МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ВІННИЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені М.І.ПИРОГОВА

КРИВЧАНСЬКА МАР'ЯНА ІВАНІВНА

УДК 612.46:612.017.2

ХРОНОРИТМИ ФУНКЦІЙ НИРОК ЗА УМОВ БЛОКАДИ БЕТА-АДРЕНОРЕЦЕПТОРІВ

(експериментальне дослідження)

14.03.03 – нормальна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Вінниця – 2012

Дисертацією є рукопис.
Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України.

Науковий керівник: член-кореспондент НАПН України,
доктор медичних наук, професор
Пішак Василь Павлович
Буковинський державний медичний університет,
завідувач кафедри медичної біології, генетики та фармацевтичної ботаніки.

Офіційні опоненти:
- доктор медичних наук, професор
Ходоровський Георгій Іванович
Буковинський державний медичний університет,
професор кафедри нормальної фізіології
імені Я.Д.Кіршенблата;

- доктор медичних наук, професор
Гоженко Анатолій Іванович
Одеський національний медичний університет,
завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології.

Захист відбудеться «11» червня 2012 р. об 11^{00} годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.02 Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. М.І. Пирогова, 56).

З дисертацією можна ознайомитися у бібліотеці Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (21018, м. Вінниця, вул. М.І. Пирогова, 56).

Автореферат розіслано «10» травня 2012 р.

Учений секретар
спеціалізованої вченої ради О.В.Власенко

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Нині зростає інтерес науковців і практичних лікарів до хронобіології нирок, оскільки вивчення їх діяльності, зокрема визначення певних речовин, які екскретуються ними, дозволяє отримати уявлення про ритмічну організацію різних регуляторних систем. Нирки ж, як відомо, є своєрідним органом мішенню функціонування систем регуляції (Гоженко А.І., 2008). З цього погляду особливо актуальним є дослідження хроноритмічної організації функцій нирок, що передбачає вивчення координованих взаємозв'язків між екстра- та інтраренальними чинниками регуляції їх діяльності, які забезпечуються складними механізмами контролю нейрогуморальної системи.

Дослідниками з'ясовано, що з-поміж широкого кола періодичних коливань у природних умовах особливо важливим є білядобовий, чи циркадіанний, ритм, а основним часозадавачем циркадіанного періодизму – фотоперіод. Нейрофункціональна система, яка сприймає фотоперіодизм – фотоперіодична система головного мозку, – як частина хроноперіодичної системи організму задіяна у сприйнятті й передачі ззовні до периферичних тканин інформації про освітленість. Головними компонентами фундаментальної організації циркадіанної системи ссавців є сітківка ока, супрахіазматичні ядра гіпоталамуса та шишкоподібна залоза (Комаров Ф.И., 2000, Пішак В.П., 2006). Супрахіазматичні ядра гіпоталамуса, як провідний водій ритму (пейсмекер) циркадіанного періодизму в головному мозку ссавців, через ретиногіпоталамічний тракт одержують інформацію про зовнішню освітленість і задають ендогенну ритмічність (Ходоровський Г.І., 2010). Водночас сітківка ока і шишкоподібна залоза беруть участь у запобіганні десинхронізації внутрішніх ритмів. У цих умовах шишкоподібна залоза виконує модулювальну роль, здатну інтегрувати різні екзогенні й ендогенні сигнали, трансформує їх у гормональну відповідь (Рапопорт С.И., 2000; Малиновская Н.К., 2005; Carrier J., 2002).

Універсальним регулятором біологічних ритмів є епіфізарний гормон – мелатонін, продукція якого підпорядкована чіткому добовому періодизму і залежить від зовнішнього освітлення (Бондаренко Л.О., 2010). Функціональна активність шишкоподібної залози (синтез мелатоніну) зростає здебільшого з настанням темряви і досягає максимуму опівночі. Зі світанком функціональна активність цього органа різко падає, досягаючи мінімуму пополудні. Нейротрансмітером, який регулює нічний підйом біосинтезу мелатоніну в шишкоподібній залозі, вважають норадреналін, підвищення концентрації якого корелює з темрявою. У ссавців норадреналін із симпатичних нервів вивільняється здебільшого в темряві й діє на мембрану пінеалоцитів через β-адренорецептори (Давидова І.В., 2009). Зв'язування норадреналіну з β-адренорецептором спочатку активує G-білок, а потім мембранну аденілатциклазу, яка каталізує синтез цАМФ з АТФ. цАМФ, у свою чергу, активує протеїнкіназу А, яка ініціює транскрипцію специфічної мРНК, що кодує синтез арилалкіламін-N-ацетилтрансферази (N-АТ). Індукція цього ферменту

сприяє ацетилуванню серотоніну до N-ацетилсеротоніну. Останній метилується у присутності активного метіоніну (S-аденозилметіоніну) і ферменту гідроксиіндол-О-метилтрансферази (ГІОМТ). Активність ГІОМТ також залежить від мембранних рецепторів, хоча й не так прямо пропорційно, як активність N-АТ.

Водночас зі збільшенням утворення цАМФ активація G-білка каталізує гуанілатциклазу, що стимулює синтез цГМФ з ГТФ. Останній, незалежно від цАМФ та за участі протеїнкінази С сприяє утворенню мелатоніну (N-ацетил-5-метокситриптаміну), хоча й безпосередньо не індукує ГІОМТ.

Науковцями встановлено, що з віком зменшується щільність бета-адренорецепторів на поверхні пінеалоцитів, порушується їх взаємодія з норадреналіном, знижується утворення цАМФ у клітинах залози при адренергічній стимуляції (Ивлева А.Я., 2009).

Однак залишаються нез'ясованими деякі механізми впливу адренорецепторів на хроноритмічну організацію та нейроендокринну регуляцію ниркових дисфункцій за участі шишкоподібної залози, а також роль останньої у цих процесах. Отримані результати досліджень конкретизують порушення функцій нирок за умов блокади ß-адренорецепторів на тлі різної довжини фотоперіоду і є актуальними для проведення подальших експериментальних досліджень щодо вивчення ниркової патології.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, генетики та фармацевтичної ботаніки Буковинського державного медичного університету (м. Чернівці) «Участь структур головного мозку й ендокринних залоз у формуванні циркадіанних ритмів та часовій організації фізіологічних функцій органів у ссавців» (№ держреєстрації 01094003912), термін виконання якої 2009–2013 рр. Автор є співвиконавцем зазначеної теми. Тему кандидатської дисертації затверджено на засіданні Вченої ради Буковинського державного медичного університету (протокол № 2 від 25 вересня 2008 року), а також на засіданні проблемної комісії «Фізіологія людини» МОЗ та НАМН України (протокол №5 від 20 листопада 2008 року).

Мета дослідження – з'ясувати значення блокади бета-адренорецепторів у регуляції хроноритмів функцій нирок, а також встановити можливу роль екзогенного мелатоніну в механізмах корекції порушень циркадіанної організації ниркових функцій і відхилень морфологічного та функціонального стану шишкоподібної залози за умов блокади бета-адренорецепторів на тлі різної тривалості фотоперіоду.

Реалізація вказаної мети передбачає вирішення таких **завдань:**

1. вивчити особливості хроноритмічних перебудов основних ниркових функцій у тварин із пригніченою активністю шишкоподібної залози (тривале освітлення) та гіперфункцією цього органа (тривала темрява);

2. охарактеризувати циркадіанні зміни ниркових функцій за умов блокади бета-адренорецепторів на тлі різної функціональної активності шишкоподібної залози;

3. виявити патоморфологічні та ультраструктурні зміни показників шишкоподібної залози, нирок у щурів за різної довжини фотоперіоду та блокади бета-адренорецепторів;

4. встановити зв'язок між патоморфологічними та ультраструктурними змінами шишкоподібної залози і хроноритмами екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок;

5. з'ясувати вплив екзогенного мелатоніну на механізми корекції відхилень патоморфологічного і ультраструктурного стану шишкоподібної залози та хроноритмічної організації функцій нирок в умовах різної тривалості фотоперіоду на тлі блокади бета-адренорецепторів.

Об'єктом дослідження в дисертації є: зміни екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок під час впливу бета-адреноблокатора у випадках різної функціональної активності шишкоподібної залози.

Предметом дослідження є: вивчення змін функціонального, морфологічного й ультрамікроскопічного стану нирок та епіфіза щурів після блокади бета-адренорецепторів за умов різної функціональної активності шишкоподібної залози і їх корекції мелатоніном.

Методи дослідження: експериментальні (моделювання гіпофункції та гіперфункції шишкоподібної залози шляхом світлової експозиції і, відповідно, світлової депривації впродовж 7-и діб); фізіологічні (визначення діурезу, екскреції креатиніну, іонів натрію, калію, водню, білка, кислот, що титруються, аміаку, pH сечі, швидкості клубочкової фільтрації, інтенсивності проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію, відносної реабсорбції води); біохімічні (визначення концентрації у крові та сечі катіонів натрію, калію, креатиніну, білка); гістологічні (світлооптичний – забарвлення зрізів гематоксилін-еозином, електронно-мікроскопічний, морфометричний – отримання кількісних параметрів клітин шишкоподібної залози та епітеліоцитів проксимальних і дистальних канальців нирок); статистичний (застосування параметричного критерію Стьюдента).

Наукова новизна отриманих результатів. На підставі оцінки результатів комплексного дослідження вперше визначено особливості функціонального та морфологічного стану нирок і шишкоподібної залози у випадку блокади бета-адренорецепторів.

Обґрунтовано взаємозв'язки між морфологічними змінами у тканинах нирок щурів та функціональними порушеннями ниркових процесів паралельно зі змінами шишкоподібної залози під дією анаприліну (2,5 мг/кг маси тіла).

Виявлено, що застосування мелатоніну (0,5 мг/кг маси тіла) сприяє нормалізації показників структурно-функціонального стану нирок і шишкоподібної залози, зокрема призводить до певної корегувальної дії на стан пінеалоцитів, а також до зменшення поширеності явищ дистрофії в нирках.

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведених експериментальних досліджень розширюють уявлення про хроноритмологічну організацію і нейроендокринну регуляцію ниркових функцій, про роль шишкоподібної залози в процесах адаптації організму до несприятливих умов. Отримані результати досліджень конкретизують порушення функцій нирок за умов блокади ß-адренорецепторів на тлі різної довжини фотоперіоду і є актуальними для проведення подальших експериментальних досліджень, присвячених вивченню ниркової патології. Зважаючи на вагомий вплив анаприліну (2,5 мг/кг) на показники основних ниркових функцій і коригувальну дію екзогенного мелатоніну (0,5 мг/кг) варто враховувати отримані дані при подальших експериментальних дослідженнях. Призначення провідного гормону шишкоподібної залози – мелатоніну, який володіє вираженими хроноритморегулювальними властивостями, доцільно проводити з урахуванням часової організації фізіологічних функцій організму, зокрема нирок.

Результати роботи можуть бути використані в навчальному процесі під час викладання нормальної та патологічної фізіології, фармакології, в роботах наукових установ геронтологічного профілю, для написання підручників і монографій із зазначених галузей теоретичної медицини.

Результати роботи впроваджені в науковий та навчальний процеси на кафедрах нормальної, паталогічної фізіології Буковинського державного медичного університету; в науковий процес кафедри нормальної фізіології Української медичної стоматологічної академії (м. Полтава); на кафедрі нормальної фізіології Кубанського медичного університету (Росія); використовуються в науково-дослідній роботі НДІ медико-екологічних проблем МОЗ України (м. Чернівці).

Особистий внесок здобувача. Автором самостійно підібрано та проаналізовано літературу з проблеми дослідження, проведено експериментальні, макроскопічні, морфологічні, морфометричні дослідження, статистичну обробку, аналіз і узагальнення отриманих результатів, сформульовано основні положення та висновки дисертаційної роботи. Спільно з науковим керівником здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, підготовлено узагальнення та висновки. Біохімічні та функціональні дослідження хронобіологічного й функціонального стану досліджуваних органів і біологічних рідин щурів проведено в наукових лабораторіях Буковинського державного медичного університету за безпосередньої участі дисертанта. Електронномікроскопічні дослідження здійснені на базі Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського, за консультативної допомоги д. біол. н., професора К.С.Волкова. Отримані результати статистично опрацьовано, проаналізовано механізми змін екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок у щурів із різною функціональною активністю шишкоподібної залози та тварин, яким уводили бета-адреноблокатор.

У наукових працях, опублікованих у співавторстві, автору належать результати експериментальних досліджень, статистичне опрацювання даних, їх науковий аналіз, підготовка матеріалів до друку.

У тій частині актів впровадження, що стосуються науково-практичної новизни, викладено результати, отримані автором під час виконання дисертаційного дослідження.

Апробація результатів дисертації. Основні положення і загальні висновки дисертаційної роботи, що одержали позитивну оцінку, висвітлено на: Міжнародному симпозіумі, присвяченому 80-річчю з дня народження академіка РАМН М.О.Агаджаняна «Адаптационная физиология и качество жизни: проблемы традиционной и инновационной медицины» (Москва, 2008); Науково-практичній конференції «Вікові аспекти схильності організму до шкідливого впливу ксенобіотиків» (Чернівці, 2008); Науково-практичній конференції з міжнародною участю «Прискорене старіння: механізми, діагностика, профілактика» (Чернівці, 2009); 79-й міжвузівській науковій конференції студентів та молодих учених з міжнародною участю «Працюємо, творимо, презентуємо» (Івано-Франківськ, 2010); IX Міжрегіональній науковій конференції «Актуальні питання біології та медицини» (Луганськ, 2011); Науково-практичній конференції «Креативні напрями в діагностиці, патогенезі та лікуванні внутрішніх хвороб» (Запоріжжя, 2011); VII Міжрегіональній науково-практичній конференції молодих учених «Актуальні питання медицини та фармації» (Запоріжжя, 2011); IV науково-практичній конференції «Актуальні питання патології за умов дії надзвичайних факторів на організм» (Тернопіль, 2011); 92-й, 93-й щорічних конференціях Буковинського державного медичного університету (Чернівці, 2011–2012 рр.); XIII Міжнародній медичній студентській конференції (Крайова, 2011); Науково-практичній конференції «Сучасні засоби дослідження в морфології» присвяченій 80-річчю від дня народження професора кафедри анатомії людини В.Г.Ковешнікова (Луганськ, 2011).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових праць, 11 з яких – статті у фахових наукових виданнях (одноосібних – 1), 3 – тези у матеріалах з'їздів, конференцій.

Структура і обсяг дисертації. Дисертаційну роботу викладено на 266 сторінках машинописного тексту (залікованого принтерного тексту 149 сторінок). Вона складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалів і методів дослідження, п'яти розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів досліджень, висновків, додатку та списку використаних літературних джерел, з яких 200 викладені кирилицею, 206 – латиницею. Текст дисертації ілюстровано 24 таблицями і 86 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Дослідження проводили на 325 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою 160±20 г. Впродовж 1 місяця до початку та під час експерименту тварин утримували у віварії за умов сталої

температури (18–21^0 С), вологості повітря (50–55%) в окремих клітках з вільним доступом до води та їжі з відповідними до модельованого фотоперіоду умовами освітлення, із дотриманням положень Директиви ЄЕС № 609 (1986) та наказу МОЗ України № 281 від 01.11.2000 «Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин».

Тварин поділяли на декілька дослідних груп (по 36 у кожній):

Перша – контрольна група, в якій інтактних тварин утримували за стандартних світлових умов (12.00 годин світло – 12.00 годин темрява).

На другій групі тварин ізольовано вивчали добові характеристики параметрів основних ниркових функцій за умов перебування їх у кімнаті віварію при моделюванні світлової депривації протягом 7-и діб. Для годування та проведення маніпуляцій застосовували слабке червоне світло інтенсивністю – 2 Лк впродовж 10-и хв. на добу.

Третя група тварин перебувала в кімнаті віварію за умов моделювання штучного освітлення лампами денного світла в режимі 24 години світла (інтенсивністю 500 Лк на рівні дна кліток) протягом 7-и діб (світлова стимуляція).

На четвертій дослідній групі вивчали основні ниркові параметри при уведенні анаприліну за стандартних світлових умов (12.00 годин світло – 12.00 годин темрява).

У п’ятій – досліджували циркадіанні зміни ниркових показників за умов блокади бета-адренорецепторів на тлі моделювання гіперфункції шишкоподібної залози (постійна темрява).

На шостій групі з’ясовували особливості хроноритмологічних перебудов основних функцій нирок у тварин із пригніченою активністю шишкоподібної залози (постійне світло), що отримували анаприлін.

Сьома група щурів отримувала екзогенний мелатонін за стандартних умов освітлення (12.00 годин світло – 12.00 годин темрява) на тлі попереднього уведення анаприліну.

На восьмій групі дослідних тварин з’ясовували вплив мелатоніну на хроноритмічну організацію екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок при моделюванні світлової депривації (постійна темрява) протягом 7-и діб за умов блокади бета-адренорецепторів.

Дев’ята група – отримувала мелатонін після проведеної блокади бета-адренорецепторів на тлі пригнічення активності шишкоподібної залози (постійне світло).

За відповідних умов освітлення внутрішньоочеревинно уводили мелатонін (Sigma, США) у дозі 0,5 мг/кг маси тіла щура на ізотонічному розчині натрію хлориду вранці о 08.00 год. Тварин виводили з досліду шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, дотримуючись положень «Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують в експериментальних та інших наукових цілях» (Страсбург, 1986). Для дослідження функціонального стану

нирок за 2 год. до декапітації тваринам проводили 5% внутрішньошлункове водне навантаження. Сечу збирали впродовж 2 год. Результати обробляли статистично за t-критерієм Стьюдента, а також параметричними методами варіаційної статистики.

Анаприлін обрано як найбільш вживаний неселективний бета-адреноблокатор. Препарат уводили внутрішньоочеревинно щоденно у дозі 2,5 мг/кг маси тіла на дистильованій воді о 19.00 год. упродовж 7-и днів. Експерименти проводили у два етапи. На першому етапі вивчали вплив анаприліну на структуру добових ритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислоторгулювальної функцій нирок за фізіологічної активності шишкоподібної залози та в умовах зміненого фотоперіоду. На другому етапі з'ясовували особливості перебудов досліджуваних ренальних функцій за умов уведення екзогенного мелатоніну на тлі блокади бета-адренорецепторів при гіпо-, гіперфункції шишкоподібної залози.

Підготовку матеріалу до мікроскопічних досліджень здійснювали залежно від вимог кожної конкретної методики. Ультраструктуру пінеалоцитів та ниркових клітин вивчали за допомогою електронномікроскопічного дослідження. Для цього, одразу після забиття тварин, шишкоподібну залозу та нирку обробляли згідно зі стандартною методикою – після трепанації черепа тварини залозу вилучали та фіксували її у 2,5% розчині глютаральдегіду, який готують на фосфатному буфері Міллонга з лужною реакцією середовища (pH = 7,2-7,4). Фіксований матеріал переносили в буферний розчин та промивали впродовж 20-30 хв. Потім протягом однієї години проводили постфіксацію матеріалу з використанням 1% розчину чотириокису осмію на буфері Міллонга. Після цього здійснювали дегідратацію дослідного матеріалу в спиртах й ацетоні з заливанням у суміш епоксидних смол згідно з відповідною методикою. Такі ж маніпуляції проводили з нирками.

За допомогою мікротомів УМПТ-7 і ЛКБ-ІІІ виготовляли ультратонкі зрізи, які потім зафарбовували 1% водним розчином ураніл ацетату. Ультраструктуру пінеалоцитів та клітин нирок досліджували за допомогою електронного мікроскопа ЕМВ-100 ЛМ.

Результати досліджень та їх обговорення. За результатами проведених експериментів встановлено, що дія мелатоніну за умов стандартного освітлення на тлі уведення анаприліну викликала підвищення добового рівня сечовиділення порівняно з тваринами, яким вказаний індол не уводили. Проте діурез був вірогідно нижчим за показники інтактних тварин. Найвищий рівень реєстрували о 16.00 год. та опівночі. Амплітуда ритму знижена відносно даних контролю, мезор склав 1,9±0,05 мл/2 год./100 г (рис. 1).

Подібні зміни середньодобового показника діурезу пов'язані зі зростанням швидкості клубочкової фільтрації. Цей показник збільшився на 42% порівняно з групою, яка отримувала лише анаприлін в дозі 2,5 мг/кг маси тіла, та все ж був майже вдвічі нижчим за дані інтактних тварин. Середній за добу рівень склав 198,6±18,71 мкл/хв./100 г, амплітуда ритму не перевищувала 28,1±2,73%.

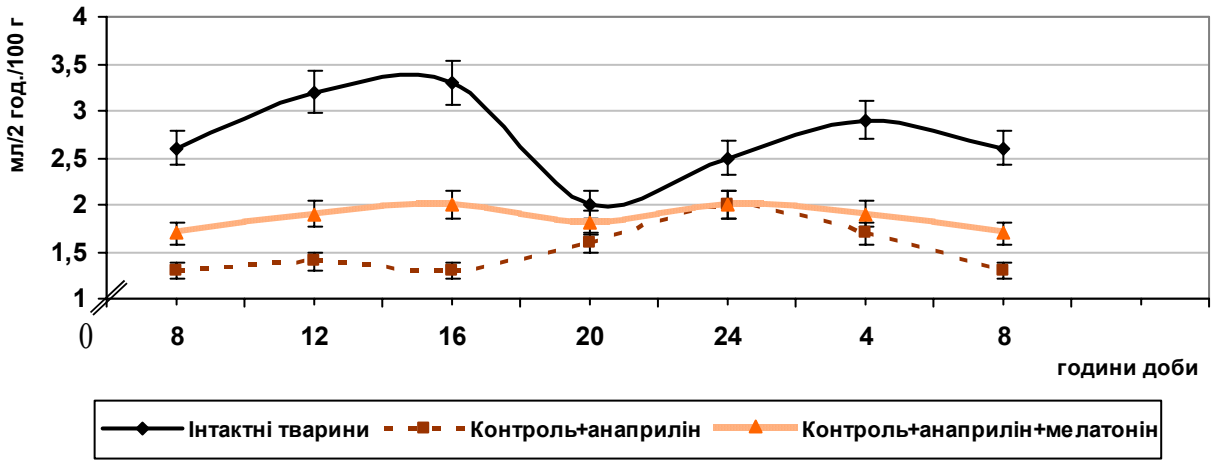

Рис.1. Хроноритм діурезу за умов уведення мелатоніну та дії анаприліну при стандартному освітленні.

Зазначені умови експерименту виявили зниження екскреції білка з сечею упродовж усього періоду спостереження. Реєстрували зміну фазової структури ритму та зменшення його амплітуди (рис. 2).

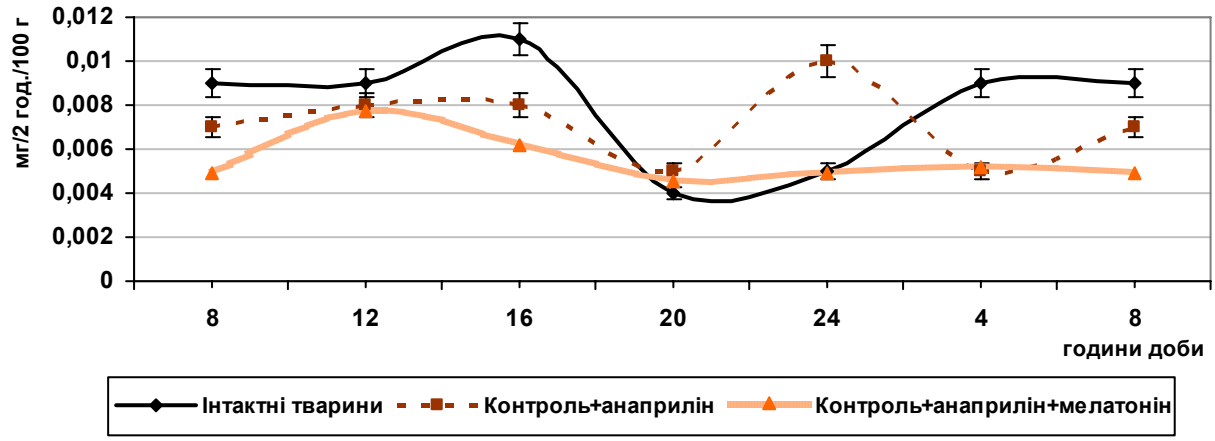

Рис. 2. Екскреція білка за умов уведення мелатоніну та дії анаприліну при стандартному освітленні.

Дослідження виявили зменшення азотемії порівняно з групою тварин, яка отримувала лише анаприлін в дозі 2,5 мг/кг маси тіла. Найвищий рівень концентрації креатиніну в плазмі реєстрували о 16.00 год., найнижчий – о 24.00 год., відповідно.

Мезор ритму становив 48,3±1,44 мкмоль/л, амплітуда зменшилася вдвічі відносно контрольних хронограм.

Зміни іонорегулювальної функції нирок характеризувалися зростанням концентрації іонів натрію у сечі та його екскреції упродовж доби порівняно з

групою тварин, яка мелатонін не отримувала. Мезор ритму концентрації катіона в сечі становив 1,1±0,04 ммоль/л з амплітудою 9,4±2,99%.

Дистальний транспорт іонів натрію після уведення мелатоніну зріс на 15% та все ж залишався нижчим щодо інтактних тварин на 36%. Акрофазу реєстрували опівдні, батифазу – о 08.00 год.

Екскреція аміаку істотно зменшувалася порівняно з даними хронограм інтактних тварин, проте на 42% перевищувала показник дослідної групи, яка отримувала лише анаприлін. При цьому амплітуда ритму зменшувалася.

Показник екскреції титрованих кислот на 57% нижчий, ніж у інтактних тварин та на 54% переважав показники групи тварин, яким уводили анаприлін без мелатоніну. Середньодобовий рівень становив 3,4±0,26 мкмоль/2 год./100 г, амплітуда ритму – 20,2±4,04%.

Уведення анаприліну без додавання мелатоніну показало суттєвий вплив цього бета-адреноблокатора на морфологію деяких структур нирок, зокрема: значне зростання відсотка епітеліоцитів проксимальних канальців з ознаками альтерації (переважно зерниста та гідропічна дистрофія, десквамація епітеліальних клітин), а також зростання відсотка клубочків з ознаками повнокров'я.

Мозкова речовина та сосочки нирок були без видимих морфологічних змін. Це стосувалося паренхіматозного і стромального компонентів вказаних відділів нирок лабораторних щурів. Зменшувався відсоток епітеліоцитів з ознаками альтерації. При цьому альтерація епітелію проявляла себе в основному дистрофією, а явища некрозу та десквамації клітин реєструвалися зрідка. Додавання мелатоніну не нормалізує стан уражених структур нирок, хоча суттєво покращує їхню морфологію.

Субмікроскопічні дослідження компонентів нефрона нирок показали, що як на 02.00 год. ночі, так і на 14.00 год. дня відбуваються структурні зміни компонентів ниркових тілець і їх фільтраційного бар'єра. Спостерігається розширення просвітів і кровонаповнення гемокапілярів судинного клубочка. Цитоплазма ендотеліоцитів світла, виглядає набряклою. Каріоплазму складає еухроматин, каріолема має нерівні ділянки, а перинуклеарний простір нерівномірно розширений. У зоні органел є деструктивно змінені мітохондрії. Базальна мембрана гемокапілярів нерівномірно потовщена, порушується тришаровість її будови. Для подоцитів властивий набряк цитоплазми, потовщення цитоподій, частина з них видовжені і витончені. Просвіти між цитоподіями розширені або слабко виявляються.

Під час проведення субмікроскопічних досліджень стану шишкоподібної залози при дії анаприліну за умов стандартного режиму освітлення встановлено, що на 02.00 год. ночі та на 14.00 год. дня у складі часточок зростає вміст «темних» пінеалоцитів, а їх гіалоплазма має підвищену електронну щільність.

Пригнічення секреторної активності пінеалоцитів органа проявляється зменшенням площі ядер «темних» клітин, які мають інвагінації каріолеми.

В їх ядерній оболонці слабко контуруються ядерні пори, в каріоплазмі виявлено ділянки гетерохроматину. Гіпотрофовані ядерця ущільнені і різко осміофільні. У цитоплазмі таких пінеалоцитів спостерігається осміофільна гіалоплазма, в якій є пошкоджені мітохондрії з просвітленим матриксом та деструкцією крист. Характерно нерівномірне потовщення канальців гранулярного ендоплазматичного ретикулуму і цистерн комплексу Гольджі.

При уведенні тваринам екзогенного мелатоніну на тлі впливу анаприліну в умовах тривалої світлової стимуляції реєстрували певні зміни хронограм екскреторної функції нирок. Рівень добового сечовиділення суттєво знижувався, він був істотно нижчим за показники інтактних тварин, проте перевищував відповідні дані дослідної групи, де уводили анаприлін в умовах гіпофункції шишкоподібної залози. Середній рівень за добу становив 1,4±0,14 мл/2 год./100 г, амплітуда ритму істотно збільшена порівняно з контрольними хронограмами і сягала 23,9±4,66%. Спостерігали зниження рівня відносної реабсорбції води щодо інтактних тварин. Цей показник все ж перевищував показники, отримані у тварин, яким анаприлін уводили за умов тривалого освітлення без додавання мелатоніну.

Постійне освітлення, дія анаприліну та уведення мелатоніну (0,5 мг/кг) спричинили істотне зростання екскреції білка з сечею. Цей показник у чотири рази перевищував дані інтактних тварин, що свідчить про ушкодження ниркового фільтра, проте він був на 23% нижчим, ніж у тварин, які згаданого індолу не отримували. Мезор ритму становив 0,035±0,0001 мг/2 год./100 г.

Незважаючи на зниження екскреції іонів натрію втричі порівняно з інтактними тваринами, цей показник перевищував дані, отримані у тварин, які не отримували мелатоніну. Привертає увагу значне зниження амплітуди ритму.

Хроноритм проксимального транспорту іонів натрію вдвічі менший відносно контрольних хронограм. Акрофаза ритму припала на 24.00 год., найнижчі значення реєстрували о 08.00 та 16.00 год.

Зміни дистальної реабсорбції іонів натрію характеризувалися зростанням цього показника на 8% порівняно з таким у тварин, які мелатонін не отримували. Змінювалася архітектоніка ритму, амплітуда знижена відносно показника інтактних тварин становила 22,7±4,77%. Мезор ритму становив 75,5±7,16 мкмоль/2 год./100 г. Середньодобовий рівень pH сечі знижувався порівняно з таким у тварин, які вказаний індол шишкоподібної залози не отримували, і наближався до показника інтактних щурів. Однак він був нижчим порівняно з показниками у тварин, які перебували в умовах гіпофункції без дії анаприліну та гіперфункції з уведенням β-блокатора.

Зазначені умови експерименту спричинювали зростання рівня екскреції титрованих кислот на 33% порівняно з показниками дослідної групи, яка не отримувала мелатонін. Проте вони були на 26% нижчими за дані інтактних щурів і наближалися до рівня тварин, яким анаприлін уводили на тлі гіперфункції шишкоподібної залози. Акрофаза ритму припадала на 4.00 год., батифаза – на 08.00 год.

Проведені субмікроскопічні дослідження кіркової речовини нирок при дії анаприліну за умов гіпофункції шишкоподібної залози змінювали структуру компонентів нефронів як на 02.00, так і на 14.00 години доби. При цьому спостерігалися виражені деструктивно-дегенеративні зміни нефронів: у судинних клубочках ниркових тілець просвіти гемокапілярів розширені та кровонаповнені. Цитоплазма ендотеліоцитів здебільшого набрякла, місцями осміофільна, ущільнена. У таких цитоплазматичних ділянках слабко контуруються фенестри. Також траплялися пошкоджені органели (мітохондрії, комплекс Гольджі), порушувалася цілісність їх мембран, зустрічалися зони цитоплазми без органел.

Показники морфологічного стану нирок у цій групі дослідження були патологічно більше виражені з-поміж всіх груп дослідження. Зокрема, відмічено високий рівень альтерації, що проявляло себе у першу чергу значним середнім відсотком альтерації епітелію звивистих канальців. При цьому альтерація окрім дистрофії часто проявляла себе дрібноосередковим некрозом, а місцями підсиленою десквамацією клітин. Виявлено і найбільший відсоток клубочків з ознаками повнокров'я. Зазначимо, що мелатонін, хоч і не нормалізував, але покращував структуру нирок, ушкоджених анаприліном.

У цій групі дослідження встановлено, що морфометричні показники стану пінеалоцитів суттєво знижувалися з-поміж усіх груп дослідження: відсоток темних пінеалоцитів становив 72±1,6% на 02.00 год. та 70±1,4% на 14.00 год.; об'єм ядер клітин становив 262,6±8,06 мкм^3 на 02.00 год. та 264,6±8,17 мкм^3 на 14.00 год.; оптична густина забарвлення ядер пінеалоцитів у середньому становила 0,394±0,0128 у.о. оптичної густини на 02.00 год. та 0,391±0,0122 у.о. оптичної густини на 14.00 год.

У щурів, що перебували за умов зміненого фотоперіоду (0.00С : 24.00Т) уведення екзогенного мелатоніну (0,5 мг/кг) на тлі дії анаприліну призвело до неістотного зростання рівня добового сечовиділення на 12% порівняно з тваринами, які отримували β-блокатор за умов гіперфункції ШЗ, проте, цей показник був нижчим, ніж у інтактних щурів на 64%. Перебування дослідних тварин в умовах світлової депривації спричинило порушення процесів сечовиділення, що підтверджувалося зростанням швидкості клубочкової фільтрації. Середній рівень за добу становив 187,2±17,49 мкл/хв./100 г, що майже на 30% перевищує дані попередньої групи. Амплітуда ритму зростала та становила 28,6±3,04%. Акрофазу реєстрували о 24.00 год., зниження рівня відмічено о 08.00 та 12.00 год. Однак ці дані за умов гіперфункції шишкоподібної залози та уведення мелатоніну вдвічі менші за показники інтактних тварин.

Упродовж періоду спостереження реєстрували зменшення екскреції іонів калію з сечею. Амплітуда в чотири рази нижча, ніж в інтактних тварин.

Незважаючи на те, що рівень концентрації іонів натрію у плазмі наближалася до показника інтактних тварин, натрійурез підвищувався на 33% порівняно з групою тварин, яка отримувала анаприлін на тлі гіперфункції шишкоподібної залози, проте був вдвічі меншим за дані контролю. Ритм набував

однофазного характеру з акрофазою опівночі та батифазою опівдні. Мезор становив 1,2±0,01 мкмоль/2 год./100 г, амплітуда не перевищувала 5,7±1,68%. Кліренс іонів натрію також зазнавав змін. Він на 43% перевищував показники дослідної групи, яка отримувала лише β-блокатор, та все ж був удвічі меншим контролю. Мезор ритму склав 0,023±0,001 мл/2 год./100 г, амплітуда – 21,3±3,83%.

Проксимальний транспорт іонів натрію був вдвічі нижчим за показник інтактних тварин та несуттєво перевищував дані попередньої дослідної групи. Акрофазу реєстрували опівночі, найнижчі рівні – о 8.00 та 12.00 год. Ці показники істотно не відрізняються від відповідних даних при уведенні мелатоніну та анаприліну за умов стандартного освітлення (рис. 3).

Подібних змін зазнавав дистальний транспорт катіона. Акрофаза ритму припадала на 24.00 год., батифаза – на 8.00 год. Мезор ритму становив 88,9±3,86 мкмоль/2 год./100 г, амплітуда – 12,1±3,62%. Зазначений показник на 34% менший даних інтактних тварин та лише на 2% менший, ніж у таких, яким моделювали гіперфункцію ШЗ з уведенням анаприліну (2,5 мг/кг).

Середньодобовий рівень pH сечі перевищував дані інтактних тварин, проте був нижчим, ніж у тварин, які отримували анаприлін в умовах гіперфункції шишкоподібної залози. Ритм набував двофазного характеру.

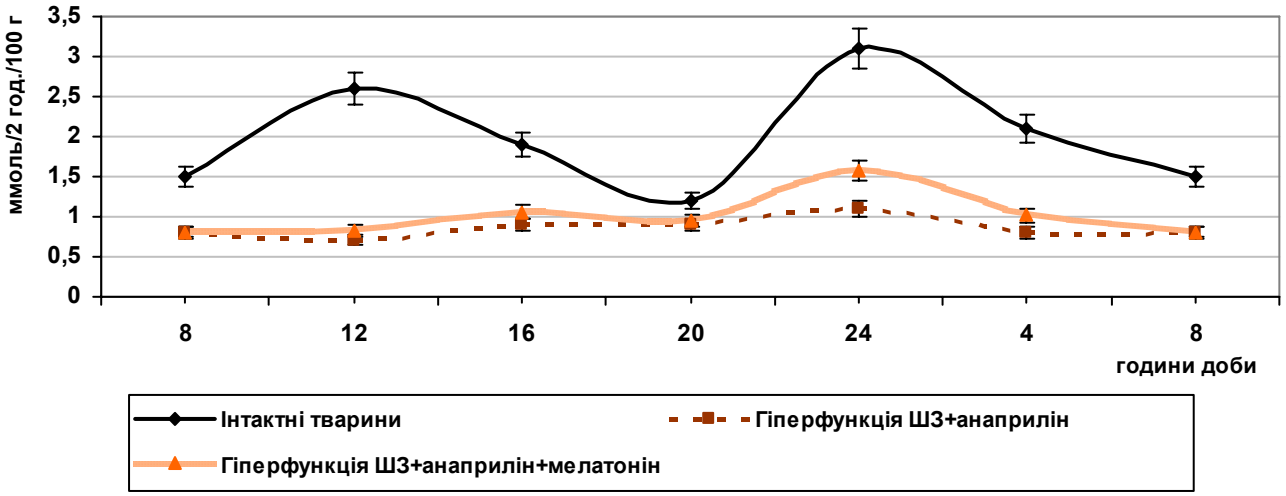

Рис. 3. Проксимальний транспорт іонів натрію за умов уведення мелатоніну та дії анаприліну при гіперфункції шишкоподібної залози.

Рівень екскреції аміаку істотно змінювався упродовж доби з акрофазою о 20.00 год. та батифазою о 8.00 год. Мезор ритму становив 27,3±2,85 мкмоль/2 год./100 г з амплітудою 26,6±7,25%. Цей показник був більш, ніж вдвічі меншим за величини контрольних хронограм, проте на 33% перевищував дані тварин, які перебували за умов темряви та дії анаприліну без уведення мелатоніну, що свідчить про стабілізувальний вплив даного індолу шишкоподібної залози.

У процесі вивчення гістологічних препаратів нирок лабораторних щурів відмічено, що ефективність мелатоніну щодо корегування стану нирок є більш високою у випадку гіперфункції шишкоподібної залози, ніж за звичайних умов освітлення. При цьому, поширеність альтерації епітелію звивистих канальців та відсоток клубочків з ознаками повнокров'я є все ще вищими ніж в інтактних тварин і найбільш виражена серед основних груп дослідження.

Отже, під час електронномікроскопічного дослідження кіркової речовини нирок встановлено, що за умов постійної темряви та при дії анаприліну й мелатоніну частково відновлюється структура нефрона, порівняно з попереднім дослідом. Так, у помірно розширених гемокапілярах ниркових тілець ендотеліоцити набряклі, просвітлення цитоплазми і пошкодження органел виявлено тільки на окремих ділянках. В ендотеліальних клітинах спостерігаються округло-овальні або подовгувасті ядра з чіткими контурами мембран каріолеми. Перинуклеарна зона цитоплазми містить багато рибосом, помірно розширені канальці гранулярного ендоплазматичного ретикулуму. В ядрах епітеліоцитів особливо проксимальних канальців спостерігається гіпертрофія ядерець з добре вираженим гранулярним і фібрилярним компонентами. Ядерна оболонка має відносно рівномірний перинуклеарний простір, чіткі ядерні пори.

Електронномікроскопічні дослідження епіфіза тварин при дії анаприліну за умов гіперфункції органа (постійна темрява) показали, що на 02.00 год. у складі часточок органа багато світлих пінеалоцитів. У таких клітинах в ядрах переважає еухроматин, наявні інвагінації каріолеми. Частина ядер має великі ядерця та рибосомальні гранули, розташовані як біля ядерця, так і по каріоплазмі. У складі каріолеми ядерні мембрани чітко контуровані, перинуклеарний простір відносно рівномірний, нешироκий, а ядерна оболонка має багато ядерних пор.

Варто зазначити, що при гіперфункції шишкоподібної залози, не зважаючи на попередньо очікуваний негативний вплив анаприліну, а також на додавання мелатоніну, який мав би знижувати показники функціональної активності шишкоподібної залози, відмічалися такі середні величини морфометричних показників, які вказували на високий рівень функціональної активності пінеалоцитів. Зокрема, відсоток темних (неактивних) пінеалоцитів становив всього 21±1,1% на 02.00 год. та 19±0,9% на 14.00 год., тоді коли відсоток світлих (активних) пінеалоцитів становив 79±1,5% на 02.00 год. та 81±1,0% на 14.00 год.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено вирішення науково-практичної задачі, яка полягає у розкритті особливостей білядобових перебудов основних ниркових функцій, зміни морфологічної та ультрамікроскопічної будови пінеалоцитів і нефрона за умов уведення мелатоніну на тлі анаприліну при різній функціональній активності шишкоподібної залози.

1. Пригнічення функції шишкоподібної залози призводить до зростання концентрації іонів калію в сечі, підвищення натрійурезу, що на 26% перевищує

дані інтактних тварин, та рівня екскреції кислот, що титруються вдвічі порівняно з показниками тварин, які перебували за стандартних умов освітлення. В умовах постійної темряви зміни хроноритмів досліджуваних ниркових функцій мають компенсаторний характер. Посилений синтез ендогенного мелатоніну лежить в основі поліпшення основних ниркових параметрів.

2. Уведення дослідним тваринам анаприліну в дозі 2,5 мг/кг маси тіла за умов стандартного освітлення спричиняє: зменшення середньодобового рівня сечовиділення порівняно з інтактними тваринами на 43%, зниження швидкості клубочкової фільтрації більш, ніж вдвічі, зростання азотемії та екскреції білка з сечею, гіпернатрійемії, зменшення абсолютної реабсорбції катіона, гальмування проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію на 36%, зниження кислотності сечі, зменшення екскреції іонів водню та амонійного коефіцієнта. Уведення анаприліну на тлі гіперфункції шишкоподібної залози призводить до суттєвих порушень у роботі нирок упродовж доби. Найглибші зміни реєстрували при дії анаприліну в умовах постійного освітлення, що може бути пов’язано з пригніченням синтезу ендогенного мелатоніну та адитивною дією анаприліну і тривалої експозиції світлом.

3. За умов стандартного освітлення при дії анаприліну в шишкоподібній залозі зростає відсоток темних пінеалоцитів до 49±1,4%, а відсоток світлих – знижується до 51±1,4%. Вказані показники відповідають гальмуванню функції пінеалоцитів. При гіперфункції шишкоподібної залози відмічали, що відсоток темних пінеалоцитів становив всього 21±1,1%, тоді як відсоток світлих пінеалоцитів зростав до 79±1,5%. Уведення анаприліну ще більшою мірою пригнічувало шишкоподібну залозу. За умов гіпофункції шишкоподібної залози різко гальмувалася функціональна активність органа – відсоток темних пінеалоцитів сягав 72±1,6%, тоді як число світлих пінеалоцитів, навпаки, суттєво знижувалося.

4. Зазначені умови експерименту викликають зміни показників еквівалентів функції шишкоподібної залози, що віддзеркалюється порушеннями хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок.

5. Уведення дослідним тваринам мелатоніну (0,5 мг/кг) на тлі дії анаприліну за умов різної функціональної активності шишкоподібної залози призводило до зміни хроноритмологічної діяльності нирок. Найбільші зміни реєстрували при дії анаприліну в умовах постійного освітлення. Уведення мелатоніну лише частково нівелювало прояви зрушення функцій нирок, а у деяких випадках не викликало змін. Серед характерних змін діяльності нирок при уведенні мелатоніну варто відмітити збільшення екскреції ендогенного креатиніну на 14% щодо показників тварин, яким індол не уводили, зростання швидкості клубочкової фільтрації на 37% та індексу дистального транспорту катіона на 8% порівняно з тваринами, які мелатонін не отримували, зростання екскреції титрованих кислот на 33%, зниження на 25% екскреції іонів водню. Вказані зміни пов’язані з пригніченням синтезу ендогенного мелатоніну під впливом тривалого освітлення та дією анаприліну.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ РОБІТ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Організація хроноритмів екскреторної та кислотовидільної функцій нирок білих щурів / В.П. Пішак, В.Г. Висоцька, М.І. Кривчанська, Н.В. Черновська // Буковинський медичний вісник. – 2008. – Т. 12, № 4. – С. 105–108. *(Здобувач проаналізувала наукову літературу, описала отримані результати, підготувала матеріали до публікації)*

2. Кривчанська М.І. Залежність екскреторної функції нирок від епіфізарної активності / М.І. Кривчанська, В.П. Пішак // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 170–172. *(Здобувач опрацювала результати дослідження, виконала пошук літератури у науковій бібліотеці та мережі Medline, прийняла участь у підготовці публікації до друку)*

3. Кривчанська М.І. Мелатонін: біологічна роль, механізм дії / М.І. Кривчанська, В.П. Пішак, М.І. Грицюк // Інтегративна антропологія. – 2010. – Т. 16, № 2. – С. 36–41. *(Автор самостійно здійснила пошук та аналіз літературних даних)*

4. Бета-адреноблокатори: класифікація, механізми впливу / В.П. Пішак, М.І. Кривчанська, О.В. Пішак, М.І. Грицюк // Медичні перспективи. – 2011. – Т. 16, № 1. – С. 25–30. *(Здобувачем проаналізовано наукову літературу)*

5. Ультрамікроскопічні зміни пінеальної залози, викликані стресом за умов світлової депривації / Ю.В. Ломакіна, В.П. Пішак, Р.Є. Булик, М.І. Кривчанська // Вісник Луганського національного університету ім. Т.Г. Шевченка. – 2011. - № 18 (229). – С. 115–121. *(Автором здійснено пошук та аналіз літературних даних)*

6. Кривчанська М.І. Вплив анаприліну на показники іонорегулювальної та кислоторегулювальної функції нирок за умов гіпофункції шишкоподібної залози / М.І. Кривчанська // Актуальні питання медичної науки та практики: Всеукр. наук.-практ. конф. молод.вчених, 29 вересня 2011р. – Запоріжжя, 2011. – Вип. 78, – Т. 2, Кн. 1. – С. 20–26.

7. Характеристика ефектів мелатоніну й епіталону на стан гена ранньої функціональної активності *c-fos* у медіальних дрібноклітинних суб`ядрах паравентрикулярних ядер гіпоталамуса стресованих світлом щурів / Р.Є. Булик, В.П. Пішак, Н.В. Черновська, Ю.В. Ломакіна, В.Г. Висоцька, О.І. Сметанюк, М.І. Кривчанська, В.Л. Волошин // Морфологія. – 2011. – Т. 5, № 2. – С. 32–38. *(Здобувач приймала участь у пошуку та аналізі літературних даних)*

8. Добова характеристика деяких ниркових функцій за умов різної довжини фотоперіоду / М.І. Кривчанська, В.П. Пішак, М.І. Грицюк, Н.В. Черновська, В.Г. Висоцька // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2011.– Т. 6, № 3. – С. 194–199. *(Здобувач здійснила забір матеріалу, статистично обробила отримані результати, підготувала статтю до публікації)*

9. Вплив анаприліну на гістоморфологію епіфіза та нирок за умов світлової депривації / В.П. Пішак, М.І. Кривчанська, О.В. Пішак, Ю.В. Ломакіна // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2011. – Т. 10, № 4 (38). – С. 51–53. *(Здобувач провела огляд літератури, проаналізувала отримані матеріали)*

10. Kryvchanska M.I. The indices of ion-regulating renal function at melatonin administration on the background of anaprilinum action under condition of standard lighting / A.D. Yakimiuk, M.I. Kryvchanska, M.I. Grytsiuk, // 13th Craiova International Medical Students` Conference. – 2011. – P. 111. *(Дисертантом виконано експериментальну частину роботи, зроблено аналіз та узагальнення даних)*

11. Вплив мелатоніну на показники екскреторної та кислото-регулювальної функцій нирок при дії анаприліну за умов гіпофункції шишкоподібної залози / М.І. Кривчанська, В.П. Пішак, В.Г. Висоцька, О.В. Пішак, Д.В. Проняєв // Здобут. клін. і експер. мед. – 2011. - № 2 (13). – С. 61–65. *(Автор самостійно провела дослідження, здійснила статистичну обробку даних)*

12. Гістоморфологічний стан епіфіза та нирок за умов стандартного режиму освітлення при поєднаній дії анаприліну та мелатоніну / В.П. Пішак, М.І. Кривчанська, І.С. Давиденко, М.І. Грицюк, Д.В. Проняєв // Патологія. – 2011. – Т. 8, № 3 – С. 58–61. *(Здобувач особисто провела статистичну обробку отриманих результатів, підготувала матеріали до видання)*

13. Зміни показників екскреторної та кислоторегулювальної функцій нирок за умов світлової депривації / М.І. Кривчанська, М.І. Грицюк, Ю.В. Ломакіна, В.Л. Волошин, Н.В. Черновська, Н.М. Шумко // Актуальні питання біології та медицини: збірн. наук. праць за матер. IX Міжн. наук. конф., 26–27 травня 2011р. – Луганськ, 2011. – С. 45–47. *(Дисертантом виконано експериментальну частину роботи, зроблено аналіз та узагальнення даних)*

14. Кривчанська М.І. Параметри іонорегулювальної функції нирок за умови тривалої експозиції світлом // М.І. Кривчанська, М.І. Грицюк, В.Г. Висоцька // XV Міжнародний медичний конгрес студентів та молодих учених: всеукр. наук.-практ. конф., 27–29 квітня 2011р. – Тернопіль, 2011. – С. 389. *(Автор самостійно провела дослідження, здійснила статистичну обробку даних)*

АНОТАЦІЯ

Кривчанська М.І. Хроноритми функцій нирок за умов блокади бета-адренорецепторів (експериментальне дослідження). – На правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія. – Вінницький національний медичний університету імені М.І.Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2012.

Дисертація присвячена вивченню механізмів змін функціонального, морфологічного та ультрамікроскопічного стану нирок та епіфіза мозку щурів після блокади бета-адренорецепторів за умов різної функціональної активності шишкоподібної залози і їх корекція мелатоніном. Встановлено, що застосування бета-адреноблокатора анаприліну в дозі 2,5 мг/кг маси тіла в поєднанні з постійним освітленням викликає найвагоміші порушення циркадіанної організації екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій

нирок: істотне зростання екскреції білка та титрованих кислот, зменшення діурезу та рівня ультрафільтрації, зміни проксимального та дистального транспорту іонів натрію тощо. Уведення екзогенного мелатоніну (0,5 мг/кг маси) не викликає істотних змін зазначених показників. Параметри екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної ниркових функцій зазнають найбільших змін о 8.00 та 20.00 год., що можна пояснити ритмом секреції ендогенного мелатоніну. Дослідження показали, що уведення мелатоніну в дозі 0,5 мг/кг маси тіла покращує показники структурно-функціонального стану шишкоподібної залози і нирок на тлі стандартного освітлення та за умов постійної темряви. Виявлені морфологічні та функціональні зміни досліджуваних ниркових функцій проявлялися дистрофією епітелію звивистих канальців та некрозом, а в шишкоподібній залозі – змінами співвідношення темних та світлих пінеалоцитів.

Ключові слова: шишкоподібна залоза, нирки, хроноритми, бета-адренорецептори, бета-адреноблокатори, мелатонін.

АННОТАЦИЯ

Кривчанская М.И. Хроноритмы функций почек в условиях блокады бета-адренорецепторов (экспериментальное исследование). – На правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03. – нормальная физиология. – Винницкий национальный медицинский университет имени Н.И. Пирогова МЗ Украины, Винница, 2012.

В работе изучено механизмы изменения функционального, морфологического и ультрамикроскопического состояния почек и эпифиза мозга крыс после блокады бета-адренорецепторов в условиях разной функциональной активности шишковидной железы и их коррекция мелатонином.

Исследования показали, что использование мелатонина (0,5 мг/кг массы тела животного) на фоне действия анаприлина при стандартном режиме освещения способствует нормализации показателей структурно-функционального состояния шишковидной железы и почек, вызывая некоторое корригирующее влияние на состояние пинеалоцитов, а в почках – повышение уровня диуреза, увеличение скорости ультрафильтрации в клубочках, снижение экскреции белка, а также приводит к уменьшению распространенности процессов дистрофии.

Введение мелатонина на фоне действия анаприлина при гиперфункции шишковидной железы вызывает повышение натрийуреза на 33% в сравнении с группой животных, которые указанный индол не получали, что свидетельствует об улучшении энергозависимых процессов в почках. Основные показатели функционального состояния почек существенно ниже данных интактных животных, но все же достоверно выше экспериментальной группы, которой мелатонин не вводили.

Наиболее существенные изменения регистрировали в условиях постоянного освещения – введение мелатонина лишь частично улучшало показатели исследуемых почечных функций. Основными показателями нарушений были высокая экскреция белка, угнетение суточного диуреза, уменьшение скорости клубочковой фильтрации, нарушения проксимального и дистального транспорта натрия, повышение экскреции титрированных кислот. Указанные изменения, вероятно, связаны с угнетением синтеза эндогенного мелатонина на фоне действия анаприлина.

Морфологические исследования показали, что бета-адреноблокатор анаприлин снижает эквиваленты функций шишковидной железы (процент темных и светлых пинеалоцитов), причем введение экзогенного мелатонина в условия стандартного освещения мало влияет на показатели.

Наиболее существенное улучшение – уменьшение распространенности альтерации эпителия извитых канальцев, а также процента клубочков с признаками полнокровия – наблюдали в условиях гиперфункции шишковидной железы при введении мелатонина на фоне действия анаприлина. Постоянное освещение напротив – ухудшало морфологические показатели функций как почек, так и шишковидной железы.

Ключевые слова: шишковидная железа, почки, хроноритмы, бета-адренорецепторы, бета-адреноблокаторы, мелатонин.

SUMMARY

M.I. Kryvchanska. The chronorhythms of the renal functions under conditions of adrenoreceptors blocking (experimental research). – Submitted as manuscript.

Thesis for holding of PhD degree on the specialty 14.03.03 – Normal Physiology. - National Piroqov Memorial University of the Ministry of Health of Ukraine, Vinnitsa, 2012.

The thesis deals with the research of the mechanisms of changing of functional, morphologic and ultramicroscopic condition of kidneys and rats ephyphisis after beta-adrenoreceptors blocking under conditions of different functional activity of pineal gland. The correction of given changes by administration of exogenous melatonin in the dose of 0,5 mg/kg of the body weight has been studied as well. Combined influence of beta-adrenoblocker anaprilin in the dose of 2,5 mg/kg of the body weight and constant lighting has been found to cause most essential disorders of circadian organization of excretory, ionregulating and acidregulating renal functions: considerable increase of protein excretion, titrating acids, decreased diuresis and glomerular filtration rate, the violation of proximal and distal transport of sodium ions. The administration of exogenous melatonin did not essentially improved pointed indices. The parameters of excretory, ionregulating and acidregulating renal functions are said to be more considerably changed at 8.00 am than 20.00 pm, what can be explained by the synthesis of endogenous melatonin in the evening time. The research

has proved that administration of exogenous melatonin in the dose of 0,5 mg/kg of the body weight has been established to improve the parameters of structural and functional condition of pineal gland and kidneys on the background of standard lighting as well as in case of constant darkness. Established morphological and functional changes of researched animals' kidneys resulted in dystrophy of epithelium of renal tubules and necrosis, in pineal gland – the changes in dark and light pinealocytes number.

Key words: pineal gland, kidneys, chronorhythms, beta-blockers, beta-adrenoreceptors, melatonin.

Підписано до друку 08.05.2012 р. Замовл. № 220.
Формат 60х90 1/16 Ум. друк. арк. 0,8 Друк офсетний.
Наклад 100 примірників.

Вінниця. Друкарня ВНМУ ім. М.І.Пирогова, Пирогова, 56.