

results enable to make a suggestion concerning a direct influence of the pineal body on the circadian and seasonal rhythms of the nonspecific immunity parameters in mammals. An attempt has been made to eliminate chronorhythmologic architectonics disorders by means of exogenous melatonin that are especially evident in case of organism aging.

Key words: epiphysectomy, chronorhythms, pineal gland, non-specific immunity, melatonin, aging.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 8.06.2002 року

УДК 612.46+612.014.461.3]:615.243:612.017.2

І.Л.Куковська, Р.Б.Косуба

ХРОНОФАРМАКОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ВПЛИВУ ДАЛАРГІНУ НА НИРКИ

Кафедра фармакології та фармації (зав. - д.мед.н. І.І.Заморський)
Буковинської державної медичної академії

Резюме. У роботі досліджено добові хроноритми екскреторної функції нирок у статевозрілих шурів під впливом синтетичного аналога лей-енкефаліну даларгін. Доведено, що даларгін (0,5мг/кг) більш виразно посилює діяльність нирок у нічний час - з 20 год вечора до 6 год ранку.

Ключові слова: даларгін, хроноритми функції нирок

Вступ. У практичній медицині активно розвивається хронотерапевтичний напрямок лікування ряду захворювань. Доведено переваги хронотерапії при застосуванні антагоністів кальцію, інгібіторів ангіотензин-перетворювального ферменту, β -адреноблокаторів, деяких гіпотензивних засобів, діуретиків [2,4]. Основою для прикладної хронотерапії є хронофармакологія, яка вивчає ефективність препаратів при застосуванні їх у різні часові проміжки. Незважаючи на те, що рівень багатьох ендогенних біологічно активних речовин, зокрема опіоїдів, значно коливається впродовж доби [7], хронофармакологічні особливості впливу даларгіну як синтетичного аналога опіоїдів (лей-енкефаліну) на організм не досліджено.

Мета дослідження. Вивчити хронофармакологічні особливості впливу даларгіну на функціональний стан нирок.

Матеріал і методи. Експерименти проведено в літній період (червень) на 84 статевозрілих самцях білих шурів. Тваринам внутрішньоочередово вводили даларгін [ЗАТ "БІО-ЛЕК", м.Харків] у дозі 0,5 мг/кг протягом доби з 4-годинним інтервалом (8⁰⁰ – 12⁰⁰ – 16⁰⁰ – 20⁰⁰ – 24⁰⁰ – 4⁰⁰ – 8⁰⁰ год). Дослідження екскреторної функції нирок проводили за умов індукованого діурезу, який створювали шляхом введення в шлунок через зонд водопровідної води в об'ємі 5% від маси тіла через 30 хв після застосування препарату. Сечу збирали впродовж 2 год після гідратації. У сечі та плазмі крові визначали концентрацію електролітів методом фотометрії полум'я, вміст білка – сульфосаліциловим методом [5], концентрацію креатиніну – за методом Фоліна [1], у плазмі крові – за Поппером [1]. Показники діяльності нирок розраховували за формулами [6]. Результати проведених експериментів статистично обробляли методом "Косинор-аналізу" [3].

Результати дослідження та їх обговорення. Крива хроноритмів екскреторної функції нирок в інтактних тварин мала синусоїдальний характер (рис 1). Максимальний діурез спостерігали о 12⁰⁰ та 16⁰⁰ год, а мінімальний – о 4⁰⁰ год. Середньодобовий рівень діурезу складав 3,45±0,24 мл/год з амплітудою близько 12% відносно мезору. При застосуванні даларгіну спостерігали деяке підвищення об'єму виділеної сечі в усі досліджувані часові періоди, але вірогідне зростання (в 1,3 раза) мало місце у вечірньо-нічний період доби – о 20⁰⁰ – 24⁰⁰ – 4⁰⁰ – 8⁰⁰ год. Акрофаза діурезу в групі тварин, які отримували даларгін, припадала на період з 12⁰⁰ до 16⁰⁰ год, а батифаза – на 4⁰⁰ год. Мезор ритму діурезу під впливом даларгіну був на 17% вищим, ніж у групі інтактних тварин, а амплітуда коливань не перевищувала 12% від середньодобових значень.

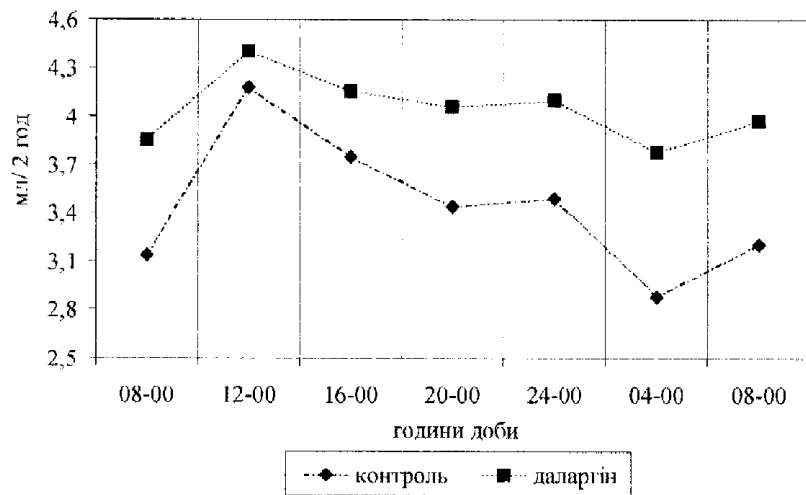


Рис. 1. Вплив даларгіну (0,5 мг/кг) на хроноритм діурезу.

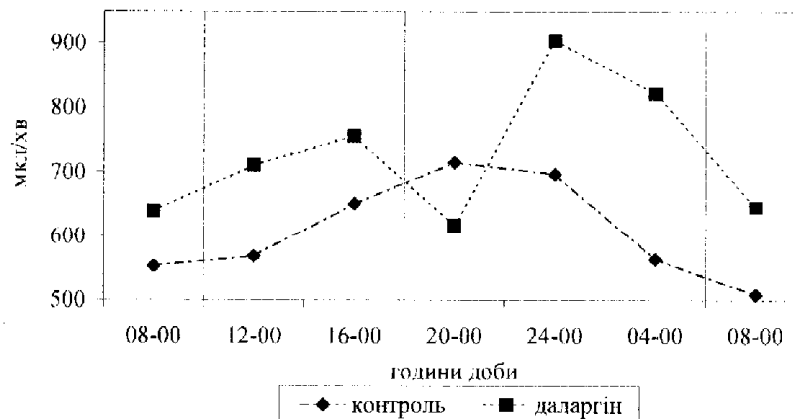


Рис. 2. Вплив даларгіну (0,5 мг/кг) на хроноритм клубочкової фільтрації.

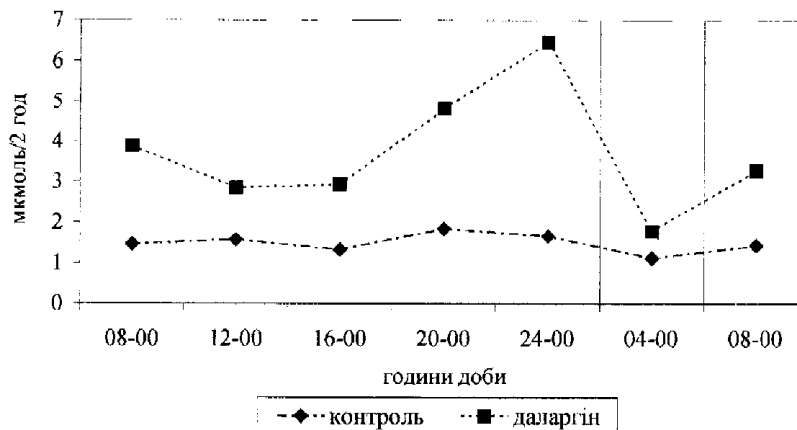


Рис. 3. Вплив даларгіну (0,5 мг/кг) на хроноритм екскреції іонів натрію.

Мезор та амплітуда ритму концентрації креатиніну в плазмі крові у групах контрольних та дослідних тварин суттєво не відрізнялися між собою, хоча в нічний час (24⁰⁰-4⁰⁰ год) під впливом даларгіну спостерігалася вірогідне зниження цих показників у 1,2 раза ($p < 0,001$) відносно контролю.

Досліджуючи хроноритми клубочкової фільтрації ми виявили, що цей показник під впливом даларгіну дещо зростає протягом доби. Акрофаза клубочкової фільтрації, порівняно з інтактними тваринами, змістилася на другу половину доби, максимальні значення цього показника мали місце в період з 24⁰⁰ до 4⁰⁰ год. Мезор клубочкової фільтрації був вищим, ніж в інтактних тварин у 1,2 раза. Амплітуда ритму клубочкової фільтрації зростає у 2,2 раза порівняно з контролем.

Концентрація білка в сечі протягом доби суттєвих змін, у порівнянні з контролем, не зазнавала. Показники екскреції білка з сечею теж були близькими до даних інтактної групи тварин, лише о 24⁰⁰ год спостерігалось зростання в 1,2 раза, що обумовлено максимальними значеннями в даний період швидкості клубочкової фільтрації.

Добовий моніторинг екскреції іонів натрію показав, що під впливом даларгіну спостерігається посилене виведення цього іона з сечею. Максимальне підвищення його екскреції мало місце в період з 20⁰⁰ до 24⁰⁰ з наступним спаданням у період з 4⁰⁰ до 6⁰⁰ год, коли спостерігалось мінімальне значення цього показника. Мезор екскреції іонів натрію перевищував контрольні значення в 2,5 раза ($p < 0,001$), амплітуда коливань становила близько 18% від мезору показника в дослідній групі тварин.

Фільтраційний заряд іонів натрію у контрольній групі тварин протягом доби суттєво не змінювався. Мезор ритму становив $78,85 \pm 8,03$ мкмоль/хв, амплітуда коливань не перевищувала 10%. При застосуванні даларгіну мезор ритму фільтраційної фракції іонів натрію перевищував контрольні показники у 1,2 раза. Акрофаза цього показника спостерігалась о 24⁰⁰ – 4⁰⁰ год, коли відмічалось збільшення його в 1,3 раза. Амплітуда коливань була вищою у порівнянні з контролем і становила близько 20% від значення мезору. Оскільки процес фільтрації іонів натрію пов'язаний із рівнем швидкості клубочкової фільтрації, то ці ритми демонстрували високу симетричність.

Хроноритми показників реабсорбції іонів натрію в контрольній групі тварин мали незначну амплітуду коливань. Мезор абсолютної реабсорбції іонів натрію становив $78,83 \pm 8,06$ мкмоль/хв з акрофазою о 24⁰⁰ год. Під впливом даларгіну мало місце підсилення процесів реабсорбції іонів натрію, зумовлених інтенсифікацією фільтраційного завантаження клубочків нирок і зростання фільтрованої фракції натрію. Акрофазу реабсорбції іонів натрію спостерігали у нічний час (24⁰⁰ – 4⁰⁰ год). Мезор ритму перевищував аналогічний показник у контрольній групі в 1,2 раза. Амплітуда коливань була вищою і становила 20% від середньодобових показників дослідної групи тварин.

Таблиця

Вплив даларгіну (0,5 мг/кг) на добові хроноритми діяльності нирок у щурів ($x \pm Sx$)

Досліджувані показники	Контроль, n=42		Даларгін, n=42	
	Мезор	Амплітуда	Мезор	Амплітуда
Діурез, мл/2 год	$3,45 \pm 0,24$	$0,41 \pm 0,23$	$4,06 \pm 0,14^*$	$0,48 \pm 0,28$
Клубочкова фільтрація, мкл/хв	$624,75 \pm 60,67$	$73,50 \pm 25,69$	$741,51 \pm 34,27$	$160,07 \pm 61,09$
Екскреція білка, мг/2 год	$0,38 \pm 0,01$	$0,044 \pm 0,009$	$0,386 \pm 0,005$	$0,158 \pm 0,008^*$
Екскреція Na ⁺ , мкмоль/2 год	$1,50 \pm 1,17$	$0,20 \pm 0,17$	$3,79 \pm 0,35^*$	$0,68 \pm 0,19$
Фільтрована фракція Na ⁺ , мкмоль/хв	$78,85 \pm 8,03$	$7,89 \pm 2,44$	$99,11 \pm 5,36^*$	$19,16 \pm 8,43^*$
Реабсорбована фракція Na ⁺ , мкмоль/хв	$78,83 \pm 8,06$	$7,84 \pm 2,49$	$94,17 \pm 5,25$	$19,06 \pm 8,16$

Примітка. * – різниця вірогідна відносно контролю, $p < 0,05$.

Таким чином, результати проведених експериментів підтверджують наявність циркадіадної організації діяльності нирок і виявляють певні хронофармакологічні особливості дії на нирки синтетичного опіоїдного пептиду даларгіну.

Висновок. Даларгін активує діяльність функції нирок найбільш виразно в період з 20⁰⁰ год вечора до 6⁰⁰ год ранку. У цей період зростає рівень клубочкової фільтрації, посилюється діурез, підвищується інтенсивність процесів фільтрації та реабсорбції іонів натрію.

Література. 1. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. – Барнаул, Алтайское книжн. изд., 1972. – 60 с. 2. Гапон Л.И., Губин Д.Г., Семухина Е.Н., Губин Г.Д. Хроноструктура артериального давления у больных гипертонической болезнью на фоне терапии эналаприлом // Клини. медицина. – 2001. – № 3. – С. 56–59. 3. Емельянов И.П. Структура биологических ритмов человека в процессе адаптации. Статистический анализ и моделирование. – Новосибирск: Наука, 1986. – 182 с. 4. Комаров Ф.И., Рапопорт С.И. Хронобиология и хрономедицина. – М.: Триала-Х, 2000. – 488 с. 5. Михеева А.И., Богодарова И.А. К методике определения общего белка в

моче на ФЭК-56 // Лаб. дело. – 1969. – № 7. – С.441–442. 6. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки – Л.: Мед-на, 1982. – 207 с. 7. Asai M., Zubieta M., Matamorostrejo G., Linares G., Agustin P. Diurnal-variations of opioid-peptides and synenkephalin in-vitro release in the amygdala of kindled rats // Neuropeptides. – 1998. – V.32. № 3, – P.293–299.

CHRONOPHARMACOLOGIC PECULIARITIES OF DALARGIN EFFECT ON THE KIDNEYS

I.L.Kukovskaya, R.B.Kosuba

Abstract. The paper studies diurnal chronorhythms of the renal excretory function in sexually mature rats under the influence of synthetic analog lei-enkephalin – dalargin. It has been proved that dalargin (0,5 mg/kg) enhances more appreciably the renal activity at night-from 8 p.m. till 6 a.m.

Key words: dalargin, renal function biorhythms.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшло до редакції 15.06.2002 року