

УДК 616.61: 612.46

Пішах В.П., Роговий Ю.Є., Войчук Т.М., Степанчук В.В.

**Патофізіологічний аналіз кореляційних зв'язків між показниками функції нирок в олігуричну стадію сулемової нефропатії**

Кафедра патологічної фізіології (зав. каф. - проф. В.Ф.Мислицький)

Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** У досліджах на 37 білих нелінійних статево-зрілих щурах самцях в олігуричну стадію сулемової нефропатії на відміну від інтактних тварин встановлені вірогідні позитивні кореляційні зв'язки діурезу з абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію. Виявлена за цієї патології негативна вірогідна кореляційна залежність відносної реабсорбції води з діурезом пояснюється здатністю  $HgCl_2$  викликати гальмування утворення аквапорину -1 в проксимальному відділі нефрону і нисхідному коліні петлі Генле.

**Ключові слова:** нирки, сулема, діурез, відносна реабсорбція води, кореляційний аналіз.

**Постановка проблеми і аналіз останніх досліджень.** Відомо, що сулема здатна ушкоджувати проксимальний відділ нефрону шляхом блокади SH-груп таких ферментів як сукцинатдегідрогеназа,  $Na^+-K^+$ - АТФ-аза, що за умов гіпонатрієвого раціону харчування призводить до загрози втрати іонів натрію з сечею внаслідок порушення його проксимальної реабсорбції [1,4]. Збільшення постачання іонів натрію до *macula densa* дистального каналця викликає активацію внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи і за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку спричиняє спазм приносячої артеріоли, зниження клубочкової фільтрації і розвиток олігуричної стадії гострої ниркової недостатності [1]. Водночас реабсорбція води в проксимальному відділі нефрону і нисхідному коліні петлі Генле залежить від вмісту в них аквапорину 1, а реабсорбція води в сосочковому відділі збірних трубок залежить від вмісту аквапорину 2, виділення яких гальмується сулемою [2, 9]. Це закономірно ставить питання про можливість порушення кореляційних зв'язків при цьому патологічному процесі між такими показниками функції нирок як клубочкова фільтрація, діурез, абсолютна, проксимальна, дистальна реабсорбції іонів натрію та відносна реабсорбція води. Водночас під таким кутом зору дана проблема вивчена недостатньо.

**Мета роботи.** З'ясувати характер кореляційних зв'язків між клубочковою фільтрацією, діурезом, абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію та відносною реабсорбцією води в олігуричну стадію сулемової нефропатії.

**Матеріал і методи дослідження**

Досліди проведено на 37 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16-0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Сулемову нефропатію моделювали шляхом введення підшкірно 0,1% розчину  $HgCl_2$  в дозі 5 мг/кг маси тіла одноразово з проведенням дослідження функції нирок через 24 год, що відповідає олігуричній стадії гострої ниркової недостатності [1].

Функцію нирок вивчали за умов водного індуковано-го діурезу, для чого вводили щурам водопровідну воду в шлунок у кількості 5% від маси тіла за допомогою ме-

талевго зонда, з подальшим збором сечі впродовж 2-х год. 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 - методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. Розраховували клубочкову фільтрацію за кліренсом ендogenous креатиніну, абсолютну, проксимальну, дистальну реабсорбцію іонів натрію та відносну реабсорбцію води за формулами наведеними в роботі [6]. Стан клубочково-каналцевого та каналцево-каналцевого балансу оцінювали шляхом проведення кореляційного аналізу між процесами клубочкової фільтрації, абсолютної, проксимальної, дистальної реабсорбції іонів натрію та відносної реабсорбції води [7,8,10,11].

Статистичну обробку даних, включаючи кореляційний та регресійний аналіз проводили за допомогою комп'ютерних програм "Statgrafics" та "Excel 7.0".

**Результати дослідження**

Олігурична стадія сулемової нефропатії характеризувалася зниженням діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, відносної реабсорбції води, абсолютної, проксимальної, дистальної реабсорбції іонів натрію (табл.1).

Дослідження процесів клубочково-каналцевого та каналцево-каналцевого балансу в інтактних тварин показало наявність вірогідних позитивних кореляційних зв'язків між клубочковою фільтрацією та абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію (табл. 2). При цьому абсолютна реабсорбція іонів натрію прямопропорційно корелювала з проксимальною та дистальною реабсорбцією цього катіону і проксимальна реабсорбція іонів натрію була зв'язана позитивною кореляційною залежністю з дистальним транспортом. Клубочкова фільтрація позитивно корелюва-

**Таблиця 1. Показники функції нирок у щурів через 24 год після введення сулеми за умов гіпонатрієвого раціону харчування ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показники	Контроль (n = 8)	Введення сулеми (n = 10)
Діурез, мл/2 год/100 г	4,61±0,19	1,15±0,19 p < 0,001
Клубочкова фільтрація, мкл/хв/100 г	1198,22±67,40	124,25±15,44 p < 0,001
Відносна реабсорбція води, %	96,76±0,14	92,30±0,93 p < 0,001
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв/100 г	165,39±9,26	16,84±2,10 p < 0,001
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/2 год/100 г	630,20±24,82	127,27±22,15 p < 0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год/100 г	19,22±1,10	1,893±0,235 p < 0,001

Примітка: p - вірогідність різниць порівняно з контролем; n - число спостережень.

Таблиця 2. Стан клубочково-каналцевого та каналцево-каналцевого балансу нирок у інтактних щурів (n=9)

	V	C <sub>cr</sub>	RFNa <sup>+</sup>	T <sup>p</sup> Na <sup>+</sup>	T <sup>d</sup> Na <sup>+</sup>	RH <sub>2</sub> O %
V		0,901 p<0,001				
C <sub>cr</sub>			0,967 p<0,001	0,970 p<0,001	0,839 p<0,01	
RFNa <sup>+</sup>				0,999 p<0,001	0,911 p<0,001	
T <sup>p</sup> Na <sup>+</sup>					0,894 p<0,01	
T <sup>d</sup> Na <sup>+</sup>						
RH <sub>2</sub> O %						

Примітка: тут і в табл.3: V - діурез (мл/2 год/100 г); C<sub>cr</sub> - клубочкова фільтрація (мкл/хв/100г); RFNa<sup>+</sup> - абсолютна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/хв/100 г); T<sup>p</sup>Na<sup>+</sup> - проксимальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2 год/100 г); T<sup>d</sup>Na<sup>+</sup> - дистальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2 год/100 г); RH<sub>2</sub>O %- відносна реабсорбція води (%);

p- вірогідність кореляційного зв'язку; n- число спостережень

ла з діурезом.

За умов введення сулеми виявлялися ті самі кореляційні залежності, що і в інтактних тварин. Водночас, поряд з ними спостерігалися нові позитивні кореляційні зв'язки між діурезом та абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію та виявлена негативна кореляційна залежність між відносною реабсорбцією води та діурезом. Регресійний аналіз виявлених нових кореляційних залежностей наведено на рис. 1.

#### Обговорення

Тлумачення отриманих результатів пояснюється наступним. У інтактних тварин реалізація клубочково-каналцевого балансу полягала в тому, що зростання клубочкової фільтрації призводило до збільшення фільтраційного завантаження каналців нефрону і зростання відповідно проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію. Участь в клубочково-каналцевому балансі дистального відділу нефрону [8] можна тлумачити реалізацією цих зв'язків за рахунок суперфіціальних нефронів, в яких немає петлі Генле, і, відповідно, фільтраційне завантаження може впливати на дистальний каналець. Це підтверджувалося позитивними кореляційними зв'язками між клубочковою фільтрацією і проксимальною реабсорбцією іонів натрію та клубочковою фільтрацією і дистальною реабсорбцією іонів натрію, а також позитивною кореляційною залежністю між проксимальною і дистальною реабсорбцією іонів натрію. Ці дані узгоджуються з літературними джерелами [5,8,11].

Наявність вірогідних кореляційних зв'язків між клубочковою фільтрацією і абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію та між процесами транспорту іонів натрію в проксимальному та дистальному відділах нефрону свідчить про збереження механізмів клубочково-каналцевого та каналцево-каналцевого балансу в олігуричний період сулемової нефропатії. При цьому патологічному процесі внаслідок пошкодження проксимального відділу нефрону сулемою, мало місце зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію з виникненням загрози втрати цього елект-

Таблиця 3. Стан клубочково-каналцевого та каналцево-каналцевого балансу нирок за умов введення сулеми (n=10)

	V	C <sub>cr</sub>	RFNa <sup>+</sup>	T <sup>p</sup> Na <sup>+</sup>	T <sup>d</sup> Na <sup>+</sup>	RH <sub>2</sub> O %
V		0,708 p<0,05	0,680 p<0,05	0,635 p<0,05	0,972 p<0,001	-0,662 p<0,05
C <sub>cr</sub>			0,998 p<0,001	0,994 p<0,001	0,772 p<0,01	
RFNa <sup>+</sup>				0,998 p<0,001	0,751 p<0,02	
T <sup>p</sup> Na <sup>+</sup>					0,709 p<0,05	
T <sup>d</sup> Na <sup>+</sup>						
RH <sub>2</sub> O %						

роліту з сечею. Зростання постачання іонів натрію до *masula densa* дистального відділу нефрону призводило до активації внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку із розвитком спазму приносної артеріоли під впливом ангіотензину 2. Це спричиняло зниження клубочкової фільтрації і відповідно діурезу, чим і пояснюється позитивний кореляційний зв'язок між проксимальною реабсорбцією іонів натрію і діурезом. Позитивний кореляційний зв'язок між абсолютною реабсорбцією іонів натрію і діурезом пояснюється аналогічним чином, оскільки в проксимальному відділі нефрону реабсорбується до 80% профільтрованих іонів цього електроліту [3]. Прямопропорційна кореляційна залежність між дистальною реабсорбцією іонів натрію та діурезом зумовлена тим, що внаслідок ішемії кіркової ділянки нирок під впливом ангіотензину 2 і тромбоксану A<sub>2</sub> мала місце вторинно-ішемічна дисфункція дистального відділу нефрону. Негативна кореляційна залежність між відносною реабсорбцією води і діурезом зумовлена тим, що під впливом сулеми мало місце гальмування утворення аквапорину 1 в проксимальному відділі нефрону і нисхідному коліні петлі Генле [2, 9], що призводило до зниження реабсорбції води в цих відділах ниркових каналців і відповідно зумовлювало встановлення даного кореляційного зв'язку. Роль аквапорину 2 в сосочковому відділі збірних трубок не брали до уваги, оскільки дослідження проводилися за умов водного діурезу, при якому не виділявся антидіуретичний гормон і відповідно не було стимулу для формування водних каналів за участю аквапорину 2 [2,4]. Підтвердженням того факту, що під впливом сулеми мало місце порушення реабсорбції води за участю аквапорину 1, свідчить також такий факт, що при гальмуванні клубочкової фільтрації в олігуричну стадію сулемової нефропатії в 9,64 рази, діурез знижувався тільки в 4 рази.

#### Висновки

1. В олігуричну стадію сулемової нефропатії встановлені вірогідні позитивні кореляційні зв'язки діурезу з абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію пояснюються активацією механізму тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку та розвитком вторинно-ішемічної дисфункції дистального відділу нефрону.

2. Виявлена в олігуричну стадію сулемової не-

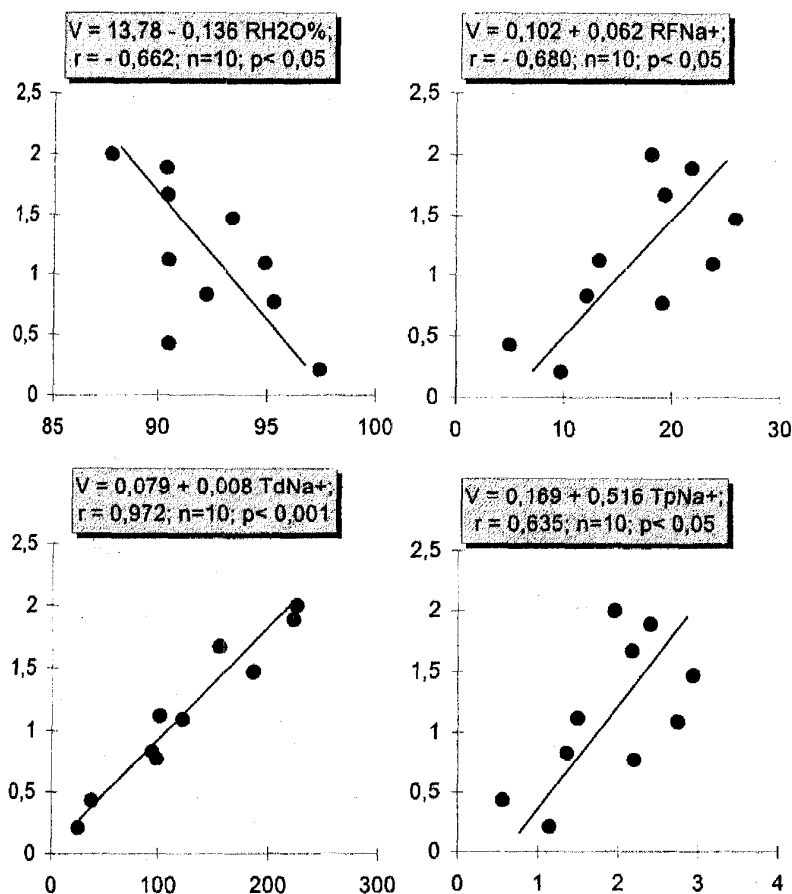


Рис. 1. Регресійний аналіз взаємозв'язків між діурезом, абсолютною, проксимальною, дистальною реабсорбціями іонів натрію та відносною реабсорбцією води за умов олігуричної стадії сулемової нефропатії. V - діурез (мл/2 год/100 г); RFNa<sup>+</sup> - абсолютна реабсорбція іонів натрію (ммоль/хв/100 г); TrNa<sup>+</sup> - проксимальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2 год/100 г); TdNa<sup>+</sup> - дистальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2 год/100 г); RH<sub>2</sub>O% - відносна реабсорбція води (%); r - коефіцієнт кореляції; р-достовірність кореляційного зв'язку; n - число спостережень

фропатії негативна вірогідна кореляційна залежність відносної реабсорбції води з діурезом ймовірно зумовлена здатністю HgCl<sub>2</sub> викликати гальмування утворення аквапорину 1 в проксимальному відділі нефрону і нисхідному коліні петлі Генле.

**Перспектива подальших досліджень.** Обґрунтованими є дослідження ролі аквапорину-1 в механізмах розладу клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу при інших експериментальних моделях, які супроводжуються пошкодженням канальцевого відділу нефрону.

**Література**

1. Гоженко А.И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... д-ра мед наук: 14.00.16/ Черновицкий мединститут.-Киев, 1987.- 38 с.

2. Иванова Л.Н. Аквапорины почек: структура, функция, регуляция// Нефрология.-2001.-Т.5, №3.- С. 61-65.  
 3. Наточин Ю.В. Основы физиологии почки.- Л.: Медицина, 1982.- 207 с.  
 4. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиційний синдром.-Чернівці: Медакадемія, 2002.- 221 с.  
 5. Роговий Ю.Є., Петрюк А.Є., Халатурник М.В. та ін. Вплив еналоприлу на стан клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу в поліуріччю стадію сулемової нефропатії за умов розвитку тубуло-інтерстиційного компоненту//Галицький лікарський вісник.-2000.-Т.7, №3.- С. 103-106.  
 6. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология.- СПб.: Лань, 1997.- 304 с.  
 7. Haberer D.A., von Baeyer H. Characteristic of glomerulotubular balance// Amer. J. Physiol.-1983.- V. 244, N 4.- P. 355-366.  
 8. Lumbers E.R., Hill K.J. The role of the distal tubule in glomerulotubular balance in the developing kidney// Proc. Austral. Physiol. and Pharmacol. Soc.-1987.- V. 18, N 1.- P. 16.  
 9. Mitsuoka K., Murata K., Walz T. et al. The structure of Aquaporin-1 at 4.5 Resolution Reveals Short a-Helices in the Center of the Monomer// J. of Structural Biology.-1999.- V. 128.- P. 34-43.  
 10. Puschett J.B., Goldstein S., Godshal S. et al. Effect of filtration rate and plasma sodium concentration on proximal sodium transport// Amer. J. Physiol.-1971.-V. 221, N 3.- P. 788-794.  
 11. Tucker B.J., Blantz R.C. Determinants of proximal tubular reabsorption as mechanisms of glomerulotubular balance// Amer. J. Physiol.-1978.-V. 235, N 2.- P. 142-150.

*Pishak V.P., Rohovyy Yu.Ye., Boychuk T.M., Stepanchuk V.V.*  
**Pathophysiology Analysis of Correlative Connections Among the Tests of the Renal Function in Oliguric Stage of Sublimate Nephropathy**

**Summary.** On experiments in 37 white non-line male rats in oliguric stage of sublimate nephropathy in contrast to the normal animals the positive correlation dependence of diuresis with absolute, proximal and distal reabsorption sodium ions has been established. The negative correlation dependence between relative reabsorption of water and diuresis during this pathological process has been determined, what is explained by HgCl<sub>2</sub> ability to decrease production of aquaporin 1 in proximal tubule and descending limb of Henle's loop.

**Key words:** kidneys, diuresis, sublimate, relative reabsorption of water, correlative analysis.

Надійшла 01.09.2003 року.