

мезор и подается инверсии относительно контроля ритм проксимального транспорта ионов натрия; компенсаторно повышается мезор и амплитуда ритма дистального транспорта ионов натрия с нарушением его фазовой структуры.

**Ключевые слова:** хроноритмы, стресс, почки, натрий.

#### THE INFLUENCE OF IMMobilIZATION STRESS ON THE CHRONORHYTHMS OF THE RENAL TRANSPORT OF SODIUM IONS

N. M. Shumko

**Abstract.** The author has investigated experimentally the effect of stress on the chronorhythms of the renal transport of sodium

ions. It has been established that the average daily level of sodium ion reabsorption decreases under conditions of a 60 minute immobilization stress, resulting in high natriuresis during the period of observation, the mezor diminishes and undergoes inversion as regards controlling rhythm of the proximal transport of sodium ions; both the mezor and the amplitude of the distal sodium ion transport increase compensatorily, its phasic structure having been impaired.

**Key words:** chronorhythms, stress, kidneys.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2004. - Vol.3, №2. P.281-284.

Надійшла до редакції 2004

УДК 612.826.33.612.46.017.2

**В.П.Пішак,  
Р.С.Булик,  
Ю.М.Вепрюк**

Буковинська державна  
медична академія, м. Чернівці

## ЗМІНИ ЦИРКАДІАННИХ РИТМІВ ФУНКЦІЙ НИРОК ЗА РІЗНОЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ АКТИВНОСТІ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

**Ключові слова:** шишкоподібна  
залоза, хроноритм, нирки, функції.

**Резюме.** У роботі з'ясовано особливості циркадіанної організації екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок у щурів за умов різної функціональної активності шишкоподібної залози. Встановлено, що за умов гіпер- та гіпофункції залози порушується хроноритмічна впорядкованість ренальних функцій. Пригнічення функції шишкоподібної залози призводить до більш виражених змін інтегральних характеристик хроноритмів досліджуваних показників функціонального стану нирок порівняно з гіперфункцією вказаної ендокринної залози.

### Вступ

Одним із сучасних напрямків дослідження адаптивних можливостей організму є вивчення ролі хроноритмічних характеристик функціонування різних органів і систем [1,5,11]. Це пов'язано з тим, що цілісний організм може існувати лише при певних фазових співвідношеннях різних коливних процесів у клітинах, тканинах, органах і функціональних системах, з одного боку, та чіткої синхронізації з умовами довкілля – з іншого [6,8,13]. Нирки, займаючи вагомe місце у забезпеченні динамічної рівноваги внутрішнього середовища організму, як і будь-яка інша біологічна система, характеризуються чіткою часовою орга-

нізацією функцій. Однак, хронобіологічні особливості гуморальної регуляції функції нирок залишаються маловивченими [4,7,14]. Зокрема, дискутується питання ролі шишкоподібного тіла в модуляції активності ренін-ангіотензин-альдостеронової системи, недостатньо вивчені механізми реалізації дії мелатоніну на функцію нирок [9,10,12]. Вивчення цих питань має важливе не тільки теоретичне, а й практичне значення, оскільки дозволить удосконалити методи діагностики та профілактики ниркової патології з урахуванням циркадіанних особливостей їх гуморальної регуляції.

### Мета дослідження

З'ясувати особливості циркадіанних ритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок у тварин за умов гіпер- та гіпофункції шишкоподібної залози.

### Матеріал і методи

Експерименти проводили на 126 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. Тварин поділяли на контрольну та дослідні групи. У дослідних щурів моделювали гіпо- та гіперфункцію шишкоподібної залози: гіпофункцію – шляхом утримання тварин (n=42) за умов постійного освітлення (24.00С:00Т) інтенсивністю 250 Лк впродовж 7 діб, а гіперфункцію – шляхом утримання дослідних тварин (n=42) за умов постійної темряви (00С:24.00Т) впродовж 7 діб. Контрольну групу склали тварини (n=42), яких утримували за умов звичайного світлового режиму (12.00С:12.00Т). На 8-му добу кожній групі тварин проводили 5%-не водне навантаження підігрітою до кімнатної температури водогінною водою і досліджували показники функцій нирок за умов форсованого діурезу. Експерименти проводили з 4-годинним інтервалом впродовж доби.

Результати обробляли статистично методом "Косинор-аналізу", а також параметричними методами варіаційної статистики. Діагностика десинхронозу ґрупувалася на основі аналізу змін характеристик мезору (середньодобового рівня), амплітуди, акрофази та форми кривої циркадіанного ритму [2]. Отримані індивідуальні хронограми для кожної тварини ґрупували за принципом ідентичності максимальної акрофази і розраховували методом косинор-аналізу пересічні для кожної ґрупи хронограм мезору, амплітуду і фазову структуру (за інтервалом часу між акро- та батифазою) [3].

### Обговорення результатів дослідження

За результатами хронобіологічних експериментів нами встановлено, що екскреторна, іонорегулювальна та кислотовидільна функції нирок підпорядковані чіткій циркадіанній організації. Клубочково-канальцевий баланс і тубуло-гломерулярний зворотний зв'язок вказують на узгоджену хроноритмічну впорядкованість ренальних функцій.

Зміни функціональної активності шишкоподібної залози призводять до перебудови хроноритмів ниркових функцій. За умов гіперфункції шишкоподібної залози вірогідно знижувався діурез о 08.00, 12.00 та 16.00 год (рис. 1), однак середньодобовий рівень, а також амплітуда ритму залишалися подібними до контрольних показників

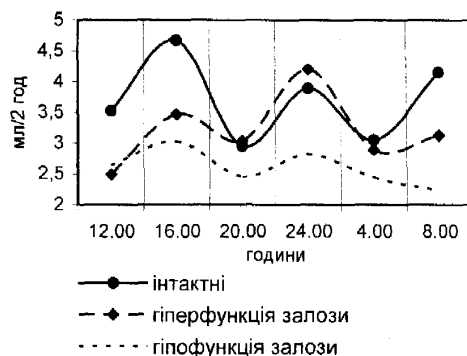


Рис. 1. Хроноритми діурезу в тварин, які перебували за умов гіпер- та гіпофункції шишкоподібної залози.

(табл.). Фазова структура ритму майже не відрізнялась від контрольних хронограм (рис. 1). При гіпофункції залози відзначали набагато більші порушення ритму діурезу. Привергало увагу істотне зниження як мезору сечовиділення, який становив  $2,60 \pm 0,11$  мл/2 год, так і його амплітуди щодо показників у інтактних тварин та щурів з гіперфункцією залози (табл.).

Подібні зміни були обумовлені порушенням процесу ультрафільтрації. Швидкість клубочкової фільтрації гальмувалася сильніше при гіперфункції шишкоподібної залози, ніж при гіпофункції цього органа (табл.).

Гіпофільтрація призвела до підвищення концентрації креатиніну в плазмі крові. Незважаючи на високий середньодобовий рівень азотемії при гіперфункції шишкоподібної залози (табл.), фазова структура ритму майже не відрізнялася від контролю, а при гіпофункції фазова структура змінювалася значно сильніше, особливо в нічний період доби.

Важливою функцією нирок є регуляція обміну іонів калію. За умов гіперфункції шишкоподібної залози зростає екскреція іонів калію, за виключенням 08.00 год, коли цей показник вірогідно знижувався. Вказані зміни не впливали на середньодобовий рівень ритмів як екскреції, так і концентрації іонів калію в сечі, а амплітуди ритмів знижувалися порівняно з контролем. Гіпофункція шишкоподібної залози призводила до збільшення концентрації іонів калію в сечі вдвічі порівняно з інтактними тваринами. Амплітуда ритму знижувалася, порушувалася його архітектоніка. Середньодобовий рівень вірогідно відрізнявся від такого в тварин, що знаходилися за умов фізіологічної функції шишкоподібної залози.

Важливою прогностичною ознакою порушення функції ниркових клубочків є протеїнурія. За даними експериментів гіперфункція шишкоподібної залози не викликала вірогідних змін рівня ритму концентрації білка в сечі порівняно з інтактними

**Таблиця**  
**Вплив гіпер- та гіпофункції шишкоподібної залози на мезори та амплітуди ритмів**  
**екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок у білих щурів (x±Sx)**

Показники	Інтактні (n=42)		Гіперфункція шишкоподібної залози (n=42)		Гіпофункція шишкоподібної залози (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 p<0,01	11,1±1,5 p<0,05
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	55,21±3,75	17,6±2,9	98,84±1,81 p<0,001	5,3±0,9 p<0,01	85,67±3,39 p<0,001	9,2±1,0 p<0,05
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	473,29±53,38	28,0±3,5	203,74±19,38 p<0,001	23,4±3,4	324,50±15,0 p<0,05	13,4±3,8 p<0,05
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,05±0,01	13,9±2,8	0,12±0,01 p<0,001	28,9±1,5 p<0,001	0,06±0,001 p<0,001	12,5±,5
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,50±0,04	21,2±3,9	1,19±0,10 p<0,001	21,3±3,5	2,04±0,16 p<0,001	20,4±2,6
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,42±0,06	35,9±11,1	1,89±0,15 p<0,001	19,9±2,8	1,80±0,25 p<0,001	35,1±2,2
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	59,98±7,49	29,4±4,1	25,48±1,90 p<0,001	19,5±3,5	51,85±4,58	22,0±1,8
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	11,75±0,21	4,6±1,0	10,61±0,10 p<0,001	2,9±0,6	15,87±1,43 p<0,05	11,4±1,9 p<0,01
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,88±0,06	17 ±3,6	1,70±0,17 p<0,001	28,3±3,0 p<0,05	1,25 ± 0,16 p<0,05	32,1±3,3 p<0,05
pH сечі	6,70±0,08	3,2±0,5	7,24±0,13 p<0,01	4,3±1,1	7,19±0,20 p<0,05	7,6±0,3 p<0,001
Екскреція іонів водню, 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 p<0,05	73,2 ± 10,5
Екскреція кислот, що титруються, 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
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	14,42±2,08	36,2±5,3	29,12±3,33 p<0,01	31,1±1,6	29,43±3,17 p<0,01	25,7±,9

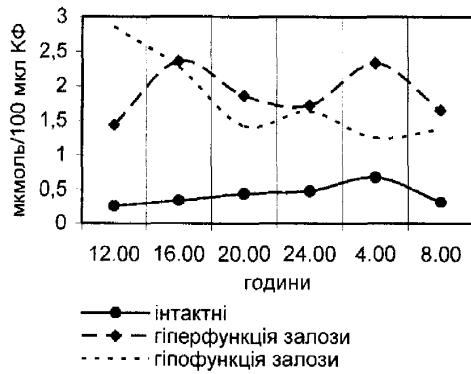
**Примітки:** p – вірогідність різниць між показниками дослідних та інтактних тварин; n – кількість тварин.

тваринами (табл.), але змінювала фазову структуру і амплітуду коливань екскреції протеїнів у перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату. При цьому мезор вірогідно відрізнявся від показників інтактних тварин (табл.). За пригніченої функції шишкоподібної залози архітектоніка ритму екскреції білка набувала інверсного характеру відносно контрольних хронограм. Підвищений рівень екскреції білка виявляли у період з 12.00 до 16.00 год, батифаза ритму припадала на 4.00 год.

Дисфункція шишкоподібної залози віддзеркалилась і на показниках іонорегулювальної функції нирок. Порушення механізмів ниркового транспорту іонів натрію проявлялося високим натрійурезом, який реєстрували у всі досліджувані проміжки доби. Причиною великої концентрації іонів

натрію в сечі була підвищена екскреція даного катіону (рис. 2). У всі періоди спостережень цей показник вірогідно перевищував контрольні дані.

Стандартизація екскреції іонів натрію за швидкістю клубочкової фільтрації дозволила встановити, що гіпо- та гіперфункція шишкоподібного тіла практично однаково підвищують даний показник порівняно з контрольними тваринами. За умов гіпофункції епіфіза спостерігали більш істотні зміни положення акрофази відносно контролю, яка зміщала з 4.00 на 12.00 год. Незважаючи на підвищену екскрецію іонів натрію концентрація даного катіону в плазмі крові залишалася підвищеною майже цілодобово, за виключенням 04.00 год, коли вона вірогідно знижувалася. Високі показники концентрації іонів натрію в плазмі крові



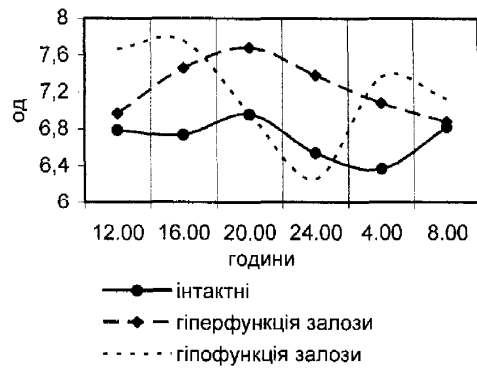
**Рис. 2.** Хроноритми екскреції іонів натрію у тварин, які перебували за умов гіпер- та гіпофункції шишкоподібної залози.

при гіпофункції залози зберігалися, хоча знижувалися базисні рівні ритмів абсолютної та відносної реабсорбції даного катіону. Архітекtonіки ритмів вказаних параметрів набували інверсного характеру щодо хронограм інтактних щурів.

Підвищена концентрація іонів натрію в плазмі крові призводила до компенсаторної активації виділення даного катіону, включаючи всі можливі механізми. Це підтверджувалося високим кліренсом іонів натрію і зниженням кліренсу безнатрієвої води у всі досліджувані проміжки доби порівняно з контролем.

Знижена фільтраційна фракція іонів натрію, на відміну від тварин з гіперфункцією шишкоподібної залози, у щурів з гіпофункцією цієї залози призводила до активації проксимального транспорту даного катіону впродовж доби відносно величин контрольних тварин. При цьому істотно зростав середньодобовий рівень, а також вірогідно збільшувалася амплітуда циркадіанних коливань на тлі зміненої фазової структури ритму (табл.). Незважаючи на високу концентрацію іонів натрію в плазмі крові виявлено також зростання мезору ритму дистального транспорту іонів натрію порівняно з показниками контрольних щурів, проте менш виражене, ніж у тварин, що знаходились за умов постійної темряви (табл.). Амплітуда вірогідно підвищувалася, архітекtonіка ритму була в повній інверсії щодо хронограм інтактних тварин.

При гіперфункції шишкоподібної залози десинхроноз кислотовидільної функції нирок проявлявся змінами архітекtonіки ритму рН сечі (рис. 3). Вірогідно зростав базисний рівень даного показника (табл.), максимальні значення якого співпадали з контрольними і припадали на 20.00 год, батифаза зміщувалася з 4.00 на 8.00 год щодо величин інтактних тварин. Амплітуди ритмів екскреції титрованих кислот та іонів водню істотно не відрізнялись від величин інтактних тварин (табл.). Виділення аміаку впродовж доби вірогідно



**Рис. 3.** Хроноритми рН сечі у тварин, які перебували за умов гіпер- та гіпофункції шишкоподібної залози.

зростало, окрім 20.00 год, спостерігали зміщення фазової структури ритму. Мезор ритму амонійного коефіцієнту перевищував контрольний рівень, водночас амплітуда ритму вірогідно знижувалася.

За умов гіпофункції шишкоподібної залози реестрували зниження екскреції активних іонів водню впродовж періоду спостережень за виключенням 24.00 год. Мезор рН сечі вірогідно перевищував контрольні показники (табл.), а його архітекtonіка характеризувалася антифазною структурою щодо хронограм інтактних тварин (рис. 3). Середньодобовий рівень, амплітуда ритму екскреції титрованих кислот були близькими до показників інтактних тварин, однак порушувалася фазова структура ритму. Акрофаза ритму зміщувалася на 20.00 год, що відповідало батифазі у тварин з гіперфункцією шишкоподібної залози.

Мезор ритму екскреції аміаку зростав порівняно з контролем вдвічі, амплітуда вірогідно не зміщувалася (табл.). Структури ритмів були інвертованими щодо хронограм інтактних тварин, чого не спостерігали у тварин з гіперфункцією шишкоподібної залози. Відмічено вірогідне підвищення базисного рівня амонійного коефіцієнту та зниження його амплітуди, зміщення фазової структури ритму відносно показників інтактних щурів.

### Висновки

Таким чином, можна констатувати, що пригнічення функції шишкоподібної залози призводить до більш виражених хроноритмічних перебудов досліджуваних ниркових функцій. Зокрема:

1. Різко порушуються середньодобовий рівень, фазова структура і амплітуда ритмів більшості показників функцій нирок;

2. Гіпофункція шишкоподібної залози призводить до більш вираженого дисбалансу калієвого і натрієвого гомеостазу порівняно з тваринами, у яких моделювали гіперфункцію цієї залози;

3. У тварин з гіпофункцією шишкоподібної залози часто спостерігається інверсія досліджуваних ритмів відносно контрольних хронограм як ознака вираженого десинхронозу.

### Перспективи подальших досліджень

Наведені факти свідчать про те, що у складному механізмі контролю екскреторної, іонорегуляторної та кислотовидільної функцій нирок вагомим інтегруючим елементом належить шишкоподібній залозі. Дослідження хроноритмічної організації функцій нирок дозволить розробляти ефективніші методи діагностики та профілактики ниркової патології з урахуванням циркадних особливостей їх гуморальної регуляції.

**Література.** 1. Батурин В.А., Джандарова Т.Н., Пахомова Т.А. и др. Некоторые особенности синхронизации физиологических функций // Вестн. Ставроп. гос. ун-та.-1997.-№12.-С.122-127. 2. Емельянов И.П. Структура биологических ритмов в процессе адаптации.-Новосибирск: Наука, 1986.-182 с. 3. 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. 4. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина.-М.: Гриада-Х, 2000.-488 с. 5. Пишак В.П., Заморский И.И. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга // Успехи физiol. наук.-2003.-Т. 34, №4.- С.37-53. 6. Пишак В.П. Шишкоподібне 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. Слепушкин В.Д., Пашицкий В.Г. Эпифиз и адаптация организма.-Томск: Изд-во Томск. ун-та, 1982.-212 с. 9. 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. 10. 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. 11. Masson P. M., Bianchi L., Pevet P. Circadian photic regulation of melatonin receptor density in rat suprachiasmatic nuclei: Comparison with light induction of fos-related protein // J. Neurosci. Res.-1996.-№5.-P.632-637. 12. Pechere-Bertschi A., Nussberger J., Biollaz J. et al. Circadian variations of renal sodium handling in patients with orthostatic hypotension // Kidney Int.-1998.-Vol.54, №4.-P.1276-1282. 13. Ursin R. Serotonin and sleep // Sleep Med. Rev.-2002.-Vol.6, №1.-P.55-69. 14. Voogel A.J., Koopman M.G., Hart A.A. et al. Circadian rhythms in systemic hemodynamics and renal function in healthy subjects and patients with nephrotic syndrome // Kidney Int.-2001.-Vol.59, №5.-P.1873-1880. 15. Wallace D.P., Christensen M., Reif G. et al. Electrolyte and fluid secretion by cultured human inner medullary collecting duct cells // Am. J. Physiol.-2002.-Vol.283, №6.-P.F1337-F1350.

**ИЗМЕНЕНИЯ ЦИРКАДΙΑННЫХ РИТМОВ ФУНКЦИЙ ПОЧЕК В УСЛОВИЯХ РАЗЛИЧНОЙ ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ АКТИВНОСТИ ШИШКОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЫ**

В.П.Пишак, Р.Е.Булык, Ю.М.Веприк

**Резюме.** В работе установлено особенности циркадиальной организации экскреторной, ионорегулирующей и кислотовидельной функций почек у крыс в условиях различной функциональной активности шишковидной железы. Отмечено, что в условиях гипер- и гипофункции железы нарушается хроноритмическая упорядоченность реальных функций. Угнетение функции шишковидной железы приводит к более выраженным изменениям интегральных характеристик хроноритмов исследуемых показателей функционального состояния почек сравнительно с гиперфункцией указанной эндокринной железы.

**Ключевые слова:** шишковидная железа, хроноритм, почки, функции.

### CHANGES OF THE CIRCADIAN RHYTHMS OF THE RENAL FUNCTIONS WITH A VARYING FUNCTIONAL ACTIVITY OF THE PINEAL GLAND

V.P.Pishak, R.Ye.Bulyk, Yu.M.Vepriuk

**Abstract.** The peculiarities of the circadian organization of the excretory, ion-regulating and acid-producing renal function in rats under conditions of a varying functional activity of the pineal gland have been ascertained in the research. It has been established that the chronorhythmic degree of order of the renal functions is impaired under conditions of a hyper and hypofunction of the gland. A suppression of the function of the pineal gland results in more marked changes of the integral characteristics of the chronorhythms for the parameters under study of the renal functional state compared with the hyperfunction of the said endocrine gland.

**Key words:** pineal gland, chronorhythm, kidneys, functions.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol.- 2004.- Vol.3, №2.-P. 284-288.

Надійшла до редакції 2004