

УДК 616.8:612.017.2

І. Г. Кушнір¹
Т. М. Бойчук²
Г. І. Кокощук¹

¹ – Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича

² – Буковинський державний медичний університет

ВПЛИВ АКТИВАЦІЇ ГАМК_A-РЕЦЕПТОРІВ МОЗКУ НА ЦИРКАДІАННИЙ РИТМ ЕКСКРЕТОРНОЇ ФУНКЦІЇ НИРОК АДРЕНАЛЕКТОМОВАНИХ ЩУРІВ

Ключові слова: циркадіанний ритм, адреналектомія, ГАМК_A-рецептори

Резюме. В експериментах на адреналектомованих щурах показано, що характерний циркадіанний Ритм зі збільшенням параметрів екскреторної функції нирок в темнову фазу добового циклу зберігається. Активація ГАМК_A-рецепторів мозку в адреналектомованих щурів викликала пригнічення кислото-видільної функції нирок у нічні години.

Вступ

Наявність добового ритму секреції кортикостероїдів наднирникових залоз є вірогідно аргументованим фактом [10, 11, 12]. Показано, що чутливість кори наднирникових залоз до стимулюючої дії АКТГ залежить як від фотостимуляції рецепторів ретино-гіпоталамічного тракту [9], так і від симпатичної іннервації самих наднирникових залоз [8, 12]. У той же час у літературі дискусійним залишається питання про виключну роль кортикостероїдів у регуляції циркадіанного ритму функції нирок [2, 9]. Із метою отримання додаткових даних про роль гормонів кори наднирникових залоз в якості еферентної ланки в регуляції циркадіанного ритму функції нирок супрахіазматичними ядрами гіпоталамуса проведено дослідження на адреналектомованих щурах. В якості активатора ГАМК_A-рецепторів нейронів СХЯ використано аміналон.

Мета дослідження

Вивчити характер циркадіанного ритму екскреторної функції нирок адреналектомованих щурів до та після активації ГАМК_A-рецепторів мозку з метою в'яснення ролі гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової вертикалі в механізмах еферентного впливу нейронів СХЯ на функцію нирок.

Матеріал і методи

Досліди було проведено на 110 білих щурах лінії Вістар масою 120-150 г, яких утримували в спеціальних обмінних клітках у режимі з вільним доступом до їжі (зерно пшениці) та пиття (1% розчин натрію хлориду на водопровідній воді для компенсації низьконатрієвого раціону). Перед початком експерименту тварин адаптували до даних умов існування впродовж 10 днів.

У день експерименту в щурів збирали спонтанний діурез упродовж 3 годин в середині дня (з 11⁰⁰ до 14⁰⁰) і в середині ночі (з 23⁰⁰ до 2⁰⁰). У сечі піддослідних тварин визначали концентрацію ендogenous креатиніну, як міру гломерулярної фільтрації, колометрично з пікриновою кислотою по Фоліну в модифікації З. Віктора [1]. Концентрацію іонів натрію визначали потенціометричним іономіром «I-160-M» іоноселективним електродом ЕЛІС-112 Na⁺ і хлорсрібним електродом порівняння ЕВМ-1-М-3. Екскрецію титрованих кислот і амонію визначали шляхом титрування проб сечі 0,01 нормальним розчином NaOH у присутності розчину 0,1 % фенолфталеїну [7]. Адреналектомію проводили під тіопенталовим наркозом транслюмбальним доступом. Тварин брали в дослід на 10-й день після операції. Аміналон вводили в дозі 300 мг/кг внутрішньочеревно два рази на добу (9⁰⁰ і 21⁰⁰).

Цифровий матеріал проаналізовано з використанням комп'ютерної програми "Statistica for Windows", "Version-5.0" з визначенням критерію t Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Аналіз даних, наведених у табл. 1, засвідчує, що в адреналектомованих тварин на 10-й день після операції зберігається характерний циркадіанний ритм: як і в інтактних тварин у темнову фазу добового циклу має місце поліурична реакція та активація кислотно-видільної функції нирок, головним чином за рахунок амоніогензу [4]. Отримані дані ставлять під сумнів виключну роль гіпоталамо-гіпофізарно-наднирnikово-залозистої вертикалі в механізмах еферентного впливу СХЯ на циркадіанний ритм екскреторної функції нирок. Раніше нами показано, що у тварин з інта-

Таблиця 1

Показники циркадіанного ритму екскреторної функції нирок адреналектомованих шурів (M±m)

Досліджувані показники в розрахунку за 1 годину		Години дослідження 11 ⁰⁰ -14 ⁰⁰		Години дослідження 23 ⁰⁰ -2 ⁰⁰	
		Інтактні тварини	Адреналектомовані тварини	Інтактні тварини	Адреналектомовані тварини
Діурез (мл)		0,27±0,02	0,36±0,03 p ₃ <0,05	0,56±0,06 p ₁ <0,05	0,56±0,03 p ₂ <0,01
Екскреція	Креатиніну (мкМоль)	1,76±0,11	1,71±0,13 p ₃ >0,05	1,56±0,08 p ₁ >0,05	2,14±0,07 p ₂ <0,01 p ₄ <0,01
	Іонів натрію (мкМоль)	4,6±0,24	3,2±0,34 p ₃ <0,05	6,4±0,49 p ₁ <0,05	2,14±0,07 p ₂ <0,01 p ₄ <0,01
	Титруємих кислот (мкМоль)	33,0±2,47	38,1±2,51 p ₃ >0,05	34,2±2,04 p ₁ >0,05	51,6±1,88 p ₂ <0,01 p ₄ <0,01
	Амонію (мкМоль)	114,6±9,8	205,4±19,43 p ₃ <0,05	228,7±28,0 p ₁ <0,05	318,2±17,34 p ₂ <0,01 p ₄ <0,05
Число спостережень		75	26	60	25

Примітка. p₁ – в порівнянні даних в інтактних тварин у денні і нічні години; p₂ – в порівнянні даних в адреналектомованих тварин у денні і нічні години; p₃ – у порівнянні даних в експерименті в денні години; p₄ – у порівнянні даних в експерименті в нічні години

Таблиця 2

Вплив аміналону на показники екскреторної функції нирок адреналектомованих шурів за умов звичайного освітлення (M±m)

Характер експерименту		Години дослідження 11 ⁰⁰ -14 ⁰⁰		Години дослідження 23 ⁰⁰ -2 ⁰⁰	
		Адреналектомовані тварини до введення аміналону	Адреналектомовані тварини після введення аміналону	Адреналектомовані тварини до введення аміналону	Адреналектомовані тварини після введення аміналону
Діурез (мл/год)		0,21±0,008	0,16±0,01 p ₁ <0,05	0,56±0,03	0,60±0,04 p ₂ >0,05
Екскреція	Креатиніну (мкМоль/год)	1,8±0,08	1,2±0,10 p ₁ <0,05	2,14±0,07	1,9±0,09 p ₂ =0,05
	Іонів натрію (мкМоль/год)	1,8±0,08	1,2±0,10 p ₁ <0,05	5,7±0,51	5,0±0,47 p ₂ >0,05
	Титрованих кислот (мкМоль/год)	22,9±0,85	16,9±1,18 p ₁ <0,05	51,6±1,88	28,0±1,10 p ₂ <0,01
	Амонію (мкМоль/год)	105,2±7,63	110,2±8,25 p ₁ <0,05	318,2±17,34	268,4±10,52 p ₂ <0,01
Число спостережень		26	13	25	12

Примітка. p₁ – ступінь достовірної різниці до та після введення в денні години; p₂ – ступінь достовірної різниці до та після введення в нічні години

ктними наднирниковими залозами циркадіанний ритм функції нирок регулюється активністю ГАМК_A-рецепторів гіпоталамічних ядер та рівнем мелатоніну в крові [5, 6, 3].

Із метою виключення ролі кортикостероїдів в механізмах реалізації нефротропної дії ГАМК_A-рецепторних механізмів на циркадіанний ритм функції нирок проведено дослідження впливу аміналона-активатора ГАМК_A-рецепторів на біоритм функції нирок в адреналектомованих тварин.

Із наведених даних (табл. 2) видно, що активація ГАМК_A-рецепторів в світлову фазу добового циклу мало впливала на параметри екскреторної функції нирок, за виключенням збільшення клубочкової фільтрації, судячи по екскреції ендогенного креатиніну та деякого збільшення екскреції амонію, а в темнову фазу – екскреція кислот валентностей у складі титрованих кислот та солей амонію достовірно знижувались.

Отримані дані свідчать, що активація ГАМК_A-рецепторів мозку в адреналектомованих шурів

приводять до порушення циркадіанного ритму екскреторної функції нирок, як і в аналогічних дослідженнях, проведених нами раніше на щурах з інтактними наднирниковими [5].

Висновки

1. Адrenaлектomia не приводить до порушення циркадіанного ритму екскреторної функції нирок.

2. Активация ГАМК_A-рецепторів мозку амінолоном у адrenaлектомованих щурів пригнічує параметри функціонального стану нефрону головним чином в темнову фазу добового циклу.

Перспективи подальших досліджень

Із метою в'яснення еферентних механізмів у регуляції нейронами СХЯ циркадіанного ритму функції нирок інтерес представляє дослідження ролі мелатоніну в експериментах з інтактними наднирниковими залозами та в адrenaлектомованих тварин.

Література. 1. *Виктор З.* Клиническая нефрология / З. Виктор // Варшава. ПГМИ. - 1968. - 344 с. 2. *Кокошук Г.І.* Гіпоталамо-гіпофізарно-наднирникова вертикаль в реалізації біоритму екскреторної функції нирок / Г.І. Кокошук, І.Г. Кушнір, Л.Г. Максим'юк // В матер. наук.-практ. конф. «Морфологічний стан тканин і органів у нормі та при моделюванні патологічних процесів. Полтава. 30-31 травня 2006 р. - с. 52-53. 3. *Кушнір І.Г.* Вплив мелатоніну на циркадіанний ритм екскреторної функції нирок білих щурів / Г.І. Кокошук, І.Г. Кушнір // Архів клінічної та експериментальної медицини. - 2009. - т. 18. - № 1. - С. 11-13. 4. *Кушнір І. Г., Кокошук Г. І.* Параметри циркадіанного ритму екскреторної функції нирок адrenaлектомованих щурів / І.Г. Кушнір, Г.І. Кокошук // Світ медицини та біології. - 2009. - № 1. - с. 64-66. 5. *Кушнір І. Г.* Модуляція циркадіанного ритму функцій почек под действием агониста ГАМК_A-рецепторів и мелатоніну / І.Г. Кушнір, Г.І. Кокошук // Нейрофізіологія. - 2009. - т. 41. - № 5. - С. 381-386. 6. *Кушнір І.Г.* Нейротрансмітерні механізми циркадіанного ритму / І.Г. Кушнір // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. - 2010. - Т.6 - № 1. - С. 32-37. 7. *Рябов С.И.* Диагностика болезней почек / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин, Б.Б. Бондаренко // Л.: Медицина. - 1979. - 255 с. 8. *Dijkstra I.* Diurnal variation in resting levels of corticosterone is not mediated by variation in adrenal responsiveness to ACTH but

involves splanchnic nerve integrity / I. Dijkstra, R. Binnekade, F. J. H. Tilders // Endocrinology. - 1996. - Vol. 137. - P. 540-547. 9. *Light activates the adrenal gland: timing of gene expression and glucocorticoid release / Ishida A., T. Mutoh, T. Ueyama [et al.] // Cell. Metab. - 2005. - Vol. 2. - P. 297-307. 10. The circadian rhythm of glucocorticoids is regulated by a gating mechanism residing in the adrenal cortical clock / H. Oster, Damerow S., S. Kiessling [et al.] // Cell. Metabolism. - 2006. - Vol. 4. - P. 163-173. 11. Transcriptional Profiling in the Adrenal Gland Reveals Circadian Regulation of Hormone Biosynthesis Genes and Nucleosome Assembly Genes / H. Oster, S. Damerow, R.A. Hut, G. Eichele // J. Biol. Rhythms. - 2006. - Vol. 21. - P. 350-361. 12. Ulrich-Lai Y.M. Adrenal splanchnic innervation contributes to the diurnal rhythm of plasma corticosterone in rats by modulating adrenal sensitivity to ACTH / Y.M. Ulrich-Lai, M.M. Arnhold, W.C. Engeland // Am. J. Physiol. - 2006. - Vol. 290. - P. R1128-R1135.*

ВЛИЯНИЕ АКТИВАЦИИ ГАМК_A-РЕЦЕПТОРОВ НА ЦИРКАДИАНЫЙ РИТМ ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК

АДРЕНАЛЕКТОМИРОВАННЫХ КРЫС

И. Г. Кушнір, Т. М. Бойчук, Г. І. Кокошук

Резюме. В экспериментах на адrenaлектомированных крысах показано, что характерный циркадинный ритм с увеличением параметров экскреторной функции почек в темную фазу суточного цикла сохраняется. Активация ГАМК_A-рецепторов мозга у адrenaлектомированных крыс вызывала угнетение кислото-выделительной функции почек в ночные часы.

Ключевые слова: циркадианный ритм, адrenaлектомия, ГАМК_A-рецепторы.

INFLUENCE OF ACTIVATION OF GABA_A RECEPTORS ON THE CIRCADIAN RHYTHM OF THE EXCRETORY FUNCTION OF THE KIDNEY IN ADRENALECTOMIZED RATS

I. G. Kushnir, T. M. Boichuk, G. I. Kokoshchuk

Abstract. In experiments on adrenalectomized rats it has been shown that typically circadian rhythm with an increase of parameters of the excretory function of kidney in dark time of the twenty four hours remains. Stimulation of GABA_A-receptors of the brain in adrenalectomized rats caused the depression of acid-excretory renal function at night time.

Key words: circadian rhythm, adrenalectomy, GABA_A-receptors.

Yu. Fedkovych National University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2010. - Vol.9, №3 (33). - P.54-56.

Надійшла до редакції 25.08.2010

Рецензент – проф. Ю. С. Роговий

© І. Г. Кушнір, Т. М. Бойчук, Г. І. Кокошук, 2010