

A. Luniova, E. Kryvenko, L. Viunytska

Cystatin C as an early marker of renal tissue damage
Shupyk National Medical Academy of Postgraduate Education

Introduction. Glomerular filtration rate is the main diagnostic criterion of renal tissue damage. In modern nephrology glomerular filtration rate can be estimated based on the level of endogenous creatinine in blood or in serum or by use of equations. Recently, it is of interest to determine the level of cystatin C as an alternative marker for assessment of renal tissue damage.

Purpose. To evaluate the role of cystatin C as an early marker of renal tissue damage in patients with chronic kidney disease.

Materials and methods. A comparative analysis of values of glomerular filtration rate using the levels of endogenous creatinine and cystatin C in serum of patients with chronic kidney disease.

Results. Cystatin C level values showed greater stability and statistical reliability as a marker of renal tissue damage in diseases of kidneys than creatinine.

Conclusions. The research findings support literature data related to the use of cystatin C as a promising early diagnostic marker of renal tissue damage in patients with chronic kidney disease.

Key words: cystatin C, creatinine, glomerular filtration rate.

Відомості про авторів:

Луньова Ганна Геннадіївна – д.мед.н., професор, зав. кафедри клінічної лабораторної діагностики НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9, тел.: (044) 409-20-75.

Кривенко Євгенія Олександрівна – к.мед.н., асистент кафедри клінічної лабораторної діагностики НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9.

В'юницька Людмила Василівна – к.біол.н., доцент кафедри клінічної лабораторної діагностики НМАПО імені П.Л.Шупика. Адреса: Київ, вул. Дорогожицька, 9.

УДК 612.46.067:612.826.33.062]:577.349

© В.П.ПІШАК, М.І.КРИВЧАНСЬКА, 2014

В.П.Пішак, М.І.Кривчанська

**ЗМІНА ЦИРКАДІАННОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ ФУНКЦІЙ
НИРОК ПІД ВПЛИВОМ ПРОПРАНОЛОЛУ: УЧАСТЬ
ШИШКОПОДІБНОЇ ЗАЛОЗИ**

**Буковинський державний медичний університет,
м. Чернівці**

Вступ. Бета-адреноблокатори широко використовуються в клінічній практиці, у лікуванні серцевої недостатності, як антигіпертензивні засоби. Меншою мірою вивчено їх вплив на функцію нирок і, особливо, на хроноритмічну організацію.

Мета. З'ясувати реакцію центральної ланки хроноперіодичної системи (шишкоподібної залози) і периферичного осцилятора (нирок) на вплив бета-адреноблокаторів, зокрема, пропранололу за зміненого фотоперіоду.

Матеріали та методи. Експерименти проведено на 72 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 160 ± 20 г. Вивчали значення блокади бета-адренорецепторів у регуляції хроноритмів функцій нирок, а також визначали можливу роль екзогенного мелатоніну (0,5 мг/кг) в механізмах корекції порушень циркадіанної організації вказаних ренальних функцій за умов блокади бета-адренорецепторів на тлі різної тривалості фотоперіоду.

Результати. Уведення тваринам мелатоніну на тлі дії пропранололу за різної функціональної активності шишкоподібної залози призводило до зміни хроноритмічної діяльності нирок. Найбільші зміни реєстрували при дії пропранололу в умовах постійного освітлення – введення мелатоніну лише частково нівелювало прояви зрушення функцій нирок, а в окремих випадках не викликало змін. Мелатонін спричиняв збільшення екскреції ендогенного креатиніну на 14% щодо показників тварин, яким індол не вводили, зростання швидкості клубочкової фільтрації на 37%, дистального транспорту натрію на 8% та зниження на 25% екскреції іонів водню. Вказані зміни зумовлені пригніченням синтезу ендогенного мелатоніну під впливом тривалого освітлення та дією пропранололу.

Висновки. Призначення провідного гормону шишкоподібної залози – мелатоніну, який володіє вираженими хроноритморегулювальними властивостями, доцільно проводити з урахуванням часової організації фізіологічних функцій організму, зокрема нирок.

Ключові слова: шишкоподібна залоза, нирки, бета-адреноблокатори, пропранолол, фотоперіод, ренальні дисфункції.

ВСТУП

Бета-адреноблокатори широко використовуються в клінічній практиці, у лікуванні серцевої недостатності, як антигіпертензивні засоби [2]. Меншою мірою вивчено їх вплив на функцію нирок і, особливо, на хроноритмічну організацію [1]. Такий дизайн дослідження ґрунтувався на особливостях іннервації шишкоподібної залози у ссавців. Доведено, що цей орган у щурів, як і у більшості ссавців має винятково симпатичну іннервацію. Симпатичні нейрони від верхніх шийних гангліїв у складі п.п. *сoаgагі* досягають паренхіми епіфіза. На відміну від нижчих хребетних, у савців шишкоподібна залоза майже не має нервових зв'язків з центральною нервовою системою. У паренхімі епіфіза виявлено α - і β -адренорецептори [7]. Експериментальними дослідженнями доведено, що модифікація надходження симпатичних імпульсів до шишкоподібної залози змінює ступінь активації норадреналіном аденілатциклази шишкоподібної залози. Додаванням норадреналіну до культури цього органа уже через 5 хвилин спричиняє 5-разове підвищення ендогенної концентрації цАМФ, а через 10-15 хвилин настає максимум. Такий ефект досягається через β -адренергічні рецептори, а не посередництвом α -адренорецепторів. Це підтверджено тим, що введення β -адренергічного блокатора пропранололу повністю гальмує викликане норадреналіном підвищенням концентрації цАМФ. Важливим залишається і те, що становлення реактивності

аденілатциклазної системи шишкоподібної залози чутливої до норадреналіну, відбувається в ранньому онтогенезі, і завершується у перші дні після народження.

Мета роботи - з'ясувати реакцію центральної ланки хроноперіодичної системи (шишкоподібної залози) і периферичного осцилятора (нирок) на вплив бета-адреноблокаторів, зокрема, пропранололу за зміненого фотоперіоду.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Впродовж 1 місяця до початку та під час експерименту тварин утримували у віварії за умов сталої температури (18-210 С) і вологості повітря (50-55 %) в окремих клітках з вільним доступом до води та їжі, з відповідними до модельованого фотоперіоду умовами освітлення, із дотриманням положень Директиви ЄЕС №609 (1986) та наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р "Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин".

Експерименти проведено на 72 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 160±20г. Вивчали значення блокади бета-адренорецепторів у регуляції хроноритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функцій нирок, а також визначали можливу роль екзогенного мелатоніну в механізмах корекції порушень циркадіанної організації вказаних ренальних функцій за умов блокади бета-адренорецепторів на тлі різної тривалості фотоперіоду.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Попередніми роботами нами [4,5] доведено, що у нижчих хребетних шишкоподібна залоза функціонує як один з центральних фоторецепторних пейс-мекерів. У вищих хребетних (птахи і ссавці) ця функція, як основна, зникає. Натомість орган трансформується в ендокринну залозу, зв'язок з довкіллям, зокрема освітленістю, зберігається але не прямо, а опосередковано шляхом формування хроноперіодичної системи організму, складовою якої залишається фотоперіодична система мозку [7]. Так, тривале утримання щурів при освітленні, що істотно зменшувало надходження симпатичної імпульсації до шишкоподібної залози призводило до змін в аденілатциклазній системі, аналогічно тим, що відбувалися при хронічній енервації органа.

Участь симпатичної іннервації, як і нейромедіатора норадреналіну та аденілатциклази в продукції мелатоніну доведено в багатьох роботах. Показано, що норадреналін збільшує концентрацію цАМФ при тих же умовах, при яких продукція мелатоніну зростає.

Сенсорний подразник (темрява) підвищує активність симпатичних нейронів, викликає вивільнення нейромедіатора з симпатичних нервових закінчень у шишкоподібній залозі. Норадреналін активує чутливу до нього аденілатциклазу, збільшує внутрішньоклітинну концентрацію цАМФ. У свою чергу цАМФ стимулює активність N-ацетилтрансферази, що прискорює утворення N-ацетилсеротоніну і підвищує продукцію мелатоніну.

Світло гальмує активність гідроксиіндол-о-метилтрансферази і N-ацетилтрансферази та зменшує концентрацію мелатоніну в шишкоподібній залозі.

Таким чином, було доведено, що продукція мелатоніну в епіфізі, опосередкована симпатичною іннервацією.

Низкою досліджень щодо регуляції циркадіанних ритмів функцій нирок доведено, що за тривалості освітлення 12С:12Т екскреторна функція нирок залишається досить сталою. В умовах зміненого світлового режиму виникають явища десинхронозу. Так, при перебуванні тварин за тривалого цілодобового освітлення (7, 15 і 30 діб) зростає добова екскреція іонів натрію. А за умов видалення шишкоподібної залози, тривале освітлення спричиняло підвищений калійурез, зростання швидкості фільтрації заряду натрію. Таким чином, довготривале освітлення є одним з чинників розвитку ренальних дисфункцій.

Використання водних навантажень у тварин за зміненого світлового режиму дозволило виявити приховані, компенсовані зрушення роботи нирок. Постійне освітлення є вагомим стресовим чинником десинхронізації циркадіанного ритму функції нирок.

Уведення мелатоніну, епіталаміну чи епіталону за моделювання різних порушень функції нирок, морфометричними дослідженнями участі центральних ланок у забезпеченні часової організації фізіологічних функцій доведено, що порушення експресії гена *c-fos* у нейронах супрахіазматичних (білок *c-Fos*) та паравентрикулярних ядер гіпоталамуса спричиняє десинхроноз вмісту імуноспецифічного білка *c-Fos* [7]. Під впливом епіталону зростає експресія білків *c-Fos* у шишкоподібній залозі, що підтверджує припущення про регуляторні механізми коротких пептидів [6].

Останніми роками доведено, що регуляторні пептиди, зокрема, епіталон здатні впливати на стан генома [6].

Експериментальні дослідження показали, що пропранолол у дозі 2,5 мг/кг маси тіла за умов стандартного освітлення зменшує середньодобовий рівень сечовиділення порівняно з інтактними тваринами на 43%, гальмує швидкість клубочкової фільтрації більш, ніж вдвічі, спричиняє азотемію та підвищує екскрецію білка з сечею, сприяє гіпернатрійемії, зменшує абсолютну реабсорбцію катіона, гальмує проксимальну та дистальну реабсорбцію іонів натрію на 36%, зменшує екскрецію іонів водню та величину амонійного коефіцієнта.

Уведення пропранололу на тлі гіперфункції шишкоподібної залози призводить до десинхронозу функцій нирок упродовж доби. Найглибші зміни реєстрували при постійному освітленні, що може бути пов'язано з пригніченням синтезу ендogenous мелатоніну та адитивною дією пропранололу і тривалої експозиції світлом.

За умов стандартного освітлення при дії пропранололу в шишкоподібній залозі зростає відсоток темних пінеалоцитів до $49 \pm 1,4\%$, а відсоток світлих – знижується до $51 \pm 1,4\%$. Вказані зміни відповідають гальмуванню функції шишкоподібної залози.

При гіперфункції шишкоподібної залози спричиненою тривалою темрявою відсоток темних пінеалоцитів становив всього $21 \pm 1,1\%$, тоді як відсоток світлих пінеалоцитів зростав до $79 \pm 1,5\%$. Уведення пропранололу ще більшою мірою пригнічувало активність шишкоподібної залози [3].

Уведення тваринам мелатоніну (0,5 мг/кг) на тлі пропранололу за різної функціональної активності шишкоподібної залози призводило до зміни хроноритмічної діяльності нирок. Найбільші зміни реєстрували при дії пропранололу в умовах постійного освітлення – уведення мелатоніну лише частково нівелювало прояви зрушення функцій нирок, а в окремих випадках не викликало змін. Мелатонін спричиняв збільшення екскреції ендогенного креатиніну на 14% щодо показників тварин, яким індол не уводили, зростання швидкості клубочкової фільтрації на 37%, дистального транспорту натрію на 8% та зниження на 25% екскреції іонів водню. Вказані зміни зумовлені пригніченням синтезу ендогенного мелатоніну під впливом тривалого освітлення та дією пропранололу.

ВИСНОВОК

Призначення провідного гормону шишкоподібної залози – мелатоніну, який володіє вираженими хроноритморегулювальними властивостями, доцільно проводити з урахуванням часової організації фізіологічних функцій організму, зокрема нирок.

Перспективи подальшого розвитку наукового дослідження. Актуальність подальших досліджень стосовно фізіологічних взаємин між шишкоподібною залозою та іншими органами, зокрема, з'ясування особливостей добових перебудов функцій нирок за умов дії мелатоніну при різній функціональній активності шишкоподібною залози на тлі дії пропранололу, не викликає сумнівів. Не до кінця з'ясованими залишаються зв'язки шишкоподібною залози з різними біологічними системами, в тому числі нирками. Необхідно проводити подальші ґрунтовні дослідження впливу екзогенного мелатоніну для з'ясування перспективності його використання не тільки у експериментальних дослідженнях, особливо враховуючи складність та різноманітність його ефектів, але і впровадження у клінічну медицину.

Література

1. Вплив мелатоніну на показники екскреторної та кислоторегулювальної функцій нирок при дії анаприліну за умов гіпофункції шишкоподібною залози / М.І. Кривчанська, В.П. Пішак, В.Г. Висоцька [та ін.] // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. – 2011. – № 2(13). – С. 61-65.
2. Давыдова И.В. Бета-адреноблокаторы: механизмы действия, классификация, показания и противопоказания к применению / И.В. Давыдова // Кардиология. – 2009. – Т.60, №4. – С.70-78.
3. Добова характеристика деяких ниркових функцій за умов різної довжини фотоперіоду / М.І. Кривчанська, В.П. Пішак, М.І. Грицюк [та ін.] // Український журнал клінічної та лабораторної медицини. – 2011. – Т. 6, № 3. – С. 194-199.
4. Кривчанська М.І. Залежність екскреторної функції нирок від епіфізарної активності / М.І. Кривчанська, В.П. Пішак // Буковинський медичний вісник. – 2009. – Т. 13, № 4. – С. 170-172.
5. Кривчанська М.І. Хроноритми функцій нирок за умов блокади бета-адренорецепторів: автореф. дис. к.мед.наук: 14.03.03 / Кривчанська Мар'яна Іванівна; Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова. – Вінниця, 2012. – 19 с.

6. Хавинсон В.Х. Роль пептидов в эпигенетической регуляции активности генов в онтогенезе / В.Х. Хавинсон, В.В. Малинин, Б.Ф. Ванюшин// Бюлл. эксперим. биол. и мед. – 2011. – Т. 152, № 10. – С.452-457.

7. Шишкоподібна залоза: патоморфологія, патологічна фізіологія, фармакологія / В.П. Пішак, Р.Є. Булик, І.І. Заморський, С.С. Ткачук. – Чернівці, 2012. – 264 с.

В.П.Пішак, М.И.Кривчанская

Изменение циркадианной организации функций почек под воздействием пропранолола: участие шишковидной железы
Буковинский государственный медицинский университет,
г. Черновцы

Введение. Бета-адреноблокаторы широко используются в клинической практике, в лечении сердечной недостаточности, как антигипертензивные средства. В меньшей степени изучено их влияние на функции почек и, особенно, на хроноритмичную организацию.

Цель. Выяснить реакцию центрального звена хронопериодичной системы (шишковидной железы) и периферического осциллятора (почек) на воздействие бета-адреноблокаторов, в частности, пропранолола при измененном фотопериоде.

Материалы и методы. Эксперименты проведены на 72 белых нелинейных половозрелых крысах-самцах массой 160 ± 20 г. Изучали значение блокады бета-адренорецепторов в регуляции хроноритмов функций почек, а также определяли возможную роль экзогенного мелатонина ($0,5$ мг/кг) в механизмах коррекции нарушений циркадианной организации указанных почечных функций в условиях блокады бета-адренорецепторов на фоне различной продолжительности фотопериода .

Результаты. Введение животным мелатонина на фоне действия пропранолола при различной функциональной активности шишковидной железы привело к изменению хроноритмичной деятельности почек. Наибольшие изменения регистрировали при действии пропранолола в условиях постоянного освещения – введение мелатонина частично нивелировало проявления сдвигов функций почек, а в отдельных случаях не вызвало изменений. Мелатонин вызывал увеличение экскреции эндогенного креатинина на 14 % относительно показателей животных, которым индол не вводили, рост скорости клубочковой фильтрации на 37 %, дистального транспорта натрия на 8 % и снижение на 25 % экскреции ионов водорода. Указанные изменения обусловлены угнетением синтеза эндогенного мелатонина под влиянием длительного освещения и действием пропранолола.

Выводы. Назначение ведущего гормона шишковидной железы – мелатонина, который обладает выраженными хроноритмрегулирующими свойствами, целесообразно проводить с учетом временной организации физиологических функций организма, в частности почек.

Ключевые слова: шишковидная железа, почки, бета-адреноблокаторы, пропранолол, фотопериод, ренальные дисфункции.

*V.P. Pishak, M.I.Kryvchanska***Changes of circadian organization of kidney functions under the influence of propranolol: the pineal gland involvement****Bukovynian State Medical University, Chernivtsi**

Introduction. Beta-blockers are widely used in clinical practice as antihypertensive agents for the treatment of heart failure. Their effects on renal function and especially on organization of chronorhythms are less covered in studies.

Purpose. To determine the response of the central link of the chronorhythms system (pineal gland) and peripheral oscillators (kidneys) to beta-blockers, including propranolol at a modified photoperiod.

Materials and methods. The experiments were conducted on 72 white non-linear mature male rats weighing 160 ± 20 g. We studied the importance of beta-adrenergic receptors blockade in the regulation of kidney chronorhythms and determined the possible role of exogenous melatonin (0.5mg/kg) in correction of affected circadian organization of the specified renal function in beta-adrenergic receptors blockade against the background of a different length photoperiod.

Results. Administration of melatonin against the background of propranolol in various functional activity of the pineal gland was found to lead to changes of the kidneys chronorhythms. The greatest changes were recorded by the action of propranolol in continuous exposure to light; introduction of melatonin partially neutralized expression of renal function changes and in some cases caused no change. Melatonin caused the increase in excretion of endogenous creatinine by 14% compared to the animals, which had not received indole, as well as an increase in glomerular filtration rate by 37%, distal sodium transport by 8% and decrease in excretion of hydrogen ions by 25%. These changes are conditioned by inhibition of the endogenous melatonin synthesis caused by prolonged exposure to light and propranolol.

Conclusions. Melatonin as the major hormone of the pineal gland, which possesses marked chronorhythm-regulating properties, is advisable after consideration of circadian organization of physiological body functions, including the renal ones.

Key words: pineal gland, kidney, beta-blockers, propranolol, photoperiod, renal dysfunction.

Відомості про авторів:

Пішак Василь Павлович - д.мед.н., проф., чл.-кор. НАПН України, зав. кафедри медичної біології, генетики та фармацевтичної ботаніки Буковинського державного медичного університету. Адреса: м. Чернівці, вул. Ю.Федьковича, 15.

Кривчанська Мар'яна Іванівна - к.мед.н., асистент кафедри медичної біології, генетики та фармацевтичної ботаніки Буковинського державного медичного університету. Адреса: м. Чернівці, вул. Ю.Федьковича, 15.