

© А.И.Гоженко, С.И.Доломатов, Л.В.Романив, Е.А.Доломатова, 2003
УДК 612.014.462:577.7:599.323.4

А.И.Гоженко, С.И.Доломатов, Л.В.Романив, Е.А.Доломатова

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ ОСМОРЕГУЛИРУЮЩЕЙ ФУНКЦИИ ПОЧЕК БЕЛЫХ КРЫС

A.I. Gozhenko, S.I. Dolomatov, L.V. Romaniv, E.A. Dolomatova

AGE-RELATED FEATURES OF THE OSMOREGULATING FUNCTION OF KIDNEYS IN WHITE RATS

Кафедра общей и клинической патологической физиологии Одесского государственного медицинского университета, Украина

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ РАБОТЫ. Целью исследования было изучение состояния почек интактных крыс в ответ на острую осмотическую нагрузку в зависимости от возраста. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** В условиях водной и острой осмотической (введение 3% раствора хлорида натрия) нагрузок проведен анализ состояния осморегулирующей функции почек у интактных крыс 3-х возрастных групп: в стадии полового созревания, молодых половозрелых и животных старшей возрастной группы. **Результаты.** Установлено, что введение 3% раствора хлорида натрия в объеме 5% от массы тела крысам, находящимся в стадии полового созревания, молодым половозрелым крысам, а также животным старшей возрастной группы, по сравнению с водной нагрузкой в объеме 5% от массы тела приводит к увеличению скорости клубочковой фильтрации. При этом наиболее высокие исходные величины клиренса креатинина, а также показатели индуцированного прироста данного параметра зарегистрированы в группе молодых половозрелых животных, а минимальные - в группе крыс, находящихся в стадии полового созревания. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** Найденные межгрупповые отличия динамики скорости клубочковой фильтрации и почечной экскреции исследуемых веществ указывают на наличие адаптивных реакций систем регуляции деятельности почек, адекватно отражающих возрастные особенности баланса обменных процессов и функциональных возможностей внутрипочечных гомеостатических механизмов.

Ключевые слова: белые крысы, возраст, почки, водная и осмотическая нагрузки, клиренс креатинина.

ABSTRACT

THE AIM of the work was to study the state of the intact rats' kidneys in response to acute osmotic loading in relation to age. **MATERIALS AND METHODS.** An analysis of the state of the osmoregulating function of kidneys was performed under conditions of the water and acute osmotic (3% solution of sodium chloride) loading in intact rats of three age groups: animals in the stage of pubescence, young pubescent and old age group animals. **RESULTS.** It was found that 3% sodium chloride in the volume of 5% of body mass given to rats in the stage of pubescence, to young pubescent and animals of the old age group, as compared to water loading in the volume of 5% of body mass resulted in the increased rate of glomerular filtration. The highest initial values of creatinine clearance and the indices of the induced growth of this parameter were registered in the group of young pubescent animals, and the minimal ones in the group of animals in the stage of pubescence. **CONCLUSION.** The difference in the dynamics of the glomerular filtration rate and renal excretion of the substances under study points to the presence of adaptive reactions of the renal activity regulation systems which adequately demonstrate age-related features of balance of metabolic processes and functional abilities of the renal homeostatic mechanisms.

Key words: white rats, age, kidneys, water and osmotic loading, creatinine clearance.

ВВЕДЕНИЕ

Способность живых организмов обеспечивать постоянство внутри- и внеклеточного ионного состава является одним из наиболее древних гомеостатических механизмов. При этом, помимо специфического катионного и анионного состава различных секторов водного бассейна организма, имеет значение баланс концентраций осмотически активных веществ (главным образом минеральных) по разные стороны плазматической мембраны клетки. В литературе также отмечается, что механизмы осморегуляции млекопитающих име-

ют закономерные особенности функционирования, как на ранних этапах онтогенеза [1], так и в пожилом возрасте [2,3]. Отмечается, что окончательное становление осморегуляции у крыс на уровне системных и внутрипочечных реакций совпадает по времени со стадией полового созревания [4]. С другой стороны, отмечается, что у пожилых людей регистрируются изменения секреции и чувствительности эффекторных органов к аргинин-вазопрессину [5] на фоне значимых отличий сосудистых, эндокринных и почечных реакций на

внутривенную инфузию солевых растворов [6]. Ранее нами было показано, что гипернатриевый рацион и острая осмотическая нагрузка раствором хлорида натрия у интактных животных приводит к увеличению клиренса креатинина и росту экскреции осмотически активных веществ [7]. Таким образом, целью данного исследования являлось изучение состояния почек интактных крыс в ответ на острую осмотическую нагрузку в зависимости от возраста.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследования выполнены на трех группах белых беспородных крыс: 1-я группа – животные, находящиеся на стадии полового созревания, масса тела 40-60 г (n=22), 2-я группа – молодые половозрелые крысы, масса тела 95-110 г (n=20), 3-я группа – крысы старшей возрастной группы, масса тела 270-320 г. (n=24). Животные каждой из групп были путем случайного отбора разделены на две подгруппы, при этом крысам одной из подгрупп была проведена водная нагрузка, а второй подгруппе – гиперосмотическая нагрузка 3% раствором хлорида натрия в объеме 5% от массы тела. Мочу собирали в течение 2 часов, после чего проводили декапитацию животных под легкой эфирной анестезией, собранные образцы крови стабилизировали гепарином. В полученных образцах мочи и плазмы определяли осмоляльность криоскопическим методом на осмометре 3D3 (США), концентрацию креатинина в реакции с пикриновой кислотой, концентрацию фосфатов, а также белок мочи фотометрическим методом на спектрофотометре СФ-46 (Россия). Показатели диуреза и экскреции веществ, а также величину клиренса креатинина рассчитывали на 100 г массы тела в соответствии

с общепризнанными формулами [8]. Статистический анализ проводили с использованием критерия Стьюдента.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В таблице представлены результаты исследования деятельности почек крыс указанных возрастных групп в условиях водной и осмотической нагрузки. Следует отметить, что при водной и острой осмотической нагрузках показатели диуреза, а также экскреций белка, фосфатов и осмотически активных веществ были наиболее высокими во 2-й группе, а наиболее низкими в 3-й группе. Кроме того, показатели диуреза при острой осмотической нагрузке в 3-й группе крыс достоверно ниже в сравнении с водной нагрузкой на фоне существенного прироста диуреза под влиянием 3% раствора хлорида натрия в 1-й и 2-й группах. Установлено также, что во всех 3-х группах имеет место повышение клиренса креатинина при введении 3% раствора хлорида натрия по сравнению с водной нагрузкой. В то же время двукратный прирост скорости клубочковой фильтрации (СКФ) выявлен только в группах половозрелых животных (2-я и 3-я группы), однако абсолютные показатели увеличения СКФ во 2-й группе значительно превосходят результаты, полученные в 3-й группе. Таким образом, разность СКФ между солевой и водной нагрузками увеличивается в ряду групп животных: крысы в стадии полового созревания, крысы старшей возрастной группы и молодые половозрелые крысы. При этом наиболее низкие показатели экскреций белка и фосфатов зарегистрированы у крыс старшей возрастной группы, а наиболее высокие – в группе молодых половозрелых крыс.

Показатели функционального состояния почек интактных крыс различных возрастных групп в условиях водной и острой гиперосмотической нагрузки 3% раствором хлорида натрия $\bar{X} \pm m$

Исследуемые показатели	Крысы в стадии полового созревания		Молодые половозрелые крысы		Крысы старшей возрастной группы	
	Вода n=11	3% р-р NaCl n=11	Вода n=10	3% р-р NaCl n=10	Вода n=12	3% р-р NaCl n=12
Масса тела, г	54±7	58±5	102±11	107±9	309±19	297±25
Диурез, мл	1,9±0,4 p<0,01	2,5±0,2 p<0,01	3,1±0,3	4,2±0,3	1,7±0,1 p<0,01	0,9±0,1 p<0,01
Осмоляльность мочи, мосмоль/кг	127±12	672±24	139±10	598±27	90±24	761±31
Креатинин мочи, мкмоль/л	1003±85 p<0,05	884±72 p<0,05	797±94	598±78	1354±121 p<0,05	2368±132 p<0,01
Белок мочи, мг/л	31±5 p<0,01	35±4	11±3	33±5	30±4 p<0,01	61±7 p<0,01
Фосфаты мочи, ммоль/л	5,5±0,9	13,5±1,3	5,9±0,7	11,1±1,0	3,6±0,2	9,8±0,7
Экскреция осмотически активных веществ, мосмоль/час	0,23±0,03 p<0,01	2,28±0,24	0,49±0,07	2,29±0,31	0,15±0,02 p<0,01	0,70±0,05 p<0,01
Экскреция белка, мг/час	0,05±0,01	0,11±0,02	0,06±0,01	0,12±0,02	0,05±0,01	0,05±0,01 p<0,05
Экскреция фосфатов, мкмоль/час	9,1±1,7 p<0,01	32,2±2,4	19,2±2,6	46,0±3,8	6,3±1,1 p<0,01	9,7±1,5 p<0,01
Клиренс креатинина, мкл/мин	331±22 p<0,01	404±19 p<0,01	708±34	1211±47	356±14 p<0,01	635±20 p<0,01

p - показатель достоверности отличий в сравнении с данным видом нагрузки в группе молодых половозрелых животных
n - число наблюдений

ОБСУЖДЕНИЕ

Согласно данным литературы, скорости клубочковой фильтрации и почечного кровотока являются одними из наиболее важных показателей, характеризующих возрастные особенности функционального состояния почек как в ранних периодах онтогенеза [9], так и у пожилых людей [10]. При этом наиболее динамичные структурные изменения сосудисто-клубочкового аппарата в постнатальном периоде у крыс наблюдаются с момента рождения до 60-дневного возраста и связаны с васкуляризацией и увеличением линейных размеров почечного тельца [9]. Морфологические изменения клубочка также являются специфическим признаком, характеризующим естественный процесс старения [11]. Следовательно, логично предположить, что возрастные особенности морфологии сосудисто-клубочкового аппарата во многом определяют найденные межгрупповые отличия динамики клиренса креатинина под влиянием острой осмотической нагрузки в исследуемых группах животных. Однако наряду с этим установлено, что стимуляция СКФ введением 3% раствора хлорида натрия сопровождается увеличением диуреза в 1-й и 2-й группах крыс по сравнению с водной нагрузкой, тогда как в 3-й группе введение гипертонического раствора приводит к достоверному уменьшению мочеотделения. Относительно меньший диурез в старшей возрастной группе обусловлен как более низкими показателями клубочковой фильтрации, так и увеличением канальцевой реабсорбции воды, о чем свидетельствуют наиболее высокие показатели концентрации креатинина мочи и осмоляльности мочи в условиях солевой нагрузки в сравнении с 1-й и 2-й группами. Возможно, наблюдаемые изменения обусловлены в равной мере возрастными особенностями состояния регуляции водно-солевого обмена в ответ на осмотические нагрузки [6] и морфологическими изменениями почечных структур [12]. Более низкие величины в условиях водного и солевого диуреза получены также у крыс в стадии полового созревания на фоне уменьшения скорости клубочковой фильтрации и повышенной концентрации креатинина в сравнении с молодыми половозрелыми крысами. При этом параметры канальцевой реабсорбции свидетельствуют о том, что экскреции осмотически активных веществ и фосфатов на 1 мл клубочкового фильтрата в 1-й группе животных (соответственно 0,092 мосмоль/мл и 1,30 мкмоль/мл) при водно-солевой нагрузке значительно превосходят величины, рассчитанные для 2-й (0,033 мосмоль/мл и 0,65 мкмоль/мл) и 3-й (0,019 мосмоль/мл и 0,27 мкмоль/мл) групп. Кроме того,

в 3-й и особенно в 1-й группах найдены более низкие величины осмоляльности плазмы крови, как при водной, так и при водно-солевой нагрузках по сравнению с крысами 2-й группы на фоне сниженной концентрации фосфатов плазмы в 3-й группе. Согласно данным литературы основным местом реабсорбции неорганических фосфатов фильтрата является проксимальный отдел нефрона [13], при этом существенные почечные потери фосфатов на фоне селективного поражения проксимального отдела нефрона не сопровождаются резкими изменениями показателей осмоляльности мочи [14,15]. Следовательно, более низкие величины скорости клубочковой фильтрации и диуреза крыс 1-й группы в сравнении со 2-й группой, наряду со структурными особенностями почечной ткани, могут быть обусловлены относительно меньшей эффективностью канальцевых (главным образом проксимальных) механизмов реабсорбции веществ. Непрямым подтверждением такого предположения является увеличение экскреции белка у крыс 1-й группы при незначительных изменениях показателей клубочковой фильтрации в условиях острой осмотической нагрузки.

Таким образом, приведенные данные позволяют предположить, что возрастные особенности реакции почек на острую осмотическую нагрузку осуществляются, как на уровне сосудисто-клубочкового аппарата, так и на канальцевом уровне. При этом наиболее выраженное увеличение загрузки нефрона осмотически активными веществами внеклеточной жидкости происходит благодаря повышению клубочковой фильтрации, а величина экскреции поступившего избытка осмотически активных веществ с мочой регулируется интенсивностью канальцевой реабсорбции, главным образом на уровне проксимального отдела нефрона. Такой вывод базируется на сравнительном анализе клиренса креатинина, фракционной экскреции фосфатов, осмотически активных веществ и белка. Следует отметить, что нами выявлены некоторые возрастные особенности описанных механизмов. Например, у крыс в стадии полового созревания в ответ на гипертоническую нагрузку отмечаются более высокие показатели фракционной экскреции осмотически активных веществ и фосфатов и менее выраженный прирост клиренса креатинина, в отличие от молодых половозрелых крыс. Таким образом, найденные возрастные закономерности реакции почек крыс на водную и осмотическую нагрузку можно расценивать, как характерные для данного временного отрезка жизни организма и в значительной степени зависящие, в том числе, и от состояния системных и внутрипочечных гуморальных меха-

низмов регуляции водно-солевого гомеостаза, а также от функционального состояния транспортных систем канальцевого отдела нефрона. Действительно, данные литературы свидетельствуют, что снижение объема воды в организме и нарушение ионного баланса у лиц пожилого возраста в значительной степени обусловлены состоянием системных гомеостатических механизмов и процессов канальцевого транспорта веществ [16]. В равной мере в период, предшествующий половому созреванию, наблюдаются стремительные изменения внутрипочечных систем ауторегуляции [17] и канальцевого транспорта глюкозы и фосфатов, причем темпы становления транспортных систем фосфатов в проксимальном отделе нефрона ниже [18]. Таким образом, возрастная динамика почечного функционального резерва, наряду с особенностями морфо-функциональных признаков сосудисто- клубочкового аппарата в значительной степени обусловлена состоянием канальцевого транспорта неорганических (вода, натрий, фосфаты) и органических (аминокислоты, глюкоза) веществ, а также гуморальных механизмов регуляции водно-солевого гомеостаза. Следовательно, целесообразность возрастных особенностей абсолютных величин СКФ при водной нагрузке и её прирост, индуцируемый гиперосмотическим раствором хлорида натрия, по нашему мнению, состоит в том, что величина осмотической загрузки нефрона достаточно точно соотносится с состоянием систем канальцевого транспорта и гуморальных механизмов регуляции водно-солевого гомеостаза. Такая координация позволяет обеспечить необходимый уровень эффективности экскреторной функции почек и избежать ренальных потерь физиологически важных для организма веществ [7].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Установлено, что введение 3% раствора хлорида натрия в объеме 5% от массы тела крысам, находящимся в стадии полового созревания, молодым половозрелым крысам, а также животным старшей возрастной группы, по сравнению с водной нагрузкой в объеме 5% от массы тела приводит к увеличению скорости клубочковой фильтрации. При этом, наиболее высокие исходные величины скорости клубочковой фильтрации, а также показатели индуцированного прироста данного параметра зарегистрированы в группе молодых половозрелых животных, а минимальные – в

группе крыс, находящихся в стадии полового созревания. Найденные межгрупповые отличия динамики скорости клубочковой фильтрации и почечной экскреции исследуемых веществ указывают на наличие адаптивных реакций систем регуляции деятельности почек, адекватно отражающих возрастные особенности баланса обменных процессов и функциональных возможностей внутрипочечных гомеостатических механизмов.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Kiviranta T, Tuomisto L, Jolkkonen J, Airaksinen EM. Vasopressin in the cerebrospinal fluid of febrile children with or without seizures. *Brain Dev* 1996; 18 (2):110-113
2. Cooke CR, Wall BM, Jones GV et al. Reversible vasopressin deficiency in severe hyponatremia. *Am J Kidney Dis* 1993; 22 (1): 44-52
3. Ishikawa S, Fujita N, Fujisawa G et al. Involvement of arginine vasopressin and renal sodium handling in pathogenesis of hyponatremia in elderly patients. *Endocr J* 1996; 43 (1):101-108
4. Длоуга Г, Кршечек И, Наточин Ю. Онтогенез почки. Ленинград: Наука; 1981
5. Terano T, Seya A, Tamura Y et al. Characteristics of the pituitary gland in elderly subjects from magnetic resonance images: relationship to pituitary hormone secretion. *Clin Endocrinol Oxf* 1996; 45 (3): 273-279
6. Stachenfeld NS, Mack GW, Takamata A. Thirst and fluid regulatory responses to hypertonicity in older adults. *Am J Physiol* 1996; 271 (3, Pt 2): R757-R765
7. Гоженко АИ. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Дис... д-ра мед. наук.-Черновцы, 1987.-368 с.
8. Наточин ЮВ. Физиология почки. Формулы и расчёты. Ленинград: Наука; 1974
9. Watanabe H, Sakai T, Kobayashi N et al. Glomerular basement membrane outpockets and glomerular growth in the postnatal development of the rat kidney. *Pediatr Nephrol* 1996; 10(4): 461-466
10. Baylis C, Schmidt R. The aging glomerulus. *Semin Nephrol* 1996; 16 (4): 265-276
11. Radke KJ. Renal physiology series: Part 6 of 8. The aging kidney: structure, function, and nursing practice implications. *ANNA J* 1994; 21(4): 181-190
12. Nyengaard JR, Bendtsen TF. Glomerular number and size in relation to age, kidney weight, and body surface in normal man. *Anat Rec* 1992; 232(2): 194-201
13. Garcia AA. Ifosfamide-induced Fanconi syndrome. *Ann Pharmacother* 1995; 29(6): 590-591
14. Jones DP, Chesney RW. Renal toxicity of cancer chemotherapeutic agents in children: ifosfamide and cisplatin. *Curr Opin Pediatr* 1995; 7(2): 208-213
15. Rossi R, Godde A, Kleinebrand A et al. Concentrating capacity in ifosfamide-induced severe renal dysfunction. *Ren Fail* 1995; 17(5): 551-557
16. Ayus JC, Arief Al. Abnormalities of water metabolism in the elderly. *Semin Nephrol* 1996; 16(4): 277-288
17. Gomez RA, Pupilli C, Everett AD. Molecular and cellular aspects of renin during kidney ontogeny. *Pediatr Nephrol* 1991; 5 (1): 80-87
18. Jones DP, Chesney RW. Development of tubular function. *Clin Perinatol* 1992; 19 (1): 33-57

Поступила в редакцию 27.05.2003 г.