

©Л. Г. Доцюк, Т. М. Бойчук, І. Г. Кушнір, Г. І. Кокощук
Чернівецький національний університет імені Ю. Федьковича

ЦИРКАДІАННИЙ РИТМ ГЛОМЕРУЛО-ТУБУЛЯРНОГО БАЛАНСУ В НЕФРОНІ НА ТЛІ БЛОКАДИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ПЕЙСМЕКЕРА ПОСТІЙНИМ СВІТЛОМ ТА ЗНИЖЕННЯ СИНТЕЗУ ДОФАМІНУ В НИРЦІ

ЦИРКАДІАННИЙ РИТМ ГЛОМЕРУЛО-ТУБУЛЯРНОГО БАЛАНСУ В НЕФРОНІ НА ТЛІ БЛОКАДИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ПЕЙСМЕКЕРА ПОСТІЙНИМ СВІТЛОМ ТА ЗНИЖЕННЯ СИНТЕЗУ ДОФАМІНУ В НИРЦІ – У дослідях на щурах з блокадою центрального пейсмейкера (СХЯ) тривалим постійним освітленням констатовано, що нирка частково зберігає циркадіанний ритм, вірогідно за рахунок функції внутрішньониркового пейсмейкера. Блокада синтезу дофаміну в нирці під впливом карбідопи супроводжується депресією показників екскреторної функції нирок і втратою циркадіанного ритму.

ЦИРКАДІАННИЙ РИТМ ГЛОМЕРУЛО-ТУБУЛЯРНОГО БАЛАНСУ В НЕФРОНІ НА ФОНЕ БЛОКАДИ ЦЕНТРАЛЬНОГО ПЕЙСМЕКЕРА ПОСТОЯННИМ ОСВІЩЕННЯМ І ЗНИЖЕННЯ СИНТЕЗУ ДОФАМІНУ В ПОЧКЕ – В опытах на крысах с блокадой центрального пейсмейкера (СХЯ) длительным постоянным освещением констатировано, что почка частично сохраняет циркадианный ритм, вероятно за счет функции внутривисочечного пейсмейкера. Блокада синтеза дофамина в почке под влиянием карбидопы сопровождается депрессией показателей экскреторной функции почек и потерей циркадианного ритма.

CIRCADIAN RHYTHM OF GLOMERULO-TUBULAR BALANCE IN THE NEPHRON ON THE BACKGROUND OF BLOCKING OF CENTRAL PACEMAKER BY STEADY-STATE LIGHTING AND DECREASE OF SYNTHESIS OF DOPAMINE IN THE KIDNEY – In experiments on rats there was established that blocking of central pacemaker after steady-state lighting the kidney retain circadian rhythm because of function peripheral intrarenal pacemaker. Decrease synthesis of dopamine leads to depression of excretory kidney function and loss of circadian rhythm.

Ключові слова: периферійний нирковий пейсмейкер, дофамін.

Ключевые слова: периферический почечный пейсмейкер, дофамин.

Key words: peripheral intrarenal pacemaker, dopamine.

ВСТУП Циркадіанний ритм функціонального стану всіх органів і систем контролюється центральним пейсмейкером, яким є супрахізматичні ядра (СХЯ) переднього гіпоталамуса [11, 12, 15]. Хроноритм біоелектричної активності нейронів СХЯ визначається як стимуляцією ретино-гіпоталамічного тракту [5, 10], так і рівнем у структурах мозку серотоніну [7], дофаміну [4, 8] та активністю ГАМК-ергічної системи [9]. Раніше ми дослідили нейротрансмітерні механізми циркадіанного ритму і проаналізували еферентні шляхи впливу СХЯ на циркадіанний ритм функції нирок [2]. Разом з тим, у останні 10 років дискутується питання про наявність в органах, зокрема в нирках, периферійного водія циркадіанного ритму [6, 14, 16]. У дослідях на щурах показано, що підвищення рівня дофаміну мозку і зниження синтезу даного аміну в нирках під впливом карбідопи-леводопи призводить до депресії параметрів екскреторної функції нирок [1] за умов звичайного ритму освітлення.

Метою проведеної роботи стало дослідити вплив підвищеного рівня дофаміну мозку в поєднанні із зниженням його синтезу в нирці під впливом карбідопи-леводопи на тлі блокади біоритму СХЯ тривалим постійним освітленням на циркадіанний ритм функції нирок.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди проведено на 28 щурах-самцях лінії Вістар масою 140–180 г. За 10 днів до початку експерименту одну групу тварин утримували при звичайному (12 с : 12 т) режимі освітлення, а другу групу – при постійному (24 с) освітленні інтенсивністю 500 люкс. Тварини отримували стабільний харчовий раціон (зерно) із вільним доступом до 1 % розчину натрію хлориду на водопровідній воді для компенсації низьконатрієвого раціону. В день експерименту тваринам вводили внутрішньочеревно карбідопу-леводопу о 9⁰⁰ та 21⁰⁰ в дозі 5 мг/кг одноразово. Об 11⁰⁰ і 23⁰⁰ тваринам у шлунок вводили 1% розчин етилового спирту на дистильованій воді в об'ємі 5 % від маси тіла і розташовували тварин у спеціальні обмінні клітки для індивідуального збору сечі за 2 год.

У плазмі крові й сечі визначали концентрацію ендogenous креатиніну колориметрично в реакції з пікриновою кислотою. Іони натрію і калію визначали в плазмі крові та сечі методом полум'яної фотометрії. Екскрецію титрованих кислот та солей амонію визначали за методикою С. І. Рябова (1979) [3]. Цифровий матеріал проаналізовано з використанням комп'ютерної програми "Statistica for Windows", "Version 5" з визначенням t-критерію Стюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Параметри циркадіанного ритму функції нирок до та після введення карбідопи-леводопи на тлі блокади центрального пейсмейкера наведено в таблиці 1.

Із даних, наведених у таблиці 1, видно, що в інтактних тварин на тлі блокади центрального пейсмейкера тривалим постійним освітленням зберігається для ряду показників у функції нирок характерний циркадіанний ритм (групи порівняння перша–третя): діурез, екскреція ендogenous креатиніну і каліюурез були підвищеними, однак екскреція іонів натрію і амоніогенез – знижувались. Це дозволяє зробити висновок, що при відсутності ритмічних сигналів із СХЯ, периферійний внутрішньонирковий пейсмейкер намагається утримати характерний циркадіанний ритм. Зниження рівня дофаміну в нирках під впливом карбідопи і підвищення рівня дофаміну в структурах мозку на тлі блокади центрального пейсмейкера приводить до чіткого зниження діурезу, екскреції ендogenous креатиніну, іонів натрію, калію, титрованих кислот і солей амонію (групи порівняння друга–четверта).

Характерний циркадіанний ритм екскреторної функції нирок у даних експериментах втрачається, засвідчуючи важливу роль дофаміну в діяльності периферійного внутрішньониркового водія ритму. З метою оцінки вкладу клубочкових і канальцевих процесів у розвиток десинхронозу функції нирок при зниженні синтезу дофаміну в нирці проведено дослідження стану гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансу в нефроні (табл. 2). Констатовано, що в інтактних тварин за умов блокади центрального пейсмей-

Таблиця 1. Параметри екскреторної функції нирок у щурів під впливом карбідопи-леводопи на тлі постійного освітлення за умов 5 % водного навантаження ($M \pm m$)

Досліджувані показники	Характер експерименту			
	години дослідження 11 ⁰⁰ -13 ⁰⁰		години дослідження 23 ⁰⁰ -1 ⁰⁰	
	до введення карбідопи-леводопи	після введення карбідопи-леводопи	до введення карбідопи-леводопи	після введення карбідопи-леводопи
	перша група	друга група	третя група	четверта група
Діурез (мл/год)	3,81±0,18	4,22±0,30	4,22±0,21 $p_1=0,05$	2,60±0,33 $p_2<0,05$ $p_4<0,01$
Екскреція	креатиніну (мкмоль/год)	3,89±0,18	6,10±0,40 $p_3<0,05$	4,48±0,18 $p_1<0,05$
	іонів натрію (мкекв/год)	431,0±59,9	293,9±28,0 $p_3<0,05$	152,8±12,7
	іонів калію (мкекв/год)	31,7±1,85	33,6±1,79	85,8±3,52 $p_1<0,01$
	титрованих кислот (мкмоль/год)	33,8±3,53	17,8±1,06 $p_3<0,01$	36,8±5,07
	амонію (мкмоль/год)	49,3±2,33	36,0±1,37 $p_3<0,01$	40,0±2,67 $p_1=0,05$
Число спостережень	12	8	12	8

Примітки: 1. p_1 – ступінь достовірної різниці між тваринами першої і третьої групи; 2. p_2 – ступінь достовірної різниці між тваринами другої і четвертої групи; 3. p_3 – ступінь достовірної різниці між тваринами першої і другої групи; 4. p_4 – ступінь достовірної різниці між тваринами третьої і четвертої групи.

Таблиця 2. Клубочкова фільтрація і канальцева реабсорбція іонів натрію і води у щурів за умов постійного освітлення після введення карбідопи-леводопи при 5 % водному навантаженні ($M \pm m$)

Досліджувані показники	Характер експерименту			
	години дослідження 9 ⁰⁰ -21 ⁰⁰		години дослідження 21 ⁰⁰ -9 ⁰⁰	
	інтактні тварини	постійне освітлення	інтактні тварини	постійне освітлення
	перша група	друга група	третя група	четверта група
Клубочкова фільтрація (мкл/хв)	533,9±24,8	736,7±29,5 $p_3<0,015$	616,7±24,8 $p_1<0,05$	575,3±53,5
Канальцева реабсорбція води (%)	94,03±0,14	95,18±0,39 $p_3<0,05$	94,27±0,23	96,46±0,20 $p_4<0,01$
Фільтраційний заряд іонів натрію (мкекв/хв)	72,1±3,35	99,4±3,98 $p_3<0,05$	83,2±3,35 $p_1<0,05$	77,6±7,22
Реабсорбція іонів натрію (%)	94,77±0,84	97,52±0,26 $p_3<0,05$	98,39±0,19 $p_1<0,01$	99,24±0,11 $p_4<0,05$
Дистальний транспорт натрію (мкекв/хв)	3,01±0,21	2,92±0,16 $p_3<0,05$	3,50±0,29 $p_1<0,05$	2,62±0,36
Проксимальний транспорт натрію (мкекв/хв)	67,8±3,17	94,1±3,94 $p_3<0,01$	78,5±3,23 $p_1<0,05$	74,4±6,86 $p_2<0,05$
Число спостережень	12	8	12	8

Примітки: 1. p_1 – ступінь достовірної різниці між тваринами першої і третьої групи; 2. p_2 – ступінь достовірної різниці між тваринами другої і четвертої групи; 3. p_3 – ступінь достовірної різниці між тваринами першої і другої групи; 4. p_4 – ступінь достовірної різниці між тваринами третьої і четвертої групи.

кера циркадіанний ритм екскреторної функції нирок зумовлений підвищенням швидкості гломерулярної фільтрації, фільтраційного заряду іонів натрію і активації як проксимального, так і дистального транспорту іонів натрію (групи порівняння перша-третя).

Блокада синтезу дофаміну в нирках під впливом карбідопи викликає зменшення швидкості гломерулярної фільтрації, фільтраційного заряду іонів натрію на тлі підвищеної реабсорбції натрію, переважно в проксимальному канальці, що є логічним, виходячи із механізму нефротропної дії дофаміну [13].

ВИСНОВКИ Блокада центрального пейсмейкера не запобігає частковому підтриманню циркадіанного ритму периферійним нирковим водієм ритму. Блокада синтезу дофаміну в нирці супроводжується депресією параметрів екскреторної функції нирок і втратою циркадіанного ритму.

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

- Кушнір І. Г. Циркадіанний ритм функціональної активності нирок під впливом сінемету та амісульприду – модуляторів рівня дофаміну в структурах мозку / І. Г. Кушнір, Г. І. Кокошук // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2008. – Т. 4, № 2 – С. 44–47.
- Кушнір І. Г. Нейротрансмітерні механізми циркадіанного ритму / І. Г. Кушнір // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2010. – Т. 6, № 1. – С. 32–37.
- Рябов С. И. Диагностика болезней почек / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин, Б. Б. Бондаренко – Л. : Медицина. – 1979. – 255 с.
- Anatomical and functional characterization of clock gene expression in neuroendocrine dopaminergic neurons / M.T. Selix, M. Egli, M. O. Poletini, [et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2006. – Vol. 290. – P. 1309–R1323.
- Antle M.C. Orchestrating time: arrangements of the brain circadian clock / M. C. Antle, R. Silver // Trends Neurosci. – 2005. – Vol. 28. – P. 145–151.

6. Buijs R. M. Hypothalamic integration of central and peripheral clocks / R. M. Buijs, A. Kalsbeek // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2001. – Vol. 2. – P. 521–526.
7. Cagampang F. R. Diurnal and circadian changes of serotonin in the suprachiasmatic nuclei: regulation by light and an endogenous pacemaker / F. R. Cagampang, S. T. Inouye // *Brain Res.* – 1994. – Vol. 639, № 1. – P. 175–179.
8. Duffield G. E. Investigation into the Regulation of the circadian system by Dopamine and Melatonin in the Adult Siberian Hamster (*Phodopus sungorus*) / G. E. Duffield, Hasting, Ebling // *Journal of Neuroendocrinology.* – 1998. – Vol. 10, № 11. – P. 871–884.
9. GABA in the mammalian suprachiasmatic nucleus and its role in diurnal rhythmicity / S. Wagner, M. Castel, H. Gainer, Y. Yarom // *Nature.* – 1997. – Vol. 387. – P. 598–603.
10. Gates and Oscillators II: Zeitgebers and the Network Model of the Brain Clock / M. C. Antle, N. C. Foley, D. K. Foley, R. Silver // *J. Biol. Rhythms.* – 2007. – Vol. 22, № 1. – P. 14–25.
11. Immortal time: circadian clock properties of rat suprachiasmatic cell lines / D. J. Earnest, F. Q. Liang, M. Ratcliff, V. M. Cassone // *Science.* – 1999. – Vol. 283. – P. 693–695.
12. Inouye S. T. Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic “island” contained in the suprachiasmatic nucleus/ S. T. Inouye, H. Kawamura // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* – 1979. – Vol. 76. – P. 5962–5966.
13. Jose P. A. Renal dopamine and sodium homeostasis / P. A. Jose, G. M. Eishner, R. A. Felder // *Curr. Hypertens rep.* – 2000. – Vol. 2, № 2. – P. 174–183.
14. Regulation of circadian gene expression in the kidney by light and food cues in rats / Tao Wu, Yinhua Ni, Yue Dong [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Physiol.* – 2010. – Vol. 298, 3. – P. 635–641.
15. Spontaneous and stimulated firing in cultured rat suprachiasmatic neurons / I. B. Walsh, R. G. Van den Berg, E. Marani [et al.] // *Brain Res.* – 1992. – Vol. 588, № 1. – P. 120–131.
16. Stow L. R. The circadian clock in the kidney / L. R. Stow, M. L. Gumz // *JASN.* – 2011. – Vol. 22, № 4. – P. 598–604.

Отримано 04.10.11