

В. В. Гордієнко

Буковинський державний медичний
університет, м. ЧернівціВІКОВІ ОСОБЛИВОСТІ ЦИРКАДІАННОГО
БІОРИТМУ НАТРІЙУРЕЗУ В ЩУРІВ**Ключові слова:** натрійурез,
циркадіанний біоритм, статевонезрілі і статевозрілі щури.**Резюме.** У досліджах на статевонезрілих (1,5 міс.) і статевозрілих (5 міс.) щурах-самцях проаналізовано еволюцію циркадіанного біоритму натрійурезу. Установлено, що в процесі статевого дозрівання у тварин відбувається становлення і перебудова хроноритмів показників іонорегулювальної функції нирок. Зростає ретенція іонів натрію в організмі, зменшується мезор натрійурезу, активується реабсорбція іонів натрію в проксимальному відділі нефрону. Змінюється архітектоніка хроноритму – акрофаза проксимального транспорту іонів натрію з нічного періоду (23⁰⁰) у 1,5-місячних тварин зміщується на денний час (15⁰⁰) у 5-місячних.**Вступ**

У процесі тривалого еволюційного розвитку поряд з іншими життєво важливими гомеостатичними константами для підтримки сталості осмотичного тиску й об'єму позаклітинної рідини створилися осмо- і волюморегулювальні системи, необхідні для нормальної життєдіяльності організму [9, 10]. Суттєве значення в механізмах волюмо- і осморегуляції належить еволюційно сформованому ефекторному органу – нирці, організація діяльності якої відбувається на різних рівнях. Сталість осмотичного тиску і об'єму рідини на системному рівні регулюється гормоном кори надниркових залоз альдостероном (затримує для організму основний осмотично активний іон натрію), гормоном нейрогіпофізу антидіуретичним гормоном (АДГ) (затримує воду), та натрійуретичним гормоном, який при збільшенні об'єму позаклітинної рідини в організмі стимулює натрійурез [6, 11, 15]. На рівні нирок регуляція здійснюється за участю ренін-ангіотензивної системи, еферентних нервів нирок, біологічно активних речовин (проstagландини, кініні, дофамін та ін.) [9].

Дослідження функціонального стану нирок у різні вікові періоди проводилися багатьма авторами, що дало можливість виявити низку морфофункціональних відмінностей нирок у тварин, які знаходяться на певних етапах онтогенезу [1, 3, 4, 14]. Формування структур нирок, становлення їх функцій, зокрема в щурів, відбувається впродовж перших трьох місяців життя [4]. Функціональні зміни позначаються на екскреторній, кислотнорегулювальній і, особливо, іонорегулювальній діяльності нирок.

Оскільки нирки – орган з чіткою циркадіанною організацією функцій [8, 13], порушення

структури хроноритмів функціональної діяльності нирок, як виявилось, є одним із ранніх критеріїв розвитку патологічного процесу [2, 12]. На жаль, до цього часу недостатньо з'ясовані онтогенетичні особливості циркадіанної організації функцій нирок як за умов норми, так і при патології.

Мета дослідження

Вивчити особливості циркадіанного біоритму ниркового транспорту іонів натрію у щурів різного віку.

Матеріал і методи

Дослідження проведено на нелінійних білих щурах-самцях двох вікових категорій: статевонезрілих (1,5 міс., вихідна маса 60,0-80,0 г) і статевозрілих (5 міс., вихідна маса 180,0-200,0 г) [7]. У кожній серії дослідів було по 36-42 тварини, які перебували в окремих клітках по 6-7 у кожній. Дослідження функціональної діяльності нирок проводили на тлі водного діурезу, умови якого дозволяють провести роздільну оцінку функції судинно-клубочкового апарату, проксимального та дистального відділів нефрону [11]. Для цього тваринам регосували через зонд відстояну водогінну воду кімнатної температури в об'ємі 5 % від маси тіла і поміщали на 2 год в індивідуальні клітки для збору сечі. Функцію нирок досліджували впродовж доби через кожні 2 год: з 8⁰⁰ до 10⁰⁰, 12⁰⁰-14⁰⁰, 16⁰⁰-18⁰⁰, 20⁰⁰-22⁰⁰, 0⁰⁰-02⁰⁰, 04⁰⁰-06⁰⁰ при світловому режимі 12.00С:12.00Т. Концентрацію іонів натрію та калію в сечі і плазмі крові визначали методом фотометрії полум'я на фотометрі ФПЛ-1. Нирковий транспорт іонів натрію оцінювали за: концентрацією іонів натрію в сечі та плазмі крові, екскрецією іонів натрію,

фільтраційною та екскреторною фракцією іонів натрію, абсолютною та відносною реабсорбцією цього катіону, концентраційним індексом, кліренсом іонів натрію, натрій/калієвим коефіцієнтом, кліренсом безнатрієвої води, проксимальним та дистальним транспортом іонів натрію.

Циркадіанні хроноритми транспорту іонів натрію характеризували за показниками мезора, акрофази, бати фази, амплітуди біоритму. Евтаназію тварин здійснювали декапітацією під ефірною анестезією. При проведенні експериментальних досліджень дотримувалися вимог Європейської Конвенції щодо захисту лабораторних тварин (Страсбург, 1986). Отриманий цифровий матеріал проаналізовано з використанням комп'ютерних програм "EXCEL-7", Statgraphics" (США) і «Косинор-аналізу» [5] та параметричних методів статистики з визначенням t-критерію Стьюдента.

Обговорення результатів дослідження

Проведене дослідження засвідчило, що добо-

вий хроноритм сечовиділення в статевонезрілих (СНЗ) і статевозрілих (СЗ) щурів має синусоїдний характер, низьку амплітуду біоритму без суттєвих відмінностей показника мезора при перерахунку на 100 г маси тіла тварин. Аналіз хроноритмів ниркового транспорту іонів натрію в щурів двох порівнюваних вікових груп дозволив встановити, що у процесі онтогенезу структура хроноритмів натрійурезу зазнає змін.

Зокрема, концентрація іонів натрію в сечі СЗ щурів у всі часові періоди доби значно нижча порівняно із СНЗ тваринами (рис. 1), що призвело до зменшення не тільки валової екскреції іонів натрію з сечею, а й у розрахунку відносно швидкості клубочкової фільтрації (КФ) (рис. 2). Мезор екскреції даного катіону у СЗ тварин у 2,7 раза ($P < 0,01$) нижчий, ніж у СНЗ (табл.). Зменшення екскреції іонів натрію з сечею супроводжувалося затримкою його в організмі і збільшенням концентрації в плазмі крові. Мезор фільтраційної фракції іонів натрію практично не відрізнявся в обох досліджуваних групах тварин. У СЗ щурів у

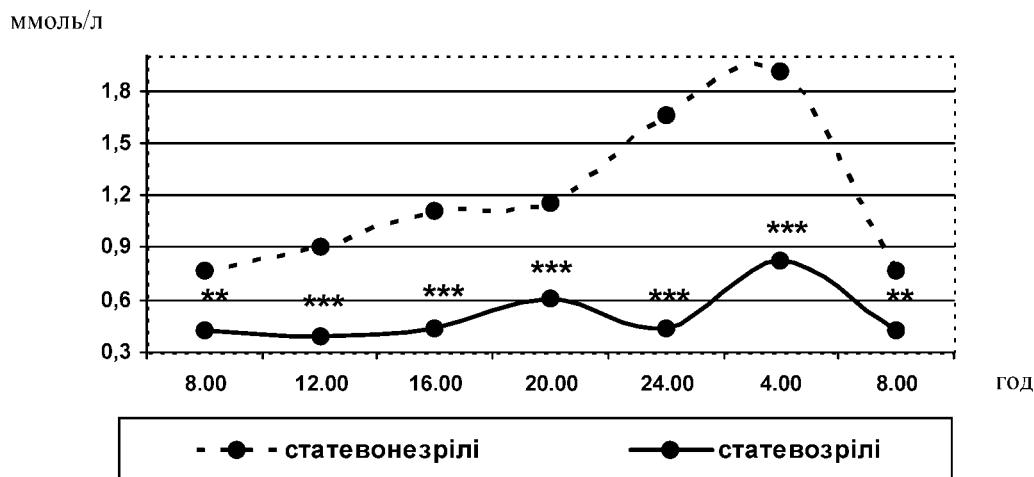


Рис. 1. Добовий моніторинг хроноритмів концентрації іонів натрію в сечі щурів різного віку (ммоль/л)

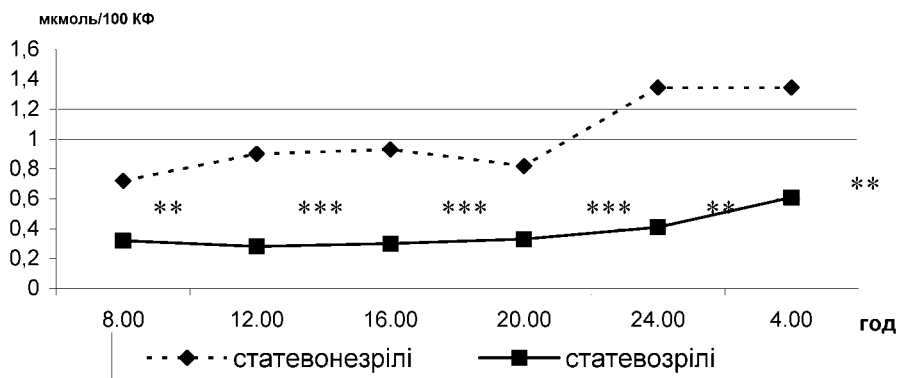


Рис. 2. Добовий хроноритм екскреції іонів натрію з сечею у щурів різного віку (мкмоль/100 мкл КФ)

Таблиця

Вікові особливості хроноритмів ниркового транспорту іонів натрію у щурів ($x \pm Sx$)

	Статевонезрілі (n=42)			Статевозрілі (n=30)		
	Мезор	Амплітуда, %	Акрофаза, год.	Мезор	Амплітуда, %	Акрофаза, год.
Концентрація Na^+ в сечі, ммоль/л	1,25±0,222	39,81±9,75	2:05±0:51	0,522±0,0704 P<0,01	27,03±2,34	1:58±0:35
Екскреція Na^+ з сечею, мкмоль/2 год	4,51±0,710	42,04±5,45	1:12±0:23	1,70±0,198 P<0,01	20,31±5,84 P<0,01	1:12±0:47
Концентрація Na^+ в плазмі крові, ммоль/л	126,1±1,07	1,41±0,28	4:46±2:23	136,32±2,583 P<0,001	4,22±0,56 P<0,001	12:13±1:11
Ескреторна фракція Na^+ , мкмоль/хв	0,036±0,0053	38,41±5,76	0:41±0:20	0,014±0,0017 P<0,001	21,18±6,35	1:14±0:44
Фільтраційна фракція Na^+ , мкмоль/хв.	56,6±6,00	22,35±5,62	23:59±1:39	63,7±4,59	18,72±3,14	14:53±0:24
Абсолютна реабсорбція Na^+ , мкмоль/хв	56,5±5,99	22,35±5,62	23:59±1:39	63,6±4,59	18,72±3,14	14:53±0:24
Концентраційний індекс Na^+ , од.	0,010±0,0018	40,19±10,05	1:51±0:46	0,004±0,0006 P<0,01	25,42±5,08	1:43±0:32
Na^+/K^+ коефіцієнт, од.	0,115±0,0216	36,48±7,21	3:14±1:06	0,069±0,0085	30,43±4,49	1:24±0:28
Кліренс Na^+ , мл/2 год	0,035±0,0050	37,55±6,35	0:40±0:20	0,012±0,0017 P<0,001	25,86±9,48	3:47±1:22
Кліренс безнатрієвої води, мл/2 год	3,65±0,394	21,44±4,23	6:46±2:56	3,33±0,230	12,75±3,28	6:30±2:44
Проксимальний транспорт Na^+ , ммоль/2 год	6,13±0,725	26,53±7,55	23:31±1:24	7,18±0,535	19,38±3,09	14:56±0:24
Дистальний транспорт Na^+ , мкмоль/2 год	460,7±50,42	21,99±4,19	6:52±2:54	455,0±33,24	12,55±4,16	10:40±1:44
Проксимальний транспорт Na^+ , мкмоль/100 мкл КФ	11,7±0,129	1,71±0,49	1:08±1:24	12,8±0,26 P<0,001	4,59±0,43 P<0,001	12:36±1:06
Дистальний транспорт Na^+ , мкмоль/100 мкл КФ	0,876±0,0765	19,29±3,78	11:08±1:07	0,83±0,067	12,05±2,01	4:42±0:59

Примітка. Вірогідність різниці показників у тварин різного віку

денний час (12⁰⁰ - 18⁰⁰ год) абсолютна реабсорбція іонів натрію збільшилася в 1,5 раза (P<0,001).

Порівняно з СНЗ тваринами концентраційний індекс іонів натрію в усі періоди доби був значно нижчий, мезор ритму в 2,5 раза менший при низькій амплітуді біоритму (табл.). Зменшення екскреції іонів натрію у СЗ тварин призвело до зниження натрій-калієвого коефіцієнту. Вірогідні відмінності показника у СЗ і СНЗ щурів спостерігали з 08⁰⁰ до 18⁰⁰ та з 24⁰⁰ до 02⁰⁰ год. Кліренс іонів натрію у СЗ тварин був нижчим у всі періоди доби. Кліренс безнатрієвої води при цьому вірогідно не відрізнявся в СНЗ і СЗ щурів.

Наведене вище свідчить про те, що в СЗ щурів екскреція іонів натрію значно нижча, ніж у молодих тварин у період статевого дозрівання.

Аналіз транспорту іонів натрію впродовж нефрону дозволив встановити, що рівень проксимальної реабсорбції катіона в СЗ щурів значно вищий, ніж у СНЗ тварин практично в усі періоди доби. Однак, якщо акрофаза проксимальної реабсорбції іонів натрію в СНЗ щурів припадала на 23⁰⁰, то у СЗ – на 15⁰⁰ дня, тобто змінилася архітектура хроноритму (табл.).

Мезор дистального транспорту іонів натрію в щурів практично не відрізнявся за винятком 12⁰⁰-14⁰⁰ год, коли даний показник у СЗ щурів був суттєво нижчим порівняно з СНЗ тваринами, а в період із 24⁰⁰ до 02⁰⁰ год, навпаки, перевищував аналогічний показник на 20 %.

Отже, зменшення натрій-урезу в статевозрілих щурів обумовлено характером філь-

траційно-реабсорбційних процесів, які відбуваються в нирках тварин у процесі статевого дозрівання. З іншого боку, одномоментні спостереження не дають чіткої картини роботи певної функціональної системи, що повинно враховуватися при проведенні фізіологічних, фармакологічних та токсикологічних досліджень.

Висновки

1. У процесі статевого дозрівання в щурів відбувається становлення і перебудова хроноритмів іонорегулювальної функції нирок.

2. З віком у щурів зростає ретенція іонів натрію в організмі. Мезор екскреції іонів натрію в статевозрілих щурів у 2,7 раза нижчий, ніж у статевонезрілих тварин.

3. У статевозрілих щурів змінюється архітекtonіка хроноритму натрійурезу, активується реабсорбція іонів натрію в проксимальному відділі нефрона.

Перспективи подальших досліджень

Зміни хроноритмів ниркового транспорту іонів натрію в щурів різних вікових груп доцільно проаналізувати в комплексі з циркадіанними біоритмами показників екскреторної та кислото-регулювальної функцій нирок. У подальшому бажано дослідити участь регуляторів водно-солевого обміну та статевих гормонів у становленні функціональної діяльності нирок в онтогенезі.

Література. 1. Айзман Р.И. Возрастные особенности функции почек и водно-солевого гомеостаза при хронической гипергидратации крыс разного возраста / Р.И. Айзман, М.В. Иапвили // Труды науч. конф. "Интеграция функциональных систем в онтогенезе". - Новосибирск, 1990. - С. 54 - 66. 2. Бойчук Т.М. Хроноритмологичні аспекти патогенної дії на організм малих доз важких металів: автореф. дис. на здобуття наук ступеня докт. мед. наук: спец. 14.03.04 "Патологічна фізіологія" / Т.М.Бойчук. - Київ, 1999. - 32 с. 3. Возрастные особенности состояния почечного функционального резерва у интактных крыс / А. І. Гоженко, С. І. Доломатов, Л.В. Романив, Е. А. Доломатова // Клінічна та експериментальна патологія. - 2005. - Т. 4, № 3. - С. 42-45. 4. Горбань Є.М. Вікові особливості морфо-функціонального стану нирок та водно-солевого обміну у лабораторних щурів / Є.М. Горбань, А.О. Михєєв // Таврический медицинский вестн. - 2000. - № 1-2. - С. 199-201. 5. Емельянов И.П. Структура биологических ритмов в процессе адаптации / И.П. Емельянов. - Новосибирск: Наука, 1986. - 182 с. 6. Зверев Я.Ф. Современные представления о механизмах почечного действия альдостерона / Я.Ф. Зверев, В.М. Брюханов // Нефрология. - 2001, Т. 5. - № 4. - С. 9-16. 7. Зоренко Т.А. Характеристика возрастных и половых особенностей лабораторных животных / Т.А. Зоренко // Лабораторные животные. - 1992. - Т. 2, № 1. - С. 41-52. 8. Комаров Ф.И. Хронобиология и хрономедицина / Ф.И. Комаров, С.И. Рапопорт. - М.:Триада-Х, 2000. - 488 с. 9. Наточин Ю.В. Физиология человека: почка / Ю.В.Наточин // Физиология человека. - 2010. - № 5. - С. 9-18. 10. Наточин Ю.В. Физиология в XXI веке: естествознание и медицина / Ю.В.Наточин // Рос. физиол. журн. им. И.М.Сеченова. - 2010, Т. 96. - № 9. - С. 906-924. 11. Наточин Ю.В. Новый подход к интегративной функциональной характеристике почек при разных типах диуреза / Ю.В. Наточин, А.В.Кутина

// Нефрология. - 2009. - Т. 13, № 3. - С.19-23 с. 12. Пішак В.П. Нові визначення ранньої діагностики порушень функції нирок при дії на організм малих доз важких металів / В.П.Пішак, Т.М.Бойчук // Фізіол. ж. - 2002. - № 4. - С. 111-112. 13. Хронобиология и хрономедицина: Руководство / Под ред. С.И.Рапопорта, В.А.Фролова, Л.Г.Хетагуровой. - М.:ООО «Медицинское информационное агентство», 2012. - 480 с. 14. Horster M. Expression of ontogeny in individual nephron segments / M. Horster // Kidney Int. - 1982. - V. 22, №5. - P. 550 - 559. 15. Richards M. Natriuretic Peptides: Update on Peptide Release, Bioactivity, and Clinical Use / M.Richards // Hypertension. - 2007. - V. 50 (1). - P. 25-30.

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ЦИРКАДИАННОГО БИОРИТМА НАТРИЙУРЕЗА У КРЫС

В. В. Гордиенко

Резюме. В опытах на неполовозрелых (1,5 мес.) и половозрелых (5 мес.) крысах-самцах проанализировано эволюцию циркадианного биоритма натрийуреза. Установлено, что в процессе полового созревания у животных происходит становление и перестройка суточных хроноритмов показателя ионорегулирующей функции почек. Увеличивается ретенция ионов натрия в организме, уменьшается мезор натрийуреза, активизируется реабсорбция ионов натрия в проксимальном отделе нефрона. Изменяется архитекtonика хроноритма – акрофаза проксимального транспорта ионов натрия с ночного периода (23⁰⁰) у неполовозрелых крыс сдвигается у половозрелых на дневное время (15⁰⁰).

Ключевые слова: натрийурез, циркадианный биоритм, неполовозрелые и половозрелые крысы.

AGE-RELATED CHARACTERISTICS OF THE CIRCADIAN BIORHYTHM OF NATRIURESIS IN RATS

V.V. Hordienko

Purpose. The kidneys undergo morphofunctional changes in the process of ontogenesis. The kidneys are an organ with a clear-cut circadian organization of the functions (F.I. Komarov, С.І. Rapaport, 2000). Up till now the ontogenetic features of the circadian organization of the renal function both in health and pathology, have been ascertained insufficiently. The paper deals with an investigation of the specific characteristics of the circadian biorhythms of the renal transport of sodium ions of rats of diverse age.

Methods. The research has been carried out on sexually immature (1.5 months), sexually mature((5 months) male rats. The renal function was studied against a background of water diuresis. The chronorhythms of the renal transport of sodium ions were registered during the entire circadian period with the light regimen – 12.00L : 12.00G. Urine was collected in every 2 hours.

Results. There occurs a formation and a rearrangement of the circadian biorhythms of the parameters of the functional activity of the kidneys. With the advancement of age the retention of sodium ions increases, the mesor of natriuresis decreases, the reabsorption of sodium ions is activated in the proximal portion of the nephron in the animals in the process of sexual maturation. The architectonics of the chronorhythm changes – the acrophase of the proximal transport of sodium ions from the 23:00^h hour in 1.5 – month old animals shifts to the 15:00^h hour in the day-time in 5-month old rats.

Key words: natriuresis, circadian biorhythm, sexually mature and sexually immature rats.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Clin. and experim. pathol. - 2012. - Vol.11, №3(41).-P.49-52.

Надійшла до редакції 25.08.2012

Рецензент – проф. І.І.Заморський

© В.В.Гордиенко, 2012