

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

ГРИЦЮК МАР'ЯНА ІВАНІВНА

УДК 612.46.018:612.015.3]-06:546.621+546.815/.819

**ВПЛИВ МЕЛАТОНІНУ НА ІОНОРЕГУЛЮВАЛЬНУ
ФУНКЦІЮ НИРОК В УМОВАХ СТРЕСУ
ТА ДІЇ СОЛЕЙ АЛЮМІНІЮ І СВИНЦЮ
(експериментальне дослідження)**

14.03.04 – патологічна фізіологія

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

Тернопіль – 2007

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Буковинському державному медичному університеті МОЗ України

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

Офіційні опоненти:

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

доктор медичних наук, професор **Никула Тарас Денисович**, Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця, МОЗ України, завідувач кафедри пропедевтики внутрішніх хвороб №2.

Провідна установа: Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України, м. Київ, відділ клінічної патофізіології.

Захист відбудеться 24 травня 2007 р. о 14 год. на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

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

Автореферат розісланий 19 квітня 2007 р.

Вчений секретар

спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор

Я.Я. Боднар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. Відомо, що останнім часом стан здоров'я населення України значно погіршується внаслідок дії різноманітних екзогенних та ендогенних чинників. Дана проблема пов'язана зі зростаючими темпами індустріалізації, збільшенням психоемоційного навантаження, стресових ситуацій та екологічними катастрофами. Значна кількість публікацій присвячена з'ясуванню токсичної дії низки ксенобіотиків у випадку їх ізольованого впливу, водночас у сучасних технократних умовах більше спостерігається їх поєднаний вплив на біологічні системи.

Небезпечними для організму людини є солі важких металів, зокрема солі свинцю, котрі потрапляють до навколишнього середовища внаслідок викидів автотранспортних, електролампових та гумовотехнічних заводів. При надмірному надходженні свинцю виникає свинцева інтоксикація, що проявляється здебільшого ураженням ЦНС, органів кровотворення та нирок. Небезпечним для здоров'я людини є також алюміній, потреба в якому не перебільшує 35-40 мг/добу, перевищення цієї дози більше як на 100 мг призводить насамперед до ураження ниркової паренхіми (Руденко С.С., 2001). Зауважимо, що найчастіше органом-мішенню для солей важких металів є нирка. Нефротоксичність солей алюмінію і свинцю є складовою частиною універсального синдрому регенеративно-пластичного дефіциту, який розвивається в екологічно несприятливих регіонах (Авцын А.П. и др., 1991). Не менш шкідливим чинником, що може призвести до морфологічних та функціональних змін в організмі людини є стрес. Реагуючи на стресові чинники, адаптаційно-компенсаторні системи організму для стабілізації основних гомеостатичних параметрів починають функціонувати на новому, більш високому і напруженому рівні (Шихевич С.Г., 2002). Враховуючи дію різних шкідливих реагентів, особливо важливим є розробка методів ранньої діагностики, запобігання та лікування тих порушень, що ними викликані. Залишається недостатньо з'ясованою комбінована дія солей алюмінію та свинцю за умов іммобілізаційного стресу.

Набуває актуальності вивчення біологічних ритмів як обов'язкових компонентів саморегуляції живих систем. Порушення синхронізації біоритмів може відбуватися на рівні цілісного організму, окремих органів та систем, клітини, субклітинному та молекулярному рівнях (Комаров Ф.И., 2000, Carrier J., 2002). До ендогенних регуляторів біоритмів належить шишкоподібна залоза (Пішак В.П., 2000-2006, Комаров Ф.И., 2000). Після епіфізектомії спостерігається чітке порушення структури та основних параметрів ритмів видільної, імунної, серцево-судинної та інших систем органів. Продукт залози – гормон мелатонін – здійснює антистресову дію, призводить до синхронізації коливальних процесів в організмі, впливає на імунні реакції (Akbulut R., 2001), пероксидне окиснення ліпідів (Osuna C., Заморський І.І., 1998), має антиоксидантну та противірусну дії (Baydas G., 2002).

Провідну роль у регуляції гомеостазу при дії солей важких металів і стресових чинників відіграють нирки (Пішак В.П., 2002, Никула Т.Д., 2004).

У різноманітних джерелах літератури дані щодо змін функціонального стану нирок упродовж дії солей алюмінію та свинцю та стресових чинників у різні проміжки доби, а також можливі механізми їх корекції мелатоніном мають фрагментарний характер.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, генетики та гістології Буковинського державного медичного університету “Вплив стресу та солей важких металів на хроноритми функцій нирок та морфологічні показники деяких ендокринних органів” (№ державної реєстрації 0104U009025). Автор є співвиконавцем зазначеної теми. Тема дисертації затверджена проблемною комісією “Патологічна фізіологія та імунологія” МОЗ України і АМН України (протокол №51 від 16 березня 2006 р.).

Мета роботи. З'ясувати вплив мелатоніну на іонорегулювальну, екскреторну та кислотовидільну функції нирок за умов поєднаної дії стресу та солей алюмінію і свинцю, а також визначити роль мелатоніну в корекції порушень, викликаних дією іммобілізаційного стресу та солей важких металів.

Завдання дослідження:

1. Дослідити вплив мелатоніну на іонорегулювальну функцію нирок в інтактних тварин.
2. З'ясувати вплив мелатоніну на механізми ниркового транспорту іонів натрію у білих щурів за умов іммобілізаційного стресу.
3. Вивчити ефекти дії мелатоніну на іонорегулювальну функцію нирок у тварин за умов дії солей алюмінію та свинцю.
4. Встановити зв'язки між змінами іонорегулювальної функції нирок у інтактних тварин та за умов стресу і дії солей алюмінію та свинцю.
5. Розробити науково обгрунтовані способи корекції порушень діяльності нирок за умов іммобілізаційного стресу та дії солей алюмінію і свинцю шляхом уведення екзогенного мелатоніну.

Об'єкт дослідження: екскреторна, іонорегулювальна та кислотовидільна функції нирок за умов дії стресу та солей алюмінію і свинцю в різні проміжки доби.

Предмет дослідження: вплив екзогенного мелатоніну на функціональний стан нирок при стресі на тлі дії солей алюмінію і свинцю у ранковий та вечірній проміжки доби.

Методи дослідження: фізіологічні (визначення швидкості клубочкової фільтрації, екскреторної фракції іонів натрію, кліренсу одновалентних катіонів, процесів проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію), біохімічні (визначення концентрації у крові та сечі катіонів натрію, калію, креатиніну, білка), ферментні (визначення активності ферментів енергетичного

обміну), морфологічні (визначення морфологічного стану ниркових каналців), статистичні (математична обробка отриманих результатів).

Наукова новизна отриманих результатів. З'ясовано функціональну активність нирок за умов дії одногодинного іммобілізаційного стресу на тлі уведення суміші солей алюмінію і свинцю.

Вперше встановлено роль епіфізарного гормону мелатоніну в регуляції порушень, що виникають у результаті дії патогенних чинників різного походження. Встановлено, що вказаний індол шишкоподібної залози володіє вираженими нефропротективними властивостями. Уведення мелатоніну в дозі 0,3 мг/кг маси тіла тварин зменшувало прояви порушень досліджуваних ниркових функцій, спричинених дією солей важких металів та іммобілізаційного стресу. Вперше показано, що уведення мелатоніну за 1 год до іммобілізаційного стресу на тлі дії суміші солей алюмінію та свинцю призводить до покращання показників діурезу, ниркового транспорту іонів натрію, процесів ацидогенезу, функціонального та морфологічного стану нефрона, зменшує депресію ферментів енергетичного обміну. З'ясовано, що найбільш яскраво виражені позитивні зміни відбуваються у вечірній проміжок доби.

Практичне значення одержаних результатів. Результати проведених експериментальних досліджень дозволяють розширити уяву про циркадіанну організацію ниркової діяльності та участь у ній шишкоподібної залози і її основного індолу мелатоніну. Встановлено профілактичний вплив мелатоніну, уведеного до дії патогенного чинника, який зменшує прояви стресогенних реакцій. Отримані результати дозволяють розробити ефективні критерії ранньої діагностики змін у нирках, що виникають за умов стресу та дії солей алюмінію та свинцю і методи профілактики з використанням мелатоніну.

Результати проведених досліджень впроваджені у науковий та навчальний процеси на кафедрах медичної хімії, фізіології та фармакології Буковинського державного медичного університету, кафедри біохімії Чернівецького національного університету ім. Юрія Федьковича, використовуються в науково-дослідній роботі НДІ медико-екологічних проблем МОЗ України.

За результатами досліджень отримано деклараційний патент України на корисну модель "Спосіб моделювання гострої ниркової недостатності".

Особистий внесок здобувача. Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, аналіз літературних джерел. Здобувачем проведено дослідження функціонального та біохімічного стану нирок дослідних тварин, статистично опрацьовано отримані результати, проаналізовано механізми змін екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок, досліджено морфологічний стан нирок у щурів, яким вводили екзогенний мелатонін за умов дії іммобілізаційного стресу та солей алюмінію і свинцю у різні часові проміжки, написано всі розділи дисертації, сформульовано висновки. У наукових працях, опублікованих у співавторстві, викладено матеріал досліджень, проведених дисертантом.

Апробація результатів дисертації. Основні результати дослідження оприлюднені на X Конгресі Світової федерації українських лікарських товариств (СФУЛТ) (Чернівці, 2004); Всеукраїнській науково-практичній конференції “Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій” (Чернівці, 2004); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні проблеми медичної та клінічної біохімії” (Чернівці, 2005); VIII Міжнародній науково-практичній конференції студентів, аспірантів та молодих вчених “Екологія. Людина. Суспільство” (Київ, 2005); 59-й Науково-практичної конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету імені О.О.Богомольця з міжнародною участю “Актуальні проблеми сучасної медицини” (Київ, 2005), Міжнародній науково-практичній конференції молодих вчених “Вчені майбутнього” (Одеса, 2005), XVII З’їзді фізіологів України (Чернівці, 2006), науково-практичній конференції з міжнародною участю “Хронобіологія і хрономедицина: теоретичні та клінічні перспективи” (Чернівці, 2006).

Публікації. За матеріалами дисертації опубліковано 15 наукових праць, з них 5 (одноосібних – 3) – у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, 9 – у матеріалах конгресів, з’їздів, конференцій, один деклараційний патент України на корисну модель.

Структура та обсяг дисертації. Дисертаційна робота викладена на 214 сторінках машинописного тексту і складається зі вступу, 8 розділів власних досліджень, висновків, списку використаних джерел (297 бібліографічних описів), додатків. Обсяг основного тексту викладений на 150 сторінках, робота ілюстрована 36 таблицями, 78 рисунками.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Характеристика лабораторних тварин і експериментальних моделей. Дослідження виконані на 195 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою 0,14 – 0,19 кг відповідно до міжнародних принципів “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985). Комісією Буковинського державного медичного університету з питань експертизи біоетики (протокол №1 від 13.06.2005 р.) порушень у проведенні дослідів на тваринах не виявлено.

Вивчали вплив екзогенного мелатоніну на тлі фізіологічної функції шишкоподібної залози на організацію іонорегулювальної функції нирок в умовах іммобілізаційного стресу та дії солей алюмінію і свинцю у вечірній та ранковий проміжки доби. Упродовж 1 місяця до початку та під час експерименту тварин утримували у віварії за умов сталої температури (18-21⁰С), вологості повітря (50-55 %) в 8 окремих клітках з вільним доступом до води та їжі.

Тварин поділяли на декілька дослідних груп. Перша – контрольна група.

На другій групі тварин ізольовано вивчали добові характеристики параметрів іонорегулювальної функції нирок на тлі уведення екзогенного мелатоніну.

На третій групі тварин досліджували зміни показників ренальних функцій за умов уведення солей алюмінію та свинцю.

На четвертій групі дослідних тварин з'ясовували перебудови функціонального стану нирок тварин, які перебували в умовах одногодинного іммобілізаційного стресу в різні проміжки доби.

На п'ятій групі тварин вивчали особливості біоритмічної перебудови іонорегулювальної функції нирок за умов уведення солей алюмінію та свинцю на тлі уведення екзогенного мелатоніну.

На шостій групі досліджували особливості перебудов основних ниркових функцій у тварин, які перебували в умовах одногодинного іммобілізаційного стресу на тлі уведення екзогенного мелатоніну вранці та ввечері.

На сьомій групі тварин з'ясовували вплив екзогенного мелатоніну на перебудови функціонального стану нирок тварин, які перебували в умовах одногодинного іммобілізаційного стресу з попереднім уведенням солей алюмінію та свинцю у ранковий та вечірній період спостереження.

Для проведення досліджень використовували мелатонін (американської фірми Healthyway) у дозі 0,3 мг/кг, який вводили внутрішньошлунково на ізотонічному розчині натрію хлориду. Тварин умертвляли шляхом декапітації під легким ефірним наркозом, дотримуючись положень "Європейської конвенції про захист 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.

Солі алюмінію та свинцю вводили внутрішньошлунково щоденно впродовж 14 днів експерименту о 12.00 год на 1 % крохмальній суспензії. Використовували хлориди солей вказаних металів. Алюміній вводили у дозі 200 мг/кг, свинець – 50 мг/кг маси тіла тварин. Іммобілізаційний стрес моделювали шляхом утримання тварин у відповідних пластикових клітках-пеналах впродовж однієї години.

Експерименти проводили в двох серіях. У першій серії вивчали вплив солей алюмінію і свинцю, а також іммобілізаційного стресу на структуру добових ритмів іонорегулювальної функції нирок за фізіологічної активності шишкоподібної залози. У другій серії з'ясовували особливості перебудов ренальних функцій за умов уведення екзогенного мелатоніну на тлі іммобілізаційного стресу та уведення солей алюмінію і свинцю у ранковий та вечірній періоди спостереження.

Враховуючи, що в різноманітних джерелах літератури не знайдено даних щодо поєданого впливу солей алюмінію і свинцю та іммобілізаційного стресу при фізіологічному стані шишкоподібної залози на тлі уведення екзогенного мелатоніну, нами досліджено їх сумарні ефекти на структуру ритмів іонорегулювальної функції нирок у різні проміжки доби.

Методи вивчення екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок.

Екскреторну функцію нирок оцінювали за величинами діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, концентрації креатиніну в плазмі крові, концентрацією білка в сечі та його екскрецією, величиною відносної реабсорбції води.

Іонорегулювальну функцію нирок оцінювали за показниками екскреції іонів натрію та їх концентрації в сечі, абсолютної та відносної реабсорбції катіона, фільтраційного заряду та кліренсу іонів натрію, величин дистального та проксимального транспорту.

Концентрацію креатиніну в плазмі крові визначали за методом Поппера, в сечі – за методикою Фоліна. Концентрацію білка в сечі вивчали фотокolorиметрично за реакцією з сульфосалциловою кислотою. Концентрацію іонів натрію в сечі і плазмі крові вивчали методом фотометрії полум'я на фотометрі “ФПЛ-1”.

Визначення рН сечі здійснювали за допомогою мікробіоаналізатора “Radelkys” (Угорщина), вміст кислот і аміаку в сечі – методом титрування.

Статистичну обробку отриманих даних проводили на ПЕОМ “Pentium - 533” за допомогою програм “Exel - 7”, “Statgraphics” (США).

Вірогідність різниці показників визначали з використанням t-критеріїв Стьюдента. У таблицях значення вірогідності (“p”) наведені лише для вірогідних (p=0,05 або менше) різниць показників, що вивчалися.

Підготовку матеріалу до мікроскопічних досліджень здійснювали диференційовано – залежно від вимог конкретної методики. Кріостатні зрізи нефіксованої тканини використовували для гістоферментного визначення методом азосполучення активності лужної фосфатази (ЛФ), кислої фосфатази (КФ), визначення активності сукцинатдегідрогенази (СДГ) тетразолієвим методом за Z.Lojsda. З метою об'єктивізації кількісних досліджень проводили комп'ютерну мікроденситометрію специфічно забарвлених об'єктів у гістоензимологічних препаратах.

Результати дослідження та їх обговорення. Слід зазначити, що функції нирок в інтактних тварин підпорядковані добовій періодизації. Зокрема, збільшення фільтраційної фракції іонів натрію спричинювало зростання абсолютної реабсорбції катіона. Співвідношення між процесами проксимального та дистального транспорту іонів натрію відображало фізіологічну узгодженість між факультативною та облігатною реабсорбцією вказаного катіона.

Посилення процесів ультрафільтрації спричинювало зменшення концентрації креатиніну в плазмі крові. Спостерігали обернено пропорційну залежність добових ритмів рН сечі та екскреції активних іонів водню у досліджуваний період.

Характеристика функцій нирок за умов дії іммобілізаційного стресу та солей алюмінію і свинцю у різні проміжки доби

Імобілізаційний одногодинний стрес та уведення дослідним тваринам суміші солей алюмінію і свинцю призводили до вираженого порушення організації екскреторної функції нирок. Зокрема, діурез у дослідних тварин знижувався відносно контрольних величин. Найменші значення цього показника виявляли о 8.00 год у дослідній групі тварин. Зменшення екскреції іонів калію у дослідних групах тварин у певні проміжки доби зумовлено зниженням концентрації іонів калію у сечі протягом періоду спостереження щодо контрольних величин. Найменших значень даний показник сягав о 20.00 год.

Порушення процесів ультрафільтрації супроводжувалося зміною концентрації креатиніну в плазмі крові. Істотне підвищення цього показника у дослідній групі тварин спостерігали в усі досліджувані проміжки доби відповідно до показників контрольної групи. Концентраційний індекс ендogenous креатиніну також зазнавав змін. Як у вечірні, так і в ранкові години він вірогідно нижчий за показники контролю.

Швидкість клубочкової фільтрації обох дослідних груп вірогідно нижча порівняно з даними інтактних тварин. Найменше значення цього показника реєстрували о 8.00 год. Дія імобілізаційного стресу та солей алюмінію і свинцю спричинювала зростання екскреції білка як в ранкові, так і у вечірні години у дослідних групах. Найбільш виражені зміни відбувались о 20.00 годині. Порушувалася іонорегулювальна функція нирок. Зменшувалася концентрація іонів натрію у плазмі крові. Найменших значень цей показник сягав о 8.00 год.

Концентрація іонів натрію в сечі вірогідно перевищувала дані контролю як в ранковий, так і у вечірній проміжки доби. Причина цього – зростання екскреції досліджуваного катіона вдвічі порівняно з даними інтактних тварин в усі досліджувані проміжки доби, особливо у ранковий період (рис. 1). Концентраційний індекс катіона вдвічі перевищував показники контролю як о 8.00 год, так і о 20.00 год порівняно з даними інтактних тварин.

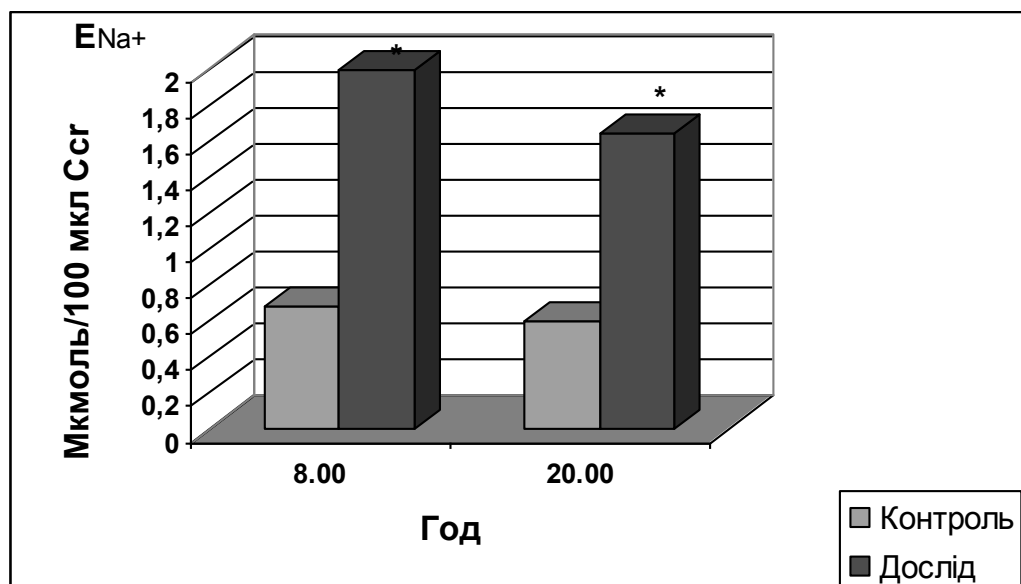


Рис. 1. Екскреція іонів натрію тварин, які зазнали впливу стресу та солей алюмінію і свинцю

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

Дія іммобілізаційного стресу та солей алюмінію і свинцю зумовлювала зміни фільтраційної фракції іонів натрію. У ранкові та вечірні години даний показник вдвічі нижчий, ніж показники контрольних груп тварин.

Реєстрували також зниження абсолютної та відносної реабсорбції іонів натрію протягом усього періоду спостереження. Найменшим показник був о 8.00 год, що вірогідно відрізнялося від даних контролю. Натрій-калієвий коефіцієнт як о 8.00 год, так і о 20.00 год більше, ніж вдвічі перевищував дані контролю.

Кліренс іонів натрію вірогідно вищий щодо показників контролю. Найбільших значень він сягав у ранковий проміжок доби, що вірогідно відрізнялося від показників контрольних груп. У тварин, які зазнали дії іммобілізаційного стресу та солей алюмінію і свинцю відмічали пригнічення проксимального та дистального транспорту іонів натрію. Як у ранкові, так і у вечірні години ці показники вірогідно нижчі за контрольні.

Зазнавали перебудов і показники кислотовидільної функції нирок. Зокрема, спостерігалось зниження екскреції іонів водню. Даний показник як в ранкові, так і у вечірні години доби суттєво зменшувався, що вірогідно відрізнялося від показників контролю. рН сечі перевищувало величини контрольної групи, як в ранкові, так і у вечірні проміжки доби. Найбільших значень цей показник сягав о 8.00 год.

Екскреція кислот, що титруються, також змінювалася. Зокрема, відмічали зростання даного показника у всі досліджувані проміжки доби щодо величин інтактних тварин. Найбільш значними були порушення о 20.00 год.

Реєстрували зміни екскреції аміаку як у вечірні, так і в ранкові проміжки доби щодо даних контрольних груп. Цей показник був вірогідно вищим за величини контролю. Істотне зростання амонійного коефіцієнта в дослідних групах тварин реєстрували як вранці, так і у вечірній період спостереження.

Структура екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок за умов уведення екзогенного мелатоніну за 1 год до іммобілізаційного стресу на тлі впливу солей алюмінію і свинцю

За умов уведення дослідним тваринам суміші солей алюмінію і свинцю, а також при дії 1-годинного іммобілізаційного стресу на тлі уведення мелатоніну, спостерігали такі перебудови

екскреторної функції нирок. Діурез дослідних тварин другої групи дещо знижувався порівняно з контролем. Найменші значення цього показника виявляли о 20.00 год.

У щурів, яким вводили мелатонін за 1 год до стресування на тлі інтоксикації солями важких металів, показники діурезу наближалися до значень інтактних тварин. Причиною цього явища, ймовірно, було сповільнення швидкості клубочкової фільтрації, яке відбувалося в обох дослідних групах. Вона вірогідно нижча порівняно з даними інтактних тварин впродовж усього періоду спостереження.

Порушення процесів ультрафільтрації призводило до змін концентрації креатиніну в плазмі крові. Вірогідне зростання гіперазотемії у другій дослідній групі тварин спостерігали як у вечірні, так і у ранкові години порівняно з показниками контролю.

У тварин, які отримували мелатонін за 1 год до дії іммобілізаційного стресу, даний показник мав тенденцію до зниження. При цьому концентраційний індекс ендogenous креатиніну дещо вищий за показники в інтактних тварин у третій та меншим – у другій дослідних групах. Уведення мелатоніну за 1 год до стресу на тлі дії солей важких металів запобігало розвитку калійемії – даний показник у третій дослідній групі вірогідно не відрізнявся від показників інтактних тварин.

Зменшення екскреції іонів калію у другій дослідній групі тварин спричинило зменшення концентрації вказаного катіона в сечі. У тварин, які отримували мелатонін, даний показник характеризувався меншими змінами.

Екскреція білка у тварин, які зазнавали дії стресу на тлі інтоксикації солями важких металів, значно перевищувала показники контролю та викликала, відповідно, протеїнурію, особливо виражену у вечірній період спостереження. Показники тварин, які отримували мелатонін до стресування, характеризувалися величинами, близькими до контролю.

Уведення дослідним тваринам екзогенного мелатоніну за 1 год до іммобілізаційного стресу на тлі дії суміші солей алюмінію та свинцю характеризувалося перебудовами іонорегулювальної функції нирок. Зокрема, за таких умов експерименту спостерігали збільшення концентрації іонів натрію в сечі у другій дослідній групі, що зумовлено зростанням екскреції даного катіона. У тварин, які отримували мелатонін, вказані показники мали менш виражені зміни впродовж періоду спостереження.

Відповідно до зростання рівня іонів натрію у сечі відмічено зменшення концентрації катіона в плазмі крові тварин другої дослідної групи, особливо в ранковий проміжок часу. У третій групі спостереження концентрація вказаного катіона зростала, наближаючись до показників контролю.

Зареєстровано зменшення фільтраційної фракції іонів натрію у тварин, які зазнавали впливу патогенних чинників, особливо о 8.00 год, що вірогідно відрізнялося від даних інтактних тварин. Реєстрували зниження показників інтенсивності абсолютної та відносної реабсорбції катіона у цих

групах. Тварини, яким вводили екзогенний мелатонін, характеризувалися менш вираженими змінами (рис.2).

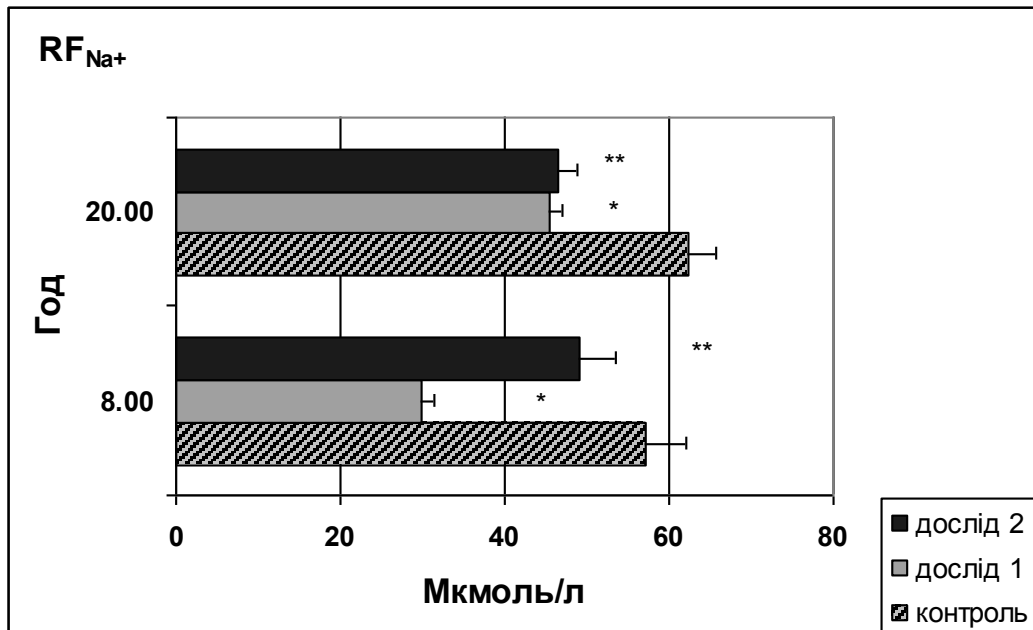


Рис. 2. Абсолютна реабсорбція іонів натрію за умов уведення мелатоніну за 1 год до стресу на тлі дії солей важких металів

Відмічено зростання кліренсу та концентраційного індексу іонів натрію в ранковій та вечірній години спостереження у другій дослідній групі, що вірогідно відрізнялося від показників контролю, а також третьої групи. Натрій-калієвий коефіцієнт обох дослідних груп перевищував дані контрольних тварин.

У тварин, які отримували суміш солей алюмінію та свинцю, швидкість проксимального та дистального транспорту іонів натрію вірогідно нижча за контроль. При уведенні мелатоніну за 1 год до іммобілізаційного стресу даний показник покращувався.

Отримані результати вказували і на порушення кислотовидільної функції нирок. Зокрема, спостерігали вірогідне зниження екскреції іонів водню у другій групі дослідних тварин впродовж усього періоду спостереження, що лише частково покращувалося дією мелатоніну. Показник рН сечі обох дослідних груп перевищував показники контролю, особливо в ранковий період спостереження. Добова динаміка екскреції кислот, що титруються у тварин, яких стресували на тлі інтоксикації солями важких металів, зростала у всі досліджувані проміжки доби щодо величин інтактних тварин та знижувалася при уведенні мелатоніну за 1 год до стресу.

Відмічено значне зростання екскреції аміаку як у вечірній, так і в ранковий час щодо контрольних груп. Реєстрували також зниження амонійного коефіцієнта більш ніж вдвічі у дослідних тварин, що вірогідно відрізнялося від даних контролю.

Динаміка змін показників екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок за умов уведення екзогенного мелатоніну під час іммобілізаційного стресу на тлі впливу солей алюмінію і свинцю

За умов уведення мелатоніну під час стресу на тлі впливу солей алюмінію та свинцю показники екскреторної функції нирок зазнавали змін.

Незважаючи на уведення мелатоніну, діурез дослідних тварин вірогідно знижувався впродовж усього періоду спостереження. Дане явище можна пов'язати зі зменшенням швидкості клубочкової фільтрації у другій дослідній групі. Показники третьої групи спостереження характеризувалися вищими значеннями.

Розлади процесів ультрафільтрації призводили до порушень концентрації креатиніну в плазмі крові. Вірогідне зростання цього показника в обох групах дослідних тварин спостерігали як у вечірні, так і в ранкові години порівняно з показниками контролю. При цьому концентраційний індекс ендogenous креатиніну перевищував показники інтактних тварин у третій групі та був вірогідно нижчим у другій.

Уведення мелатоніну під час стресу на тлі дії солей важких металів не зменшувало проявів калійемії – даний показник переважав контрольний впродовж усього періоду спостереження. Зменшення екскреції іонів калію у групах дослідних тварин упродовж експерименту спричинило низьку концентрацію катіона в сечі, що вірогідно не змінювалася з уведенням мелатоніну.

Зростання екскреції та концентрації у сечі білка в обох групах дослідних тварин в усі досліджувані проміжки доби вірогідно відрізнялося від показників контролю та тварин, які отримували мелатонін під час стресу.

Іонорегулювальна функція нирок при уведенні дослідним тваринам мелатоніну під час іммобілізаційного стресу на тлі дії суміші солей алюмінію та свинцю зазнавала певних перебудов. Так, екскреція іонів натрію обох дослідних груп вірогідно вища, ніж у контролі у всі досліджувані проміжки доби. Як наслідок, зростала концентрація даного катіона в сечі впродовж періоду спостереження.

Зменшувалася концентрація катіона в плазмі крові у другій дослідній групі, особливо вранці. У тварин, яким вводили екзогенний мелатонін, даний показник нормалізувався. Уведення індолу тваринам під час стресу призводило до зростання фільтраційної фракції іонів натрію порівняно з даними інтактних тварин та, особливо, другою дослідною групою, де він був низьким. Відмічено підвищення інтенсивності абсолютної реабсорбції катіона у тварин третьої групи, яка перевищувала показники контролю, та другої групи дослідження. Встановлено також зростання кліренсу та концентраційного індексу іонів натрію в ранкові та вечірні години спостереження в обох дослідних групах. Натрій-калієвий коефіцієнт у другій дослідній групі вірогідно перевищував дані контролю, а також групи тварин, які отримували мелатонін.

У тварин, які отримували мелатонін під час іммобілізаційного стресу при попередньому уведенні суміші солей важких металів проксимальний транспорт іонів натрію зростав упродовж усього періоду дослідження, а дистальний транспорт катіона був вірогідно нижчим, ніж у контролі, особливо у вечірні години, відрізняючись також від показників тварин, які мелатоніну не отримували.

Порушення кислотовидільної функції нирок супроводжувалося такими змінами: зменшувалася екскреція активних іонів водню у групах тварин, які зазнавали дії іммобілізаційного стресу та солей важких металів впродовж усього періоду спостереження, що вірогідно відрізнялося від показників контролю. Показники тих тварин, які отримували мелатонін, перевищували дані інтактних тварин.

Показник рН сечі у тварин третьої дослідної групи нижчий, ніж у другій та дещо перевищує контроль, особливо у вечірній проміжок доби.

Реєстрували зміни добової динаміки екскреції кислот, що титруються. Впродовж усього періоду спостереження у другій та третій дослідних групах цей показник вірогідно перевищував дані контролю, набуваючи максимального значення ввечері.

Привертало увагу зростання екскреції аміаку як у вечірній, так і в ранковий час доби щодо даних контрольних груп у тих тварин, які не отримували мелатонін, протилежне явище спостерігали в третій групі спостереження, де екскреція значно нижча. При уведенні мелатоніну під час іммобілізаційного стресу знижувався амонійний коефіцієнт у дослідних групах тварин, що вірогідно відрізнялося від показників інтактних тварин та другої групи спостереження.

Ефекти екзогенного мелатоніну, уведеного через 1 год після іммобілізаційного стресу, на показники екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок на тлі впливу солей алюмінію і свинцю

Уведення мелатоніну через 1 год після іммобілізаційного стресу на фоні інтоксикації солями важких металів спричинило меншу вираженість порушень екскреторної функції нирок, ніж у попередній дослідній групі. Зокрема, діурез у тварин, які отримували мелатонін, вірогідно не відрізнявся від даних контролю.

Відповідно реєстрували вірогідне зростання швидкості клубочкової фільтрації впродовж періоду спостереження у тварин третьої дослідної порівняно з даними тварин другої групи спостереження.

Нами відмічено порушення концентрації креатиніну в плазмі крові. Вірогідне зростання її у дослідних групах тварин реєстрували впродовж усього періоду спостереження щодо величин контролю, але у тварин, яким вводили мелатонін після стресу, даний показник був нижчим. Концентраційний індекс ендogenous креатиніну вірогідно перевищував показники інтактних

тварин в усі досліджувані проміжки доби у тварин третьої дослідної групи та був нижчим у другій групі спостереження.

Уведення мелатоніну через 1 год після стресу на тлі дії солей важких металів запобігало розвиткові калійемії – показник у третій групі вірогідно не відрізнявся від показників контрольних груп. Екскреція іонів калію у тварин, яким вводили зазначений індол, значно вища, ніж у тих, хто його не отримував. Відповідно, у другій групі дослідних тварин ми спостерігали вірогідне зниження концентрації вказаного катіона в сечі в той час, як у тварин третьої групи показник наближався до значень контролю.

Екскреція білка та, відповідно, концентрація його в сечі у щурів, яким вводили мелатонін через 1 год після стресу впродовж періоду спостереження перевищувала дані інтактних тварин, проте була значно меншою, ніж у другій дослідній групі.

Уведення дослідним тваринам мелатоніну через 1 год після іммобілізаційного стресу на тлі дії суміші солей алюмінію та свинцю призводило до зменшення концентрації іонів натрію в сечі порівняно з другою дослідною групою. Високий натрійурез, спричинений зростанням екскреції катіона у тварин, які не отримували мелатоніну, вірогідно відрізнявся від даних контролю протягом усього періоду спостереження.

Після введення мелатоніну фільтраційна фракція іонів натрію зростала, вірогідно відрізняючись від показників другої дослідної групи, що призводило до підвищення абсолютної реабсорбції катіона. Кліренс та концентраційний індекс іонів натрію у групах дослідних тварин, які отримували мелатонін, перевищував показники контролю та був вірогідно меншим, ніж у тварин, які зазнавали дії стресу та солей алюмінію і свинцю.

У тварин, яким вводили мелатонін через 1 год після іммобілізаційного стресу на тлі дії суміші солей алюмінію та свинцю, спостерігали зростання проксимального транспорту іонів натрію, проте дистальний мало відрізнявся від показників другої дослідної групи.

Розлади кислотовидільної функції нирок характеризувалися вірогідним зниженням екскреції іонів водню у групах тварин, які зазнавали дії патогенних чинників упродовж усього періоду спостереження. У тварин, які отримували мелатонін, цей показник перевищував дані контролю. Порівняно з попередніми даними, показник рН сечі у третій дослідній групі не істотно перевищував показники контрольних груп, особливо у вечірній проміжок доби.

При уведенні мелатоніну через 1 год після іммобілізаційного стресу показник екскреції кислот, що титруються, залишався високим, вірогідно перевищуючи дані інтактних тварин як о 8.00 год, так і о 20.00 год. Дія мелатоніну призводила до зниження екскреції аміаку у вечірній і в ранковий час щодо даних другої дослідної групи, а також до зниження амонійного коефіцієнта.

Гістологічна та гістохімічна структура нирок тварин, які зазнали дії іммобілізаційного стресу та солей алюмінію і свинцю та корекція порушень мелатоніном

У ранковий період спостереження у нирках тварин, яким впродовж 14 днів вводили суміш солей металів, а також піддавали дії 1-годинного іммобілізаційного стресу відмічали набряк строми, повнокров'я судин кіркової речовини, зернисту та гідропічну дистрофію епітелію звивистих каналців, що охоплювала $75,2 \pm 1,3\%$ клітин, а також вогнищевий некроз у клітинах епітелію ($8,0 \pm 0,9\%$ клітин), деформацію окремих каналців.

За мікроденситометричними даними, активність КФ складала $0,439 \pm 0,0132$, в контролі – $0,594 \pm 0,0177$ од. опт. щільності; $p < 0,001$; ЛФ – $0,438 \pm 0,0184$, в контролі – $0,808 \pm 0,0137$ од. опт. щільності; $p < 0,001$; СДГ – $0,409 \pm 0,0131$, в контролі – $0,785 \pm 0,0152$ од. опт. щільності; $p < 0,001$.

У вечірній проміжок доби у нирках дослідних тварин спостерігали дещо менші порівняно з ранковою групою ($p < 0,001$) прояви ураження каналців – зернисту дистрофію епітелію, що охоплювала $65,3 \pm 1,01\%$ клітин, а також зменшення активності ферментів: КФ – $0,456 \pm 0,0125$, в контролі – $0,609 \pm 0,0169$ од. опт. щільності ($p < 0,001$); ЛФ – $0,492 \pm 0,0151$, в контролі – $0,816 \pm 0,0147$ од. опт. щільності ($p < 0,001$); СДГ – $0,465 \pm 0,0112$, в контролі – $0,794 \pm 0,0150$ од. опт. щільності ($p < 0,001$).

У нирках тварин, які впродовж 14 діб зазнавали інтоксикації солями важких металів, а також яким вводили екзогенний мелатонін за 1 год до іммобілізаційного стресу у ранковий період відмічали менші прояви порушень строми, зернисту дистрофію епітелію каналців, що охоплювала $54,3 \pm 1,4\%$ клітин, часткове просвітлення цитоплазми.

Активність КФ становила $0,467 \pm 0,0101$, в контролі – $0,594 \pm 0,0173$ од. опт. щільності; $p < 0,001$; ЛФ – $0,552 \pm 0,0145$, в контролі – $0,808 \pm 0,0137$ од. опт. щільності; $p < 0,001$; СДГ – $0,512 \pm 0,0162$, в контролі – $0,785 \pm 0,0154$ од. опт. щільності; $p < 0,001$.

У вечірній проміжок доби у нирках дослідної групи спостерігали зменшення проявів ураження каналців порівняно з ранковими групами ($p < 0,001$), зернисту дистрофію епітелію, що охоплювала $39,05 \pm 1,3\%$ клітин, а також зниження активності ферментів: КФ – $0,471 \pm 0,015$, в контролі – $0,609 \pm 0,016$ од. опт. щільності ($p < 0,001$); ЛФ – $0,570 \pm 0,012$, в контролі – $0,816 \pm 0,014$ од. опт. щільності ($p < 0,001$); СДГ – $0,534 \pm 0,014$, в контролі – $0,794 \pm 0,015$ од. опт. щільності ($p < 0,001$).

Отже, дані гістологічної структури кіркової речовини нирок дослідних тварин та гістохімічна картина активності ферментів енергетичного обміну (КФ, ЛФ, СДГ) можуть слугувати підтвердженням отриманих раніше показникам функціональної активності нирок.

Основні показники іонорегулювальної функції нирок тварин, яким вводили екзогенний мелатонін за 1 год до дії стресу, під час його впливу та через 1 год після стресування на тлі інтоксикації солями алюмінію і свинцю, наведені у таблиці.

Таблиця

**Вплив екзогенного мелатоніну в дозі 0,3 мг/кг, уведеного тваринам, які зазнали дії
імобілізаційного стресу на тлі інтоксикації солями алюмінію та свинцю на іонорегульовальну
функцію нирок ($x \pm Sx$)**

Показник	Інтактні тварини	Уведення мелатоніну за 1 годину до дії стресу	Уведення мелатоніну під час стресу	Уведення мелатоніну через 1 годину після дії стресу
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,775 ± 0,0335	0,942 ± 0,0300 p<0,01	1,858 ± 0,0757 p<0,05	1,417 ± 0,0703 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2год	2,858 ± 0,1828	2,748 ± 0,1539 p<0,01	5,586 ± 0,1951 p<0,001	4,419 ± 0,2096 p<0,01
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл Ссг	0,674 ± 0,0395	0,731 ± 0,0423	0,633 ± 0,0370	0,694 ± 0,0399
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	132,5 ± 1,8257	127,5 ± 3,1623 p<0,01	127,4 ± 0,9129 p<0,01	127,917 ± 1,1932 p<0,05
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	57,068 ± 5,0052	49,00 ± 4,6190 p<0,01	68,982 ± 3,1379 p<0,01	62,477 ± 5,1552 p<0,01
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	57,044 ± 5,0043	48,977 ± 4,6178 p<0,01	68,933±3,1392 p<0,01	62,44 ± 5,1548 p<0,05
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,957 ± 0,0144	99,952 ± 0,0106	99,959±0,0039	99,955 ± 0,0083
Концентраційний індекс іонів натрію, од	0,006 ± 0,0003	0,007 ± 0,0001	0,015 ± 0,0007 p<0,001	0,011 ± 0,0006 p<0,001
Натрій/калієвий коефіцієнт, од	0,040 ± 0,0037	0,053 ± 0,0007 p<0,05	0,079 ± 0,0042 p<0,05	0,079 ± 0,0041 p<0,05
Кліренс іонів натрію, мл/2год	0,022 ± 0,0015	0,021 ± 0,0008	0,046 ± 0,017 p<0,01	0,035 ± 0,0016 p<0,05
Кліренс безнатрієвої води, мл/2год	3,661 ± 0,1586	3,399 ± 0,1357 p<0,05	3,118 ± 0,0650 p<0,05	3,089 ± 0,0624 p<0,01
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/2 год	6,359 ± 0,5814	5,507 ± 0,5317 p<0,05	8,874 ± 0,3747 p<0,01	7,497 ± 0,6102 p<0,05
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/2год	485,787±24,9682	370,393 ± 22,8651 p<0,001	397,679±9,909 p<0,001	395,329±9,9536 p<0,001

Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл Ссг	12,285 ± 0,1761	11,928 ± 0,3071 p<0,01	12,388±0,0879	13,269 ± 0,1322 p<0,05
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл Ссг	0,960 ± 0,0607	0,816 ± 0,0338 p<0,05	0,346 ± 0,0126 p<0,001	0,516 ± 0,0176 p<0,01

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

Найсуттєвішого покращання зазнавали показники екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок у тварин, яким вводили мелатонін за 1 год до іммобілізаційного стресу на тлі інтоксикації солями алюмінію та свинцю.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі розкрито особливості білядобових перебудов функцій нирок за умов поєднаної дії гострого іммобілізаційного стресу та солей алюмінію і свинцю, а також нефропротективний вплив екзогенного мелатоніну.

1. Моделювання одногодинного іммобілізаційного стресу призводить до порушення іонорегулювальної, екскреторної та кислотовидільної функцій нирок. У вечірній період відбувалося зменшення фільтраційної фракції іонів натрію, а також зниження абсолютної та відносної реабсорбції катіона, що забезпечувало його відносну сталість у плазмі крові дослідних тварин впродовж вказаного часового проміжку. Вранці спостерігали підвищення концентрації іонів натрію в сечі та плазмі, пригнічення його проксимального транспорту, зростання концентрації ендogenous креатиніну в плазмі крові, зміщення рН сечі в бік алкалозу, підвищення екскреції кислот, що титруються, а також посилення виділення аміаку.

2. Уведення дослідним тваринам суміші хлористих солей алюмінію (200 мг/кг маси тіла) та свинцю (50 мг/кг маси тіла) впродовж 14 днів призводило до вираженого пригнічення діяльності нирок. Реєстрували різке зниження швидкості клубочкової фільтрації у досліджувані проміжки доби; підвищення концентрації іонів натрію в сечі з одночасним зниженням його рівня у плазмі крові; посилення екскреції білка та значне підвищення його концентрації в сечі; зростання концентрації ендogenous креатиніну в плазмі крові; зниження абсолютної та відносної реабсорбції іонів натрію та зростання концентраційного індексу іонів натрію у вечірній проміжок доби; пригнічення проксимального та дистального транспорту іонів натрію.

3. При поєднанні дії стресу та солей важких металів показники ниркових функцій у 1,5 рази погіршувалися порівняно з ізольованою дією вказаних чинників та характеризувалися пригніченням процесів фільтрації та реабсорбції як у ранковий, так і у вечірній періоди спостереження.

4. Уведення екзогенного мелатоніну в дозі 0,3 мг/кг маси тіла тварин за 1 год до дії іммобілізаційного стресу на тлі інтоксикації солями алюмінію та свинцю зменшувало у 1,5-2 рази прояви порушення функціонування нирок на відміну від груп, де вказаний індол вводили під час та через 1 год після стресування тварин. Найбільш яскраві позитивні результати отримали у вечірній групі спостереження.

5. За умов уведення дослідним тваринам мелатоніну спостерігали меншу вираженість дистрофічних змін нирок порівняно з тваринами, які не отримували екзогенний мелатонін: повнокров'я в капілярах, а також зернисту дистрофію епітелію каналців, яка охоплювала $47,08 \pm 1,1\%$ клітин у ранковий період (у тварин, що не отримували мелатонін вона складала $75,2 \pm 1,3\%$), і $28,2 \pm 1,08\%$ клітин – у вечірній (у тварин, що не отримували мелатонін вона складала $65,3 \pm 1,01\%$).

6. Активність ферментів енергетичного обміну у тварин, які зазнавали впливу стресу та дії солей алюмінію і свинцю зменшувалася: КФ – на 27%, ЛФ – на 56%, СДГ – на 48% порівняно з контролем. При уведенні мелатоніну активність КФ складала 78%, ЛФ – 68%, СДГ – 65% протягом вечірнього спостереження.

7. Встановлені позитивні нефропротективні ефекти екзогенного мелатоніну за умов поєднаної дії стресу та солей важких металів у різні проміжки доби надають можливість конкретизувати патогенетичні механізми виникнення ниркової патології.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Грицюк М.І. Хроноритми іонорегулювальної функції нирок в умовах гіпофункції шишкоподібної залози // Клін. та експеримент. патол. – 2004. – Т.ІІІ, №2, Ч.2. – С. 293-295.

2. Захарчук О.І., Вепрюк Ю.М., Грицюк М.І. Вплив шишкоподібного тіла на біоритмологічний профіль показників неспецифічного імунітету при старінні організму // Клін. та експеримент. патол. – 2004. – Т.ІІІ, №1, Ч.1. – С. 33-37. (Дисертант самостійно провів статистичну обробку отриманих результатів дослідження).

3. Пішак В.П., Милованова М.І. Вплив мелатоніну на хроноритми транспорту іонів натрію у нирках // Бук. мед. вісник. – 2005. – Т.9, №3. – С.138-140 (Здобувачем самостійно проведено дослідження, одержано нові наукові факти, здійснено статистичну обробку даних).

4. Милованова М.І. Вплив солей алюмінію та свинцю на транспорт іонів натрію в нирках білих щурів // Вісник наук. досліджень. – 2006. – №3. – С. 52-54.

5. Грицюк М.І. Вплив мелатоніну на функціональний стан нирок за умов дії іммобілізаційного стресу на тлі інтоксикації солями алюмінію та свинцю // Бук. мед. вісн. – 2006. – Т. 10, №4. – С. 32-35.

6. Деклараційний патент на корисну модель UA (Україна) №6585, МКВ 7A61B10/00, A61K31/515. Спосіб моделювання гострої ниркової недостатності / Пішак В.П., Милованова М.І.,

Магальяс В.М., Висоцька В.Г., Захарчук О.І. (Україна). – №20041008224; Заявл. 11.10.2004; Опубл. 16.05.2005. – Бюл. №5 (Здобувачем самостійно здійснено опрацювання літературних джерел, підбір експериментальних методик, одержано нові наукові факти).

7. Пішак В.П., Булик Р.Є., Магальяс В.М., Висоцька В.Г., Милованова М.І., Гуралюк В.М. Морфологічні зміни в нирках при експериментальній патології в залежності від стану балансу натрію в організмі // Збірник тез Всеукр. наук.-практ. конф. “Проблеми діагностики, профілактики та лікування екзогенних та ендогенних інтоксикацій”. – м. Чернівці, 2004. – С. 108-109 (Здобувачем здійснено огляд літератури та підбірку методик).

8. Висоцька В.Г., Магальяс В.М., Черновська Н.В., Гуралюк В.М., Милованова М.І. Дія хлористих сполук важких металів на нирковий транспорт натрію та кислотовидільну функцію нирок // Збірка тез 59 науково-практичної конференції студентів та молодих вчених Національного медичного університету імені О.О.Богомольця з міжнародною участю “Актуальні проблеми сучасної медицини”. – Київ, 2005. – С.28 (Здобувачем самостійно проведено статистичну обробку даних).

9. Висоцька В.Г., Магальяс В.М., Милованова М.І., Вепрюк Ю.М., Гуралюк В.М. Перебіг протеолізу, фібринолізу та перекисного окиснення ліпідів (ПОЛ) у кірковій речовині нирок білих щурів різного віку // Збірка тез наук. конф. молодих вчених “Актуальні проблеми старіння”. – Київ, 2005. – С.27-28 (Здобувачем здійснено статистичну обробку отриманих даних).

10. Пішак В.П., Милованова М.І., Черновська Н.В., Захарчук О.І. Вплив солей алюмінію і свинцю на іонорегулювальну функцію нирок // Матеріали VIII Міжнар. наук.-практ. конф. “Екологія. Людина. Суспільство.” – Київ, 2005. – С. 35. (Здобувачем самостійно проведено дослідження, здійснено статистичну обробку даних).

11. Милованова М.І., Захарчук О.І., Степанчук В.В., Магальяс В.М. Місячні хроноритми іонорегулювальної функції нирок на тлі зміненого фотоперіоду і впливу сулеми на організм // Матеріали Міжнар. наук.-практ. конф. молодих вчених “Вчені майбутнього”. – Одеса, 2005. – С. 55. (Здобувачем здійснено статистичну обробку даних).

12. Черновська Н.В., Шумко Н.М., Милованова М.І., Гуралюк В.М. Хроноритмологічні особливості екскреторної функції нирок при зниженій активності шишкоподібної залози // Фізіол. журн. / Матеріали XVII з'їзду фізіологів України. – Чернівці, 2006. – Т.52, №2. – С.131. (Здобувачем самостійно проведено огляд літератури та реферування використаних джерел).

13. Пішак В.П., Магальяс В.М., Милованова М.І., Дікал. М.В., Яковець К.І., Остапчук В.Г. Еномеланін – природній антиоксидант при інтоксикаціях солями важких металів // Фізіол. журн. / Матеріали XVII з'їзду фізіологів України. – Чернівці, 2006. – Т.52, №2. – С.193. (Здобувачем самостійно здійснено статистичну обробку даних).

14. Пішак В.П., Милованова М.І., Магальяс В.М., Булик Р.Є., Висоцька В.Г. Антиоксидантна дія екзогенного мелатоніну при інтоксикації солями важких металів (алюмінію та свинцю) // Фізіол. журн. / Матеріали XVII з'їзду фізіологів України. – Чернівці, 2006. – Т.52, №2. – С.194. (Здобувачем самостійно проведено дослідження, здійснено статистичну обробку даних).

15. Милованова М.І. Вплив солей алюмінію і свинцю на морфологічний стан нирок і печінки стресованих тварин // Клін. анатом. і оператив. хірургія / Матеріали Всеукр. наук конф. “Актуальні питання вікової анатомії і ембріотопографії”. – Чернівці, 2006. – Т.5, №2. – С.43-44.

АНОТАЦІЯ

Грицюк М.І. Вплив мелатоніну на іонорегулювальну функцію нирок в умовах стресу та дії солей алюмінію і свинцю (експериментальне дослідження) – Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України. – Тернопіль, 2007.

Дисертацію присвячено вивченню впливу екзогенного мелатоніну на іонорегулювальну функцію нирок у нормі та за умов іммобілізаційного стресу й дії солей алюмінію і свинцю.

Вперше встановлено, що поєднаний вплив іммобілізаційного стресу та солей важких металів призводить до порушення білядобової організації іонорегулювальної, кислотовидільної та екскреторної функцій нирок.

З'ясовано, що показники основних ниркових функцій зазнають більших змін о 8.00 год, ніж о 20.00 год.

Встановлено, що уведення екзогенного мелатоніну в дозі 0,3 мг/кг маси тіла за 1 год до іммобілізаційного стресу на тлі інтоксикації солями алюмінію і свинцю зменшує прояви порушень іонорегулювальної функції нирок, що дозволяє оптимізувати методи лікування розладів, спричинених дією стресу та солей важких металів, а також покращити методи профілактики ренальних дисфункцій.

Виявлені морфо-функціональні зміни нирок дослідних тварин проявлялися дистрофією епітелію звивистих каналців, явищами вогнищевого некрозу, а також зменшенням активності ферментів енергетичного обміну.

Ключові слова: мелатонін, стрес, алюміній, свинець, нирки.

АННОТАЦИЯ

Грицюк М.И. Влияние мелатонина на ионорегулирующую функцию почек в условиях стресса и действия солей алюминия и свинца. (экспериментальное исследование) – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04. – патологическая физиология. – Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я.Горбачевского МЗ Украины. – Тернополь, 2007.

Диссертация посвящается изучению влияния экзогенного мелатонина на ионорегулирующую функцию почек в норме, а также в условиях стресса и действия солей алюминия и свинца. Впервые установлено, что сочетанное действие иммобилизационного стресса и солей тяжелых металлов приводит к нарушению околосоточной организации экскреторной, ионорегулирующей и кислоторегулирующей функций почек.

Установлено, что показатели основных почечных функций изменяются в большей мере в 8.00, чем в 20.00 час.

Введение исследуемым животным смеси хлористых солей алюминия (200 мг/кг массы тела) и свинца (50 мг/кг массы тела) в течении 14 дней вело к выраженному угнетению почечной деятельности. Регистрировали резкое снижение скорости клубочковой фильтрации в исследуемый период, повышение концентрации ионов натрия в моче с одномоментным снижением его уровня в плазме крови, усиление экскреции белка и значительное повышение его концентрации в моче, повышение концентрации эндогенного креатинина в плазме крови, снижение показателей абсолютной и относительной реабсорбции ионов натрия и повышение концентрационного индекса ионов натрия в вечерний промежуток суток, угнетение проксимального и дистального транспорта ионов натрия.

При сочетанном действии стресса и солей тяжелых металлов показатели почечных функций в 1,5 раза ухудшались сравнительно с изолированным действием указанных факторов и характеризовались угнетением процессов фильтрации и реабсорбции, как в утренний, так и в вечерний периоды наблюдения.

Установлено, что введение экзогенного мелатонина в дозе 0,3 мг/кг массы тела за 1 час до иммобилизационного стресса на фоне интоксикации солями алюминия и свинца уменьшает проявления нарушений ионорегулирующей функции почек, что позволяет оптимизировать методы лечения отклонений, вызванных действием стресса и солей тяжелых металлов, а также улучшить методы профилактики ренальных дисфункций.

Выявленные морфо-функциональные изменения почек лабораторных животных, которые подвергались действию иммобилизационного стресса на фоне предварительного введения хлористых солей алюминия и свинца проявлялись дистрофией эпителия извитых канальцев, явлениями очагового некроза, а также уменьшением активности ферментов энергетического обмена: : кислой фосфатазы – на 27%, щелочной фосфатазы – на 56%, сукцинатдегидрогеназы – на 48% в сравнении с контрольной группой животных. При введении мелатонина активность кислой фосфатазы составляла 78%, щелочной фосфатазы – 68%, сукцинатдегидрогеназы – 65% в течении вечернего наблюдения.

Проведенными исследованиями установлено положительное нефропротекторное влияние экзогенного мелатонина в условиях комбинированного действия иммобилизационного стресса и

солей алюминия и свинца в утренний и вечерний промежуток суток, что позволяет конкретизировать патогенетические механизмы возникновения почечной патологии.

Ключевые слова: мелатонин, стресс, алюминий, свинец, почки.

SUMMARY

M.I. Grytsiuk. The influence of melatonin on ionregulating renal function in conditions of stress and action of aluminium and lead salts (experimental research) – Manuscript.

The thesis to obtain a scientific degree of Candidate of Medical Science on specialty 14.03.04 – pathological physiology. - I.Y. Gorbachevsky Ternopil State Medical University, the Ministry of Public Health of Ukraine, Ternopil, 2007.

The thesis deals with the research of the exogenous melatonin influence on ionregulating renal function in the norm and under conditions of immobilizing stress and action of aluminium and lead salts.

Combined influence of immobilizing stress and action of heavy metals salts has been found to cause disorders of circadian organization of excretory, ionregulating and acidregulating renal functions.

The parameters of excretory, ionregulating and acidregulating renal functions are said to be more considerably changed at 8.00 am than 20.00 pm.

Administration of exogenous melatonin in the dose of 0,3 mg/kg of the body weight 1 hour before the immobilizing stress in conditions of aluminium and lead salts intoxication has been established to prevent expressed changes of the ionregulating renal function parameters, which allows to optimize the methods of treatment of disorders, caused by action of stress and heavy metals salts, and improve the methods of renal dysfunctions prophylaxis.

Established morphological and functional changes of researched animals' kidneys resulted in dystrophy of epithelium of renal tubules, necrosis and reduction of energy metabolism enzymes activity as well.

Key words: melatonin, stress, aluminium, lead, kidneys.