

І.Г. Кушнір, Г.І. Кокощук

Вплив циталопраму – селективного інгібітора зворотного захоплення серотоніну на циркадіанний ритм екскреторної функції нирок

В експериментах на білих щурах лінії Вістар показано, що селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну циталопрам суттєво впливає на циркадіанний ритм функціонального стану нирок, знижує в період темної фази доби екскреторну функцію. Зроблено висновок про те, що серотонін, вміст якого підвищується в структурах мозку під впливом циталопраму, може виступати як один з нейротрансмітерів.

Ключові слова: циркадіанний ритм, серотонін, циталопрам.

ВСТУП

В останнє десятиліття чітко показано, що у ссавців провідним екзогенним пейсмером циркадіанного ритму виступає супрахіазматичне ядро (СХЯ) гіпоталамуса [8], хоча механізми регуляції активності різних груп нейронів у цьому ядрі досліджені недостатньо. В пошуках можливих шляхів впливу на циркадіанний ритм осциляції нейронів СХЯ ми звернули увагу на можливу роль серотоніну, зважаючи на тісні морфологічні зв'язки серотонінергічних нейронів дорсального ядра шва стовбура мозку з нейронами СХЯ [9], а також на відомі факти коливання концентрації серотоніна в структурах мозку в денні та нічні години [3, 11, 14, 15].

МЕТОДИКА

Досліди проведено на 30 білих щурах 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

© І.Г. Кушнір, Г.І. Кокощук

до умов експерименту, після чого в спеціальних обмінних клітках збирали спонтанний діурез за 3 год у середині “суб’єктивного” дня (12.00–15.00) і в середині “суб’єктивної” ночі (0.00–3.00).

Блокаду рецепторів зворотного захоплення серотоніну в пресинаптичній мембрані нейронів мозку здійснювали за допомогою внутрішньошлункового введення циталопраму в дозі 5 мг/кг. За даними літератури циталопрам є селективним інгібітором 5-НТ₂-рецепторів [6], який призводить до підвищення вмісту серотоніну в мозку [7].

У сечі тварин досліджували концентрацію ендogenous креатиніну колориметрично з пікриновою кислотою, титрованих кислот і амонію титрометрично за методом Рябова та співавт. [2].

Цифровий матеріал проаналізовано з використанням комп’ютерної програми “Statistica 5,0” з визначенням критерію t Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

При звичайному освітленні та утриманні щурів за умов, максимально наближених до природних, екскреторна функція нирок має

чітко виражений циркадіанний характер (таблиця). У нічні години констатовано суттєве збільшення діурезу, швидкості клубочкової фільтрації щодо екскреції ендogenous креатиніну, підвищення виділення з сечею титрованих кислот (кислі фосфати) і амонію.

Підвищення вмісту серотоніну в структурах мозку внаслідок введення циталопраму призводило до зменшення швидкості гломерулярної фільтрації, діурезу, екскреції кислих фосфатів і амонію. Особливо цікавим є той факт, що чіткий вплив серотоніну на циркадіанний ритм екскреторної функції нирок констатовано в нічні години, коли за даними літератури [16] ендogenous вміст цього моноаміну в мозку різко знижений. Експериментальне підвищення концентрації серотоніну в мозку під впливом циталопраму [1] може стимулювати нейрони ядер дорсального шва [4, 5, 10, 13], провокуючи розвиток нейроосциляторної активності нейронів СХЯ, характерної для денних годин.

Отримані результати узгоджуються з даними літератури про важливу роль серо-

тоніну як одного з регуляторів пейсмеркерної активності нейронів СХЯ гіпоталамуса. Різна чутливість нейронів СХЯ до серотоніну в денні і нічні години наводить на думку про наявність додаткових нейромесенджерних механізмів впливу на регуляторну роль нейронів цього ядра в забезпеченні циркадіанних ритмів, що диктує необхідність подальшого дослідження даної проблеми.

ВИСНОВКИ

1. Циталопрам, селективний інгібітор зворотного захоплення серотоніну в пресинаптичній мембрані нейронів мозку в дозі 5 мг/кг проявляє суттєвий вплив на циркадіанний ритм екскреторної функції нирок: знижує діурез, екскрецію ендogenous креатиніну, кислих фосфатів і амонію, наближуючи їх показники до денного рівня.

2. Різна чутливість нейронів СХЯ до підвищення вмісту серотоніну в денні і нічні години вказує на наявність додаткових нейромесенджерних механізмів регуляції їх активності.

Вплив циталопраму (5 мг/кг) на циркадіанний ритм екскреторної функції нирок білих щурів за умов звичайного освітлення ($M \pm m$, $n = 15$)

Показник	Денний період		Нічний період	
	інтактні щури	введення циталопраму	інтактні щури	введення циталопраму
Діурез, мл/год	0,29 ± 0,03	0,24 ± 0,01	0,87 ± 0,08 $P_1 < 0,01$	0,38 ± 0,05 $P_2 < 0,01$ $P_4 < 0,01$
Екскреція, мкмоль/год креатиніну	1,39 ± 0,14	1,03 ± 0,05 $P_3 < 0,05$	1,84 ± 0,07 $P_1 < 0,05$	1,41 ± 0,13 $P_2 < 0,05$ $P_4 < 0,05$
Na ⁺ титрованих кислот	9,9 ± 0,60	11,9 ± 0,14	8,5 ± 0,64	12,0 ± 0,73
	36,1 ± 5,22	19,2 ± 2,73 $P_3 < 0,05$	58,6 ± 5,19 $P_1 < 0,05$	40,8 ± 4,67 $P_2 < 0,01$ $P_4 < 0,05$
амонію	89,5 ± 11,1	54,6 ± 5,0 $P_3 < 0,05$	177,0 ± 16,3 $P_1 < 0,05$	84,8 ± 8,9 $P_2 < 0,01$ $P_4 < 0,01$

P_1 – у порівнянні інтактних тварин у денні і нічні години;

P_2 – у порівнянні тварин після введення циталопраму в денні і нічні години;

P_3 – у порівнянні з інтактними тваринами після введення циталопраму в денні години;

P_4 – у порівнянні з інтактними тваринами після введення циталопраму в нічні години.

И.Г. Кушнір, Г.І. Кокошук

**ВЛИЯНИЕ ЦИТАЛОПРАММЫ –
СЕЛЕКТИВНОГО ИНГИБИТОРА
ОБРАТНОГО ЗАХВАТА СЕРОТОНИНА
НА ЦИРКАДИАНЫЙ РИТМ
ЭКСКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК**

В экспериментах на белых крысах линии Вистар показано, что селективный ингибитор обратного захвата серотонина циталопрам существенно влияет на циркадианный ритм экскреторной функции почек, особенно в период темновой фазы суток. Сделан вывод о том, что серотонин, содержание которого повышается в структурах мозга под влиянием циталопрама, может выступать в качестве одного из нейротрансмиттеров в регуляции циркадианных ритмов. Ключевые слова: циркадианный ритм, серотонин, циталопрам.

I.G. Kushnir, G.I. Kokoshchuk

**INFLUENCE OF CITALOPRAM, A SELECTIVE
SEROTONIN REUPTAKE INHIBITOR,
ON CIRCADIAN RHYTHMS OF EXCRETORY
FUNCTION OF KIDNEYS**

In experiments on the white rats it was established that the citalopram in dose 5 mg/kg significantly affects the circadian rhythms of excretory function of kidneys, especially at night. We conclude that serotonin, which content is increased by citalopram, may serve as a neurotransmitter in circadian rhythms regulation.

Key words: circadian rhythm, white rats, citalopram, serotonin.

*Chernivtsi National University named after
Yu. Fedcovich*

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Вейн А.М., Вознесенская Т.Г., Голубев В.Л., Дюкова Г.М. Депрессия в неврологической практике. – М.: ИИА, 2002. – 155 с.
2. Рябов С.И., Наточин Ю.В., Боднаренко Б.Б. Диагностика болезней почек. – Л.: Медицина, 1979. – 255 с.
3. Sagampang F.R., Inouye S.T. Diurnal and circadian changes of serotonin in the suprachiasmatic nuclei: regulation by light and an endogenous pacemaker // *Brain Res.* – 1994. – **639**, №1. – P. 175–179.

4. Duncan M.J., V.A. Davis. Cyclic AMP mediates circadian phase shifts induced by microinjection of serotonergic drugs in the hamster dorsal raphe nucleus // *Ibid.* – 2005. – **1058**, – № 1–2. – P. 10–16.
5. Horikawa Kazumasa, Shibata Shigenobu. Phase-resetting response to (+)8-OH-DPTA, a serotonin 1 A/7 receptor agonist, in the mouse in vivo // *Neurosci. Lett.* – 2004. – **368**, № 2. – P. 130–134.
6. Hoyer D., Clarke D.E., Fothard J.R., Hartig P.R. et al. International Union of Pharmacology classification of receptors for 5-hydroxytryptamine (Serotonin) // *Pharmacol. Rev.* – 1994. – **46**. – P. 157–203.
7. Isbister G.K., Bowe S.J., Dawson A., Whyte I.M. Relative toxicity of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) in overdose // *J. Clin. Toxicol.* – 2004. – **42**, №3 – P. 277–285.
8. Kalsbeek A., Palm I.F., La Fleur S.E. et al. SCN outputs and the hypothalamic balance of life // *Biol. Rhythms.* – 2006. – **21**, №6. – P. 458–469.
9. Leander P., Vrang N., Moller M. Neuronal projections from the mesencephalic raphe nucleus and the deep pineal gland of the golden hamster (*Mesocricetus auratus*) // *J. Comp. Neurol.* – 1998. – **399**, №1. – P. 73–93.
10. Mintz E.M., Gillespie C.F., Marvel C.L. et al. Serotonergic regulation of circadian rhythms in Syrian hamsters // *Neuroscience.* – 1997. – **79**, Issue. – P. 563–569.
11. Morgan W.W., Pfeil K.A., Reiter R.J., Gonzales E. Comparison of changes in tryptophan and serotonin in regions of the hamster and the rat brain over a twenty-four hour period // *Brain Res.* – 1976. – **117**, №1. – P. 77–84.
12. Morin L.P., Meyer-Bernstein E.L. The ascending serotonergic system in the hamster: comparison with projections of the dorsal and median raphe nuclei // *Neuroscience.* – 1999. – **91**, №1. – P. 81–105.
13. Mullins U.L., Gianutsos G., Eison A.S. Effects of antidepressants on 5-HT receptors regulation in the rat hypothalamus // *Neuropsychopharmacology.* – 1999, **21**, № 3. – P. 352–367.
14. Phillips K. Serotonin's circadian rhythm // *J. Exp. Biol.* – 2004. – **207**.
15. Semba J., Toru M., Mataga N. Twenty-four hour rhythms of norepinephrine and serotonin in nucleus suprachiasmaticus, raphe nuclei, and locus coeruleus in the rat // *Sleep.* – 1984. – **7**, №3. – P. 211–218.
16. Wildt M., E.M. Goergen, J.L. Benton, D.C. Sandeman and B.S. Beltz. Regulation of serotonin levels by multiple light-entrainable endogenous rhythms // *J. Exp. Biol.* – 2004. – **207**. – P. 3765–3774.

Чернівецьк. ун-т ім. Ю. Федьковича

*Матеріал надійшов до
редакції 13.09.2008*