

ФУНКЦІОНАЛЬНА СПРОМОЖНІСТЬ МОРФОЛОГІЧНО ЗМІНЕНИХ НИРОК ЗА УМОВ ПОРУШЕНОГО ДОБОВОГО РИТМУ

Кафедра медичної біології, генетики та гістології (зав. – чл.-кор. АПН України, проф. В.П.Пішак)
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

Резюме. У роботі досліджено екскреторну, іонорегульовальну та кислотовидільну функції нирок у щурів, що зазнали послідовного впливу солей алюмінію, свинцю та стресорного чинника за умов зміненого добового ритму. Встановлено, що пригнічення функції шишкоподібної залози призводить до зниження адаптаційних можливостей нирок внаслідок гальмування синтезу

мелатоніну, що викликає більш помітні функціональні порушення. Доведена протекторна властивість мелатоніну та його здатність до певної корекції функцій морфологічно змінених нирок.

Ключові слова: шишкоподібна залоза, нирка, алюмінію хлорид, свинцю хлорид, іммобілізаційний стрес.

Вступ. Серед регуляторів, що притаманні тваринам та людині, найбільш чітко працюють ті, які забезпечують постійність мінерального складу плазми крові. До певного співвідношення іонів відбувається адаптація клітин і всіх складових позаклітинних біохімічних процесів, що забезпечують життя. Для одних це створюється шляхом перебудови клітинних процесів, як реакція на зміну соляного складу. Для інших характерні спеціальні фізіологічні механізми, що дають можливість зберегти сталість міжклітинної рідини та плазми крові і, таким чином, забезпечити умови для функціонування систем організму [3,5].

Враховуючи, що клітина відмежована від позаклітинної рідини мембраною, яку просякають білкові структури та легко проникна для води, але не для більшості інших компонентів, то за наявності різниці концентрацій солей вода переходить у сектор з більш високою концентрацією розчину за законами осмосу [3]. Будь-яка зміна об'єму клітин, набряк при надходженні води або зморщення при її втраті буде супроводжуватися порушенням біохімічних внутрішньоклітинних процесів. Тому осмолярність плазми крові, як і іонний склад, є одним із чітко контрольованих показників. Серед органів, що забезпечують збереження відносної сталості внутрішнього середовища, нирка відіграє найбільш важливу роль [6,7,8]. Залишається дискусійним питання про функціональну спроможність морфологічно змінених нирок за умов порушеного добового ритму. Недостатньо вивчені механізми реалізації дії мелатоніну на функцію нирок, в яких відбулася перебудова архітектоники [3,4,5].

Мета дослідження. З'ясувати функціональну можливість морфологічно змінених нирок за умов порушеного фотоперіоду.

Матеріал і методи. Експерименти проведені на 150 самцях білих щурів з вихідною масою тіла 150-180 г. Дослідження виконані влітку, тварини знаходилися на стандартному раціоні в приміщенні віварію при кімнатній температурі з вільним доступом до води та їжі. Тварин розподілили на 3 групи, що перебували за умов різної тривалості світлової фази доби, що, у свою чергу, призвело до зміни функціональної активності

шишкоподібної залози. Фізіологічну функцію моделювали шляхом утримування тварин за умов незміненого світлового режиму (12.00 С : 12.00 Т). Гіпофункцію залози моделювали шляхом утримування тварин за умов постійного освітлення інтенсивністю 500 Лк впродовж 14 діб (24.00 С : 00 Т) інтенсивністю 500 Лк. Гіперфункцію – шляхом утримування дослідних особин за умов постійної темряви тривалістю 14 діб (00 С : 24.00 Т). Кожна група містила чотири підгрупи по 10 особин. I підгрупа – контрольна, II підгрупа – тварини, які на 14-ту добу експерименту піддавалися одноденному іммобілізаційному стресу, III підгрупа – тварини, яким впродовж 14 діб вводили внутрішньошлунково на 1% крохмальній суспензії в дозі 200 мг/кг алюмінію хлорид та 50 мг/кг свинцю хлорид, IV підгрупа – тварини, яким впродовж 14 діб вводили внутрішньошлунково на 1% крохмальній суспензії алюмінію хлорид та свинцю хлорид у зазначених дозах та на 14-ту добу експерименту тваринам створювали одноденний іммобілізаційний стрес [1].

Стрес моделювали шляхом одноденної іммобілізації тварин у пластикових клітках-пеналах [2]. На 14-ту добу піддослідним тваринам проводили водне навантаження (5% від маси тіла) водопровідною водою, підігрітою до 37°C та досліджували показники функції нирок за умов форсованого діурезу.

Експерименти виконані з дотриманням «Загальних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2000).

У плазмі крові експериментальних тварин визначали концентрації креатиніну, натрію та калію, у сечі – креатиніну, натрію, калію та білка. Концентрацію електrolітів визначали методом фотометрії полум'я на «ФПЛ-1», концентрацію білка – реакцією із сульфосаліциловою кислотою.

Результати дослідів опрацьовані математично. Вірогідність різниці отриманих показників визначали з використанням t-критерію Стьюдента за допомогою програми «Excel-7» (Microsoft office, США), «Statgraphycs» (США) та «BIOSTAT» на ПЕВМ.

Результати дослідження та їх обговорення. Результати дослідження свідчать, що у всіх дослідних групах тварин спостерігали зміни відносного та абсолютного діурезу. Водночас реєстрували тенденцію до збільшення концентрації креатиніну у всіх дослідних підгрупах порівняно з контролем ($p < 0,001$). Відмічено різке зростання даного показника у тварин, що перебували за умов гіпофункції шишкоподібної залози порівняно не тільки з контролем, але й з тваринами з гіперфункцією шишкоподібної залози (135,4±3,6 та 120,5±5,7 мкмоль/л відповідно). Окрім цього, отримані дані свідчили про зменшення клубочкової фільтрації ($p < 0,001$), що чітко спостерігалось у всіх підгрупах порівняно з показниками інтактних тварин.

Вірогідно та прямопропорційно зростала концентрація і екскреція іонів натрію із сечею в усіх дослідних групах порівняно з контрольною групою тварин. Відповідно спостерігалось збільшення коефіцієнта співвідношення концентрації іонів натрію та калію в сечі, що, у свою чергу свідчить про порушення транспорту даного катіона. Це можна пояснити тим, що, залежно від дії шкідливого фактору, ступінь морфологічних змін у нефронах різний. Більш виражені зміни сприяють посиленому виходу іонів натрію через по-

шкоджену апікальну частину епітеліоцитів проксимального відділу в просвіт каналця, доказом цього є зменшення реабсорбції води. Ці процеси, у свою чергу, призводять до активації ангіотензин-альдостеронової системи нирок та за рахунок ангіотензину II викликають зменшення ниркового кровотоку, про що свідчило зниження показників клубочкової фільтрації.

Але, не зважаючи на перебудову архітектоники нирок у дослідній групі тварин, що перебували за умов гіперфункції шишкоподібної залози зміни показників менші щодо тварин з гіпофункцією цього органа (табл. 2 та 3). Чітка тенденція зменшення показників у тварин, які перебували в умовах гіперфункції шишкоподібної залози спостерігалась і щодо тварин, які знаходилися за умов незміненого світлового режиму (табл. 1 та 2).

Дещо перевищувала концентрація білка в сечі експериментальних тварин усіх дослідних груп. Показники дослідної групи, яка включала в себе тварин, що перебували за умов гіперфункції шишкоподібної залози, нижчі за величини в дослідних тварин, що знаходилися за умов гіпофункції епіфіза мозку.

Щодо транспорту іонів натрію, то відмічено зниження проксимального та зростання показників дистального транспорту в усіх дослідних гру-

Таблиця 1

Екскреторна, іонорегулювальна та кислотовидільна функції нирок тварин, що зазнали поєднаної дії алюмінію хлориду та свинцю хлориду та стресу за умов фізіологічної функції шишкоподібної залози ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Інтактні (n=10)	Стресовані тварини (n=10)	Тварини, що отримували солі Al, Pb (n=10)	Стресовані тварини, що отримували солі Al, Pb (n=10)
Діурез, мл/2 год	0,035±0,002	0,036±0,003	0,04±0,002	0,04±0,006
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	63,0±2,1	75,9±2,7 $p < 0,001$, * $p < 0,001$	113,9±2,9 $p < 0,001$	117,6±2,45 $p < 0,001$
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	147,9±10,3	132,9±14,7	81,42±3,7 $p < 0,001$, * $p < 0,05$	105,2±11,5 $p < 0,05$
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,004±0,0002	0,006±0,0007 $p < 0,05$	0,005±0,0004 $p < 0,05$	0,006±0,0012
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,68±0,06	1,38±0,13 $p < 0,001$	0,49±0,03125 $p < 0,05$, * $p < 0,001$	1,32±0,19 $p < 0,01$
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,024±0,002	0,048±0,0035 $p < 0,001$	0,017±0,001 $p < 0,01$, * $p < 0,001$	0,048±0,006 $p < 0,01$
Фільтраційна фракція іонів натрію мкмоль/хв	18,9±1,3	17,4±1,96	11,4±0,7 $p < 0,001$	14,05±1,5 $p < 0,05$
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	9,7±0,2	9,3±0,6	8,01±0,24 $p < 0,001$	8,7±0,34 $p < 0,05$
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	3,07±0,2	3,77±0,5	5,93±0,2 $p < 0,001$, * $p < 0,01$	4,66±0,3 $p < 0,001$
pH сечі	6,4±0,2	6,6±0,16 * $p < 0,05$	7,2±0,2 $p < 0,05$	7,12±0,18 $p < 0,05$
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,028±0,001	0,029±0,002	0,029±0,002	0,032±0,005
Екскреція кислот, що тигруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,0003±0,00003	0,0021±0,00042 $p < 0,001$, * $p < 0,001$	0,004±0,00064 $p < 0,001$	0,0042±0,0008 $p < 0,001$
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,003±0,00014	0,004±0,0005 $p < 0,05$	0,005±0,0009 $p < 0,05$	0,005±0,001 $p < 0,05$

Примітка. p – різниця вірогідна відносно контрольної групи; *p – різниця вірогідна відносно стресованих тварин, що отримували солі; n – кількість тварин

пах ($p < 0,001$). Враховуючи те, що проксимальний транспорт не залежить від впливу альдостерону, при гіперфункції шишкоподібної залози мелатонін здатний пригнічувати реабсорбцію іонів натрію, що чітко спостерігалось на показниках. Окрім цього, пригнічення проксимального транспорту можна розцінювати як той фактор, що першими уражаються структури проксимального каналця, і відповідно як компенсаторний механізм дистальні відділи намагаються вирівняти іонний обмін. Це можна пояснити проявом захисної реакції організму до збереження даного катіона. Таким чином організм прагне компенсувати втрати натрію шляхом активації дистальної реабсорбції.

Морфологічні зміни нирок, що призводять до порушення процесів ультрафільтрації та реабсорбції віддзеркалюються також на кислотовидільній функції. Аналіз отриманих показників свідчить про зростання екскреції кислот, що титруються, та аміаку у тварин, за умов гіпофункції шишкоподібної залози ($p < 0,001$) щодо показників тварин, що перебували за умов як фізіологічної ($p < 0,001$), так і гіперфункції цього органа ($p < 0,05$).

Проведені дослідження дозволяють стверджувати, що поєднана дія солей алюмінію, свинцю та стресорного чинника має виражений нефротоксичний ефект із порушенням фільтраційної, реабсорбційної та екскреторної функції нирок. Зміна світлового режиму, що викликає різний функціональний стан шишкоподібної залози, а саме гіпофункція, призводить до різких функціональних порушень. У свою чергу, за умов гіперфункції прослідковується протекторний ефект мелатоніну в механізмах корекції відхилень морфофункціонального стану нирок при дії шкідливих чинників та збільшуються адаптаційні можливості органа при уведенні мелатоніну.

Перспективи наукового пошуку. Подальші дослідження дадуть змогу глибше зрозуміти адаптаційні механізми нирок за умов дії антропогенних чинників та факторів навколишнього середовища, дозволять розробити ефективніші методи діагностики та профілактики ниркової патології з урахуванням особливостей їх гуморальної регуляції.

Таблиця 2

Екскреторна, іонорегулювальна та кислотовидільна функції нирок тварин, що зазнали поєднаної дії алюмінію хлориду, свинцю хлориду та стресу за умов гіпофункції шишкоподібної залози ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Інтактні (n=10)	Стресовані тварини (n=10)	Тварини, що отримували солі Al, Pb (n=10)	Стресовані тварини, що отримували солі Al, Pb (n=10)
Діурез, мл/2 год	0,041±0,0003	0,049±0,001 $p < 0,001$	0,046±0,002 $p < 0,001$	0,046±0,004 $p < 0,001$
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	55,0±1,4	74,5±2,1 $p < 0,001$, * $p < 0,001$	124,8±5,1 $p < 0,001$	135,4±3,6 $p < 0,001$
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	190,4±15,03	183,2±16,8 * $p < 0,05$	107,09±10,6 $p < 0,001$	124,8±16,2 $p < 0,001$
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,006±0,0001	0,007±0,0003	0,007±0,0005 $p < 0,05$	0,007±0,0006
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,63±0,04	0,68±0,1 * $p < 0,05$	1,1±0,12 $p < 0,01$	1,11±0,14 $p < 0,001$
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,026±0,001	0,033±0,004	0,05±0,0067 $p < 0,01$	0,05±0,01 $p < 0,05$
Фільтраційна фракція іонів натрію мкмоль/хв	23,8±1,9	22,9±2,0 * $p < 0,05$	14,17±1,4 $p < 0,001$	16,37±2,09 $p < 0,05$
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	9,71±0,22	9,033±0,2 $p < 0,05$, * $p < 0,05$	7,18±0,6 $p < 0,001$	8,16±0,28 $p < 0,001$
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	2,77±0,19	3,5±0,2 $p < 0,05$, * $p < 0,01$	5,9±0,55 $p < 0,001$	4,9±0,34 $p < 0,001$
pH сечі	5,9±0,08	6,9±0,15 $p < 0,001$, * $p < 0,05$	7,01±0,1 $p < 0,001$	7,22±0,014 $p < 0,001$
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,032 ±0,0003	0,041±0,001 $p < 0,001$	0,039±0,0021 $p < 0,001$	0,039±0,004 $p < 0,05$
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,00003 ±0,000002	0,00024±0,00001 $p < 0,001$, * $p < 0,001$	0,00024±0,00002 $p < 0,001$, * $p < 0,001$	0,0051±0,0006 $p < 0,001$
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,00021 ±0,00001	0,0048±0,00024 $p < 0,001$, * $p < 0,05$	0,0061±0,00037 $p < 0,001$	0,0061±0,0007 $p < 0,001$

Примітка: p – різниця вірогідна відносно контрольної групи; *p – різниця вірогідна відносно стресованих тварин, що отримували солі; n – кількість тварин

Таблиця 3

Екскреторна, іонорегулювальна та кислотовидільна функції нирок тварин, що зазнали поєднаної дії алюмінію хлориду, свинцю хлориду та стресу за умов гіперфункції шишкоподібної залози ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники	Інтактні (n=10)	Стресовані тварини (n=10)	Тварини, що отримували солі Al, Pb (n=10)	Стресовані тварини, що отримували солі Al, Pb (n=10)
Діурез, м.л/2 год	0,042±0,0003	0,04±0,0038 *p<0,05	0,046±0,0027 *p<0,001	0,026±0,0032 p<0,001
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	54,3±1,3	69,6±1,1 p<0,001, *p<0,001	104,5±6,1 p<0,001, *p<0,05	120,5±5,7 p<0,001
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	167,6±12,8	174,6±19,9 *p<0,01	166,9±14,7 *p<0,01	91,2±15,4 p<0,001
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,0004 ±0,00009	0,004±0,0005 p<0,001	0,017±0,008 p<0,05	0,0044±0,0006 p<0,001
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,8±0,01	1,5±0,16 p<0,001	1,47±0,16 p<0,001	1,46±0,15 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,033±0,0041	0,06±0,007 p<0,01, *p<0,05	0,067±0,007 p<0,001, *p<0,01	0,038±0,006
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	21,0±1,4	22,07±2,4 *p<0,01	21,4±1,7 *p<0,01	11,9±1,9 p<0,01
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	9,33±0,2	9,65±0,18	9,23±0,2	9,12±0,33
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	3,2±0,2	2,96±0,1 *p<0,01	3,6±0,22	3,95±0,31 p<0,05
pH сечі	6,7±0,08	6,57±0,08 *p<0,001	5,7±0,07 p<0,001, *p<0,001	7,4±0,1 p<0,001
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,035 ±0,00023	0,033±0,003 *p<0,05	0,034±0,001 *p<0,001	0,023±0,002 p<0,001
Екскреція кислот, що типуються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,00032±0,0002	0,00057±0,0001 p<0,05	0,001±0,00031 p<0,05, *p<0,05	0,00041±0,0001
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,003±0,0001 5	0,0062±0,0006 p<0,001, *p<0,05	0,0045±0,0002 p<0,001	0,004±0,0006

Примітка: p – різниця вірогідна відносно контрольної групи; *p – різниця вірогідна відносно стресованих тварин, що отримували солі; n – кількість тварин

Література

1. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементозы человека: этимология, классификация, органопатология. – М.: Медицина, 1991. – 496 с.
2. Арушанян Э.Б. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга // Успехи физиол. наук. – 1996. – Т. 27, №3. – С.31-48.
3. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки. – Л.: Медицина, 1982. – 207 с.
4. Пишак В.П., Заморский И.И. Функциональная организация фотопериодической системы головного мозга // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, №4. – С.19-23.
5. Пішак В.П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. – Чернівці: Мед. академія, 2003. – 152 с.
6. Юматов С.А. Нейромедиаторные интеграция эмоционального возбуждения и механизмы устойчивости к стрессу // Вестник РАМН. – 1995. - №11. – С. 9-16.
7. Solberg L.C., Olson S.L., Turek F.W. et al. Altered hormone levels and circadian rhythm of activity in the WKY rat, a putative animal model of depression // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2001. – Vol. 281(3). – P. 786-794.
8. Tsigos C., Chrousos G.P. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis, neuroendocrine factors and stress // J. Psychosom. Res. – 2002. – Vol. 53(4) – P. 865-871.

THE FUNCTIONAL ABILITY OF THE MORPHOLOGICALLY CHANGED KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF ALTERED CIRCADIAN RHYTHM

O.I.Petryshen

Abstract. The paper has studied the excretory, ion-regulating and acid-excreting function of the kidneys in rats that underwent a combined action of aluminium and lead salts and a stress factor under conditions of a changed diurnal rhythm. An inhibition of the pineal gland function has been found to result in a reduction of the renal adaptive abilities due to suppressed melatonin synthesis, resulting in more evident malfunctions. A protective property of melatonin and its ability to a certain functional correction of the functions of morphologically altered kidneys has been proved.

Key words: pineal gland, kidney, aluminium chloride, lead chloride, immobilizing stress.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsii)
Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4. – P.125-128

Надійшла до редакції 15.05.2006 року