

**РЕГРЕСІЙНИЙ АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ ТРАНСПОРТУ ІОНІВ КАЛІЮ З ПОКАЗНИКАМИ ФУНКЦІЇ
НИРОК ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ**

Буковинський державний медичний університет

РЕГРЕСІЙНИЙ АНАЛІЗ ВЗАЄМОЗВ'ЯЗКІВ ТРАНСПОРТУ ІОНІВ КАЛІЮ З ПОКАЗНИКАМИ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА УМОВ ГОСТРОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ - В дослідках на 32 статевозрілих білих нелінійних щурах-самцях встановлено, що гостра гемічна гіпоксія характеризується дисфункцією проксимального і дистального відділів нефрону з розвитком калійурезу та натрійурезу. Виявлені при гострій гемічній гіпоксії обернені кореляційні залежності концентрації іонів калію в сечі з діурезом, дистальною реабсорбцією іонів натрію і співвідношення екскреції іонів калію до екскреції креатиніну з проксимальною реабсорбцією іонів натрію та пряма кореляційна залежність екскреції іонів калію з екскрецією іонів

натрію пояснюються гіпоксичною дисфункцією проксимальних і дистальних каналців зі збільшенням впливу альдостерону на рівні головних клітин кіркового відділу збірних каналців щодо стимуляції секреції іонів калію.

РЕГРЕССИОННЫЙ АНАЛИЗ ВЗАИМОСВЯЗЕЙ ТРАНСПОРТА ИОНОВ КАЛИЯ С ПОКАЗАТЕЛЯМИ ФУНКЦИИ ПОЧЕК ПРИ ОСТРОЙ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ - В опытах на 32 половозрелых белых нелинейных крысах-самцах показано, что острая гемическая гипоксия характеризуется дисфункцией проксимального и дистального отделов нефрона с развитием калийуреза и натрийуреза. Выявленные при острой гемической гипок-

сии обратные корреляционные зависимости концентрации ионов калия в моче с диурезом, дистальной реабсорбцией ионов натрия и соотношения экскреции ионов калия к экскреции креатинина с проксимальной реабсорбцией ионов натрия и прямая корреляционная связь экскреции ионов калия с экскрецией ионов натрия объясняется гипоксической дисфункцией проксимальных и дистальных канальцев с увеличением влияния альдостерона на уровне главных клеток коркового отдела собирательных канальцев по стимуляции секреции ионов калия.

REGRESSION ANALYSIS OF CORRELATIONS OF POTASSIUM ION TRANSPORT WITH RENAL FUNCTION PARAMETERS UNDER CONDITIONS OF ACUTE HEMIC HYPOXIA – It has been established in experiment on 32 nonlinear sexually mature albino male rats that acute hemic hypoxia is characterized by dysfunction of the proximal and distal parts of nephron upon the development of kaliuresis and natriuresis. The reverse correlation dependence of urinary potassium ions concentration on diuresis, distal reabsorption of sodium ions and a ratio of the potassium ions excretion to creatinine excretion with proximal reabsorption of sodium ions a direct correlation dependence of potassium ions excretion with sodium ions excretion under acute hemic hypoxia is explained by hypoxic dysfunction of the proximal and distal tubules as a result of an enhanced effect of aldosterone at the level of the principal cells of the cortical portion of the collecting tubules as to the stimulation of the potassium ions secretion.

Ключові слова: гемічна гіпоксія, нирки, іони калію, регресійний аналіз.

Ключевые слова: гемическая гипоксия, почки, ионы калия, регрессионный анализ.

Key words: hemic hypoxia, kidneys, potassium ions, regression analysis.

ВСТУП Відомо, що близько 50% профільтрованих іонів калію реабсорбуються в звивистому відділі проксимального канальця, секреція іонів калію має місце в прямому сегменті проксимального канальця та тонкому низхідному відділі петлі нефрону. Активно і пасивно іони калію реабсорбуються в мозковому та кірковому відділах товстого висхідного коліна петлі нефрону. Головні клітини кіркового відділу збірного канальця секретують іони калію за участю альдостерону, який збільшує кількість базолатеральних Na^+ - K^+ -насосів та зумовлює зростання кількості калієвих каналів в апікальній мембрані [8]. За умов розвитку гемічної гіпоксії, внаслідок утворення метгемоглобіну, збереження ниркового кровотоку та високого фільтраційного завантаження іонами натрію нефрону супроводжуються істотним енергодефіцитом ниркових канальців [1, 7, 9]. При цьому буде ушкоджуватись проксимальний відділ нефрону і зазнавати ще більшої дисфункції дистальний каналець, оскільки процеси реабсорбції іонів натрію в цьому відділі нефрону більш енергозалежні ніж у проксимальному канальці [4, 6, 10]. Такі особливості транспорту іонів калію в нормі та характер змін функції нирок за умов гострої гемічної гіпоксії закономірно ставлять питання про можливість існування взаємозв'язків між транспортом іонів калію з іншими показниками функції нирок, включаючи головний енергозалежний процес ниркових канальців - реабсорбцію іонів натрію [5]. Водночас, ця проблема залишається недостатньо вивченою.

Мета - з'ясувати характер взаємозв'язків між транспортом іонів калію та іншими показниками функції нирок за умов гострої гемічної гіпоксії.

МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ Досліди проведено на 32 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16-0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Гемічну гіпоксію моделювали шляхом введення 1% розчину нітриту натрію підшкірно в дозі 75 мг/кг одноразово [2, 7].

Функції нирок вивчали, вводячи щурам водопровідну воду в шлунок у кількості 5% від маси тіла за допомогою металевого зонда, з подальшим збором сечі впродовж двох годин. Негайно після збору сечі проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під ефірним наркозом. Кров збирали в пробірки з гепарином. У плазмі крові і сечі визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою, іонів натрію та калію - методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. Розраховували клубочкову фільтрацію за кліренсом ендogenous креатиніну, екскрецію іонів натрію і ка-

лію, проксимальну, дистальну реабсорбцію іонів натрію, індекси співвідношення концентрацій іонів натрію до концентрації іонів калію в сечі та співвідношення екскреції іонів калію до екскреції креатиніну за формулами наведеними в роботі [3]. Статистичну обробку даних, включаючи кореляційний та регресійний аналіз проводили за допомогою комп'ютерних програм "Statgrafics" та "Excel 7.0".

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ Функція нирок за умов гострої гемічної гіпоксії характеризувалася зниженням діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, розвитком ретенційної азотемії. Оцінка показників транспорту іонів натрію за умов гострої гемічної гіпоксії показала гальмування проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію. Виявлено зростання концентрації та екскреції іонів калію в сечі, включаючи стандартизований показник за екскрецією креатиніну, підвищувався індекс співвідношення концентрацій іонів натрію до концентрації іонів калію в сечі (табл. 1). За умов гострої гемічної гіпоксії концентрація іонів калію в сечі виявляла обернену кореляційну залежність з діурезом і дистальною реабсорбцією іонів натрію, екскреція іонів калію була зв'язана прямим кореляційним зв'язком з екскрецією іонів натрію, індекс співвідношення екскреції іонів калію до екскреції креатиніну був зв'язаний оберненою кореляційною залежністю з проксимальною реабсорбцією іонів натрію (рис. 1).

Зниження проксимального транспорту іонів натрію при гострій гемічній гіпоксії викликало активацію внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку з розвитком вторинної ішемії кіркової речовини нирок під впливом вазоконстрикторного олігопептиду ангіотензину II [4]. Цим пояснюється зниження клубочкової фільтрації, діурезу, розвиток ретенційної азотемії. Зростання екскреції іонів натрію зумовлено зниженням як проксимальної реабсорбції цього катіону так і його дистального транспорту.

Реабсорбція в проксимальному відділі нефрону є менш енергозалежною порівняно з дистальним канальцем, оскільки в останньому виявлена більш висока активність ферментів циклу Кребса, зокрема сукцинатдегідрогенази та вміст мітохондрій [6]. Крім того, в клітинах товстої висхідної частини петлі нефрону виявлена максимальна активність Na^+ - K^+ -АТФ-ази, відносна щільність розподілу якої у дистальних кіркових канальцях і мозковому сегменті висхідного коліна петлі нефрону майже в чотири рази вища ніж у проксимальному відділі нефрону [5]. Внаслідок цього мала місце істотна втрата іонів натрію за рахунок домінуючої дисфункції дистального відділу нефрону. Зростання концентрації та екскреції іонів калію в сечі стандартизованої за екскрецією креатиніну зумовлено підвищенням продукції альдостерону внаслідок активації механізму тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, який ймовірно стимулював секрецію іонів калію на рівні головних клітин кіркового відділу збірних канальців, збільшуючи кількість калієвих каналів в апікальній мембрані [8]. Негативний кореляційний зв'язок між діурезом та екскрецією іонів калію пояснюється тим, що чим більша активація ренін-ангіотензин-альдостеронової системи в результаті гіпоксичного ушкодження проксимального канальця, що зумовлює зниження клубочкової фільтрації і діурезу, тим більший вплив альдостерону на рівні головних клітин кіркового відділу збірних канальців щодо стимуляції секреції іонів калію за рахунок збільшення кількості калієвих каналів в апікальній мембрані. Обернено пропорційний кореляційний зв'язок між дистальною реабсорбцією іонів натрію і концентрацією калію в сечі зумовлений тим, що зростання продукції альдостерону внаслідок гіпоксичної дисфункції проксимальних і дистальних канальців викликає стимуляцію секреції іонів калію за рахунок збільшення кількості калієвих каналів в апікальній мембрані головних клітин кіркового відділу збірних канальців. Гіпоксична дисфункція проксима-

Таблиця 1. Показники функції нирок при гострій гемічній гіпоксії ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники	Контроль (n=8)	Гемічна гіпоксія (n=8)
Діурез, мл/2 год/100 г	3,97±0,137	1,40±0,377 p<0,001
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	0,718±0,1043	4,81±0,886 p<0,001
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год/100 г	2,85±0,428	4,96±0,947
Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	61,0±2,52	116,3±5,80 p<0,001
Клубочкова фільтрація, мкл/хв/100 г	389,9±20,91	158,08±37,42 p<0,001
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,337±0,0470	4,75±0,548 p<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год/100 г	1,31±0,168	6,27±1,507 p<0,01
Співвідношення концентрації іонів натрію до концентрації іонів калію в сечі, од.	0,529±0,0843	1,275±0,2757 p<0,05
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год/100 г	6,09±0,366	2,42±0,604 p<0,001
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/2 год/100 г	563,9±21,54	187,2±52,03 p<0,001
Екскреція іонів калію/екскреції креатиніну, од.	1,03±0,141	3,02±0,664 p<0,02

p - вірогідність різниці порівняно з контролем; n-число спостережень.

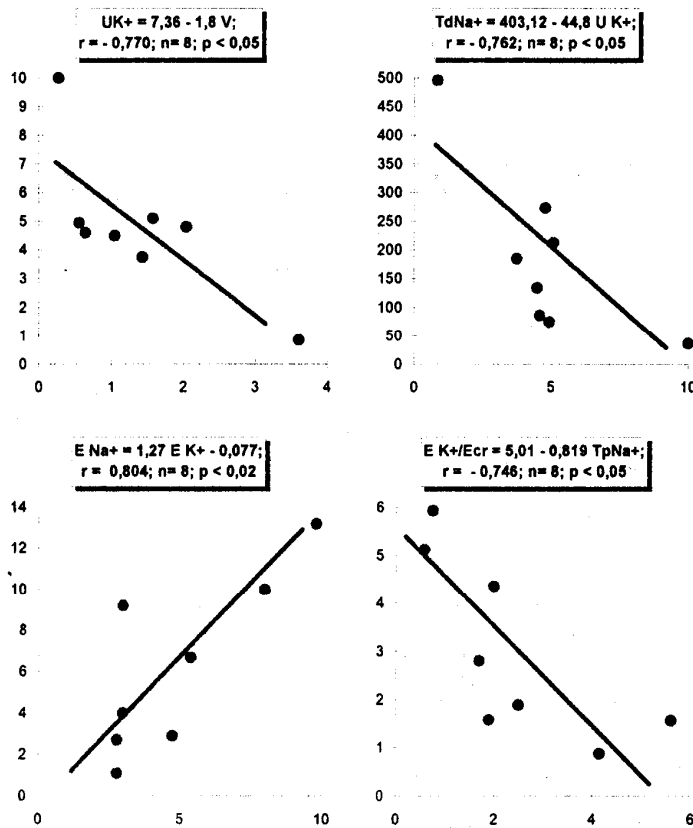


Рис. 1. Регресійний аналіз взаємозв'язків транспорту іонів калію з показниками функції нирок при гострій гемічній гіпоксії. V - діурез (мл/2 год/100 г); UK⁺ - концентрація іонів калію в сечі (ммоль/л); E K⁺ - екскреція іонів калію (мкмоль/2 год/100 г); E K⁺/Ecr - співвідношення екскреції іонів калію/екскреції креатиніну (од.); E Na⁺ - екскреція іонів натрію (мкмоль/2 год/100 г); T^oNa⁺ - дистальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2 год/100 г); T^oNa⁺ - проксимальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2 год/100 г); r - коефіцієнт кореляції, p - вірогідність кореляційного зв'язку, n - число спостережень.

льних і дистальних канальців з порушенням головного енергозалежного процесу ниркових канальців - реабсорбції іонів натрію на фоні гіперальдостеронізму зумовлює позитивний кореляційний зв'язок між екскрецією іонів калію та натрію. Негативна кореляційна залежність між проксимальною реабсорбцією іонів натрію та індексом співвідношення екскреції іонів калію до екскреції креатиніну зумовлена тим, що зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію призводить до активації ренін-ангіотензин-альдостеронової системи за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку із збільшенням впливу альдостерону на рівні головних клітин кіркового відділу збірних канальців щодо стимулюючої секреції іонів калію за рахунок збільшення кількості калієвих каналів в апікальній мембрані.

ВИСНОВКИ 1. Гостра гемічна гіпоксія характеризується дисфункцією проксимального і дистального відділів нефрону з розвитком калійурезу та натрійурезу. 2. Виявлені при гострій гемічній гіпоксії обернені кореляційні залежності концентрації іонів калію в сечі з діурезом, дистальною реабсорбцією іонів натрію і співвідношення екскреції іонів калію до екскреції креатиніну з проксимальною реабсорбцією іонів натрію та пряма кореляційна залежність екскреції іонів калію з екскрецією іонів натрію пояснюються гіпоксичною дисфункцією проксимальних і дистальних канальців зі збільшенням впливу альдостерону на рівні головних клітин кіркового відділу збірних канальців щодо стимулюючої секреції іонів калію.

Обґрунтованою є перспектива подальших досліджень щодо з'ясування нових кореляційних зв'язків транспорту

іонів калію з показниками гормонально-месенджерних систем гомеостазу іонів натрію при гострій гемічній гіпоксії та за умов розвитку гепаторенального синдрому.

Література

1. Агаджанян Н.А., Чижов А.Я. Классификация гипоксических, гипоксиперкапнических состояний // Физиол. ж. - 2003. - Т. 49, № 3. - С. 11-16.
2. Гоженко А.И., Федорук А.С., Котожинская С.Г. Изменение функции почек при острой интоксикации нитритом натрия в эксперименте // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 2003. - № 1. - С. 28-30.
3. Магальяс В.М., Михеев А.О., Роговий Ю.Е. та ін. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. Навчально-методичний посібник. - Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001. - 42 с.
4. Пішак В.П., Білоокій В.В., Роговий Ю.Е. Універсальність ушкодження проксимального канальця при захворюваннях нирок // Клінічна та експериментальна патологія. - 2005. - Т. 4, № 1. - С. 72-76.
5. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Е. Тубуло-інтерстиціальний синдром. - Чернівці: Медакадемія, 2002. - 221 с.
6. Роговий Ю.Е., Гоженко А.И., Магальяс В.Н. Способ определения повреждения отделов нефрона // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2003. - Т. 1, № 2. - С. 73-74.
7. Федорук А.С., Гоженко А.И., Роговий Ю.Е. Защитное воздействие атокоферола на функцию почек и перекисное окисление липидов при острой гемической гипоксии // Патол. физиол. и эксперим. терапия. - 1998. - № 4. - С.35-38.
8. Шейман Д.А. Патофизиология почки. - М.: Восточная книжная компания, 1997. - 224 с.
9. Xiao Y., Desrosiers R. R., Beliveau R. Effect of ischemia-reperfusion on the renal brush-border membrane sodium-dependent phosphate cotransporter NaPi-2 // Can. J. Physiol. Pharmacol. - 2001. - Vol. 79, № 3. - P. 206-212.
10. Meldrum K.K., Meldrum D.R., Meng X. et al. TNF- α -dependent bilateral renal injury is induced by unilateral renal ischemia-reperfusion // Amer. J. Physiol. - 2002. - Vol. 282, № 2. - P. 540-546.