

Подальші дослідження з цього питання дозволяють поглибити клінічні уявлення про терапію хворих залежно від індивідуального добового ритму згортання крові.

Література. 1. Арушанян Э.Б., Арушанян Л.Г. Модулярные свойства эпифизарного мелатонина // Проблемы эндокринологии. - 1991. - Т.37, №3. - С.65-68. 2. Бойчук Т.М. Десинхронизация циркадианной организации системы гемостаза за условия хронической интоксикации малыми дозами хлорида кадмия // Матер. науково-практичної конференції "Актуальні питання акушерства та гінекології". - Чернівці, 1997. - С.33. 3. Гланц С. Медико-биологическая статистика. - М.: Практика, 1999. - 459 с. 4. Грицюк О.И., Амосова К.М., Грицюк Л.О. Практична гемостазіологія. - К.: Здоров'я, 1994. - 256 с. 5. Заславская Р.М. Суточные ритмы свертывающей системы крови в норме и патологии и проблемы терапии. - М.: Квартет, 1994. - 452 с. 6. Ром-Бугославская Е.С., Щербакова В.С., Комарова И.В. Влияние мелатонина и мексамина на щитовидную железу у человека в условиях *in vitro* // Эксперим. и клин. фармакол. - 1997. - Т.60, № 4. - С. 46-49. 7. Хетагурова Л.Г. Исследование биологических ритмов системы гемостаза собак // Бюл. эксперим. биол. и мед. - 1991. - № 3. - С. 306-309. 8. Щербакова В.С., Ром-Бугославская Е.С. Особенности реакции щитовидной железы крысы на мелатонин у пинеалэктомированных крыс // Пробл. эндокринологии. - 1988. - Т. 34, №5. - С.75-78.

THE INFLUENCE OF MELATONIN ON THE THROMBOELASTOGRAPHIC INDICES OF THE BLOOD PLASMA IN HYPERTHYROID RATS

S.I. Anokhina, I.R. Tymophiichuk

Abstract. It has been established in experiments on nonline male albino rats that under conditions of melatonin administration to hyperthyroid animals there occur structural hypocoagulating changes against a background of chronometric and hypercoagulating changes.

Key words: melatonin, hemostasis, hyperthyroidism

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 8.04.2003 року

УДК 61-092:612.017.2

Р.Є. Булик, В.П. Пішак, Т.М. Бойчук

ЗМІНИ ХРОНОРИТМІВ ФУНКЦІЙ НИРОК ЗА УМОВИ БЛОКАДИ СИНТЕЗУ ПРОСТАГЛАНДИНІВ ЗА РІЗНОЇ ТРИВАЛОСТІ ФОТОПЕРІОДУ

Кафедра медичної біології та генетики (зав. - проф. В.П. Пішак)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. У роботі досліджені циркадианні перебудови екскреторної, іонорегульовальної та кислотовидільної функцій нирок у щурів за умови блокади синтезу ниркових простагландинів (ПГ) за різної тривалості фотоперіоду. Встановлено, що ниркові ПГ є важливим автокоїдним фактором регуляції хроноритмів основних ниркових функцій, а індометацинова блокада синтезу ниркових ПГ за різної тривалості фотоперіоду призводить до десинхронізації ниркових функцій, викликає суттєві перебудови архітектоніки ритмів їх параметрів.

Ключові слова: хроноритм, нирки, простагландини.

Вступ. Фундаментальною властивістю будь-якої біологічної системи, у т.ч. і нирок, є біологічна ритмічність [6,10,13]. До ендogenous регуляторів циркадианних ритмів належить шишкоподібне тіло (ШТ) [3,11,14]. Синтезуючи низку гормонів, і зокрема мелатонін, цей орган координує взаємовідносини між екстра- та інтратрансцелюлярними чинниками регуляції діяльності нирок [6]. Водночас літературні дані щодо механізмів біоритмологічної регуляції ниркових функцій мають фрагментарний характер. Особливе значення в регуляції екскреторної, іонорегульовальної та кислотовидільної функцій нирок, як фактор, що опосередковує ефекти гормонів та інших біологічно активних речовин, мають місцеві автокоїди – простагландини [5,7,9,12]. У літературі практично немає відомостей стосовно впливу ниркових ПГ на структуру хроноритмів функцій нирок. Відсутні також дані щодо взаємодії

гормонів ШТ та ниркових ПГ. Тому подібні дослідження є перспективними для удосконалення ранньої діагностики і профілактики ниркових захворювань.

Мета дослідження. З'ясувати особливості хроноритмологічних перебудов ексекреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок у тварин, яким проводили індометацинову блокаду синтезу ниркових ПГ на тлі різної тривалості фотоперіоду.

Матеріал і методи. Експерименти проводили на 168 статевозрілих самцях білих щурів, масою 0,15-0,18 кг. Тварин утримували в умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря на стандартному харчовому раціоні. Тварини склали контрольну та три дослідні групи. Контрольну групу тварин (n=42) утримували за умов звичайного світлового режиму (12 С : 12 Т). Першу групу дослідних тварин (n=42) утримували за умов нормальної функції ПТТ (12 С : 12 Т), другій групі (n=42) моделювали гіперфункцію ШТ шляхом утримання їх за умов постійної темряви (00 С : 24 Т), третій групі щурів (n=42) моделювали гіпофункцію ПТТ шляхом утримання тварин за умов постійного освітлення (24 С : 00 Т) інтенсивністю 500 лк. За вказаних умов експерименту дослідні щури перебували 7 діб, а починаючи з 5-ї доби їм внутрішньощипково вводили розчин індометацину в дозі 5,0 мг/кг впродовж 3 діб. На 8-му добу експерименту з 4-годинним інтервалом кожній групі тварин за 2 год до евтаназії проводили внутрішньощипкове водне навантаження підігрітою до кімнатної температури питною водою в об'ємі 5% від маси тіла тварин. Сечу збирали впродовж 2 год. У плазмі крові визначали концентрації креатиніну, натрію та калію, у сечі – креатиніну, натрію, калію та білка. Концентрації електролітів визначали методом фотометрії полум'я, білка – сульфосаліциловим методом (А.И.Михеева, И.А.Богодарова, 1969). Концентрацію креатиніну в сечі визначали за методом Фоліна (Е.Б.Берхин, Ю.И.Иванов, 1972), у плазмі крові – за Пошпером у модифікації А.К.Мерзона (1970) з пікріновою кислотою. Показники діяльності нирок розраховували за формулами [4, 8].

Результати обробляли статистично методом косинор-аналізу, а також параметричними методами варіаційної статистики.

Діагностика десинхронозу ґрунтувалася на основі аналізу змін характеристик мезору (середньодобового рівня), амплітуди, акрофази та форми кривої циркадіанного ритму [1]. Отримані індивідуальні хронограми для кожної тварини групували за принципом ідентичності максимальної акрофази й розраховували методом косинор-аналізу пересічні для кожної групи хронограм мезор, амплітуду і фазову структуру (за інтервалом часу між акро- та батифазою) [2].

Результати дослідження та їх обговорення. За нашими даними, в інтактних тварин функції нирок підпорядковані чіткій циркадіанній організації. Навколдобові ритми показників функцій нирок є свідченням взаємоузгодженої впорядкованості ренальних процесів.

Блокада синтезу ниркових ПГ порушує циркадіанну організацію більшості показників ниркових функцій. На тлі гіпофункції епіфіза індометацинова блокада синтезу ниркових ПГ призводила до більших змін ексекреторної функції нирок, ніж за гіперфункції. Варіації добових ритмів параметрів вказаної функції нирок мали різну спрямованість і характеризувалися переважним порушенням процесів реабсорбції води, зміною швидкості її фільтрації, високою каліємією та калійурезом, протейнурією.

Індометацинова блокада синтезу ниркових ПГ при гіперфункції ШТ сприяла підвищенню середньодобового рівня сечовиділення порівняно з тваринами, яким вводили індометацин на тлі нормальної та гіпофункції ШТ, проте він залишався зниженим відносно інтактних тварин (рис.). Амплітуда ритму майже в 5 разів перевищувала відповідний показник у групі тварин, які знаходилися за умов звичайного світлового режиму (табл.). Це дозволяє дійти висновку, що гормони ШТ модулюють амплітуду хроноритмів сечовиділення в щурів.

Причиною зниження мезору діурезу було гальмування швидкості клубочкової фільтрації. При введенні індометацину швидкість ультрафільтрації у тварин за умов нормальної функції епіфіза знижувалася на 42 %, гіперфункції – на 46 %, гіпофункції – на 52 %. Гіпофільтрації супроводжувалися зростанням гіперазотемії, високі показники якої реєстрували впродовж усього періоду спостережень. Водночас виявляли зміщення акрофаз та порушення архітектоніки ритмів відносно контрольних хронограм.

Блокада синтезу ниркових ПГ призводить до різкого підвищення рівнів ексекреції білка. Мезор ексекреції білка у тварин з нормальною функцією пінеальної залози вдвічі, з гіперфункцією – у 2,5 раза, а з гіпофункцією майже втричі перевищував показники інтактних тварин (табл.).

Більш виражені зміни ниркового транспорту іонів натрію спостерігали у тварин, яким гальмували синтез ниркових ПГ на тлі постійної темряви. Тенденція щодо збільшення натрійурезу супроводжувалася падінням фільтраційного заряду

Таблиця

Вплив індометацинової блокади синтезу ниркових ІП на тлі зміненої функціональної активності ШТ на мезор і амплітуду ритмів ескреторної, іонорегулювальної та кислотовідільної функцій нирок у білих щурів ($\bar{x} \pm \text{S.E.}$)

Показники	Інтактні тварини (n=42)		Індометацинова блокада синтезу ниркових ІП на тлі нормальної функції ШТ (n=42)		Індометацинова блокада синтезу ниркових ІП на тлі гіперфункції ШТ (n=42)		гіпофункції ШТ (n=42)	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
	Діурез, мл/2 год	3,71 ± 0,27	17,9 ± 2,5	2,94 ± 0,04 p<0,05	4,1 ± 0,7 p<0,001	3,33 ± 0,24	17,1 ± 4,8	2,84 ± 0,12 p<0,05
Клубочкова фільтрація, мкл/хв	473,29 ± 53,38	28,0 ± 3,5	275,88 ± 29,15 p<0,01	25,9 ± 6,8	254,75 ± 18,33 p<0,01	20,2 ± 5,3	224,83 ± 22,03 p<0,001	25,5 ± 6,0
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,05 ± 0,002	13,9 ± 2,8	0,10 ± 0,01 p<0,001	27,9 ± 8,2	0,13 ± 0,01 p<0,001	17,9 ± 3,4	0,14 ± 0,02 p<0,001	32,9 ± 6,6 p<0,05
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,42 ± 0,06	35,9 ± 11,1	2,10 ± 0,21 p<0,001	24,6 ± 3,2	5,69 ± 0,49 p<0,001	21,6 ± 5,4	4,81 ± 0,65 p<0,001	36,1 ± 9,9
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	59,98 ± 7,49	29,4 ± 4,1	35,53 ± 3,59 p<0,001	25,7 ± 6,7	33,17 ± 2,41 p<0,001	20,6 ± 4,23	28,71 ± 2,78 p<0,001	25,7 ± 6,5
Реабсорбційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	59,15 ± 8,49	33,6 ± 4,7	35,48 ± 3,56 p<0,001	25,7 ± 6,5	33,06 ± 2,40 p<0,001	20,6 ± 4,23	28,63 ± 2,78 p<0,001	25,7 ± 6,5
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,96 ± 0,02	0,02 ± 0,001	99,86 ± 0,01 p<0,001	0,03 ± 0,007	99,64 ± 0,03 p<0,001	0,11 ± 0,03 p<0,05	99,68 ± 0,04 p<0,001	0,12 ± 0,02 p<0,01
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	11,75 ± 0,21	4,6 ± 1,0	11,68 ± 0,15	3,3 ± 0,7	11,53 ± 0,10	2,3 ± 0,5	11,34 ± 0,15	3,3 ± 0,7
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,88 ± 0,06	17,7 ± 3,6	1,20 ± 0,12 p<0,05	23,4 ± 6,2	1,43 ± 0,10 p<0,001	17,9 ± 3,6	1,39 ± 0,10 p<0,001	19,2 ± 5,6
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	6,19 ± 1,01	46,8 ± 4,9	6,80 ± 1,39	49,8 ± 14,6	9,48 ± 1,01 p<0,05	27,7 ± 7,9	5,03 ± 0,56	26,9 ± 9,5
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	14,42 ± 2,08	36,2 ± 5,3	24,69 ± 3,60 p<0,05	35,3 ± 8,7	36,15 ± 4,11 p<0,001	29,3 ± 7,9 p<0,05	8,19 ± 0,95 p<0,05	30,6 ± 7,5

Примітка. p – вірогідність різниць між показниками тварин, які перебували за умов індометацинової блокади синтезу ниркових ІП на тлі нормальної функції ШТ та інтактних тварин; p₁ – вірогідність різниць між показниками тварин, які перебували за умов індометацинової блокади синтезу ниркових ІП на тлі гіперфункції ШТ та інтактних тварин; p₂ – коефіцієнт вірогідності зміни між показниками у тварин, які перебували за умов індометацинової блокади синтезу ниркових ІП на тлі гіпофункції ШТ та інтактних тварин; n – кількість експериментальних тварин.

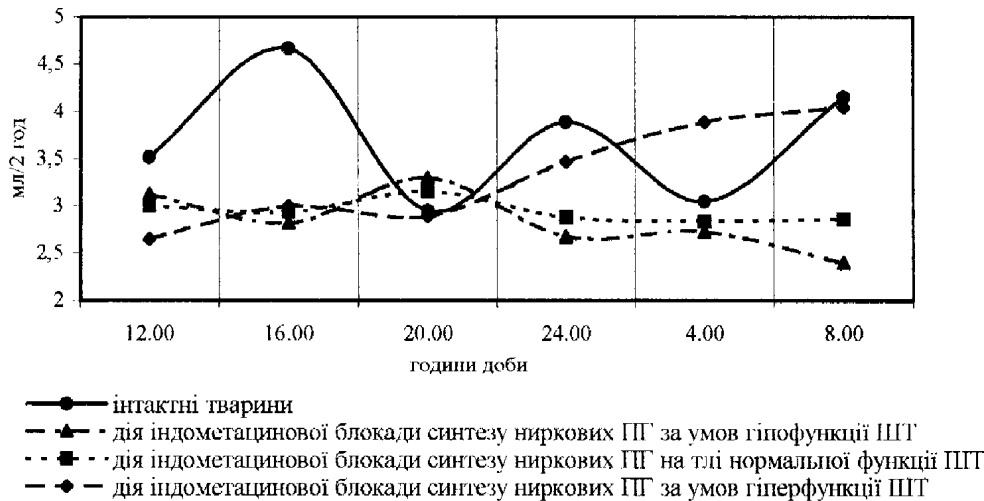


Рис. 1. Хроноритми діурезу в шурів за умов індометацинової блокади синтезу ниркових ПГ на тлі зміненої функціональної активності ШТ

іонів натрію, зниженням середньодобового рівня ритму його відносної реабсорбції, пригніченням процесів проксимального й активацією дистального транспорту іонів натрію (табл.).

Водночас на хроноритмах параметрів кислотовидільної функції нирок ефекти індометацинової блокади синтезу ниркових ПГ на тлі гіпо- і гіперфункції ШТ віддзеркалилися по-різному. Зокрема, якщо змін зазнавали добові ритми рН сечі й екскреції іонів водню на тлі гіперфункції епіфіза, то зниження мезорів ритмів екскреції титрованих кислот та аміаку більше проявлялось у тварин з пригніченим синтезом ниркових ПГ на тлі гіпофункції цієї залози (табл.) з акрофазами в денні години, що призвело до закиснення сечі в цей період доби.

Результати спостережень свідчать про складний механізм контролю регуляції водно-сольової та кислотно-лужної рівноваги і переконують у визначній інтегруючій ролі епіфіза, а також не менш важливій ролі місцевих автокоідів – ниркових ПГ, у цих процесах. Наведені факти потрібно враховувати при призначенні традиційних нестероїдних протизапальних препаратів особам із нирковою патологією. Особливо це стосується людей літнього та старечого віку, оскільки в цей віковий період відбувається інволюція епіфіза, його склерозування та гальмуються процеси секреції гормонів органа.

Висновки.

1. Ниркові ПГ є важливим автокоїдним фактором регуляції хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функції нирок.

2. За умов індометацинової блокади синтезу ниркових ПГ на тлі гіпофункції епіфіза виявлено більш виражені патологічні зрушення функцій нирок, ніж при фізіологічній та гіперфункції цієї залози.

3. Зниження амплітуд хроноритмів є важливою діагностичною ознакою напруження адаптивних можливостей на межі переходу адаптації в дезадаптацію.

Аналіз змін хроноритмів та явища десинхронозу вимагає визначення подальших підходів до діагностики, профілактики та удосконалення часових схем терапевтичних заходів при нирковій патології.

Література. 1. Емельянов И.П. Структура биологических ритмов в процессе адаптации. - Новосибирск: Наука, 1986. - 182 с. 2. Карп В.П. Требования к математическому анализу данных хронобиологических исследований // Матер. Всесоюз. конф. "Проблемы хронобиологии, хронопатологии, хронофармакологии и хрономедицины". - Т.1. - Уфа, 1985. - С. 35-36. 3. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. - М.: Триада-Х, 2000. - 488 с. 4. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки. - Л.: Медицина, 1982. - 207 с. 5. Партова Г. Молекулярные механизмы действия простагландина E2 в регуляции осмотической проницаемости / Биологические мембраны. - 1999. - Т.16, №2. - С. 230-241. 6. Пішак В.П. Шипкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. - Чернівці: Медакадемія, 2003. - 152 с. 7. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. - СПб.: Лань, 1997. - 304 с. 8. Шюк О. Функциональное исследование почек. - Прага: Авиценум, 1981. - 344 с. 9. Agnoli G.C., Borgatti R., Cacciari M., Lenzi P., Marinelli M., Stipo L. Renal prostanooids: Physiological relevance in healthy salt-depleted women // Clin. Physiol. - 1999. - P.22-31. 10. Aoki H., Ozeki Y., Yamada N. Hypersensitivity of melatonin suppression in response to light in patients with delayed sleep phase syndrome // Chronobiol. Int. - 2001. - №2. - P.263-271. 11. Forsling M.L., Wheeler M.J., Williams A.J. The effect of melatonin administration on pituitary hormone secretion in man // Clin. Endocrinol. - 1999. - №5. - P.637-642. 12. Gonzalez J.D., Linas M.T., Nava E. et al. Role of nitric oxide and prostaglandins in the

long-term control of renal function // Hypertension.-1998.-№1.-P.133-138. 13. *Lissoni P., Rovelli F., Brivio F. et al.* Circadian secretions of IL-2, IL-12, IL-6 and IL-10 in relation to the light:dark rhythm of the pineal hormone melatonin in healthy humans // Nat. Immun.-1998.- №1.-P.1-5. 14. *Masson P.M., Bianchi L., Pevet P.* Circadian photic regulation of melatonin receptor density in rat suprachiasmatic nuclei // J. Neurosci. Res.-1996.-№5.-P.632-637.

CHANGES OF THE RENAL FUNCTIONS CHRONORHYTHMS UNDER CONDITIONS OF BLOCKING THE SYNTHESIS OF PROSTAGLANDINS DURING A VARYING LENGTH OF PHOTOPERIOD

R. Ye. Bulyk, V.P.Pishak, T.M. Boichuk

Abstract. The paper investigates circadian rearrangements of the secretory, ion-regulating and excreting renal functions in rats under conditions of blocking the synthesis of renal prostaglandins (PG) with a varying photoperiodic duration. It has been established that renal PG is a major autocoid factor of regulating chronorhythms of the basic renal functions and indometacin synthase blockade of renal PG with varying photoperiodic duration results in desynchronization of renal functions, causes sufficient rearrangements of rhythms architectonics of their parameters.

Key words: chronorhythm, kidney, prostaglandins.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 28.03.2003 року
