



KAPITEL 2 / CHAPTER 2² FUNCTIONAL STATE OF RAT KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF WATER AND SALT LOADING

DOI: 10.30890/2709-2313.2024-26-00-015

Серед різних форм патології нирок гостра ниркова недостатність – частий і небезпечний невідкладний стан, що досить швидко призводить до летального наслідку [12, 31, 37]. Спектр хвороб, крім ниркової патології, що можуть ускладнюватися виникненням гострої ниркової недостатності, дуже різноманітний [5]. Відомо, що нирки беруть участь у регуляції водного балансу організму, об'ємів поза- та внутрішньоклітинних водних просторів, його балансу і складу рідин внутрішнього середовища організму внаслідок селективних змін у них за екскреції іонів із сечею [3].

Сталість водно-сольового обміну є обов'язковою умовою нормальної життєдіяльності організму. Після вживання води чи при її надлишку в організмі знижується концентрація розчинних осмотично-активних речовин у крові. Це зменшує активність центральних осморорецепторів, що розташовані в ділянці супраоптичних ядер гіпоталамуса, а також периферійних осморорецепторів, які є в печінці, нирках та інших органах [8, 16].

Тому актуальним було дослідити вплив водного та сольового навантаження на показники функціонального стану нирок при різних видах навантаження.

Мета дослідження полягала у з'ясуванні змін основних показників функціонального стану нирок щурів при водному та сольовому навантаженнях.

Методи дослідження. У роботі використано фізіологічні (екскреторна, іонорегулювальна, кислоторегулювальна функції нирок) і статистичні методи.

Особливості функціонального стану нирок за умов фізіологічної норми та патології. Інтенсивне використання природних ресурсів призвело до прогресуючого забруднення навколишнього середовища, що в цілому ряді регіонів досягає масштабу екологічних катастроф. Навколо промислових підприємств утворюються біогеохімічні провінції з підвищеним вмістом у

²Authors: Velyka Alla Yaroslavivna

біосфері свинцю, фтору, ртуті, кадмію, марганцю, нікелю та інших мікроелементів, котрі постійно розширюються за рахунок трансгресії полютантів повітряним і водним шляхами [11, 28, 32, 63].

Погіршення екологічного становища призвело до зростання кількості важких металів, які потрапляють в організм людини з продуктами харчування та питною водою [30]. Забруднення довкілля, що виникає внаслідок науково-технічної революції, вимагає вивчення механізмів його впливу на організм людини і тварин та потребує розробки нових способів захисту від токсичної дії солей важких металів. Зокрема, дослідженнями вмісту свинцю та кадмію у волоссі доведено збільшення рівня даних металів в організмі людини в районах виробничого забруднення навколишнього середовища.

Проведені дослідження хроноритмічних особливостей екскреторної та кислотовидільної функцій нирок у статевозрілих білих щурів. Встановлено, що функції нирок в інтактних тварин підпорядковані чіткій хроноритмічній організації. Це стосується більшості хроноритмічних показників екскреторної та кислотовидільної функцій нирок.

В процесі онтогенезу всі види обміну речовин, функції органів і систем зазнають кількісних та якісних змін, цілком ймовірно передбачити, що й структура хроноритмів може суттєво змінюватися. Одним із органів із чіткою циркадіанною організацією функцій є нирки [17]. Доведено, що біологічні ритми модулюються різноманітними екзо- та ендогенними чинниками [19]. У процесі онтогенезу структура хроноритмів кислоторегулювальної, іонорегулювальної та екскреторної функцій нирок змінюється. Максимальних змін зазнає іонорегулювальна функція нирок, що проявляється різким зниженням екскреції іонів натрію за рахунок активації проксимального транспорту цього катіона [35, 44, 57]. Практично у здорових осіб частота акрофаз і амплітуда біоритмів виділення електролітів нирками не залежить від денного фізичного навантаження, частоти прийому і характеру їжі. Цей методичний підхід дозволив автору стверджувати, що у здорових осіб властива відносна сталість параметрів і часових співвідношень біоритмів організму – ритмостаз. Вплив на ритм калій-



і натрійурезу зміни світла і темряви, тривалості освітлення виявили й інші дослідники [36, 52].

Проведені визначення добового ритму сумарних (електроліт- і креатиніурез) і парціальних (клубочкова фільтрація, реабсорбція води і електролітів) показників у 43 здорових осіб молодого віку (здебільшого чоловіків), підтвердили, що величина клубочкової фільтрації вдень вірогідно вища, ніж вночі, коефіцієнт добового ритму клубочкової фільтрації становив 1,7. Встановлено, що канальцева реабсорбція води більша вночі, ніж вдень. Електролітурез (кальцій, хлор, натрій, калій, магній), фільтрація перерахованих електролітів і екскреція креатиніну переважає вдень, ніж вночі, а реабсорбція електролітів вночі вища, ніж вдень. Відзначено відхилення коефіцієнта добового ритму для окремих електролітів. Найбільша різниця між денною і нічною реабсорбцією виявлена для магнію, ця відмінність менша для реабсорбції хлору і кальцію [20, 38, 39].

При визначенні електролітурезу у 3-годинних порціях сечі впродовж доби з'ясовано, що у здорових людей ритм електролітурезу досить постійний, однак акрофази виділення води, іонів натрію, калію, кальцію, магнію і фосфору не співпадають. За даними Minors D. S. et. al., які використовували аналогічну методику, акрофазу виділення іонів натрію, хлору відноситься до середини дня, фосфатів – о 23.00 год діурезу, креатиніну, кальцію, сечової кислоти-15.00 – 18.00 год. Найбільше тісно пов'язані ритми натрій-калійурезу. Bottinio P. V. et. al. показали, що акрофаза екскреції креатиніну припадає на 18.00 і 6.00 год. Виділення кислих і нейтральних амінокислот максимальне вдень [64].

Хронобіологічна діяльність ниркових функцій за умов патології включає вивчення ритмів їхньої діяльності як при різних захворюваннях, так і ураженнях нирок, що дозволяє отримати уяву про стан ритмостазу в цілісному організмі. Серед найбільш вивчених у ритмологічному відношенні функцій людського організму є виділення електролітів із сечею. Нирки вважають своєрідним органом-мішенню функцій систем регуляції [3, 46, 62].

У патогенезі порушень функціонального стану нирок при

експериментальному нефриті розвиваються розлади гломерулотубулярного балансу в результаті переважного пошкодження епітелію проксимальних каналців та у зв'язку з більшою стабільністю епітелію дистальних каналців [65]. Констатовано, що на 6-й день нефриту знижується кліренс ендogenous креатиніну та транспорт натрію і води в проксимальних каналцях на тлі посилення ретенції натрію в дистальних каналцях.

Відомо, що при експериментальному нефриті нирка зберігає здатність підтримувати циркадіанний ритм. Селективний інгібітор моноамінооксидази В селегілін викликає депресію параметрів екскреторної функції нирок як у світлову, так і в темнову фази добового циклу.

У роботах С. Б. Семененко досліджено особливості хроноритмічних перебудов екскреторної функції нирок за умов гіпофункції шишкоподібної залози і встановлено, що гіпофункція епіфіза мозку спричинила порушення циркадіанної організації екскреторної функції нирок порівняно з контрольною групою тварин [49, 51].

Хронобіологія нирок полягає, головним чином, у вивченні добових, білядобових і сезонних ритмів. Структура біоритмів ренальних функцій відображає етапи розвитку патологічного процесу в цьому органі. Чим сильніше виражений патологічний процес, тим більші перебудови спостерігаються у хроноритмах ниркової діяльності [22].

Доведено, що добовий ритм зумовлений взаємозв'язком клубочкового й каналцевого апаратів нирки на підставі визначення ритмів осмолярності сечі, екскреції електролітів, водневих іонів, клубочкової фільтрації і каналцевої реабсорбції води, що підтверджено вивченням наведених характеристик у групі дітей з енурезом та гіперкальційурією [54].

На істотне порушення реабсорбції іонів натрію в ниркових каналцях вказує значне зростання його екскреції із сечею. Ранній період поліуричної стадії гострої ниркової недостатності на 3-тю добу сулемової нефропатії супроводжується гальмуванням сумарної, ферментативної та неферментативної фібринолітичної активності в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок, що



призводить до розвитку уротромбозу в просвіті проксимальних, дистальних каналців та збиральних трубок при дослідженні гістологічних зрізів із забарвленням за методом Слінченка [43, 53].

Серед чинників, що зумовлюють порушення гломерулотубулярного балансу при нефриті, важлива роль належить біогенним амінам: серотоніну і дофаміну [34, 60].

Досліджено, що одним з основних способів активації функціональних можливостей нирок при токсичних нефропатіях є зростання швидкості клубочкової фільтрації за рахунок включення функціонального ниркового резерву, що є основою фази компенсації і маскує зменшення маси функціональних нефронів та порушення ниркових функцій [8, 50].

Розвиток захворювань нирок характеризується виникненням та прогресуванням великої кількості патологічних процесів, зокрема метаболічних, які в свою чергу, з одного боку, підтримують вже порушені процеси обміну речовин, а з другого - сприяють ініціюванню та розвитку ще більш вираженого дисбалансу метаболічних взаємодій та ниркової недостатності.

Останніми роками у біології і медицині сформувався новий напрямок досліджень, заснований на принципі антагоністичної регуляції функцій – патологія регуляторних систем. Серед регуляторних чинників особливе місце займає ангіотензин II – основний біологічно активний продукт каскадного ензиматичного процесу в ренін-ангіотензиновій системі (РАС) [67], головними проявами фізіологічної дії котрого є звуження артеріол, посилення синтезу альдостерону, що призводить до ретенції іонів натрію в організмі. Активація ренін-ангіотензинової системи супроводжується вазоконстрикцією внаслідок прямої дії ангіотензину II на гладеньком'язові клітини судин, а також опосередковано, в результаті альдостеронзалежної затримки іонів натрію. Експериментальні та клінічні дані свідчать, що локальне і системне зростання концентрації ангіотензину II відіграє суттєву роль у тромбоутворенні і виникненні гострих розладів внутрішньоорганного кровотоку [27], внаслідок того, що ангіотензин II володіє здатністю підвищувати потенціал гемокоагуляції

за рахунок ушкодження судинного ендотелію та активації тромбоцитів.

Відомо, що зміни функції нирок реєструються вже в початковий період пошкодження паренхіми печінки, індукованого уведенням чотирихлористого вуглецю. Обґрунтовано, що при експериментальній патології печінки ознаки гепаторенального синдрому найбільш яскраво виявляються за умов індукованого діурезу, а це насамперед обґрунтовує доцільність використання навантажувальних проб (водної та сольової) у діагностиці функціонального стану токсично уражених нирок для виявлення найбільш інформативних ознак патології: зміни величин клубочкової фільтрації, ниркового функціонального резерву, екскреції білка, осмотично активних речовин та нітритів [56].

Досліджено, що розвиток гепаторенального синдрому є наслідком не тільки прямих ушкоджень паренхіми печінки, але і зумовлений перебудовою гуморальних механізмів регуляції водно-сольового обміну [48].

Відомо, що меркурію(II) хлорид (сулема) є важливим чинником, який викликає розвиток токсичної нефропатії. Доведено, що тяжкість захворювання та пошкодження нирок пропорційна дозі – збільшення її величини до 0,4-0,5 мг/100 г маси тіла призводить до розвитку гострої ниркової недостатності, при якій основні порушення нирок виявляються в класичній періодизації хвороби: олігурії, анурії та поліурії, які розвиваються протягом 5-7 днів. Між тим, не зважаючи на суттєві пошкодження нирок, особливо проксимального відділу нефрону, що спостерігаються в гострому періоді захворювання, подальший розвиток ниркової патології не відслідковано.

Встановлено, що ранній період поліуричної стадії через 72 год після уведення ртуті дихлориду характеризується відновленням клубочкової фільтрації і діурезу з розвитком ушкоджувального впливу реперфузійної активації перекисного окиснення ліпідів, при цьому повторно викликати розвиток олігурії неможливо, що зумовлено зниженням чутливості приносячої артеріоли до вазоконстрикторних стимулів [47]. Крім того, в деяких випадках рання поліурична стадія гострої ниркової недостатності може супроводжуватися розвитком вторинної олігурії, яка як правило супроводжується 100%



летальністю [29].

Субхронічна свинцево-кадмієва інтоксикація нагадує прояви нефротоксичної гострої ниркової недостатності, яка виникає під впливом великих доз хлористих солей кадмію або свинцю [24]. Характерними ознаками такої токсичної нефропатії є різке зниження швидкості клубочкової фільтрації з накопиченням креатиніну в плазмі крові до ступеня уремії. Порушення екскреторної функції нирок у даному випадку зумовлено ураженням проксимальних каналців, що призводить до збільшення надходження іонів натрію і хлору в ділянку *macula densa* і активації внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи. Надалі в клітинах юктагломерулярного апарата зростає генерація ангіотензину II, який викликає тонічну констрикцію приносячих артеріол кортикальних клубочків, через що і відбувається різке зниження швидкості клубочкової фільтрації [13].

Відомо, що при гострому ушкодженні нирок важкими металами спочатку активуються гормональні регуляторні системи. Надалі каналцевий рівень регуляції функції нирок змінюється на еволюційно більш ранній – клубочковий, що викликано активацією ренін-ангіотензинової системи з наступним зменшенням ниркового кровотоку і клубочкової фільтрації за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку. Ступінь зниження кровотоку визначається співвідношенням ангіотензину II і простагландинів, котре модулюється системним впливом, зокрема, взаємодією вазопресину і ангіотензину II на рівні циклооксигеназної системи окиснювального метаболізму арахідонової кислоти [13].

З досліджень Н. І. Бурлаки [4] відомо, що одним з основних способів активізації функціональних можливостей нирок при токсичних нефропатіях є зростання швидкості клубочкової фільтрації за рахунок включення функціонального ниркового резерву, що є основою фази компенсації і маскує зменшення маси функціональних нефронів та порушення ниркових функцій.

Дослідження щодо вивчення взаємозв'язків між уведенням сольових розчинів різної концентрації та екскреторною функцією нирок

характеризувалися послабленням ниркової здатності щурів щодо високих концентрацій уведеного натрію [54].

Дослідженнями В. П. Пішака встановлено, що епіфіз у щурів контролює добовий ритм діурезу та іонovidільної функції нирок. Світлові подразники, як екзогенні чинники у формуванні добового ритму діяльності нирок, опосередковуються й через епіфіз. Після пінеалектомії розвивається десинхроноз діуретичної реакції й іонovidільної функції нирок, що проявляється зменшенням амплітуди коливань, зміщенням ритму сечовиділення і калійурезу з нічного на денний період. Видалення шишкоподібної залози характеризується вираженим калійурезом, помірною гіпокаліємією, а також компенсованим ацидозом, що супроводжується зменшенням виведення вільних іонів водню та іонів амонію. Уведення епіфізектомованим тваринам екзогенного серотоніну призводить до зниження гломерулярної фільтрації, інтенсифікації реабсорбції води й об'єму реабсорбції іонів натрію, зменшення екскреції іонів натрію з сечею, що свідчить про прямі ефекти серотоніну на діяльність нирок. Уведення мелатоніну щурам, позбавлених епіфіза, призводить до гіпернатрійемії, у ранні терміни після операції підвищує екскрецію іонів натрію й фільтраційний заряд катіона, зменшує реабсорбцію іонів натрію переважно в проксимальному і, меншою мірою, в дистальному відділах нефрону, знижує виділення іонів калію з сечею, що свідчить про гальмування мелатоніном калійурезу.

Відомо, що патогенетичною основою вторинної олігурії в ранню поліуричну стадію сулемової нефропатії може бути реперфузійне ушкодження проксимального відділу нефрону, особливо S3 - сегмента, із гальмуванням в останньому продукції урокінази, зниженням фібринолітичної активності сечі з розвитком уротромбозу просвіту каналців нефрону [33, 45].

Встановлено, що препарат GA-40 в умовах розвитку гепаторенального синдрому за поліуричної стадії сулемової нефропатії виявляє захисну дію на збалансованість регуляторних процесів у кірковій речовині нирок і печінці, що проявляється у відновленні активності лужної фосфатази в кірковій речовині нирок і сукцинатдегідрогенази у третій функціональній ділянці печінкової



часточки та супроводжується покращанням головного енергозалежного процесу нирок – реабсорбції іонів натрію в проксимальних і дистальних каналцях [1].

Реакція нирок на водне і сольове навантаження залежно від вмісту натрію в раціоні харчування свідчить про те, що в організмі щурів формуються стійкі пристосувальні реакції, спрямовані на регуляцію гомеостазу, в яких важлива роль належить нирковому функціональному резерву (НФР). Нирковий функціональний резерв є провідним фізіологічним механізмом, який визначає потужність адаптаційних реакцій нирок з регуляції водно-сольового гомеостазу, тоді як специфічність та точність регуляції забезпечується за рахунок каналцевої реабсорбції та секреції. Порушення ниркової функції після уведення сулеми виникають вже в перші години експерименту та супроводжуються зменшенням клубочкової фільтрації. В свою чергу, це дозволяє вважати, що зменшення НФР є одним з механізмів порушення функції нирок.

Олігуричний період сулемової нефропатії внаслідок пошкодження проксимального відділу нефрону характеризується гальмуванням реабсорбції іонів натрію в цьому відділі ниркових каналців, що супроводжується збільшенням постачання катіона до *macula densa* дистального відділу нефрону з активацією внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи. Під впливом ангіотензину II виникає спазм приносячої артеріоли нирок, що призводить до ішемії кіркової речовини органа з активацією пероксидного окиснення ліпідів та гальмування швидкості клубочкової фільтрації і зниження діурезу [7, 41].

З літературних джерел відомо, що розвиток ранньої поліуричної стадії гострої ниркової недостатності через 72 год після уведення сулеми характеризується активацією реакцій пероксидного окиснення ліпідів із збільшенням вмісту дієнових кон'югатів і малонового альдегіду в кірковій речовині нирок. Ця стадія патологічного процесу супроводжується зростанням клубочкової фільтрації і діурезу порівняно з періодом олігурії, але при порівнянні цих показників із контролем відмічалось гальмування клубочкової фільтрації і діурезу. Слід зауважити, що підвищення клубочкової фільтрації відмічалось на тлі зростання вазоконстрикторного потенціалу ангіотензину II

плазми крові та тромбоксану A2 кіркової речовини нирок. У кірковій речовині нирок встановлено розвиток реакцій пошкодження з іонним дисбалансом електролітів, на що вказувало зниження співвідношення вмісту іонів калію / натрію в цій ділянці нирок. Характерний набряк кіркової речовини нирок, який вірогідно вищий не тільки порівняно з контролем, але і з періодом олігурії. На це вказувало дослідження вмісту сухої речовини в кірковій речовині нирок [59].

Встановлено, що при застосуванні тіоцетаму впродовж 3-х діб у тварин із гострою нирковою недостатністю (експериментальна сулемова нефропатія) визначено позитивний нефропротекторний вплив. Нефропротектора дія тіоцетаму полягає у нормалізації діурезу за рахунок відновлення процесів клубочкової фільтрації поєднано із нормалізацією процесів канальцевої реабсорбції, абсолютної реабсорбції натрію та дистального й проксимального транспорту натрію, зниження протеїнурії та запобігання виведенню калію з нормалізацією кислотовидільних процесів. Рання поліурична стадія сулемової нефропатії супроводжується дистрофією ниркових проксимальних канальців і порушенням головного енергозалежного процесу – реабсорбції іонів натрію [7, 18].

У літературі є повідомлення про вплив солей важких металів та азотовмісних сполук за роздільного ураження організму [26, 61], проте в реальному житті частіше має місце комбінована дія вказаних токсикантів [23]. Тому всебічне вивчення токсичної дії речовин на організм людини є одним із центральних завдань медичної і біологічної науки.

Нирки у людини і тварин є ведучим еферентним органом, який забезпечує підтримання водно-електролітного балансу організму, кислотно-лужного і осмотичного гомеостазу. Вони здатні у широких межах і з високою вибірковістю змінювати інтенсивність екскреції води та іонів, забезпечують сталість складу рідин внутрішнього середовища. Зменшення інтенсивності реабсорбції, проникності канальцевої стінки для води або посилення клубочкової фільтрації води та розчинених речовин призводить до збільшення сечовиділення.

Відомо, що вода є найважливішим неорганічним компонентом організму



людини, що забезпечує зв'язок внутрішнього та зовнішнього середовища і транспортування речовин між клітинами та органами . Їй притаманна унікальна для рідини властивість – велика теплоємність, внаслідок чого навіть різке збільшення теплової енергії викликає лише порівняно невелике зростання її температури. Завдяки цьому біохімічні процеси у водному середовищі протікають у меншому інтервалі температур з більш постійною швидкістю [6].

Встановлено, що тривала дегідратація зменшує об'єм циркулюючої крові, підвищує гематокрит і в'язкість крові [14]. Водночас при збільшенні гематокриту еластичність згортка крові знижується, а здатність до деформації підвищується. Доведено, що критичне значення напруги зсуву, яке відповідає схильності згортка до розпаду, є значно вищим за фізіологічний максимум [58].

Зневоднення організму внаслідок депривації спричиняє підвищення вмісту в крові ейкозаноїдів: простагландину E_2 – у 2,1 раза, простагландину $F2\alpha$ – на 66,7%, 6-keto-PGF 1α – у 2,8 раза, тромбоксану B_2 – у 2,0 рази. Кореляційні зв'язки між ейкозаноїдами плазми крові і параметрами гемостазу свідчать, що в умовах депривації простагландин відіграє домінуючу роль у гальмівному впливі на функціональну активність тромбоцитів та інтенсивність тромбіногенезу за внутрішнім шляхом гемокоагуляції.

В умовах 48-годинної водної депривації зменшується інтенсивність генерації тромбіну за внутрішнім шляхом утворення протромбіназного комплексу, тоді як зовнішні механізми згортання крові залишаються сталими. Водночас відбувається пригнічення функціональної активності тромбоцитів. У відповідь на зневоднення організму впродовж 48-годинного 100% обмеження доступу до води спостерігається одночасна активація антидіуретичних (вазопресин) і антинатрійуретичних систем (ренін-ангіотензин-альдостеронова система). Рівень вазопресину крові при 48-годинному зневодненні організму з високою силою позитивно корелює з інтенсивністю ферментативного плазматичного фібринолізу [25].

Водно-сольовий гомеостаз досягається внаслідок балансу між виведенням з організму (в основному шляхом регульованого виведення сечі і поту) і

споживанням води та електролітів, передусім натрію, яке регулюється за рахунок питної збудливості і «сольового апетиту».

Встановлено, що за умов водного навантаження чотирихлористий вуглець (CCl_4) викликає підвищення діурезу майже на 17% одночасно зі збільшенням протеїнурії, яка зростає удвічі. Можна констатувати, що за умов водного діурезу виявляються ознаки порушення функції нирок, про що свідчать в першу чергу зростання протеїнурії та порушення осмотичного розведення сечі. У порівнянні з показниками водного діурезу після сольового навантаження зменшується діурез, збільшується концентрація, екскреція креатиніну, нітратів та зростає осмоляльність сечі. Сольове навантаження у щурів, яким вводили CCl_4 , призводило до зменшення діурезу та осмоляльності сечі.

Відомо, що при сольовому навантаженні зберігаються ознаки пошкодження нирок (протеїнурія), поряд з суттєвими відмінностями, які спостерігаються з боку ниркових механізмів обміну ендogenous нітратів та нітритів. Виявлені порушення функції нирок зумовили розвиток ретенційної азотемії із зростанням у плазмі крові концентрації креатиніну та сечовини. При водному навантаженні рівень клубочкової фільтрації у щурів після уведення CCl_4 зростав, тоді як при сольовому навантаженні – зменшувався з 719 ± 61 до 570 ± 48 мкл/хв, це свідчить про те, що частина нефронів під дією CCl_4 пошкоджується, що компенсується функціональним нирковим резервом (ФНР) при водному діурезі, але додаткове підвищення, яке властиво сольовому навантаженню, не відбувається внаслідок виснаження ФНР [10].

При вивченні екскреторної діяльності нирок у щурів після сольового навантаження показано, що уведення натрію хлориду призводить до зростання діурезу порівняно з водним навантаженням. Вивчення екскреторної функції нирок з використанням функціональних навантажень свідчить про те, що через 7 та особливо через 20 діб після моделювання токсичної сулемової нефропатії продовжують виявлятися ознаки пошкодження нирок, які зростають через тиждень та дещо зменшуються через три тижні при водному навантаженні, і, навпаки, зростають при сольовому навантаженні. Головним критерієм



порушення функціонального стану нирок у віддалені терміни слід вважати протеїнурію та зменшення екскреції креатиніну. Це свідчить про те, що через 20 діб з боку нирок виявляються значно менші порушення, але головним є те, що клубочкова фільтрація при водному навантаженні сягає рівня нормальних величин. Достатній рівень швидкості клубочкової фільтрації у щурів при цьому підтримується за рахунок включення компенсаторного функціонального резерву. Тобто на цей час має місце реалізація компенсаторних можливостей, що в значній мірі зменшує ступінь порушення функції нирок. Тому в умовах функціонального спокою, що частіше використовується у клінічній та експериментальній практиці, не виявляють ознак порушення з боку нирок. Доведено, що одним з основних способів активації функціональних можливостей нирок при токсичних нефропатіях є зростання швидкості клубочкової фільтрації за рахунок включення функціонального ниркового резерву, що є основою фази компенсації і маскує зменшення маси функціональних нефронів та порушення ниркових функцій [8].

Зміни регуляторних систем при гіпо- і гіперосмолярній гіпергідратації торкаються не тільки системного рівня регуляції водно-сольового обміну, але й внутрішньониркового регуляторно-месенжерного контура: при водному навантаженні у кортикальній речовині нирок активність реніну є вищою, ніж при сольовому навантаженні, майже в 7 разів, активність ангіотензинконвертуючого ферменту – в 3,4 раза, вміст АП – в 3,5 раза, а в мозковій речовині нирок показники активності реніну та ангіотензинконвертуючого ферменту і рівня АП перевищують такі у щурів з гіперосмолярною гіпергідратацією відповідно в 7,5, 2,0 і 2,7 раза.

Відомо, що навантаження 3% розчином натрію хлориду за сулемової нефропатії спричиняє поліуричну форму гострої ниркової недостатності, що зумовлене максимальною мобілізацією компенсаційних можливостей простагландину E [21] у кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок на виділення іонів натрію, як осмотично активної речовини щодо водного діурезу, за якого має місце олігурична форма гострої ниркової недостатності [40, 42].

Щодо водного індукованого діурезу даний вид сольового навантаження супроводжується перебудовою функціонального стану нирок, який характеризується істотним натрійурезом, калійурезом, зростанням рівня простагландину E₂, концентрації осмотично активних речовин у сечі [13].

Таким чином, на сьогоднішній день є багато наукових досліджень щодо вивчення екскреторної, іонорегулювальної та кислотовидільної функції нирок. Але як змінюються процеси реабсорбції, секреції в нирках, залежно від активності того чи іншого ферменту, залишається недостатньо з'ясованим. Тому цікавим було дослідити вплив водного та сольового навантаження при нефропатії на показники функціонального стану нирок, оксидантної та антиоксидантної системи крові та нирок щурів за умов норми та патології.

Матеріал та методи досліджень

Підбір лабораторних тварин. Експерименти проведено на 260 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях масою 180±10 г. Вивчали функціональний та антиоксидантний стан крові та нирок щурів за умов водного навантаження (5% від маси тіла), 3% та 0,75% сольового навантаження (введення 3% та 0,75% розчинів NaCl, з розрахунку 5% від маси тіла) за умов фізіологічної норми та сулемової нефропатії.

При проведенні експериментів дотримувалися національних “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах” (Україна, 2001 р.), що відповідають вимогам “Європейської конвенції із захисту хребетних тварин, яких використовують із експериментальною та науковою метою” (Страсбург, 1986 р.). Усі дослідження проведені із дотриманням Директиви ЄЕС №609 (1986 р.) та наказу МОЗ України №281 від 01.11.2000 р. „Про заходи щодо подальшого удосконалення організаційних норм роботи з використанням експериментальних тварин”. Тварини утримувалися за умов віварію зі сталим температурним режимом та вільним доступом до їжі та води.

Опис експериментальних моделей

1-а група (n=6) контрольна (тварини, які не отримували навантаження);



2-а група (n=6) тварини, які отримували 5% водне навантаження (з розрахунку 5 мл води на 100 г маси тіла тварини);

3-а група (n=6) тварини, які отримували 3% сольове навантаження (введення 3% розчину NaCl, з розрахунку 2,56 ммоль Na (59 мг Na) на 100 г маси тіла тварини);

4-а група (n=6) тварини, яким проводилось 0,75% сольове навантаження (введення 0,75% розчину NaCl, з розрахунку 0,65 ммоль Na (14,8 мг Na) на 100 г маси тіла тварини);

Водне та сольове навантаження проводили за 2 години до евтаназії, внутрішньошлунково через металевий зонд. Через 2 год після навантаження тварин декапітували під легким ефірним наркозом.

Для аналізу та оцінки функціонального стану нирок основні показники, що вивчали, об'єднували в групи, які характеризували екскреторну, іонорегулювальну та кислотовидільну функції.

Методи дослідження функціонального стану нирок. Оцінку *екскреторної функції* нирок проводили за умов водного навантаження за показниками діурезу, швидкістю клубочкової фільтрації, концентрації креатиніну в плазмі крові та сечі, відносної реабсорбції води, вмісту білка в сечі та його екскреції.

Іонорегулювальну функцію оцінювали за показниками екскреції іонів натрію та його концентрації в сечі, реабсорбції, фільтраційного заряду.

Кислоторегулювальну функцію нирок характеризували за концентрацією активних іонів водню в сечі (рН сечі), екскрецією титрованих кислот і аміаку. Визначення концентрації креатиніну в сечі здійснювали за методом Фоліна. Визначення концентрації креатиніну в плазмі крові виконували фотоколориметрично. Принципи методів базуються на здатності креатиніну реагувати з пікриновою кислотою в лужному середовищі з утворенням забарвлених сполук.

Білок у сечі визначали сульфосаліциловим методом. Концентрацію іонів калію та натрію в сечі оцінювали методом полум'яної фотометрії на "ФПЛ-1".

Дослідження вмісту в сечі титрованих кислот і аміаку проводили титруванням. Показники діяльності нирок розраховували за формулами Ю.В. Наточина [15].

Результати дослідження

Вплив водного та сольового навантаження на функціональний стан нирок щурів. Вода є учасником більшості метаболічних реакцій, зокрема гідролізу. Вона стабілізує структуру багатьох високомолекулярних сполук, внутрішньоклітинних утворень, клітин, тканин та органів, забезпечує опорні функції тканин та органів, зберігає їхній тургор. Вода є носієм метаболітів, гормонів, електролітів; бере участь у транспорті речовин через клітинні мембрани та судинну стінку в цілому, в регуляції осмолярності рідких середовищ організму, виведенні токсичних продуктів метаболізму. При зневодненні організму і уведенні в судинне русло гіпертонічного розчину NaCl збільшується концентрація осмотично активних речовин у плазмі крові, збуджуються осморорецептори, посилюється секреція антидіуретичного гормону, зростає всмоктування води в каналцях, зменшується сечовиділення і виділяється осмотично концентрована сеча [8, 16]. Зміни функцій нирок реалізуються на рівні каналцевої реабсорбції та активації секреції, не залежать від пошкодження нирок.

Зміни екскреторної, іоно- та кислоторегулювальної функцій нирок при сольовому навантаженні. Проведені дослідження показали, що при обох видах сольового навантаження виникали зміни показників функціональної діяльності нирок. Так за умов 3% та 0,75% солевих навантажень діурез достовірно зростав порівняно зі значеннями контрольної групи на 7% та 9 % відповідно (табл. 1).

При 3% сольовому навантаженні відмічено зростання швидкості клубочкової фільтрації відносно контролю на 26%, а при 0,75% сольовому навантаженні – на 37%, відповідно. Також при даних навантаженнях залишався в межах норми і показник реабсорбції води, дещо підвищилася концентрація креатиніну в сечі. Спостерігалось підвищення концентраційного індексу ендогенного креатиніну в 1,17 та 1,25 рази відповідно при двох солевих



Таблиця 1 - Зміни показників екскреторної функції нирок при сольовому навантаженні, ($\bar{x} \pm S_x$, n=6) о 8.00

Показник	Контроль (водне навантаження)	3% сольове навантаження	0,75% сольове навантаження
Діурез, мл/2 год	3,81±0,042	4,08±0,078*	4,18±0,089*
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	360,1±18,20	453,3±39,10*	493,2±29,63*
Концентрація креатиніну у сечі, ммоль/л	0,32±0,011	0,38±0,014*	0,35±0,021*
Концентрація креатиніну у плазмі крові, мкмоль/л	27,8±0,44	29,7±2,67*	24,7±1,17*
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од	11,3±0,54	13,3±1,08*	14,2±0,79*
Реабсорбція води, %	99,9±0,001	99,9±0,001	99,9±0,001
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	4,8±0,33	6,9±0,46*	4,3±0,46
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год	18,1±1,21	28,1±1,45*	17,7±1,69
Концентрація білка в сечі, г/л ×10 ⁻³	0,013±0,0006	0,029±0,0038*	0,02±0,001*

Примітка. Позначка * – вірогідні зміни порівняно зі значенням контролю (p<0,05)

навантаженнях. Слід відмітити, що концентрація та екскреція іона калію зросла достовірно у порівнянні з контролем лише при 3% сольовому навантаженні відповідно у 1,43 та 1,55 рази. Сольове навантаження також збільшило концентрацію білка при 0,75% у 1,54 рази та при 3% – у 2,23 рази. Отже, сольове навантаження призводить до зростання діурезу в результаті підвищення швидкості клубочкової фільтрації.

Нами досліджено й іонорегульовальну функцію нирок щурів при сольових навантаженнях (табл. 2). Так, відмічено збільшення концентрації натрію в сечі

при 3% сольовому – на 82%, а при 0,75% сольовому на – 28% порівняно з контролем.

Таблиця 2 - Зміни показників іонорегулювальної функції нирок у щурів

при сольовому навантаженні ($\bar{x} \pm S_x$, n=6) о 8.00

Показник	Контроль (водне навантаження)	3% сольове навантаження	0,75% сольове навантаження
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,28±0,025	0,51±0,045*	0,36±0,019*
Екскреція іонів натрію, мкмоль/хв	1,07±0,093	2,11±0,191*	1,53±0,083*
Фільтраційний заряд натрію, ммоль/хв	52,9±1,98	58,5±4,69*	67,5±3,74*
Екскреція іонів натрію на 100 мкл клубочкового фільтрату, у.о.	0,31±0,030	0,47±0,022*	0,32±0,019

Примітка. Позначка * - вірогідні зміни порівняно зі значенням контролю (p<0,05)

Одночасно відмічено зростання екскреції іонів натрію: при 3% сольовому навантаженні – вдвічі і при 0,75% сольовому – на 43% відносно контролю. Фільтраційний заряд натрію зріс на 27% при 0,75% сольовому щодо контролю (табл. 2). Збільшення концентрації та екскреції натрію було, можливо, в першу чергу наслідком зменшення його канальцевої реабсорбції. Хоча одночасно, судячи зі змін екскреції креатиніну та при розрахунках клубочкової фільтрації у тварин, яким вводили NaCl, зростала також клубочкова фільтрація з одночасним збільшенням фільтраційного заряду натрію. Ці зміни функціональної діяльності нирок при сольовому навантаженні, можливо, пов'язані з тим, що після сольового навантаження в організмі тварин зростає концентрація натрію у крові та підвищується осмолярність.

Слід відмітити, що при дослідженні кислоторегулювальної функції нирок щурів при сольовому навантаженні практично не змінилися показники рН сечі, зниження відбувалося тільки при 0,75% сольовому навантаженні на 16%.



Підвищувався показник екскреції аміаку щодо контролю при обох видах сольового навантаження відповідно на 24% та 15%, а екскреція титрованих кислот при 3% сольовому зросла на 19% та при 0,75% – на 32% (табл. 3).

Таблиця 3 - Зміни показників кислоторегулювальної функції нирок у

щурів при сольовому навантаженні ($\bar{x} \pm S_x$, n=6) о 8.00

Показник	Контроль (водне навантаження)	3% сольове навантаження	0,75% сольове навантаження
рН сечі, од	6,7±0,14	6,2±0,16*	5,6±0,14*
Екскреція титрованих кислот, мкмоль/ 2 год	11,5±1,03	13,7±0,58*	15,2±1,09*
Екскреція аміаку, мкмоль/ 2 год	64,5±1,53	80,53±4,76*	74,2±4,42*

Примітка. Позначка * - вірогідні зміни порівняно зі значенням контролю (p<0,05)

Однак, зростання виділення електролітів практично не пов'язане з підвищенням клубочкової фільтрації, судячи по відносно не значних змінах показника виділення креатиніну при постійному його рівні у крові. Цікавим є і те, що концентрація креатиніну у сечі також суттєво не змінилася відносно контролю на що вказує показник реабсорбції води. Таким чином, ріст осмолярності сечі зумовлений не реабсорбцією води у дистальних каналцях нирок, а змінами реабсорбції різних іонів. Збільшення виділення натрію, в першу чергу, зумовлено зниженням його реабсорбції, не виключаючи можливість зниження його транспорту у проксимальних каналцях.

Отже, сольове навантаження викликає достовірні зміни показника діурезу порівняно з контролем, що відбувалося переважно за рахунок зростання ШКФ. Зросла концентрація та екскреція іонів калію у порівнянні з контролем при 3% сольовому навантаженні у середньому в 1,5 раза. Сольове навантаження призвело до збільшення концентрації білка при 0,75% навантаженні – у 1,54 раза та при 3% навантаженні – у 2,23 раза. Зміни функцій нирок реалізуються на рівні каналцевої реабсорбції та активації секреції, не залежать від пошкодження

нирок.

Експериментальні дослідження проведено у різних групах тварин о 8.00 год та о 20.00 год. Функціональний стан нирок достовірно не відрізнявся при різному часі дослідження (табл 1-6).

Таблиця 4 - Зміни показників іонорегулювальної функції нирок у щурів при сольовому навантаженні ($\bar{x} \pm S_x$, n=6) о 20.00

Показник	Контроль (водне навантаження)	3% сольове навантаження	0,75% сольове навантаження
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,25±0,017	0,56±0,036*	0,37±0,029*
Екскреція іонів натрію, мкмоль/хв	0,98±0,071	2,12±0,16*	1,62±0,13*
Фільтраційний заряд натрію, ммоль/хв	53,4±1,94	48,67±3,06*	68,06±2,25*
Екскреція іонів натрію на 100 мкл клубочкового фільтрату, у.о.	0,27±0,026	0,56±0,028*	0,31±0,032

Примітка. Позначка * - вірогідні зміни порівняно зі значенням контролю (p<0,05).

У порівнянні з контролем екскреторна функція нирок практично не змінилась у всіх групах дослідів. Однак при 3% сольовому навантаженні не виявлено достовірної поліурії та змін швидкості клубочкової фільтрації. Проте концентрація іонів Na⁺ зросла у 2,24 раза у порівнянні з контролем та вища за показники експерименту, проведеного о 8.00 ранку, що підтверджується зниженням фільтраційної фракції іонів Na⁺.



Зміни показників екскреторної функції нирок при сольовому навантаженні, ($\bar{x} \pm S_x^-$, n=6) о 20.00

Показник	Контроль (водне навантаження)	3% сольове навантаження	0,75% сольове навантаження
Діурез, мл/2 год	3,91±0,040	3,74±0,043*	4,31±0,039*
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	367,96±17,32	385,9±29,36*	553,9±18,87*
Концентрація креатиніну у сечі, ммоль/л	0,30±0,012	0,36±0,021*	0,34±0,009*
Концентрація креатиніну у плазмі крові, мкмоль/л	27,0±0,33	29,8±0,27*	23,5±0,58*
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од	11,3±0,53	12,35±0,81	14,58±0,58*
Реабсорбція води, %	99,98±0,001	99,96±0,001	99,98±0,001
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	5,0±0,17	7,0±0,25*	4,08±0,39
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год	19,54±0,77	26,17±0,79*	17,62±1,74
Концентрація білка в сечі, г/л $\times 10^{-3}$	0,013±0,001	0,028±0,003*	0,019±0,001*

Примітка. Позначка * - вірогідні зміни порівняно зі значенням контролю (p<0,05).

Таблиця 6 - Зміни показників кислоторегулювальної функції нирок у

щурів при сольовому навантаженні ($\bar{x} \pm S_x^-$, n=6) о 20.00

Показник	Контроль (водне навантаження)	3% сольове навантаження	0,75% сольове навантаження
pH сечі, од.	6,52±0,09	6,12±0,14	5,85±0,058
Екскреція титрованих кислот, мкмоль/ 2 год	10,94±0,72	14,57±1,05*	15,23±0,64
Екскреція аміаку, мкмоль/ 2 год	67,15±1,56	64,6±2,20	70,62±2,71

Примітка. Позначка * - вірогідні зміни порівняно зі значенням контролю (p<0,05).

Результати дослідження та висновки

Нирки займають вагоме місце у забезпеченні динамічної рівноваги внутрішнього середовища організму. Провідний регулятор водної рівноваги антидіуретичний гормон (АДГ) діє на V_2 -рецептори клітин збиральних трубок внаслідок посилення синтезу AQ_2 . Симпатичні ефекти регуляції на дистальний сегмент нефрона проявляються активацією реабсорбції води через систему переносників (аденілатциклаза – цАМФ); на гладеньком'язові клітини судин – через зміни функціонування зворотно-протитечійної системи в режимах концентрування та розведення сечі.

За умов водного діурезу виявляються ознаки порушення функції нирок, про що свідчать в першу чергу зростання протеїнурії та порушення осмотичного розведення сечі [9].

Проведені нами дослідження показали, що при 3% та 0,75% сольовому навантаженні щурів, виникли зміни показників функціональної діяльності нирок о 8.00 год. Так, за умов навантаження як 3% так і 0,75% розчинами NaCl, зріс показник діурезу порівняно зі значеннями контрольної групи (на 7% та 9 % відповідно), що призвело до зростання швидкості клубочкової фільтрації (на 26% та 37% відповідно). При двох сольових навантаженнях відмічено підвищення концентраційного індексу ендogenous креатиніну (в 1,17 та 1,25 раза) та концентрації білка: при 0,75% – у 1,54 раза ; при 3% – у 2,23 раза. Однак, концентрація та екскреція іона калію зросла достовірно у порівнянні з контролем лише при 3% сольовому навантаженні (у середньому в 1,5 раза).

Суттєвих змін зазнали показники іонорегулювальної функції нирок щурів при сольових навантаженнях – збільшилася концентрація іонів натрію в сечі при 3% сольовому – на 82%, а при 0,75% сольовому на – 28% порівняно з контролем. Одночасно відмічено зростання екскреції іонів натрію: при 3% сольовому навантаженні – вдвічі і при 0,75% сольовому – на 43% відносно контролю. Фільтраційний заряд натрію зріс на 27% при 0,75% сольовому навантаженні.

Характеризуючи кислоторегулювальну функцію нирок встановлено підвищення показника екскреції аміаку (на 24% та 15%) та екскреції титрованих



кислот (при 3% сольовому – на 19% та при 0,75% – на 32%) відносно контролю.

Отже, зміни між функціональною діяльністю нирок при сольовому навантаженні, можливо, пов'язані з тим, що після сольового навантаження в крові тварин зростає концентрація натрію та підвищується її осмолярність.

Зростання виділення електролітів практично не пов'язане зі підвищенням швидкості клубочкової фільтрації, судячи по відносно не значних змінах показника виділення креатиніну при постійному його рівні у крові. Цікавим є і те, що концентрація креатиніну у сечі також суттєво не змінилася щодо контролю, на що вказує показник реабсорбції води. Таким чином, ріст осмолярності сечі зумовлений не реабсорбцією води у дистальних канальцях нирок, а змінами показників реабсорбції різних іонів. Збільшення виділення натрію, в першу чергу, знижує його реабсорбцію, не виключає можливості зниження його транспорту у проксимальних канальцях.

Реакція нирок на водне і сольове навантаження залежно від вмісту натрію в раціоні харчування свідчить про те, що в організмі щурів формуються стійкі пристосувальні реакції, спрямовані на регуляцію гомеостазу, в яких важлива роль належить саме нирковому функціональному резерву (НФР), який є провідним фізіологічним механізмом, що визначає потужність адаптаційних реакцій нирок з регуляції водно-сольового гомеостазу, тоді як специфічність та точність такої забезпечується за рахунок канальцевої реабсорбції та секреції.

У медицині широко використовується розчин гіпохлориту натрію (ГХН) як детоксикант. ГХН, отриманий електрохімічним методом із водних розчинів хлористого натрію, є найбільш зручним і фізіологічним джерелом активного кисню. Він нетоксичний, легко віддає активний кисень, виводиться з організму, має невелику молекулярну масу та малі розміри, завдяки чому без перешкод проходить крізь клітинні мембрани. ГХН може окиснювати токсини, які містяться не лише в крові, але і в тканинах, модулюючи роботу цитохрому P-450, який локалізований у мембранах ендоплазматичного ретикулуму печінки, нирок та інших органів. Розчин ГХН дедалі частіше починають застосовувати для профілактичної інтоксикації організму. Відомо, що нирки підтримують

кисотно-лужну рівновагу організму секретують іони водню і аміак та вибірково реабсорбують бікарбонат в обмін на протони.

Нами також досліджено функціональний стан нирок щурів і о 20.00 год, який достовірно не відрізнявся від значення на 8.00 годину. Однак при 3% сольовому навантаженні концентрація іонів Na^+ зросла у 2,24 раза у порівнянні з контролем, що вище відповідного показника на 8.00 год експерименту, це підтверджується зниженням фільтраційної фракції іонів Na^+ .

Відомо, що навантаження 3% розчином натрію хлориду щодо водного індукованого діурезу супроводжується перебудовою функціонального стану нирок, який характеризується істотним натрійурезом, калійурезом, зростанням рівня простангландину E_2 , концентрації осмотично активних речовин у сечі [21]. Відомо, що іони калію, профільтровані у клубочках, майже повністю реабсорбуються в проксимальному відділі нефрона (сегментах S1, S2, S3), а виділення із сечею залежить від його секреції клітинами дистального звивистого каналця та збірних трубок. Можна припустити, що вірогідне підвищення концентрації іонів калію в сечі та його екскреції за умов постійного освітлення відбуваються через порушення центральної регуляції функцій нирок, ефекторні механізми якої знаходяться на рівні каналцевого відділу нефрона.

Досліджено, що при сольовому навантаженні зберігаються ознаки пошкодження нирок (протеїнурія), поряд з суттєвими відмінностями ниркових механізмів обміну ендogenous нитратів та нітритів [10, 66].

Висновки

1. На основі експериментальних даних розкриті зміни показників функціонального стану нирок, а саме, порушення кислото регулювальної, іонорегулювальної та екскреторної функцій за умов водного та сольового навантаження.

2. Сольове навантаження призводить до зростання діурезу та швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), концентрації та екскреції іонів калію, натрію, збільшення екскреції аміаку та титрованих кислот.



3. Вивчено й оцінено патогенетичні зміни, що виникають у нирках внаслідок розвитку оксидативного стресу на тлі навантаження.

4. З'ясовано, що при проведених водному та сольових навантаженнях виникає помітна олігурія, що характеризувалася зменшенням діурезу, підвищенням швидкості клубочкової фільтрації (ШКФ), збільшенням концентрації креатиніну і білка в сечі, збільшенням концентрації іонів натрію та його екскреції, зростанням екскреції титрованих кислот та аміаку.

Перелік умовних позначень

АДГ – антидіуретичний гормон

ГНН – гостра ниркова недостатність

ОАР – осмотично - активні речовин

ФНР – функціональний нирковий резерв

ХНН – хронічна ниркова недостатність

ШКФ – швидкість клубочкової фільтрації