

Н.М.Шумко, Н.В.Черновська, Ю.М.Вепрюк, Ю.В.Ломакіна

ОСОБЛИВОСТІ ХРОНОРИТМІЧНИХ ЗМІН ФУНКЦІЙ НИРОК ЗА УМОВ ГПЕРФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ

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

Резюме. Моделювання гіперфункції шишкоподібної залози в умовах темряви призводило до перебудови хроноритмів функцій нирок і викликало десинхроноз інтегральних показників. Зокрема, порушувалася фазова структура і збільшувалася амплітуда ритму відносної реабсорбції води та вірогідно підвищувалася концентрація білка в сечі. Крім того, ритм екскреції іонів на-

трію зазнавав інверсного характеру. Ритми проксимального та дистального транспорту іонів натрію набували антифазної структури, мезор транспорту іонів натрію знижувався.

Ключові слова: шишкоподібна залоза, нирки, хроноритми.

Вступ. Експериментальні дослідження показали, що шишкоподібна залоза – справжній нейроендокринний орган, що бере участь у регуляції функцій наднирникових залоз, аденогіпофіза, щитоподібної, прищитоподібних, підшлункової, вилочкової залоз [3,5,6,7] і, у свою чергу, за принципом зворотного зв'язку знаходиться під контролем інших органів і систем організму. Епіфіз мозку відіграє важливу роль у регуляції біологічних ритмів організму [1,3]. Гормони шиш-

коподібної залози мають широкий спектр дії та регулюють важливі фізіологічні функції [2].

Мелатонін є месенджером не тільки основного ендогенного ритму, що генерується супрахізматичними ядрами і синхронізує всі інші біологічні ритми організму, але також є і коректором цього ендогенного ритму відносно ритмів зовнішнього середовища [4].

Нейроендокринний рівень адаптації є одним із найважливіших, забезпечує негайне пристосу-

вання всього організму до стресуючих чинників. Взаємодія цього рівня адаптації з іншими ланками залишається недостатньо дослідженою.

Мета дослідження. Вивчити зміни часової організації показників функціонального стану нирок на фоні гіперфункції шишкоподібної залози.

Матеріал і методи. Експериментальні дослідження проведено на 36 статевозрілих білих щурах-самцях масою до 200 г. Тварин утримували в умовах віварію при сталій температурі та вологості повітря з вільним доступом до води та їжі. Тварини розподілені на дві групи: I-контрольна (n=18), в якій тварин утримували в умовах звичайного світлового режиму (12.00С:12.00Т); II-дослідна (n=18), в якій тварин утримували в умовах постійної темряви (00С:24.00Т), протягом 7 діб. Сечу збирали впродовж 8-ї доби експерименту. По закінченні цього етапу досліду щурам здійснювали декапітацію під легкою ефірною анестезією. Забирали кров, яку центрифугували і відбирали плазму для дослідження. Результати обробляли статистично методом "Косинор-аналізу", а також параметричними методами варіаційної статистики.

Результати дослідження та їх обговорення. Гіперфункція шишкоподібної залози спричиняла порушення хроноритмічної організації екскреторної функції нирок. Архітектоніка ритму діурезу зазнавала змін щодо контрольних хронограм. Вірогідно знижувалися показники о 08.00 год та 14.00 год. Мезор діурезу на 30% нижчий за контрольні величини, проте амплітуда ритму залишалася стабільною (табл. 1). Акрофаза ритму змі-

щувалася з 08.00 год на 20.00 год. Причиною зниження мезору діурезу було гальмування процесів ультрафільтрації.

У всі досліджувані проміжки доби швидкість клубочкової фільтрації вірогідно нижча порівняно з показниками інтактних тварин. Середній рівень показника протягом денного проміжку доби вдвічі нижчий контрольних величин за незмінної амплітуди ритму (табл. 1). Реєстрували зміщення фазової структури ритму.

Подібні зміни ультрафільтрації призвели до вірогідного зростання рівня концентрації креатиніну в плазмі крові у всі періоди спостереження. Ритм набував інверсного характеру стосовно контрольних хронограм.

У умовах гіперфункції шишкоподібної залози відбулося вірогідне зниження рівня відносної реабсорбції води з істотним підвищенням амплітуди ритму (табл. 1). Порушувалася фазова структура ритму. Рівень екскреції іонів калію вірогідно знижувався о 08.00 год, в інші досліджувані інтервали – перевищував показники інтактних тварин. Така картина не вплинула на мезор екскреції та концентрації іонів калію в сечі, однак амплітуда ритму екскреції вказаного катіона більш як удвічі нижча, щодо контролю. Утримання тварин в умовах постійної темряви викликало вірогідне підвищення протеїнурії. У перерахунку на 100 мкл клубочкової фільтрації мезор екскреції білка становив $0,09 \pm 0,001$ мг/100 мкл клубочкового фільтрату і перевищував на 50% відповідний показник контролю, а амплітуда ритму вірогідно знижувалася (табл. 1).

Таблиця 1

Мезор і амплітуда хроноритмів екскреторної функції нирок у тварин в умовах гіперфункції шишкоподібної залози ($\bar{x} \pm Sx$)

Показник	Інтактні тварини		Гіперфункція шишкоподібної залози	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Діурез, мкл/хв/100г	0,99±0,065	18,9±4,49	0,69±0,042 p<0,01	16,4±4,06
Концентрація іонів калію в плазмі крові, мкмоль/л	5,19±0,237	11,7±2,98	5,39±0,167	5,9±1,32
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	17,47±3,180	47,2±10,78	18,48±1,697	26,2±6,13
Екскреція іонів калію, мкмоль/хв/100г	1,79±0,450	65,3±9,24	1,21±0,113	23,3±5,95 p<0,01
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	54,17±1,830	8,8±2,25	84,38±4,080 p<0,001	13,2±3,22
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв/100г	119,40± 8,470	18,4±4,73	57,82±3,933 p<0,001	19,3±4,54
Відносна реабсорбція води, %	99,40±0,030	0,1±0,02	99,16±0,012 p<0,001	8,0±0,01 p<0,001
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну	0,02±0,001	12,6±3,42	0,01±0,001 p<0,001	8,3±1,85
Концентрація білка в сечі, г/л	0,07±0,001	0,8±0,07	0,08±0,002 p<0,01	0,1±0,01 p<0,001
Екскреція білка, мг/хв/100г	0,07±0,005	21,8±5,05	0,05±0,002 p<0,01	10,8±2,78
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,06±0,007	19,2±1,15	0,09±0,001 p<0,01	0,1±0,01 p<0,001

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

Таблиця 2

**Мезор і амплітуда хроноритмів ниркового транспорту іонів натрію у тварин
в умовах гіперфункції шишкоподібної залози ($x \pm Sx$)**

Показник	Інтактні тварини		Гіперфункція шишкоподібної залози	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,85±0,110	33,6±8,51	1,20±0,101 p<0,05	23,2±5,60
Екскреція іонів натрію, ммоль/хв/100г	0,08±0,012	21,7±5,56	0,08±0,007	25,0±6,22
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	0,07±0,013	36,0±8,08	0,15±0,012 p<0,001	23,9±5,56
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	130,56±0,652	1,1±0,33	124,29±0,238 p<0,001	0,6±0,13
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв/100г	15,60±1,160	19,4±4,98	7,21±0,461 p<0,001	18,7±4,27
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв	15,05±1,192	20,6±5,29	6,62±0,444 p<0,001	19,5±4,47
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	96,09±0,502	1,5±0,35	91,79±0,765 p<0,001	2,4±0,56
Концентраційний індекс іонів натрію	0,01±0,001	20,8±7,78	0,01±0,003	26,0±6,13
Натрій/калієвий коефіцієнт	0,06±0,013	60,1±9,88	0,07±0,002	8,7±2,22 p<0,001
Кліренс іонів натрію, мл/хв/100г	0,001±0,0001	0,1±0,01	0,001±0,0004	22,9±5,56 p<0,01
Кліренс безнатрієвої води, мл/хв/100г	0,99±0,065	18,9±4,49	0,69±0,040 p<0,05	15,7±3,86
Проксимальний транспорт іонів натрію, ммоль/хв	1,70±0,142	20,9±5,36	0,72±0,051 p<0,001	20,1±4,71
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/хв	129,30±9,280	20,2±4,79	86,27±4,778 p<0,01	15,3±3,69
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	9,81±0,110	3,0±0,75	8,63±0,102 p<0,001	3,3±0,79
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл КФ	0,78±0,040	15,4±3,42	1,05±0,015 p<0,001	4,0±0,98 p<0,01

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

Таблиця 3

**Мезор і амплітуда хроноритмів кислоторегулювальної функції нирок
в умовах гіперфункції шишкоподібної залози ($x \pm Sx$)**

Показник	Інтактні		Гіперфункція шишкоподібної залози	
	Мезор	Амплітуда (%)	Мезор	Амплітуда (%)
pH сечі	6,23±0,072	2,8±0,72	6,97±0,073 p<0,001	2,6±0,65
Екскреція іонів водню, нмоль/хв	0,78±0,053	16,7±3,88	0,59±0,048 p<0,05	17,4±4,29
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,69±0,042	14,1±3,45	1,03±0,014 p<0,001	2,8±0,72 p<0,01
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/хв	0,01±0,001	23,1±9,36	0,01±0,003	0,1±0,04 p<0,05
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,01±0,002	20,0±7,41	0,01±0,001	5,8±2,22
Екскреція аміаку, мкмоль/хв	0,07±0,017	24,7±6,35	0,08±0,005	7,2±1,93 p<0,05
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл КФ	0,06±0,014	25,5±5,85	0,13±0,013 p<0,001	24,7±6,11
Амонійний коефіцієнт	11,06±0,185	4,4±1,11	21,38±1,520 p<0,001	18,8±4,74 p<0,05

Примітка: у кожній досліджуваній групі по 18 тварин; p – вірогідність різниці між показниками дослідних та інтактних тварин

В умовах гіперфункції шишкоподібної залози зазнавали змін параметри іонорегулювальної функції нирок. Ритм екскреції іонів натрію мав інверсний характер щодо контрольних хронограм, а його мезор вдвічі перевищував контрольні показники. У всі періоди спостереження показник вірогідно вищий, ніж в інтактних тварин. Незважаючи на низьку фільтраційну фракцію іонів натрію, абсолютна й відносна реабсорбції катіона залишалися зниженими, порушувалися фазові структури ритмів відносно контролю. У результаті, концентрація іонів натрію в сечі зростала, а в плазмі крові – знижувалась (табл. 2). Середній рівень проксимального й дистального транспорту іонів натрію в досліджувані проміжки доби був вірогідно нижчий контрольних величин, амплітуди ритмів не зазнавали істотних змін (табл. 2). Акрофаза проксимальної реабсорбції зміщувалася з 14.00 год на 20.00 год, а дистальної – з 08.00 год на 20.00 год. Архітектоніки ритмів інвертовані щодо хронограм інтактних тварин.

Зміни показників реабсорбції іонів натрію призвели до порушень кислоторегулювальної функції нирок. Зниження екскреції іонів водню на фоні підвищення виведення іонів натрію вказувало на пригнічення роботи натрій-водневого антипорту. Про це свідчило вірогідне зростання рН сечі у всі періоди спостережень.

Динаміка екскреції кислот, що титруються, характеризувалася порушенням фазової структури ритму щодо хронограм інтактних тварин без вірогідних змін середнього рівня інтервалу спостереження й амплітуди ритму (табл. 3). Зниженню кислотності сечі сприяло і зростання екскреції аміаку. Впродовж періодів дослідження середнє значення показника становило $0,13 \pm 0,013$ мкмоль/100 мкл клубочкової фільтрації, що вдвічі перевищувало контрольні величини.

Висновки

1. У тварин, які перебували в умовах постійної темряви, змінювалася архітектоніка ритмів більшості показників досліджуваних ренальних функцій.

2. Гіперфункція шишкоподібної залози викликала вірогідне підвищення концентрації креатиніну в плазмі крові, концентрації білка в сечі, екскреції іонів натрію.

3. У всі досліджувані проміжки доби середній рівень проксимального та дистального транспорту іонів натрію вірогідно нижчий за контроль-

ні величини, на тлі стабільної амплітуди та антифазної структури ритмів.

Перспективи подальших досліджень. Обґрунтованою є актуальність подальших досліджень стосовно з'ясування особливостей хроноритмічних перебудов функцій нирок за умов гіпер- та гіпофункції шишкоподібної залози. Перспективним є вивчення взаємин шишкоподібної залози з різними органами, у тому числі нирками.

Література

1. Недзвецкий В.С., Неруш П.О. Влияние постоянного освещения и мелатонина на биологические ритмы промежуточных филаментов у разных отделов головного мозга шурів // Мед. хімія. – 2004. – Т. 6, №1. – С. 27-32.
2. Ованесов К.Б. Эпифиз, глаз и ретино-эпифизарные отношения в психофармакологическом эффекте // Современные аспекты хронофизиологии и хронофармакологии. Ставроп. гос. мед. акад. – Ставрополь, 2004. – С. 133-158.
3. Пішак В.П., Захарчук О.І., Черновська Н.В., Булик Р.Э. Хрономедицина: від теоретичних узагальнень до впровадження в клініку // Бук. мед. вісник. – 2004. – №8, ювіл. вип. – С.27-30.
4. Савина Т.А., Федотова И.Б., Полетаева И.И. и др. Отставленные эффекты раннего постнатального введения эпифизарного гормона мелатонина на аудиогенные судороги крыс линии Крушинского-Молодкиной // Ж. высш. нерв. деят.-сти. – 2005. – Т. 55, №1. – С. 117-125.
5. Шумко Н.М. Хроноритмічна організація функцій нирок в умовах гіпофункції шишкоподібної залози // Одес. мед. ж. – 2005. – №1. – С. 38-42, 127,128.
6. Leproult R., Onderberger A., L'Hermite-Baleriaux M., Cauter E., Copinschi G Phase-shifts of 24-h rhythms of hormonal release and body temperature following early evening administration of the melatonin agonist agomelatine in healthy older men // Clin. Endocrinol. – 2005. – Vol.63, №3. – P. 298-304.
7. Akagi Takanori, Ushinohama Kasami, Ikesue Shoko, Yukawa Eiji, Higyuchi Shun, Hamase Kenji, Zaitzu Kiyoshi. Chronopharmacology of melatonin in mice to maximize the antitumor effect and minimize the rhythm disturbance effect // J. Pharmacol. end Exp. Ther. – 2004. Vol.308, №1. – P. 378-384.

**SPECIFIC CHARACTERISTICS OF CHRONORHYTHMICAL CHANGES
OF THE RENAL FUNCTIONS UNDER CONDITIONS OF PINEAL GLAND HYPERFUNCTION**

N.M.Shumko, N.V.Chernovs'ka, Yu.M.Vepriuk, Yu.V.Lomakina

Abstract: Simulated hyperfunction of the pineal gland under darkness conditions resulted in a change of chronorhythms of the renal functions and brought on desynchronosis of integral indices. In particular? The authors registered disturbances of the phase structure and an increase of the rhythm amplitude of relative water reabsorption as well as a considerable elevation of the urinary protein concentration. The rhythms of the proximal and distal transport of sodium ions acquired an antiphasic structure, the transport mesor of sodium ions diminished.

Key words: pineal gland, kidneys, chronorhythms.

Bukovinian State Medical University(Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №4.- P.195-199

Надійшла до редакції 22.06.2006 року