

© Доцюк Л.Г.

УДК: 612.0.17.1:616-61-092

Доцюк Л.Г.

Чернівецький національний університет імені Юрія Федьковича, кафедра здоров'я людини, рекреації та фітнесу (вул. Стасюка 4-Д, м. Чернівці, 58005, Україна)

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНІ МЕХАНІЗМИ УЧАСТІ ДОФАМІНУ В ПОРУШЕННІ ФУНКЦІЇ НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕФРИТІ

Резюме. В досліджах на щурах з експериментальним сулемовим нефритом під впливом селегіліну (селективного інгібітора моноаміноксидази-В) виявлено порушення характерного циркадіанного ритму функції нирок, а також констатовано втрату функціональної спряженості між процесами транспорту іонів натрію в проксимальному і дистальному відділах нефрону. Отримані дані вказують на важливу роль дофаміну в механізмах підтримання тубуло-тубулярного балансу в нефроні, зокрема в темнову фазу добового циклу.

Ключові слова: експериментальний нефрит, циркадіанний ритм, дофамін.

Вступ

Дослідження патогенетичних механізмів порушення функціонального стану нирок при нефриті становить одну із важливих проблем теоретичної й клінічної нефрології. Особлива увага в останні роки приділяється з'ясуванню ролі біогенних амінів (серотонін, дофамін, мелатонін, норадреналін), зважаючи на їх високу нефротропну дію і здатність як до синтезу, так і ферментативного гідролізу даних біологічно активних речовин нирковою паренхімою [Kanai et al., 1997; Igarashi, 2000]. Якщо нефротропні ефекти серотоніну встановлені беззаперечно, то результати дослідження впливу дофаміну на функцію нирок /містять неоднозначні і суперечливі дані [Pestana et al., 1998; 2001], що залежить як від дози препарату, так і від активності дофамінових рецепторів в нефроні [Olsen, 1998; Sampaia-Maia et al., 2006].

Зважаючи на той факт, що дофамін є одним із факторів, який суттєво впливає на циркадіанний ритм [Кушнір, Кокошук, 2008], теоретично можна допустити, що нефротропні ефекти дофаміну в світлову та темнову фази добового циклу можуть істотно відрізнятися.

Мета: провести дослідження для визначення ролі дофаміну в механізмах порушення функції нирок при експериментальному нефриті.

Матеріали та методи

Дослідження проведено на 26 щурах-самцях лінії Вістар масою 150-180 г. Досліди проведені у повній відповідності із вимогами, наведеними в "Загальних принципах експериментів на тваринах", схваленими на національному конгресі з біоетики (м.Київ, Україна, 2001) та узгодженими із положеннями Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших наукових цілей (Council of Europe, Strasbourg, 1986). Постановка хронобіологічних досліджень на щурах проведена за умов інтактної циркадіанної біоритмічної активності центрального пейсмейкера (СХЯ) при режимі освітлення 12с:12т. Циркадіанний ритм екскреторної функції нирок оцінювали за показниками діурезу, екскреції ен-

догенного креатиніну, як міри швидкості гломерулярної фільтрації, виведення іонів натрію і калію. Спонтанний діурез визначали за 3 години в середині світлової (11⁰⁰-14⁰⁰) і в середині темної фази (23⁰⁰-2⁰⁰) фаз добового циклу. Визначення та оцінку гломеруло-тубулярного та тубуло-тубулярного балансу у щурів після 5% водно-етанолового навантаження проводили за розробленою нами методикою [Доцюк та ін., 2013]. Підвищення рівня дофаміну в нирках і крові досягали введенням селегіліну ("Польфа", Польща) селективного інгібітора моноаміноксидази-В у дозі 2,5 мг/кг о 9⁰⁰ та 21⁰⁰ внутрішньочеревно [Mahmood, 1997; Fernandez, Chen, 2007]. Експериментальний нефрит у піддослідних тварин викликали підшкірним введенням розчину сулеми в дозі 1 мг/кг один раз на добу через день впродовж 10 днів. Через 2 доби після останнього введення сулеми тварин використовували в експерименті.

Цифровий матеріал проаналізовано з використанням комп'ютерної програми "Statistica for Windows", "Version 5,0" з вивченням t-критерію Стьюдента та проведенням кореляційного аналізу.

Результати. Обговорення

Результати вивчення впливу селегіліну на параметри функціонального стану нирок при експериментальному нефриті наведені на рисунку 1.

Як свідчать отримані дані, у тварин з експериментальним нефритом у світлову фазу добового циклу селегілін викликає зменшення діурезу, зниження екскреції ендogenous креатиніну та екскреції іонів натрію.

У нічні години селегілін викликав аналогічну за спрямованістю нефротропну дію і ця дія була навіть більш вираженою, ніж в світлову фазу добового циклу.

При експериментальному нефриті констатовано чітке порушення характерного циркадіанного ритму функції нирок, коли в темнову фазу добового циклу діурез і екскреція ендogenous креатиніну знижувались, а екскреція натрію практично не відрізнялась від показників у денні години.

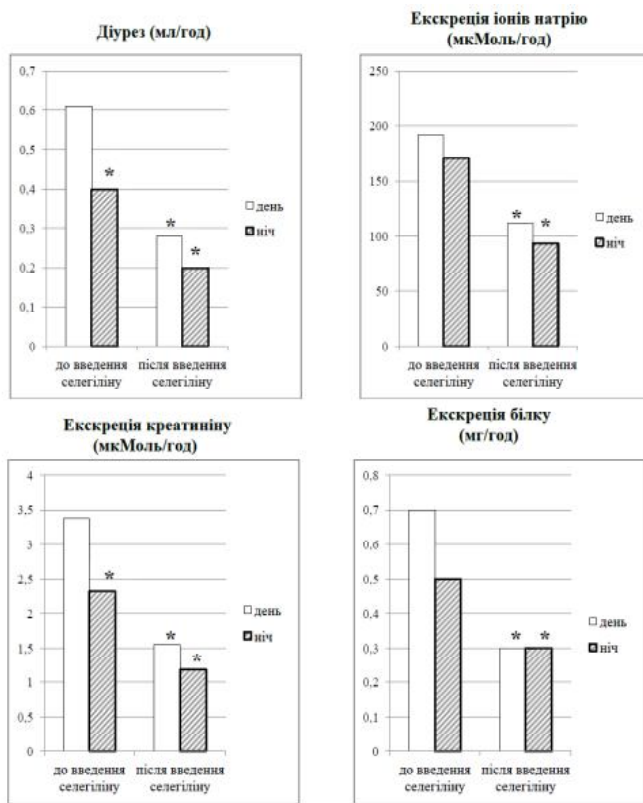


Рис. 1. Вплив селегіліну на показники екскреторної функції нирок при експериментальному нефриті за умов звичайного освітлення та спонтанного діурезу.

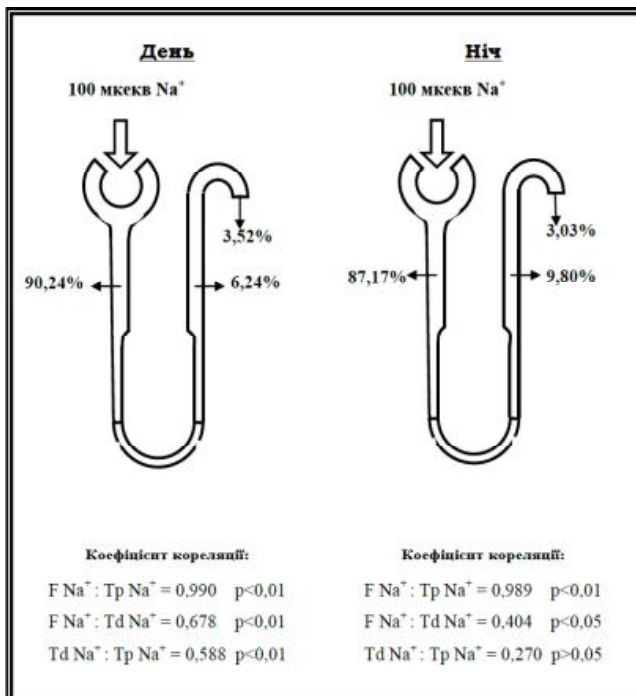


Рис. 2. Циркадінний ритм гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансу транспорту іонів натрію у щурів з експериментальним нефритом після введення селегіліну на тлі звичайного освітлення.

Для визначення взаємозв'язку між роботою проксимального та дистального відділів нефрону в денні та нічні години проведено кореляційний аналіз функціонального стану парціальних функцій нефрону (рис. 2).

У світлову фазу добового циклу виявляється чітка пряма кореляційна залежність між фільтраційним зарядом іонів натрію і його транспортом в проксимальному і дистальному відділах нефрону (коефіцієнти кореляції $r = +0,994$ та $r = +0,678$, $p < 0,01$ відповідно). Між проксимальним і дистальним транспортом іонів натрію також виявляється пряма кореляційна залежність ($r = +0,588$, $p < 0,01$).

Селегілін в темнову фазу добового циклу суттєво знижував кореляційну спряженість між фільтраційним зарядом іонів натрію і його транспортом в дистальному каналці ($r = +0,404$, $p < 0,05$).

Одночасно втрачалась кореляційна залежність проксимального і дистального транспорту натрію ($r = +0,269$, $p > 0,05$), хоча кореляційний зв'язок між фільтраційним зарядом натрію і його проксимальним транспортом зберігається ($r = +0,989$) (рис. 2).

Селегілін проявляє неоднозначну дію на парціальні функції нефрону: в темнову фазу добового циклу блокував проксимальну реабсорбцію іонів натрію, що характерно для нефротропного ефекту дофаміну, але в нічні години селегілін стимулював дистальний транспорт натрію, що і зумовлювало зниження екскреції даного катіона із сечею (рис. 2).

Таким чином, селегілін селективно блокує моноаміноксидазу-В, яка відповідальна за ферментативний гідроліз дофаміну, сумнівів не викликає, зважаючи на дані літератури [Mahmood, 1997]. Його нечітка дія на функцію нирок при нефриті може мати своє логічне пояснення. За даними літератури [Pestana et al., 1998; Samraia-Maia et al., 2005] при нефриті дійсно має місце зниження рівня дофаміну в нирці, але за рахунок його зниженого синтезу [Andre et al., 1996], тому розраховувати на значний ефект блокади моноаміноксидази-В у підвищенні рівня даного біоаміну в нирці розраховувати проблематично.

Висновки та перспективи подальших розробок

Пов'язати порушення циркадінного ритму функції нирок при експериментальному нефриті із нефротропними ефектами дофаміну чітко не вдається, зважаючи на неоднозначний вплив даного біоаміну на показники парціальних функцій нефрону в темнову та світлову фазу добового циклу.

У подальшому роль дофаміну в регуляції циркадінного ритму варто простежити в експериментах на щурах з інтактними нирками, а також в нормі та при експериментальному нефриті з використанням специфічного інгібітора біосинтезу дофаміну, яким є карбідопа.

Список літератури

- Доцюк Л.Г. Спосіб дослідження фармакодинамічної дії нефротропних лікарських препаратів в експерименті /Л.Г.Доцюк, Т.М.Бойчук, Г.І.Коцюк [та ін.] //Пат. Україна UA № 83666 МПК G 01 №33/50.- опубл. 25.09.2013, Бюлл. № 18.
- Кушнір І.Г. Циркадіанний ритм функціональної активності нирок під впливом сінемету та амісульприду - модуляторів рівня дофаміну в структурах мозку /І.Г.Кушнір, Г.І.Коцюк // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.- 2008.- Т.4, №2.- С.44-47.
- Andre M.H. Circadian phase dependent pharmacokinetic of L-дopa, its main metabolites (3-JMD, HVA, DOPAC) and carbidopa in rats /M.H.Andre, S.Grignon, B.Brugerolle //Fundamental and clinical pharmacology.- 1996.- Vol.10, №4.- P.350-355.
- Blunted renal dopaminergic system activity in HgCl₂ induced membranous nephropathy /B.Sampaia-Maia, M.Moreira-Rodrigues, P.Serrao [et al.] //Life sciences.- 2006.- Vol.78, №11.- P.1246-1255.
- Blunted renal dopaminergic system activity in puromycin aminonucleoside-induced nephritic syndrome /B.Sampaia-Maia, M.Moreira-Rodrigues, P.Serrao [et al.] //Oxford J. Medicine Nephrology Dialysis and Transplant.- 2005.- Vol.21, Issue 2.- P.314-323.
- Fernandez H.H. Monoamine oxidase-B inhibition in treatment of Parkinson's disease /H.H.Fernandez, J.J.Chen // Pharmacotherapy.- 2007.- Vol.27, №12, Pt.2.- P.174S-185S.
- Igarashi Y. Saprogelate renal, a serotonin receptor (5-HT₂) antagonist ameliorate renal damage in experimental mesangial proliferative glomerulonephritis /Y.Igarashi //Clin. Exper. Nephrol.- 2000.- Vol.4.- P.193-200.
- Mahmood I. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of selegiline. An update /I.Mahmood // Clin. Pharmacokinetic.- 1997.- Vol.33, №3.- P.91-102.
- Olsen N.V. Effects of dopamine on renal haemodynamics, tubular function and sodium excretion in normal humans /N.V. Olsen //Dan. Med. Bull.- 1998.- Vol.45, №3.- P.282-297.
- Reduced urinary excretion of dopamine and metabolites in chronic renal parenchymal disease /M.Pestana, H.Jardim, P.Serrao [et al.] //Kidney Blood Press Res.- 1998.- Vol.21, №1.- P.59-65.
- Renal dopaminergic mechanisms in renal parenchymal diseases and hypertension /M.Pestana, H.Jardim, F.Correia [et al.] //Nephrol Dial Transplant.- 2001.- Vol.6, №1.- P.53-59.
- Role serotonin in nephrotoxic serum nephritis in WKY rats /H.Kanai, K.Hiromura, T.Kuroiwa [et al.] //J. of Laboratory and Clinical Med.- 1997.- Vol.129, Issue.5.- P.557-566.

Доцюк Л.Г.

ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ МЕХАНИЗМЫ УЧАСТИЯ ДОФАМИНА В НАРУШЕНИИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ НЕФРИТЕ

Резюме. В опытах на крысах с экспериментальным сулемовым нефритом под влиянием селегилина (селективного ингибитора моноаминоксидазы-В) выявлено нарушение характерного циркадианного ритма функции почек, а также констатировано потерю функционального сопряжения между процессами транспорта ионов натрия в проксимальном и дистальном отделах нефрона. Полученные данные указывают на важную роль дофамина в механизмах поддержания тубуло-тубулярного баланса в нефроне, в частности в темную фазу суточного ритма.

Ключевые слова: экспериментальный нефрит, циркадианный ритм, дофамин.

Dotsyuk L.G.

PATHOPHYSIOLOGICAL MECHANISMS OF PARTICIPATION OF DOPAMINE IN RENAL DYSFUNCTION IN EXPERIMENTAL NEPHRITIS

Summary. In experiments on rats with experimental nephritis under the influence of selegiline - selective inhibitor of monoaminoxidase-B, found the deviation of typical circadian rhythm of kidney function and loss of function stated conjugation between the processes of transport of sodium in the proximal and distal nephron. These data indicate an important role of dopamine in the mechanisms maintaining tubulo-tubular balance in the nephron, particularly in the dark phase of the circadian cycle.

Key words: experimental nephritis, circadian rhythm, dopamine.

Стаття надійшла до редакції 07.05.2014 р.

Доцюк Лідія Георгіївна - д. мед. н., доцент кафедри здоров'я людини, рекреації та фітнесу Чернівецького національного університету імені Юрія Федьковича; +38 050 6712715; lgdotsyuk@gmail.com

© Ткачук О.В., Ткачук С.С., Мислицький В.Ф.

УДК: 61.831-06:616-005]-053-08

Ткачук О.В., Ткачук С.С., Мислицький В.Ф.

Буковинський державний медичний університет, кафедра анестезіології та реаніматології, кафедра фізіології (вул. Буковинська, 4, вул. Богомольця, 2, м. Чернівці, Україна, 58002)

ДО ПИТАННЯ ПАТОГЕНЕЗУ ГІПЕРГЛІКЕМІЇ ЗА УМОВ ГОСТРОГО ПОРУШЕННЯ ЦЕРЕБРАЛЬНОГО КРОВООБІГУ

Резюме. Проведено порівняльний аналіз впливу експериментального цукрового діабету та неповної глобальної ішемії-реперфузії головного мозку на морфофункціональний стан острівців підшлункової залози. Встановлено, що в щурів без цукрового діабету неповна глобальна ішемія-реперфузія головного мозку на 12-ту добу спостереження призводить до появи поодиноких β-клітин, не об'єднаних в острівці, достовірно зменшує кількість β-клітин у малих, середніх та великих острівцях підшлункової залози, знижує загальний уміст інсуліну та його концентрацію в острівцях і β-клітинах.

Ключові слова: ішемія-реперфузія головного мозку, гіперглікемія, цукровий діабет, панкреатичні острівці.