

УДК 616.621.31:577.73:612.46:577.15

Н. І. Волощук

Вінницький національний медичний університет ім. М. І. Пирогова

ВПЛИВ СТАТІ ТА РІЗНОГО РІВНЯ НАСИЧЕНОСТІ ОРГАНІЗМУ ЩУРІВ СТАТЕВИМИ ГОРМОНАМИ НА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ІНТАКТНИХ ЩУРІВ

У дослідженні показано, що самці щурів відрізняються від самок більш низькою фільтраційною функцією нирок, більшою протеїнурією та ензимурією. Активність НАДФН-оксидази, ксантинооксидази, вміст МДА, карбонільних груп білків у нирках самців щурів були вищими, а екскреція нітратів і нітритів та активність СОД та ГПО, а також продукція H_2S – меншими, ніж у самок. Кастрація самців та введення естрогенів самкам підвищували функціональний стан нирок, тоді як овариєктомія самок та введення тестостерону самцям погіршувало його. У самців і у самок щурів показники функціонального стану нирок та метаболічних процесів у них позитивно корелювали з рівнем продуктів пероксидації ліпідів та білків і активністю ферментів – продуцентів активних форм кисню і негативно корелювали з продукцією оксиду азоту та активністю антиоксидантних ферментів.

Ключові слова: статеві відмінності; нирки; тестостерон; естрадіол; оксид азоту; оксидантно-антиоксидантна система; гідрогенсульфід

ВСТУП

Жіночий та чоловічий організм відрізняються один від одного багатьма чинниками як на генетичному, так і на метаболічному та органному рівнях. Одним з органів з виразною статевою детермінацією функцій є нирки. Статевий диморфізм функції нирок є наслідком як секс-специфічної експресії багатьох генів нирок, так і різноспрямованим впливом жіночих та чоловічих гормонів на їх функцію [10, 16]. Приналежність до чоловічої статі обумовлює більшу схильність до ниркових хвороб, більшу чутливість до дії нефротоксичних ліків, зокрема до анальгетиків, аміноглікозидів, цитостатиків та ін. [14, 16]. Молекулярні механізми, що лежать в основі вікових і статевих відмінностей функціонального стану нирок, ще далекі від свого остаточного з'ясування, однак вже зараз можна стверджувати, що важлива роль в їх формуванні належить судинним факторам, у тому числі гормон-контрольованій продукції вазоконстрикторних та вазодилаторних молекул (ейкозаноїдів, оксиду азоту, ангіотензину, активних форм кисню, гідрогенсульфіду та інших), експресії відповідних рецепторів у судинній стінці [12, 16].

Метою роботи було дослідження зв'язку функціонального стану нирок з активністю прооксидантних та антиоксидантних ферментів, вмістом продуктів пероксидації ліпідів та білків, гідрогенсульфіду в нирках самців та самок щурів середнього віку за

умов кастрації, замісної гормональної терапії, надлишкового введення статевих гормонів.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ

Досліди виконані на 220 білих нелінійних щурах обох статей середнього віку (3-4 місяці) з віварію Вінницького національного медичного університету ім. М. І. Пирогова, які перебували в стандартних умовах віварію при температурі $22\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 5\text{ }^{\circ}\text{C}$ з 12-годинним світло/темновим циклом та вільним доступом до води та їжі. Дослідження проводились восени, розпочинались у другій половині дня. Самок щурів у дослід брали в фазі проєструсу, який визначали за допомогою вагінальних мазків.

Кастрацію тварин виконували під каліпсоловим наркозом (10 мг/кг) згідно з загальноприйнятими методиками. Замісну гормонотерапію (ЗГТ) розпочинали через 21 день після кастрації за допомогою тестостерону пропіонату (завод ООО «Фармадон», м. Ростов-на-Дону) 1 мг/кг підшкірно, а також естрадіолу гемігідрату («Естримакс», АО Гедеон Ріхтер) 150 мг/кг внутрішньошлунково протягом 14 днів. В частині дослідів статеві гормони вводили інтактним тваринам. Вміст естрадіолу та тестостерону в гепариновій плазмі крові тварин визначали імуноферментним методом стандартними наборами DRG Estradiol ELISA фірми DRG (USA) та DSLACTIVE Testosterone фірми DSL (USA) згідно з інструкціями фірм-виробників.

Для оцінки функціонального стану нирок визначали активність гамма-глутамілтрансферази (ГГТФ),

© Волощук Н. І., 2014

Таблиця 1

**РІВЕНЬ ТЕСТОСТЕРОНУ, ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ НИРОК
САМЦІВ ЩУРІВ ЗА УМОВ КАСТРАЦІЇ ТА ВВЕДЕННЯ ТЕСТОСТЕРОНУ (M±m, n=8-16)**

Показники	Інтактні щурі	Додаткове введення тестостерону	Гонадектомія	Замісна терапія тестостероном
Тестостерон, нг/дл	126,2 ± 7,37	190,4 ± 12,1*	7,12 ± 0,62*	92,6 ± 5,35*
Білок сечі, мг/8 год	5,37 ± 0,32	6,70 ± 0,29*	3,95 ± 0,31*	4,93 ± 0,28
ГГТФ сечі, нмоль/хв/мл	1,08 ± 0,10	1,33 ± 0,06	0,81 ± 0,07*	1,01 ± 0,06
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	62,6 ± 3,01	67,2 ± 3,10	56,2 ± 2,80	65,4 ± 2,94
Клубочкова фільтрація, мл/хв	0,82 ± 0,03	0,72 ± 0,03*	0,93 ± 0,03*	0,79 ± 0,03
Реабсорбція води, %	97,9 ± 7,12	97,7 ± 0,18	98,2 ± 0,15	97,7 ± 0,15
Нітриди та нітрати, мкмоль/за 8 год	3,16 ± 0,22	2,46 ± 0,18*	3,85 ± 0,17*	2,91 ± 0,15
НАДФН-оксидаза, нмоль/хв на 1 мг білка	2,46 ± 0,19	3,64 ± 0,21*	1,89 ± 0,13*	2,84 ± 0,15
Ксантинооксидаза, нмоль/хв на 1 мг білка	2,30 ± 0,14	3,28 ± 0,18*	1,68 ± 0,14*	2,17 ± 0,10
Ксантиндегідрогеназа, нмоль/хв на 1 мг білка	3,63 ± 0,24	3,80 ± 0,12	3,07 ± 0,23	3,52 ± 0,12
МДА, нмоль/мг білка	7,03 ± 0,36	10,9 ± 0,53*	5,06 ± 0,31*	6,87 ± 0,28
Карбонільні групи білків, нмоль/мг білка	4,70 ± 0,30	7,80 ± 0,73*	3,23 ± 0,20*	4,54 ± 0,26
СОД, нмоль/хв на 1 мкг білка	46,0 ± 2,08	42,0 ± 1,85	52,2 ± 3,31	47,3 ± 2,04
ГПО, нмоль/хв на 1 мг білка	63,6 ± 3,11	57,2 ± 3,18	72,7 ± 3,83	67,1 ± 3,19
H ₂ S, мкмоль/л	73,7 ± 4,36	52,1 ± 4,02*	91,2 ± 5,67*	76,3 ± 2,12
ЦГЛ, нмоль/хв на 1 мг білка	1,35 ± 0,07	0,97 ± 0,06*	1,57 ± 0,04*	1,38 ± 0,11

Примітка. * – вірогідні відмінності (p < 0,05) щодо інтактних самців.

рівень білка та креатиніну в сечі та креатиніну в сироватці крові визначали уніфікованими методами [4]. Продукцію нирками оксиду азоту визначали за екскрецією нітратів і нітритів з сечею за реакцією з реактивом Гріса [2]. Продукцію вазоконстрикторних молекул – супероксидного радикалу та пероксиду водню ми оцінювали за активністю в нирках НАДФН-оксидази та ксантинооксидоредуктази та ферментів, що їх руйнують – супероксиддисмутази (СОД) і глутатіонпероксидази (ГПО). Дію активних форм кисню на біологічні структури в нирках оцінювали за рівнем продуктів пероксидації ліпідів та білків – малонового діальдегіду (МДА) та карбонільних груп білків. Активність СОД визначали за ступенем пригнічення окиснення кверцетину [3]. Вміст МДА визначали за реакцією з тіобарбітуровою кислотою [1]. Вміст H₂S у сироватці крові визначали спектрофотометричним методом, активність цистатіонін-г-ліази (ЦГЛ) оцінювали за приростом сульфід-аніону в реакції з N,N-диметил-пара-фенілендіаміном [5]. Статистичну обробку отриманих результатів проводили за допомогою методів варіаційного та кореляційного аналізу з використанням пакету прикладних програм «STATISTICA 5,5».

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Дослідження насиченості щурів статевими гормонами показали, що тестектомія самців викликає зниження рівня тестостерону в 17,7 рази, ЗГТ практично нормалізує його. У самок оваріектомія зменшує рівень естрадіолу в 5,9 рази, наближаючись до нижньої межі чутливості методу визначення гормо-

ну, а замісна гормонотерапія практично відновлює нормальний рівень гормону. Надлишкове введення тестостерону та естрадіолу, відповідно, самцям та самкам збільшує рівень статевих гормонів в 1,5 рази (табл. 1, 2).

В порівнянні з самками у самців реєструється достовірно вищий рівень протеїнурії (на 41 %) та ензимурії (активність ГГТФ в сечі була вищою на 44 %), але менші значення клубочкової фільтрації і екскреції нітратів та нітритів з сечею (на 11,8 та 20,1 %, відповідно). Активність прооксидантних ферментів (НАДФН-оксидази, ксантинооксидази), як і вміст продуктів пероксидації – МДА, карбонільних груп білків у нирках самців щурів були вищими, ніж у самок в 1,32, 1,38, 1,31 та 1,5 рази відповідно. Активність антиоксидантних ферментів (СОД та ГПО) у нирках самців виявилась меншою, ніж у самок в 1,4 та 1,35 рази, відповідно. Крім того, вміст H₂S та активність ЦГЛ у самок перевищували такі у самців на 19,1 та 30,4 %, відповідно.

Гонадектомія самців приводила до зменшення екскреції з сечею білка та ГГТФ на 26,4 та 27,8 %, відповідно, при деякому (на 12,2 %) посиленні клубочкової фільтрації та зростанні на 20 % екскреції з сечею нітритів. В нирках кастрованих самців падала активність НАДФН-оксидази, ксантинооксидази при одночасному зростанні активності антиоксидантних ферментів, гідрогенсульфіду в крові та ЦГЛ в нирках. Оваріектомія самок навпаки збільшувала протеїнурію на 28,2 %, екскрецію ГГТФ – на 41,3 %, викликала падіння клубочкової фільтрації і екскреції нітратів та нітритів на 10,8 та 25,2 % відповідно. За

**РІВЕНЬ ЕСТРАДІОЛУ, ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН ТА БІОХІМІЧНІ ПОКАЗНИКИ НИРОК
САМОК ЩУРІВ РІЗНОГО ВІКУ ЗА УМОВ КАСТРАЦІЇ ТА ВВЕДЕННЯ ЕСТРАДІОЛУ (M±m, n=8-15)**

Показники	Інтактні самки	Додаткове введення естрадіолу	Гонадектомія	Замісна терапія естрадіолом
Естрадіол, нг/дл	5,70 ± 0,15	8,05 ± 0,26*	0,96 ± 0,022*	5,35 ± 0,10
Білок сечі, мг/8 год	3,80 ± 0,21#	2,81 ± 0,25*#	4,87 ± 0,26*#	3,61 ± 0,29#
ГГТФ сечі, нмоль/хв/мл	0,75 ± 0,07#	0,72 ± 0,07#	1,06 ± 0,07*#	0,78 ± 0,07#
Креатинін сироватки крові, мкмоль/л	59,9 ± 3,18	54,7 ± 3,07#	66,1 ± 3,23	58,0 ± 3,27
Клубочкова фільтрація, мл/хв	0,93 ± 0,03#	1,04 ± 0,03*#	0,83 ± 0,03*	0,93 ± 0,03#
Реабсорбція води, %	98,2 ± 0,07	98,3 ± 0,07	98,0 ± 0,13	98,1 ± 0,12
Нітрити та нітрати, мкмоль/за 8 год	3,86 ± 0,20#	4,78 ± 0,20*#	2,87 ± 0,18*#	3,73 ± 0,21#
НАДФН-оксидаза, нмоль/хв на 1 мг білка	1,82 ± 0,13#	1,37 ± 0,14*#	2,43 ± 0,17*#	1,95 ± 0,13#
Ксантинооксидаза, нмоль/хв на 1 мг білка	1,66 ± 0,13#	1,09 ± 0,13*#	2,21 ± 0,14*#	1,66 ± 0,14#
Ксантиндегідрогеназа, нмоль/хв на 1 мг білка	3,56 ± 0,24	2,68 ± 0,30*#	3,84 ± 0,22#	3,26 ± 0,20
МДА, нмоль/мг білка	5,35 ± 0,39#	3,79 ± 0,37*#	7,28 ± 0,42*#	5,46 ± 0,35#
Карбонільні групи білків, нмоль/мг білка	3,08 ± 0,23#	2,13 ± 0,22*#	4,07 ± 0,26*#	3,03 ± 0,24#
СОД, нмоль/хв на 1 мкг білка	64,7 ± 4,65#	85,6 ± 4,91*#	50,4 ± 2,94*	65,4 ± 4,20#
ГПО, нмоль/хв на 1 мг білка	86,2 ± 5,23#	109,2 ± 5,35*#	62,9 ± 4,17*	80,7 ± 4,39#
H ₂ S, мкмоль/л	87,8 ± 4,68#	105,7 ± 6,85*#	76,6 ± 4,34*	85,9 ± 2,36
ЦГЛ, нмоль/хв на 1 мг білка	1,76 ± 0,16#	2,17 ± 0,08*	1,36 ± 0,05*	1,74 ± 0,12

Примітки:

1) * – вірогідні відмінності (p < 0,05) щодо інтактних самок;

2) # – вірогідні відмінності (p < 0,05) між самцями та самками.

цих умов у нирках активність НАДФН-оксидази, ксантинооксидази, МДА, вміст карбонільних груп білків зростали, а активність СОД та ГПО зменшувалась приблизно в 1,3 рази. Зменшувалась також і продукція гідрогенсульфіду. Тобто кастрація чинила протилежний вплив на самців і самок і приводила до зміни статевого паттерну тубулярних і гломерулярних показників, нівелюючи статеві відмінності.

Ми встановили, що тестостерон виступає як фактор, який погіршує роботу нирок, а саме посилює протеїнурію, причому дія гормону виявляється при введенні його як інтактним, так і кастрованим самцям. Зокрема замісна гормонотерапія кастрованих самців піднімала рівень протеїнурії на 24,8 %, екскрецію ГГТФ – на 29,5 %, рівень креатиніну в сироватці крові – на 16,4 %, але пригнічувала клубочкову фільтрацію і екскрецію нітратів та нітритів на 14,1 та 22,2 % у порівнянні з кастрованими самцями без замісної терапії, наближаючи ці показники до значення у некастрованих самців. Нефротоксичний ефект тестостерону виявлявся і при його введенні інтактним самцям. У порівнянні з інтактними щурами, які не отримували тестостерон, протеїнурія виявилась вищою на 24,8 %, екскреція ГГТФ – на 13,8 %, клубочкова фільтрація і сечова екскреція продуктів оксиду азоту були нижчими на 12,2 та 20,1 %, відповідно.

У той же час естрадіол проявив себе як нефропротективний чинник: введення його самкам після оваріектомії приводило до майже повної нормалізації порушених показників. У порівнянні з оваріекто-

мованими самками екскреція білка та ГГТФ була меншою на 25,9 та 26,4 %, а клубочкова фільтрація та виведення нітратів і нітритів були більшими на 12,0 та 28,6 %, відповідно. Захисна дія естрадіолу проявлялась і при його введенні інтактним самкам, що проявлялось зменшенням екскреції білка на 26 % та посиленням клубочкової фільтрації і екскреції нітратів і нітритів на 11,8 та 23,9 %, відповідно.

Замісна гормонотерапія у самців та у самок повертала змінені кастрацією показники оксидантно-антиоксидантної системи практично до вихідних значень, відновлювала відмінності між тваринами різної статі. Надлишкове введення тестостерону сприяло активації НАДФН-оксидази та ксантинооксидази, зростанню вмісту МДА та карбонільних груп білків (на 47,9, 42,6, 55,0 та 65,9 %, відповідно, порівняно з інтактними тваринами) та викликало тенденцію до зниження активності СОД і ГПО. Також було зареєстроване падіння вмісту гідрогенсульфіду в крові та зниження активності H₂S-продукуючих ферментів (на 29,3 та 28,1 % відповідно). Естрадіол діяв протилежно тестостерону – активність прооксидантних ферментів падала, а антиоксидантних ферментів, навпаки, зростала (приблизно на 30 % в порівнянні з тваринами до введення естрадіолу). Активність ЦГ в нирках самок за цих умов зростала на 23,3 %, рівень H₂S в крові збільшувався на 20,3 % порівняно з інтактними тваринами.

Отримані нами результати підтверджують дані літератури щодо впливу статі на функції нирок. Зо-

Таблиця 3

КОРЕЛЯЦІЙНИЙ ЗВ'ЯЗОК АКТИВНОСТІ ПРООКСИДАНТНИХ ТА АНТИОКСИДАНТНИХ ФЕРМЕНТІВ, ВМІСТУ ПРОДУКТІВ ПЕРОКСИДАЦІЇ З ФУНКЦІОНАЛЬНИМ СТАНОМ НИРОК ЩУРІВ (n=111-120)

Показники	Білок сечі	ГГТФ сечі	Креатинін сироватки крові	Клубочкова фільтрація	Реабсорбція води	Нітрати та нітриди
Самці						
Нітрати та нітриди	-0,45*	-0,45*	-0,42*	0,52*	0,32*	1,0
NADPH-оксидаза	0,24*	0,23*	0,13	-0,39*	-0,22	-0,46*
Ксантиоксидаза	0,23*	0,29*	0,35*	-0,37*	-0,11	-0,38*
Ксантиндегідрогеназа	0,20	0,22	0,21	-0,24*	-0,08	-0,30*
Малоновий діальдегід	0,12	0,26*	0,20	-0,36*	-0,27*	-0,38*
Карбонільні групи білків	0,29*	0,23*	0,24*	-0,34*	-0,05	-0,32*
Супероксиддисмутаза	-0,27*	-0,37*	-0,23*	0,36*	0,01	0,46*
Глутатіонпероксидаза	-0,26*	-0,32*	-0,24*	0,36*	0,04	0,46*
Самки						
Нітрати та нітриди	-0,27*	-0,26*	-0,40*	0,49*	0,15	1,0
NADPH-оксидаза	0,22	0,27*	0,23*	-0,37*	0,08	-0,36*
Ксантиоксидаза	0,25*	0,25*	0,22	-0,38*	0,01	-0,39*
Ксантиндегідрогеназа	0,18	0,20	0,21	-0,27*	0,07	-0,31*
Малоновий діальдегід	0,04	0,19	0,25*	-0,37*	-0,09	-0,38*
Карбонільні групи білків	0,12	0,26*	0,32*	-0,39*	-0,05	-0,32*
Супероксиддисмутаза	-0,26*	-0,23*	-0,30*	0,35*	0,05	0,40*
Глутатіонпероксидаза	-0,25*	-0,23*	-0,23*	0,33*	0	0,40*

Примітка: * – вірогідні коефіцієнти кореляції ($p < 0,05$).

крема, нирки самців екскретують більше білка [10], мають більш низький базальний рівень фракційної екскреції натрію, вищий рівень креатиніну крові і менший кліренс креатиніну, ніж самки [12, 13].

Якщо зв'язок оксиду азоту з регуляцією функції нирок є загальновідомим, то питання, в якій мірі активність про- та антиоксидантних ферментів у нирках пов'язана з функцією нирок, залишається відкритим. Певні докази наявності такого зв'язку дав кореляційний аналіз (табл. 3). Виявилось, що як у самців, так і у самок щурів величина протеїнуриї, ензимурії додатно корелювала з рівнем продуктів пероксидації ліпідів та білків і активністю ферментів – продуцентів активних форм кисню і від'ємно корелювала з продукцією оксиду азоту і активністю антиоксидантних ферментів.

Таким чином, самці щурів відрізняються від самок за фільтраційною функцією, величиною протеїнуриї та ензимурії, продукцією оксиду азоту, активністю ксантиоксидази, НАДФН-оксидази, СОД, ГПО, вмістом МДА, карбонільних груп білків. Кастрація самців та введення естрогенів самкам поліпшували функціональний стан нирок, тоді як оваріектомія самок та введення тестостерону самцям – погіршували його.

Виникає питання, яким чином відбувається формування статевих та вікових відмінностей в функціонуванні нирок? Як відомо, вплив статевих гормонів на організм, у тому числі і на роботу нирок, реалізується через геномні [15] і негеномні механізми [13].

До останніх можна віднести гемодинамічні ефекти статевих гормонів, пов'язані як з їх прямою дією на судини, так і з впливом на продукцію вазорегуляторних молекул. Естрогени посилюють утворення вазодилататорів, зокрема простагліцинів, але гальмують продукцію вазоконстрикторних молекул – ендотеліну-1, лейкотрієнів, катехоламінів [14]. Тестостерон, навпаки, індукує вазоконстрикцію, активуючи ренін-ангіотензинову систему і зменшуючи синтез ПГІ2 [7, 10].

Результати наших досліджень та дані літератури дають підстави стверджувати, що до факторів, причетних до формування статевих відмінностей в роботі нирок, можуть бути також зараховані оксид азоту та активні форми кисню [7, 13]. Супероксидний радикал, навпаки, є не лише потужним вазоконстриктором прямої дії, але і нейтралізує дію оксиду азоту, перетворюючи останній на пероксинітрид. Ми виявили, що екскреція нітратів та нітритів з сечею, яка адекватно відображає активність NO-синтази в нирках, у самок щурів є вищою, ніж у самців. Таким чином, можна зробити висновок, що в нирках самок експресуються більші кількості синтази оксиду азоту, ніж у самців, а естрогени та тестостерон є відповідно позитивними та негативними регуляторами експресії цього ферменту. Ці результати узгоджуються з даними літератури стосовно більш високої активності синтази оксиду азоту в печінці, міокарді, мозку самок щурів порівняно з самцями [12].

Наші дані свідчать про те, що в основі статевих відмінностей функції нирок може лежати також ста-

тева різниця активності в нирках ферментів, причетних до генерації супероксидного радикалу та його усунення. При цьому введення тестостерону посилює активність прооксидантних та гальмує активність антиоксидантних ферментів у нирках, тоді як введення самкам естрадіолу діє протилежно – гальмує активність перших та посилює активність інших ферментів. Ще одним важливим судинним чинником, який зумовлює статеві відмінності функціонування видільних органів, є гідрогенсульфід. Він також має потужну вазодилатуючу дію та пряму і непряму антиоксидантну дію [6, 9]. Без сумніву, статеві відмінності загального вмісту H₂S та активності цистатіонін-гамма-ліази (його основного продуцента в нирках) також відіграє важливу роль у статевій детермінації функції видільних органів.

ВИСНОВКИ

Таким чином, ми надали певні докази того, що в основі зумовлених статтю змін функціонального стану нирок може лежати судинний фактор, а саме регуляція кровоплину в нирках, яка, в свою чергу, визначається співвідношенням продукції вазодилатуючих та вазоконстрикторних молекул, зокрема, оксиду азоту, супероксидного радикалу та гідрогенсульфіду.

Враховання ролі статевих факторів, які впливають на роботу нирок і створюють так званий преморбідний фон, на який в подальшому можуть діяти численні ксенобіотики, в т.ч. і лікарські засоби, стане теоретичним підґрунтям для розробки принципів цілеспрямованої регуляції фармакодинамічних і токсикологічних параметрів лікарських засобів, а також прогнозування дії ліків у осіб різної статі.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ ІНФОРМАЦІЇ

1. Владимиров Ю. В. Перекисное окисление липидов в биологических мембранах / Ю. В. Владимиров, А. И. Арчаков. – М.: Наука, 1972. – С. 252.
2. Коренман И. М. Методы определения органических соединений / И. М. Коренман. – М.: Химия, 1975. – 360 с.
3. Костюк В. А. Простой и чувствительный метод определения активности супероксиддисмутазы, основанный на реакции окисления кверцетина / В. А. Костюк, А. И. Потапович, Ж. В. Ковалева // Вопр. мед. химии. – 1990. – № 2. – С. 88-91.
4. Лабораторные методы исследования в клинике: [справочник] / Под ред. проф. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. – 368 с.
5. Мельник А. В. Активність ензимів синтезу гідрогенсульфіду в нирках щурів / А. В. Мельник, О. О. Пентюк // Укр. біохім. журн. – 2009. – Т. 81, № 4. – С. 12-22.
6. Aminzadeh M. A. Downregulation of the renal and hepatic hydrogen sulfide (H₂S)-producing enzymes and capacity in chronic kidney disease / M. A. Aminzadeh, N. D. Vaziri // Nephrol. Dial. Transplant. – 2012. – Vol. 27, № 2. – P. 498-504.
7. Bhatia K. Oxidative stress contributes to sex differences in angiotensin II-mediated hypertension in spontaneously hypertensive rats / [K. Bhatia, A. A. Elmarkaby, A. B. El-Remessy et al.] // Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol. – 2012. – Vol. 302, № 2. – P. R274-R282.
8. Chakraborty T. R. Aging-Related Changes in Ovarian Hormones, Their Receptors, and Neuroendocrine Function / T. R. Chakraborty, A. C. Gore // Experim. Biol. and Medicine. – 2004. – Vol. 229. – P. 977-987.
9. Du J. T. Hydrogen sulfide is endogenously generated in rat skeletal muscle and exerts a protective effect against oxidative stress / [J. T. Du, W. Li, J. Y. Yang et al.] // Chin. Med. J. – 2013. – Vol. 126, № 5. – P. 930-936.
10. Hatano R. Sex hormones induce a gender-related difference in renal expression of a novel prostaglandin transporter, OAT-PG, influencing basal PGE2 concentration. / [R. Hatano, K. Onoe, M. Obara et al.] // Am. J. Physiol. Renal. Physiol. – 2012. – Vol. 302, № 3. – P. F342-F349.
11. Loria A. Sex and age differences of renal function in rats with reduced ANG II activity during the nephrogenic period / [A. Loria, V. Reverte, F. Salazar et al.] // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2007. – Vol. 293, № 2. – P. 506-510.
12. McGuire B. B. Gender differences in the renin-angiotensin and nitric oxide systems: relevance in the normal and diseased kidney / [B. B. McGuire, R. W. Watson, F. Pérez-Barriocanal et al.] // Kidney Blood Press. Res. – 2007. – Vol. 30, № 2. – P. 67-80.
13. Mount P. F. Nitric oxide in the kidney: functions and regulation of synthesis / P. F. Mount, D. A. Power // Acta Physiol. (Oxf). – 2006. – Vol. 187, № 4. – P. 433-446.
14. Nematbakhsh M. Gender difference in Cisplatin-induced nephrotoxicity in a rat model: greater intensity of damage in male than female / [M. Nematbakhsh, S. Ebrahimian, M. Tooyserkani et al.] // Nephrourol. Mon. – 2013. – Vol. 5, № 3. – P. 818-821.
15. Rinn J. L. Molecular Differences Between the Female and Male Kidney / [J. L. Rinn, J. S. Rozowsky, I. J. Laurenzi et al.] // Developmental Cell. – 2004. – Vol. 6. – P. 791-800.
16. Sabolic I. Gender differences in kidney function / [I. Sabolic, A. R. Asif, W. E. Budach et al.] // Pflugers. Arch. – 2007. – Vol. 45. – P. 456-465.
17. Simoncini T. Non-genomic actions of sex steroid hormones / T. Simoncini, A. R. Genazzani // Eur. J. of Endocrinol. – 2003. – Vol. 148. – P. 281-292.

УДК 616.621.31:577.73:612.46:577.15**Н. И. Волощук****ВЛИЯНИЕ ПОЛА И УРОВНЯ НАСЫЩЕННОСТИ ОРГАНИЗМА КРЫС ПОЛОВЫМИ ГОРМОНАМИ НА ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ ПОЧЕК ИНТАКТНЫХ КРЫС**

В исследовании показано, что самцы крыс отличаются от самок более низкой фильтрационной способностью почек, более высокой протеинурией и энзимурией. Активность НАДФН-оксидазы, ксантинооксидазы, содержание МДА, карбонильных групп белков в почках самцов крыс были выше, а экскреция нитратов, нитритов и активность СОД, ГПО и продукция H_2S – меньшими, чем у самок. Кастрация самцов и введение эстрогенов самкам улучшали функциональное состояние почек, тогда как овариэктомия самок и введение тестостерона самцам – их ухудшали. У самцов и у самок крыс показатели функционального состояния почек и метаболических процессов в них позитивно коррелировали с уровнем продуктов пероксидации липидов и белков и активностью ферментов – продуцентов активных форм кислорода и негативно коррелировали с продукцией оксида азота и активностью антиоксидантных ферментов.

Ключевые слова: половые различия; почки; тестостерон; эстрадиол; оксид азота; оксидантно-антиоксидантная система; гидроденсульфид

UDC 616.621.31:577.73:612.46:577.15**N. I. Voloshchuk****INFLUENCE OF GENDER AND LEVEL OF SEX HORMONES ON RENAL FUNCTION OF INTACT RATS**

It was established that male rats show lower level of glomerular filtration and more expressed proteinuria and enzymuria in comparison with female. NADPH-oxidase, xanthinioxidase, maintenance of MDA, carbonyl groups of proteins in male kidneys were above, and nitrates/nitrites excretion and activity of SOD, GSH and H_2S production – were below, than in female rats. Castration removed sex differences in kidneys function, testosterone showed negative, and estradiol showed positive renotropic action. The parameters of kidneys function and metabolic processes in male and female kidneys showed positive correlation with the level of lipids and proteins peroxidation products as well as activity of enzymes-producers of reactive oxygen species, and showed negative correlation with production of nitric oxide and antioxidant enzymes activity.

Key words: sex differences; kidneys; testosterone; estradiol; nitric oxide; antioxidant system; hydrogen sulfide

Адреса для листування:

21018, м. Вінниця, вул. Пирогова, 56.

E-mail: voloshchukn@rambler.ru.

Вінницький національний медичний університет
ім. М. І. Пирогова

Надійшла до редакції 28.05.2014 р.