

### РОЛЬ ПРОСТАГЛАНДИНУ E<sub>2</sub> У ВИДІЛЕННІ ОСМОТИЧНО КОНЦЕНТРОВАНОЇ СЕЧІ ЗА УМОВ НАВАНТАЖЕННЯ 3 % РОЗЧИНОМ ХЛОРИДУ НАТРІЮ ПРИ СУЛЕМОВІЙ НЕФРОПАТІЇ

РОЛЬ ПРОСТАГЛАНДИНУ E<sub>2</sub> У ВИДІЛЕННІ ОСМОТИЧНО КОНЦЕНТРОВАНОЇ СЕЧІ ЗА УМОВ НАВАНТАЖЕННЯ 3 % РОЗЧИНОМ ХЛОРИДУ НАТРІЮ ПРИ СУЛЕМОВІЙ НЕФРОПАТІЇ – У досліджах на 40 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях із сулемовою нефропатією за допомогою багатофакторного регресійного аналізу виявлено достовірні взаємозв'язки ( $p < 0,05$ ) між вмістом простагландину E<sub>2</sub> у мозковій речовині, сосочку нирок і концентрацією осмотично активних речовин у сечі з наявністю дисгармонічних діаграм як при навантаженні розчином хлориду натрію, так і за умов водного діурезу, що зумовлене якісно зміненою мобілізацією компенсаційних можливостей простагландину E<sub>2</sub> у вказаних ділянках нирок на виділення іонів натрію за умов пошкодження проксимального відділу нефрону.

РОЛЬ ПРОСТАГЛАНДИНА E<sub>2</sub> В ВЫДЕЛЕНИИ ОСМОТИЧЕСКИ КОНЦЕНТРИРОВАННОЙ МОЧИ В УСЛОВИЯХ НАГРУЗКИ 3 % РАСТВОРОМ ХЛОРИДА НАТРИЯ ПРИ СУЛЕМОВОЙ НЕФРОПАТИИ – В опытах на 40 белых нелинейных половозрелых крысах-самцах с сулемовой нефропатией с помощью многофакторного регрессионного анализа выявлены достоверные взаимосвязи ( $p < 0,05$ ) между содержанием простагландин E<sub>2</sub> в мозговом веществе, сосочке почек и концентрацией осмотически активных веществ в моче с наличием дисгармонических диаграмм как при нагрузке раствором хлорида натрия, так и при водном диурезе, что обусловлено качественно измененной мобилизацией компенсаторных возможностей простагландин E<sub>2</sub> в указанных участках почек относительно выделения ионов натрия в условиях повреждения проксимального отдела нефрона.

THE ROLE OF PROSTAGLANDIN E<sub>2</sub> IN EXCRETING OSMOTICALLY CONCENTRATED URINE UNDER LOADING BY 3 % SOLUTION OF SODIUM CHLORIDE IN CASE OF MERCURIC CHLORIDE NEPHROPATHY – Experimentally in 40 white non-pedigree mature male rats with mercuric chloride nephropathy by multi-factor regressive analysis the reliable relationships ( $p < 0.05$ ) between the content of prostaglandin E<sub>2</sub> in medullary substance, renal papilla and the concentration of osmotically active substances in urina with the presence of disharmonious diagrams as under loading by sodium chloride solution as under water diuresis were detected which resulted from the qualitatively changed mobilization of the compensatory abilities of prostaglandin E<sub>2</sub> in mentioned parts of kidney with respect to the release of sodium ions in response to lesion of the proximal part of nephron.

**Ключові слова:** нирки, сулемова нефропатія, водний діурез, навантаження 3 % розчином хлориду натрію, простагландин E<sub>2</sub>.

**Ключевые слова:** почки, сулемовая нефропатия, водный диурез, нагрузка 3 % раствором хлорида натрия, простагландин E<sub>2</sub>.

**Key words:** kidneys, mercuric chloride nephropathy, water diuresis, loading by sodium chloride solution, prostaglandin E<sub>2</sub>.

**ВСТУП** Відомо, що достовірні взаємозв'язки між вмістом простагландину E<sub>2</sub> у мозковій речовині, сосочку нирок і концентрацією осмотично активних речовин у сечі за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію у інтактних щурів характеризуються наявністю широкої основи діаграми, що зумовлене максимальною мобілізацією адаптивних можливостей

простагландину E<sub>2</sub> у вказаних ділянках нирок на виділення іонів натрію, як осмотично активної речовини при навантаженні іонами натрію по відношенню до режиму водного діурезу, за якого має місце вузька основа вказаної діаграми, що показано за допомогою багатофакторного регресійного аналізу [11]. Водночас, роль простагландину E<sub>2</sub> на рівні кіркової, мозкової речовини та сосочка нирок у забезпеченні виділення осмотично концентрованої сечі за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію при пошкодженні нирок сулемою із застосуванням методу багатофакторного регресійного аналізу практично не проводилося.

Метою дослідження стало з'ясування ролі простагландину E<sub>2</sub> на рівні кіркової, мозкової речовини та сосочка нирок у забезпеченні виділення осмотично концентрованої сечі за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію по відношенню до водного індукованого діурезу із використанням методу багатофакторного регресійного аналізу при сулемовій нефропатії.

**МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ** Експерименти проведено на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16-0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Функціональний стан нирок вивчали за умов водного індукованого діурезу та навантаження 3 % розчином хлориду натрію через 24 год після розвитку сулемової нефропатії (підшкірно введення сулеми в дозі 5 мг/кг), для чого досліджували розчини при температурі 37 °C у кількості 5 % від маси тіла за допомогою металевого зонда вводили щурам в шлунок, з подальшим збиранням сечі впродовж 2 год. Величину діурезу (V) оцінювали в мл/2 год M100 г маси тіла. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під ефірним наркозом. Кров збирали в пробірки з гепарином. Клубочкову фільтрацію (C<sub>cr</sub>) оцінювали за кліренсом ендогенного креатиніну, яку розраховували за формулою:

$$C_{cr} = U_{cr} \cdot V / P_{cr}$$

де U<sub>cr</sub> і P<sub>cr</sub> – концентрації креатиніну в сечі і плазмі крові відповідно.

Фільтраційну фракцію іонів натрію (FFNa<sup>+</sup>) оцінювали за формулою:

$$FFNa^{+} = C_{cr} \cdot PNa^{+}$$

Екскрецію іонів натрію та калію (EFNa<sup>+</sup>, EFK<sup>+</sup>) оцінювали за формулами:

$$EFNa^{+} = V \cdot UNa^{+}$$

$$EFK^{+} = V \cdot UK^{+}$$

Відносну реабсорбцію води (RH<sub>2</sub>O %) розраховували за формулою:

$$RH_{2O} \% = (C_{cr} - V) / C_{cr} \cdot 100 \%$$

Розраховували кліренс іонів натрію (CNa<sup>+</sup>) за формулою:

$$CNa^{+} = V \cdot UNa^{+} / PNa^{+}$$

Відносну реабсорбцію іонів натрію (RFNa<sup>+</sup>%) розраховували за формулою:

$$RFNa^+ \% = (1 - V \cdot UNa^+ / C_{\alpha} \cdot PNa^+) \cdot 100\%$$

де  $PNa^+$  – концентрація іонів натрію в плазмі крові,  $UNa^+$  – концентрація іонів натрію в сечі (оцінювали методом фотометрії полум'я) [7, 9].

Концентрацію осмотично активних речовин у сечі та плазмі крові оцінювали кріоскопічним методом на осмометрі ОМКА 1Ц-01.

Для виявлення простагландину  $E_2$  нирки заморожували в рідкому азоті з наступною їх екстракцією на мікроколонках  $C_{18}$  (Амгер, Англія) з елюацією на етилацетаті. Після випарування елюату і відновлення осаду в фосфатному буфері (рН 7,4) радіоімунним методом визначали вміст в нирках простагландину  $E_2$  за допомогою набору фірми (Seragen 1пс., США). Визначення проводили на комплексі "Гамма-12".

Статистичну обробку даних, включаючи багатофакторні регресійні аналізи, проводили на комп'ютері за допомогою програми "Statgrafics", "Exel 7.0" та "Statistica".

**РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ** Навантаження 3 % розчином хлориду натрію по відношенню до водного індукованого діурезу в щурів з сулемовою нефропатією характеризувалося зростанням сечовиділення, концентрації в сечі та екскреції іонів натрію, осмотично активних речовин, кліренсу іонів натрію, концентрації іонів натрію, осмотично активних речовин у плазмі крові, клубочкової фільтрації, віднос-

ної реабсорбції води та фільтраційної фракції іонів натрію. За цих умов зазнавала зниження відносна реабсорбція іонів натрію, концентрація креатиніну в плазмі крові, концентрація іонів калію в сечі (табл. 1).

За сулемової нефропатії виявлено зростання вмісту простагландину  $E_2$  у кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок при навантаженні розчином 3 % хлориду натрію в статевозрілих щурів по відношенню до водного індукованого діурезу (табл. 2).

Проведення багатофакторного регресійного аналізу показало наявність достовірних взаємозв'язків ( $p < 0,05$ ) між вмістом простагландину  $E_2$  у мозковій речовині та сосочку нирок і концентрацією осмотично активних речовин у сечі як за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію, так і за умов водного діурезу (рис. 1, 2). Водночас, зовнішній вигляд вказаних діаграм носив дисгармонічний характер.

За сулемової нефропатії зростання концентрації іонів натрію та осмотично активних речовин у плазмі крові при навантаженні 3 % розчином хлориду натрію зумовлене збільшеним надходженням даного катіону в організм експериментальних тварин. Зростання діурезу та клубочкової фільтрації зумовлені розвитком осмотичного діурезу, зростанням впливу вазодилататорних натрійуретичних чинників: простагландину  $E_2$ ,  $\alpha$ -передсердного натрійуретичного гормону, вазоінтестинального пептиду [2, 3, 4].

**Таблиця 1. Показники функції нирок у статевозрілих щурів з сулемовою нефропатією за умов водного індукованого діурезу і навантаження розчином 3 % хлориду натрію в об'ємі 5 % від маси тіла зі збором сечі впродовж 2-х годин ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показники	Сулемова нефропатія + водний діурез (n= 10)	Сулемова нефропатія + навантаження розчином 3 % хлориду натрію (n= 10)
Діурез, мл/2 год · 100 г	1,07±0,110	4,34±0,181 p < 0,001
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	72,9±13,93	26,1±1,21 p < 0,01
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год · 100 г	72,1±12,51	114,8±9,11 p < 0,01
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	9,84±1,961	208,1±13,45 p < 0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год · 100 г	8,76±0,779	904,8±74,93 p < 0,001
Концентрація іонів натрію в плазмі крові, ммоль/л	138,0±0,50	142,2±0,58 p < 0,001
Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	163,6±5,45	53,3±2,39 p < 0,001
Клубочкова фільтрація, мкл/хв · 100 г	118,7±15,72	783,1±65,74 p < 0,001
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв · 100 г	16,4±2,15	111,5±9,61 p < 0,001
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,51±0,0507	92,76±0,818 p < 0,001
Відносна реабсорбція води, %	90,96±1,681	94,96±0,556 p < 0,05
Кліренс іонів натрію, мл/2 год × 100 г	0,064±0,0057	6,35±0,521 p < 0,001
Концентрація осмотично активних речовин у сечі, мосм/кг	308,6±22,92	1399,9±36,56 p < 0,001
Концентрація осмотично активних речовин у плазмі крові, мосм/кг	281,5±1,42	314,1±1,84 p < 0,001

Примітки: p – вірогідність різниць порівняно з водним діурезом; n – кількість спостережень.

Таблиця 2. Вміст простагландину E<sub>2</sub> (нг/г) у кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок в статевозрілих щурів за умов водного індукованого діурезу і навантаження розчином 3 % хлориду натрію в об'ємі 5 % від маси тіла зі збором сечі впродовж 2-х годин при сулемовій нефропатії (x±Sx)

Показники	Сулемова нефропатія + водний діурез (n=10)	Сулемова нефропатія + навантаження розчином 3 % хлориду натрію (n=10)
Кіркова речовина	415,6±12,02	2055,2±61,85
Мозкова речовина	630,2±11,46	2917,8±118,37
Сосочок	405,0±9,56	1537,3±33,12

p < 0,001  
P < 0,001  
p < 0,001

Примітки: p – вірогідність різниць порівняно з сулемовою нефропатією за умов водного діурезу; n – кількість спостережень.

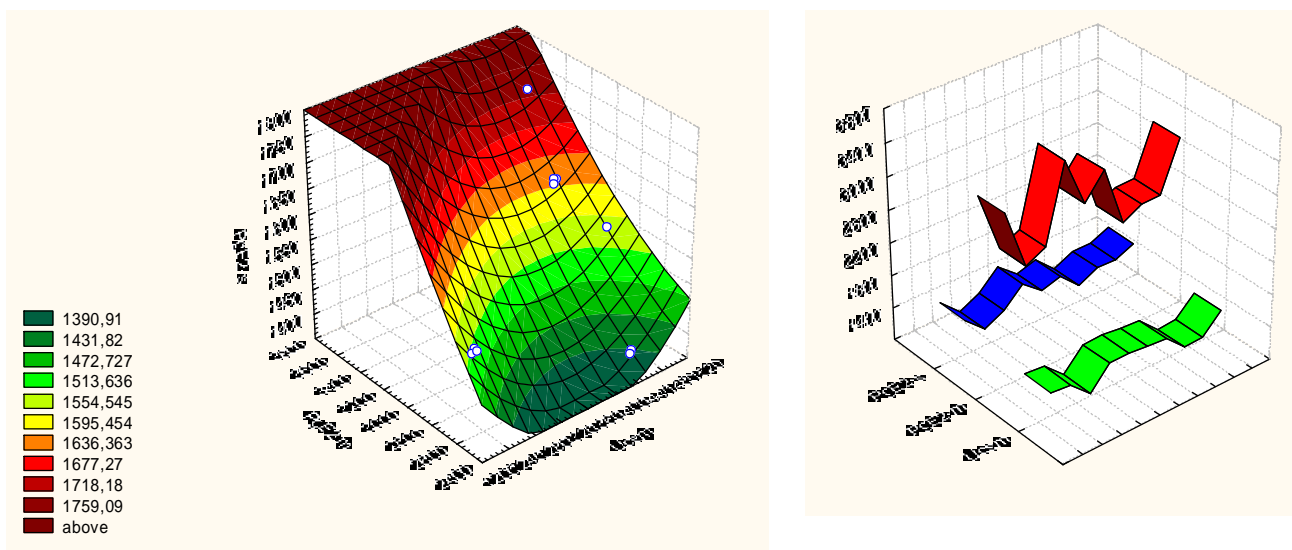


Рис.1. Діаграма багатофакторного регресійного аналізу достовірних взаємозв'язків (p < 0,05) між вмістом простагландину E<sub>2</sub> у мозковій речовині нирок (PgE2m – нг/г), концентрацією осмотично активних речовин у сечі (Uosm – мосм/кг), вмістом простагландину E<sub>2</sub> у сосочку нирок (PgE2s – нг/г) за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію у статевозрілих щурів-самців при сулемовій нефропатії.

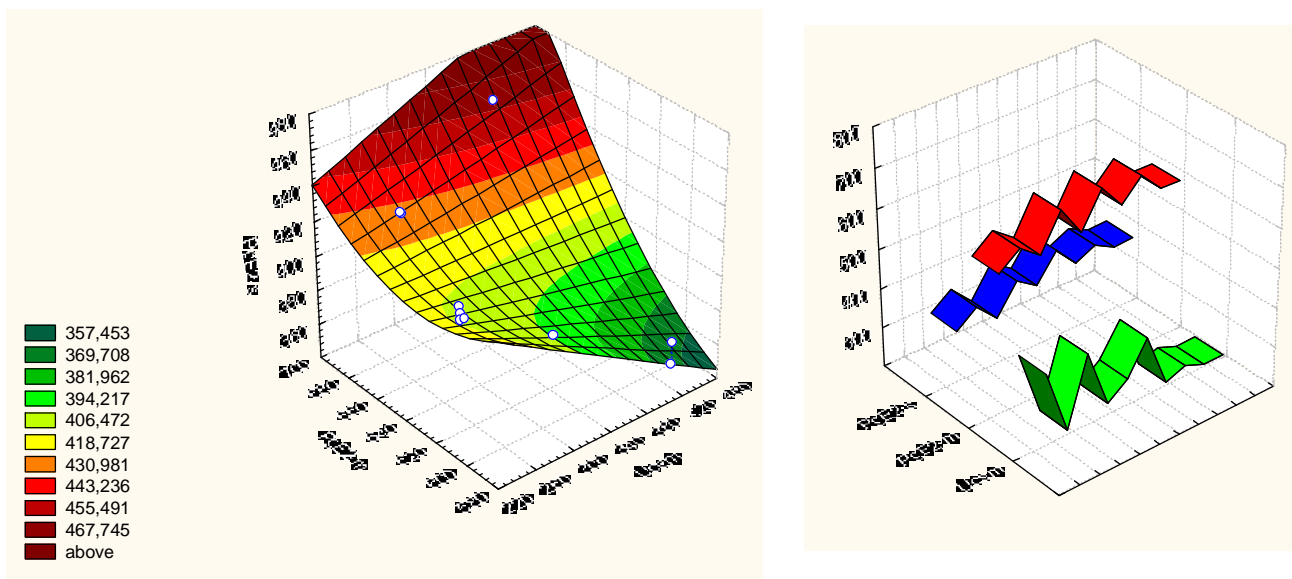


Рис.2. Діаграма багатофакторного регресійного аналізу достовірних взаємозв'язків (p < 0,05) між вмістом простагландину E<sub>2</sub> у мозковій речовині нирок (PgE2m – нг/г), концентрацією осмотично активних речовин у сечі (Uosm – мосм/кг), вмістом простагландину E<sub>2</sub> у сосочку нирок (PgE2s – нг/г) за умов водного діурезу в статевозрілих щурів-самців при сулемовій нефропатії.

Зростання екскреції іонів калію зумовлено тим, що збільшення постачання іонів натрію до macula densa призводило до активації юкстагломерулярного апарату з виділенням ангіотензину 2 [12, 13, 14, 15], який стимулював продукцію альдостерону в кірковій ділянці надниркових залоз. Останній зумовлював калійурез. Водночас реабсорбція іонів натрію гальмувалася, оскільки альдостерону протидіяли потужні натрійуретичні чинники: простагландин  $E_2$  [1, 6, 8],  $\alpha$ -передсердний натрійуретичний гормон, вазоінтестинальний пептид, оксид азоту (II) та безпосереднє пошкодження проксимальних каналців іонами ртуті. Максимальне концентрування сечі за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію при сулемовій нефропатії зумовлене виділенням антидіуретичного гормону у відповідь на гіперосмію плазми крові та натрійуретичним впливом простагландину  $E_2$  на рівні мозкової речовини та сосочка нирок [5, 8, 10].

**ВИСНОВОК** Виявлені за допомогою багатфакторного регресійного аналізу достовірні взаємозв'язки ( $p < 0,05$ ) між вмістом простагландину  $E_2$  у мозковій речовині, сосочку нирок і концентрацією осмотично активних речовин у сечі з наявністю дисгармонічних діаграм як при навантаженні іонами натрію, так і за умов водного діурезу зумовлене якісно зміненою мобілізацією компенсаційних можливостей простагландину  $E_2$  у вказаних ділянках нирок на виділення іонів натрію за умов пошкодження проксимального відділу нефрону.

**Перспективи подальших досліджень** Проведення багатфакторного регресійного аналізу взаємозв'язків між вмістом простагландину  $E_2$  у нирках і концентрацією осмотично активних речовин у сечі за умов навантаження 3 % розчином хлориду натрію по відношенню до режиму водного діурезу за сулемової нефропатії у статевонезрілих щурів.

#### СПИСОК ЛІТЕРАТУРА

- Булик Р.Є. Особливості хроноритмологічної організації функцій нирок за умови блокади синтезу ниркових простагландинів / Р.Є. Булик // Бук. мед. вісник. – 2002. – № 3-4. – С. 132-136.
- Гоженко А.И. Возрастные особенности осморегулирующей функции почек белых крыс / А.И. Гоженко, С.И. Долломатов, Л.В. Романив // Нефрология. – 2003. – Т.7, № 2. – С. 82-85.

- Боголепова А.Е. Исследование роли простагландина  $E_2$  в регуляции мочеобразования при салурезе, водном и осмотическом диурезах у крыс / А.Е. Боголепова // Российский физиологический журнал им.Сеченова. – 2004. – № 11. – С. 1411-1416.

- Гоженко А.И. Возрастные особенности осморегулирующей функции почек белых крыс / А.И. Гоженко, С.И. Долломатов, Л.В. Романив // Нефрология. – 2003. – Т.7, № 2. – С. 82-85.

- Запорожан В.Н. Ренальные механизмы поддержания осмотического гомеостаза при солевой нагрузке / В.Н. Запорожан, А.И. Гоженко, С.И. Долломатов // Авиокосм. и экол.мед. – 2004. – Т.38, № 5. – С. 58-59.

- Кузнецова А.А. Осморегулирующая функция почки и экскреция с мочой простагландина  $E_2$  при остром пиелонефрите у детей / А.А. Кузнецова // Педиатрия. – 2002. – № 2. – С. 13-17.

- Кухарчук О.Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис... д-ра мед.наук: 14.03.05/ Буковинська держ. мед. академ. – Одеса, 1996. – 36 с.

- Кухарчук О.Л. Простагландини нирок та нефрологічна патологія // Простагландини. – Чернівці: Медінститут, 1997. – С. 38-42.

- Магальяс В.М., Міхеев А.О., Роговий Ю.Є. та ін. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії. – Чернівці: БДМА, 2001. – 42 с.

- Петрова Л.Н. Действие простагландинов  $E_2$  и  $D_2$  на пресинаптические MNDA-рецепторы коры мозга крыс / Л.Н. Петрова, А.Б. Габрельян, И.В. Серков, С.О. Бачурин // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – № 9. – С. 271-273.

- Слободян К.В. Роль простагландину  $E_2$  у виділенні осмотично концентрованої сечі за умов навантаження 3 % розчином натрію хлориду інтактних статевозрілих щурів / К.В. Слободян // Бук. мед. вісник. – 2008. – Т. 12, № 3. – С. 77-80.

- Cogan M.G. Angiotensin II: a powerful controller of sodium transport in the early proximal tubule / M.G. Cogan // Hypertension. – 1990. – Vol.15, № 5. – P. 451-458.

- Glodny B. The vasodepressor function of the kidney: Prostaglandin  $E_2$  is not the principal vasodepressor lipid of the renal medulla / B. Glodny // Acta physiol. Scand. – 2006. – № 3. – P. 419-429.

- Jucknevicus I. Effect of aldosterone on renal transforming growth factor-beta / I. Jucknevicus, Y. Segal, S. Kren et. all // Am. J. Physiol. – 2004. – Vol. 286, № 6. – P. 1059-1062.

- Wong P.S.K. The action of angiotensin II on the intracellular sodium content of suspensions of rat proximal tubules / P.S. K. Wong, E.J. Johns // J. Physiol. – 1996. – Vol. 497, № 1. – P. 219-227.

Отримано 22.03.10