

Г.І. Кокощук, І.Г. Кушнір

Вплив гідрокортизону на циркадіанний ритм екскреторної функції нирок білих щурів за умов тривалої темряви

В експериментах на белых крысах изучен циркадианный ритм экскреторной функции почек. Продолжительная (8 сут) темнота приводит к десинхронизации экскреторной деятельности почек. Действие гидрокортизона на фоне постоянной темноты приводит к полиурии, натрийурезу, активации аммионогенеза при отсутствии четких изменений экскреции кислых фосфатов.

ВСТУП

Ритмічні коливання функціональної активності різних органів і систем виникли на ранніх етапах еволюції, збереглися у всіх представників рослинного та тваринного світу, що може вказувати на їх адаптивну роль. Враховуючи важливе значення гіпоталамуса в регуляції активності передньої частки гіпофіза і кори надниркових залоз, а також беручи до уваги дані про наявність циркадіанного ритму секреції кортикостероїдів [2, 8, 9], можна припустити, що епіфіз, супрахіазматичні ядра, передня частка гіпофіза та кора надниркових залоз виступають інтегральною системою в регуляції циркадіанного ритму – одного із проявів адаптації.

Нами було проведено експериментальну перевірку гіпотези в дослідях на білих щурах за умов введення гідрокортизону до та після ендогенної стимуляції біосинтезу мелатоніну в результаті тривалого (впродовж 8 діб) утримання тварин за умов постійної темряви. У дослідних тварин простежений циркадіанний хроноритм екскреторної функції нирок.

МЕТОДИКА

Досліди було проведено на 20 білих щурах

© Г.І. Кокощук, І.Г. Кушнір

лінії Вістар масою 120–150 г, яких утримували на постійному харчовому режимі (зерно), при вільному доступі до 1%-го розчину натрію хлориду (розведення водопровідною водою), що нівелювало низьконатрієвий раціон. Тварин адаптували впродовж 10 діб до досліду, після чого впродовж 24 год з інтервалом в 3 год визначали спонтанний діурез у спеціальних обмінних клітках.

У сечі тварин досліджували концентрацію ендогенного креатиніну колориметрично з пікриновою кислотою, вміст іонів калію та натрію визначали методом полум'яної фотометрії [3], титрованих кислот і амонію сечі – титрометрично за методом Рябова та співавт. [7]. Проведені дослідження були контрольними, після чого тварин утримували в умовах постійної темряви впродовж 8 діб, а на 9-ту добу при дотриманні вказаних умов у тварин визначали діурез кожні 3 год і розраховували показники екскреторної діяльності нирки.

Гідрокортизон гідрохлорид вводили тваринам внутрішньоочередовично в дозі 5 мг/кг о 8.00 та 20.00.

Цифровий матеріал проаналізовано з використанням комп'ютерної програми "Statistics for Windows", "Version 5.0" з визначенням критерію t Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При звичайному світловому режимі у шурів у нічний період (20.00–8.00) збільшується діурез, екскреція іонів натрію, титрованих кислот та амонію на фоні тенденції до підвищення екскреції ендogenous креатиніну як міри швидкості гломерулярної фільтрації. Враховуючи дані літератури [2] про підвищення у крові шурів вмісту кортикостерону після 19.00 з 148 до 248 мкг/л, циркадіанний ритм екскреторної діяльності нирок у нічні години у досліджуваних нами тварин можна пояснити нефротропною дією глюкокортикоїдів.

З метою перевірки даної гіпотези дослідним тваринам, що утримувалися при звичайному освітленні вводили гідрокортисон гідрохлорид. Показники екскреторної функції нирок (див. таблицю) свідчать про статистично значуще підвищення діурезу, екскреції іонів натрію та амонію як в денні, так і в нічні години. Слід відмітити також, що після введення цього препарату у тварин зберігається характерний циркадіанний

ритм екскреторної функції нирок, вказуючи на те, що біологічний ритм діяльності нирок контролюється не лише глюкокортикоїдами. З метою дослідження впливу інших ритмо-задавачів, проведено досліди з утриманням тварин впродовж 8 діб за умов постійної темряви. При цьому, як свідчать численні дані літератури [10, 11], спостерігається дворазове підвищення в крові вмісту мелатоніну.

За умов тривалої темряви на фоні ендogenous стимуляції синтезу мелатоніну у дослідних тварин розвивається десинхроноз екскреторної діяльності нирок: діурез, екскреція іонів натрію та титрованих кислот підвищується в нічні години, а виведення ендogenous креатиніну й амонію практично не змінювалися (див. таблицю). У даній серії експериментів відмічено зсув фази активації екскреторної активності нирок з 20.00 – 8.00 на період з 2.00 – 14.00. При таких розрахунках за умов постійної темряви відмічається статистично значуща поліурія, натрійурез, підвищена екскреція титрованих

Показники мезора екскреторної функції нирок (на 100 г маси) у шурів за умов введення гідрокортизону при звичайному освітленні та постійній темряві (M ± m)

Показник	Звичайне освітлення		Постійна темрява	
	8.00 – 20.00	20.00 – 8.00	8.00 – 20.00	20.00 – 8.00
Спонтанний діурез, мл/год				
контроль	0,21 ± 0,01	0,27 ± 0,02*	0,20 ± 0,02	0,26 ± 0,02*
дослід	0,47 ± 0,04**	1,13 ± 0,05*,**	0,41 ± 0,02**	0,59 ± 0,04*,**
Екскреція з сечею, мкмоль/год				
креатиніну				
контроль	2,18 ± 0,08	2,40 ± 0,19	2,54 ± 0,17	2,75 ± 0,24
дослід	3,32 ± 0,39**	4,29 ± 0,34*,**	3,49 ± 0,19**	3,64 ± 0,18**
Na ⁺				
контроль	41,25 ± 3,18	94,72 ± 8,46*	79,31 ± 7,39	107,99 ± 8,15*
дослід	216,4 ± 20,55**	543,35 ± 38,64*,**	114,48 ± 7,55**	270,19 ± 22,27**
титрованих кислот				
контроль	16,33 ± 1,25	17,91 ± 1,58	19,24 ± 1,92	23,75 ± 2,00**
дослід	20,54 ± 2,03**	20,93 ± 1,81	23,18 ± 1,86	24,27 ± 1,75
NH ₄				
контроль	18,96 ± 1,63	29,97 ± 3,06*	20,56 ± 2,06	25,16 ± 2,35
дослід	29,32 ± 2,57**	54,65 ± 4,37*,**	22,64 ± 1,37	41,46 ± 3,23*,**

* P < 0,05 – вірогідність показників в денні і нічні години, ** P < 0,005 – вірогідність показників порівняно з контролем.

кислот і амонію на фоні підвищення швидкості гломерулярної фільтрації [5].

Проведено також дослідження впливу глюкокортикоїдів на циркадіанний ритм екскреторної діяльності нирок білих щурів на фоні постійної темряви як одного з факторів активації секреції мелатоніну. У даній серії досліджень гідрокортизон гідрохлорид як у денні, так і у нічні години викликав поліурію та натрійурез на фоні збільшення екскреції ендogenous креатиніну. Виведення кислих фосфатів та амонію мало лише тенденцію до збільшення.

Отримані результати узгоджуються з висловленою в останні роки гіпотезою про антистресорні ефекти мелатоніну. Показано, що екзогенний мелатонін знижує активність гіпоталамо-гіпофізарно-наднирковозалозної системи [13], запобігає розвитку стресіндукованої виразки шлунка [12], мінімізує стресогенні зміни метаболізму ліпідів [4], сприяє антистресовому захисту структур мозку [1]. Антистресова дія мелатоніну чіткіше виявляється у світловий період доби [6].

Цікаво, що в наших експериментах підвищений ендogenous синтез мелатоніну за умов тривалої темряви зменшував інтенсивність стимулювальної дії гідрокортизону на амоніогенез у нирках теж лише у світловий період доби (див. таблицю). Перспективи подальшого дослідження полягають в тому, щоб експериментально перевірити вплив глюкокортикоїдів на біологічні ритми екскреторної функції нирок за умов постійного освітлення, коли відбувається чітке зниження секреції мелатоніну епіфізом [14].

ВИСНОВКИ

1. Гідрокортизон гідрохлорид введений білим щурам у дозі 5 мг/кг викликає поліурію, натрійурез, збільшення екскреції ендogenous креатиніну, кислих фосфатів і амонію як у денні, так і у нічні години, не порушуючи характерний циркадіанний ритм функції нирок.

2. Тривала (8 діб) темрява спричинює порушення біологічного ритму екскреторної діяльності нирок зі зміщенням акрофази на другу половину ночі і першу половину дня (2.00 – 14.00).

3. Нефротропна дія гідрокортизону гідрохлориду на фоні тривалої темряви проявляється поліурією та натрійурезом при відсутності чітких змін кислотовидільних процесів.

G.I. Kokoshchuk, I.G. Kushnir

INFLUENCE OF HYDROCORTISONE HYDROCHLORIDE ON THE CIRCADIAN RHYTHMS OF EXCRETORY FUNCTION OF THE KIDNEYS DURING STEADY-STATE (8 DAYS) DARKNESS

In experiments on the white rats it was established that the steady-state (during 8 days) darkness results in desynchronization of the circadian rhythms of kidney excretory function. Hydrocortisone hydrochloride 5 mg/kg during constant darken resulted in polyuria, natriuresis and acidogenesis without influencing the acid phosphates excretion.

Chernivtsi National University named after Y. Fedcovych

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Арушанян Э.В. Участие эпифиза в антистрессовой защите мозга // Успехи физиол. наук. – 1996. – 27, № 3. – С. 31–50.
2. Бейер Э.В., Белик Е.В., Арушанян Э.В. Суточные колебания концентрации кортикостерона в плазме и локомоции у крыс при локальном разрушении гипоталамуса // Рос. физиол. журн. – 1999. – 85, № 5. – С. 616–620.
3. Берхин Е.Б., Иванов Ю.И. Методы экспериментального исследования почек и водно-солевого обмена. – Барнаул: Алтайск. изд-во, 1972. – 120 с.
4. Грибанов Г.А., Костюк Н.В., Абрамов Ю.В. и др. Динамика изменений липидов кожи крыс при стрессе: эффекты экзогенного мелатонина // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1999. – 127, № 5. – С. 519–522.
5. Кокошук Г.І., Кушнір І.Г. Вплив постійної темряви на параметри циркадіанного ритму екскреторної функції нирок білих щурів // Фізіол. журн. – 2005. – 51, № 1. – С. 84–87.
6. Мишуніна Т.М., Левчук Н.І. Модуляція мелатоніном стресових змін глутаматдекарбоксилазної активності в структурах мозку за умов гальмування гіпоталамо-гіпофізарно-аденокортикальної системи // Буковин. мед. вісн. – 2003. – 7, № 1–2. – С. 109–110.

7. Рябов С.И., Наточин Ю.В., Бондаренко Б.Б. Диагностика болезней почек. – Л.: Медицина, 1979. – 255 с.
8. Шаляпина В.Г., Ордян Н.Э. Рецепторы кортикостероидов в мозгу как сигнальные системы стресса и адаптации // Успехи физиол. наук. – 2000. – **31**, № 4. – С. 86–101.
9. Andrews R.V. Circadian rhythms in adrenal gland cultures // Gegenbaurs morphogisches Jahrbuch. Leipzig. – 1971. – **117**. – P. 89–98.
10. Axelrod J., Zatz M. The β -adrenergic receptor and the regulation of circadian rhythms in the pineal gland. – In: Biochemical Actions of Hormones. – Vol. 3. / Ed. Litwack G. – New York: Acad. press, 1977. – P. 24–65.
11. Barriga C., Marchena J.M., Lea R.W. et al. Effect of stress and dexamethasone treatment on circadian rhythms of melatonin and corticosterone in ring dove // Mol. Cell. Biochem. – 2002. – **232**, №1–2. – P. 27–31.
12. Kato K., Murai I., Asai S. et al. Central effect of melatonin against stress-induced gastric ulcer in rats // Neurol. Report. – 1997. – **8**, № 9–10. – P. 2305–2309.
13. Weidenfeld Y. The effect of exogenous melatonin on the hypothalamo-pituitary-adrenal axis in impact and pinealectomized rats under basal and stressed condition // J. Pineal. Res. – 1993. – **14**, № 2. – P. 60–66.
14. Yamazaki J., Higuchi T., Yamauchi T. et al. Effect of bright during the night // Jap. J. Psychiat. and Neurol. – 1988. – **42**, № 1. – P. 169–170.

Чернів. нац. ун-т ім. Юрія Федьковича

Матеріал надійшов
до редакції 09.06.2005