

УДК 612.017,1: 616.61-092

Л.Г. Доцюк¹,
Т.М.Бойчук²,
І.Г. Кушнір¹,
Г.І. Кокощук¹

Чернівецький національний
університет імені Юрія Федьковича¹
Буковинський державний медичний
університет, м. Чернівці²

ВПЛИВ 5-ГІДРОКСИТРИПТАМІНУ НА ХРОНОРИТМ ГЛОМЕРУЛО-ТУБУЛЯР- НОГО І ТУБУЛО-ТУБУЛЯРНОГО БАЛАНСУ В НЕФРОНІ

Ключові слова: циркадіанний
ритм гломеруло-тубулярного і
тубуло-тубулярного балансу,
серотонін.

Резюме. У досліджах на щурах показано, що екзогенний серотонін у світлову фазу добового циклу проявляє виражену нефротропну дію: знижує швидкість гломерулярної фільтрації і підвищує реабсорбцію іонів натрію в канальцях. У нічні години нефротропні ефекти серотоніну носили різнонаправлений характер – проксимальний транспорт натрію залишався без змін, а дистальний достовірно збільшувався.

Вступ

Наявність добового ритму функціонального стану нирок є добре аргументованим фактом [1, 8]. Провідним фактором, який регулює хроноритм функції нирок виступає супрахіазматичне ядро (СХЯ) переднього гіпоталамуса [4, 10]. Основними механізмами впливу СХЯ на біоритм функції нирок виступають гормональні стимули, зокрема мелатонін та аргінін-вазопресин [2, 3]. Однак наукові розробки питань біоритмології останніх 15 років засвідчують про важливу роль периферійних інтраорганичних водіїв хроноритму [5, 8, 10].

В роботі L.P. Stow and M.L. Gumz (2011) показано, що в нирці є і функціонує свій інтраорганичний пейсмейкер біоритму, зумовлений ритмічними коливаннями генетичного апарату нефроцитів, зокрема активуються гени ритмічності Per-1 і Per-2. У пошуках механізму активації генетичного апарату в клітинах нефрону в різні періоди добового циклу ми звернули увагу на можливу роль 5-гідрокситриптаміну (серотоніну), концентрація якого в паренхімі нирок має циркадіанний характер, і який стимулює експресію генів Per-1 і Per-2 синтезу м-РНК в дослідних *in vitro* [6, 11, 12].

Мета дослідження

Вивчити вплив серотоніну на циркадіанний ритм гломеруло-тубулярного балансу в нефроні, який може виступати структурно-функціональною основою інтраорганичного пейсмейкера циркадіанного ритму.

Матеріали і методи

Досліди проведені на щурах-самцях лінії Вістар масою 140-180 грам. За 10 днів до експерименту тварин адаптували до постійного

харчового режиму (зерно) з вільним доступом до 1% розчину натрію хлориду на водопровідній воді для компенсації низьконатрієвого раціону. Режим освітлення – 12 с:12 т. У день експерименту тваринам вводили в шлунок 1% розчин етанолу в об'ємі 5% від маси тіла об 11⁰⁰ і 23⁰⁰. Діурез визначали за 2 години. Серотонін креатин-сульфат (фірма „Реанал”, Угорщина) вводили внутрішньочеревно о 9⁰⁰ та 21⁰⁰ однократно в дозі 1 мг/кг.

У плазмі крові і сечі піддослідних тварин визначали концентрації іонів натрію методом полум'яної фотометрії і ендogenous креатиніну в реакції з пікриновою кислотою колориметрично. У сечі визначали також титровані кислоти і амоній за методикою С.І. Рябова (1979). Цифровий матеріал проаналізовано з використанням комп'ютерної програми “Statistica for Windows”, “Version 5” з визначенням t критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Із даних, наведених у таблиці видно, що після введення екзогенного серотоніну різко знижувалися швидкість гломерулярної фільтрації і фільтраційного заряду іонів натрію.

На тлі зменшеного завантаження нефрону іонами натрію, його процентна реабсорбція в канальцях підвищувалась. У той же час показники абсолютної реабсорбції іонів натрію як в проксимальному відділі нефрону, так і в широкій частині петлі Генле і в дистальному канальці зменшились.

Проведений кореляційний аналіз між показниками екскреторної функції нирок під впливом серотоніну в світлову фазу добового циклу за умов звичайного (12 с : 12 т) освітлення виявив,

Таблиця

Вплив екзогенного серотоніну на показники гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансу в нефроні щурів за умов 5% водно-етанолового навантаження та звичайного освітлення (M±m)

Характер експерименту	Введення серотоніну		Контроль	
	Контроль	Уведення серотоніну	Контроль	Введення серотоніну
	I група	II група	I група	II група
Клубочкова фільтрація (мкл/хв)	518,31±8,87	341,32±29,7 p ₃ <0,01	496,66±22,02	334,92±26,05
Канальцева реабсорбція води (%)	94,45±0,13	97,80±0,13 p ₃ <0,01	93,08±0,13 p ₁ <0,05	97,35±0,11 p ₄ <0,01
Фільтраційний заряд іонів натрію (мкекв/хв)	70,0±1,20	46,1±4,01 p ₃ <0,01	67,01±2,97	45,21±3,51 p ₄ <0,01
Реабсорбція іонів натрію (%)	98,30±0,03	99,42±0,08 p ₃ <0,01	97,25±0,24 p ₁ <0,05	99,80±0,01 p ₂ <0,05 p ₄ <0,01
Дистальний транспорт натрію (мкекв/хв)	2,68±0,04	0,77±0,09 p ₃ <0,01	2,73±0,06	1,13±0,11 p ₂ <0,05 p ₄ <0,01
Проксимальний транспорт натрію (мкекв/хв)	66,1±1,22	45,0±3,90 p ₃ <0,01	62,3±2,72	44,0±3,40 p ₄ <0,05
Число спостережень	13	13	13	13

Примітка: p₁ – ступінь достовірної різниці між тваринами I і III групи; p₂ – ступінь достовірної різниці між тваринами II і IV групи; p₃ – ступінь достовірної різниці між тваринами I і II групи; p₄ – ступінь достовірної різниці між тваринами III і IV групи

що між показниками швидкості клубочкової фільтрації і відносною реабсорбцією іонів натрію відсутня кореляційна залежність ($r = -0,166$), у той же час, між фільтраційним навантаженням нефрону іонами натрію і проксимальним транспортом (реальна реабсорбція в мкекв/хв) встановлюється пряма кореляційна залежність ($r = +0,999$; $p < 0,001$), як і між фільтрацією натрію і його транспортом в дистальному відділі нефрону ($r = +0,996$; $p < 0,001$). Проксимальний і дистальний транспорт іонів натрію в нефроні також корелювали між собою ($r = +0,995$; $p < 0,001$). Отримані дані засвідчують, що в денні години серотонін може виступати як природний регулятор функціонального стану нефрону, забезпечуючи збалансовану, фізіологічно виправдану спряженість процесу фільтрації в клубочках і узгоджену реабсорбцію іонів натрію в проксимальному і дистальному відділах нефрону.

У той же час серотонін в нічні години проявляв неоднозначну дію на клубочковий і канальцевий апарати нефрону: швидкість гломерулярної фільтрації знижувалась у порівнянні з інтактними

тваринами, але не відрізнялися від такої у тварин, яким вводили серотонін у денні години (групи порівняння III-IV і II-IV). Зважаючи на практично однаковий фільтраційний заряд натрію під впливом серотоніну як у денні, так і нічні години, канальцева реабсорбція іонів натрію і води мало відрізнялись в групах II-IV. У той же час, серотонін в нічні години різко підвищував відносну реабсорбцію іонів натрію, хоча абсолютний транспорт даного електроліту епітелієм як проксимального, так і дистального канальця нефрону достовірно знижувався (групи порівняння III-IV).

Висновок

5-гідрокситринтамін (серотонін) виступає важливим регулятором пейсмеркерної активності інтраренального водія циркадіанного ритму.

Перспективи подальших досліджень

Отримані результати і сформульований висновок диктують необхідність проведення хронобіологічних досліджень за умов експериментального нефриту, при якому рівень серотоніну в нирках і крові підвищується.

Література

1. Кушнір І. Г. Участь аргінін-вазопресину в механізмах регуляції циркадіанного ритму екскреторної функції нирок / І. Г. Кушнір, Т. М. Бойчук, Г. І. Кокошук, О. В. Кокошук, Л. Г. Доцюк // Мед. хімія. – 2009. – т. 11. - № 3. – С. 109-112.
2. Кушнір І. Г. Хроноритм структурно-функціональних механізмів гломеруло-тубулярного балансу в нефроні / І. Г. Кушнір, Г. І. Кокошук, Л. Г. Максим'юк // Світ медицини. – 2005. - № 3. – С. 41-43.
3. Кушнір І. Г. Вплив мелатоніна на циркадіанний ритм екскреторної функції нирок білих щурів / І. Г. Кушнір // Арх. клінічної та експериментальної медицини. – 2009. – т. 18. - № 1. – С. 11-13.
4. Кушнір І. Г. Нейротрансмітерні механізми циркадіанного ритму / І. Г. Кушнір // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2010. – Т.6 - № 1. – С. 32-37.
5. Buijs R. M. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks / R. M. Buijs, A. Kalsbeek // Nat. Rev. Neurosci. – 2001. – Vol. 2. – P. 521-526. (4)
6. Circadian levels of serotonin in plasma and brain after oral administration of tryptophan in rats / S.S. Mateos, C.L. Sánchez, S.D. Paredes [et al. // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2009. – 104(1): 52-59.
7. Circadian rhythms of renal hemodynamics in unanesthetized, unrestrained rats / M. Pons, J. Tranchot, B. L'Azou, J. Cambar // Chronobiol. Int. – 1994. – Vol. 11. – N 5. – P. 301-318. (144)
8. Differential control of peripheral circadian rhythms by suprachiasmatic-dependent neural signals / H. Guo, J. M. K. Brewer, A. Champhekar // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. - 2005. – Vol. 102. – P. 3111-3116. (6)
9. Effects of suprachiasmatic transplants on circadian rhythms of neuroendocrine function in golden hamsters / E.L. Meyer-Bernstein, A. E. Jetton, Sh.-ich. Matsumoto [et al.] // Endocrinology. – 1999. – Vol. 140. – P. 207-218. (205)
10. Fukuhara C. Peripheral circadian oscillators and their rhythmic regulation / C. Fukuhara, G. Tosini // Front. Biosci. – 2003. – Vol. 8. - P. 642-51. (8)
11. Sanggaard K. M. Serotonin inhibits glutamate- but not PACAP-induced per gene expression in the rat suprachiasmatic nucleus at night // K. M. Sanggaard, J. Hannibal, J. Fahrenkrug // European Journal of Neuroscience. – 2003. – Vol. 17. – Issue. 6 – P. 1245-1252.
12. Stow L.R. The circadian clock in the kidney / L.R. Stow, M.L. Gumz // JASN. – 2011. – V. 22. – N 4. – P. 598-604. (11)

ВЛИЯНИЕ 5-ГИДРОКСИТРИПТАМИНА НА ХРОНОРИТМ ГЛОМЕРУЛО-ТУБУЛЯРНОГО И ТУБУЛО-ТУБУЛЯРНОГО БАЛАНСА В НЕФРОНЕ

Л.Г. Доцюк, Т.М.Бойчук, И.Г. Кушнір, Г.И. Кокошук

Резюме. В опытах на крысах показано, что экзогенный серотонин в светловую фазу суточного цикла проявляет выраженное нефротропное действие: понижает скорость гломерулярной фильтрации и повышает реабсорбцию ионов натрия в канальцах. В ночные часы нефротропные эффекты серотонина носили разнонаправленный характер – проксимальный транспорт натрия оставался без изменений, а дистальный достоверно увеличивался.

Ключевые слова: циркадианный ритм, гломеруло-тубулярный и тубуло-тубулярный баланс, серотонин.

INFLUENCE OF THE 5-HYDROXYTRYPTAMIN ON CHRONORHYTHM GLOMERULO-TUBULAR AND TUBULO-TUBULAR BALANCE IN NEPHRONE

L.G. Dotsiuk, T.M. Boichuk, I.G. Kushnir, G.I. Kokoshchuk

Abstract. In experiments on rats it was shown that exogenous serotonin in light phase of diurnal rhythm showed distinct nephrotrope effects: glomerular filtration was reduced and reabsorption natrium was enhanced. In the night phase of diurnal rhythm serotonin lead to multidirectional effects: proximal transport natrium was intact, but reabsorption natrium in distal tubules of nephron was activated.

Key words: circadian rhythm of glomerulo-tubular and tubulo-tubular balance, serotonin.

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

Clin. and expir. pathol. - 2011.- Vol.10, №4 (38).-P. 29-31
Надійшла до редакції 17.10.2011

Рецензент - проф. Ю. Є. Роговий

© Л.Г. Доцюк, Т.М.Бойчук, І.Г. Кушнір, , Г.І. Кокошук, 2011