

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

**БУЛИК РОМАН ЄВГЕНОВИЧ**

**УДК 616-003.725:612.46.017.2\_**

**РОЛЬ ПРОСТАГЛАНДИНІВ**  
**У РЕГУЛЯЦІЇ ХРОНОРИТМІВ ФУНКЦІЙ НИРОК**

14.03.03 – нормальна фізіологія

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

**Вінниця – 2004**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана в Буковинській державній медичній академії МОЗ України.

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

**Бойчук Тарас Миколайович**

Буковинська державна медична академія МОЗ України,  
кафедра медичної біології, генетики та гістології,

професор

**ОФІЦІЙНІ ОПОНЕНТИ:** доктор медичних наук, професор

**Ходоровський Георгій Іванович**

Буковинська державна медична академія МОЗ України,  
завідувач кафедри нормальної фізіології,

професор

доктор медичних наук, професор

**Гоженко Анатолій Іванович**

Одеський державний медичний університет,  
завідувач кафедри загальної та клінічної патологічної фізіології  
МОЗ України, професор

**ПРОВІДНА УСТАНОВА:** Інститут фізіології ім. О.О.Богомольця НАН України

**Захист відбудеться 18.02. 2004 р. о 12 годині**

**на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 05.600.02 Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. М.І.Пирогова, 56).**

**З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Вінницького національного медичного університету ім. М.І.Пирогова МОЗ України (21018, м. Вінниця, вул. М.І.Пирогова, 56).**

**Автореферат розісланий 15.01. 2004 р.**

**Вчений секретар**

**спеціалізованої вченої ради**

**к.мед.н., доцент**

\_\_\_\_\_ **Власенко О.В.**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** На даний час з'ясування хроноритмологічних аспектів нейрогуморальних та автокринних механізмів регуляції гомеостазу залишаються одними з найбільш актуальних питань у сучасній фізіології (Комаров Ф.И., Рапопорт С.И., 2000; Наточин Ю.В., 2002; Guido M.E. et al., 2002). Результати таких досліджень цінні не тільки як науковий доробок, але і як новий напрямок в оптимізації заходів щодо лікування та профілактики багатьох нозологій, а також для глибшого розуміння механізмів адаптації біосистеми до умов навколишнього середовища.

Ю.О.Романов (2000) зазначає, що принцип хроноорганізації живих систем є одним з основних загальних принципів біологічної організації, провідним елементом якої є циркадіанний ритм. Е.Б.Арушанян та співавт. (2000) вважають, що вивчення морфофункціональної організації провідного пейсмейкера циркадіанного періодизму – супрахіазматичних ядер гіпоталамуса і їх ендокринного посередника шишкоподібного тіла призведе до кращого розуміння природи хронопатологічних явищ, причин нестаціонарності ефектів медикаментозного лікування і шляхів його корекції.

Нирки, займаючи вагоме місце в забезпеченні динамічної рівноваги внутрішнього середовища організму, як і будь-яка інша біологічна система, характеризуються часовою організацією функцій (Пішак В.П., 1985; Бойчук Т.М., 1999; Fujii T.R. et al., 1999; Пішак В.П., 2000, 2003). Координовані взаємовідносини між екстра- та інтратренальними чинниками регуляції діяльності нирок зумовлюють підвищену зацікавленість науковців до вивчення особливостей їх хроноритмологічної організації (Voogel A.J. et al. 2001; Бойчук Т.М., 2002).

С.І.Рябов (1997), Т.Д.Никула (2000) наголошують, що знання ритміки функцій нирок у хворих на гломерулонефрит з різними морфологічними формами і клінічними проявами дозволяють зрозуміти механізм розвитку патологічних процесів і мають актуальне значення для ефективного лікування захворювань нирок.

Дані літератури дають безсумнівні докази участі ключового епіфізарного гормону мелатоніну у формуванні циркадіанної періодичності різних органів, зокрема нирок (Арушанян Э.Б., Бейер Э.В., 2001; Zhou X.J. et al., 2001; Пішак В.П., 2003). Менш вивченими є питання механізмів біоритмологічної регуляції ниркових функцій. Особливе значення в регуляції екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок як фактор, що опосередковує ефекти гормонів та інших біологічно активних речовин, мають простагландини (ПГ). Вони регулюють нирковий кровотік і гломерулярну фільтрацію, реабсорбцію води та іонів натрію, вивільнення реніну клітинами юкстагломерулярного апарату, відіграють вагому роль у

забезпеченні узгодженої діяльності клубочкового і канальцевого відділів нефрону (Парнова Р.Г., 1999; Jensen B.L. et al., 2001; Perazella M.A. et al., 2001).

Враховуючи такі важливі аспекти впливу ПГ на нирки можна припустити, що вони причетні також до хроноритмологічної регуляції ренальних функцій. Відомості стосовно впливу ПГ на структуру хроноритмів функцій нирок дуже обмежені. Відсутні також дані щодо взаємодії гормонів шишкоподібного тіла (ШТ) та ниркових ПГ. Отже, дослідження ролі ПГ у регуляції хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок, а також встановлення взаємозв'язку між функціональним станом ШТ та синтезом ПГ є важливими не лише в теоретичному, а й у практичному аспектах.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація є фрагментом планової науково-дослідної роботи кафедри медичної біології, генетики та гістології Буковинської державної медичної академії (м.Чернівці) “Хроноритмологічні аспекти нейрогуморальної регуляції функцій нирок” (№ державної реєстрації 0199U001758). Автор є співвиконавцем зазначеної теми, виконавцем фрагмента “Роль простагландинів у регуляції хроноритмів функцій нирок”.

**Мета і задачі дослідження.** Встановити взаємозв'язок між функціональним станом шишкоподібного тіла та синтезом простагландинів, а також з'ясувати їх роль у регуляції хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок.

Для досягнення вказаної мети були поставлені такі задачі:

1. З'ясувати хроноритмологічну організацію екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок в інтактних щурів.
2. Вивчити особливості хроноритмологічних перебудов основних ниркових функцій у тварин із пригніченою активністю шишкоподібного тіла та за умов моделювання гіперфункції цього органа.
3. Встановити циркадіанні зміни ниркових функцій за умов блокади синтезу простагландинів.
4. Вивчити особливості хроноритмологічних перебудов функцій нирок за умов індометацинової блокади синтезу простагландинів на тлі різної функціональної активності шишкоподібного тіла.

*Об'єкт дослідження:* хроноритмологічні основи простагландинової регуляції екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок у нормі та при гіпер- і гіпофункції шишкоподібного тіла.

*Предмет дослідження:* циркадіанні аспекти функціонального стану нирок за умов індометацинової блокади синтезу простагландинів на тлі різної функціональної активності

шишкоподібного тіла.

*Методи дослідження:* хронобіологічні – дослідження показників функцій нирок у визначені періоди доби, біохімічні – визначення показників у біологічних рідинах, фізіологічні – з'ясування функціонального стану нирок, статистичні – обробка отриманих результатів.

**Наукова новизна отриманих результатів.** За допомогою хроноритмологічного методу вперше досліджено циркадіанну організацію екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок за умов індометацинової блокади синтезу ПГ на тлі різної функціональної активності ШТ.

Вперше з'ясовано роль ПГ у регуляції хроноритмів основних функцій нирок. Встановлено, що ПГ є важливим автокоїдним фактором регуляції хроноритмів досліджуваних ренальних функцій. Введення індометацину в дозі 5,0 мг/кг маси тіла блокує синтез ПГ, викликає інверсію хроноритмів екскреції іонів натрію з високим середньодобовим рівнем, підвищує дистальний транспорт катіона, гальмує мезор діурезу, швидкості клубочкової фільтрації та екскреції іонів калію, спричиняє азотемію, протеїнурію, порушує виділення кислот, що титруються, та аміаку впродовж доби.

Вперше показано, що ефекти індометацинової блокади синтезу ПГ залежать від функціональної активності ШТ. Введення індометацину в дозі 5,0 мг/кг маси тіла за умов гіпофункції ШТ призводить до виражених змін інтегральних характеристик хроноритмів досліджуваних показників функціонального стану нирок порівняно з блокадою синтезу ПГ на тлі гіперфункції органа.

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати проведених експериментальних досліджень розширюють уяву про хроноритмологічну організацію ренальних функцій і зокрема участь у ній місцевих автокоїдів – ПГ. З'ясування особливостей хроноритмологічних перебудов основних ниркових функцій за умов блокади синтезу ПГ на тлі різної функціональної активності ШТ є важливим для пізнання механізмів виникнення та розвитку патологічних процесів, зокрема в осіб літнього і старечого віку, в яких відбувається інволюція шишкоподібного тіла та гальмування секреції його гормонів. Також це дасть можливість покращити діагностику ниркової патології на початкових етапах розвитку та удосконалити її лікування.

Встановлена вагома роль місцевих автокоїдів – ПГ у регуляції циркадіанних ритмів діяльності нирок, що повинно враховуватися при проведенні експериментальних досліджень.

Результати роботи впроваджені в науковий та навчальний процеси на кафедрах медичної біології, генетики та гістології, нормальної, патологічної фізіології, фармакології та фармації

Буковинської державної медичної академії, на кафедрі біохімії Чернівецького національного університету ім. Ю.Федьковича, використовуються в науково-дослідній роботі НДІ медико-екологічних проблем МОЗ України.

За результатами досліджень отримано два деклараційні патенти України на винаходи (№44531 А, №45718 А), посвідчення на раціоналізаторську пропозицію Буковинської державної медичної академії “Методика забору матеріалу для дослідження функцій нирок” (№6/2001), зареєстровано інформаційний лист та галузеве нововведення “Методика діагностики та прогнозування порушень функцій нирок” (№65/16/02).

**Особистий внесок здобувача.** Автором особисто здійснено розробку основних теоретичних і практичних положень роботи, аналіз та реферування літературних джерел. Здобувачем проведено дослідження хронобіологічного та функціонального стану нирок щурів, статистично опрацьовано отримані результати, проаналізовано механізми змін екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок у тварин з різною функціональною активністю ШТ та тварин, яким проводили індометацинову блокаду синтезу ПГ за умов різної довжини фотоперіоду, написано всі розділи дисертації. Висновки та практичні рекомендації сформульовані автором разом із науковим керівником.

**Апробація результатів дисертації.** Основні результати дослідження доповідалися та обговорювалися на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Сучасні аспекти хронобіології і хрономедицини” (м. Чернівці, 2002 р.); II Міжнародній науковій конференції “Молодь у вирішенні регіональних та транскордонних проблем екологічної безпеки” (м. Чернівці, 2003 р.); науково-практичній конференції з міжнародною участю “Фізіологія регуляторних систем”, присвяченій пам’яті проф. Я.Д.Кіршенבלата (м. Чернівці, 2003 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених “Вчені майбутнього” (м. Одеса, 2003 р.); Міжнародній науково-практичній конференції “Етичні проблеми медицини праці та гігієни довкілля” (м. Київ, 2003 р.); Всеукраїнській науково-практичній конференції молодих учених “Актуальні проблеми сучасної медицини” (м. Київ, 2003 р.), підсумкових наукових конференціях співробітників Буковинської державної медичної академії (м. Чернівці, 2001-2003 рр.).

**Публікації.** Основні наукові положення, висновки і практичні рекомендації викладені в 10 опублікованих працях, із них 5 статей (одноосібних – 3) у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, де можуть публікуватися матеріали докторських та кандидатських дисертацій. Отримано 2 деклараційні патенти України на винаходи.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертаційна робота складається зі вступу, огляду літератури, опису матеріалу і методів дослідження, 4 розділів власних досліджень, аналізу та



узагальнення результатів дослідження, висновків, практичних рекомендацій, списку використаних джерел (154 – кирилицею та 137 – латиницею). Обсяг основного тексту викладений на 161 сторінці машинописного тексту, робота ілюстрована 33 таблицями, 62 рисунками.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Характеристика лабораторних тварин і експериментальних моделей.** У дослідях на 252 статевозрілих нелінійних самцях білих щурів масою 0,15-0,18 кг вивчали вплив гіпер- та гіпофункції ШТ, а також індометацинової блокади синтезу ПГ (тридобової) на тлі фізіологічної, гіпер- та гіпофункції ШТ на хроноритмологічну організацію екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок. За чотири і більше тижнів до початку та під час дослідів щурів утримували в умовах віварію за сталої температури (18-23<sup>0</sup>С) та вологості повітря по 5-7 тварин в окремих клітках. Дотримувались однакових умов харчування, у раціон якого здебільшого входила пшениця, та питного режиму з вільним доступом до води і їжі.

Тварин поділяли на декілька груп. Перша – контрольна. У другій групі – вивчали циркадіанні характеристики параметрів екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок у щурів, які перебували за умов гіперфункції ШТ. У третій групі – досліджували хроноритмологічну організацію досліджуваних ниркових функцій у тварин, які перебували за умов гіпофункції ШТ. У четвертій групі – з'ясовували хроноритмологічні перебудови функціонального стану нирок у тварин за умов блокади синтезу ПГ на тлі фізіологічної функції ШТ. У п'ятій групі – вивчали особливості біоритмологічних перебудов екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок у щурів за умов введення розчину індометацину на тлі гіперфункції ШТ. У шостій групі – досліджували особливості циркадіанних перебудов основних ниркових функцій у тварин, які перебували за умов пригнічення синтезу ПГ на тлі гіпофункції ШТ.

У дослідних щурів моделювали гіпер- та гіпофункцію ШТ: гіперфункцію – шляхом утримання дослідних тварин (n=42) за умов постійної темряви (00С:24.00Т) впродовж 7 діб, а гіпофункцію – шляхом утримання тварин (n=42) за умов постійного освітлення (24.00С:00Т) впродовж 7 діб. Режим постійного освітлення здійснювався за допомогою 2 ламп денного світла, які розташовувалися з двох боків клітки з тваринами і створювали рівномірний рівень освітлення інтенсивністю не менше 500 лк. Такий рівень освітлення зменшує продукцію мелатоніну до 90 % від існуючого в нічний час доби (Cassone U.M., 1990). Для контролю і порівняння ефектів зміни фотоперіоду в цій серії використовували результати паралельних досліджень у групах інтактних тварин.

Для дослідження ролі ПГ у хроноритмологічній регуляції функцій нирок дослідним тваринам, які перебували за умов фізіологічної функції ШТ, блокували їх синтез шляхом внутрішньошлункового введення розчину індометацину в дозі 5,0 мг/кг маси тіла впродовж трьох діб на 5, 6, 7-му доби експерименту. На 8-му добу експерименту з 4-годинним інтервалом досліджували функцію нирок за умов водного навантаження підігрітою до кімнатної температури чистою питною водою в об'ємі 5,0 % від маси тіла тварин. Сечу збирали протягом 2 годин після навантаження. Після закінчення цього етапу досліду під легкою ефірною анестезією здійснювали евтаназію щурів шляхом декапітації. У момент декапітації тварин збирали кров в охолоджені центрифужні пробірки з гепарином, який використовувався як стабілізатор-антикоагулянт. Кров центрифугували впродовж 20 хв при 3000 об/хв, відбирали плазму для визначення концентрації електролітів, креатиніну.

Для аналізу та оцінки функціонального стану нирок основні показники, що вивчались, об'єднували в групи, які характеризували екскреторну, іонорегулювальну та кислотовидільну функції. Всього вивчали 34 показники.

Отримані індивідуальні хронограми для кожної тварини групували за принципом ідентичності максимальної акрофази і розраховували методом косинор-аналізу пересічні для кожної групи хронограм мезор, амплітуду і фазову структуру (за інтервалом часу між акро- та батифазою).

Оскільки в літературі нами не знайдено робіт, присвячених поєднаному впливу індометацинової блокади синтезу ПГ та гіпер- і гіпофункції ШТ, були досліджені їх сумарні ефекти на циркадіанну структуру ритмів досліджуваних ниркових функцій. Дослідним групам тварин з моделюванням гіпер- та гіпофункції ШТ на 5, 6, 7-му доби експерименту відповідно блокували синтез ПГ. На 8-му добу вивчали хроноритми екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок.

Експерименти проводили у двох серіях. У першій серії з'ясовували вплив зміненої функціональної активності ШТ на структуру добових ритмів основних ниркових функцій. У другій серії експериментів вивчали особливості хроноритмологічних перебудов функцій нирок за умов блокади синтезу ПГ на тлі фізіологічної, гіпер- та гіпофункції ШТ.

**Методи вивчення екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок.** Екскреторну функцію нирок оцінювали за величинами абсолютного та відносного діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, концентрації креатиніну в плазмі крові, відносної реабсорбції води, концентрації білка в сечі та його екскреції. Іонорегулювальну функцію оцінювали за показниками екскреції іонів натрію та їх концентрації в сечі, абсолютної та відносної реабсорбції

катіона, фільтраційного заряду та кліренсу іонів натрію, величин проксимального та дистального транспорту. Кислотовидільну функцію нирок характеризували за концентрацією активних іонів водню в сечі (рН сечі), екскрецією активних іонів водню, титрованих кислот і аміаку.

Визначення проводили за стандартними методиками. Стандартизації показників функцій нирок досягали доведенням їх до одиниці на 100 г маси тіла тварини або об'єму клубочкового фільтрату на 100 мкл. Статистичну обробку отриманих даних проводили на ПЕВМ "Pentium-366" за допомогою програм "Excel-7", "Statgraphics" (США) і "Косинор-аналіз". Вірогідність різниці показників визначали з використанням t-критерію Стьюдента. У таблицях значення "р" наведені лише для вірогідних ( $p=0,05$  або менше) різниць показників, що вивчалися.

**Результати дослідження та їх обговорення.** За результатами хронобіологічних експериментів нами встановлено, що екскреторна, іонорегулювальна та кислотовидільна функції нирок підпорядковані чіткій циркадіанній організації. Аналіз механізмів клубочково-каналцевого балансу і тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку дає підставу стверджувати про узгоджену хроноритмологічну впорядкованість ренальних функцій.

***Циркадіанна організація ниркових функцій за умов гіпер- та гіпофункції шишкоподібного тіла.*** Зміни функціональної активності ШТ призвели до перебудови хроноритмів ниркових функцій. За умов гіперфункції ШТ вірогідно знижувався діурез о 08.00, 12.00 та 16.00 год, але середньодобовий рівень та амплітуда ритму вірогідно не відрізнялися від контрольних показників. Фазова структура ритму залишалася подібною до контрольних хронограм. При гіпофункції ШТ відзначали набагато більші порушення ритму діурезу: вірогідно знижувалися мезор та амплітуда коливань (табл. 1, рис. 1).

**Вплив гіпер- та гіпофункції ШТ на мезор і амплітуду ритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок у білих щурів ( $x \pm Sx$ )**

Показники	Інтактні (n=42)		Гіперфункція ШТ (n=42)		Гіпофункція ШТ (n=42)	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Діурез, мл/2 год	3,71±0,27	17,9±2,5	3,20±0,21	18,2±5,3	2,60±0,11**	11,1±1,5*
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год	47,80±6,80	64,8±16,2	56,32±5,40	25,3±6,3*	58,89±6,47	30,0±6,7
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	55,21±3,75	17,6±2,9	98,84±1,81***	5,3±0,9**	85,67±3,39* **	9,2±1,0*
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	473,29±53,38	28,0±3,5	203,74±19,38***	23,4±3,4	324,50±15,0 2*	13,4±3,8*
Відносна реабсорбція води, %	93,16±0,57	1,5±0,2	86,17±1,19***	4,0±0,3***	92,74±0,41	1,2±0,2
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,05±0,002	13,9±2,8	0,12±0,01***	28,9±1,5***	0,06±0,001* **	12,5±2,5

<b>Екскреція іонів натрію,</b> мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,42±0,06	35,9±11,1	1,89±0,15***	19,9±2,8	1,80±0,25** *	35,1±2,2
<b>Фільтраційна фракція іонів натрію,</b> мкмоль/хв	59,98±7,49	29,4±4,1	25,48±1,90***	19,5±3,5	51,85±4,58	22,0±1,8
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	59,15±8,49	33,6±4,7	25,45±1,90***	19,5±3,5	51,63±4,47	21,9±1,8
<b>Відносна реабсорбція іонів натрію, %</b>	99,96±0,02	0,02±0,001	99,87±0,01**	0,03±0,005	99,91±0,01*	0,03±0,003**
<b>Проксимальний транспорт іонів натрію,</b> мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	11,75±0,21	4,6±1,0	10,61±0,10***	2,9±0,6	15,87±1,43*	11,4±1,9**
<b>Дистальний транспорт іонів натрію,</b> мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,88±0,06	17,7±3,6	1,70±0,17***	28,3±3,0*	1,25±0,16*	32,1±3,3*

<b>Екскреція іонів водню,</b> нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,20±0,05	63,9±18,3	0,14±0,04	71,9±9,0	0,07±0,02*	73,2±10,5
<b>Екскреція кислот, що титруються,</b> мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	6,19±1,01	46,8±4,9	8,72±1,07	31,7±5,7	8,98±1,34	38,6±2,4
<b>Екскреція аміаку,</b> мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	14,42±2,08	36,2±5,3	29,12±3,33**	31,1±1,6	29,43±3,17* *	25,7±1,9

**Примітки:**

\* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; \*\*\* –  $p < 0,001$  – вірогідність різниць порівняно з показниками інтактних тварин; n – кількість тварин.

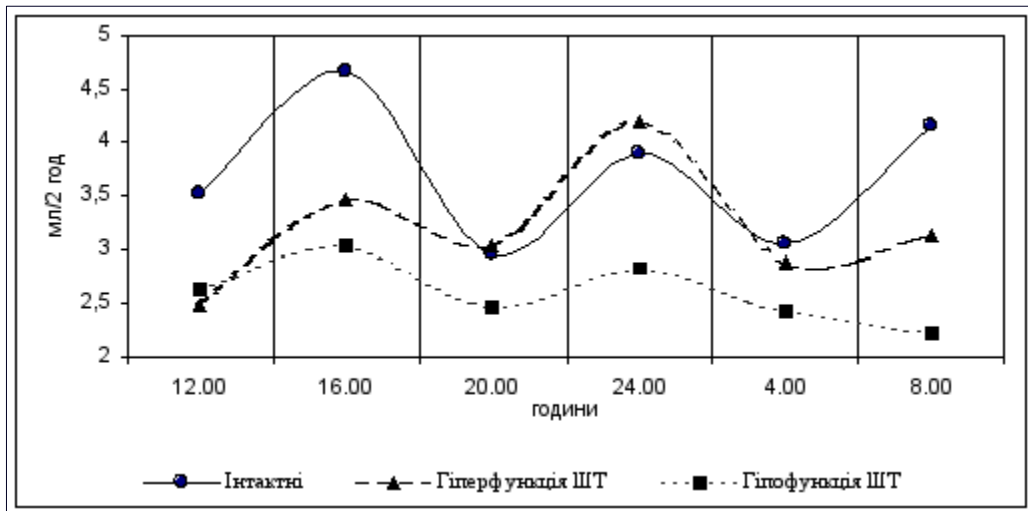


Рис. 1. Хроноритми діурезу в щурів, які перебували за умов гіпер- та гіпофункції ШТ

Зміни діурезу були обумовлені порушенням фільтраційного процесу нирок. Швидкість клубочкової фільтрації знижувалася сильніше при гіперфункції ШТ, ніж при гіпофункції цього органу (табл. 1).

Гіпофільтрація призводила до підвищення концентрації креатиніну в плазмі крові, який спостерігали у всі досліджувані проміжки доби. Незважаючи на високий середньодобовий рівень азотемії при гіперфункції ШТ (табл. 1), фазова структура ритму майже не відрізнялася від контролю, а при гіпофункції ШТ фазова структура змінювалася значно сильніше, особливо в нічний період доби. За умов гіперфункції ШТ вірогідно знижувався мезор (табл. 1) та істотно змінювалася фазова структура ритму відносної реабсорбції води щодо показників інтактних тварин, чого не спостерігали у тварин з гіпофункцією цього органу.

Важливою функцією нирок є регуляція обміну іонів калію. При гіпофункції ШТ мезор ритму концентрації іонів калію в сечі вдвічі перевищував контрольні величини, а при гіперфункції органа спостерігали тенденцію до підвищення показника без вірогідних змін щодо контролю (табл. 2).

Важливою прогностичною ознакою порушення функції ниркових клубочків є протеїнурія. Як гіпер-, так і гіпофункція ШТ викликали підвищення мезорів ритмів екскреції білка, різко змінювали їх фазову структуру з максимальними значеннями даного показника у денні години доби.

Утримування тварин за умов зміненого фотоперіоду призвело також до десинхронозу механізмів ниркового транспорту іонів натрію. Нами відмічено вірогідне підвищення середньодобових рівнів екскреції іонів натрію як при гіпер-, так і при гіпофункції ШТ (табл. 1), але максимальні зміни реєстрували у тварин з пригніченою функцією органа.

Необхідно зазначити, що незважаючи на підвищений середньодобовий рівень екскреції іонів натрію при стимуляції ШТ, концентрація даного катіону в плазмі крові вірогідно не відрізнялася від показників інтактних тварин. Причиною високого натрійурезу при гіперфункції було гальмування проксимального транспорту іонів натрію, а при гіпофункції ШТ екскреція

залишалася високою, незважаючи на активацію як проксимального, так і дистального транспорту вказаного катіону (табл. 1).

Дисфункція ШТ призводить також до порушень кислотовидільної функції нирок. Як при гіпер-, так і при гіпофункції ШТ зростала рН сечі, але структура ритму більше змінювалася при гіпофункції органа. При стимуляції ШТ середньодобові рівні та амплітуди ритмів екскреції титрованих кислот та іонів водню істотно не відрізнялися від величин інтактних тварин. Мезор ритму екскреції аміаку вдвічі перевищував контрольні показники. За умов пригніченої функції ШТ середньодобовий рівень ритму екскреції іонів водню знижувався, а екскреції аміаку зростав порівняно з контролем, амплітуди вірогідно не змінювалася (табл. 1). Структури ритмів були інвертованими щодо хронограм інтактних тварин, чого не спостерігали у тварин з гіперфункцією ШТ.

Таким чином, можна констатувати, що пригнічення функції ШТ призводить до більш виражених хроноритмологічних перебудов досліджуваних ниркових функцій: 1) різко порушується фазова структура, середньодобовий рівень і амплітуда ритмів більшості показників функцій нирок; 2) гіпофункція ШТ викликає більш істотні порушення балансу калієвого і натрієвого гомеостазу порівняно з тваринами, у яких моделювали гіперфункцію ШТ; 3) у тварин з гіпофункцією ШТ часто спостерігається інверсія досліджуваних ритмів відносно контрольних хронограм як ознака вираженого десинхронозу.

***Особливості хроноритмологічних перебудов екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок за умови блокади синтезу простагландинів.*** Оскільки в нирках вагома роль серед біологічно активних речовин – модуляторів місцевої дії, що функціонують за принципом авто- чи паракринної регуляції, належить ПГ ми вивчали особливості хроноритмологічних перебудов функцій нирок за умов блокади синтезу ПГ на тлі фізіологічної, гіпер- та гіпофункції ШТ.

**Індометацинова блокада синтезу ПГ призвела до істотних змін циркадіанної організації досліджуваних функцій нирок. Середньодобовий рівень діурезу був нижчим від контролю на 21 %. Мінімальні значення діурезу реєстрували у нічний та ранковий періоди доби, коли рівень показника знижувався від 25 до 40 %. Відмічали також суттєве гальмування амплітуди (табл. 2) і зміщення фазової структури ритму.**

Причиною зниження мезору діурезу було істотне гальмування швидкості клубочкової фільтрації, яка при введенні індометацину знижувалася вдвічі майже у всі періоди доби. При цьому амплітуда не зазнавала суттєвих змін. За таких умов наростала азотемія, високі показники якої реєстрували впродовж усього періоду спостережень. Середньодобовий рівень концентрації креатиніну в плазмі крові зріс на 20 %. Привертало увагу істотне зниження амплітуди ритму



(табл. 2), який набував монотонного характеру відносно контрольних хронограм.

Поряд із зниженням швидкості клубочкової фільтрації зменшувався рівень відносної реабсорбції води, що свідчить про збереження механізмів клубочково-каналцевого балансу.

Блокада синтезу ПГ викликала зниження екскреції іонів калію впродовж доби. Введення індометацину призводило до вірогідного зростання концентрації білка в сечі практично у всі періоди спостереження. Ритм набував інверсного характеру відносно контрольних хронограм. Середньодобовий рівень екскреції білка перевищував контрольні величини вдвічі й становив  $0,10 \pm 0,01$  мг/100 мкл КФ з амплітудою 30 % (табл. 2).

Хроноритмологічні перебудови іонорегулювальної функції нирок проявлялися істотним зростанням натрійурезу. Добовий ритм екскреції іонів натрію мав інверсний характер щодо контрольних хронограм, а його мезор у п'ять разів перевищував контрольні показники (табл. 2). Як наслідок, концентрація іонів натрію в сечі зростала, а в плазмі крові вірогідно не змінювалася.

Незважаючи на низьке фільтраційне завантаження нефронів іонами натрію, абсолютна та відносна реабсорбції катіона залишалися зниженими у всі періоди спостереження (табл. 2), змінювались фазові структури ритмів щодо контрольних хронограм.

Стандартизовані показники проксимального транспорту іонів натрію не змінювались, а дистального транспорту цього катіона, навпаки – підвищувалися. Отже, порушення балансу іонів натрію викликані більше змінами процесів ультрафільтрації, які призвели початково до гіпернатріємії з подальшою гіперекскрецією іонів натрію (табл. 2).

Десинхроноз кислотовидільної функції нирок проявлявся зниженням екскреції іонів водню на тлі підвищеної екскреції іонів натрію, що вказувало на гальмування роботи натрій-водневого антипорту. Біоритмологічно це віддзеркалилося підвищенням рівня рН сечі особливо в нічні та ранкові періоди з антифазною структурою ритму щодо контрольних хронограм. Мезор ритму екскреції аміаку зростав порівняно з контролем на 71 %. При цьому амплітуда ритму не змінювалася. Добова динаміка екскреції кислот, що титруються, характеризувалась порушенням фазової структури ритму щодо хронограм інтактних тварин без вірогідних змін середньодобового рівня і амплітуди ритму (табл. 2).

Таким чином, характерними змінами хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок при блокаді синтезу ПГ є: 1) зниження мезору та амплітуди ритму сечовиділення з порушенням фазової структури; 2) зниження добового рівня й амплітуди ритму екскреції іонів калію; 3) порушення структури ритму екскреції білка із збільшенням його середньодобового рівня; 4) інверсія ритму екскреції іонів натрію відносно контрольних хронограм із суттєвим підвищенням середньодобового рівня; 5) збільшення добового рівня ритму

дистального транспорту іонів натрію зі зміщенням положення акро- і батифаз; б) підвищення рівня рН сечі впродовж доби, зміщення фазової структури ритму.

**Вплив індометацинової блокади синтезу ПГ на тлі фізіологічної, гіпер- та гіпофункції ШТ на мезор і амплітуду ритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функції нирок у білих щурів ( $\bar{x} \pm S_x$ )**

Показники	Інтактні (n=42)	Індометацинова блокада синтезу ПГ на тлі фізіологічної функції ШТ (n=42)		Індометацинова блокада синтезу ПГ на тлі гіперфункції ШТ (n=42)		Індометацинова блокада синтезу ПГ на тлі 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±0,14*	4,1±0,7***	3,33±0,24	17,1±4,8	2,84±0,12*	11,4±2,2
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год	47,80±6,80	64,8±16,2	27,72±2,51*	22,5±4,8*	30,72±4,95	44,4±8,6	61,96±4,21	18,4±4,5*
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	55,21±3,75	17,6±2,9	66,47±0,65*	2,3±0,5***	65,14±3,18	12,6±2,9	66,25±1,00*	4,2±1,1***
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	473,29±53,38	28,0±3,5	275,88±29,15**	25,9±6,8	254,75±18,33**	20,2±5,3	224,83±22,03***	25,5±6,0
Відносна реабсорбція води, %	93,16±0,57	1,5±0,2	90,57±0,88*	2,3±0,6	88,64±0,79**	2,2±0,6	88,81±0,84***	2,6±0,5
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,05±0,01	13,9±2,8	0,10±0,01***	27,9±8,2	0,13±0,01***	17,9±3,4	0,14±0,02***	32,9±6,6*

<b>Екскреція іонів натрію,</b> мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,42±0,06	35,9±11,1	2,10±0,21***	24,6±3,2	5,69±0,49***	21,6±5,4	4,81±0,65***	36,1±9,9
<b>Фільтраційна фракція іонів натрію,</b> мкмоль/хв	59,98±7,49	29,4±4,1	35,53±3,59***	25,7±6,7	33,17±2,41** *	20,6±4,23	28,71±2,78***	25,7±6,5
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	59,15±8,49	33,6±4,7	35,48±3,59***	25,7±6,7	33,06±2,40** *	20,6±4,23	28,63±2,78***	25,7±6,5
<b>Відносна реабсорбція іонів натрію, %</b>	99,96±0,02	0,02±0,001	99,86±0,01***	0,03±0,007	99,64±0,03** *	0,1±0,03*	99,68±0,04***	0,1±0,02**
<b>Проксимальний транспорт іонів натрію,</b> мкмоль/100 мкл клубочк. 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
<b>Дистальний транспорт іонів натрію,</b> мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,88±0,06	17,7±3,6	1,20±0,12*	23,4±6,2	1,43±0,10***	17,9±3,6	1,39±0,10***	19,2±5,6

<b>Екскреція іонів водню,</b> нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,20±0,05	63,9±18,3	0,05±0,01*	75,7±15,1	0,08±0,01*	33,0±8,3	0,25±0,04	40,6±7,6
<b>Екскреція кислот, що титруються,</b> 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*	27,7±7,9	5,03±0,56	26,9±5,5
<b>Екскреція аміаку,</b> мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	14,42±2,08	36,2±5,3	24,69±3,60*	35,3±8,7	36,15±4,11** *	29,3±7,9	8,19±0,95*	30,6±7,5

**Примітки:**

– p<0,05; \*\* – p<0,01; \*\*\* – p<0,001 – вірогідність різниць порівняно з показниками інтактних тварин; n – кількість тварин.

Встановлені зміни хроноритмологічної організації функцій нирок за умов індометацинової блокади синтезу ПГ вказують на те, що ПГ є важливим автокоїдним фактором регуляції хроноритмів ниркових функцій.

***Особливості добових ритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок за умов пригнічення синтезу простагландинів на тлі гіперфункції шишкоподібного тіла.*** Індометацинова блокада синтезу ПГ на тлі гіперфункції ШТ призводила до підвищення добового рівня сечовиділення порівняно з тваринами, яким вводили індометацин за умов звичайного світлового режиму, проте він залишався зниженим відносно інтактних тварин (табл. 2). Характерно, що найбільші рівні виділення сечі спостерігали в нічний та ранковий періоди доби.

Порівняння середньодобових рівнів ритмів швидкості клубочкової фільтрації дозволяють дійти висновку, що як гіперфункція ШТ, так і блокада синтезу ПГ на тлі фізіологічної чи активованої функції ШТ призводять до гальмування процесів ультрафільтрації. Отже, індометацин подібно до мелатоніну гальмує швидкість клубочкової фільтрації (табл. 2), але при цьому різко змінює фазову структуру ритму.

Структура хроноритму концентрації креатиніну в плазмі крові набувала однофазного характеру. Мезор ритму порівняно з контрольними тваринами збільшувався на 18 %. Характерним проявом пригнічення синтезу ПГ у тварин, що перебували за умов постійної темряви, було різке зниження концентрації креатиніну в плазмі крові порівняно з тваринами з гіперфункцією ШТ, а середньодобовий рівень при цьому наближався до мезору у тварин, яким вводили індометацин за умов звичайного світлового режиму (табл. 2). Тобто, у даному випадку блокада синтезу ПГ нівелює ефекти гормонів ШТ як щодо швидкості клубочкової фільтрації, так і стосовно рівня концентрації креатиніну в плазмі крові.

За умов індометацинової блокади на тлі гіперфункції ШТ рівень відносної реабсорбції води дещо підвищувався, структура хроноритму була інвертованою відносно хронограм у тварин, яким вводили індометацин за умов звичайного світлового режиму.

Блокада синтезу ПГ за умов гіперфункції ШТ викликає істотне підвищення рівнів екскреції білка, яке на 60 % більше, ніж при блокаді синтезу ПГ на тлі фізіологічної функції ШТ (табл. 2).

Введення індометацину на тлі гіперфункції ШТ викликає істотне підвищення натрійурезу. Мезор ритму майже в 14 разів перевищував середньодобові показники в інтактних тварин і в 3 рази порівняно з тваринами, яким вводили індометацин за умов звичайного світлового режиму. Паралельно зростала також і амплітуда ритму. Отримані дані вказують на адитивність ефектів гіперфункції ШТ та індометацинової блокади синтезу ПГ (табл. 2).

Незважаючи на активацію дистального транспорту іонів натрію, екскреція катіона залишалася високою, можливо, внаслідок повної зміни фазової структури ритму. Результати спостережень дозволяють дійти висновку, що гіперфункція ШТ здатна суттєво активувати процеси реабсорбції в дистальному відділі нефрону.

Пригнічення синтезу ПГ на тлі гіперфункції ШТ порушувало також структуру хроноритмів кислотовидільної функції нирок. Виявлено інверсію хроноритмів рН сечі зі зміщенням у бік алкалозу. Введення індометацину на тлі гіперфункції ШТ призводило до домінування екскреції аміаку над виділенням кислот, що титруються (табл. 2).

***Особливості хроноритмологічних перебудов досліджуваних ниркових функцій за умов індометацинової блокади синтезу простагландинів на тлі гіпофункції шишкоподібного тіла.*** Більш істотні зміни циркадіанної організації ниркових функцій спостерігали у тварин, яким проводили індометацинову блокаду на тлі гіпофункції ШТ. Архітектоніка ритму сечовиділення носила інверсний характер щодо хронограм тварин, які перебували за умов гіпофункції ШТ та інтактних тварин. Середньодобовий рівень діурезу пригнічувався значно сильніше, ніж за умов індометацинової блокади на тлі гіперфункції ШТ (табл. 2).

Основою виявлених змін хроноритмів діурезу були порушення процесів ультрафільтрації. Хроноритм швидкості клубочкової фільтрації набував монотонного характеру. Привертало увагу різке зниження рівня показника в усі досліджувані проміжки доби. Мезор ритму був нижчим, ніж в інтактних тварин та інших груп спостереження, що свідчить про сумарний ефект блокади синтезу ПГ і гіпофункції ШТ (табл. 2).

Зниження швидкості клубочкової фільтрації призвело до зменшення рівня відносної реабсорбції води. Архітектоніки ритмів вказаних параметрів були подібними, максимальні величини реєстрували в однаковий проміжок доби. Структура ритму відносної реабсорбції води мала інверсний характер як відносно контролю, так і щодо тварин з гіпофункцією ШТ та тварин, яким блокували синтез ПГ за умов фізіологічної функції органа. Мезор ритму був нижчим, ніж у тварин вказаних груп спостереження, амплітуда була підвищеною (табл. 2).

За умов індометацинової блокади синтезу ПГ на тлі гіпофункції ШТ виявили підвищення рівня концентрації іонів калію в сечі на 85 % порівняно з контролем. Подібну картину діагностували також і при моделюванні гіпофункції ШТ (рис. 2). Відмітимо, що гіперфункція ШТ, так само як і блокада синтезу ПГ на тлі гіперфункції органа не змінювали рівня концентрації катіона в сечі. Це дозволяє дійти висновку, що калієвий обмін більше залежить від функціонального стану ШТ, ніж від ефектів ПГ.

Хроноритмологічні перебудови екскреторної функції нирок супроводжувалися також підвищенням концентрації білка в сечі. Подібні зміни спостерігали і в тварин з індометациновою блокадою синтезу ПГ на тлі стимуляції ШТ (табл. 2). Отже, індометацин викликає більші пошкодження структури гломерулярного фільтра при дисфункції ШТ, ніж за умов його фізіологічної функції.

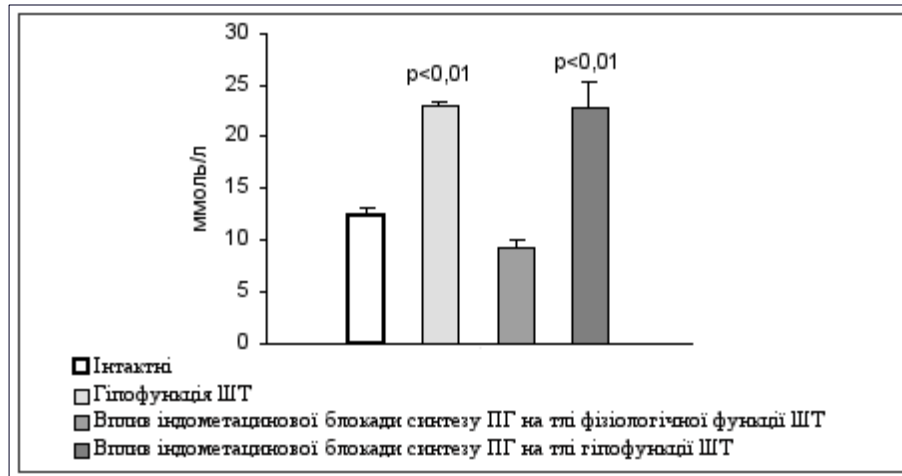


Рис. 2. Середньодобовий рівень ритму концентрації іонів калію в сечі щурів, яким проводили індометацинову блокаду синтезу ПГ на тлі гіпофункції ШТ

Введення індометацину на тлі гіпофункції ШТ віддзеркалилось і на параметрах іонорегулювальної функції нирок. Порушення механізмів ниркового транспорту іонів натрію спричинило різке підвищення екскреції даного катіона впродовж періоду спостережень. Хроноритм набував інверсного характеру відносно контрольних хронограм. Середньодобовий рівень ритму в 12 разів перевищував показники контролю (табл. 2). Відмітимо цікавий факт, що високий натрійурез спостерігався на тлі значної активації дистальної реабсорбції катіона. Отже, високі дози і тривале введення індометацину викликає протилежний ефект малим дозам – активацію дистальної реабсорбції з метою підтримки стабільного рівня іонів натрію в крові.

Підтримання рівня концентрації катіона в плазмі крові забезпечувалося також зниженням як абсолютної, так і відносної реабсорбції іонів натрію. Зазначаємо, що саме за умов блокади синтезу ПГ на тлі гіпофункції ШТ відмічали суттєве зниження рівня вказаних параметрів (табл. 2).

На відміну від попередніх груп рН сечі залишався на рівні контрольних показників. Введення індометацину на тлі гіпофункції ШТ порушувало структуру хроноритмів екскреції кислот, що титруються, та аміаку з різким гальмуванням амплітуд й зміщенням положення акрофаз. Виявлено також суттєве зниження екскреції аміаку впродовж періоду спостережень, чого не відмічали в інших груп порівняння (табл. 2).

Таким чином, за умов індометацинової блокади синтезу ПГ на тлі гіпофункції ШТ



спостерігали хроноритмологічні перебудови архітекτονіки та фазової структури ритмів більшості показників досліджуваних ниркових функцій. Виявлено різке зниження амплітуд хроноритмів, що, на нашу думку, є важливою діагностичною ознакою напруження адаптивних можливостей на межі переходу адаптації в дезадаптацію.

Потрібно відмітити, що індометацинова блокада синтезу ПГ на тлі гіпофункції ШТ призводила до більш виражених змін інтегральних характеристик показників функцій нирок, аніж на тлі гіперфункції цього органа.

Отримані дані свідчать про те, що ПГ є важливим автокоїдним фактором регуляції хроноритмів досліджуваних ренальних функцій, а ефекти індометацинової блокади синтезу ПГ залежать від функціональної активності ШТ. За результатами наших спостережень встановлено, що введення індометацину за умов гіпофункції ШТ призводить до більш виражених змін інтегральних характеристик хроноритмів основних показників функціонального стану нирок порівняно з блокадою синтезу ПГ на тлі гіперфункції органа.

Наведені факти вказують на складний механізм контролю регуляції водно-сольової та кислотно-лужної рівноваги в щурів і переконують у визначній інтегруючій ролі ШТ, а також не менш важливій ролі місцевих автокоїдів – ниркових ПГ у цих процесах.

## ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі на основі теоретичного підходу та експериментального дослідження розкриті нові, невідомі раніше, закономірності гуморальної та автокоїдної регуляції хроноритмів функцій нирок, що є необхідним для оптимізації методів діагностики та профілактики ниркових захворювань.

1. Зміни світлового режиму (постійне освітлення, постійна темрява) порушують інтегральні показники хроноритмів основних ниркових функцій. Десинхроноз показників досліджуваних функцій нирок більш виражений за умов гіпофункції шишкоподібного тіла, ніж за умов гіперфункції органа, що свідчить про виражений вплив шишкоподібного тіла на діяльність нирок.
2. Гіперфункція шишкоподібного тіла супроводжується зниженням мезору й амплітуди швидкості клубочкової фільтрації з компенсаторним зниженням мезору відносної реабсорбції води, азотемією; підвищенням натрійурезу, зниженням середньодобового рівня та інверсією ритму проксимальної реабсорбції іонів натрію з тенденцією до підвищення мезору та

амплітуди ритму дистального транспорту цього катіона; зміщенням рН сечі в бік алкалозу, зменшенням виведення кислих продуктів у вигляді активних іонів водню у всі проміжки доби щодо величин в інтактних тварин. Більшість показників відзначалися збереженою фазовою структурою ритмів щодо контрольних хронограм.

3. Серед суттєвих проявів порушень у тварин із пригніченою функцією шишкоподібного тіла відмічено зміни інтегральних характеристик ритмів показників електролітного обміну, а також інверсний характер структур ритмів більшості досліджуваних показників щодо контрольних хронограм.
4. Простагландини є важливим автокоїдним фактором регуляції хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок. Тривале введення індометацину в дозі 5,0 мг/кг маси тіла блокує синтез простагландинів, викликає інверсію хроноритмів екскреції іонів натрію, підвищує середньодобовий рівень натрійурезу, дистального транспорту катіона, гальмує швидкість клубочкової фільтрації, діурезу та екскрецію іонів калію, спричиняє азотемію, протеїнурію, порушення виділення кислот, що титруються, та аміаку. Низькі амплітуди ритмів більшості показників вказують на розвиток ознак десинхронозу.
5. Пригнічення синтезу простагландинів за умов постійної темряви нівелює ефекти гормонів шишкоподібного тіла щодо швидкості клубочкової фільтрації та концентрації креатиніну в плазмі крові, підвищує мезор ритму екскреції білка та концентрації його в сечі, порушує механізми ниркового транспорту іонів натрію та кислоторегуляції, що, у свою чергу, супроводжується активацією компенсаторних механізмів.
6. Ефекти індометацинової блокади синтезу простагландинів залежать від функціональної активності шишкоподібного тіла. Введення індометацину в зазначеній дозі за умов гіпофункції шишкоподібного тіла призводить до більш істотних змін інтегральних характеристик хроноритмів основних показників функціонального стану нирок порівняно з блокадою синтезу простагландинів на тлі гіперфункції органа.
7. Встановлені загальні закономірності білядобових перебудов основних ниркових функцій за умов індометацинової блокади синтезу простагландинів на тлі різної функціональної активності шишкоподібного тіла з використанням хроноритмологічних спостережень дозволяють покращити діагностику нефрологічної патології, визначити найбільш доцільні схеми медикаментозного лікування, оптимізувати профілактичні заходи.

## **ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ**

1. Встановлені в роботі зміни кількісних параметрів хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок визначають доцільність удосконалення методів ранньої діагностики та профілактики захворювань нирок.
2. Призначення нестероїдних протизапальних препаратів потрібно проводити з урахуванням циркадіанних ритмів функцій нирок та вікових особливостей.

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

1. Булик Р.Є. Особливості хроноритмологічної організації функцій нирок за умови блокади синтезу ниркових простагландинів //Бук. мед. вісник.- 2002.- Т.6, №3-4.- С.132-136.
2. Булик Р.Є. Особливості хроноритмологічних перебудов функцій нирок за умови блокади синтезу ниркових простагландинів на тлі гіперфункції шишкоподібного тіла //Одеський мед. ж.- 2003.- №5(79).- С.10-14.
3. Булик Р.Є. Характеристика циркадіанних перебудов екскреторної функції нирок за умови блокади синтезу ниркових простагландинів на тлі гіпофункції епіфіза //Вісн. наук. досліджень.- 2003.- №3.- С.77-80.
4. Булик Р.Є., Бойчук Т.М. Роль шишкоподібного тіла в регуляції добових ритмів екскреторної функції нирок //Експерим. та клін. фізіол. і біохімія.- 2003.- №1(21).- С.11-15.
5. Булик Р.Є., Пішак В.П., Бойчук Т.М. Зміни хроноритмів функцій нирок за умов блокади синтезу простагландинів за різної довжини фотоперіоду //Бук. мед. вісник.- 2003.- Т.7, №1-2.- С.13-17.
6. Патент 44531 А Україна, МКВ А 61 В 5/20. Спосіб діагностики та прогнозування порушень функцій нирок. Декларційний патент 44531 А Україна, МКВ А 61 В 5/20 /В.П.Пішак, М.Г.Триняк, Т.М.Бойчук, Р.Є.Булик (Україна).- №2001053242. Заявл. 15.05.01; Опубл. 15.02.02, Бюл. №2.- 2 с.
7. Патент 45718 А Україна, МКВ А 61 В 5/04. Спосіб діагностики порушень функції ниркових каналців. Декларційний патент 45718 А Україна, МКВ А 61 В 5/04 /В.П.Пішак, Ю.Є.Роговий, Т.М.Бойчук, Р.Є.Булик (Україна).- №2001053242. Заявл. 13.06.01; Опубл. 15.04.02, Бюл. №4.- 2 с.
8. Пішак В.П., Бойчук Т.М., Булик Р.Є. Значення хроноритмів у регуляції фізіологічних функцій

організму //Інтегративна антропологія.- 2003.- №2.- С.44-48.

9. Bulyk R.Ye., Pischak V.P., Bojtschuk T.M., Zakchartschuk O.I. Prostaglandin regulation von chronorhythmen der nieren function //III Sumposium Ukraine-Osterreich. Landwirtschaft: Wissenschaft und Praxis. Tschernivci, 14-16 September 2000.- P.109.
10. Булик Р.Є., Пішак В.П. Порушення циркадіанної організації ниркових механізмів транспорту іонів натрію при блокаді синтезу простагландинів на тлі гіпофункції епіфіза //Матер. II Міжнар. наук. конф. “Молодь у вирішенні регіональних та транскордонних проблем екологічної безпеки”.- Чернівці, 14-15 травня 2003 р.- С.249-253.
11. Булик Р.Є. Добові варіації хроноритмів кислотовидільної функції нирок за умов блокади синтезу простагландинів //Матер. наук.-практ. конф. “Вчені майбутнього”.- Одеса, 14-16 жовтня 2003 р.- С.10-11.
12. Булик Р.Є. Хроноритмологічні зміни показників екскреторної функції нирок за умов пригнічення синтезу простагландинів //Матер. наук.-практ. конф. студ. і мол. учених Нац. мед. універ. ім. О.О.Богомольця “Актуальні проблеми сучасної медицини”.- Київ, 29-31 жовтня 2003 р.- С.99.

## АНОТАЦІЯ

**Булик Р.Є. Роль простагландинів у регуляції хроноритмів функцій нирок. – Рукопис.**

**Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.03 – нормальна фізіологія. – Вінницький національний медичний університет ім. М.І.Пирогова МОЗ України, Вінниця, 2004.**

**Дисертацію присвячено вивченню ролі простагландинів у регуляції хроноритмів функцій нирок, а також взаємозв'язку між функціональним станом шишкоподібного тіла та синтезом простагландинів. Вперше встановлено, що простагландини є важливим автокоїдним фактором регуляції хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок. Показано, що ефекти індометацинової блокади синтезу простагландинів залежать від функціональної активності шишкоподібного тіла. Індометацинова блокада синтезу простагландинів за умов гіпофункції шишкоподібного тіла призводить до виражених змін інтегральних характеристик хроноритмів основних показників функціонального стану нирок порівняно з блокадою синтезу простагландинів на тлі гіперфункції шишкоподібного тіла.**

**Встановлені в роботі зміни кількісних параметрів хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок визначають доцільність удосконалення методів ранньої діагностики та профілактики захворювань нирок.**

***Ключові слова:* простагландини, нирки, шишкоподібне тіло, хроноритми, десинхроноз.**

## АННОТАЦИЯ

**Булык Р.Е. Роль простагландинов в регуляции хроноритмов функций почек. – Рукопись.**

**Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.03 – нормальная физиология. – Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И.Пирогова, МЗО Украины, Винница, 2004.**

**Диссертация посвящена изучению роли простагландинов в регуляции хроноритмов функций почек, а также взаимосвязи между функциональным состоянием шишковидного тела и синтезом простагландинов.**

На основании хроноритмологического метода впервые исследовано циркадианную организацию экскреторной, ионорегулирующей и кислотовыделительной функций почек в условиях физиологической, гипер- и гипофункции шишковидного тела (ШТ), индометациновой блокады синтеза простагландинов (ПГ) и их сочетанного действия.

Для исследования роли ПГ в хроноритмологической регуляции функций почек подопытным животным, которые находились в условиях физиологической, гипе- и гипофункции ШТ блокировали их синтез путем внутрижелудочного введения раствора индометацина на протяжении 3 суток.

За результатами хронобиологических экспериментов установлено, что экскреторная, ионорегулирующая и кислотовыделительная функции почек подчинены четкой циркадианной организации. Анализ механизмов клубочково-канальцевого баланса и тубуло-гломерулярной обратной связи дает основания утверждать о согласованной хроноритмологической упорядоченности ренальных функций.

Изменения функциональной активности ШТ (изменение светового режима – постоянное освещение, постоянная темнота) нарушают интегральные показатели хроноритмов экскреторной, ионорегулирующей и кислотовыделительной почечных функций. Показано, что угнетение функции ШТ приводит к более выраженным хроноритмологическим перестройкам исследуемых почечных функций в сравнении с стимуляцией ШТ: существенно нарушается фазовая структура, среднесуточный уровень и амплитуда ритмов большинства показателей функций почек; гипофункция ШТ вызывает более выраженные нарушения баланса калиевого и натриевого гомеостаза сравнительно с животными, которым моделировали гиперфункцию ШТ; у животных с гипофункцией ШТ часто наблюдается инверсия исследуемых ритмов относительно контрольных хронограмм как проявление выраженного десинхроноза.

Установленные изменения хроноритмологической организации функций почек в условиях индометациновой блокады синтеза ПГ указывают, что ПГ являются важным аутокоидным фактором регуляции хроноритмов почечных функций. Характерными изменениями хроноритмов экскреторной, ионорегулирующей и кислотовыделительной функций почек при блокаде синтеза ПГ являются: снижение мезора и амплитуды ритма мочеотделения с нарушением фазовой структуры; снижение суточного уровня и амплитуды ритма экскреции ионов калия; нарушение структуры ритма экскреции белка с повышением его среднесуточного уровня; инверсия ритма экскреции ионов натрия относительно контрольных хронограмм с существенным повышением среднесуточного уровня; повышение суточного уровня ритма дистального транспорта ионов натрия со смещением положения акро- и батифаз; повышение уровня рН мочи на протяжении суток, смещение фазовой структуры ритма.

Показано, что эффекты индометациновой блокады синтеза ПГ зависят от функциональной активности ШТ. Введение индометацина в условиях гипофункции ШТ приводит к более выраженным нарушениям интегральных характеристик хроноритмов основных показателей функционального состояния почек в сравнении с блокадой синтеза ПГ на фоне гиперфункции органа. Установленные общие закономерности околосуточных перестроек исследуемых ренальных функций при индометациновой блокаде синтеза ПГ на фоне физиологической, гипер- и гипофункции ШТ с использованием хроноритмологических наблюдений позволяют оптимизировать методы диагностики и профилактики почечных заболеваний.

**Ключевые слова:** простагландины, почки, шишковидное тело, хроноритмы, десинхроноз.

## SUMMARY

Bulyk R.Ye. The Role of Prostaglandins in Regulating Chronorhythms of the Renal Functions. – Manuscript.

The thesis for obtaining the academic degree of a Candidate of Medical Sciences in speciality – 14.03.03 – Normal Physiology – M.I.Pyrogov Vinnytsia National Medical University, MPH, Ukraine, 2004.

The dissertation deals with questions of studying general regularities of the role of prostaglandins in regulating the chronorhythms of the renal functions as well as a correlation between the functional condition of the pineal body and synthesis of prostaglandins. It has been established for the first time that prostaglandins are very important autocooid factors of regulating chronorhythms of the excretory, ion-regulating, acid-producing renal functions. It has been demonstrated that the effects of the indometacin blockade of the prostaglandin synthesis depend on the functional activity of the pineal body. Indometacin blockade of the synthesis of prostaglandins under conditions of pineal body hypofunction results in more marked changes of the integral characteristics of chronorhythms of the investigated indices of the renal functional state compared with the blockade of prostaglandin synthesis against a background of pineal body hyperfunction.

The changes of the quantitative parameters of the chronorhythms of the excretory, ion-regulating and acid-producing functions of the kidneys dealt with in the research envisage the expediency of bringing up-to-date the methods of early diagnostics and prevention of renal diseases.

**Key words:** prostaglandins, kidneys, pineal body, chronorhythms, desynchronosis.