

ІНТРАРЕНАЛЬНІ МЕХАНІЗМИ РЕГУЛЯЦІЇ ЦИРКАДІАННОГО РИТМУ ФУНКЦІЇ НИРОК

В експериментах на щурах показано, що серотонін у денні й дофамін у нічні години є важливими інтраренальними регуляторами циркадіанного ритму функції нирок.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: циркадіанний ритм, серотонін, дофамін.

ВСТУП. Важлива роль супрахіазматичних ядер (СХЯ) переднього гіпоталамуса в регуляції циркадіанного ритму функції нирок є добре встановленим фактом [3]. Показано, що в денні години активується міжнейрональна взаємодія в структурах СХЯ з участю серотоніну, дофаміну та ГАМК-ергічної системи [1, 2, 4]. Зниження синтезу мелатоніну епіфізом у цей період при паралельному підвищенні виділення в кров аргінін-вазопресину зумовлює розвиток депресії показників екскреторної функції нирок. У нічні години, коли нейромедіаторні ефекти серотоніну, дофаміну та норадреналіну в структурах СХЯ знижуються, а пінеалоцити звільняються від гальмівних ефектів ГАМК-ергічних нейронів, посилюються ефекти мелатоніну, що в поєднанні зі збільшенням активності гіпоталамо-гіпофізарно-адреналової вертикалі приводить до активації екскреторної функції нирок. Наведені механізми складають основу участі центрального пейсмейкера, яким є СХЯ, в регуляції циркадіанного ритму функції нирок.

Водночас залишаються нез'ясованими інтегральні механізми, які забезпечують узгоджену взаємодію процесів ультрафільтрації в клубочках, реабсорбції та секреції електролітів у проксимальному і дистальному відділах канальцевого апарату нефрону, а також регуляторної ролі клітин macula densa та юктагломерулярного апарату в реалізації гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансу.

Самостійним і практично недослідженим залишається питання про природу і механізми участі інтраренального водія циркадіанного ритму [6]. Встановлено, що в процесі розвитку добового циклу в нирковій паренхімі має місце

активація генів циркадіанної ритмічності (Per-1, Per-2, Cry-1, Cry-2, Bmal-1 та інших), що приводить до ритмічності добових коливань ряду ферментних систем нирки [16], особливо в епітелії проксимального відділу нефрону та клітинах macula densa.

Зважаючи на циркадіанні коливання рівня серотоніну та дофаміну в нирковій паренхімі й реципрокні нефротропні ефекти даних моноамінів на функцію нирок [13], сформульовано гіпотезу, згідно з якою серотоніну і дофаміну відводиться важлива роль у реалізації інтраренальних механізмів регуляції циркадіанного ритму функції нирок.

МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ. Досліди проведено на 36 щурах-самцях лінії Вістар масою 150–180 г, яких було поділено на групи: 1-ша група – інтактні тварини, яких брали в дослід у денні години (11–13 год); 2-га – інтактні тварини, яких брали в дослід у нічні години (23–1 год); 3-тя – о 9 год тваринам вводили внутрішньочеревно серотонін із того ж розрахунку; 4-та – о 21 год тваринам вводили внутрішньочеревно серотонін із того ж розрахунку; 5-та – о 9 год тваринам для підвищення рівня дофаміну вводили внутрішньочеревно селегілін, що є селективним інгібітором моноаміноксидази-В, у дозі 2,5 мг/кг; 6-та – о 21 год тваринам вводили внутрішньочеревно селегілін із того ж розрахунку.

За 8 днів до початку та впродовж експериментальних досліджень щурів утримували на стабільному харчовому раціоні (зерно) з вільним доступом до 1 % розчину натрію хлориду на водопровідній воді, що нівелювало низьконатрієвий раціон. Для дослідження фізіологічної ролі інтраренального водія ритму тварин

© Л. Г. Доцюк, І. Г. Кушнір, Т. М. Бойчук, 2012.

упродовж 10 днів утримували при постійному освітленні інтенсивністю 500 люкс для пригнічення ритмічної біоелектричної активності нейронів СХЯ. У день експерименту щурам кожної групи о 11 та 23 год зондом у шлунок вводили 1 % розчин етилового спирту на дистильованій воді в об'ємі 5 % від маси тіла з метою блокади ефектів аргінін-вазопресину на реабсорбцію води в збиральних трубочках нефрону і для розрахунку показників гломеруло-тубулярного балансу [5]. Діурез збирали в обмінних клітках за 2 год. У плазмі крові та сечі піддослідних тварин визначали концентрацію ендogenous креатиніну колориметрично з пікриною кислотою за Фолінім. Концентрацію іонів натрію і калію визначали на полум'яному фотометрі. Екскрецію кислих фосфатів і амонію визначали титриметрично. Швидкість гломерулярної фільтрації, фільтраційний заряд натрію, проксимальний і дистальний транспорт іонів натрію та інтенсивність канальцевої реабсорбції натрію і води визначали за методикою Ю. В. Наточина (1974) [5].

Цифровий матеріал обробляли методами варіаційної статистики з визначенням коефіцієнтів кореляції та t-критерію Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТИ Й ОБГОВОРЕННЯ. В експериментах із введенням екзогенного серотоніну в денні години констатовано різкі антидіуретичну та антинатрійуретичну дії (з $(0,17 \pm 0,02)$ до $(0,02 \pm 0,001)$ мл/год ($p < 0,01$); з $(40,8 \pm 5,31)$ до $(4,0 \pm 0,3)$ мкекв/год ($p < 0,01$). Ацидогенез у нефроні під впливом серотоніну також різко знижувався за рахунок екскреції як титрованих кислот, так і солей амонію. В основі депресії показників екскреторної функції нирок лежала відома вазоконстрикторна дія серотоніну [9], що приводила до зменшення швидкості гломерулярної фільтрації з $(485,2 \pm 55,2)$ до $(169,3 \pm 8,2)$ мкл/хв ($p < 0,01$), та підвищення канальцевої реабсорбції іонів натрію з $(98,98 \pm 0,03)$ до $(99,65 \pm 0,03)$ % ($p < 0,01$).

У темнову фазу добового циклу нефротропні ефекти серотоніну мали суттєві відмінності від його дії на нирку в денні години. Констатовано, що діурез не тільки не зменшувався, а достовірно зріс з $(0,26 \pm 0,009)$ до $(0,49 \pm 0,02)$ мл/год ($p < 0,01$). Екскреція іонів натрію в цей період підвищувалась на тлі суттєвого зниження інтенсивності ацидогенезу в нефроні. Швидкість клубочкової фільтрації в нічні години під впливом серотоніну мала лише тенденцію до зменшення, а в основі натрійурезу лежало зниження його канальцевої реабсорбції з $(97,26 \pm 0,07)$ до $(92,96 \pm 0,80)$ % ($p < 0,01$). Циркадіанні особливості нефротроп-

них ефектів серотоніну дозволяють зробити висновок, що в темнову фазу добового циклу антидіуретична, антинатрійуретична та вазоконстрикторна дії даного біоаміну нейтралізуються натрійуретичними і вазодилаторними ефектами мелатоніну та дофаміну [7, 12], особливо, якщо взяти до уваги реципрокні впливи серотоніну і дофаміну на функцію нирок [13].

З метою дослідження нефротропних ефектів дофаміну на функцію нирок було використано методику з введенням селегіліну, селективного інгібітора моноаміноксидази-В, на тлі блокади біоритму центрального пейсмейкера (СХЯ) впродовж 10 днів з постійним освітленням. За таких умов пригнічення окиснення дофаміну, як свідчать дані літератури [14, 15], приводить до підвищення його рівня в тканинах і крові.

Констатовано, що як у денні, так і в нічні години селегілін впливав на діурез та ацидогенез в нефроні, хоча сумарне виведення іонів натрію знижувалось. У нічні години мало місце зменшення фільтраційного заряду натрію з $(83,2 \pm 3,35)$ до $(60,9 \pm 1,24)$ мкекв/год ($p < 0,01$), а також проксимального транспорту іонів натрію з $(78,5 \pm 3,23)$ до $(57,6 \pm 0,97)$ мкекв/год ($p < 0,01$), що характерно для нефротропної дії дофаміну. Разом із тим, дистальний транспорт натрію в денні години збільшувався з $(2,01 \pm 0,21)$ до $(3,25 \pm 0,43)$ мкекв/год ($p < 0,05$), хоча в темнову фазу добового циклу селегілін знижував і дистальний транспорт натрію з $(3,50 \pm 0,29)$ до $(2,75 \pm 0,36)$ мкекв/год ($p = 0,05$). Отримані дані свідчать про чітку нефротропну дію дофаміну переважно в темнову фазу добового циклу, як це було показано нами раніше [2].

Підводячи підсумок, можна сказати, що серотоніну і дофаміну належить важлива роль у регуляції циркадіанного ритму функції нирок інтраренальними механізмами (рис.).

Активация генів ритмічності Per-1, Per-2, Cry-1, Cry-2, Bmal-1 [16] в денні години супроводжується підвищеним синтезом серотоніну і депресією синтезу дофаміну. Це приводить до зменшення швидкості гломерулярної фільтрації, фільтраційного заряду іонів натрію, підвищення реабсорбції натрію як у проксимальному, так і в дистальному сегментах нефрону. Зниження концентрації іонів натрію в дистальному звивистому каналці може активувати синтез клітинами macula densa оксиду азоту (NO) та простагландинів (ПГЕ₂) [6, 8, 18, 20]. Такі біохімічні зміни спричиняють активацію P₂ рецепторів [11] і підвищення синтезу реніну [17, 19].

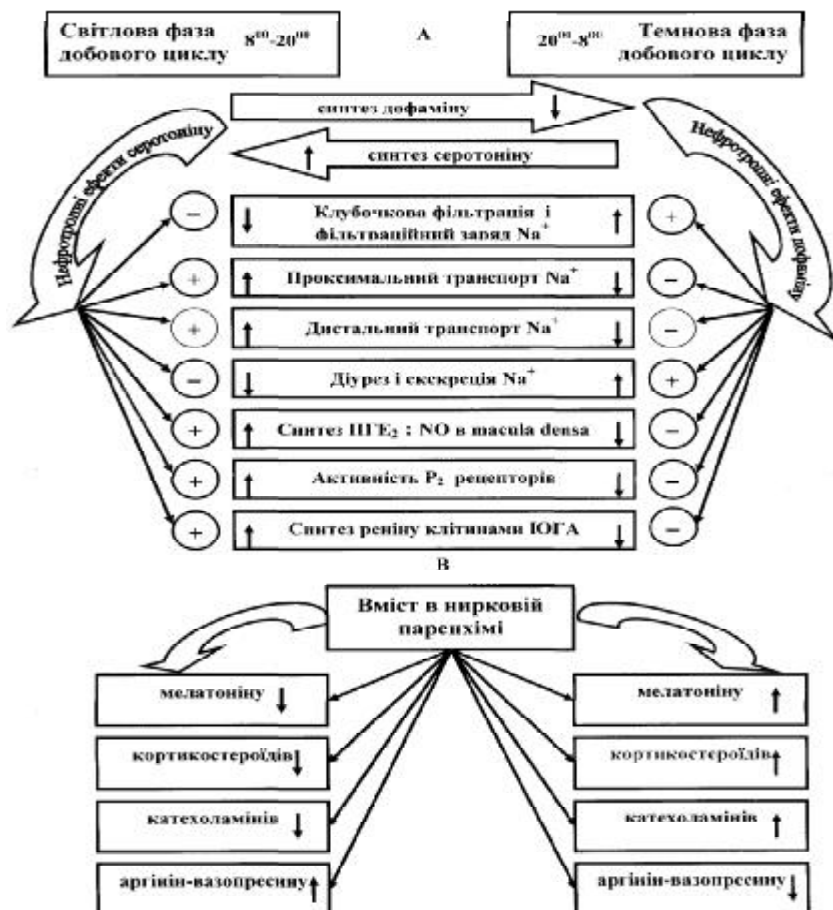


Рис. Інтраренальні (А) та екстраренальні (В) фактори впливу на циркадіанний ритм гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансу в нефроні.

У темнову фазу добового циклу генетично детермінований синтез серотоніну в нирковій паренхімі знижується і реципрокно підвищується синтез дофаміну, що може привести до підвищення ниркового кровотоку і зниження як проксимального, так і дистального транспорту іонів натрію. Простагландини E₂, які блокують синтез NO [10], зменшують активацію P₂ рецепторів і синтез реніну [12].

Вказані генетичні, біохімічні й функціональні механізми, які забезпечують добові коли-

вання гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансу [20, 21] як основи циркадіанної активності інтраренального водія біоритму функції нирок, наведено на рисунку.

ВИСНОВОК. 5-Гідрокситриптамін (серотонін) у світлову і дофамін у темнову фазу є важливими регуляторами циркадіанного ритму функції нирок на тлі як інтактного, так і заблокованого тривалим постійним освітленням центрального пейсмекера (СХЯ).

СПИСОК ЛІТЕРАТУРИ

1. Кушнір І. Г. Модуляція циркадіанного ритма функцій почек под действием агониста ГАМК_A-рецепторов и мелатонина / І. Г. Кушнір, Г. І. Кокошук // Нейрофизиология. – 2009. – **41**, № 5. – С. 381–386.
2. Кушнір І. Г. Вплив підвищеного рівня дофаміну на циркадіанний ритм екскреторної функції нирок у щурів / І. Г. Кушнір, Г. І. Кокошук // Журн. АМН України. – 2009. – **15**, № 3. – С. 597–603.
3. Кушнір І. Г. Нейротрансмітерні механізми циркадіанного ритму / І. Г. Кушнір // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2010. – **6**, № 1. – С. 32–37.

4. Кушнір І. Г. Циркадіанний ритм функціональної активності нирок під впливом сінемету та амисульприду – модуляторів рівня дофаміну в структурах мозку / І. Г. Кушнір, Г. І. Кокошук // Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти. – 2008. – **4**, № 2. – С. 44–47.
5. Aperia A. C. Intrarenal dopamine: a key signal in the interactive regulation of sodium metabolism / A. C. Aperia // Annual review of Physiology. – 2000. – **62**, № 1. – P. 621–647.
6. Bell P. D. ATP as mediator of macula densa cell signaling / P. D. Bell, P. Komlosi, Z. R. Zhang // Purinergic Signal. – 2009. – **5**, № 4. – P. 461–471.
7. Chronic oral L-DOPA increases dopamine and

decreases serotonin excretions / N. H. Garcia, T. J. Berndt, G. M. Tyce, F. G. Knox // *AJP – Regu Physiol.* – 1999. – **277**, № 5. – P. 1476–1480.

8. Deng A. Hemodynamics of early tubuloglomerular feedback resetting during reduced proximal reabsorption / A. Deng, J. S. Hammes, S. C. Thomson // *Kidney Int.* – 2002. – **62**, № 6. – P. 2136–2146.

9. Effects of inhibition of MAO and COMT on intrarenal dopamine and serotonin and on renal function / Y. Wang, T. J. Berndt, J. M. Gross [et al.] // *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp Physiol.* – 2001. – **280**. – P. R248–R254.

10. Inhibition of nNos expression in the macula densa by COX-2-derived prostaglandin E(2) / A. Paliege, D. Mizel, C. Medina [et al.] // *American journal of physiology. Renal physiology.* – **287**, № 1. – P. 152–159.

11. Inscho E. W. ATP, P₂ receptors and the renal microcirculation / E. W. Inscho // *Purinergic Signal.* – 2009. – **5**, № 4. – P. 447–460.

12. Intrarenal Dopaminergic System Regulates Renin Expression / M.-Z. Zhang, B. Yao, X. Fang [et al.] // *Hypertension.* – 2009. – **53**. – P. 564–570.

13. Itskovitz H. D. Reciprocal renal effects of dopamine and 5-hydroxytryptamine formed within the rat kidney / H. D. Itskovitz, Y. H. Chen, C. T. Jr. Stier // *Clinical Science.* – 1988. – **75**. – P. 503–507.

14. Knoll J. R(-)-deprenyl (Selegiline, Movergan) facilitates the activity of the nigrostriatal dopaminergic neuron / J. Knoll // *J. Neural Transm Suppl.* – 1987. – **25**. – P. 45–66.

15. Lamensdorf I. Effect of long-term treatment with selective monoamine oxidase A and B inhibitors on dopamine release from rat striatum in vivo / I. Lamensdorf, M. B. Youdim, J. P. Finberg // *J. Neurochem.* – 1996. – **67**, № 4. – P. 1532–1539.

16. Molecular clock is involved in predictive circadian adjustment of renal function / A. M. Zuber, G. Centeno, S. Pradevand [et al.] // *PNAS.* – 2009. – **106**, № 38. – P. 16523–16528.

17. Peti-Peterdi J. Macula Densa Sensing and Signaling Mechanisms of Renin Release / J. Peti-Peterdi, R. C. Harris // *JASN.* – 2010. – **21**, № 7. – P. 1093–1096.

18. Ressetting of peripheral circadian clock by prostaglandin E₂ / Y. Tsuchiya, S. Minami, H. Kadotani, E. Nishida // *EMBO reports.* – 2005. – **6**, № 3. – P. 256–261.

19. Schnermann J. Maintained tubuloglomerular feedback responses during acute inhibition of P₂ purinergic receptors in mice / J. Schnermann // *AJP – Renal. Physiol.* – **300**, № 2. – P. 339–344.

20. Sipos A. Direct demonstration of tubular fluid flow sensing by macula densa cells / A. Sipos, S. Vargas, J. Peti-Peterdi // *AJP – Renal. Physiol.* – **299**, № 5. – P. 1087–1093.

21. Thomson S. C. Glomerulo-tubular balance, Tubulo-glomerular Feedback, and Salt homeostasis / S. C. Thomson, R. C. Blantz // *JASN.* – 2008. – Issue 19. – P. 2272–2275.

Л. Г. Доцюк¹, И. Г. Кушнір¹, Т. М. Бойчук²
ЧЕРНОВЕЦЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ УНІВЕРСИТЕТ ІМЕНІ Ю. ФЕДЬКОВИЧА¹, ЧЕРНОВЦЬ
БУКОВИНСЬКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ², ЧЕРНОВЦЬ

ИНТРАРЕНАЛЬНЫЕ МЕХАНИЗМЫ РЕГУЛЯЦИИ ЦИРКАДИАННОГО РИТМА ФУНКЦИИ ПОЧЕК

Резюме

В экспериментах на крысах показано, что серотонин в дневные и дофамин в ночные часы выступают важными интравенальными регуляторами циркадианного ритма функции почек.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: циркадианный ритм, серотонин, дофамин.

L. G. Dotsyuk¹, I. G. Kushnir¹, T. M. Boichuk²
YU. FEDKOVICH NATIONAL UNIVERSITY¹, CHERNIVTSI
BUKOVINIAN STATE MEDICAL UNIVERSITY², CHERNIVTSI

INTRARENAL MECHANISMS OF CIRCADIAN RHYTHM KIDNEY FUNCTION REGULATION

Summary

In experiments on rats was established that serotonin in the daytime and dopamin in the night time be on importance intrarenal moderator of circadian rhythm kidney function.

KEY WORDS: circadian rhythm, serotonin, dopamin.

Отримано 20.02.12

Адреса для листування: І. Г. Кушнір, Чернівецький національний університет імені Ю. Федьковича, вул. Коцюбинського, 2, Чернівці, 58012, Україна.