

УДК 612.017.1:616.61-092

Л. Г. Доцюк<sup>1</sup>  
Т. М. Бойчук<sup>2</sup>  
І. Г. Кушнір<sup>1</sup>  
Г. І. Кокощук<sup>1</sup>

## ДИНАМІКА ГЛОМЕРУЛО-ТУБУЛЯРНОГО БАЛАНСУ В ПІДТРИМАННІ НИРКОЮ ЦИРКАДІАННОГО РИТМУ

<sup>1</sup> - Чернівецький національний  
університет імені Юрія Федьковича

<sup>2</sup> - Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

**Ключові слова:** циркадіанний  
ритм, гломеруло-тубулярний і  
тубуло-тубулярний баланс.

**Резюме.** В досліджах на щурах лінії Вістар встановлено, що в світлову фазу добового циклу процеси ультрафільтрації в клубочках і транспорту електролітів в проксимальному і дистальному відділах нефрону мають однапрвлений характер з високим ступенем спряженості. В нічні години між фільтраційним зарядом натрію і його дистальним транспортом, і між проксимальною і дистальною реабсорбцією іонів натрію кореляційна спряженість втрачається, а дистальний транспорт натрію знижується. Зроблено висновок про ключову роль гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансів в реалізації ниркою циркадіанного ритму.

### Вступ

Циркадіанний біологічний ритм контролюється центральним пейсмейкером, яким є супрахізматичне ядро (СХЯ) переднього гіпоталамуса [10, 11, 14]. Еферентні впливи на функціональний стан окремих органів і систем СХЯ реалізуються як нейральними, так і гуморальними механізмами [8, 9]. В проведених нами раніше дослідженнях встановлено, що основними гуморальними факторами впливу на циркадіанний ритм функції нирок виступають мелатонін і аргінін-вазопресин [1, 2]. Нефротропна дія мелатоніну ґрунтується на наявності в проксимальних каналцях специфічних мелатонінових рецепторів [12, 15]. У результаті впливу мелатоніну на нирку в нічні години у щурів розвивалась поліурія і збільшувалась екскреція іонів натрію. У той же час зміни швидкості клубочкової фільтрації, інтенсивність ацидогенезу та інші аспекти функціонального стану нефрону не досліджувались, а їхні механізми залишаються невідомими.

Виходячи з факту, що структурно-функціональною одиницею в нирці виступає нефрон, у діяльності якого інтегруються процеси ультрафільтрації в клубочках, проксимального і дистального транспорту електролітів, секреції іонів водню та ксенобіотиків, інтерес представляло оцінити стан гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансу в різні періоди добового циклу. Дослідження гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансів не втрачають своєї актуальності впродовж останніх десятиліть, зокрема під кутом зору механізмів, що їх регулюють [6, 13].

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

### Мета дослідження

Відповідно до сформульованої нами гіпотези: параметри гломеруло-тубулярного та тубуло-тубулярного балансів виступають об'єктивними показниками циркадіанного ритму функції нирок. Поставлені питання стали предметом нашого дослідження.

### Матеріал і методи

Досліди проведені на 24 щурах-самцях лінії Вістар, масою 140-180 г. за 10 днів до експерименту тварин адаптували до стабільного раціону (зерно) і вільним доступом до 1% розчину натрію хлориду на водопровідній воді, що нівелювало низьконатрієвий раціон. У день експерименту тварин відсаджували в обмінні клітки для збору сечі. Для дослідження гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансів використовували введення в шлунок підігрітого 1% розчину етилового спирту на дистильованій воді в об'ємі 5% від маси тіла з метою блокади реабсорбції води в збираючих трубочках нирки [3, 5]. Досліди проводили з 11<sup>00</sup> до 13<sup>00</sup> і 23<sup>00</sup> до 1<sup>00</sup>.

У плазмі крові і сечі піддослідних тварин визначали концентрації іонів натрію методом полярної фотометрії і ендogenous креатиніну в реакції з пікриновою кислотою колориметрично. В сечі визначали також титровані кислоти і амоній за методикою С.І. Рябова (1997). Цифровий матеріал проаналізовано з використанням комп'ютерної програми "Statistica for Windows", "Version 5" з визначенням t критерію Стьюдента.

Таблиця 1

**Циркадіанний ритм екскреторної функції нирок за умов  
звичайного режиму освітлення на тлі 5% водно-етанолового навантаження (M±m)**

Досліджувані показники		Характер експерименту		В розрахунку на 1 мкмоль креатиніну	
		Години дослідження		Години дослідження	
		11 <sup>00</sup> -13 <sup>00</sup>	23 <sup>00</sup> -1 <sup>00</sup>	11 <sup>00</sup> -13 <sup>00</sup>	23 <sup>00</sup> -1 <sup>00</sup>
Діурез (мл/год)		4,09±0,17	4,91±0,22*	1,24±0,02	1,16±0,03
Екскреція	креатиніну (мкмоль/год)	3,33±0,16	4,23±0,14*	-	-
	іонів натрію (мкекв/год)	181,8±7,31	355,8±25,6*	54,1±0,93	83,6±4,25*
	іонів калію (мкекв/год)	6,1±0,5	8,8±0,7*	1,8±0,19	2,0±0,08
	титрованих кислот (мкмоль/год)	10,68±1,12	20,09±1,15*	3,11±0,19	4,73±0,17*
	амонію (мкмоль/год)	88,2±4,25	109,9±3,83*	26,5±0,30	25,9±0,31
Число спостережень		12	12	12	12

**Примітка.** \* – достовірна різниця між показниками в денні і нічні години

Таблиця 2

**Показники швидкості клубочкової фільтрації, каналцевої реабсорбції іонів натрію і води у  
інтактних щурів за умов 5% водно-етанолового навантаження в світлову та темнову фази добового  
циклу (M±m)**

Досліджувані показники	Характер експерименту	Години дослідження		Ступінь достовірної різниці
		11 <sup>00</sup> -13 <sup>00</sup>	23 <sup>00</sup> -1 <sup>00</sup>	
Клубочкова фільтрація (мкл/хв)		452,6±19,9	583,6±18,1	p<0,01
Канальцева реабсорбція води (%)		92,40±0,69	93,02±0,17	p>0,05
Фільтраційний заряд іонів натрію (мкекв/хв)		62,02±2,78	78,78±2,44	p<0,01
Реабсорбція іонів натрію (%)		97,54±0,04	96,26±0,19	p<0,01
Дистальний транспорт натрію (мкекв/хв)		3,09±0,14	2,55±0,25	p<0,05
Проксимальний транспорт натрію (мкекв/хв)		57,4±2,62	73,4±2,17	p<0,01
Число спостережень		12	12	

### Обговорення результатів дослідження

Із даних, наведених в таблиці 1, видно, що в темнову фазу добового циклу екскреторна функція нирок статистично значуще підвищується в порівнянні з показниками в денні години. Ці результати добре узгоджуються з даними літератури [2, 7].

В основі виявлених змін окремих показників діяльності нирки лежать як механізми ультрафільтрації в клубочках, так і інтенсивності каналцевої реабсорбції, що добре аргументується результатами перерахунку показників на 1 мкмоль екскретуемого креатиніну. При стандартизації фільтраційного завантаження нефрону виявлено, що в нічні години лише екскреція іонів натрію і титрованих кислот залишаються статистично достовірно підвищеними, засвідчуючи особливості регуляції функції каналцевого апарату нефрону в темнову фазу добового циклу.

Для дослідження ролі гломеруло-тубулярного та тубуло-тубулярного балансів в механізмах реалізації ниркового циркадіанного ритму проведено вивчення параметрів функції нирок за умов 5% водно-етанолового навантаження (табл. 2).

Результати проведеного дослідження засвідчують, що в темнову фазу добового циклу має місце значуще збільшення швидкості гломерулярної фільтрації і фільтраційного заряду іонів натрію. Реабсорбція іонів натрію в проксимальному відділі нефрону в нічні години достовірно збільшувалась як в абсолютних величинах, так і процентному відношенню до профільтрованої кількості даного іону. В той же час реабсорбція іонів натрію в широкій частині петлі Генле і дистальному звивистому каналці в темнову фазу добового циклу статистично значуще знижувалась, що зумовило розвиток натріурезу в даний пе-

ріод. Між фільтраційними завантаженнями нефрону іонами натрію і їх реабсорбцією як в проксимальному, так і дистальному відділах нефрону в денні години констатована чітка пряма кореляційна спряженість ( $r = +0,999$ ,  $p < 0,001$  і  $r = +0,804$ ,  $p < 0,001$  відповідно). У цей період проксимальний і дистальний транспорти іонів натрію теж мали між собою пряму залежність ( $r = +0,824$ ,  $p < 0,001$ ).

У темнову фазу добового циклу між фільтраційним зарядом натрію і його проксимальним транспортом зберігається висока ступінь кореляційної залежності ( $r = +0,996$ ,  $p < 0,001$ ).

Однак, в нічні години, коли екскреторна функція нирок активується, кореляційна залежність фільтраційного заряду натрію з його дистальним транспортом і між інтенсивністю реабсорбції іонів натрію в проксимальному і дистальному відділах нефрону втрачається ( $r = +0,264$ ,  $p < 0,05$  і  $r = +0,195$ ,  $p < 0,05$  відповідно).

## Висновок

Гломеруло-тубулярний і тубуло-тубулярний баланси в нефроні виступають ключовим механізмом у регуляції циркадианного ритму функціонального стану нирок.

## Перспективи подальших досліджень

Отримані результати і сформульований висновок диктують необхідність дослідження ролі гломеруло-тубулярного і тубуло-тубулярного балансів в якості складової частини інтраренального пейсмейкера циркадианного ритму функції нирок.

**Література.** 1. *Кушнір І. Г.* Участь аргінін-вазопресину в механізмах регуляції циркадианного ритму екскреторної функції нирок / І. Г. Кушнір, Т. М. Бойчук, Г. І. Кокошук, О. В. Кокошук, Л. Г. Доцюк // *Мед. хімія.* – 2009. – т. 11. – № 3. – С. 109-112. 2. *Кушнір І. Г.* Нейротрансмітерні механізми циркадианного ритму / І. Г. Кушнір // *Нейронауки: теоретичні та клінічні аспекти.* – 2010. – Т. 6 - № 1. – С. 32-37. 3. *Наточин Ю. В.* Физиология почки: формулы и расчеты. – Наука, 1974. – 58 с. 4. *Рябов С. И.* Функциональная нефрология / С. И. Рябов, Ю. В. Наточин – СПб.: «Лань». – 1997. – 300 с. 5. *Шюк О.* Функциональное исследование почек / О. Шюк – Прага: Авиценум, мед. издательство. – 1975. – С. 333. 6. *Bell T.D.* Glomerular tubular balance is suppressed in adenosine type 1 receptore-deficient mice / T.D. Bell, L. Zaiming, W.J. Welch // *Am. J. Physiol.*, 2010. 299. – 3. – F158-F1163. 7. *Circadian rhythms* of renal hemodynamics in unanesthetized, unrestrained rats / M. Pons, J. Tranchot, B. L'Azou, J. Cambar // *Chronobiol. Int.* – 1994. – Vol. 11. – N 5. – P. 301-318. 8. *Differential control* of peripheral circadian rhythms by suprachiasmatic-dependent neural signals / H. Guo, J. M. K. Brewer, A. Champhekar // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* - 2005. – Vol. 102. – P. 3111-3116. 9. *Kalsbeek A.* Output pathways of the mammalian suprachiasmatic nucleus: coding circadian time by transmitter selection and specific targeting / A. Kalsbeek, R.M. Buijs // *Cell. Tissue. Res.* – 2002. – 309: 109-118. 10. *Shirakawa T.* Multiple oscillators in the suprachiasmatic nucleus / T. Shirakawa, S. Honma, K. Honma // *Chronobiol. Int.* – 2001. – Vol. 18. – P. 371-387. 11. *Spontaneous synchronization* of coupled circadian oscillators / D. Gonze, S. Bernard, C. Waltermann [ et al. ] // *Biophys. J.* – 2005. – Vol. 89. – P. 120-129. 12. *Studies of renal*

*action of melatonin: evidence that the effects are mediated by 37 kDa receptors of the Mel-1a subtype localized primarily to the basolateral membrane of the proximal tubule* / Y. Song, C.W. Chan, G.M. Brown, S.F. Pang, M. Silverman // *The FASE J. Journal.* - 1997. – V. 11. – N 1. – P. 93-100. 13. *Tomson S.C.* Glomerulo-tubular balance, Tubulo-glomerular Feedback, and Salt homeostasis / S.C. Tomson, R.C. Blantz // *JASN.* – 2008. - Issue 19. – H. 2272-2275. 14. *Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period* / M.R. Ralph, R.G. Foster, F.C. Davis, M. Menaker // *Science.* – 1990. – Vol. 247. – P. 975-978. 15. *Effects of melatonin on water metabolism and renal function in male Syrian hamsters (Mesocricetus auratus)* / B.A. Richardson, E.H. Studier, J.N. Stallone, C.M. Kennedy // *Journal of Pineal Research.* – 2007. – Vol. 13. Issue 2. – P. 49-59.

## ДИНАМИКА ГЛОМЕРУЛО-ТУБУЛЯРНОГО БАЛАНСА В ПОДДЕРЖАННІЙ ПОЧКІЙ ЦИРКАДІАННОГО РИТМА

*Л.Г. Доцюк, Т.М. Бойчук, І.Г. Кушнір, Г.І. Кокошук*

**Резюме.** В опытах на крысах линии Вистар установлено, что в светловую фазу суточного цикла процессы ультрафильтрации в клубочках и транспорта электролитов в проксимальном и дистальном отделах нефрона имеют однонаправленный характер с высокой степенью сопряженности. В ночные часы между фильтрационным зарядом натрия и его дистальным транспортом, и между проксимальным и дистальной реабсорбцией ионов натрия корреляционная сопряженность теряется, а дистальный транспорт натрия снижается. Сделан вывод о ключевой роли гломеруло-тубулярного и тубуло-тубулярного балансов в реализации почкой циркадианного ритма.

**Ключевые слова:** циркадианный ритм, гломеруло-тубулярный и тубуло-тубулярный баланс.

UDC 612.017.1:616.61-092

DYNAMICS OF GLOMERULO-TUBULAR BALANCE IN MAINTAINING KIDNEYS' CIRCADIAN RHYTHM

*L.G. Dotsiuk, T.M. Boichuk, I.G. Kushnir, G.I. Kokoshchuk*

**Purpose.** Circadian rhythm of kidney function is stable and important indicator, which is controlled by a central pacemaker – suprachiasmatic nucleus and intrarenal mechanisms (I. Kushnir, 2010). The central key in a regulation of biological rhythm of nephron can serve glomerulotubular balance, the study of which was the purpose of this research.

**Methods.** In experiments on rats parameter of glomerulotubular balance, as described in J. Natchin technique, 1974 were investigated. Forced diuresis after 5% hydroethanol loading was collected for 2 hours (11<sup>00</sup>-13<sup>00</sup> and 23<sup>00</sup>-1<sup>00</sup>). Such material was analyzed mathematically.

**Results.** In experiments on rats it was established that in the light phase of daily circadian cycle ultrafiltration in glomeruli and electrolytes transport into proximal and distal tubule of nephron have unidirectional nature with strong complementary. In dark phase of circadian cycle correlative dependence between filtration loading of sodium and its distal transport and between proximal and distal reabsorption of sodium ions is lost. Distal sodium reabsorption decreases. We came to the conclusion that glomerulo-tubular and tubulo-tubular balances play a key role in realization of the circadian rhythm by kidney function.

**Key words:** circadian rhythm, glomerulo-tubular and tubulo-tubular balances.

**Yu. Fedkovich National University (Chernivtsi) Bukovinian State Medical University (Chernivtsi) Clin. and experim. pathol.- 2012.- Vol.11, №1 (39).-P.55-57.**

Надійшла до редакції 07.02.2012

Рецензент – проф. Ю. С. Роговий

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