



УДК 616.61-092:612.826.33.017.2

Р. Є. Булик

ХРОНОРИТМОЛОГІЧНІ ПЕРЕБУДОВИ ФУНКЦІЙ НИРОК ЗА УМОВИ БЛОКАДИ СИНТЕЗУ НИРКОВИХ ПРОСТАГЛАНДИНІВ НА ФОНІ ГІПЕРФУНКЦІЇ ШИШКОПОДІБНОГО ТІЛА

Буковинська державна медична академія, Чернівці

Вступ

Відомо, що функція нирок має виражену циркадіанну періодичність [3; 4], однак механізми її біоритмологічної регуляції залишаються недостатньо вивченими [6]. Важливу роль у регуляції екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок відіграють простагландини (ПГ) [5; 7; 8]. У літературі практично немає відомостей стосовно впливу ниркових ПГ на структуру хроноритмів функцій нирок. Відсутні також дані щодо взаємодії гормонів шишкоподібного тіла (ШТ) і ниркових ПГ.

Метою нашої роботи було вивчити особливості хроноритмологічних перебудов ниркових функцій при блокаді синтезу ниркових ПГ у тварин з нормальною функцією ШТ і на фоні гіперфункції цієї залози.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти проводили на 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. Щурів поділяли на контрольну та дослідні групи. Для дослідження ролі ПГ у хроноритмологічній регуляції функцій нирок блокували їх синтез шляхом внутрішньошлункового введення розчину індометацину

впродовж трьох діб дозою 5,0 мг/кг. Першій групі дослідних щурів моделювали гіперфункцію шишкоподібного тіла шляхом утримання тварин (n=42) за умов повної темряви (00С:24Т) впродовж 7 діб; з 5-ї до 7-ї доби їм проводили індометацинову блокаду синтезу ниркових ПГ. Другій групі дослідних щурів, які перебували за умов звичайного світлового режиму (12С:12Т), впродовж 7 діб блокували синтез ниркових ПГ. Контрольну групу становили тварини (n=42), яких утримували за умов звичайного світлового режиму.

На 8-му добу кожній групі тварин проводили 5%-не водне навантаження підігрітою до кімнатної температури водогінною водою і досліджували параметри екскреторної функції нирок за умов форсованого діурезу. Результати обробляли статистично методом косинор-аналізу, а також параметричними методами варіаційної статистики. Діагностика десинхронозу ґрунтувалася на основі аналізу змін характеристик мезору (середньодобового рівня), амплітуди, акрофази та форми кривої циркадіанного ритму [1]. Отримані індивідуальні хронограми для кожної тварини групували за принципом ідентичності максимальної акрофази і розраховували методом косинор-аналізу пересічні для кожної групи

хронограм мезор, амплітуду і фазову структуру (за інтервалом часу між акро- та батифазою) [2].

Результати дослідження та їх обговорення

Індометацинова блокада синтезу ниркових ПГ на фоні нормальної функції ШТ призвела до різких змін циркадіанної організації екскреторної функції нирок. Середньодобовий рівень діурезу був нижчим від контролю на 21 %. Мінімальні значення діурезу реєстрували у період з 24.00 до 08.00, коли рівень показника знижувався від 25 до 40 %. Характерно, що блокада синтезу ниркових ПГ різко сповільнювала амплітуду ритму зі зміщенням акрофази на 20.00 (рис. 1). Пригнічення синтезу ниркових ПГ на фоні гіперфункції ШТ призводило до підвищення рівня сечовиділення порівняно з тваринами, яким вводили індометацин за умов звичайного світлового режиму, проте він залишався зниженим відносно інтактних тварин (табл. 1). Характерно, що найбільші рівні виділення сечі спостерігали у нічний період доби з 24.00 до 08.00, а з 12.00 до 20.00 рівень сечовиділення наближався до такого у тварин, яким вводили індометацин за умов звичайного світлового режиму (див. рис. 1). Амплітуда ритму майже у 5

разів перевищувала відповідний показник у вказаній групі тварин. Це дозволяє зробити висновок, що гормони ШТ модулюють амплітуду хроноритмів діурезу.

Причиною зниження мезору діурезу було сповільнення швидкості клубочкової фільтрації. При введенні індометацину на фоні нормальної функції ШТ швидкість ультрафільтрації знижувалася вдвічі майже у всі періоди доби, при цьому амплітуда не зазнавала суттєвих змін, а середньодобовий рівень ритму становив $(275,88 \pm 29,15)$ мкл/хв, суттєво не відрізняючись від мезору ритму тварин, яким блокували синтез ПГ на фоні постійної темряви. Структура ритму перебувала у повній інверсії відносно тварин, яким вводили індометацин за умов гіперфункції ШТ (рис. 2). Таким чином, блокада синтезу ниркових ПГ призводить до сповільнення швидкості клубочкової фільтрації.

Поєднання блокади синтезу ниркових ПГ і гіперфункції

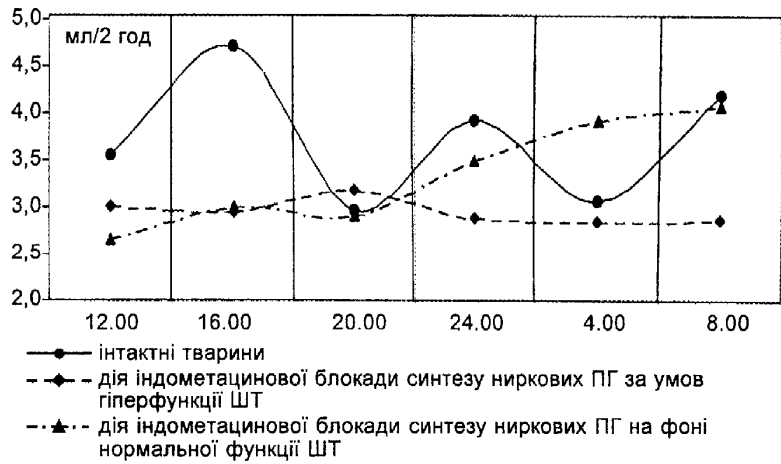


Рис. 1. Хроноритми діурезу в щурів за умов індометацинової блокади синтезу ниркових ПГ на фоні нормальної та гіперфункції шишкоподібного тіла

ШТ не виявляло адитивної дії.

За умов гіпофільтрації в обох групах дослідних тварин наростала гіперазотемія, високі показники якої реєстрували впродовж усього періоду спостережень. Привертало увагу різке зниження амплітуди ритмів, які набували монотонного характеру відносно контрольних хронограм. При цьому середньодобовий рівень концентрації креатиніну в

плазмі крові тварин, яким вводили індометацин на фоні звичайного світлового режиму, наближався до такого у тварин, що перебували за умов постійної темряви (див. табл. 1). У даному випадку блокада синтезу ниркових ПГ нівелює ефекти гормонів ШТ як щодо швидкості клубочкової фільтрації, так і стосовно рівня концентрації креатиніну в плазмі крові.

Таблиця 1

Вплив індометацинової блокади синтезу ниркових простагландинів на фоні нормальної та гіперфункції шишкоподібного тіла на мезор і амплітуду ритмів екскреторної функції нирок у білих щурів, n=42

Показники	Інтактні тварини		Індометацинова блокада синтезу ниркових ПГ на фоні нормальної функції ШТ		Індометацинова блокада синтезу ниркових ПГ на фоні гіперфункції ШТ	
	Мезор	Амплітуда, %	Мезор	Амплітуда, %	Мезор	Амплітуда, %
Діурез, мл/2 год	3,71±0,27	17,9±2,5	2,94±0,04	4,1±0,7	3,33±0,24	17,1±4,8
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	12,35±2,45	51,9±3,8	9,38±0,69	18,7±2,8	8,97±0,91	30,7±6,4
Концентрація креатиніну в плазмі, мкмоль/л	55,21±3,75	17,6±2,9	66,47±0,65	2,3±0,5	65,14±3,18	12,6±2,9
Клубочкова фільтрація, мкл/хв	473,29±53,38	28,0±3,5	275,88±29,15	25,9±6,8	254,75±18,33	20,2±5,3
Відносна реабсорбція води, %	93,16±0,57	1,5±0,2	90,57±0,88	2,3±0,6	88,64±0,79	2,2±0,6
Концентрація білка в сечі, мг%	0,07±0,0003	8,3±1,5	0,09±0,005	9,4±2,9	0,10±0,01	12,8±2,1

Примітка. У табл. 1–3: n — кількість тварин; P — коефіцієнт вірогідності змін між показниками тварин, які перебували за умов індометацинової блокади синтезу ниркових ПГ на фоні нормальної функції ШТ та інтактних тварин; P₁ — коефіцієнт вірогідності змін між показниками тварин, які перебували за умов індометацинової блокади синтезу ниркових ПГ на фоні гіперфункції ШТ та інтактних тварин.

Поряд зі зниженням швидкості клубочкової фільтрації зменшувався рівень відносної реабсорбції води, що свідчить про збереження механізмів клубочково-каналцевого балансу. За умов індометацинової блокади на фоні гіперфункції ШТ структура хроноритму була у повній інверсії відносно хронограм у тварин, яким вводили індометацин за умов звичайного світлового режиму. Підйоми даного показника реєстрували близько 16.00 та 8.00, а батифазу — о 04.00. Навіть блокада синтезу ниркових ПГ на фоні гіперфункції ШТ не призводила до такого підвищення процесів

відносної реабсорбції води, як у інтактних тварин. Порівняно з цією групою мезор хроноритму залишався зниженим (див. табл. 1).

Блокада синтезу ниркових ПГ як за умов нормальної, так і гіперфункції пінеальної залози спричинила зниження екскреції іонів калію. Синфазно змінювалась концентрація іонів калію в сечі, мезор ритму якої в обох групах дослідних тварин знижувався відносно контролю від 25 до 30 %. Амплітуди ритмів, як і в попередніх випадках, також сповільнювалися (див. табл. 1).

Введення індометацину призводило до вірогідного зро-

стання концентрації білка в сечі практично в усі періоди спостереження. Ритми набували інверсного характеру відносно контрольних хронограм, амплітуди ритмів зростали (див. табл. 1).

Хроноритмологічні перебудови іонорегулювальної функції нирок виявлялися різким зростанням натрійурезу. У тварин, яким сповільнювали синтез ниркових ПГ, на фоні нормальної функції ШТ добовий ритм екскреції іонів натрію мав інверсний характер щодо контрольних хронограм, а його мезор втричі перевищував контрольні показники. Максимальні значення показника реєстрували о 12.00, 20.00 і близько 8.00. Введення індометацину на фоні гіперфункції епіфіза спричинило більш різке підвищення натрійурезу. Мезор ритму майже у 8 разів перевищував середньодобові показники у інтактних тварин і втричі порівняно з тваринами, яким вводили індометацин за умов звичайного світлового режиму. Паралельно зростала також і амплітуда ритму. Максимальний рівень концентрації іонів натрію в сечі спостерігали о 16.00, другий підйом — близько 04.00. Батифаза ритму припадала на 12.00 (рис. 3). Екскреція іонів натрію та їх концентрація в сечі мали симетричний характер. Зважаючи на високий рівень натрійурезу при введенні індометацину за умов гіперфункції ШТ, концентрація катіона в плазмі крові вірогідно не відрізнялася від показників у інтактних тварин, а також від показників тварин, яким вводили індометацин на фоні звичайного світлового режиму (табл. 2).

Незважаючи на низьке фільтраційне завантаження нефронів іонами натрію, абсолютна та відносна реабсорбції катіона залишалися зниженими в усі періоди спостереження. Середньодобові рівні цих показників були значно нижчими порівняно з контрольними. Як наслідок, концентрація

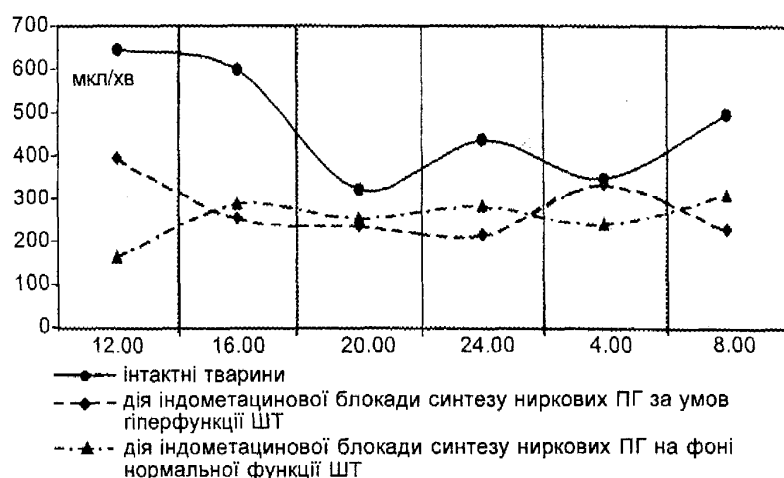


Рис. 2. Хроноритми швидкості клубочкової фільтрації в щурів за умов індометацинової блокади синтезу ниркових ПГ на фоні нормальної та гіперфункції шишкоподібного тіла

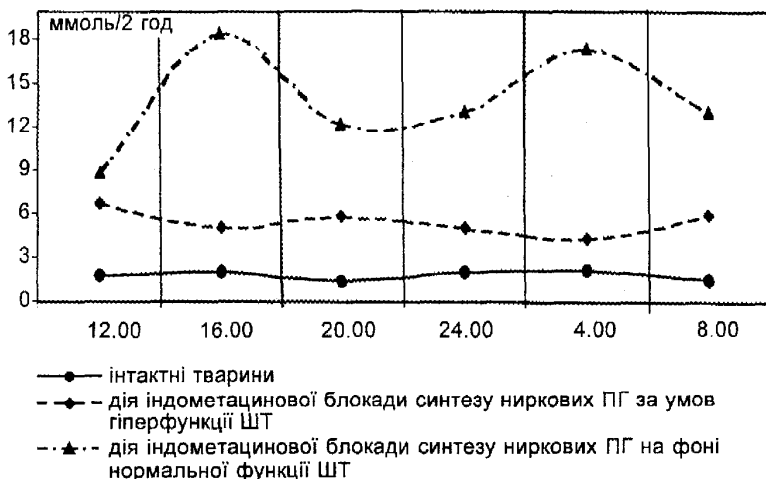


Рис. 3. Хроноритми екскреції іонів натрію в щурів за умов індометацинової блокади синтезу ниркових ПГ на фоні нормальної та гіперфункції шишкоподібного тіла

Вплив індометацинової блокади синтезу ниркових простагландинів на фоні нормальної та гіперфункції шишкоподібного тіла на мезор і амплітуду ритмів ниркового транспорту іонів натрію у білих щурів, n=42

Показники	Інтактні тварини		Індометацинова блокада синтезу ниркових ПГ на фоні нормальної функції ШТ		Індометацинова блокада синтезу ниркових ПГ на фоні гіперфункції ШТ	
	Мезор	Амплітуда, %	Мезор	Амплітуда, %	Мезор	Амплітуда, %
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,50±0,04	21,2±3,9	1,87±0,10 P<0,001	13,7±3,6	4,26±0,37 P ₁ <0,001	24,7±4,5
Концентрація іонів натрію в плазмі, ммоль/л	126,37±1,89	4,1±0,8	128,98±1,53	3,0±0,8	130,22±0,72	1,3±0,3 P ₁ <0,01
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв	59,98±7,49	29,4±4,1	35,53±3,59 P<0,001	25,7±6,7	33,17±2,41 P ₁ <0,001	20,6±4,23
Проксимальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	11,75±0,21	4,6±1,0	11,68±0,15	3,3±0,7	11,53±0,10	2,3±0,5
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,88±0,06	17,7±3,6	1,20±0,12 P<0,05	23,4±6,2	1,43±0,10 P ₁ <0,001	17,9±3,6

іонів натрію в сечі зростала, що особливо було виражено у тварин, яким блокували синтез ниркових ПГ на фоні гіперфункції ШТ (див. табл. 2).

Порушення механізмів реабсорбції іонів натрію призвело до змін кислотовидільної функції нирок (табл. 3). У тварин обох дослідних груп зни-

ження екскреції іонів водню на фоні підвищеної екскреції іонів натрію вказувало на сповільнення роботи натрій-водневого антипорту. Біоритмологічно це віддзеркалилося підвищенням у всі періоди доби рівня рН сечі. Зокрема, за умов індометацинової блокади синтезу ниркових ПГ на фоні по-

стійної темряви добовий ритм рН сечі характеризувався низькою амплітудою з підвищенням рівня о 24.00, мініфаза припадала на 20.00 (рис. 4). Зниження кислотності сечі пов'язано також зі збільшенням екскреції аміаку. Мезор даного показника у тварин, яким блокували синтез ПГ, на

Таблиця 3

Вплив індометацинової блокади синтезу ниркових простагландинів на фоні нормальної та гіперфункції шишкоподібного тіла на мезор і амплітуду ритмів кислотовидільної функції нирок у білих щурів, n=42

Показники	Інтактні тварини		Індометацинова блокада синтезу ниркових ПГ на фоні нормальної функції ШТ		Індометацинова блокада синтезу ниркових ПГ на фоні гіперфункції ШТ	
	Мезор	Амплітуда, %	Мезор	Амплітуда, %	Мезор	Амплітуда, %
рН сечі, од.	6,70±0,08	3,2±0,5	7,47±0,14 P<0,001	4,6±1,2	7,30±0,06 P<0,001	2,2±0,6
Екскреція іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,20±0,05	63,9±18,3	0,05±0,01 P<0,05	75,7±15,1	0,08±0,01 P<0,05	33,0±8,3
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	6,19±1,01	46,8±4,9	6,80±1,39	49,8±14,6	9,48±1,01 P<0,05	27,7±7,9
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	14,42±2,08	36,2±5,3	24,69±3,60 P<0,05	35,3±8,7	36,15±4,11 P<0,001	29,3±7,9 P<0,05

фоні нормального світлового режиму зростає порівняно з контролем удвічі, амплітуда ритму не змінювалася. Пригнічення синтезу ПГ на фоні постійної темряви призвело до підвищення середньодобового рівня ритму у 2,5 разу, а також спостерігали зниження його амплітуди (див. табл. 3). Добова динаміка екскреції кислот, що титруються, характеризувалася порушенням фазової структури ритму в обох груп дослідних тварин. Вірогідних змін середньодобового рівня і амплітуди ритму в тварин з блокадою синтезу ниркових ПГ на фоні нормальної функції епіфіза не спостерігали, однак на фоні гіперфункції цього органа мезоритму підвищувався на 35 % відносно контрольних величин. Це свідчить про те, що поєднання блокади синтезу ниркових ПГ і гіперфункції ШТ виявляло адитивну дію.

Висновки

1. Індометацинова блокада синтезу ниркових ПГ у тварин, які перебували за умов звичайного світлового режиму та на фоні постійної темряви, дозволяє встановити, що ниркові ПГ є важливим аутокоїдним фактором регуляції хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок.

2. Індометацинова блокада синтезу ниркових ПГ на фоні гіперфункції ШТ підсилює спо-

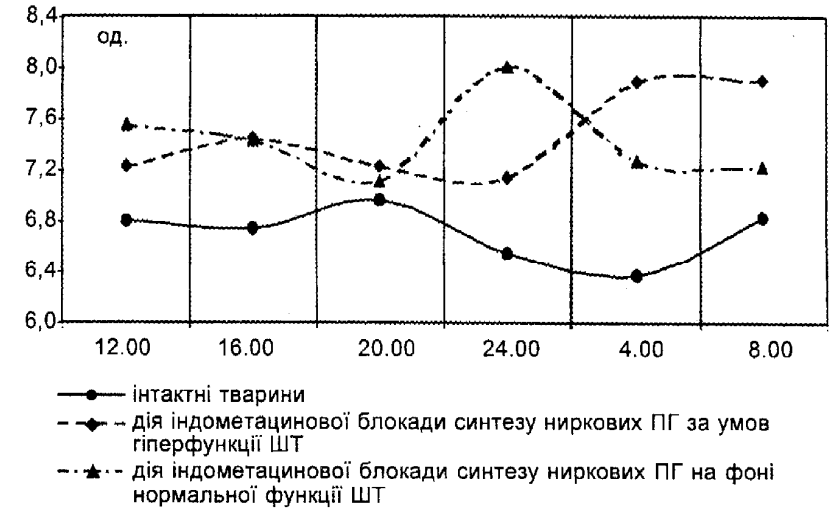


Рис. 4. Хроноритми рН сечі в щурів за умов індометацинової блокади синтезу ниркових простагландинів на фоні нормальної та гіперфункції шишкоподібного тіла

вільнення швидкості клубочкової фільтрації порівняно з тваринами з нормальною функцією цього органа.

3. Поєднання гіперфункції ШТ з індометациновою блокадою синтезу ниркових ПГ призводить до підвищення рівнів екскреції білка й концентрації його в сечі.

4. Сповільнення синтезу ниркових ПГ при підвищеному синтезі гормонів епіфіза проявляється різким підвищенням натрійурезу і порушенням процесів кислоторегуляції.

ЛІТЕРАТУРА

1. Емельянов И. П. Структура биологических ритмов в процессе адаптации. — Новосибирск: Наука, 1986. — 182 с.
2. Карп В. П. Требования к математическому анализу данных хронобиологических исследований // Про-

блемы хронобиологии, хронопатологии, хронофармакологии и хрономедицины: Материалы Всесоюз. конф. — Т. 1. — Уфа, 1985. — С. 35-36.

3. Комаров Ф. И., Рапопорт С. И. Хронобиология и хрономедицина. — М.: Триада-Х, 2000. — 488 с.

4. Рябов С. И., Наточин Ю. В. Функциональная нефрология. — СПб.: Лань, 1997. — 304 с.

5. Парнова Р. Г. Молекулярные механизмы действия простагландина E_2 в регуляции осмотической проницаемости // Биол. мембраны. — 1999. — Т. 16, № 2. — С. 230-241.

6. Пішак В. П. Шишкоподібне тіло і біохімічні основи адаптації. — Чернівці: Медакадемія, 2003. — 152 с.

7. Mead Y. F. Free radical mechanisms in lipid Peroxidation and Prostaglandins // Free radicals in molecular biology, aging and disease. — NY: Raven Press, 2001. — P. 53-66.

8. Siragy H. M., Jaffa A. A., Margolius H. S. Bradykinin B[2] receptor modulates renal prostaglandin E_2 and nitric oxide // Hypertension. — 2000. — Vol. 3. — P. 757-762.