

## МОЛЕКУЛЯРНІ МЕХАНІЗМИ КОМПЕНСАЦІЇ АЛКАЛОЗУ

А.Г. Петренко

**Резюме.** Нами вперше у світі був знайдений метаботропний рецептор, який є клітинним сенсором слабколузкого середовища. Ним виявився член мінісімейства інсулінового рецептора, що отримав назву інсуліновий рецептор-подібний рецептор (ІРР), який раніше вважався «сирітською» рецепторною тирозинкіназою. Найбільшу кількість ІРР виявлено в нирках, де він виявляється лише в субпопуляції вставних клітин, що вистилають дистальні каналці і секретують бікарбонат у нирковий фільтрат. Ми встановили, що природним лігандом і активатором ІРР є гідроксил-аніон, а ІРР виконує функцію лужного сенсора. Для аналізу системної ролі ІРР у регуляції кислотно-лужної рівноваги нами використана лінія нокаутних мишей з генетично інактивованим геном ІРР. Вимірювання рН і бікарбонату в крові та сечі мишей після лужного навантаження показало, що інактивація гена ІРР призводить до відсутності правильної відповіді нирок, що збільшує секрецію надлишкового бікарбонату. Компенсація гострого експериментального алкалозу в нокаутних мишей досягалася за рахунок підвищення концентрації  $\text{CO}_2$  в крові.

**Ключові слова:** кислотно-лужна рівновага, вставні клітини, екскреція бікарбонату, нокаутні миші, алкалоз.

## THE MOLECULAR MECHANISMS OF ALKALOSIS COMPENSATION

A.G. Petrenko

**Abstract.** A metabotropic receptor, being a cellular sensor of a mild alkaline medium has been discovered by us for the first time in the world. It turned out to be a previously regarded “orphaned” receptor – tyrosine kinase, a member of the insulin receptor minifamily named an insulin receptor-like receptor (IRR). The largest amount of IRR has been revealed in the kidneys where it is detected only in a subpopulation of intercalated cells, lining the distal tubules and secreting bicarbonate into the renal filtrate. We have established the hydroxyl anion is a natural ligand and activator of IRR whereas IRR performs the function of an alkaline sensor. In order to analyze the systemic role of IRR in the regulation of acid-base balance we used knock-out mice with a genetically inactivated IRR gene. A measurement of pH and blood and urinary bicarbonate in mice following an alkaline load has shown that an inactivation of the IRR gene results in the absence of the right response of the kidneys, increasing the secretion of acute experimental alkalosis in the knock-out mice was achieved at the expense of an elevated  $\text{CO}_2$  concentration.

**Key words:** acid-base balance, intercalated cells, excretion of bicarbonate, knock-out mice, alkalosis.

Institute of Bioorganic Chemistry Named after Acad. M.M. Shemyakin and  
Acad. Yu.A. Ovchinnikov of the Russian Academy of Sciences  
(Moscow, Russian Federation)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 181-183

Надійшла до редакції 30.08.2012 року

© А.Г. Петренко, 2012

УДК 612.46:612.017.2

*В.П. Пішак, М.І. Кривчанська, М.І. Грицюк, Ю.В. Ломакіна, В.Г. Хоменко*

## ПОКАЗНИКИ НИРКОВИХ ФУНКЦІЙ ЗА УМОВ СТАНДАРТНОГО РЕЖИМУ ОСВІТЛЕННЯ ТА ДІЇ АНАПРИЛІНУ

Буковинський державний медичний університет, м. Чернівці, Україна

**Резюме.** У статті наведені особливості показників ниркових функцій за умов стандартного режиму освітлення та дії анаприліну. Це має важливе значення для пізнання часової організації ренальних функцій, розуміння природи хронопатологічних явищ.

**Ключові слова:** хроноритми, анаприлін, функції нирок,  $\beta$ -адреноблокатори,  $\beta$ -адренорецептори.

**Вступ.** Тісна взаємодія організму з навколишнім середовищем підтримується складною, саморегульованою системою гомеостазу, здатною одночасно поєднувати і контролювати різноманітні функціональні процеси. Важливе місце в регуляції гомеостазу відіграють нирки. Цьому органу притаманна чітка циркадіанна періодичність.

**Мета дослідження.** Охарактеризувати циркадіанні зміни ниркових функцій за умов блокади  $\beta$ -адренорецепторів при стандартному режимі освітлення.

**Матеріал і методи.** Експерименти проведені на 75 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою  $160 \pm 20$  г. Упродовж одного місяця

© В.П. Пішак, М.І. Кривчанська, М.І. Грицюк, Ю.В. Ломакіна, В.Г. Хоменко, 2012

до початку та під час експерименту тварин утримували у віварії за умов сталої температури (18-21° С) і вологості повітря (50-55 %) в окремих клітках з вільним доступом до води та їжі за умов стандартного режиму освітлення. Експерименти проводили у двох серіях. Перша серія – інтактні тварин. У другій серії – вводили анаприлін внутрішньоочеревинно щоденно в дозі 2,5 мг/кг маси тіла на дистильованій воді о 19.00 год упродовж семи днів експерименту. Вивчали структуру добових ритмів екскреторної, іонорегулювальної та кислоторегулювальної функцій нирок за фізіологічної активності шишкоподібної залози та введення анаприліну.

#### Результати дослідження та їх обговорення.

За результатами проведених експериментів нами встановлено, що введення тваринам досліджуваного  $\beta$ -блокатора анаприліну [1] за стандартних умов освітлення (12.00С:12.00Т) призводить до порушень циркадіанної організації ниркових функцій. Середньодобовий рівень сечовиділення зменшився порівняно з інтактними тваринами на 43 %. Мінімальні значення реєстрували о 08.00 год та 16.00 год, акрофаза зміщувалася на 24.00 год, проте амплітуда ритму істотно не змінювалася [2, 4].

Причиною зменшення діурезу стало зниження швидкості клубочкової фільтрації, мезор якої склав  $139,9 \pm 24,69$  мкл/хв/100 г. При введенні анаприліну даний показник знизився більш, ніж удвічі порівняно з інтактними тваринами, при цьому амплітуда ритму зростає.

Зниження процесів ультрафільтрації призвело до зменшення рівня відносної реабсорбції води. Середній за добу рівень становив  $98,9 \pm 0,11$  %, амплітуда не перевищувала  $0,3 \pm 0,09$  %. Найближчими до контролю ці значення були у вечірній проміжок доби, що засвідчує збереження механізмів клубочково-канальцевого балансу. Водночас дослідження виявили зростання азотемії. Акрофазу ритму концентрації креатиніну в плазмі реєстрували о 16.00 год, середньодобовий рівень становив  $51,6 \pm 1,92$  мкмоль/л, амплітуда ритму знизилася на 36 % відносно контрольних хронограм.

Уведення тваринам анаприліну в дозі 2,5 мг/кг маси тіла викликало істотне гальмування екскреції іонів калію. Найнижчими були значення з 08.00 год до 16.00 год, хоча і у вечірній проміжок вказаний показник відрізнявся від контролю. Мезор екскреції іонів калію склав  $25,1 \pm 1,72$  мкмоль/2год/100 г. Амплітуда ритму також зменшувалася.

При цьому виникало зростання екскреції білка із сечею упродовж усього періоду спостереження. Середньодобовий рівень його майже вдвічі перевищував показники інтактних тварин та становив  $0,007 \pm 0,001$  мг/2 год/100 г.

Зміни величин іонорегулювальної функції нирок відзначалися гіпернатріємією, зниженням концентрації іонів натрію у сечі та його екскреції упродовж доби. Мезор ритму становив  $0,5 \pm 0,02$  мкмоль/2 год/100 г з амплітудою  $16,2 \pm 4,29$  %.

Відповідно до зростання концентрації іонів натрію в плазмі та зниження його фільтраційного заряду ( $7,8 \pm 1,35$  мкмоль/хв/100 г), реєстрували зменшення абсолютної реабсорбції катіона. Найнижчі показники фіксували в ранковий період спостереження, акрофазу – опівночі. Середній рівень за добу склав  $7,9 \pm 1,35$  мкмоль/хв/100 г [2, 3].

Уведення анаприліну призвело до зниження проксимального транспорту іонів натрію. Відбулися фазові зміни структури ритму, батифазу реєстрували о 08.00 год та о 12.00 год, акрофазу – опівночі. Середньодобовий рівень сягав  $0,9 \pm 0,16$  ммоль/2 год/100 г, амплітуда ритму –  $49,9 \pm 9,03$  %.

Дистальний транспорт іонів натрію знизився на 36 % та залишався таким упродовж усього періоду спостереження. Акрофазу реєстрували опівночі, батифазу – о 08.00 год. Мезор ритму становив  $86,8 \pm 6,16$  мкмоль/2 год/100 г, амплітуда не перевищувала  $16,5 \pm 5,74$  %.

Зміни механізмів реабсорбції іонів натрію викликали відповідні перебудови кислоторегулювальної функції нирок. рН сечі збільшувався відносно показників тварин, яким не вводили анаприліну. Середній рівень за добу склав  $7,2 \pm 0,04$  од, амплітуда –  $1,5 \pm 0,52$  %. Залуження сечі відбувалося ймовірно за рахунок зменшення екскреції титрованих кислот. Даний показник зменшився на 60 %, середньодобовий рівень становив  $2,2 \pm 0,43$  мкмоль/2 год/100 г. При цьому спостерігали збільшення амплітуди показника майже вдвічі.

Незважаючи на зниження кислотності сечі, у перерахунку на 100 мкл клубочкового фільтрату стандартизована екскреція аміаку зменшувалася на 12 % відносно даних контрольних хронограм. При цьому амплітуда ритму істотно не змінювалася.

Реєстрували істотне зниження екскреції іонів водню. Мезор ритму даного показника склав  $1,3 \pm 0,12$  нмоль/2 год/100 г, амплітуда –  $17,9 \pm 5,16$  %.

Амонійний коефіцієнт теж знижувався упродовж доби. Акрофаза змістилася з 04.00 год на 16.00 год. Відбулася зміна фазової структури ритму. Середній за добу рівень становив  $9,7 \pm 0,95$  од., амплітуда істотно не відрізнялася від даних контролю і становила  $27,8 \pm 6,13$  %.

#### Висновок

Уведення дослідним тваринам  $\beta$ -блокатора анаприліну в дозі 2,5 мг/кг маси тіла призводить до таких перебудов основних ниркових функцій: зменшення середньодобового рівня сечовиділення порівняно з інтактними тваринами на 43 %, зниження швидкості клубочкової фільтрації, зростання азотемії, збільшення екскреції білка із сечею, гіпернатріємії та зниження екскреції іонів натрію упродовж доби, зменшення абсолютної реабсорбції катіона, гальмування проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію, зниження кислотності сечі, зменшення екскреції іонів водню та амонійного коефіцієнта.

**Перспективи подальших досліджень.** Продовження вивчення блокади  $\beta$ -адренорецепторів за умов різної функціональної активності епіфіза та дослідження можливостей корекції виявлених порушень ниркових функцій за допомогою різноманітних фармацевтичних препаратів.

#### Література

1. Давыдова И.В. Бета-адреноблокаторы: механизмы действия, классификация, показания и противопоказания к применению / И.В. Давыдова // Кардиология. – 2009. – Т. 60, № 4. – С. 70-78.
2. Кривчанська М.І. Вплив анаприліну на показники іонорегулювальної та кислоторегулювальної функції нирок за умов гіпофункції шиш-

коподібної залози: Тези доп. Всеукр. наук.-практ. конф. молод. вчених [Акт. питання медичної науки та практики], 29 вересня 2011 р. / М.І. Кривчанська. – Запоріжжя, 2011. – Вип. 78, Т. 2, Кн. 1. – С. 20-26.

3. Пішак В.П. Вплив мелатоніну на хроноритми транспорту іонів натрію у нирках / В.П. Пішак, М.І. Милованова // Бук. мед. вісник. – 2005. – Т. 9, № 3. – С. 138-140.
4. Хронометричні особливості екскреторної функції нирок за умов гіпофункції шишкоподібної залози / В.П. Пішак, Р.Є. Булик, Н.М. Шумко [та ін.] // Бук. мед. вісник. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 94-96.

### ПОКАЗАТЕЛИ ПОЧЕЧНЫХ ФУНКЦИЙ В УСЛОВИЯХ СТАНДАРТНОГО РЕЖИМА ОСВЕЩЕНИЯ И ДЕЙСТВИЯ АНАПРИЛИНА

*В.П. Пішак, М.І. Кривчанська, М.І. Грицюк, Ю.В. Ломакіна, В.Г. Хоменко*

**Резюме.** В статье приведены особенности показателей почечных функций в условиях стандартного режима освещения и действия анаприлина. Это важно для изучения часовой организации ренальных функций, понимания природы хронопатологических явлений.

**Ключевые слова:** хроноритмы, анаприлин, функции почек,  $\beta$ -адреноблокаторы,  $\beta$ -адренорецепторы.

### INDICES OF THE RENAL FUNCTIONS UNDER THE STANDARD LIGHTING AND ANAPRILINUM ACTION

*V.P. Pishak, M.I. Kryvchanska, M.I. Hrytsiuk, Yu.V. Lomakina, V.H. Khomenko*

**Abstract.** The paper presents the peculiarities of the indices of the renal functions under the conditions of the standard lighting regimen and anaprilinum action. It is of great importance for better learning the time organization of the renal functions, understanding the nature of chronopathological phenomena.

**Key words:** chronorhythms, anaprilinum, renal functions, beta-adrenoblockers, beta-adrenoreceptors.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi, Ukraine)

Рецензент – проф. І.І. Заморський

Buk. Med. Herald. – 2012. – Vol. 16, № 3 (63), part 2. – P. 183-185

Надійшла до редакції 10.09.2012 року

© В.П. Пішак, М.І. Кривчанська, М.І. Грицюк, Ю.В. Ломакіна, В.Г. Хоменко, 2012

УДК 615.254-08-039.71

*М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская, О.И. Братчиков,  
И.Н. Должикова, С.В. Мягченко, В.А. Филимонов*

### ЭКСПРЕССИЯ ЭНДОГЛИНА И ЭНДОТЕЛИАЛЬНОЙ NO-СИНТАЗЫ В ПОЧКАХ ПРИ ДИСТАНТНОМ И ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОМ ПРЕКОНДИЦИОНИРОВАНИИ

Белгородский государственный национальный исследовательский университет, Белгород, Россия

**Резюме.** В статье изложены результаты исследований влияния дистантного прекодиционирования путем создания кратковременной ишемии конечностей и фармакологического прекодиционирования ингибиторами фосфодиэстеразы-5 на экспрессию эндотелиального фактора CD105 (эндоглина) и эндотелиальной NO-синтазы в клубочковых капиллярах почек в отдаленном периоде после ишемии-реперфузии. Установлено сопо-

ставимое протективное действие как дистантного, так и фармакологического прекодиционирования и их кумулятивный эффект. Обсуждаются возможные механизмы защитного действия прекодиционирования при ишемии-реперфузии почек.

**Ключевые слова:** ишемия-реперфузия почек, эндоглин, NO-синтаза.

© М.В. Покровский, В.И. Кочкаров, Т.Г. Покровская, О.И. Братчиков, И.Н. Должикова, С.В. Мягченко, В.А. Филимонов, 2012