

УДК 612.017.1:616.61-092]:616.61-002-019

Л.Г. Доцюк<sup>1</sup>, Т.М.Бойчук<sup>2</sup>, І.Г. Кушнір<sup>1</sup>, Г.І. Кожушук<sup>1</sup>**ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДІАННОГО РИТМУ ФУНКЦІЇ НИРОК  
ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕФРИТІ**<sup>1</sup>Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича<sup>2</sup>Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці

**Резюме.** У досліджах на щурах показано, що при експериментальному нефриті має місце порушення екскреторної функції нирок, однак гломеруло-тубулярний і тубуло-тубулярний баланси в нефроні дозволяють зберігати ознаки циркадіанного ритму.

**Вступ.** Гломерулонефрит відноситься до широко розповсюдженої патології нирок, є предметом багатобічного вивчення як клініцистами, так і експериментаторами [4]. Однак окремі аспекти патогенезу хроноритму функції нирок містять багато невивчених аспектів. Неоднонаправленість порушень циркадіанного ритму функції нирок при нефриті може бути пояснена тим фактом, що ряд гормональних та гуморальних факторів, які мають виражену нефротропну дію, зокрема мелатонін, серотонін, дофамін [1, 2], виступають важливими регуляторами хроноритму центрального пейсмейкера [6, 7, 11]. У літературі є також дані, що мелатонін значно полегшує перебіг гострої ниркової патології [8, 9, 10].

**Мета дослідження.** Вивчити характер циркадіанного ритму екскреторної функції нирок під кутом зору змін гломерулярного та тубуло-тубулярного балансу в нефроні у щурів із гострою сулемовою нефропатією.

**Матеріал і методи.** Досліди проведені на 28 щурах-самцях лінії Вістар масою 140-180 г. Тварин утримували на стабільному харчовому режимі (зерно) з вільним доступом до 1 % розчину натрію хлориду на водопровідній воді для компенсації низьконатрієвого раціону. Експериментальний нефрит викликали підшкірним введенням 1 мг/кг сулеми в об'ємі 0,5 мл щоденно впродовж п'яти днів. Через 24 години після останнього введення сулеми тварин розташовували в обмінні клітки для збору сечі. Об 11<sup>00</sup> та 23<sup>00</sup> тваринам у шлунок вводили 1 % водно-етаноловий розчин в об'ємі 5 % від маси тіла. У плазмі крові і сечі визначали концентрацію ендogenous креатиніну в реакції з пікриновою кислотою колориметрично та концентрацію іонів натрію і калію методом полум'яної фотометрії. Титровані кислоти та амоній визначали за методикою С.І. Рябова [4]. Цифровий матеріал проаналізовано з використанням комп'ютерної програми "Statistica for Windows", "Version 5" з визначенням t критерію Стьюдента.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Показники циркадіанного ритму екскреторної функції нирок наведені в таблиці 1.

Із даних, наведених у таблиці 1, чітко видно, що в інтактних тварин екскреторна функція характеризується наявністю циркадіанного ритму, коли в темнову фазу добового циклу параметри функціонального стану нефрону перебувають в

**Ключові слова:** експериментальний нефрит, циркадіанний ритм.

акрофазі, а в денні години – у батифазі. При експериментальному нефриті на 6-й день хвороби теж зберігаються ознаки характерного циркадіанного ритму, однак при зіставленні окремих показників функції нирок з інтактними тваринами можна дійти висновку, що в нічні години екскреція ендogenous креатиніну, іонів калію підвищувалась, а виведення іонів натрію мало тенденцію до зниження. Різноюнаправленість параметрів функціонального стану нирок при експериментальному нефриті вказує на розвиток десинхронозу.

З метою виявлення компенсаторних реакцій з боку гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансів при експериментальному нефриті проведено визначення параметрів клубочкової фільтрації і канальцевої реабсорбції іонів натрію і води (табл. 2).

Із наведених даних видно, що в денні години, коли показники екскреторної функції нирок у тварин з експериментальним нефритом знаходяться в стані батифази, має місце зниження швидкості гломерулярної фільтрації і фільтраційного заряду іонів натрію на тлі падіння інтенсивності реабсорбції води і відсутності змін сумарної реабсорбції іонів натрію. У той же час, у дану фазу добового циклу проксимальний транспорт іонів натрію суттєво знижувався, однак це не призводило до втрати даного електроліту із сечею завдяки чіткій активації дистального транспорту іонів натрію (групи порівняння І-ІІ). Між фільтраційним зарядом натрію і його проксимальним транспортом зберігається високий ступінь кореляційної спряженості ( $r=+0,994$ ,  $p<0,01$ ) при  $r=+0,999$ ,  $p<0,01$  в інтактних тварин). Кореляційна спряженість між фільтраційним зарядом іонів натрію і дистальним транспортом, і між проксимальною і дистальною його реабсорбцією при нефриті в денні години втрачалась ( $r=-0,087$ ,  $p>0,05$  і  $r=-0,096$ ,  $p>0,05$ ), у той час, коли в інтактних тварин цей коефіцієнт становив  $r=+0,804$ ,  $p<0,01$  і  $r=+0,824$ ,  $p<0,01$  відповідно.

У темнову фазу добового циклу швидкість клубочкової фільтрації і фільтраційного заряду натрію у тварин з експериментальним нефритом порівняно з інтактними тваринами (групи ІІІ-ІV) – знижувались, що є характерним для даної патології нирок. Інтенсивність сумарної реабсорбції іонів натрію падала на тлі зниженого проксимального і активації дистального транспорту даного іона. При цьому спряженість

Таблиця 1

**Циркадіанний ритм екскреторної функції нирок у щурів на 6-й день експериментального нефриту за умов 5 % водно-етанолового навантаження та звичайного освітлення (M±m)**

Характер експерименту Досліджувані показники		Години дослідження 11 <sup>00</sup> -13 <sup>00</sup>		Години дослідження 23 <sup>00</sup> -1 <sup>00</sup>	
		Інтактні тварини	5-й день нефриту	Інтактні тварини	5-й день нефриту
		I група	II група	III група	IV група
Діурез (мл/год)		4,09±0,17	3,97±0,14	4,91±0,22 p <sub>1</sub> <0,05	4,50±0,19 p <sub>2</sub> <0,05
Екскреція	креатиніну (мкМоль/год)	3,33±0,16	3,88±0,09 p <sub>3</sub> <0,05	4,23±0,14 p <sub>1</sub> <0,01	4,55±0,13 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,05
	іонів натрію (мкекв/год)	181,8±7,31	176,2±35,0 p <sub>3</sub> <0,05	355,8±25,6 p <sub>1</sub> <0,01	327,3±13,6 p <sub>2</sub> <0,01
	іонів калію (мкекв/год)	0,61±0,05	0,83±0,15	0,88±0,07 p <sub>1</sub> <0,01	1,08±0,06 p <sub>4</sub> <0,01
	титрованих кислот (мкМоль/год)	10,68±1,12	15,55±1,30 p <sub>3</sub> <0,05	20,09±1,15 p <sub>1</sub> <0,01	18,47±3,22
	амонію (мкМоль/год)	88,2±4,25	87,5±3,5	109,9±3,83 p <sub>1</sub> <0,05	106,0±3,72 p <sub>2</sub> <0,05
	білка (мг/год)	4,57±0,20	4,42±0,15	5,50±0,25 p <sub>1</sub> <0,05	5,50±0,22 p <sub>2</sub> <0,05
Число спостережень		12	12	12	12

Примітки: p<sub>1</sub> – ступінь вірогідної різниці між тваринами I і III групи; p<sub>2</sub> – ступінь вірогідної різниці між тваринами II і IV групи; p<sub>3</sub> – ступінь вірогідної різниці між тваринами I і II групи; p<sub>4</sub> – ступінь вірогідної різниці між тваринами III і IV групи

Таблиця 2

**Показники швидкості клубочкової фільтрації і канальцевої реабсорбції іонів натрію і води на 6-й день експериментального нефриту за умов 5 % водно-етанолового навантаження та звичайного освітлення (M±m)**

Характер експерименту Досліджувані показники		Години дослідження 11 <sup>00</sup> -13 <sup>00</sup>		Години дослідження 23 <sup>00</sup> -1 <sup>00</sup>	
		Інтактні тварини	5-й день нефриту	Інтактні тварини	5-й день нефриту
		I група	II група	I група	II група
Клубочкова фільтрація (мкл/хв)		452,6±19,9	320,27±7,4 p <sub>3</sub> <0,01	583,6±18,1	371,9±10,9 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,01
Канальцева реабсорбція води (%)		92,40±0,69	89,71±0,26	93,02±0,17	89,8±0,02 p <sub>4</sub> <0,01
Фільтраційний заряд іонів натрію (мкекв/хв)		62,02±2,78	48,84±1,13 p <sub>3</sub> <0,01	78,78±2,44 p <sub>1</sub> <0,01	56,72±1,67 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,01
Реабсорбція іонів натрію (%)		97,54±0,04	97,06±0,57	96,26±0,19 p <sub>1</sub> <0,01	95,22±0,26 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,05
Дистальний транспорт натрію (мкекв/хв)		3,09±0,14	3,58±0,23 p <sub>3</sub> <0,05	2,55±0,25 p <sub>1</sub> <0,01	3,10±0,21 p <sub>4</sub> =0,05
Проксимальний транспорт натрію (мкекв/хв)		57,4±2,62	43,7±1,00 p <sub>3</sub> <0,05	78,78±2,44 p <sub>1</sub> <0,01	56,72±1,67 p <sub>2</sub> <0,05 p <sub>4</sub> <0,01
Число спостережень		12	12	12	12

Примітки: p<sub>1</sub> – ступінь вірогідної різниці між тваринами I і III групи; p<sub>2</sub> – ступінь вірогідної різниці між тваринами II і IV групи; p<sub>3</sub> – ступінь вірогідної різниці між тваринами I і II групи; p<sub>4</sub> – ступінь вірогідної різниці між тваринами III і IV групи

між фільтраційним зарядом іонів натрію і проксимальним транспортом зберігалась ( $r=+0,999$ ,  $p<0,01$ ), а між фільтраційним зарядом іонів натрію і дистальним транспортом, і між проксимальним і дистальним транспортом кореляційна спряженість становила  $r=+0,853$ ,  $p<0,01$  і  $r=+0,854$ ,  $p<0,01$ .

Отримані дані дозволяють дійти висновку, що, незважаючи на порушення окремих показників функціонального стану нефрону при експериментальному нефриті на тлі інтактного центрального пейсмейкера, нирка зберігає здатність підтримувати циркадіанний ритм завдяки компенсаторним змінам гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансу. Відмінності у функціонуванні нирки у світлову і темнову фази добового циклу можуть бути зумовлені як мелатоніном, так і іншими біологічно-активними речовинами, наприклад серотоніном і дофаміном, роль яких у регуляції біоритму центрального пейсмейкера добре аргументована [3, 5, 6, 7].

### Висновок

При експериментальному нефриті порушуються параметри екскреторної функції нирок, однак компенсаторні зміни гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансів на тлі інтактного центрального пейсмейкера дозволяють зберігати характерний циркадіанний ритм функціонального стану нефрону.

**Перспектива дослідження.** Планується подальше дослідження ролі серотоніну та дофаміну в регуляції нирками циркадіанного ритму на тлі блокади центрального пейсмейкера.

### Література

1. Кушнір І.Г. Вплив мелатоніну на циркадіанний ритм екскреторної функції нирок білих щурів / І.Г. Кушнір // *Арх. клін. та експерим. мед.* – 2009. – Т. 18, № 1. – С. 11-13.
2. Кушнір І.Г. Вплив серотоніну на екскреторну функцію нирок за умов зміненої фотоперіодичності // *Клін. та експерим. патол.* – 2010. – Т. IX, № 1 (31). – С. 27-29.

3. Кушнір І.Г. Нейротрансмітерні механізми циркадіанного ритму / І.Г. Кушнір // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.* – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 32-37.
4. Рябов С.И. Функциональная нефрология / С.И. Рябов, Ю.В. Наточин. – СПб.: Лань. 1997. – 300 с.
5. Biology of mammalian photoperiodism and the critical role of the pineal gland and melatonin / B. Malpaux, M. Migaud, H. Tricoire [et al.] // *J. Biol. Rhythms.* – 2001. – Vol. 16. – P. 336-347.
6. Cagampang F.R. Diurnal and circadian changes of serotonin in the suprachiasmatic nuclei: regulation by light and an endogenous pacemaker / F.R. Cagampang, S.T. Inouye // *Brain Res.* – 1994. – Vol. 639, № 1. – P. 175-179.
7. Duffield G.E. Investigation into the Regulation of the circadian system by Dopamine and Melatonin in the Adult Siberian Hamster (*Phodopus sungorus*) / G.E. Duffield, Hasting, Ebling // *J. of Neuroendocrinology.* – 1998. – Vol. 10, № 11. – P. 871-884.
8. Effects of melatonin administration to rats with glycerol-induced acute renal failure / F.F. Fabia, G.K. Adilton, J. Patricia [et al.] // *Renal failure.* – 2002. – Vol. 24, № 6. – P. 735-746.
9. Effect of melatonin on hyperlipidemic nephropathy under constant light exposure / I. Tunes, M.C. Munoz, M. Feijoo-Lopez [et al.] // *J. Physiol Biochem.* – 2002. – Vol. 58, № 2. – P. 109-114.
10. Melatonin attenuated acute renal failure and oxidative stress induced by mercuric chloride in rats / M. Nava, F. Romeo, Y. Quiroz [et al.] // *Am. J. Physiol, renal physiol.* – 2000. – Vol. 279, № 1. – P. 910-918.
11. Schibler U. The 2008 Pittendrigh/Aschoff Lecture: Peripheral Phase Coordination in the Mammalian Circadian Timing System / U. Schibler // *J. of Biological Rhythms.* – 2009. – Vol. 24, № 1. – P. 3-15.

## ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАННОГО РИТМА ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕФРИТЕ

*Л.Г. Доцюк, Т.М.Бойчук, И.Г. Кушнир, Г.И. Кокочук*

**Резюме.** В опытах на крысах показано, что при экспериментальном нефрите имеет место нарушение экскреторной функции почек, однако гломеруло-тубулярный и тубуло-тубулярный балансы в нефроне позволяют сохранять признаки циркадианного ритма.

**Ключевые слова:** экспериментальный нефрит, циркадианный ритм.

## CHARACTERISTICS OF THE CIRCADIAN RHYTHM OF THE RENAL FUNCTION IN EXPERIMENTAL NEPHRITS

*L.G. Dotsyuk, T.M. Boichuk, I.G. Kushnir, G.I. Kokoshchuk*

**Abstract.** In experiments on rats it is demonstrated that a disturbance of the excretory renal function occurs in experimental nephritis, however, the glomerulotubular and tubulotubular balances in the nephron enable to preserve signs of the circadian rhythm.

**Key words:** experimental nephritis, circadian rhythm.

Yu. Fedkovich National University (Chernivtsi)  
Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. Ю.С. Роговий

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 2 (62). – P. 56-58

Надійшла до редакції 21.12.2011 року