункції залози – на нічні (21.00 год) у порівнянні з контрольною акрофазою, що відповідала вечірньому часу (18.50 год), ці зміни були вірогідними в обох випадках ($p < 0,01$) (табл. 5.2-5.3).

Зміна середньодобової величини екскреції аміаку представлена на рис. 5.6. За умов гіпофункції шишкоподібного тіла екскреція його у розрахунку на 2 год зростала на 42% ($p < 0,001$) у порівнянні з контрольним, а при гіперфункції залози – залишалася в межах контролю (несуттєве зниження сягало 8%). При розрахунку екскреції аміаку на 100 мкл клубочкового фільтрату мезор в умовах як постійного освітлення, так і постійної темряви зростав удвічі з вірогідною імовірністю при порівнянні з контрольною величиною ($p < 0,001$, $p_1 < 0,001$). Амплітуда ритму вірогідно зростала у 2-2,5 рази при гіпо- та гіперфункції залози в порівнянні з контрольною як у розрахунку на 2 год, так і в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату.

За умов гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла в період з 12.00 год до 20.00 год включно коливання стандартизованого амонійного коефіцієнту (на 1 мкмоль екскреції креатиніну) були синфазними між собою та контролем, що відображалось на синхронній структурі ритмів у цей проміжок доби.

Вагомі зміни стосовно амонійного коефіцієнта відбувалися в нічний період часу: з 24.00 по 04.00 год включно його величина в контролі різко падала.

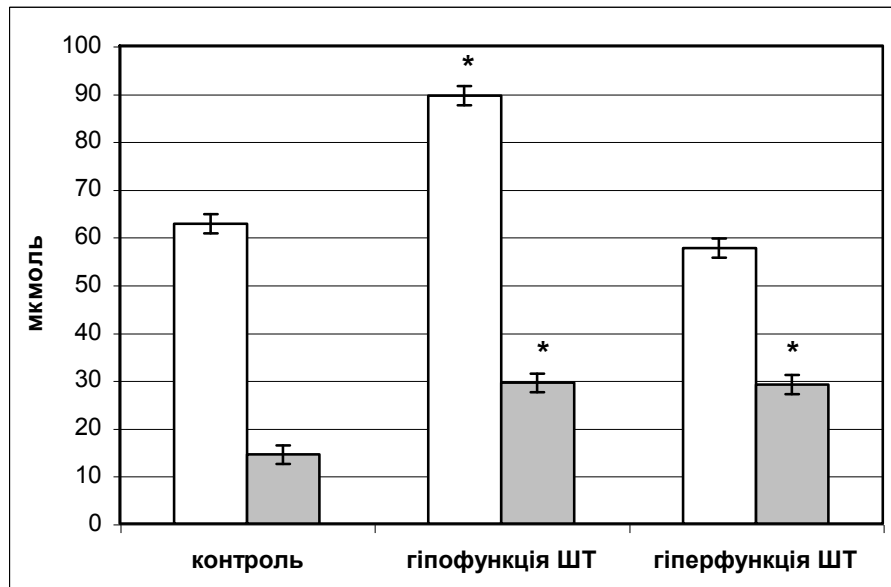


Рис.5.7. Середньодобові величини екскреції аміаку за умов гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла

умовні позначення:

□ – у розрахунку на 2 год,

■ – у розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату,

Примітка.* – вірогідність змін у порівнянні з контролем, $p < 0,001$.

При гіпофункції шишкоподібного тіла цей показник зростає з 24.00 год і досягає свого максимуму о 08.00 год. В умовах гіперфункції залози він поступово знижується в період з 24.00 до 08.00 год. Ці дані інформують про значне зростання екскреції амонійних сполук відносно екскреції креатиніну.

Порівняльна характеристика середньодобових величин амонійного коефіцієнта експериментальних груп представлена на рис. 5.7.

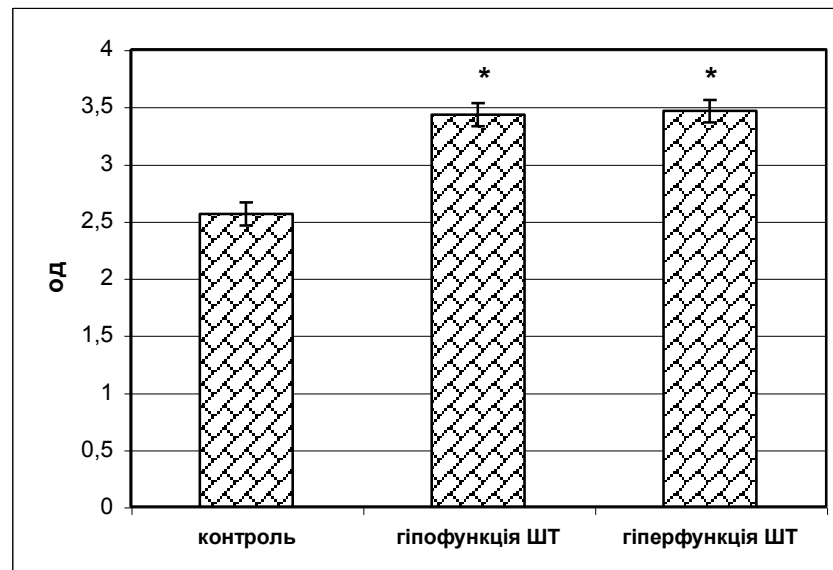


Рис. 5.8. Вплив гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла на середньодобові величини амонійного коефіцієнта

Примітка. * – Вірогідність зазначених змін у порівнянні з контролем, $p < 0,001$

У даному розділі подано детальну характеристику зміни основних величин кислотовидільної функції нирок при гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла, виявлені пребудови циркадіанних ритмів, що носять адаптаційний характер до зміни умов навколишнього середовища, а саме до фотоперіоду. Показано, що для переважної більшості експериментально одержаних результатів була характерна висока вірогідність змін у порівнянні з контрольними даними.

Результати даного розділу вказують на вірогідні зміни кислотовидільної функції нирок як в умовах семидобового освітлення, так і за тривалої (7 діб) темряви. Зміна фотоперіоду – це фактор стресу, який призводить до підвищеної екскреції титрованих кислот, аміаку, внаслідок

чого можливе порушення здатності нирок до відновлення бікарбонату – базисного компонента основної буферної системи організму, внаслідок чого може розвиватися метаболічний ацидоз.

Необхідно зауважити, що за умов постійної темряви функціональні ритми за своєю структурою відповідають або є наближеними до контрольних, зміни стосуються величин акрофаз та амплітуд, що свідчить про адаптаційний характер ритмів до змінних умов навколишнього середовища. При гіпофункції залози ритми були частково чи повністю інвертованими до контрольних, що є результатом дизритмії ниркових процесів кислотовидільної функції.

Основні результати викладеного розділу стосовно впливу гіпофункції шишкоподібного тіла на кислотовидільну функцію нирок опубліковані у відкритій пресі [114, 117].

РОЗДІЛ 6

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ
ДОСЛІДЖЕННЯ

Добовий ритм складається з двох компонентів: ендogenous (добової організації) та екзогенного (дія зовнішніх умов). Імовірно, у звичайних умовах не виникає суттєвих протиріч між цими двома компонентами, але штучне порушення екзогенної компоненти ритму може призвести до порушення часової організації всієї системи та викликати патологічну зміну функцій [259].

Шишкоподібне тіло володіє здатністю впливати на добові та сезонні біоритми функцій нирок у різні вікові періоди. Дана залоза – нейро-ендокринний орган, здатний перетворювати світлові імпульси в гуморальні сигнали, завдяки чому здійснюється регуляція хроноритмів ниркових процесів.

Ритм продукції мелатоніну – основного гормону шишкоподібного тіла – носить циркадіанний характер: починає підвищуватись у вечірній час, досягає максимуму всередині ночі і прогресивно знижується до мінімуму вранці [52]. Отже, мелатонін не тільки забезпечує ендogenous ритм, але й одночасно є коректором цього ритму, залежно від ритмів зовнішнього середовища. Тому, будь-які зміни його продукції, що виходять за рамки нормальних фізіологічних коливань, можуть призвести як до неузгодженості біологічних ритмів усередині організму (внутрішній десинхроноз), так і до зрушень співвідношення між ритмами організму та зовнішнього середовища (зовнішній десинхроноз) [64].

Об'єктом нашої уваги стали добові зміни екскреторної, іоно-регулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок залежно від довжини фотоперіоду, одного з факторів навколишнього середовища. Саме

чергування світла та темряви, з точки зору ритмічності, є найбільш яскравим феноменом Землі, тому його порушення здатне призвести до суттєвих зрушень у роботі різноманітних систем та органів.

Проведені дослідження свідчать про істотні зміни функцій нирок в умовах як тривалої темряви, так і яскравого постійного освітлення. Насамперед зниження рівня діурезу, а з іншого боку – збільшення екскреції іонів натрію та калію. Діурез залежить від шкідкості клубочкової фільтрації та канальцевої реабсорбції. Ці величини зазнають суттєвого зниження в порівнянні з контролем: при гіпофункції шишкоподібного тіла знижується діурез, а при гіперфункції – швидкість клубочкової фільтрації.

Отже, 5% водне навантаження на фоні зміненого фотоперіоду призводить до осмотичного подразнення організму, що віддзеркалюється в рівні змін не тільки середньодобових показників екскреції, а й в інверсії добових ритмів, зміні акрофаз, амплітуд.

Відомо, що в регуляції екскреції іонів натрію бере участь гормон кори наднирників – альдостерон, який, діючи на дистальний відділ нефрону, посилює реабсорбцію натрію. У двох експериментальних моделях відчутно збільшується дистальний транспорт іонів натрію, особливо в умовах постійної темряви. Зміна добової ритміки, її повна інверсія при гіпофункції залози – результат десинхронозу активного транспорту іонів натрію. При гіперфункції шишкоподібного тіла зміни носять менш виражений характер і спряженість із контрольним ритмом.

Отже, в умовах зміненого фотоперіоду, гіпотетично збільшується секреція альдостерону. У свою чергу секрецію альдостерону стимулює адренкортикотропний гормон (АКТГ), ангіотензин II та підвищена концентрація іонів калію в плазмі крові. Саме ангіотензин II збільшує реабсорбцію натрію шляхом стимуляції секреції альдостерону [187]. У наших умовах експерименту абсолютна реабсорбція іонів натрію знижується в усіх часових проміжках як при гіпо-, так і при гіперфункції

шишкоподібного тіла, а її середньодобова величина при гіперфункції вдвічі менша в порівнянні з контрольною, при гіпофункції ці зміни відбувалися не так різко.

Під впливом альдостерону в нирці ссавців зростає кількість Na^+ - K^+ -АТФазних насосів [26], саме вони беруть участь в активному дистальному транспорті іонів натрію. Активація дистального транспорту іонів натрію за умов постійної темряви спостерігається саме в нічний проміжок часу. При гіпофункції шишкоподібного тіла величини дистального транспорту в нічний період поступаються денним. Тобто, при гіпофункції реабсорбція іонів натрію здійснюється переважним чином альдостероновим механізмом. При гіперфункції, навпаки, нічний рівень дистального транспорту іонів натрію вище в порівнянні з денним і таке підвищення здатний забезпечити механізм, в якому бере участь саме мелатонін. Адже максимум концентрації гормону в плазмі крові спостерігається о 02.00-03.00 год [84, 96].

Отже, стимуляцію секреції альдостерону реніном можна розглядати як важливий, але не єдиний фактор, який має відношення до підтримання водно-сольової рівноваги.

Проксимальний транспорт іонів натрію зростає тільки при постійному освітленні, що корелює з його вмістом у плазмі крові, рівень якого суттєво збільшений (на 35%) у порівнянні з контролем.

У нефроні розрізняють біля 12 ділянок, кожна з яких володіє особливостями транспорту різноманітних речовин. Біологічне значення гетерогенності нефронів полягає в розширенні можливостей модуляції транспортних процесів залежно від умов навколишнього середовища та їх впливу на ендогенні ритми організму [119, 230]. Некоректно стверджувати про єдиний “натрійуретичний гормон”, є значно більша кількість гормонів та чинників, які здатні збільшувати екскрецію іонів натрію, в їх числі й мелатонін, адже саме за умов гіперфункції шишкоподібного тіла суттєво

зростає рівень екскреції іонів та підвищується їх активний транспорт у дистальному відділі нефрону.

При гіперфункції залози високу екскрецію натрію спостерігали при низькому фільтраційному заряді, але й за таких умов його абсолютна та відносна реабсорбція залишалися зниженими.

Хоча при гіперфункції істотно знижувалися швидкість клубочкової фільтрації та величина фільтраційної фракції іонів натрію, але рівень концентрації цього катіона в плазмі крові відповідав контрольному, тобто зберігається гомеостаз внутрішнього середовища. При гіпофункції шишкоподібного тіла рівень падіння клубочкової фільтрації менший, ніж при постійній темряві, але концентрація іонів натрію в сечі та плазмі – найвища з усіх експериментальних груп – розвивається десинхроноз ритму та порушення розподілу вмісту іонів натрію.

Можна припустити, що зміни іоновидільної функції нирок розвивалися внаслідок порушення вмісту в організмі мелатоніну залежно від довжини фотоперіоду. Не виключено, що нирка може зазнавати в цих умовах впливу інших біологічно активних речовин, трансформація яких пов'язана з шишкоподібним тілом. Якщо в птахів водне навантаження в об'ємі 3% від маси тіла призводило до зменшення екскреції натрію, то в групі експериментальних щурів, навпаки, – до значного зростання екскреції іонів натрію як у розрахунку на 2 год, так і в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату. Можливо тому, що у птахів шишкоподібне тіло зазнає морфофункціональної перебудови, – орган переважаючої фоторецептивної функції трансформується в залозу, якій властива нейроендокринна секреція. У ссавців шишкоподібне тіло втрачає функцію фоторецепції, залоза взаємодіє з гіпоталамо-гіпофізарно-наднирничковою системою, якій властиві центральні впливи на нирки [87].

Секреція альдостерону та АДГ сприяє зменшенню об'єму плазми, що особливо яскраво проявлялося в умовах гіпофункції шишкоподібного

тіла, коли рівень концентрації іонів натрію в плазмі крові суттєво зростає. При гіперфункції залози він відповідав контрольним показникам зі збереженням амплітуди та акрофазу, тобто підвищений рівень мелатоніну в умовах постійної темряви здатний до стабілізації об'єму плазми та величини концентрації іонів натрію в ній, що відображається на рівні діурезу: він суттєво зменшувався при гіпофункції, внаслідок затримки рідини всередині клітин. Зауважимо, що вазопресин або АДГ не бере участі в генерації циркадіанного ритму видалення води в щурів, його роль зводиться до синхронізації циркадіанних ритмів вживання води. Вазопресин – основний гормон, що визначає перебудову ниркової функції при включенні осоморегулювального ефекту [107].

При гіперфункції шишкоподібного тіла мелатонін гальмував процеси фільтрації іонів натрію, що призводило до зменшення величини фільтраційної фракції вдвічі в порівнянні з контролем. При гіпофункції шишкоподібного тіла рівень фільтраційної фракції іонів натрію зменшувався в порівнянні з контролем (на 13,5%), але принагідно зауважимо, що концентрація іонів натрію в плазмі значно перевищувала контрольну величину, а при гіперфункції залози ці величини тотожні між собою.

Низький рівень мелатоніну за умов постійного освітлення призводив до гіпернатрійурезу на фоні гіпернатрійемії. Зазначені зрушення вказували на зміну функціональної здатності нефрону.

На початку досліджень водно-сольового гомеостазу було висунуто припущення про наявність “натрійуретичного гормону”, який здатний пригнічувати реабсорбцію натрію в проксимальній ділянці нефрону, з хімічної точки зору – це низькомолекулярна речовина, імовірно, пептидної природи. Відомо, що це хімічний месенджер, гормон – передсердний натрійуретичний фактор (ПНФ), який здатний викликати дилатацію аферентної артеріоли, але звуження еферентного відрізка судини, імовірно,

він входить до складної системи з іншими гормональними сполуками для регуляції іонного гомеостазу. ПНФ безпосередньо впливає на внутрішній мозковий шар збиральних трубок, гальмуючи реабсорбцію натрію [187]. Головним стимулом збільшення секреції ПНФ є розтягнення передсердя, що спостерігається при збільшенні об'єму плазми крові, але кількісно оцінити його внесок у даний процес неможливо.

Висловлюються думки, що головними системами комунікації між органами та тканинами є нервова, ендокринна та імунна системи, які повинні бути інтегрованими на всіх рівнях, щоб підтримати гомеостаз. Ця інтеграція надзвичайно складна та багатогранна [81].

У ході нашого експерименту проксимальний транспорт іонів натрію в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату при гіпофункції шишкоподібного тіла збільшувався, тобто відбувалося проникнення іонів натрію з плазми крові дифузним шляхом за градієнтом концентрації. При гіперфункції залози проксимальний транспорт, навпаки, зменшувався в порівнянні з контролем, хоча концентрації іонів натрію в плазмі крові в обох групах тотожні. Проксимальний транспорт не залежить від впливу альдостерону, при гіперфункції шишкоподібного тіла саме гормональноактивні сполуки залози, в тому числі й мелатонін, здатні до пригнічення реабсорбції натрію, що не відбувалося при гіпофункції, коли залоза знаходилася в стані мінімальної фізіологічної активності, внаслідок впливу яскравого постійного освітлення.

Дані літератури щодо виділення електролітів характеризуються розбіжністю результатів. Так, акрофазу виділення натрію відносять від 06.00 до 23.00 год, калію – від 08.00 до 16.00 год [55]. Торкаючись питання ритміки виділення калію із сечею у здорових осіб, Р.А. Багдасарян зі співавторами (1988) відмітили більш ранні терміни настання акрофази в порівнянні з екскрецією натрію [15].

Обговоримо реабсорбцію калію, оскільки вона в обох сегментах у кінцевому рахунку пов'язана з реабсорбцією натрію. Гіпо- та гіперфункція шишкоподібного тіла призводили до гіперкалійурезу, особливо яскраво вираженого в умовах постійного освітлення. Гормон альдостерон одночасно, крім стимуляції реабсорбції натрію збільшує каналцеву секрецію калію. Якщо механізм реабсорбції натрію побудований на включенні ренін-ангіотензинової системи, то регуляція іонів калію зумовлена величиною його концентрації в міжклітинній рідині. Гіпофункція шишкоподібного тіла призводила до гіперкалійурії, при гіперфункції вміст іонів калію в сечі в 1,3 раза менший, ніж в умовах постійного освітлення. Результативне збільшення концентрації альдостерону в плазмі крові стимулює секрецію калію, але в цілому зміна балансу натрію здатна ефективніше вплинути на секрецію даного гормону.

Відомо, що постійне освітлення є суттєвим екзогенним фактором, який впливає на калійвидільну функцію нирок [83, 123]. Зростання амплітуди ритмів концентрації іонів калію в сечі прогнозувало адаптивну здатність організму до змінних умов навколишнього середовища. Зрушення акрофази в умовах постійної темряви свідчило про перебудову калійвидільної функції нирок, з метою мінімальної втрати іону з організму.

При порівнянні натрій/калієвого коефіцієнта сечі в контролі та за умов гіпофункції шишкоподібного тіла спостерігалось його збільшення вдвічі, при гіперфункції залози – в 1,5 раза. Отже, в умовах постійного освітлення відбувалися вагомі порушення натрій-калієвого гомеостазу, що є відображенням не тільки іонного складу плазми, а й міжклітинних та внутрішньоклітинних взаємодій за рахунок роботи $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATФазних}$ насосів. При гіперфункції залози ці зміни носили більш згладжений характер, імовірно, завдяки нейрогормонам залози.

Відомо про суттєві протиріччя щодо ролі шишкоподібного тіла в регуляції екскреції калію. Деякі дослідники вказували, що залоза не

впливає на показники іонного обміну в організмі. У серії інших робіт [83, 103, 123] виявлена здатність речовин шишкоподібного тіла викликати затримку іонів калію в організмі, що узгоджується з нашими експериментальними даними.

З іншого боку, на секрецію та екскрецію калію впливають порушення кислотно-основної рівноваги: явища алкалозу стимулюють активність $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATFi}$, що призводить до підвищеної секреції та екскреції іонів калію. В експериментальних моделях ми спостерігали зміни кислотно-основної рівноваги як при гіпо-, так і при гіперфункції шишкоподібного тіла, але ці втрати є вагомими саме в умовах постійного освітлення. Фазово-амплітудні характеристики ритмів рН сечі при зміненому фотоперіоді характеризували виражений десинхроноз при гіпофункції залози, на противагу добовому ритму рН сечі при гіперфункції шишкоподібного тіла, коли в нічний період (20.00-04.00) він був синхронним до контрольного.

Первинні зміни в балансі іонів калію в організмі призводять до вторинних відхилень транспорту іонів водню. Складається враження, ніби іони калію та водню “обмінюються” через плазматичну мембрану, але механізм, що лежить в основі такого обміну, залишається до кінця нез’ясованим.

Екскреція іонів водню в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату знижувалася в обох експериментальних моделях в середньому на 35%. Явище алкалозу в сечі призводить до ацидозу плазми, внаслідок чого, екскретується підвищена кількість іонів водню для відновлення кислотно-основної рівноваги організму. У проксимальній частині каналця міститься значна кількість Na/H переносчиків-антипортерів, тому секреція іонів водню вторинна і стимулюється реабсорбцією натрію [151, 169, 227]. Найменша величина проксимального транспорту іонів натрію в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату відзначалася при гіперфункції

шишкоподібного тіла, коли він реабсорбувався на протигагу процесу екскреції іонів водню. Найбільша екскреція іонів водню припадала на нічний період доби: у контролі він відповідав проміжку з 02.00 до 05.00 год, при гіпофункції шишкоподібного тіла – у межах 23.00-01.00 год, при гіперфункції шишкоподібного тіла максимум екскреції спостерігався в період з 04.00 до 08.00 год включно. Саме в нічний період доби з 22.00 до 04.00 год ритм екскреції іонів водню в умовах постійної темряви за своєю структурою був синхронним відносно контрольного. Таку синхронність здатний забезпечити нейрогуморальний механізм за участі мелатоніну та інших гормональних речовин шишкоподібного тіла, які беруть участь у забезпеченні адаптивних реакцій організму при зміні світла та темряви.

У проксимальному каналці утворюється та секретується іон амонію, який в обох експериментальних моделях зростав удвічі в порівнянні з контролем. Збільшення амплітуди ритмів екскреції іонів амонію в умовах гіпо- та гіперфункції залози – результат адаптивно-компенсаторних перебудов. Ацидоз позаклітинної рідини шляхом окиснення глютаміну в нирці стимулює екскрецію NH_4^+ .

Баланс іонів водню забезпечується не тільки власними шляхами, а й іншими факторами взаємодії, найбільш важливими з них є зменшення об'єму позаклітинної рідини та поєднання надлишку альдостерону з дефіцитом калію. В умовах гіпофункції шишкоподібного тіла спостерігався виражений дефіцит іонів калію, які у великих кількостях екскретувалися із сечею, на фоні підвищеного вмісту альдостерону. Підтвердженням цього факту було вірогідне зростання секреції NH_4^+ . У подальшому ацидоз може змінитися метаболічним алкалозом тільки внаслідок діяльності нирки на фоні довготривалої зміни фотоперіоду.

При гіперфункції шишкоподібного тіла також спостерігалася підвищена екскреція NH_4^+ та H^+ для нормалізації кислотно-основної рівноваги міжклітинної рідини, де гіпотетично існувало явище ацидозу.

Гіперфункція шишкоподібного тіла сприяла встановленню кислотно-основної рівноваги без вираженої загрози трансформації в стан алкалозу.

З іншого боку, зміна фотоперіоду, як одного з факторів навколишнього середовища, призводила до активації окисно-відновних процесів організму. Одним із важливих природних антиоксидантів є глутатіон, катаболізм якого проходить саме в нирках [68]. Як було вже зауважено, клітини проксимальної частини каналців, а саме клітини щіткової облямівки, гідролізували глютамін з утворенням та екскрецією великої кількості іонів амонію в обох експериментальних групах. Але особливо відчутні зрушення кислотно-основної рівноваги спостерігалися саме в умовах постійного освітлення, що відображалось на ланці синтезу мелатоніну, який є також суттєвим антиоксидантом. Крім того, відомо про взаємодію глутатіонової системи та мелатоніну (серотонін-N-АСТ), мелатонін здатний стимулювати активність глутатіонпероксидази – ферменту, який включається в один із ланцюгів антипероксидного захисту [60]. Імовірно, при постійному освітленні частково виключена мелатонінова ланка з антиоксидантної системи, що призводило до надмірного навантаження глутатіонової системи захисту. Наслідки такого, на перший погляд, незначного стресу можуть призвести до незворотних змін у складному комплексі антиоксидантної системи захисту організму. З літературних джерел відомо про чутливість організмів до впливу деяких речовин та факторів залежно від функціонального стану шишкоподібного тіла: гіпофункція залози супроводжується ареактивністю організму [87].

Отже, гіпофункція шишкоподібного тіла може спричинити порушення динамічної рівноваги кислотно-основного стану внаслідок десинхронозу загального механізму адаптивно-компенсаторних реакцій живої системи.

Відомо, що в разі погіршення функціонального стану нирок (ХНН, хронічний гломерулонефрит) ритм виділення титрованих кислот та іонів

амонію зміщується зі зменшенням мезорів на фоні зниженої клубочкової фільтрації [77, 99]. При гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла на фоні гальмування клубочкової фільтрації зростала амплітуда ритмів та змінювалася їх фазова структура відносно контрольної хронограми. За умов тривалої темряви максимальні значення екскреції титрованих кислот стандартизованих на 100 мкл клубочкового фільтрату спостерігалися в період доби: з 02.00 до 08.00 год включно, що відповідало максимальним контрольним показникам, крім того ритми екскреції в період з 02.00 год до 05.00 год були ідентичними між собою. В умовах постійного освітлення величини максимальної екскреції титрованих кислот зміщувалися на вечірні години доби і відповідали часовому проміжку з 18.00 до 22.00 год.

Хроноритмічні криві при гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла були інвертованими одна відносно одної.

Ідентична картина спостерігалася щодо екскреції іонів амонію стандартизованої на 100 мкл клубочкового фільтрату, коли максимальні значення екскреції при гіпофункції залози зміщувалися на вечірні години (18.00-24.00 год) у порівнянні з максимальними контрольними показниками (24.00-06.00 год). При зіставленні хроноритмічних кривих в умовах яскравого освітлення та постійної темряви виявлено їх часткову інверсію одна відносно одної: максимум при гіпофункції шишкоподібного тіла відповідав мінімуму при гіперфункції залози.

Так звані “титровані кислоти” в нормальних умовах складають біля 1/3 кислот, що титруються, інші 2/3 представлені іонами амонію, які виробляються клітинами як проксимальних, так і дистальних каналців [121].

Щури – тварини з переважанням нічної активності над денною, тому підвищена екскреція вказаних речовин у нічний період доби є нормою, зміщення активності на вечірні години – результат певної перебудови ритмів, їх адаптації до змінних умов навколишнього середовища, що

чіткіше виявляється в умовах постійного освітлення. Зіставлення максимумів і мінімумів екскреції іонів амонію і титрованих кислот трьох експериментальних груп показало їхню синхронність у часі, тобто стабільність каркасу акро- та батифази.

Отже, десинхроноз кислотовидільної функції в умовах зміненого фотоперіоду віддзеркалювався високою екскрецією титрованих кислот та іонів амонію.

Стандартизований амонійний коефіцієнт, що характеризує співвідношення величини екскреції іонів амонію на 1 мкмоль екскреції креатиніну зростав в 1,35 раза як при постійному освітленні, так і за умов тривалої темряви. Величина екскреції іонів амонію значно більша в порівнянні з екскрецією креатиніну. З іншого боку концентрація креатиніну в плазмі крові при гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла зростала більше, ніж у 1,5 раза.

Кліренс креатиніну – важливий клінічний показник функціонування нирок, який можна прирівняти до величини швидкості клубочкової фільтрації. При гіперфункції шишкоподібного тіла концентрація креатиніну в плазмі крові зберігалася високою впродовж доби, тому циркадіана крива була наближена до прямої лінії з незначним максимумом о 04.00 год і відповідала контрольному максимуму; збігалися їхні мінімуми, які відповідали 12.00 год. При гіпофункції шишкоподібного тіла відбувалася часткова інверсія ритму концентрації креатиніну в плазмі, коли мінімум відповідав контрольному максимуму. Добові варіації величини концентрації креатиніну в плазмі за умов зміненого фотоперіоду обох експериментальних груп відповідали параметрам швидкості клубочкової фільтрації впродовж доби: при зниженні швидкості клубочкової фільтрації екскреція креатиніну із сечею зменшувалася, що призводило до підвищеного вмісту речовини в плазмі крові. Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, який характеризує

відношення концентрації креатиніну в сечі до концентрації креатиніну в плазмі, зменшувався при гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла, окрім того це зменшення було вірогідним у всіх часових проміжках за умов тривалої темряви. Функціональний стан шишкоподібного тіла, а саме синтез мелатоніну, не впливав на кореляцію креатиніну в організмі. Будь-який стресовий вплив: постійне яскраве освітлення, тривала темрява здатні в однаковій мірі пригнічувати швидкість клубочкової фільтрації з подальшим зниженням кліренсу креатиніну. Імовірно, що за умов значно більшої тривалості стресу (15-30-добового впливу зміненого фотоперіоду) можливі вірогідні зміни в екскреції креатиніну, залежно від функціонального стану залози.

Відмінності в екскреції креатиніну при гіпо- та гіперфункції залози також можуть проявлятися не в циркадному, а в інфрадіанному діапазоні тривалістю декілька діб. З літературних джерел відомо, що в здорових осіб у ритміці діурезу, екскреції креатиніну, сечовини, калію та натрію виявлені інфрадіанні складові, а при хронічному гломерулонефриті без порушення функцій нирок виявлені вагомні зміни в даній частині спектра [99].

Деструктивні зміни гломерулярного фільтрату за зміненого фотоперіоду віддзеркалювалися підвищеною екскрецією білка в розрахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату. Гіперфункція шишкоподібного тіла підвищувала мезор показника вдвічі, а при гіпофункції він зростав лише на 20%. Амлітуда ритму при гіпофункції залози відповідала контрольній, а при гіперфункції – зростала в 4 рази. Зміщення акрофази проходило за умов постійного освітлення, що відображалось на порушенні фазової структури ритму. Мінімум екскреції білка стандартизованої на 100 мкл клубочкового фільтрату в контролі відповідав максимуму при гіпофункції шишкоподібного тіла, а мінімум – при гіпофункції залози відповідав одній із максимальних величин контрольної кривої. У період з 16.00 год до 24.00 год включно циркадіанні

криві гіперфункції залози та контролю були синхронними між собою. Підвищена екскреція білка при гіперфункції шишкоподібного тіла спостерігалася в нічний період з 02.00 до 06.00 год.

Процес реабсорбції білка відбувається основним чином у проксимальному каналці, і відрізняється від реабсорбції інших речовин у зв'язку з тим, що нирки є головним місцем катаболізму багатьох білків, включаючи поліпептидні гормони: білкові молекули розщеплюються всередині каналцевих клітин. Більшість білків не екскретується із сечею. Екскреція білка, стандартизована на 100 мкл клубочкового фільтрату, зростала в умовах гіперфункції шишкоподібного тіла, безпосередньо в нічний період доби. Саме вночі зростає функціональна активність залози, коли відбувається синтез і вивільнення мелатоніну та інших гормональноактивних сполук. Перетворення невеликих за розмірами поліпептидів, таких як ангіотензин II, відбувається з певною особливістю: вони повністю фільтруються в ниркових каналцях, потім розщеплюються пептидазами до амінокислот у просвіті проксимального каналця з подальшою їхньою реабсорбцією. Мелатонін також відноситься до невеликого за розмірами поліпептиду, катаболізм якого може здійснюватись аналогічним чином.

Існують факти прямої дії мелатоніну на надниркові залози [69], у кірковому шарі яких синтезуються гормони адреналін та норадреналін. Зниження рівня циркулюючого адреналіну відмічається вночі о 03.00-04.00 год, що призводить до послаблення ендогенної β -стимуляції [64], вивільнення норадреналіну, навпаки, вночі збільшується. Норадреналін через систему β -адренергічні рецептори – ц-АМФ – залежний механізм стимулює синтез мелатоніну в шишкоподібному тілі [153]. Підвищений рівень синтезу гормону призводить до його наступного катаболізму, що може бути однією з причин підвищеної екскреції білка в нічний період за умов тривалої темряви. Отже, сенсорний подразник – темрява – збільшує

активність симпатичних нейронів, виділений норадреналін здатний збільшувати внутрішньоклітинний рівень ц-АМФ, що, у свою чергу, шляхом низки ланцюгових реакцій збільшує продукцію мелатоніну. Навпаки, освітлення зменшує вміст адреналіну в шишкоподібному тілі.

На фоні зміненого фотоперіоду відбувалося, як було зауважено, зниження реабсорбції іонів натрію – головного енергозалежного процесу ниркових каналців, зростання його екскреції, що може інформувати про розвиток гіпоксії проксимального каналця нефрону. У свою чергу гіпоксія проксимального каналця гальмує реабсорбцію білка [120]. За умов гіперфункції максимальна екскреція білка з 02.0 до 06.00 год корелює зі зниженим рівнем проксимального транспорту іонів натрію в цей період.

Збільшення постачання іонів натрію до *macula densa* дистального відділу нефрону, внаслідок гіпоксії його проксимальної частини та активації внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи під впливом ангіотензину II, що знижує швидкість клубочкової фільтрації з наступним розвитком ретенційної азотемії, зростанням рівня креатиніну в плазмі крові. *Macula densa* бере участь у регуляції швидкості гломерулярної фільтрації та в регуляції секреції реніну. Збудження хеморецепторів щільної плями потенціювало секрецію реніну з подальшою активацією тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку і внутрішньою генерацією ангіотензину II.

З іншого боку, при зниженій швидкості клубочкової фільтрації зростає секреція реніну, що призводить до підвищення ангіотензину II, який функціонує в нирках і як гормон, і як паракринний фактор. Рівень клубочкової фільтрації особливо відчутно знижувався (вдвічі при порівнянні з контролем) за умов гіперфункції залози. Отже, механізм пов'язаний з *macula densa*, при зниженому рівні клубочкової фільтрації викликає збільшення секреції реніну. Необхідно також згадати про автокоїди ниркового походження простагландини, а саме PGE₁ PGI₂, які є

важливим фактором регуляції хроноритмів екскреторної функції нирок. Опосередковано на синтез мелатоніну в малих концентраціях може впливати саме PGE₂ через стимуляцію норадреналіну, навпаки, підвищена концентрація цього простагландину блокує вивільнення норадреналіну нервовими закінченнями шишкоподібного тіла [84].

У нирках існує каналцево-інтерстеційний баланс, що забезпечує каналцево-клубочковий обернений зв'язок. Динамічна рівновага процесів говорить про надзвичайно складний взаємозв'язок декількох ланок у регуляції функціонального стану нирок:

I – ренін-ангіотензин-альдостеронової системи;

II – адреналін-норадреналін-ренінової;

III – мелатонінової за участю інших гормонально активних сполук шишкоподібного тіла.

Імовірно, що III ланка виконує роль трансформуючого містка між I та II ланками.

Відомо, що гіпоталамо-гіпофізарна-надниркова система відіграє ведучу роль у формуванні екскреторної функції нирок. Каскадний механізм впливу індолів шишкоподібного тіла, у першу чергу мелатоніну, здатний до моделювання цієї системи, з метою встановлення рівноваги впливу екзогенних та ендогенних факторів для збереження гомеостазу – запоруки живої одиниці. Особливо вагомим є вплив гормонів шишкоподібного тіла на іонорегулювальну функцію нирок, безпосередньо на екскрецію та виділення нирками Na⁺ та K⁺.

Отримані результати розширили існуючу уяву про механізми регуляції діяльності нирок та формування патогенезу змін водно-сольового десинхронозу за умов зміненого фотоперіоду, що дозволить в подальшому намітити перспективні напрямки корекції функціональних зрушень для запобігання прояву стійких патологічних станів, які можуть зазнавати особливого загострення на фоні багатьох захворювань: ХГН, ХНН, тощо.

У спектрі медичних наук вивчення впливу факторів зовнішнього середовища займають положення лідера, оскільки рівень здоров'я – добробут людини – стають більш залежними від якості джерела існування. Особливої уваги вимагають стохастичні ефекти слабких факторів, під впливом тривалої дії яких зростає частота хронічних захворювань і відповідно частота дисфункцій вегетативної нервової системи.

Початкові зрушення при хронічному стресі носять функціональний характер і знаходять першочергове відображення в зміні циклічного функціонування регуляторних систем.

Одержані результати досліджень, їх всебічний порівняльний аналіз на основі вітчизняних та зарубіжних літературних джерел дали змогу зробити певні висновки на основі опрацьованого матеріалу.

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, та 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 ТА 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, у роботі профільних наукових лабораторій.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Айдарбекова З.М. Адаптивные реакции почек в экстремальных ситуациях на разных уровнях от долины до высокогорья // Ред. Ж. Изв. НАН Кырг. Респ. – 1995. – 9с.
2. Алпатов А.М. Циркадианный осциллятор // Хронобиология и хрономедицина.– М.: Триада-Х, 2000. – С. 65 – 81.
3. Анисимов В. Н. Функции эпифиза при раке и старении // Вопр. онкол. – 1990. – Т. 36, № 3. – С. 259 - 268.
4. Анисимов В.Н. Физиологические функции эпифиза (геронтологический аспект) // Российский физиологический журнал. – 1997. – №8. – С. 1-13.
5. Арендт Дж. Чудо или миф? (Исследование мелатонина) // Пробл. эндокринол. – 1999. – Т. 45, № 3. – С. 33 – 35.
6. Арушанян Э.Б. Комплексное взаимодействие супрахиазматических ядер гипоталамуса с эпифизом и полосатым телом – функционально единая система регуляции суточных колебаний поведения // Ж. высш. нервн. деят-сти. – 1996. - №1. – С. 15-22.
7. Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г. Модуляторные свойства эпифизарного мелатонина // Пробл. эндокринол. – 1991.–Т. 37, №3. – С. 65-68.
8. Арушанян Э.Б., Ованесов К.Б. Эпифиз в системе зрительного анализатора // Успехи физиол. наук. – 1995. – Т. 26, № 3. – С. 25–39.
9. Арушанян Э.Б., Ованесов К.Б., Попова А.П. Влияние ослепления крыс на динамику короткопериодных ритмичных процессов при удалении эпифиза // Физиол. ж. им. Сеченова. – 1996. – Т. 82, № 4.– С. 75 – 80.
10. Арушанян Э.Б., Эльбекьян К.С. Влияние эпифизэктомии и введения мелатонина на содержание катехоламинов в ткани гипоталамуса и надпочечников крыс // Ж. высш. нервн. деят-сти. – 1996. – № 1. – С. 173–175.

11. Арушанян Э.Б., Бейер Э.В. Супрахиазматические ядра гипоталамуса и организация суточного периодизма // Хронобиология и хрономедицина. – Москва: Триада-Х, 2000. – С. 50 – 65.
12. Асланян Н.А. Ритмы экскреции электролитов и их корреляционные связи с ритмами гидрометеорологических факторов у здоровых лиц и при нейроциркуляторной дистонии // Актуальные вопросы клинической биоритмологии. – Ереван: Айастан, 1988. – С. 37 – 45.
13. Бабаян Л.А. Циркадианная организация водно-солевого гомеостаза у интактных животных // Всесоюзная конференция по физиологии почек и водно-солевого обмена. – Харьков, 1989. – С. 16.
14. Багдасарян Р.А. О механизмах формирования циркадианной ритмичности деятельности почек и водно-солевого обмена // Всесоюзная конференция по физиологии почек и водно-солевого обмена. – Харьков, 1989. – С. 17 – 18.
15. Багдасарян Р.А., Айрапетян Т.В., Егян В.А. Циркадианные колебания осмолярности плазмы, концентрации электролитов, гормонов, креатинина, мочевины, глюкозы и активных ферментов в крови практически здоровых лиц // Актуальные вопросы клинической биоритмологии. – Ереван: Айастан, 1988. – С. 3- 28.
16. Бардов В.Г., Сергета І.В. Гігієнічні аспекти клінічної біоритмології // Пробл. мед. – 1999. – № 1-2 (5-6). – С.43-45.
17. Батурич В.А., Джандарова Т.Н., Пахомова Т.А., Будкевич Р.О., Степовая Е.А. Некоторые особенности синхронизации физиологических функций // Вестн. Ставроп. гос. ун-та. – 1997. - №12. – С. 122-127.
18. Бейер Э.Б., Эльбекьян К.С., Арушанян Э.Б. Сдвиги в содержании мелатонина плазмы и изменения циркадианной локомоции при разрушении дорзального гиппокампа у интактных и стрессированных крыс // Ж. высш. нервн. деят-сти. – 2001. – №5. – С. 631-635.

19. Берхин Е. Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. – Барнаул, 1972. – 199 с.
20. Бойчук Т.М. Хроноритмологічна характеристика адаптивно-компенсаторних перебудов функції нирок при інтоксикації малими дозами важких металів // Бук. мед. вісник. – 1998. – Т. 2, №4. – С. 109-115.
21. Бойчук Т.М. Стан гомеостатичних показників хворих на хронічний пієлонефрит із синдромом артеріальної гіпертензії // Бук. мед. вісник. – 2001. – Т. 5, №2. – С. 40-45.
22. Бондаренко Л.А. Современные представления о физиологии эпифиза // Нейрофизиология. – 1997. – Т. 29, № 3. – С. 212 – 237.
23. Бондаренко Л.А. Значення взаємодії факторів внутрішнього і зовнішнього середовища в регуляції функціональної активності пінеальної залози: Автореф. дис...д-ра мед.наук:14.01.14 / Інститут ендокринології та обміну речовин АМН України. – Київ, 2003. – 36 с.
24. Бродский В.Я. Околочасовые (ультрадианные) клеточные ритмы: начало исследований, некоторые итоги // Онтогенез. – 2000. – Т. 31, №6. – С. 410-419.
25. Булик Р.Є., Пішак В.П., Бойчук Т.М. Зміни хроноритмологічних функцій нирок за умови блокади синтезу простагландинів за різної тривалості фотоперіоду // Бук. мед. вісник. – 2003. – Т. 7, №1-2. – С. 13-17.
26. Вандер А. Физиология почек: Пер. с англ. – СПб: Изд-во “Питер”, 2000. – 256 с.
27. Вейн А.М., Пономарева И.П., Елигулашвили Т.С., Левин Я.И., Ковров Г.В., Филимонов М.И. Особенности цикла “сон-бодрствование” в условиях длительной изоляции // Авиокосм. и эколог. мед. – 1997. – №4. – С. 36-41.

- 28.Владимиров Ю.А., Потапенко А.Я. Физикохимические основы фото-биологических процессов. – М.: Высшая школа, 1989. – 199 с.
- 29.Гайдук В.Е. История биоритмологии, современные проблемы // Биологические ритмы. – Брест, 1999. – С. 13-16.
- 30.Гланц С. Медико-биологическая статистика. – М.: Практика, 1999. – 459 с.
- 31.Гласс Л., Мэки М. От часов к хаосу: Ритмы жизни: Пер. с англ. – М.: Мир, 1991. – С. 189-197.
- 32.Гоженко А.И., Доломатов С.И., Романив Л.В., Доломатова Е.А. Возрастные особенности осморегулирующей функции почек белых крыс // Нефрология. – 2003. – Т.7, №6. – С. 82-85.
- 33.Гордієнко В.В., Бойчук Т.М. Онтогенетичні особливості хроноритмів функції нирок у білих щурів // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т.6, №3-4. – С. 143-146.
- 34.Григорян Д.З. Сезонная характеристика околосуточных ритмов электролитвыделительной функции почек женского организма // Актуальные вопросы клинической биоритмологии. – Ереван: Айастан, 1988. – С. 52 – 57.
- 35.Губин Г.Д., Герловин Е.Ш. Суточные ритмы биологических процессов и их адаптивное значение в онто- и филогенезе позвоночных.– Новосибирск: Наука, 1980. – 278 с.
- 36.Губин Г.Д., Губин Д.Г., Месяц Л.Л. Процесс старения в свете циркадианной пространственно-временной организации биосистем // Цитология. – 1997. – № 6. – С. 466.
- 37.Дедов И.И., Дедов И.В. Биоритмы гормонов. – М.: Медицина, 1992. – 256 с.
- 38.Длюга Г., Кршечек И., Наточин Ю. Онтогенез почки. – Л.: Наука, 1981.– 184 с.

- 39.Добродеева Л.К., Ткачев А.В., Типисова Е.В., Кашутин С.Л. Иммунологические особенности у работающих на архипелаге Шпицберген // Рос. физиол. ж. – 1998. - №1-2. – С. 119-124.
- 40.Доломатов С.И., Гоженко А.И., Клыков О.,В., Калистратова В.С., Мигур Н.Г., Карчаускас В.Ю. Состояние канальцевого транспорта натрия белых крыс, подвергшихся воздействию радиоактивного йода // Нефрология. – 2002. – Т. 6, №1. – С. 82-86.
- 41.Заморський І.І. Вплив мелатоніну і різного фотоперіоду на виживання щурів за гострої гіпоксії // Одеськ. мед. ж. – 1998. – №6. – С. 23-25.
- 42.Заморский И.И., Пишак В.П. Влияние мелатонина на содержание циклических нуклеотидов и интенсивность ПОЛ в гиппокампе и габенуле головного мозга крыс при острой гипоксии // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – №8. – С. 168-171.
- 43.Замощина Т.А. Роль норадренергических структур мозга в адаптации циркадианных ритмов ректальной температуры грызунов к смене световых режимов // Адапт. организма к природ. и экосоц. условиям среды. – Магадан, 1998. – Ч.2. – С. 39-40, 181-182.
- 44.Захарчук О.І., Пішак В.П., Кляр О.С. Шишкоподібне тіло та неспецифічна резистентність організму при старінні // Фізіол. ж. – 1996. – Т. 42, № 3-4. – С. 96 – 97.
- 45.Зорькина А.В. Значение хронобиологического подхода в разработке методов коррекции стресса // Вопр. мед.-биол. наук. – 1999.– № 4. – С. 7 - 12.
- 46.Иванова Л.Н. Физиология почки и водно-солевого обмена: основные направления исследований в России // Успехи физиол. наук. – 1995. – Т. 26, № 3. – С. 3 – 13.
- 47.Иванова Л.Н., Зеленина М.Н., Логвиненко Н.С., Свиташева Н.Г., Солёнов Е.И. Возрастные изменения молекулярных механизмов

- гормональной регуляции функции почек // Ж. эволюц. биохимии и физиол. – 1990. – Т. 26, №5 – С. 482 – 489.
- 48.Иржак Л.И., Матушкина В.А. Материалы к детской эхокардиографии // Вестн. Сыктывкар. ун-та. Сер. 4. – 1998. -№ 1. – С. 6-11.
- 49.Есаян А.М., Каюков И.Г. Роль нарушений канальцевого транспорта воды и осмотически активных веществ в прогрессировании ХПН // Терапевт. арх. – 1993. – Т.65, №6. – С.36-40.
- 50.Калугін В.О., Пішак В.П. Стан циркадіанних ритмів екскреторної функції нирок у хворих на хронічний пієлонефрит різних вікових груп // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, № 3-4. – С. 35-37.
- 51.Кветной И.М., Райхлин Н.Т., Южаков В.В., Ингель И.Э. Экстрапинеальный мелатонин: место и роль в нейроэндокринной регуляции // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – № 4. – С. 364 – 370.
- 52.Колесникова Л.А., Серова Л.И., Козлова О.И. О суточном ритме ряда компонентов биосинтеза мелатонина у серебристо-черных лисиц *Vulpes fulvus* при доместикации // Ж. эволюц. биохимии и физиол. – 1998. – Т. 34, №5. – С. 576-582.
- 53.Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Медицина, 1989.– 400 с.
- 54.Комаров Ф.И., Малиновская Н.К., Рапопорт С.И. Мелатонин и биоритмы организма // Хронобиология и хрономедицина – М.: Триада-Х, 2000. – С. 82-90.
- 55.Кримкевич Е. И., Мельман Н. Я., Пыриг Л. А. Биоритмы деятельности почек у здоровых людей (обзор литературы) // Врач. дело. – 1988. – №4.– С.1 – 6.
- 56.Кришталь Н. В. Эндокринная регуляция транспорта ионов хлора в почках крыс // Пробл. эндокринолог. – 1993.–Т. 39, № 3.–С. 50-52.

57. Кришталь Н.В., Гоженко А.И. Роль гипофизарно-надпочечниковой системы в регуляции кислородной функции почек // Физиол. ж. – 1989. – Т.35, №1. – С. 59-62.
58. Кришталь М.В., Трофімова І. М. Реактивність нирок при метаболічному ацидозі та її гормональні механізми // Физиол. ж. – 1996. – Т. 42, № 3–4. – С. 84 – 85.
59. Кузнецова А.А., Наточин Ю.В. Осморегулирующая функция почки в естественных условиях. Соотношение индекса осмотического концентрирования и реабсорбции осмотически свободной воды // Физиология человека. – 1997. – Т. 23, № 2. – С. 115 – 123.
60. Кулинский В.И., Колесниченко Л.С. Биологическая роль глутатиона // Успехи соврем. биол. – 1990. – Т.110, №1(4). – С. 20-33.
61. Кухарчук О.Л., Кокощук Г.І., Чала К.М., Швець В.І., Догадіна І.В., Кузь В.Ф. Вплив гострої затравки щурів хлористим кадмієм на екскреторну функцію нирок за умов водного навантаження // Бук. мед. вісник. – 2001. – Т. 5., №2. – С. 185-188.
62. Кушнір І.Г., Кокощук Г.І. Хроноритми гломеруло-тубулярних взаємовідношень у зіставленні з екскреторною функцією нирок у інтактних щурів // Бук. мед. вісник – 2002. – Т 6, №3-4. – С. 166-168.
63. Лабораторные методы исследования в клинике: Справочник / Меньшиков В.В., Делекторская Л.Н., Золотницкая Р.П. и др. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
64. Лемко О.І., Сливканич М.М., Лемко І.І., Турлик В.М. Роль циркадіанних ритмів в адаптаційних реакціях організму та розвитку деяких патологічних процесів (огляд літератури) // Наук. вісн. Ужгород. ун-ту. Сер. Мед. – 2002. – №17. – С. 91-95.
65. Локтин Г.И., Локтин Е.И. Идеи К.Э. Циолковского о единстве космоса, природы и человека в аспекте ультрадианных ритмов // Труды Юбил. 30 Чтений, посвящ. Разраб. Науч. наследия и развитию идей

- К.Э. Циолковского, Калуга, 12-15 сент., 1995. Секц. «Пробл. косм. мед. и биол.». – СПб, 1996. – С. 35-39.
66. Лушнов М.С. Биологические эффекты космогеофизических параметров на некоторые системы организма // Междунар. симп. «Фундам. науки и альтернатив. мед.», 1997. – Пушино, 1997. – С.18.
67. Малышева О. А. Клинико-патогенетическое значение гормона эпифиза–мелатонина в неврологии // Невролог. ж. – 1999. – №2. –С. 52 – 56.
68. Мещишен І.Ф. Глутатіонова система організму за умов норми та патології: Актова промова. – Чернівці: Медакадемія, 1999. – 26 с.
69. Мещишен І.Ф., Пішак В.П., Заморський І.І. Мелатонін: обмін та механізм дії // Бук. мед. вісник. – 2001. – Т.5, №2. – С. 3-15.
70. 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.
71. Мисула І.Р., Боднар Я.Я. Взаємозв'язок порушення головного енергозалежного процесу нирок – реабсорбції іонів натрію з транспортом іонів калію при талієвій інтоксикації у щурів // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, №2. – С. 119-122.
72. Михеева А.И., Богодарова И.А. К методике определения общего белка в моче на ФЭК-Н-56 // Лаб. дело. – 1969. – №7. – С. 441–442.
73. Моисеева Н.И, Сысуев В.М. Ритмический характер биологических процессов как способ организации живой системы во времени // Временная среда и биологические ритмы. - Л.: Наука, 1981. – 128с.
74. Нагорнев С.Н. Обоснование и разработка принципов использования средств метаболической коррекции резервных возможностей человека в экстремальных условиях: Автореф. дис...докт. мед наук: 14.02.03 / Моск. мед. акад. – М., 2000. – 48 с.

75. Наточин Ю.В. Методы исследования транспорта ионов и воды: почечные канальцы, кожа, мочевого пузыря. – Л.: Наука, 1976. – 219 с.
76. Наточин Ю.В., Бройнлих Х. Использование методов токсикологии в изучении проблемы эволюций почки // Ж. эволюц. биохимии и физиол. – 1991. – Т. 27, № 5. – С. 584 – 589.
77. Никула Т.Д. Зміна циркадіанних ритмів аміноацидурії – важливий ренальний компенсаторний механізм на етапах еволюції хронічної ниркової недостатності // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т. 6, №3-4. – С. 62-65.
78. Никулина Г.Г., Король Л.В., Садовникова Е.В. Достижения и перспективы исследования антиоксидантной системы при урологических и нефрологических болезнях // Лаб. диагност. – 1998. – №3. – С. 3-7.
79. Новикова И.А., Коваленко Р.И., Краснощекова Е.И., Ноздрачев А.Д. Особенности структурно-функциональной организации эпифиза у крыс в связи с возрастом // Доклады РАН. – 1997. – Т. 355, № 6. – С. 834-837.
80. Оксенкруг Г.Ф. N-Ацетилсеротонин и гипотензивный эффект ингибиторов MAO-A (мини-обзор) // Вопр. мед. химии. – 1997. – №6. – С. 522-526.
81. Панков Ю.А. Гормоны – регуляторы жизни в современной молекулярной эндокринологии // Биохимия. – 1998. – Т.63, №12. – С. 1600-1615.
82. Пиковская Н.Б., Отева Э.А., Осипова Л.П., Штеренталь И.Ш. Особенности эндокринной регуляции у коренного и пришлого населения Севера // Физиология. человека. – 1997. – Т. 23, №5. – С. 93-96.
83. Пишак В.П. Функциональные связи эпифиза и почек у позвоночных: Автореф. дис...д. мед. наук: 14.00.17. – К., 1985. – 33 с.
84. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло: біохімія. – Чернівці: Медакадемія, 1996. – 172 с. – С. 23 – 26.

85. Пішак В.П. Клінічна анатомія шишкоподібного тіла. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 159 с. – С. 30-56.
86. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло: місце і роль у хроноритмологічній організації фізіологічних функцій (підсумки 25-літніх досліджень) // Бук. мед. вісик. – 2002. – Т.6, №3-4. – С. 4-6.
87. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. – Чернівці: Медакадемія, 2003. – 152 с.
88. Пишак В.П., Бойчук Т.Н. Хронодиагностика кадмиевой нефропатии // Паллиатив. мед. и реабил. – 1998. - №2-3. – С.184.
89. Пишак В.П., Кривич Н.В. Биологические ритмы экскреторной функции почек у больных гипотиреозом // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1998. – Т.125, №6. – С. 684-688.
90. Пішак В.П., Терлецька О.Г., Бойчук Т.М. Порушення хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок за умов гіпофункції шишкоподібного тіла // Експерим. та клін. фізіол. і біохімія. – 2003. - №3(23). – С. 30-35.
91. Позднеев Н. В., Этингоф Р. Г. Биосинтез мелатонина в эпифизе в раннем постнатальном онтогенезе у здоровых и больных наследственной дегенерацией сетчатки крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1997. – № 2. – С. 131 – 134.
92. Попов М.В., Попова С.И. Без согласия с законами природы // Уголь. – 1996. -№2. – С. 63-64.
93. Рапопорт С.И., Малиновская Н.К., Ораевский В.Н., Комаров Ф.И., Носовский А.М., Веттерберг Л.В. Влияние колебаний естественного поля Земли на продукцию мелатонина у больных ишемической болезнью сердца // Клинич. медицина. – 1997. – Т. 75, № 6. – С. 24 – 26.
94. Роговий Ю.Є., Бойко О.В., Філіпова Л.О. Функціонально-структурна характеристика сегментів нефрону. – Фізіол. ж. – 2003. – Т.49, №6. – С. 94-99.

95. Романов Ю.А. От хронобиологии к хронопатологии // Вестн. РАМН. – 2000. – №8. – С. 8-11.
96. Ром-Бугославская Е.С. Состояние эпифиза при различных заболеваниях и перспективы использования препаратов эпифизарных гормонов в клинической практике // Междунар. мед. ж. – 1997. – Т. 3, № 4. – С. 82-84.
97. Ром-Бугославская Е.С., Щербакова В.С., Комарова И.В. Специфическое связывание ³H-мелатонина с плазматическими мембранами клеток щитовидной железы крыс // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1997. – Т.123, № 6. – С. 706-708.
98. Румянцева Г.И., Димитриев Д.А. Методологические основы совершенствования мониторинга факторов окружающей среды на здоровье населения // Гигиена и сан. – 2001. - №6. – С. 3-6.
99. Рябов С. И., Наточин Ю. В. Функциональная нефрология. - СПб: Лань, 1997. – 299 с.
100. Селичева Т.В., Гарибашвили А.Ю. Эпифиз: современные данные о физиологии и патологии // Пробл. эндокринолог. – 2000. – Т.46, №4. – С. 38-44.
101. Семенов В.Д., Димитриев Д.А. Изучение влияния факторов окружающей среды на отдельные показатели функционального состояния эндокринной системы у детей // Изв. Нац. акад. наук и искусств Чуваш. Респ. – 1997. – №2. – С. 127-132.
102. Сибаров Д.А., Коваленко Р.И., Ноздрачев А.Д. Особенности функционирования пинеалоцитов у крыс в светлое время суток // Физиол. ж. им. Сеченова. – 2000. – Т.86, №8. – С.1049-1056.
103. Слепушкин В. Д., Пашинский В. Г. Эпифиз и адаптация организма. – Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1982. – 211 с.

104. Соленов Е. И., Иванова Л. Н. Онтогенетические изменения рецептора вазопрессина в почке млекопитающих // Рос. физиол. ж. – 1997. – №7. – С. 120 – 129.
105. Сорокин А.А., Максимов А.Л., Летучих В.И., Джермейн Дж., Коновалов Ю.В., Турдиевич А.Ч. Синхронизация суточного ритма человека социальными датчиками времени. Сообщение III. Взаимодействие социальных и абиотических датчиков времени // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1997. – Т. 124, №9. – С. 92-97.
106. Степанова С.И., Галичий В.А. Биологический ритм как отражение единства созидания и разрушения (жизни и смерти) // Авиокосм. и эколог. мед. – 2002. – Т.36, №2. – С.53-58.
107. Стойнев А.Г., Икомонов О.Х. Эффект постоянной инфузии вазопрессина на циркадианные ритмы потребления пищи и воды, выделения мочи и экскреции электролитов у крыс Браттлборо // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1990. – Т.109, № 2. – С. 109 – 111.
108. Стригун М.М. Биоритмы и гелиобиологические связи // Междунар. конгр. «Слаб. и сверхслаб. поля и излуч. в биол. и мед.» (Санкт-Петербург, 1997). – СПб, 1997. – С. 275-276.
109. Сучасні методики експериментальних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії / Магальяс В.М., Міхєєв А.О., Роговий Ю.Є., Щербіна А.В., Турчинець Т.Г., Чіпко Т.М.– Чернівці: Медакадемія, 2001. – 42 с.
110. Темурьянц Н.А., Шехоткин А.В., Насилевич В.А. Изменение инфрадианной ритмики некоторых физиологических процессов, контролируемых эпифизом, у эпифизэктомированных крыс при действии переменного магнитного поля сверхнизкой частоты // Биофизика. – 1998. – Т. 43, №4. – С. 594 – 599.
111. Темурьянц Н.А., Шехоткин А.В., Камынина И.Б. Влияние слабого переменного магнитного поля сверхнизкой частоты на инфрадианную

- ритмику физиологических систем, контролируемых эпифизом // Биофизика. – 1998. – Т. 43, №5. – С. 783 – 788.
112. Терлецька О.Г. Вплив фотоперіоду на виділення нирками іонів залежно від функціонального стану епіфіза // Наук. вісн. Чернівецьк. ун-ту. – Вип. 169: Біологія. – Чернівці: Рута, 2003. – С. 78-83.
113. Терлецька О.Г. Особливості проксимального та дистального транспорту іонів натрію в нефроні за умов зміненого фітоперіоду // Клін. та експерим. патол. – 2004. – Т. III, №1. – С.113-116.
114. Терлецька О.Г., Мислицький В.Ф. Залежність кислотовидільної функції нирок від деяких чинників зовнішнього середовища // Вісн. гігієни і епідеміол. – 2003. – Т. 7, №2. – С. 225-228.
115. 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.
116. 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.
117. Терлецька О.Г., Мислицький В.Ф. Вплив гіпо- та гіперфункції шишкоподібного тіла на кислотовидільну функцію нирок // Клін. та експерим. патол. – 2004. – Т.3, №2. – С. 473-474.
118. Трахтенберг И.М., Коршун М.Н. Медицинская экология на пути становления // Междунар. мед. ж. – 1999. – Т. 5, №3. – С. 104-108.
119. Фетисова Н.В., Лукичев Н.В. Прессорный натрийурез // Нефрология. – 2002. – Т.6, №2. – С. 35-38.
120. Халатурник М.В., Роговий Ю.Є., Степанова Є.С. та ін. Біохімічні основи ниркового каналцево-інтерстиційного балансу // Бук. мед. вісник. – 2001. – Т. 5, №2. – С. 197-199.

121. Храйчик Д.Е., Седор Д.Р., Ганц М.Б. Секреты нефрологии / Пер. с англ. – М. – СПб.: «Издательство БИНОМ» – «Невский Диалект», 2001.– 303с.
122. Черновська Н. В. Шишкоподібне тіло і хроноритми функції нирок: вікові особливості // Учені Буковини – народній охороні здоров'я. – Чернівці, 1994. – С. 253 – 254.
123. Черновська Н.В. Вікові особливості сезонних ритмів іоновидільної функції нирок у щурів зі збереженою та видаленою шишкоподібною залозою // Бук. мед. вісник. – 2002. – Т.6, №3-4. – С. 200-202.
124. Черновська Н.В., Кокощук Г.І., Волошеневич М.І. Вплив шишкоподібного тіла на адаптивні реакції нирок за умов регульованого світлового режиму // Фізіол. ж. – 1998.– Т.44, №4. – С. 44.
125. Чибисов С.М., Овчинникова Л.К., Бабаян Л.А. Хроноструктура циркадианних ритмів електролітів и мікроелементів при серцево-сосудистій патології в клініці и експерименті // Вестн. Рос. ун-та дружби народів. Сер. Мед. – 2000. - № 2. – С. 21 – 24.
126. Чумаков В.И., Солдатов А.А., Дымочкин В.Н. Существует ли 48-часовой биологический ритм ? // Физиология человека. – 2000. – Т. 26, №4. – С. 123-128.
127. Шенцева Е.Л., Шевцова М.Я., Малышев А.Б., Никитин В.Н. Динамика пролиферации клеток почки крыс и влияние на нее эндогенных ингибиторов // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1999. – Т.СХУ, №5. – С. 523 – 525.
128. Шноль С.Э. Биологические часы (краткий обзор хода исследований и современного состояния биологических часов) // Сорос. образ. ж. – 1997. – №7. – С. 26 –32.
129. Abe M. Detection of melatonin, its precursors and related enzyme activities in rabbit lens // Expe. Eye Res. – 1999. – Vol.68, №2.– P. 255-262.

130. Abolio V.C. Effects of continuous exposure to light to behavioral dopaminergic supersensitivity // *Biol. Psychiat.* – 1999. – Vol.45, №12. – P. 1662-1629.
131. And P.L. Melatonin as an antioxidant in retinal photoreceptors // *J. Pineal Res.* – 1999. – Vol. 26, №3. – P. 184-189.
132. Ando K. Light mask 500 lux tretment for delayed sleep phase syndrome // *Progr. Neuro-Psychopharmacol. and Biol. Psychiat.* – 1999. – Vol. 23, №1. – P. 15-24.
133. Antunes F. On the antioxidant activity of melatonin // *Free Radic. Biol. and Med.* – 1999. – Vol. 26, №1-2. – P. 117-128.
134. Aoki H., Ozeki Y., Yamada N. Hypersesitivity of melatonin suppression in response to light in patients with delayed sleep phase syndrome // *Chronobiol. Int.* – 2001. - №2. – P. 263-271.
135. Arend J. Melatonin, circadian rhythms, and sleep // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, № 15. – P. 1114 – 1116.
136. Barassin S. Interindividual differences in the pattern of melatonin secretion of the Wistar rat // *J. Pineal Res.* – 1999. – Vol.27, №4. – P. 193-201.
137. Benloucif S., Masana M. I., Dubocovich M. L. Responsiveness to melatonin and its receptor expression in the aging circadian clock of mice // *Amer. J. Physiol.* – 1997. - №6. – P. R1855-R1860.
138. Bergiannaki J.-D., Paparrigopoulos T. J., Stefanis C. N. Seasonal pattern of melatonin excretion in humans: Relationship to daylength variation rate and geomagnetic field fluctuations // *Experientia.* – 1996. – Vol.52, № 3. – P.253 – 258.
139. Best Jonathan D., Maywood Elizabeth S., Smith Karen L., Hastings Michael H. Rapid resetting of the mammalian circadian clock // *J. Neurosci.*– 1999. - № 2. – P. 828-835.

140. Bradbury M.J., Dement W.C., Edgar D.M. Serotonin-containing fibers in the suprachiasmatic hypothalamus attenuate light-induced phase delays in mice // *Brain Res.* – 1997. - № 2. – P. 125-134.
141. Brainard G.C. The relationship between electromagnetic field and light exposures to melatonin and breast cancer risk: A review of the relevant literature // *J Pineal Res.* – 1999. –Vol.27, №2. – P. 65-100.
142. Buguest Alain. Is sleeping sickness a circadian disorder? The serotonergic hypothesis // *Chronobiol. Int.* – 1999. – №4. – P. 477-489.
143. Cahill Gregory M. Circadian regulation of melatonin production in cultured zebrafish pineal and retina // *Brain Res.* – 1996. – № 1 –2. – P.177 – 181.
144. Campbell Scott S., Murphy Patricia J. Circadian clock resetting in human by extraocular light exposure // *Abstr. 26th Annu. Meet. Amer. Soc. Photobiol.* (July, 1998) – Snowbird, Utah (USA). - *Photochem. and Photobiol.* – 1998. – P.57.
145. Campbell Scott S., Murphy Patricia J. Phase shifting of the human circadian clock by extra-ocular light input pathways // *Abstr. 27th Annu. Meet. Amer. Soc. Photobiol.* (July, 1999) – Washington, D.C. (USA). – *Photochem. and Photobiol.* – 1999. – P. 5-6.
146. Campbell Scott S., Murphy Patricia J. Resetting human circadian clocks by extraocular light exposure // *Abstr. 27th Annu. Meet. Amer. Soc. Photobiol.* (July, 1999) – Washington, D.C. (USA). – *Photochem. and Photobiol.* – 1999. – P.50.
147. Carskadon M.A. Intrinsic circadian period of adolescent humans measured in conditions of forced desynchrony // *Neuroscience Lett.* – 1999. – Vol. 260, №2. – P. 129-132.
148. Chase Jennifer E., Giadal Barry E. Therapeutic use in sleep disorders // *Ann. Pharmacother.* – 1997. – Vol.31, № 10. – P. 1218-1226.

149. Chen S.T. The antioxidant melatonin reduces cortical neuronal death after intrastriatal injection of kainate in rat // *Exp. Brain. Res.* – 1999. – Vol. 124, №2. – P. 241-247.
150. Chetsawang B. Gene expressions of opioid receptors and G-proteins in pineal glands // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 1999. – Vol. 262, №3. – P. 775-780.
151. Cheyron D., Paillard M., Poggioli J. Regulation de l'activite' de l'echangeur Na^+/H^+ apical NHE3 par trafic intracellulaire de la proteine // *J. Nephrologie.* – 2002. – Vol, №5. – P. 219-224.
152. Conway Shaum, Drew Janice E., Canning Sarah J., Barrett Perry, Jockers Ralf, Strosberg A. Donny, Guardiola-Lemaitre Beatrice, Delagrangé Phillipe, Morgan Peter J. Identification of Mel[1a] melatonin receptors in the human embryonic kidney cell line HEK239: evidence of G protein-coupled melatonin receptors which do not mediate the inhibition of stimulated cyclic AMP levels // *FEBS Lett.* – 1997. - №1. – P. 121-126.
153. Coon Steven L., McCune Susan K., Sugden David, Klein David K. Regulation of pineal α_{1B} -adrenergic receptor mRNA: Day/night rhythm and β -adrenergic receptor/cyclic AMP control. – *Mol. Pharmacol.* – 1997. – Vol.51, № 4. – P. 551-557.
154. Dauchy R.T. Dim light during darkness stimulates tumor progression by enhancing tumor fatty acid uptake and metabolism // *Cancer Lett.* – 1999.– Vol.144, № 2. – P. 131-136.
155. Deacon S.J., Arendt J. Melatonin-induced temperature suppression and its acute phase shifting effects correlate in a dose-dependent manner in humans // *World Conf. Hronobiol. And Chronother.*, Ferrara, Sept. 6-10, 1995. – *Biol. Rhythm Res.* – 1995. - №4. – P. 381.
156. De Seze R. Evaluation in humans of the effects of radiocellular telephones on the circadian patterns of melatonin secretion, a chronobiological rhythm marker // *J. Pineal Res.* – 1999. – Vol.27, №4. – P. 237-242.

157. Dijk D-J. Circadian variation of EEG power spectra in NREM and REM sleep in humans: Dissociation from body temperature // *Journal of Sleep Research*. – 1999. – Vol.8, №3. – P. 180-195.
158. Dirzanauskiene Ruta, Kaltenis Petras, Abdrachmanovas Olegas, Ryselis Stanislovas. Measurement of heavy metals and microelements in hair of children with various kidney diseases // *Ann. Acad. med. Gedan.* – 1995. – №5. – P. 227-234.
159. Driifhout W.J. Novel non-indolic melatonin receptor agonists differentially entrain endogenous melatonin rhythm and increase its amplitude // *Eur. J. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 382, №3. – P. 157-166.
160. Esquifino A.I. Effect of melatonin treatment on 24-hour rhythms of serum ACTH, growth hormone, prolactin, luteinizing hormone and insulin in rats injected with Freund's adjuvant // *J. Pineal Res.* – 1999. – Vol.27, №1. – P. 15-23.
161. Faillace Maria P., Heras Marcelo A., Sarmiento M.I., Rosenstein Ruth E. Daily variations in 2-[¹²⁵I]melatonin specific binding in the golden hamster retina // *NeuroReport*. – 1995. - №1. – P. 141-144.
162. Farrace S. Endocrine and psychological aspects of human adaptation to the extreme // *Physiol. and Behav.* – 1999. – Vol.66, №4. – P. 613-620.
163. Fu Zhengwei, Kubo Tatsuo, Kato Hinasori. Analyses of serotonin N-acetyltransferase mRNA content in rat pineal gland and testis by an improved assay system-micro lysate protection assay // *Ninon chikusan gakkaiho.* – 1997. – №9. – P. 893 – 896.
164. Fukada Yoshitaka, Okano Toshiyuki, Sonada Kamon, Yoshikawa Tomoko, Takanaka Yoko. Studies of photoreception in the brain // *Nat. Inst. Genet. Jap.* – 1996. – № 47. – P. 85-86.
165. Garcea-Perhaeda A. Characterization of membrane melatonin receptor in mouse peritoneal macrophages: Inhibition of adenylyl cyclase by a pertussis

- toxin-sensitive G protein // *J. Neuroimmunol.* – 1999. – Vol. 95, №1-2. – P. 85-94.
166. Gauer F. Molecular cloning of the arylalkylamine-N-acetyltransferase and daily variations of its mRNA expression in the Syrian hamster pineal gland // *Mol. Brain Res.* – 1999. – Vol. 71, № 1. – P. 87 – 95.
167. Geoffriau M. Estimation of frequently sampled nocturnal melatonin in humans by deconvolution analysis: Evidence for episodic or ultradian secretion // *J. Pineal Res.* – 1999. – Vol. 27, №4. – P. 139-144.
168. Goichot Bernard, Weibel Laurence, Chapotol Florian, Gronfier Claude, Piquard Francois, Brandenberger Gabrielle. Effect of the shift of the sleep-wake cycle on three robust endocrine markers of the circadian clock // *Amer. J. Physiol.* – 1998. – № 2. – P. E243-E248.
169. Good David W., George Thampi, Watts Bruns. Basolateral membrane $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ exchange enhances HCO_3^{-} absorption in rat medullary thick ascending limb: Evidence for functional coupling between basolateral and apical membrane $\text{Na}^{+}/\text{H}^{+}$ exchange // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA.* – 1995. – № 26. – P. 12525-12529.
170. Gordijn M.C. Effects of light exposure and sleep displacement on dim light melatonin onset // *J. Sleep Res.* – 1999. – V.8, № 3. – P.163-174.
171. Gozzo A. Structure-activity relationships in a series of melatonin analogues with the low-density lipoprotein oxidation model // *Free Radic. Biol. and Med.* – 1999. – Vol.26, № 11-12. – P. 1538-1543.
172. Green C.B. Ontogeny of circadian and light regulation of melatonin release in *Xenopus laevis* embryos // *Develop. Brain Res.* – 1999. – Vol. 117, № 1. – P. 109 – 116.
173. Guido M.E. Circadian and photic regulation of immediate-early gene expression in the hamster suprachiasmatic nucleus // *Neuroscience.* – 1999. – Vol. 90, №2. – P. 555-571.

174. Hamada T. The expression of the melatonin synthesis enzyme: Arylalkylamine N-acetyltransferase in the suprachiasmatic nucleus of rat brain // *Biochem. and Biophys. Res. Commun.* – 1999. – Vol. 258, №3. – P.772-777.
175. Hasegawa M. Modulation of rhythmic melatonin synthesis in *Xenopus* retinal photoreceptors by cyclic AMP // *Brain Res.* – 1999. – Vol.824, №2. – P.161-167.
176. Hebert Marc, Dumont Marie, Paquet Jean. Seasonal and diurnal patterns of human illumination under natural conditions // *Chronobiol. Int.* – 1998. – Vol. 15, №1. – P. 59-70.
177. Hebert M. Nocturnal melatonin secretion is not suppressed by light exposure behind the knee in humans // *Neuroscience Lett.* – 1999. – Vol.274, №2. – P. 127-130.
178. Ibata Y. Functional morphology of the suprachiasmatic nucleus // *Acad. Press USA.* – 1999. – Vol. 20, №3. – P. 241-268.
179. Itoh M.T. Circadian rhythms of melatonin-synthesizing enzyme activities and melatonin levels in planarians // *Brain Res.* – 1999. – Vol.830, №1.– P. 165-173.
180. Jacob N., Vuillez P., Pevet P. Photosensibilite des neurones des noyaux suprachiasmatiques de l'hypothalamus, en fonction du passe photoperiodique, chez le Hamster syrien (*Mesocricetus auratus*) // *Arch. Physiol. and Biochem.* – 1995. – №5. – P. 137.
181. Jagota A. Pineal rhythms are synchronized to light-dark cycles in congenitally anophthalmic mutant rats // *Brain Res.* – 1999. – Vol. 825, №1-2. – P. 95-103.
182. Jewett Megan E., Rimmer David W., Duffy Jeanne F., Klerman Elizabeth B., Kronauer Richard E., Czeisler Charles A. Human circadian pacemaker is sensitive to light throughout subjective day without evidence of transients // *Amer. J. Physiol.* – 1997. – №5. – P. R1800-R1809.

183. Kasckow J.W. Changes in brain corticotropin-releasing factor messenger RNA expression in aged Fischer 344 rats // *Brain Res.* – 1999. – Vol.822, №1-2. – P. 228-230.
184. Keskil Z. A., Keskil S. The precise human bioclock, possibly imported // *Med. Hypotheses.* – 2002. – Vol. 58, №4. – P. 257-260.
185. Kirty A.W. Melatonin and the reduction or alleviation of stress // *J. Pineal Res.* – 1999. – Vol.27, №2. – P. 78-85.
186. Klerman E.B., Czeisler C.A. Impact of light on the human circadian pacemaker: Implications for clinical medicine and occupational health // *Abstr. 27th Annu. Amer. Soc. Photobiol., July, 1999.* – Washington, D.C. (USA). – *Photochem. and Photobiol.* – 1999. – P. 4-5.
187. Kneen Malea M., Harris Peter J. Fluorescence imaging studies of peptide hormone regulation of proximal tubular transport // *61st Meet. APPS– Lorne (Australia).* – *Proc. Austral. Physiol. and Pharmacol. Soc.* – 1995. – №1. – P. 13.
188. Kokkola Tarja, Laitinen Jarmo T. Melatonin receptor genes // *Ann. Med.* – 1998. – Vol.30, №1. – P. 88-94.
189. Kolker Daniel. E., Olson Susan Losee, Dutton-Biolek J., Bennet Katherine M., Wallen Edrard P., Horton Teresa H., Turek Frew W. Feeding melatonin enhances the phase shifting response to triazolam in both young and old golden hamster // *Amer. J. Physiol.* – 2002. – Vol. 282, №5.(Part 2). – P. CR1382-R1388.
190. Kopp C. The effects of melatonin on the behavioural disturbances induced by chronic mild stress in C³H/He mice // *Behav. Pharmacol.* – 1999. – Vol 10, №1. – P. 73-83.
191. Leak Rehana K., Card J Patrick, Moore Robert Y. Suprachiasmatic pasemaker organization analyzed by viral transynaptic transport // *Brain Res.* – 1999. – Vol. 835, №1. – P. 23-32.

192. Lewin David I. Researchers cycle down the path to elucidating melatonin's rhythms // J. NIH Res. – 1996. - № 4. – P. 45, 47-49
193. L'Hermite-Baleriaux Mireille, Hirschfeld Ulrich, Leproult Rachel, Copinschi Georges. Rapid phase advance of the 24-h melatonin profile in response to afternoon dark exposure // Amer. J. Physiol. – 1998. – №1. – P. E48-E54.
194. Liu Chen, Weaver David R., Jin Xiaowei, Shearman Lauren P., Pieschi Rick L., Gribkoff Valentin K., Reppert Steven P. Molecular dissection of two distinct actions of melatonin on the suprachiasmatic circadian clock.– Neuron. – 1977. - № 1. – P. 91-102.
195. Lobo L.L., Claustrat B., Debilly G., Paut-Pagano L., Jouvet M., Valatx J.L. Hypoprolactinemic rats under conditions of constant darkness or constant light. Effects on the sleep-wake cycle, cerebral temperature and sulfatoxymelatonin levels // Brain Res. – 1999. – Vol. 835, № 2. – P. 282-289.
196. Lopez-Gonzalez M.A. Melatonin and other antioxidants prolong melatonin and postmortem activity of the outer hair cells of the organ of Corti: Its relation to type of death // J. Pineal Res. – 1999. – Vol. 27, №3. – P. 73-77.
197. Lotufo C.M., Lopes C., Dubocovin Marcus R.P. Melatonin and N-acetylserotonin inhibit leukocyte rolling and adhesion to rat microcirculation // Neuroscience. – 2001. - №2-3. – P. 351-357.
198. Lupowitz Z. Hormonal interactions in human prostate tumor LNCaP cells // Eur. J. Cancer. – 1999. – Vol.68, № 1-2. – P. 83-88.
199. Majid Dewan S.A., Navar Gabriel L. Blockade of distal nephron sodium transport attenuates pressure natriuresis in dogs // Hypertension. – 1994. – №6. – P. 1040-1045.

200. Markovich D. Heavy metals mercury, cadmium, and chlorium inhibit the activity of the mammalian liver and kidney sulfate transporter sat-1 // *Toxicol. and Appl. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 154, №2. – P. 181-187.
201. Maronde E., Schomerus C., Sterhle J.H., Korf Horst-Werner. Control of CREB phosphorylation and its role for induction of melatonin synthesis in rat pinealocytes // *Biol. Cell.* – 1997. – Vol. 89, №8. – P. 505-511.
202. Marumoto Nobuyuki, Murakami Noboru, Kuroda Haruto, Murakami Takayuki. Melatonin accelerates reentrainment of circadian locomotor activity rhythms to new light-dark cycles in the rat // *Jap. J. Physiol.* – 1996.– №4. – P. 347-351.
203. Masson Pevet M., Bianchi L., Pevet P. Circadian photic regulation of melatonin receptor density in rat suprachiasmatic nuclei: Comparison with light induction of fos-related protein // *J. Neurosci. Res.* – 1996. - №5. – P.632-637.
204. Miki Keiichi, Sudo Ayako. Adaptation of circadian corticosterone and catecholamine rhythms to light-dark cycle reversal in the rat // *Ind. Health.* – 1996. - №2. – P. 133-138.
205. Mishima K. Melatonin secretion rhythm disorders in patients with senile dementia of Alzheimer's type with disturbed sleep-waking // *Biological Psychiatry.* – 1999. – Vol. 45, №4. – P. 417-421.
206. Moller Morten Peptidergic cells in the mammalian pineal gland // *Biol. Cell.* – 1997. – Vol.89, №9. – P. 561-567.
207. Mountjoy K.G. Melanocortin-4 receptor messenger RNA expression is up-regulated in the non-damaged striatum following unilateral hypoxic-ischaemic brain injury // *Neuroscience.* – 1999. – Vol. 89, №1. – P. 183-190.
208. Mustanoja S.M. Supersensitivity with reduced capacity for pineal melatonin synthesis in constant light-treated rats // *Journal of Neural Transmission – Molecular Neurosciences and Genetics, Neurology and Biological Psychiatry.* – 1999. – Vol. 106, №7-8. – P. 645-655.

209. Nakahara Keiko, Murakami Noboro, Nasu Tetsuo, Kuroda Haruto, Murakami Takayuki. Individual pineal cells in chick possess photoreceptive, circadian clock and melatonin-synthesizing capacities in vitro // *Brain Res.* – 1997. – Vol. 774, №1-2. – P. 242-245.
210. Nathan P.J. The effect of age and pre-light melatonin concentration on the melatonin sensitivity to dim light // *International Clinical Psychopharmacology.* – 1999. – Vol. 14, №3. – P. 189-192.
211. Nathan P.J. Melatonin sensitivity to dim white light in affective disorders // *Neuropsychopharmacology.* – 1999. – Vol. 21, №3. – P. 408-413.
212. Nathan P.J. Effect of menstrual cycle stage on the melatonin suppression by dim white light // *Psychoneuroendocrinology.* – 1999. – Vol. 24, №2. – P. 193-200.
213. Nawata Hajime Endocrine-metabolic diseases and biorhythm // *Asian Med. J.* – 2000. – №8. – P. 370-375.
214. Nelson C.S. Melatonin receptor potentiation of cyclic AMP and the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator ion channel // *J. Pineal Res.* – 1999. – Vol.26, №2. – P. 113-121.
215. Nuss P. Prevention et traitement // *Eurobiologiste.* – 1999. – №241. – P.51-56.
216. Ohashi Y. Daily rhythm of serum melatonin levels and effect of light exposure in patients with dementia of the Alzheimer's type // *Biol. Psychiatry.* – 1999. – Vol. 45, № 12. – P. 1646 – 1652.
217. Okimoto D.K. Presence of an intrapineal circadian oscillator in the teleostean family poeciliidae // *General and Comparative Endocrinology.* – 1999. – Vol.114, №2. – P. 304-312.
218. Okimoto D.K. Properties of the melatonin-generating system of the sailfin molly, *Poecilia velifera* // *General and Comparative Endocrinology.* – 1999. – Vol.114, №2. – P. 293-303.

219. Oren Dan A., Terman Michael. Tweaking the human circadian clock with light // *Science*. – 1998. - № 5349. – P. 333-334.
220. Parisi G. Ritmi biologici nell'uomo // *Biol. ital.* – 1997. - №4. – P. 42-44.
221. Park Shin-Jung, Tokura Hiromi. Bright light exposure during the daytime affects circadian rhythms of urinary melatonin and salivary immunoglobulin A // *Chronobiol. Int.* – 1999. - №3. – P. 359-371.
222. Pavlidis M. The effect of photoperiod on diel rhythms in serum melatonin, cortisol, glucose, and electrolytes in the common dentex, *Dentex dentex* // *General and Comparative Endocrinology*. – 1999. – Vol. 113, №2.– P. 240-250.
223. Persengiev S. Multiple domains of melatonin receptor-induced gene expression // *J Steroid Biochem. and Mol. Biol.* – 1999. –Vol.68, №5-6. – P. 181-187.
224. Petit L. Differential signaling of human Mel1a and Mel1b melatonin receptors through the cyclic huanosine 3'-5'-monophosphate pathway // *Biochem. Pharmacol.* – 1999. – Vol. 58, №4. – P. 633-639.
225. Pevet Paul, Jacob Nathalie, Lakhdar-Ghazal Nouria, Vuillez Patrick How do the suprachiasmatic nuclei of hypothalamus integrate photoperiodic information? // *Biol. Cell.* – 1997. – № 9. – P. 569-577.
226. Pitrosky B., Kirsch R., Vivien-Roels B., Georg-Bents I., Canguilhem B., Pevet P. The photoperiodic respons in syrian hamster depends upon a melatonin-driven circadian rhythm of sensitivity to melatonin // *J. Neuroendocrinol.* – 1995. – Vol.7, № 11. – P. 889 – 995.
227. Poggioli J., Karim Z., Palliard M. Effect de l'angiotensine II sur les échangeurs Na⁺/H⁺ du tubule renal // *Neurologie*. – 1998. – №7. – P. 421-425.
228. Pons M., Forpomes O., Mellado M., Cambar J. Variations circadiennes de l'excretion urinaire physiologique des glycosaminoglycanes chez le rat sain //

- 8eme Meet. Assoc. Chronobiol. Med. "Ehregistrement continu rythmes biol." – La Roche (France, 1994). – Pathol. Biol. – 1996. – №3. – P.189-195.
229. Privat K. Day-night variation of tryptophan hydroxylase and serotonin N-acetyltransferase mRNA levels in the ovine pineal gland and retina // J. Pineal Res. – 1999. – Vol. 26, №4. – P. 193-203.
230. Rahn K.N How to assess glomerular function and damage in humans // Journal of Hypertension. – 1999. – Vol. 17, №3. – P. 309-317.
231. Ravault J.P. The onset of increased melatonin secretion after the onset of darkness in ship depends on the photoperiod // J Pineal Res.– 1999. – Vol. 27, №1. – P. 1-8.
232. Reiter R.J. Augmentation of indices of oxidative damage in life-long melatonin-deficient rats // Mech. Ageing and Dev. – 1999.– Vol. 110, №3. – P. – 157 – 173.
233. Rodriguez A. Suppression of both basal and antigen-induced lipid peroxidation in ring dove heterophils by melatonin // Biochem. Pharmacol. – 1999. – Vol.58, №8. – P. 1301-1306.
234. Rogers Walter R. The fields and melatonin mystery: Changing questions without clear answers // Electro- and Magnetobiol. – 1999. - №1. – P. 17-22.
235. Romano Giulio, Favret Grazia, Federico Edda, Bartoli Ettore. Measurement of nephron filtration from distal and proximal tubules // J. Nephrol. – 1998. - № 4. – P. 211-215.
236. Rousseau A. Serum and cerebrospinal fluid concentrations of melatonin: A pilot study in healthy male volunteers // Journal of Neural Transmission Molecular Neurosciences and Genetics, Neurology and Biological Psychiatry. – 1999. – Vol. 106, №9-10. – P. 883-888.
237. Sack Robert L., Lewy A.J., Hughes R.J. Use of melatonin for sleep and circadian rhythm disorders // Ann. Med. – 1998. – Vol.30, № 1. – P. 115-121.

238. Sadler D.A., Pond C.M. The effects of environmental temperature and photoperiod on the body composition and properties of the pelt in the Djungarian hamster, *Phodopus campbelli* // Abstr. Sci. Meet. Soc., Aberdeen, 10-14 July, 1995. – Proc. Nutr. Soc. – 1996. - №1. – P. 104.
239. Sassone-Corsi Paolo Molecular gears of the circadian clock // Abstr. Joint Meeting 17th Biennial Meeting of the International Society for Neurochemistry (ESN). – Berlin (Germany, 1999). – J. Neurochem. – 1999. – P. 43.
240. Selmaoui B. Age-related differences in serum melatonin and pineal NAT activity and in the response of rat pineal to a 50-Hz magnetic field // Life Sci. – 1999. – Vol. 64, №24. – P. 2291-2297.
241. Shavali S., Samejima M., Uchida K., Morita Y., Fukuda S. Improved enzyme immunoassay method for melatonin: Application to the determination of serum melatonin in rats, sheep, and humans // Clin. Chem. – 1999. - №5. – P. 690-692.
242. Skene Derba J., Deacon Stephen, Arendt Josephine Use of melatonin in circadian rhythm disorders and following phase shifts // 2nd Int. Congr. Pol. Neurosci. Soc. – Cracow (Poland, 1995). – Acta neurobiol. exp. – 1996. - №1. – P. 359-362.
243. Sobh Mohamed A. Environmental pollution is increasing the incident of chronic renal failure // J. Toxicol. Toxin Rev. – 1996. - №3. – P. 199-205.
244. Steinlechner Stephan. Melatonin as a chronobiotic: PROC and CONS // 2nd Int. Congr. Pol. Neurosci. Soc. – Cracow (Poland, 1995). – Acta neurobiol. exp. – 1996. - №1. – P. 363-372.
245. Steyn M.E., Viljoen M. Renale opruiming van melatonien // SA Tydskrif Natuurwetenskap Tegnol. – 1996. – №1. – P. 3-6.
246. Stoschitzky K. Influence of beta-blockers on melatonin release // Eur. J. Clin. Pharmacol. – 1999. – Vol. 55, №2. – P. 111-115.

247. Stoynev A.G., Minkova N.V. Chronobiological aspect of shift and night work // 6 Congr. Bulg. Physiol. Soc. "Basic Mech. Regul. Organ. under Norm. and Pathol. Cond.". – Acta physiol. et pharmacol. bulg. – 1995. – №1-2. – P. 38.
248. Takeuchi S. A possible involvement of melannocortin 3 receptor in the regulation of adrenal function in the chicken // Biochim. et Biophys. acta Mol. Cell Res. - 1999. – Vol. 1448, №3. – P. 512-518.
249. Tan D-X. Identification of highly elevated levels of melatonin in bone marrow: Its origin and significance // Biochim. et Biophys. Acta – General Subjects. – 1999. – Vol. 1472, №1-2. – P. 206-214.
250. Tesoriere L. Melatonin protects human red blood cells from oxidative hemolysis: New insights into the radical-scavenging activity // J. Pineal Res.– 1999. –Vol.27, №2. – P. 95-105.
251. Thapan Kavita, Arend Josephine, Skene Debra J. An action spectrum for melatonin suppression: Evidence for a novel non-rod, non-cone photoreceptor system in humans // J. Physiol. – 2001. – Vol. 535, №1. – P. 261-267.
252. Touitou Y., Bogdan A., Haus E., Touitou C. Approche chronobiologique du vieillissement // Pathol. Biol. – 1996. - №6. – P. 534-546.
253. Tzavara Eleni Th., Pouille Yves, Defer Nicole, Hanoune Jacques. Diurnal variation of the adenylyl cyclase type 1 in the rat pineal gland. – Proc. Nat. Acad. Sci. USA. – 1996. - №20. – P. 11208-11212.
254. Uz T. Chronic fluoxetine administration increases the serotonin N-acetyltransferase messenger RNA content in rat hippocampus // Biol. Psychiat. – 1999. – Vol.45, № 2. – P. 175-179.
255. Van Cauter Eve, Moreno-Reyes Rodrigo, Akseki Elif, L’Hermite-Baleriaux Mireille, Hirschfeld Ulrich. Leproult Rachel, Copinschi Georges. Rapid phase advance of the 24-h melatonin profile in response to afternoon dark exposure // Amer. J. Physiol. – 1998. - № 1. – P. E48-E54.

256. Viljoen M., Levay P.F., van Rensburg B.W.J. Blood pressure and melatonin in chronic renal failure // *Clin. Nephrol.* – 2001. - №2. – P. 177-178.
257. Vivien-Roels B. Daily and light-at-night induced variations of circulating 5-methoxytryptophol (5-ML) in ewes with respectively high and low nocturnal melatonin secretion // *J. Pineal Res.* – 1999. –Vol.27, №4. – P. 230-236.
258. Waterhouse J., Minors D., Akerstedt T., Hume K., Kerkhof G. Circadian rhythm adjustment: Difficulties in assessment caused by masking // 8eme Meet. Assoc. Chronobiol. Med. “Energistrement continu rythmes biol.” – La Roche (France,1994) – *Pathol. Biol.* – 1996. - № 3. – P. 205-207.
259. Waterhouse J., Reilly T., Atkinson G. Travel and body clock disturbances// *Sports Exercise and Injury.* – 1997. -№1. –P. 9-14.
260. Wetterberg L. Nortavine melatonin excretion: A multinational study // *Psychoneuroendocrinology.* – 1999. –Vol. 24, №2. – P. 209-226.
261. Willis G.L. A therapeutic role for melatonin antagonism in experimental models of Parkinson’s disease // *Physiology and Behavior.* – 1999. – Vol.66, №5. – P. 785-795.
262. Wright Helen R., Lack Leon C. Effect of light wavelength on supression and phase delay of the melatonin rtyhm // *Chronobiol. Int.* – 2001. – Vol. 18,– №5. – P. 801-808.
263. Wyatt James K., Ritz-De Cecco Angela, Czeisler Charles A., Dijk Derk-Jan Circadian temperature and melatonin rhythms, sleep, and neurobehavioral function in humans living on a 20-h day // *Amer. J. Physiol.*– 1999. - №4. – P. R1152-1163.
264. Yagi K. Does the pineal gland play a role in neuroendocrine fear responses? // *NeuroReport.* – 1999. –Vol.10, №4. – P.771-774.

265. Yellon S.M. Role of photoperiod and the pineal gland in T-cell-dependent humoral immune reactivity in the Siberian Hamster // *J. Pineal Res.* – 1999.– Vol.27, №4. – P. 243-248.
266. Yoneyama S., Hashimoto S., Honma K. Seasonal changes of human circadian rhythms in Antarctica // *Amer. J. Physiol.* – 1999.– №4. – P.R1091-R1097.
267. Zawilska Jolanta. Melatonin as a chemical indicator of environmental light-dark cycle // *Acta neurobiological exp.* – 1996. – Vol. 56, № 3. – P.757– 767.
268. Zawilska Jolanta B., Rosiak Jolanta, Senderecka Monika, Nowak Jersy Z. Suppressive effect of NMDA, MK-801 on nocturnal serotonin N-acetyltransferase activity in the rat pineal gland // *Pol. J. Pharmacol.* – 1997.– № 6. – P. 479 – 483.
269. Zeitzer Jamie M., Dijk Derk-Jan, Kronauer Richard E., Brown Emery N., Czeisler Charles A. Sensitivity of human circadian pacemaker to nocturnal light: Melatonin phase resetting and suppression // *J. Physiol.* – 2000. - №3. – P. 695-702.
270. Zhang Qing-Zhu, Zhang Jun-Tian. Achievements in research of antioxidant role of melatonin // *Chinese Pharmacological Bulletin.* – 1998. – №14, Suppl. – P. 13 – 15.
271. Zhan-Poe X. Biochemical characterization of recombinant serotonin N-acetyltransferase // *J. Pineal Res.* – 1999. – Vol.27, №1. – P. 49-58.
272. Zhao Z. Y., San Martin M., Touitou Y. Etude du controle de la production de melatonine par perfusion de pineales de rats // 8eme Meet. Assoc. Chronobiol. Med. “Ehregistrement continu rythmes biol.” – La Roche (France,1994). – *Pathol. Biol.* – 1996. – №3. – P. 157-164.
273. Zitouni M., Pevet P., Masson-Pevet M. Brain and pituitary melatonin receptors in mall rat during post-natal and pubertal development and the

effect of pinealectomy and testosterone manipulation // J. Neuroendocrinol.–
1996. – Vol. 8, № 8. – P. 571 – 577.

274. Zulley J. Der Tagschlaf // Symp. “Chronobiol. Grundlag. Schlafmed.”
2.Jahrestag. Dtsch. Ges. Schlafforsch. Und Schlafmed. – Regensburg (Austria,
1994). – Wien. Med. Wochenschr.- 1995. - № 17-18. – P. 397-401.