

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
ІМЕНІ І.Я. ГОРБАЧЕВСЬКОГО**

РОМАНІВ ЛЮДМИЛА ВІКТОРІВНА

УДК 616.61 - 06:616 - 099:546.4/.5] – 092(019)

ПАТОГЕНЕЗ ТОКСИЧНОЇ НЕФРОПАТІЇ У ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ

14.03.04 – патологічна фізіологія

АВТОРЕФЕРАТ

**дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук**

Тернопіль – 2006

Дисертацією є рукопис

Робота виконана в Одеському державному медичному університеті МОЗ України

Науковий керівник: доктор медичних наук, професор

Гоженко Анатолій Іванович,

Одеський державний медичний університет,

завідувач кафедри загальної та клінічної

патологічної фізіології

Офіційні опоненти:

доктор медичних наук, професор **Кришталь Микола Васильович**, Національний медичний університет ім.О.О.Богомольця МОЗ України, професор кафедри патологічної фізіології;

доктор медичних наук, професор **Роговий Юрій Євгенович**, Буковинський державний медичний університет МОЗ України, професор кафедри фізіології.

Провідна установа: Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П.Комісаренка АМН України (відділ ендокринології репродукції та адаптації), м.Київ.

Захист відбудеться 30 березня 2006 р. о 12 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 58.601.01 у Тернопільському державному медичному університеті імені І.Я.Горбачевського (46001, м.Тернопіль, майдан Волі, 1).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільського державного медичного університету імені І.Я.Горбачевського (м. Тернопіль, вул. Січових Стрільців, 8).

Автореферат розісланий 27 лютого 2006 р.

Вчений секретар спеціалізованої вченої ради

доктор медичних наук, професор

Боднар Я.Я.

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА ДИСЕРТАЦІЇ

Актуальність теми. Актуальність дослідження вікових особливостей функціонального стану нирок обумовлена, з одного боку, неухильним ростом в усьому світі кількості нефрологічних хворих (Zauderer B., 1996), а з іншого боку повідомленнями про те, що особливості перебігу захворювань нирок мають виражені закономірні ознаки, обумовлені віком пацієнта (Mangoni A.A., Jackson S.H., 2004). Разом з тим, для підвищення ефективності методів діагностики та лікування захворювань нирок потрібна більш чітка вікова градація значень фізіологічних (патофізіологічних) параметрів діяльності нирок (Atiyeh B.A. et al., 1996; Dieguez S. et al., 2004).

Здатність нирок людини забезпечувати сталість фізико-хімічних параметрів позаклітинної рідини організму з віком може істотно змінюватися (Lorenz J.M. et al., 1995). При цьому, починаючи з постнатального розвитку до статевого дозрівання організму, особливості гомеостатичної функції органу обумовлені фізіологічним становленням процесів клубочкової фільтрації (Watanabe H. et al., 1996), каналцевої реабсорбції речовин (Boulat O. et al., 2003) і фізіологічних механізмів внутрішньониркової ауторегуляції (Sequeira Lopez M.L., Gomez R.A., 2004). Показано, що фізіологічні показники виділення нирками таких біологічно важливих речовин, як глюкоза, амінокислоти і фосфати в дитячому віці істотно вищі, ніж у дорослих (Vaisbich M.H. et al., 1999). З іншого боку, зміни діяльності нирок у осіб літнього віку торкаються всіх параметрів функціонального стану органу, включаючи зниження чутливості паренхіми нирки до гуморальних факторів ауторегуляції органу (Thompson M. M. et al., 2000), як на каналцевому (Halloran B.P. et al., 1996), так і на судинно-клубочковому рівнях (Campo C. et al., 1996), зміни процесів каналцевого транспорту речовин (Mac Laughlin M. et al., 2001).

Морфологічні дослідження свідчать про те, що протягом життя у людини реєструється неухильне зниження популяції діючих нефронів, а це може бути однією з причин зменшення швидкості клубочкової фільтрації в літньому віці (Baylis C., Schmidt R. et al., 1996). Таким чином, дані літератури вказують, що абсолютні значення фізіологічних констант, які характеризують функціональний стан нирок практично здорових людей, можуть істотно варіювати протягом життя, що важливо враховувати при діагностиці захворювань і моніторингу ефективності використовуваних методів лікування. Крім того, вікові особливості стану функції нирок указують на необхідність більш глибокого аналізу патогенетичних механізмів ренальних дисфункцій токсичного генезу в залежності від віку (Sweet D. H. et al., 2001; Pless-Mulloli T. et al., 1998).

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є складовою планової науково-дослідної роботи Одеського державного медичного університету і є фрагментом планової наукової роботи «Молекулярно-генетичні та екологічнозалежні механізми розвитку пухлин репродуктивної системи: шляхи удосконалення діагностики, лікування і

профілактики» (№ державної реєстрації 0102U006588), у виконанні якої автором проведено дослідження, спрямовані на з'ясування патогенетичних ланок токсичної нефропатії.

Мета дослідження. З'ясувати вікові особливості функціонального стану нирок білих щурів при сулемовій нефропатії в умовах індукованого діурезу.

Задачі дослідження:

1. Встановити вікові особливості стану ниркового функціонального резерву інтактних щурів.
2. З'ясувати вікові особливості стану ниркового функціонального резерву у щурів в умовах сулемової нефропатії.
3. Встановити вікові особливості ролі циклу оксиду азоту у реалізації ниркового функціонального резерву у щурів у нормі та при інтоксикації HgCl_2 (сулемою).
4. З'ясувати вікові особливості каналцевого транспорту речовин (осмотично активних речовин, білка, фосфатів і кальцію) у нормі та при сулемовій інтоксикації.

Об'єкт дослідження: токсична нефропатія у щурів різного віку, індукована дихлоридом ртуті.

Предмет дослідження: водно-сольовий обмін у тварин різних вікових груп при ураженні нирки дихлоридом ртуті (сулемою).

Методи дослідження: патофізіологічні моделі сулемової нефропатії у щурів різного віку; біохімічні (спектрофотометричні) та гістологічні методи – для дослідження функціонального та морфологічного стану нирок; методи комп'ютерної математичної статистики - для аналізу отриманих результатів.

Наукова новизна отриманих результатів. Встановлено, що абсолютна та відносна величини ниркового функціонального резерву досягають максимальних значень у групі молодих статевозрілих тварин, тоді як у статевонезрілих щурів і тварин старшої вікової групи даний показник істотно нижчий.

Встановлено, що у інтактних щурів, незалежно від віку, навантаження 3% розчином хлориду натрію в об'ємі 5% від маси тіла приводить до збільшення системної продукції та ниркової екскреції ендогенних нітратів і нітритів у порівнянні з водним навантаженням. У той же час показано, що в умовах водного навантаження величина ниркової екскреції ендогенних нітратів у інтактних щурів залежить від віку і досягає максимальних значень у групі молодих статевозрілих тварин і є мінімальною у щурів старшої вікової групи.

Доведено, що у статевонезрілих щурів виведення надлишкових кількостей осмотично активних речовин нирками здійснюється в умовах більш низьких темпів каналцевої реабсорбції на фоні підвищення ниркових втрат пептидів і фосфатів.

Доведено, що ефективність осморегулюючої функції нирок залежить від віку, при цьому найбільш висока потужність і точність ренальних механізмів осморегуляції зареєстровані у групі

молодих статевозрілих тварин, а у щурів старшої вікової групи здатність нирок до виведення надлишку осмотично активних речовин і рідини – найбільш низька.

Показано, що нефротоксичний ефект дихлориду ртуті залежить від віку і носить найбільш виражений характер у групі молодих статевозрілих щурів, у той час, як у статевонезрілих тварин ознаки токсичного ураження нирок мінімальні.

Показано, що експериментальна ниркова недостатність, викликана солями ртуті, приводить до зниження системної продукції та ниркової екскреції ендogenous неорганічних окислів азоту на фоні зниження здатності нирки збільшувати швидкість клубочкової фільтрації під впливом гострого навантаження 3% розчином хлориду натрію.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані в роботі результати сприяють більш повному розумінню фізіологічних і патофізіологічних вікових особливостей гомеостатичних функцій нирок. У ході проведених досліджень встановлено, що значення абсолютних і відносних показників ниркового функціонального резерву залежать від віку: максимальні вони у молодих статевозрілих тварин і мінімальні - у щурів старшої вікової групи. Проведені дослідження показали, що цикл оксиду азоту є важливою ланкою у реалізації ниркового функціонального резерву. У той же час, темпи продукції ендogenous оксиду азоту в організмі, які реєструються по нирковій екскреції ендogenous нітритів і нітратів, мають виражені вікові особливості, що полягають у більш низьких рівнях виділення нирками нітритів і нітратів у статевонезрілих щурів і тварин старшої вікової групи. Дані досліджень указують на те, що цикл оксиду азоту виконує важливу роль у регуляції швидкості клубочкової фільтрації і каналцевого транспорту речовин у щурів різних вікових груп. Експериментально доведено, що найбільш високу чутливість до нефротоксичного впливу дихлориду ртуті мають нирки молодих статевозрілих щурів. В той же час однократне введення сулеми статевонезрілим щурам супроводжується помірними змінами функціонального стану нирок як на судинно-клубочковому, так і на каналцевому рівнях.

Результати проведених досліджень свідчать про діагностичну цінність визначень величини ниркового функціонального резерву. Разом з тим, даний показник менш інформативний для тварин старшого віку, що обумовлено віковими змінами функціональної активності ниркової паренхіми і гуморальних механізмів регуляції водно-сольового обміну. Крім того, на етапі онтогенезу, що передуює статевому дозріванню, робота каналцевих систем транспорту мінеральних і органічних речовин менш ефективна, ніж у дорослих статевозрілих тварин, що може привести до збільшення ниркових втрат фізіологічно важливих речовин. Отже, з метою забезпечення позитивного балансу, зокрема, фосфатів і кальцію, необхідно враховувати дану особливість гомеостатичних функцій нирок у статевонезрілих тварин.

Матеріали дисертаційної роботи впроваджено до лекційного курсу та практичних занять для студентів на кафедрах гістології, ембріології, цитології, загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського державного медичного університету; патологічної фізіології Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я. Горбачевського, патологічної фізіології з курсом гістології, цитології, ембріології Української медичної стоматологічної академії, патологічної фізіології Дніпропетровської державної медичної академії, патологічної фізіології Буковинської державної медичної академії, патологічної фізіології Харківського державного медичного університету. У тій частині актів впровадження, що стосується науково-практичної новизни, викладено фактичний матеріал дисертаційного дослідження.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто виконано інформаційний пошук, визначені мета, завдання та план дослідження. Самостійно проведені експерименти, статистична обробка отриманих результатів, написано й оформлено дисертацію. Разом з науковим керівником сформульовано висновки, теоретичні та практичні рекомендації.

У шести наукових працях, опублікованих у співавторстві, автору належить аналіз літератури, дані експериментальних досліджень, їх статистична обробка, обговорення та висновки і підготовка матеріалу до друку.

Апробація результатів дисертації. Внесені в дисертацію результати досліджень оприлюднені на науково-практичній конференції з міжнародною участю “Фізіологія регуляторних систем” (Чернівці, 2003), на науково-практичній конференції „III-і читання ім. В.В.Підвисоцького” (Одеса, 2004), на IV національному конгресі патофізіологів України з міжнародною участю „Фундаментальні аспекти сучасної медицини” (Чернівці, 2004), на V українській конференції молодих вчених, присвяченій пам’яті академіка В.В.Фролькіса (Київ, 2004), на науково-практичній конференції молодих вчених “Вчені майбутнього” (Одеса, 2004), на Міжнародній науково-практичній конференції “Науковий потенціал світу – 2004” (Дніпропетровськ, 2004).

Публікації результатів досліджень. Основні наукові положення дисертаційної роботи опубліковано у 10 наукових працях, з яких 3 - статті у фахових наукових виданнях, рекомендованих ВАК України, 7 – тези у матеріалах і збірниках конференцій та конгресів.

Структура дисертації. Дисертація викладена на 184 сторінках і складається із вступу, 4-х розділів, висновків, списку використаних літературних джерел (всього 224 найменування) і додатків. Робота проілюстрована 64 таблицями. Бібліографічний опис літературних джерел, додатки викладені на 28 сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали і методи дослідження. Експериментальні дослідження проведені на кафедрі загальної та клінічної патологічної фізіології Одеського державного медичного університету із дотриманням вимог положення “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” (Страсбург, 1985 р.). Комісією Одеського державного медичного університету з питань експертизи біоетики (протокол № 43а від 4 листопада 2005 р.) порушень у проведенні дослідів на тваринах не виявлено.

Відповідно до мети і задач дослідження в експеримент відбирали білих безпородних щурів-самців у віці від 5 тижнів до 18 місяців з масою тіла від 40 до 470 г. Усього в ході проведення досліджень було використано 174 тварини, що були розділені на такі вікові групи:

1. статевонезрілі щурі у віці 5-7 тижнів;
2. молоді статевозрілі щурі у віці 3-3,5 місяці;
3. щурі старшої вікової групи у віці 16-18 місяців.

Вікові особливості діяльності нирок із сулемовою нефропатією вивчали через 7 діб після введення водного розчину дихлориду ртуті (сулеми). Водний розчин сулеми вводили підшкірно, з розрахунку 0,4 мг на 100 г м.т. З моменту введення до проведення навантаження тварини споживали стандартний раціон харчування при вільному доступі до води. Функцію нирок щурів вивчали в умовах індукованого (водного і сольового) діурезу. Водне навантаження проводили з 8^{00} до 8^{30} щодня. Відстояну водопровідну воду вводили внутрішньошлунковим зондом з розрахунку 5% від маси тіла. Сечу збирали протягом наступних 2 годин. Осмотичне навантаження також проводили ранком при обмеженні споживання їжі за 12 годин до навантаження. У якості навантаження використовували 3% розчин хімічно чистого хлориду натрію (осмоляльність розчину складала 1050 мосмоль/кг H_2O). Розчин хлориду натрію вводили внутрішньошлунковим зондом з розрахунку 5% від маси тіла. Сечу збирали протягом наступних 2 годин. Виведення тварин з експерименту здійснювали під легкою ефірною анестезією шляхом декапітації. Зразки отриманої крові стабілізували гепарином. Цільну кров центрифугували і відбирали плазму для подальших досліджень. В сечі та плазмі крові визначали наступні показники:

- осмоляльність вимірювали криоскопічним методом на осмометрі 3D3 (США);
- креатинін визначали фотометричним методом у реакції з пікриновою кислотою (Рябов С.І. та ін., 1979) на спектрофотометрі СФ-46 (Росія);
- концентрацію нітритів визначали фотометрично з використанням реактиву Грісса (Ємченко Н.Л. та ін., 1994) на СФ-46;
- концентрацію нітратів визначали фотометрично з використанням реактиву Грісса після відновлення до нітритів у кадмієвому стовпчику (Ємченко Н.Л., 1994);

- концентрацію білка в сечі визначали фотометрично сульфосаліциловим методом (Михєєва А.І., Богодарова І.А., 1969);
- концентрацію неорганічних фосфатів у сечі визначали фотометричним методом на СФ-46 у присутності молібденового реактиву (Меньшиков В.В., 1987);
- концентрацію неорганічних фосфатів у плазмі крові визначали за аналогічною методикою, попередньо провівши депротєїнізацію в присутності 5% розчину трихлоруксусної кислоти;
- концентрацію загального кальцію крові і сечі визначали фотометричним методом у реакції з Арсеназо-III на СФ-46, з використанням стандартних наборів для *in vitro* діагностики фірми Simko Ltd. (Україна).

Показники функціонального стану нирок на 100 г маси тіла тварин обчислювали відповідно до методів, описаних Ю.В. Наточиним (1974) і О.Шюк (1981). Отримані дані обробляли математично програмами "Excel – 7" та "Biostat" (США).

Статистичний аналіз отриманих результатів проводили за загальноприйнятою методикою з використанням критерію Ст'юдента.

РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕНЬ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Вікові особливості водно-сольового обміну і функції нирок у інтактних щурів. За даними водного навантаження (табл. 1) встановлено, що найбільш високий об'єм діурезу має місце у групі статевонезрілих тварин. Показники осмоляльності сечі і екскреції осмотично активних речовин у групі щурів старшого віку нижчі, ніж у двох інших групах.

Таблиця 1

Вікові особливості функції нирок інтактних щурів.

Водне навантаження. (M±m)

Досліджуваний показник	Статевонезрілі щурі, n=13	Статевозрілі щурі, n=12	Щурі старшої вікової групи, n=13
Діурез, мл	2,28±0,21	1,45±0,11, p ₁ <0,01	1,46±0,12
Осмоляльність сечі, мосмоль/кгH ₂ O	157±11	154±12, p ₂ <0,01	96±8
Екскреція ОАР, мосмоль/год	0,35±0,03	0,22±0,02 p ₁ <0,01, p ₂ <0,01	0,14±0,02
Креатинін сечі, мкмоль/л	677±61	1512±119, p ₁ <0,01	1622±135
Екскреція креатиніну, мкмоль/год	1,54±0,13	2,19±0,17, p ₁ <0,01	2,36±0,19

Білок сечі, мг/л	17±2	28±3, $p_1 < 0,01$	31±3
Екскреція білка, мг/год	0,38±0,003	0,41±0,003	0,045±0,003
p_1 - показник вірогідності відмінностей між групою статевозрілих щурів і групою статевонезрілих щурів;			
p_2 – показник вірогідності відмінностей між групою статевозрілих щурів і групою щурів старшого віку.			

У групі статевонезрілих тварин вміст креатиніну в сечі і його екскреція нижчі, ніж у статевозрілих щурів. Концентрація білка в сечі статевозрілих щурів вища, ніж у статевонезрілих і не має суттєвих відмінностей з показником сечі щурів старшого віку. Відзначимо, що вміст нітритів у сечі трохи підвищується в міру старіння тварин – у групі статевозрілих щурів їх концентрація (1,87±0,15 мкмоль/л) вище, ніж у статевонезрілих (1,19±0,10 мкмоль/л) і дещо нижча, ніж у щурів старшої вікової групи (2,61±0,23). Найбільш високий показник концентрації нітратів відзначається у групі статевозрілих щурів (12,4±1,1 мкмоль/л), що істотно вище, ніж у статевонезрілих (6,9±0,6 мкмоль/л) і старих (7,3±0,6).

Результати досліджень вікових особливостей реакції нирок щурів на навантаження 3% розчином хлориду натрію представлені в таблиці 2. Найбільш високий стандартизований на 100 г м.т. об'єм діурезу реєструється у групі статевозрілих тварин – у 1,6 рази більше, ніж у статевонезрілих і у 2 рази більше, ніж у щурів старшого віку.

Таблиця 2

Вікові особливості функції нирок щурів.
Навантаження 3% розчином NaCl. (M±m)

Досліджуваний показник	Статевонезрілі щурі, n=11	Статевозрілі щурі, n=12	Щурі старшої вікової групи, n=12
Діурез, мл	1,74±0,16	2,81±0,21 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01$	1,38±0,11
Осмоляльність сечі, мосмоль/кгH ₂ O	816±42	687±54	735±61
Екскреція ОАР, мосмоль/год	1,42±0,13	1,93±0,14 $p_2 < 0,01$	1,01±0,08
Креатинін сечі, мкмоль/л	1160±119	1011±82, $p_2 < 0,01$	1887±155
Білок сечі, мг/л	30±3	20±2 $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01$	37±4

Екскреція білка, мг/год	0,052±0,004	0,056±0,004	0,051±0,004
P ₁ - показник вірогідності відмінностей між групою статевозрілих щурів і групою статевонезрілих щурів;			
P ₂ – показник вірогідності відмінностей між групою статевозрілих щурів і групою щурів старшого віку			

Найбільш високі значення екскреції осмотично активних речовин зареєстровані у групі молодих статевозрілих щурів. Також у даній групі виявлена найбільш низька концентрація креатиніну – у 1,8 рази нижча, ніж у тварин старшого віку. Однак показник екскреції креатиніну майже на 30% вищий, ніж у статевонезрілих щурів і не має значимих розходжень зі старими щурами. Концентрація білка у сечі молодих статевозрілих тварин перевищує значення двох інших груп, а по величині його екскреції значних міжгрупових відмінностей не знайдено. У групі щурів старшого віку концентрація нітритів у сечі ($6,81 \pm 0,56$ мкмоль/л) перевищує аналогічний показник у групах молодих статевозрілих тварин ($1,78 \pm 0,15$ мкмоль/л) і статевонезрілих щурів ($1,38 \pm 0,12$ мкмоль/л). Концентрація нітратів у сечі молодих статевозрілих щурів ($42,1 \pm 3,6$ мкмоль/л) вища, ніж у статевонезрілих ($23,4 \pm 2,2$ мкмоль/л) і тварин старшої вікової групи ($32,5 \pm 2,7$ мкмоль/л). Екскреція нітратів у молодих статевозрілих щурів ($0,118 \pm 0,009$ мкмоль/год) вірогідно перевищує значення аналогічних показників у статевонезрілих ($0,042 \pm 0,003$ мкмоль/год) і старих щурів ($0,044 \pm 0,003$ мкмоль/год).

Показники функціонального стану нирок в умовах водного навантаження тварин різних вікових груп, розраховані на основі кліренс-методів показують, що стандартизована за масою тіла величина кліренсу креатиніну у статевозрілих тварин (688 ± 45 мкл/хв) вища, ніж у щурів старшої вікової групи (539 ± 25 мкл/хв) і статевонезрілих щурів (417 ± 35). Не знайдено міжгрупових відмінностей у величинах екскреції осмотично активних речовин у розрахунку на 1 мл клубочкового фільтрату (КФ) між групами молодих статевозрілих ($0,53 \pm 0,04 \times 10^{-2}$ мосмоль/мл) і старих щурів ($(0,43 \pm 0,03) \times 10^{-2}$). Величина даного показника статевонезрілих тварин ($(1,44 \pm 0,12) \times 10^{-2}$) вища, ніж у статевозрілих. Розрахована на 1 мл клубочкового фільтрату екскреція білка у групі статевонезрілих щурів ($(1,52 \pm 0,12) \times 10^{-3}$ мг/мл) вища, ніж у статевозрілих ($(0,99 \pm 0,08) \times 10^{-3}$ мг/мл). Найбільш низькі значення екскреції нітритів виявлено у групі молодих статевозрілих щурів ($(4,8 \pm 0,4) \times 10^{-5}$ мкмоль/мл) проти $(8,1 \pm 0,6) \times 10^{-5}$ мкмоль/мл статевонезрілих щурів і $(9,2 \pm 0,7) \times 10^{-5}$ мкмоль/мл у старих. Екскреція нітратів у групі статевонезрілих щурів ($(6,0 \pm 0,5) \times 10^{-4}$ мкмоль/мл) перевищує значення даного показника у молодих статевозрілих тварин ($(4,3 \pm 0,3) \times 10^{-4}$) і щурів старшої вікової групи ($(3,1 \pm 0,2) \times 10^{-4}$ мкмоль/мл).

Відзначимо, що в умовах навантаження 3% розчином хлориду натрію кліренс креатиніну у молодих статевозрілих щурів (1047 ± 71 мкл/хв) вищий, ніж у статевонезрілих (564 ± 49 мкл/хв) і тварин старшої вікової групи (632 ± 51 мкл/хв). Найбільш низьке значення екскреції білка відзначається у групі статевозрілих щурів ($(0,88 \pm 0,07) \times 10^{-3}$ мг/мл) - нижче, ніж у статевонезрілих ($(1,54 \pm 0,11) \times 10^{-3}$ мг/мл) і тварин старшого віку ($(1,35 \pm 0,10) \times 10^{-3}$ мг/мл). Показник екскреції нітритів у групі старих щурів ($(23,8 \pm 1,9) \times 10^{-5}$ мкмоль/мл) вищий, ніж у статевозрілих ($(7,7 \pm 0,6) \times 10^{-5}$ мкмоль/мл) і статевонезрілих тварин ($(5,9 \pm 0,4) \times 10^{-5}$ мкмоль/мл). Значення екскреції нітратів у молодих статевозрілих щурів ($(18,7 \pm 1,6) \times 10^{-4}$ мкмоль/мл) вірогідно перевищує аналогічні показники статевонезрілих тварин ($(12,4 \pm 1,1) \times 10^{-4}$ мкмоль/мл) і старих щурів ($(11,6 \pm 0,9) \times 10^{-4}$ мкмоль/мл).

Вікові особливості водно-сольового обміну у щурів після однократного введення дихлориду ртуті. Дослідження функціонального стану нирок щурів різних вікових груп на фоні сулемової нефропатії свідчать про те, що при водному навантаженні (табл. 3) найбільш високі показники стандартизованого на 100 г м.т. діурезу відзначаються у групі статевонезрілих тварин.

У групі молодих статевозрілих тварин концентрація осмотично активних речовин у сечі у 1,8 рази вища, ніж у статевонезрілих і на 23% вища, ніж у старих щурів. При цьому, екскреція осмотично активних речовин у зазначеній групі вірогідно вища, ніж у щурів старшої вікової групи і трохи перевищує показник статевонезрілих тварин.

Крім того, вміст креатиніну в сечі статевозрілих щурів у 1,8 рази вище, ніж у статевонезрілих і на 22% нижче, ніж у тварин старшого віку. Аналогічна динаміка встановлена і для показників екскреції креатиніну.

Таблиця 3

Вікові особливості діяльності нирок через 7 діб після введення HgCl_2
(0,4 мг/100 г м.т.). Водне навантаження. ($M \pm m$)

Досліджуваний показник	Статевонезрілі щурі, n=12	Статевозрілі щурі, n=12	Щурі старшої вікової групи, n=12
Діурез, мл	$2,38 \pm 0,21$	$1,65 \pm 0,18$ $p_1 < 0,01, p_2 < 0,01$	$1,19 \pm 0,09$
Осмоляльність сечі, мосмоль/кг H_2O	152 ± 12	271 ± 22 $p_1 < 0,01$	210 ± 17
Екскреція ОАР, мосмоль/год	$0,36 \pm 0,03$	$0,44 \pm 0,03$ $p_2 < 0,01$	$0,25 \pm 0,02$
Креатинін сечі, мкмоль/л	925 ± 79	1686 ± 140 $p_1 < 0,01$	2167 ± 181

Білок сечі, мг/л	11±2	82±7 p ₁ <0,01, p ₂ <0,05	115±10
Екскреція білка, мг/год	0,025±0,002	0,135±0,012 p ₁ <0,01	0,137±0,011
P ₁ - показник вірогідності відмінностей між групою статевозрілих щурів і групою статевонезрілих щурів;			
P ₂ – показник вірогідності відмінностей між групою статевозрілих щурів і групою щурів старшого віку			

Концентрація білка у сечі молодих статевозрілих щурів у 7,4 рази вища, ніж у статевонезрілих і у 1,4 рази нижча, ніж у тварин старшої вікової групи. Не виявлено відмінностей між показниками екскреції білка у статевозрілих і старих щурів, однак темпи виділення нирками білку у статевонезрілих тварин у 5,4 рази нижчі. Концентрація нітритів у сечі молодих статевозрілих тварин ($1,33 \pm 0,11$ мкмоль/л) і їх екскреція ($(2,2 \pm 0,2) \times 10^{-3}$ мкмоль/год) істотно нижчі, ніж у статевонезрілих (відповідно $4,3 \pm 0,4$ мкмоль/л і $(10,2 \pm 0,8) \times 10^{-3}$ мкмоль/год) і щурів старшого віку ($3,8 \pm 0,3$ мкмоль/л і $(4,1 \pm 0,3) \times 10^{-3}$ мкмоль/год). Однак показник концентрації нітратів у сечі молодих статевозрілих тварин ($19,5 \pm 1,7$ мкмоль/л) перевищує аналогічний параметр у групах статевонезрілих ($3,9 \pm 0,3$ мкмоль/л) і старих ($4,1 \pm 0,3$ мкмоль/л) щурів.

За даними навантаження 3% розчином хлориду натрію (табл. 4) найбільш високий об'єм діурезу зареєстрований у статевонезрілих щурів. Величина показника відносного діурезу також зменшується в міру старіння щурів. Трохи вища осмоляльність сечі у щурів старшої вікової групи, однак достовірних відмінностей не знайдено.

Таблиця 4

Вікові особливості діяльності нирок через 7 діб після введення HgCl₂
(0,4 мг/100 г м.т.). Навантаження 3% розчином NaCl. (M±m)

Досліджуваний показник	Статевонезрілі щурі, n=12	Статевозрілі щурі, n=11	Щурі старшої вікової групи, n=11
Діурез, мл	2,69±0,23	1,14±0,12 p ₁ <0,01, p ₂ <0,01	0,64±0,05
Осмоляльність сечі, мосмоль/кгH ₂ O	720±60	721±60 p ₂ <0,01	891±74
Екскреція ОАР, мосмоль/год	1,93±0,15	0,82±0,06 p ₁ <0,01, p ₂ <0,01	0,57±0,05

Креатинін сечі, мкмоль/л	1276±112	2434±202 p ₁ <0,01, p ₂ <0,05	3527±294
Білок сечі, мг/л	19±3	156±13 p ₁ <0,01, p ₂ <0,01	272±23
Екскреція білка, мг/год	0,049±0,004	0,164±0,014 p ₁ <0,01	0,174±0,014
p ₁ - показник вірогідності відмінностей між групою статевозрілих щурів і групою статевонезрілих щурів;			
p ₂ – показник вірогідності відмінностей між групою статевозрілих щурів і групою щурів старшого віку			

Екскреція осмотично активних речовин у молодих статевозрілих тварин у 2,3 рази менша, ніж у статевонезрілих і у 1,4 рази вища, ніж у щурів старшого віку. Відзначимо, що концентрація креатиніну у сечі тварин підвищується з віком. Однак найбільш високий показник екскреції креатиніну - у статевонезрілих щурів. Концентрація білка у сечі молодих статевозрілих щурів і його екскреція вищі, ніж у статевонезрілих і у 1,7 рази нижчі, ніж у щурів старшої вікової групи.

Установлено також, що вміст нітритів у сечі статевозрілих щурів (2,21±0,18 мкмоль/л) нижчий, ніж у статевонезрілих (7,81±0,65 мкмоль/л) і у старих тварин (4,61±0,38 мкмоль/л). Крім того, виділення нітритів із сечею у статевозрілих тварин ((0,21±0,02)×10⁻² мкмоль/год) нижче, ніж у статевонезрілих ((2,10±0,17)×10⁻² мкмоль/год) і істотно не відрізняється від аналогічного параметру у щурів старшого віку ((0,29±0,02)×10⁻² мкмоль/год). Вміст нітратів у сечі молодих статевозрілих щурів (65,9±5,6 мкмоль/л) вищий, ніж у статевонезрілих (5,4±0,5 мкмоль/л) і старих тварин (24,1±2,1 мкмоль/л). Найбільш висока екскреція нітратів також спостерігається у молодих статевозрілих щурів ((7,31±0,61)×10⁻² мкмоль/год), її значення перевищує аналогічний показник у статевонезрілих ((1,44±0,12)×10⁻² мкмоль/год) і старих щурів ((1,52±0,12)×10⁻² мкмоль/год).

Дані показують, що в умовах водного навантаження швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) за кліренсом ендogenous креатиніну не має виражених міжгрупових відмінностей і коливається в межах від 259±21 мкл/хв у старих щурів до 228±17 мкл/хв у молодих статевозрілих тварин. Показано, що у молодих статевозрілих щурів екскреція осмотично активних речовин ((3,18±0,26)×10⁻² мосмоль/мл) перевищує значення у групі старих ((1,62±0,13)×10⁻² мосмоль/мл) і статевонезрілих тварин ((2,44±0,19)×10⁻² мосмоль/мл). У статевонезрілих тварин виділення нирками білка ((1,70±0,14)×10⁻² мг/мл) нижче, ніж у статевозрілих ((9,78±0,81)×10⁻² мг/мл) і старих ((8,89±0,73)×10⁻² мг/мл) щурів.

Однак у групі статевонезрілих щурів зареєстрований найвищий показник екскреції нітритів ((6,8±0,5)×10⁻⁴ мкмоль/мл), що істотно вище, ніж у статевозрілих щурів ((1,44±0,11)×10⁻⁴

мкмоль/мл). Розрахована на 1 мл клубочкового фільтрату екскреція нітратів у молодих статевозрілих тварин $((23,9 \pm 1,99) \times 10^{-4}$ мкмоль/мл) більша, ніж у статевонезрілих $((6,3 \pm 0,5) \times 10^{-4}$ мкмоль/мл) і щурів старшої вікової групи $((1,29 \pm 0,11) \times 10^{-4}$ мкмоль/мл).

Тим часом, в умовах навантаження 3% розчином хлориду натрію ШКФ у статевозрілих щурів $(225 \pm 18$ мкл/хв) нижча, ніж у статевонезрілих $(358 \pm 29$ мкл/хв) і тварин старшої вікової групи $(267 \pm 24$ мкл/хв). Знайдено, що екскреція осмотично активних речовин, розрахована на 1 мл клубочкового фільтрату, з віком знижується. Не виявлено значимих відмінностей між показниками екскреції білка у молодих статевозрілих $((13,8 \pm 1,2) \times 10^{-3}$ мг/мл) і старих тварин $((10,9 \pm 0,9) \times 10^{-3}$ мг/мл), у той же час у групі статевонезрілих щурів даний показник $((2,1 \pm 0,2) \times 10^{-3}$ мг/мл) нижче, ніж у статевозрілих. Не знайдено відмінностей між показниками екскреції нітритів у статевозрілих $((1,69 \pm 0,14) \times 10^{-4}$ мкмоль/мл) і старих щурів $((1,25 \pm 0,10) \times 10^{-4}$ мкмоль/мл), однак величина даного показника у статевонезрілих тварин $((8,7 \pm 0,7) \times 10^{-4}$ мкмоль/мл) вища у порівнянні з групами статевозрілих тварин. Екскреція нітратів, розрахована на 1 мл клубочкового фільтрату, у молодих статевозрілих щурів $((6,18 \pm 0,51) \times 10^{-3}$ мкмоль/мл) вища, ніж у статевонезрілих $((0,58 \pm 0,04) \times 10^{-3}$ мкмоль/мл) і тварин старшого віку $((0,94 \pm 0,07) \times 10^{-3}$ мкмоль/мл).

Таким чином, у ході проведених досліджень вікових особливостей діяльності нирок інтактних щурів показано, що в умовах водного навантаження у статевонезрілих тварин на фоні найбільш низьких показників кліренсу креатиніну виявлені максимальні значення показників виділення нирками осмотично активних речовин, фосфатів і кальцію. Показано, що величини екскреції осмотично активних речовин, білка, фосфатів і кальцію, стандартизовані на одиницю об'єму КФ (клубочкового фільтрату) у групі інтактних статевонезрілих тварин досягають найбільш високих значень незалежно від виду навантаження. У свою чергу, найбільш високі величини ШКФ при сольовому навантаженні зареєстровані у молодих статевозрілих тварин.

У групі молодих статевозрілих тварин встановлене майже дворазове підвищення ШКФ під впливом 3% розчину хлориду натрію і найбільш значний приріст абсолютної екскреції осмотично активних речовин. Розрахунки екскреції білка і фосфатів, стандартизованих на одиницю об'єму КФ показали, що у групі молодих статевозрілих тварин дані параметри трохи нижчі, ніж у двох інших вікових групах. Отримані результати дозволяють думати про те, що у молодих статевозрілих тварин абсолютні і відносні значення ниркового функціонального резерву (НФР) є найбільш високими. Крім того, у щурів даної вікової групи відзначаються максимальні темпи виведення надлишку осмотично активних речовин і води в умовах навантаження розчином хлориду натрію. Однак, величини стандартизованих на одиницю об'єму КФ екскреції білка і фосфатів як при водному, так і при сольовому навантаженні у молодих статевозрілих тварин нижчі, ніж в інших вікових групах. Сукупність приведених даних дозволяє відзначити, що діяльність нирок молодих щурів характеризується найбільш високими показниками точності і

потужності регуляції показників водно-сольового обміну за рахунок посилення каналцевого завантаження при мінімальних втратах фізіологічно важливих речовин (пептидів і фосфатів).

У той же час, у інтактних статевонезрілих тварин порівняно низькі вихідні і стимульовані сольовим розчином показники кліренсу креатиніну відповідають максимальним рівням стандартизованої екскреції нирками осмотично активних речовин (ОАР), фосфатів, білка і кальцію. Можливо, фізіологічна доцільність стійко зниженої ШКФ полягає у запобіганні негативного балансу мінеральних речовин і обмеженні ниркових втрат органічних молекул. Здатність нирок тварин даної вікової групи до реалізації НФР носить виразний характер. Тим часом, значні темпи виділення мінеральних і органічних речовин указують на низьку ефективність каналцевих транспортних систем у забезпеченні гомеостатичних функцій органу.

Діяльність нирок щурів старшої вікової групи характеризується максимальними значеннями концентрації креатиніну сечі на фоні більш низьких показників об'єму діурезу та екскреції ОАР. Не можна виключити, що підвищену реабсорбцію води й осмотично активних речовин можна розглядати як прояв особливостей стану осморегулюючої функції нирок, характерних для літнього віку. Можливо, зниження відносних величин НФР у тварин старшої вікової групи, до деякої міри, обумовлені скороченням популяції діючих нефронів. Однак відсутність виражених ознак ушкодження органу – протеїнурії і фосфатурії, швидше за все, свідчать про те, що патологічні зміни ниркової паренхіми не слід розглядати як провідний фактор у формуванні вікових особливостей ренальних функцій у літньому віці.

На наш погляд, найбільш ймовірною причиною виявлених відмінностей діяльності нирок тварин даної вікової групи є перебудова нейро-гуморальної ланки регуляції водно-сольового обміну. На користь такого припущення, поряд з висловленими вище аргументами, свідчать найбільш низькі значення виділення нирками ендогенних нітратів (основного метаболіту молекули оксиду азоту) в умовах водного навантаження. Відзначимо також, що при навантаженні 3% розчином хлориду натрію, рівень даного параметру майже у 3 рази нижче, ніж у молодих статевозрілих тварин. Крім того, при водному навантаженні величина кліренсу креатиніну у тварин старшої вікової групи істотно вище, ніж у щурів інших вікових груп. Отже відносно невисокі показники приросту ШКФ під впливом сольового розчину припустимо розглядати як наслідок послаблення гуморальної регуляції судинно-клубочкового апарату нефрону. Разом з тим, найбільш низькі величини діурезу і стандартизованої на одиницю об'єму КФ екскреції ОАР, швидше за все, указують на високу функціональну активність епітелію каналцевого відділу нефрону в інтактних тварин старшої вікової групи, що спрямована на зниження ниркових втрат води й ОАР.

Наступний аналіз показав, що токсична нефропатія, викликана надходженням в організм дихлориду ртуті, характеризується зниженням швидкості клубочкової фільтрації, відсутністю

НФР і порушенням каналцевого транспорту речовин у статевозрілих тварин. У статевонезрілих щурів, що одержували дихлорид ртуті, навантаження 3% розчином хлориду натрію приводить до деякого підвищення швидкості клубочкової фільтрації, однак вихідні і стимульовані сольовим розчином значення кліренсу креатиніну істотно нижчі, ніж у контрольній групі тварин аналогічного віку. Необхідно вказати, що навантаження сольовим розчином щурів усіх вікових груп, які одержували дихлорид ртуті, у порівнянні з водним, супроводжується помітним приростом екскреції білка у розрахунку на одиницю об'єму КФ, на відміну від інтактних тварин. При цьому на фоні сулемової нефропатії, протеїнурія носить найбільш виражений характер у групах статевозрілих тварин. В умовах сулемової нефропатії підвищення екскреції фосфатів на одиницю об'єму КФ, незалежно від виду навантаження, вище, ніж у контрольних тварин, що є однією з ознак токсичного ураження проксимального відділу каналця нефрону.

Оскільки нефротоксичний ефект солей ртуті в значній мірі залежить від темпів нагромадження металу в нефроцитах проксимального відділу нефрону, можна висунути припущення про те, що однією з ймовірних причин установлених міжгрупових відмінностей у реакції нирок щурів на введення дихлориду ртуті є особливості кінетики катіона ртуті в організмі тварин різного віку. У такому випадку, більш низькі темпи проксимальної реабсорбції у статевонезрілих щурів, можливо, не забезпечують накопичення внутрішньоклітинного вмісту ртуті, достатнього для виникнення стійких патологічних змін функцій органу.

ВИСНОВКИ

У дисертації наведене теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання, що полягає у з'ясуванні вікових особливостей функціонального стану нирок при сулемовій нефропатії в умовах індукованого діурезу, та зроблено наступні висновки:

1. Нирки статевонезрілих, статевозрілих і старих щурів, у цілому, ефективно регулюють водно-сольовий гомеостаз, забезпечуючи стабільність осмотичного та іонного складу плазми крові при навантаженні водою і сольовим розчином з наявністю вікових особливостей ниркових процесів фільтрації і реабсорбції.

2. У групі статевонезрілих тварин виявлені найбільш низькі показники кліренсу креатиніну (564 ± 49 мкл/хв) на фоні максимальних значень стандартизованої на 1 мл клубочкового фільтрату екскреції осмотично активних речовин ($(1,44 \pm 0,12) \times 10^{-2}$), білка ($(1,52 \pm 0,12) \times 10^{-3}$ мг/мл) і неорганічних фосфатів.

3. Найбільш ефективна здатність нирок регулювати осмотичний гомеостаз встановлена у групі молодих статевозрілих тварин як за рахунок найбільш високих показників ниркового

функціонального резерву, так і ефективної регуляції каналцевого транспорту осмотично активних речовин.

4. Вікові особливості осморегулюючої функції нирок щурів старшої вікової групи не пов'язані з патологічними змінами діяльності нирок, а обумовлені перебудовою внутрішньониркових і системних механізмів регуляції водно-сольового балансу, спрямованих на зменшення ниркових втрат води та осмотично активних речовин. Внаслідок чого здатність регулювати осмотичний гомеостаз у щурів старшої вікової групи найменша у зв'язку зі зниженням ниркового функціонального резерву і зміною каналцевої реабсорбції води й осмотично активних речовин на фоні протеїнурії.

5. Цикл оксиду азоту відіграє важливу роль у реалізації ниркового функціонального резерву у здорових тварин усіх вікових груп, однак показники ниркового кліренсу хімічно стабільних метаболітів ендogenous оксиду азоту - нітритів і нітратів - мають виражені вікові особливості з максимумом утворення у молодих статевозрілих тварин.

6. У молодих статевозрілих щурів відмічається найбільш висока чутливість нирок до токсичного впливу дихлориду ртуті, що виявляється у зниженні швидкості клубочкової фільтрації за кліренсом ендogenous креатиніну, посиленні протеїнурії і фосфатурії.

7. Найбільша вираженість токсичної нефропатії у статевозрілих щурів знаходиться в прямій залежності від порушення клубочково-каналцевого балансу, що спричиняє зменшення швидкості клубочкової фільтрації. Чутливість нирок статевонезрілих щурів до токсичної дії дихлориду ртуті значно менша.

8. У старих щурів при токсичній сулемовій нефропатії порушується здатність ефективно регулювати осмотичний гомеостаз внаслідок зменшення клубочкової фільтрації та недостатнього функціонального ниркового резерву, на фоні порушення обміну оксиду азоту.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Гоженко А.І., Долوماتов С.І., Романів Л.В., Долوماتова О.О. Вікові особливості осморегулюючої функції нирок білих щурів // Нефрологія. – 2003.– Т.7, №2. – С. 82-85. (вклад автора: проведено пошук літератури, біохімічні дослідження, розрахунок одержаних даних, оформлення статті).
2. Романів Л.В., Долوماتова О.О. Вікові особливості функціонального стану нирок білих щурів в умовах сулемової нефропатії // Клінічна та експериментальна патологія. – 2004. – Т.3, №2. – С. 443-445. (вклад автора: виконано біохімічні дослідження сечі та крові, проведено статистичну обробку та розрахунок отриманих даних, оформлення статті).
3. Гоженко А.І., Долوماتов С.І., Романів Л.В., Долوماتова О.О. Вікові особливості стану ниркового функціонального резерву у інтактних щурів // Клінічна та експериментальна патологія.

- 2005. – Т.4, №3. – С. 42-45 (виконано біохімічні дослідження сечі, проведено статистичну обробку та розрахунок отриманих даних, оформлення статті).
4. Романів Л.В., Слученко О.М., Абрамова Л.Л. Вікові особливості ниркової екскреції осмотично активних речовин у щурів // Матеріали V Української конференції молодих вчених, присвяченої пам'яті академіка В.В.Фролькіса. – Київ, 2004. – С.222. (вклад автора: здійснено збір та аналіз даних літератури, її огляд, проведені експериментальні дослідження, статистична обробка результатів, підготовлено матеріал до друку).
5. Романів Л.В. Сулемова нефропатія у щурів різного віку // Матеріали міжнародної науково-практичної конференції молодих вчених “Вчені майбутнього”. - Одеса, 2004. - С.15-16.
6. Романів Л.В. Особливості реакції нирок на водне та сольове навантаження у старих щурів // Матеріали I Міжнародної науково-практичної конференції “Науковий потенціал світу – 2004”. – Дніпропетровськ, 2004. – С.37-38.
7. Романів Л.В. Особливості перебігу сулемової нефропатії у статевонезрілих щурів // Матеріали наукової конференції “III-і читання ім.В.В.Підвисоцького”. – Одеса, 2004. – С.80.
8. Романів Л.В. Особливості реакції нирок на водне та сольове навантаження у інтактних статевозрілих щурів // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції “Дні науки – 2005”. – Дніпропетровськ, 2005. – С.45-47.
9. Романів Л.В. Стан водно-сольового обміну у інтактних статевозрілих щурів // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції “Наукові дослідження – теорія та експеримент’2005”. – Полтава, 2005. – С. 36-38.
10. Романів Л.В. Ренальні механізми ниркової екскреції нітратів і нітритів у щурів при водно-сольових навантаженнях // Матеріали Міжнародної науково-практичної конференції “Наукові дослідження – теорія та експеримент’2005”. – Полтава, 2005. – С. 40-41.

АНОТАЦІЯ

Романів Л.В. Патогенез токсичної нефропатії у щурів різного віку. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.04 – патологічна фізіологія. – Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України. – Тернопіль, 2006.

Дисертація присвячена вивченню патогенетичних аспектів нефропатій у різновікових щурів, індукованих дихлоридом ртуті (сулемою). У роботі наведено теоретичне обґрунтування та практичне вирішення проблеми вікових особливостей функції нирок та стану водно-сольового обміну в нормі та при токсичних нефропатіях. Досліди проведено на 174 білих безпородних щурах-самцях. Встановлено, що нирки статевонезрілих, статевозрілих та старих щурів, у цілому, ефективно регулюють водно-сольовий гомеостаз, забезпечуючи стабільність осмотичного та

іонного складу плазми крові при навантаженні водою і сольовим розчином з визначеними віковими особливостями ниркових процесів фільтрації і реабсорбції. Найбільш висока здатність нирок регулювати осмотичний гомеостаз встановлена у групі молодих статевозрілих тварин, а найменша - у щурів старшої вікової групи у зв'язку зі зниженням ниркового функціонального резерву і зміною каналцевої реабсорбції води та осмотично активних речовин. Доведено, що нирки молодих статевозрілих щурів найбільш чутливі до токсичного впливу дихлориду ртуті, що виявляється у зниженні кліренсу креатиніну, посиленні протеїнурії і фосфатурії, у той час як чутливість нирок статевонезрілих щурів – значно менша. Встановлено, що у щурів старшої вікової групи при токсичній сулемовій нефропатії знижується здатність ефективно регулювати осмотичний гомеостаз внаслідок зменшення клубочкової фільтрації та відсутності ниркового функціонального резерву, на фоні порушення обміну оксиду азоту.

Ключові слова: нирки, гомеостаз, нирковий функціональний резерв, дихлорид ртуті, кліренс креатиніну, клубочкова фільтрація, оксид азоту, токсична нефропатія, щурі.

АННОТАЦІЯ

Романив Л.В. Патогенез токсической нефропатии у крыс разного возраста. - Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.04 – патологическая физиология. Тернопольский государственный медицинский университет имени И.Я.Горбачевского МЗО Украины. – Тернополь, 2006..

Диссертация посвящена изучению патогенетических аспектов нефропатий у крыс разного возраста, индуцированных дихлоридом ртути (сулемой). В диссертационной работе приведено теоретическое обоснование и практическое решение проблемы возрастных особенностей функции почек и состояния водно-солевого обмена в норме и при токсических нефропатиях. Опыты проведены на 174 белых беспородных крысах-самцах. Исследования функционального состояния почек животных проводились в условиях функциональных нагрузок. Применение индуцированного диуреза на фоне экспериментальных ренальных дисфункций дает возможность более надежно выявить степень поражения нефрона и определить характер его повреждения. Использование нагрузочных проб является адекватным методом исследования функций канальцевого транспорта веществ и состояния сосудисто-клубочкового аппарата нефрона в норме и при патологии.

Доказано, что почечная недостаточность, индуцированная введением дихлорида ртути, вызывает избирательное повреждение проксимального отдела нефрона. В условиях сулемовой нефропатии имеет место снижение проксимального транспорта осмотически активных веществ на

фоне стимуляции их дистальной реабсорбции. Установлено, что характер и степень повреждения паренхимы почек, индуцированного солями ртути, зависит от возраста.

В ходе проведенных исследований возрастных особенностей деятельности почек интактных крыс показано, что в условиях водной нагрузки у неполовозрелых животных на фоне наиболее низких показателей клиренса креатинина выявлены максимальные значения показателей выделение почками осмотически активных веществ, фосфатов и кальция. Показано, что величины экскреции осмотически активных веществ, белка, фосфатов и кальция, стандартизированные на единицу объема клубочкового филтратата в группе интактных неполовозрелых животных достигают наиболее высоких значений независимо от вида нагрузки. В свою очередь, наиболее высокие величины клиренса креатинина при солевой нагрузке зарегистрированы у молодых половозрелых животных.

Установлено, что почки неполовозрелых, половозрелых и старых крыс, в целом, эффективно регулируют водно-солевой гомеостаз, обеспечивая стабильность осмотического и ионного состава плазмы крови при нагрузке водой и солевым раствором с определенными возрастными особенностями почечных процессов фильтрации и реабсорбции. Наиболее высокая способность почек регулировать осмотический гомеостаз установлена в группе молодых половозрелых животных, а наименьшая - выявлена у крыс старшей возрастной группы в связи со снижением почечного функционального резерва и изменением канальцевой реабсорбции воды и осмотически активных веществ.

Доказано, что почки молодых половозрелых крыс наиболее чувствительны к токсическому влиянию дихлорида ртути, что характеризуется снижением клиренса креатинина, усилением протеинурии и фосфатурии, в то время как чувствительность почек неполовозрелых крыс – значительно меньше.

Возрастные особенности осморегулирующей функции почек крыс старшей возрастной группы не связаны с патологическими изменениями деятельности почек, а обусловлены перестройкой внутрипочечных и системных механизмов регуляции водно-солевого баланса, направленных на уменьшение почечных потерь воды и осмотически активных веществ. Установлено, что у крыс старшей возрастной группы при токсической сулемовой нефропатии способность эффективно регулировать осмотический гомеостаз обеспечивается вследствие уменьшения клубочковой фильтрации и отсутствия почечного функционального резерва, на фоне нарушения обмена эндогенного оксида азота.

Нефротоксический эффект солей ртути тесно коррелирует с темпами накопления металла в нефроцитах проксимального отдела нефрона. Поэтому, одной из вероятных причин установленных межгрупповых отличий в реакции почек крыс на введение дихлорида ртути, возможно, является особенности кинетики катиона ртути в организме животных разного возраста.

Ключевые слова: почки, крысы, гомеостаз, почечный функциональный резерв, дихлорид ртути, клиренс креатинина, клубочковая фильтрация, канальцевая реабсорбция, оксид азота, осмотически активные вещества.

SUMMARY

Liudmila V. Romaniv. Pathogenesis of Toxic Nephropathies in Rats of Diverse Age. – Manuscript.

Dissertation for obtaining the Candidate of Medical Sciences degree in speciality 14.03.04 – pathological physiology. I.Y.Horbachevsky Ternopil State Medical University Ministry of Public Health of Ukraine. – Ternopil, 2006.

The dissertation deals with a study of pathogenetic aspects of neuropathies in rats of diverse age, induced with mercury bichloride (corrosive sublimate). The thesis adduces a theoretical substantiation and practical solution of the problem of age-related peculiarities of renal function and the state of water-salt metabolism in health and in toxic nephropathies. The experiments have been carried out on 174 albino mongrel male rats.

It has been found out that the kidneys of pubertal, nonpubertal and old rats, on the whole, effectively regulate water-salt homeostasis, ensuring stability of the blood plasma osmotic and ion composition with water and saline solution loading, allowing for certain age-related peculiarities of the renal processes of filtration and reabsorption. The highest capacity of the kidneys to regulate osmotic homeostasis has been established in a group of young sexually mature animals, whereas the lowest one has been detected in the rats of an older year class in connection with a diminution of the renal functional reserve and a change of the tubular reabsorption of water and osmotically active substances. It has been proved that the kidneys of young pubertal rats are most sensitive to toxic exposure of mercury dichloride, resulting in a decrease of creatinine clearance, an enhancement of proteinuria and phosphaturia, whereas the sensitivity of the kidneys of nonpubertal rats is considerably lower. It has been ascertained that the ability to regulate effectively osmotic homeostasis increases in the rats of the older year class with toxic sublimate nephropathy due to a diminution of glomerular filtration and the absence of the renal functional reserve against a background of deranged nitric oxide metabolism.

The nephrotoxic effect of mercury salts closely correlates with the rates of metal accumulation in the nephrocytes of the proximal portion of the nephron. Therefore, one of the likely causes of established inter-group distinctions, pertaining to the rats' renal reaction to the introduction of mercury bichloride, is the specific features of the mercury cation kinetics in the organism of animals of diverse age.

Key words: kidneys, homeostasis, renal functional reserve, mercury bichloride, creatinine clearance, glomerular filtration, nitric oxide, toxic nephropathies, rats.