

УДК 612.46:599.323.4-06:547.461.2

APPLICATION OF CORRELATION ANALYSIS FOR ASSESSMENT OF AGE EXPERIMENTAL NEPROTOXICITY OF OXALATES**ЗАСТОСУВАННЯ КОРЕЛЯЦІЙНОГО АНАЛІЗУ ДЛЯ ОЦІНКИ ВІКОВОЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ НЕФРОТОКСИЧНОСТІ ОКСАЛАТІВ****Mikheev A.A. / Міхєєв А.О.***PhD, associate professor / к.б.н., доцент**ORCID: 0000-0003-2163-8866**Bukovinian State Medical University,**2, Theatralna sq., Chernivtsi-city, 58002**Буковинський державний медичний університет,**Театральна площа, 2, м. Чернівці, 58002*

Анотація. У роботі показано особливості локалізації порушень каналцевого транспорту іонів натрію за умов експериментальної гіпероксалурії із застосуванням кореляційного аналізу основних параметрів функціонального стану нирок білих щурів різного віку. Встановлено, що оксалат калію викликає порушення у всіх вікових категоріях піддослідних тварин, внаслідок чого зникають зв'язки між дистальним транспортом іонів натрію та показниками проксимальної реабсорбції, абсолютної реабсорбції іонів натрію та швидкістю клубочкової фільтрації. Оксалат калію «усуває» дистальний перенос іонів натрію з клубочково-каналцевого балансу цього електроліту.

Ключові слова: калію оксалат, нефротоксичність, щурі різного віку, нирковий транспорт іонів.

Abstract. The article shows the peculiarities of the localization of disturbances in the tubular transport of sodium ions under conditions of experimental hyperoxaluria with the use of correlation analysis of the main parameters of the functional state of the kidneys of white rats of various ages. It has been established that potassium oxalate causes disturbances in all age categories of experimental animals, resulting in the disappearance of connections between distal transport of sodium ions and proximal reabsorption, absolute reabsorption of sodium ions and glomerular filtration velocity. Potassium oxalate «eliminates» the distal transfer of sodium ions from the glomerular-tubular balance of this electrolyte.

Key words: potassium oxalate, nephrotoxicity, rats of different ages, renal transport of ions.

Вступ.

З віком та у процесі старіння природним чином поступово погіршується працездатність всіх органів та систем організму як людини, так і тварин. Старіючі організми накопичують старіючі клітини, які, як вважається, сприяють дисфункції організму [1]. Ці процеси тісно пов'язаний зі стресом, запаленням, накопиченням мутацій ДНК в клітинах і підвищеним рівнем пов'язаних з цим пошкоджень в цілому. Згубні зміни, які з часом накопичуються в клітинах і тканинах організму, також підвищують вразливість до викликів навколишнього середовища [2, 3, 4]. У сучасному світі демографічні зміни в бік старіння суспільства спричинили зростання кількості людей похилого віку, а також збільшення чисельності захворювань пов'язаних із віком. При цьому одним із факторів розвитку чисельних вікових змін є харчування загалом та надходження з їжею певних біофакторів, що детермінують ризики розвитку вікових захворювань серед населення [5].

Сечокам'яна хвороба – це агрегація та кристалізація мінеральних

компонентів сечі в нерозчинні форми в сечовивідних шляхах [6]. Сучасний рівень життя (підвищене споживання з їжею прекурсорів оксалатів) і дисбактеріоз підвищили захворюваність на дане захворювання до 5–20 % від світового населення з частотою рецидивів 8–10 % [7]. Добова кількість оксалатів, спожитих з їжею у звичайному раціоні харчування в різних країнах, може становити 70-1000 мг [8]. В окремих регіонах світу саме надмірне надходження оксалатів з їжею є однією з основних причин оксалурії, розвитку оксалатних каменів та сечо-кам'яної хвороби нирок [9]. Останнє захворювання притаманне практично усім віковим групам населення і досить широко розповсюджене у світі [10, 11].

Тому доцільним є проведення різноманітних токсикологічних досліджень потенційно шкідливих речовин, у тому числі пов'язаних із продуктами харчування чи безпосередньо раціоном харчування, із використанням дослідних тварин різних вікових груп [12]. Особливо це стосується впливу різноманітних токсичних речовин, у тому числі і оксалатів, на стан водно-сольового обміну та функцію нирок, оскільки ступінь зрілості ниркових механізмів регуляції водно-сольового гомеостазу чітко залежить від віку [13].

Метою дослідження було вивчення вікових особливостей впливу калію оксалату на лабораторних тварин різного віку із використанням кореляційного аналізу окремих параметрів функціонального стану нирок у лабораторних щурів різного віку.

Матеріали та методи.

Експериментальне моделювання гіпероксалурії було проведено на 90 самцях білих щурів різних вікових категорій: статевонезрілі (0,10-0,11 кг), статевозрілі (0,18-0,20 кг) та старіючі (0,35-0,45 кг). Тварин утримували на стандартному раціоні харчування з вільним доступом до води.

Для моделювання гіпероксалурії вводили калію оксалат упродовж 28 днів з розрахунку 50,0 мг/кг у вигляді водного розчину внутрішньошлунково за допомогою зонду. Функцію нирок у тварин усіх вікових груп вивчали за умов індукованого водного діурезу відповідно до стандартних методик із наступним визначенням в сечі та плазмі крові вмісту іонів натрію, калію, а також концентрації креатиніну. За отриманими цифровими даними проводили розрахунок основних показників функції нирок з наступною статистичною обробкою результатів та кореляційним аналізом за допомогою пакетів прикладних статистичних програм «Biostat» та «Excel».

Для вивчення кореляційних залежностей основних показників функціонального стану нирок аналіз даних був проведений між параметрами, які характеризують один з найбільш важливих процесів – нирковий транспорт іонів натрію. При цьому було використано показники функціонального стану нирок: величина клубочкової фільтрації (мкл/хв), відносна реабсорбція води (%), абсолютна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/хв), проксимальна (ммоль/2 год) та дистальна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/2 год).

Отримані результати та їх обговорення.

У статевонезрілих тварин контрольної групи були встановлені чіткі кореляційні взаємозв'язки між усіма основними показниками діяльності

судинно-клубочкового та каналцевого відділів нефрону – між швидкістю клубочкової фільтрації та абсолютною і каналцевою реабсорбцією іонів натрію ($r=0,989$, $p<0,001$), а також між показниками проксимальної і дистальної реабсорбції цього електроліту ($r=0,739$, $p<0,05$). Такі високі за силою позитивні кореляції швидкості клубочкової фільтрації, каналцевого транспорту іонів натрію відображають механізми клубочково-каналцевого балансу, які спрямовані на досягнення відповідності каналцевого транспорту іонів натрію фільтраційному завантаженню нефронів.

Позитивні кореляційні зв'язки між швидкістю клубочкової фільтрації і проксимальною реабсорбцією іонів натрію є результатом того, що реабсорбція 90 % всіх профільтрованих речовин відбувається в саме проксимальних каналцях. Позитивна кореляція проксимального і дистального транспорту іонів натрію, а також з їх абсолютним транспортом відображають стан каналцево-каналцевого балансу, що поруч із залежністю реабсорбції води від реабсорбції іонів натрію вказує на пасивність процесів її ниркового транспорту.

Після формування гіпероксауї у статевонезрілих тварин практично не змінилися кореляції між швидкістю клубочкової фільтрації та інтенсивністю проксимального транспорту іонів натрію. Разом із тим відбулися зміни з боку каналцево-каналцевого балансу із повною втратою кореляційних зв'язків між проксимальною та дистальною реабсорбцією іонів натрію. При цьому зберігся клубочково-каналцевий баланс – присутній кореляційний зв'язок між клубочковою фільтрацією та реабсорбцією іонів натрію, що може свідчити про пошкодження енергозалежних систем реабсорбції цього електроліту, а отже токсичні ефекти оксалату калію локалізовані переважно на рівні дистальних каналців нефрона.

У щурів статевозрілого віку контрольної групи нами також було виявлено позитивні кореляційні залежності між показниками клубочкової фільтрації, абсолютної реабсорбції іонів натрію та каналцевим транспортом цього електроліту ($r=0,998$, $p<0,001$ та $r=0,894$, $p<0,01$, відповідно). Після введення оксалату калію для моделювання гіпероксауї зникають зв'язки між фільтраційним завантаженням каналців та реабсорбцією іонів натрію у проксимальному ($r=0,655$) та дистальному відділах нефрону ($r=0,649$).

У старіючих тварин контрольної групи чітко простежуються позитивні взаємозв'язки між показниками клубочкової фільтрації і проксимальної реабсорбції іонів натрію ($r=0,910$, $p<0,01$), в той час, як зв'язок між проксимальною та дистальною реабсорбціями цього електроліту практично відсутній ($r=0,586$), що, очевидно, є наслідком вікових особливостей функціонального стану нирок у тварин даної вікової групи. Виявлено також міцний зв'язок реабсорбції води з проксимальним транспортом іонів натрію ($r=0,910$, $p<0,01$), що вказує на переважання пасивних механізмів транспорту цього електроліту у старих тварин та є результатом вікового зниження енергозабезпечення транспортних систем.

Під впливом введення оксалату калію взаємозв'язки параметрів функціонального стану нирок у старих тварин характеризуються наявністю слабого вірогідного зв'язку між проксимальним та дистальним транспортом

іонів натрію ($r=0,788$, $p<0,05$). Крім цього, сила негативного кореляційного зв'язку між стандартизованими показниками транспорту іонів натрію знижується. Це свідчить про переважне ушкодження дистального відділу нефрона у цих тварин з “випаданням” його із клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу.

Висновки.

Таким чином, оксалат калію в дозі 50,0 мг/кг після його тривалого введення викликає пошкодження дистального відділу нефрону у всіх вікових категоріях тварин. Це супроводжується відсутністю взаємозв'язку між параметрами клубочкової фільтрації та канальцевого транспорту іонів натрію та свідчить про “випадання” дистального відділу нефрону з клубочково-канальцевого та канальцево-канальцевого балансу. Найбільш сильне ушкодження спостерігається у статевонезрілих тварин, що пов'язано з особливостями функціонування ниркових структур в цьому віці. У статевозрілих тварин ушкодження менш виражено, а у старіючих тварин пошкодження, очевидно, є і в проксимальному, і в дистальному канальцях з переважанням в дистальному відділі нефрону.

Література:

1. Rossiello, F., Jurk, D., Passos, J. F., & d'Adda di Fagagna, F. (2022). Telomere dysfunction in ageing and age-related diseases. *Nature cell biology*, 24(2), 135-147.
2. Дмухальська, Є. Б., Корда, М. М. (2021). Вікові особливості змін показників ендогенної інтоксикації і стан мембран за дії важких металів та гліфосату. *Medical and Clinical Chemistry*, (4), 22-29.
3. Yousefizadeh, S., Farkhondeh, T., & Samarghandian, S. (2019). Age-related diazinon toxicity impact on blood glucose, lipid profile and selected biochemical indices in male rats. *Current aging science*, 12(1), 49-54.
4. Hughes, C. E., Coody, T. K., Jeong, M. Y., Berg, J. A., Winge, D. R., & Hughes, A. L. (2020). Cysteine toxicity drives age-related mitochondrial decline by altering iron homeostasis. *Cell*, 180(2), 296-310.
5. Frank, J., Kisters, K., Stirban, O. A., Obeid, R., Lorkowski, S., Wallert, M., ... & Golombek, J. (2021). The role of biofactors in the prevention and treatment of age-related diseases. *BioFactors*, 47(4), 522-550.
6. Hiremath, S., & Pragasam, V. (2022). Oxalobacter formigenes: A new hope as a live biotherapeutic agent in the management of calcium oxalate renal stones. *Anaerobe*, 102572.
7. Ermer, T., Nazzal, L., Tio, M. C., Waikar, S., Aronson, P. S., & Knauf, F. (2023). Oxalate homeostasis. *Nature Reviews Nephrology*, 19(2), 123-138.
8. Bargagli, M., Tio, M. C., Waikar, S. S., & Ferraro, P. M. (2020). Dietary oxalate intake and kidney outcomes. *Nutrients*, 12(9), 2673.
9. Siener, R., Löhr, P., & Hesse, A. (2023). Urinary Risk Profile, Impact of Diet, and Risk of Calcium Oxalate Urolithiasis in Idiopathic Uric Acid Stone Disease. *Nutrients*, 15(3), 572.
10. Ermer, T., Nazzal, L., Tio, M. C., Waikar, S., Aronson, P. S., & Knauf, F.

(2023). Oxalate homeostasis. *Nature Reviews Nephrology*, 19(2), 123-138.

11. Betz, M. (2022). Whole diet approach to calcium oxalate kidney stone prevention. *Journal of Renal Nutrition*, 32(1), e11-e17.

12. Pallocca, G., & Leist, M. (2022). On the usefulness of animals as a model system (part II): Considering benefits within distinct use domains. *Alternatives to Animal Experimentation: ALTEX*, 39(3), 531-539.

13. Chen, S. J., Chiu, K. Y., Chen, H. Y., Lin, W. Y., Chen, Y. H., & Chen, W. C. (2020). Animal models for studying stone disease. *Diagnostics*, 10(7), 490.

Стаття надіслана: 14.03.2023 р.

© Міхєєв А.О.