

591.149, 1.05 : 613:1.612.46 : 636-2.082.35

Akademia Rolnicza w Szczecinie
Wydział Biotechnologii i Hodowli Zwierząt

Alicja Dratwa

PRZEDSIONKOWY PEPTYD NATRIURETYCZNY A CZYNNOŚĆ NEREK CIELĄT NOWORODKÓW



Praca doktorska wykonana
w Katedrze Fizjologii Zwierząt

promotor:
prof. dr hab. Wiesław F. Skrzypczak

Szczecin 2004

Wydział Biotechnologii i Hodowli Zwierząt
Akademia Rolnicza w Szczecinie

Alicja Drajwa

A CZYNNOŚĆ NERK CIEŁA NOWORODKÓW
PRZEDSIŃKOWY PEPTYD NATRIURETYCZNY



C2-D. 58952

Praca doktorska wykonana
w Katedrze Fizjologii i Wychowu
Promotor:
prof. dr hab. Wiesław F. Skarpacek

D. 104 / 2016

Pana Profesorowi dr. h.c. Wiesławowi F. Skrzypczakowi składam serdeczne podziękowania za ogromną pomoc, która przyczyniła się do podniesienia wartości pracy. Dziękuję za cenne wskazówki i rady, jakich mi Pan Profesor udzielił, które nieustannie ukształtowały i umocniły mój sposób widzenia oraz skłoniły mnie do nieznanego wcześniej trybu. Jestem wdzięczny Panu Profesorowi za niezwykłą dyskusyjność, wyrozumiałość, cierpliwość i wyrozumiałość wobec moich błędów, a jednocześnie za stanowczość i konsekwencję w ustalaniu zasad.

Praca finansowana ze środków:

- Ministerstwa Nauki i Informatyzacji (grant nr 3 P06D 028 22)
- Akademii Rolniczej w Szczecinie (nr projektu BW/DB/2/2000)

Panu Profesorowi dr hab. Wiesławowi F. Skrzypczakowi składam serdeczne podziękowania za ogromną pomoc, która przyczyniła się do podniesienia wartości pracy. Dziękuję za mądre wskazówki i rady, jakich mi Pan Profesor udzielał, które niewątpliwie ukształtowały i umocniły mój zmysł widzenia oraz skierowały mnie na nieznane wcześniej tropy. Jestem wdzięczna Panu Profesorowi za niezwykłą życzliwość, wytrwałość, cierpliwość i wyrozumiałość wobec moich błędów, a jednocześnie za stanowczość i konsekwencję w stawianych wymaganiach.

Autorka

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W TEKście PRACY	5
1. WPROWADZENIE	6
2. PRZEGLĄD PISMIENICTWA	7
2.1. CZYNNOŚĆ NEREK NOWORODKÓW	7
2.2. REGULACJA CZYNNOŚCI NEREK	12
2.3. PRZEDSIÓNKOWY PEPTYD NATRIURETYCZNY	17
2.3.1. Synteza, wydzielanie i stężenie ANP we krwi	17
2.3.2. Receptory ANP	22
2.3.3. Działanie biologiczne	23
2.3.4. ANP w układzie RAA i wazopresyna	25
2.3.5. Wpływ środowiska wodno-elektrolitowego na uwalnianie ANP	26
2.3.6. Próliza ANP	28
3. CEL PRACY	30
4. MATERIAŁ I METODY	31
5. WYNIKI	35
6. OMÓWIENIE WYNIKÓW	50
7. WNIOSKI	61
8. PISMIENICTWO	62
9. ANEKS	80

Dziękuję wszystkim Pracownikom Katedry Fizjologii Zwierząt za życzliwość i wsparcie podczas pisania pracy, a zwłaszcza Pani dr inż. Małgorzacie Ożgo za serdeczność i szczerść.

Autorka

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W TEKŚCIE PRACY

ACTH	hormon adrenokortykotropowy (adrenocorticotrophic hormone)
ANP	przedsionkowy czynnik natriuretyczny (atrial natriuretic factor)
Ang II	angiotensyna II (angiotensin II)
ANP	przedsionkowy czynnik natriuretyczny (atrial natriuretic peptide)
ANPR-A	receptor typu A dla ANP (atrial natriuretic peptide receptor type A)
ANPR-C	receptor klasyczny dla ANP (atrial natriuretic peptide clearance receptor)
AQP	akwaporyna 2 (aquaporin 2)
ARO	aktywność reabsorpcyjna osocza (plasma renin activity)

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W TEKŚCIE PRACY	5
1. WPROWADZENIE	6
2. PRZEGLĄD PIŚMIENNICTWA	7
2.1. CZYNNOŚĆ NEREK NOWORODKÓW	7
2.2. REGULACJA CZYNNOŚCI NEREK	12
2.3. PRZEDSIONKOWY PEPTYD NATRIURETYCZNY	17
2.3.1. Synteza, wydzielanie i stężenie ANP we krwi	17
2.3.2. Receptory ANP	22
2.3.3. Działanie biologiczne	23
2.3.4. ANP a układ RAA i wazopresyna	25
2.3.5. Wpływ środowiska wodno-elektrolitowego na uwalnianie ANP	26
2.3.6. Eliminacja ANP	28
3. CEL PRACY	30
4. MATERIAŁ I METODY	31
5. WYNIKI	35
6. OMÓWIENIE WYNIKÓW	50
7. WNIOSKI	61
8. PIŚMIENNICTWO	62
9. ANEKS	80

SPIS TREŚCI

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W TEKście PRACY	1
1. WPROWADZENIE	2
2. PRZEGLĄD PIŚMIENICTWA	3
2.1. CZYNNÓŚĆ NEREK NOWORODKÓW	4
2.2. REGULACJA CZYNNÓŚCI NEREK	11
2.3. PRZEDSIÓNKOWY PEŁYD NATRIURETYCZNY	17
2.3.1. System, działanie i stężenie ANP we krwi	17
2.3.2. Receptory ANP	22
2.3.3. Działanie biologiczne	25
2.3.4. ANP a układ RAA i współzależność	25
2.3.5. Wpływ środowiska wodno-elektrolitowego na uwolnienie ANP	28
2.3.6. Eliminacja ANP	28
3. CEL PRACY	30
4. MATERIAŁ I METODY	31
5. WYNIKI	32
6. OMÓWIENIE WYNIKÓW	39
7. WNIOSKI	61
8. PIŚMIENICTWO	62
9. ANEKS	68

WYKAZ SKRÓTÓW UŻYTYCH W TEKŚCIE PRACY

ACTCH	hormon adrenokortykotropowy (adrenocorticotrophic hormone)
ANF	przedsionkowy czynnik natriuretyczny (atrial natriuretic factor)
Ang II	angiotensyna II (angiotensin II)
ANP	przedsionkowy peptyd natriuretyczny (atrial natriuretic peptide)
ANPR-A	receptor typu A dla ANP (atrial natriuretic peptide receptor type A)
ANPR-C	receptor klirensowy dla ANP (atrial natriuretic peptide clearance receptor)
AQP ₂	akwaporyna 2 (aquaporin 2)
ARO	aktywność reninowa osocza (plasma renin activity)
ATP	adenozynotrifosforan (adenosinetriphosphate)
ATP-aza Na ⁺ , K ⁺	adenozynotrifosfataza zależna od sodu i potasu (Na ⁺ K ⁺ ATPase, sodium potassium adenosinetriphosphatase)
BNP	mózgowy peptyd natriuretyczny (brain natriuretic peptide)
cAMP	cykliczny adenzynomonofosforan (cyclic adenosine monophosphate)
C _x	klirens substancji (clearance)
cGMP	cykliczny guanozynomonofosforan (cyclic guanosinemonophosphate)
CNP	korowy peptyd natriuretyczny (cortical natriuretic peptide)
C _{osm}	klirens osmotyczny (osmotic clearance)
DNA	kwas dezoksyrybonukleinowy (deoxyribonucleic acid)
EDTA	kwas etyłodwuaminoczteroctowy, warsenian sodu (ethylenediaminetetraacetic acid)
ERBF	przepływ krwi przez czynny miąższ nerkowy (effective renal blood flow)
ERPF	przepływ osocza przez czynny miąższ nerkowy (effective renal plasma flow)
F _x	ładunek substancji przesączony w kłębkach nerkowych
GFR	filtracja kłębkowa osocza (glomerular filtration rate)
GTP	guanozynotrifosforan (guanosinetriphosphate)
IP ₃	trifosforaninozytolu (inositoltrisphosphate)
mRNA	matrycowy kwas rybonukleinowy (messenger ribonucleic acid)
NEP	obojętna endopeptydaza (neutral endopeptidase)
P _x	stężenie substancji w osoczu krwi (blood plasma concentration)
PGE ₂	prostaglandyna E ₂ (prostaglandin E ₂)
PGF ₂	prostaglandyna F ₂ (prostaglandin F ₂)
PGI ₂	prostacyklina (prostacycline)
RAA	układ renina-angiotensyna-aldosteron (renin-angiotensin-aldosterone system)
TBW	woda całkowita (total body water)
TR	wielkość resorpcji w kanalikach nerkowych (tubular reabsorption)
U _x	stężenie substancji w moczu (urine concentration)
URO	urodylatyna (urodilatin)
V _x	diureza (urine volume)
V ₂	receptor V ₂ dla wazopresyny (receptor V ₂ to vasopressin)
VP	wazopresyna (vasopressin)

1. WPROWADZENIE

W okresie pourodzeniowym organizm noworodka musi przystosować się do życia w zupełnie nowym środowisku. Adaptacja dotyczy wszystkich narządów i układów, zwłaszcza tych, których czynność w okresie życia płodowego była ograniczona. Zmianom tym podlegają również nerki, główny narząd wydalniczy, odpowiedzialny również za utrzymanie optymalnej ilości wody w organizmie i zachowanie objętości poszczególnych przestrzeni wodnych, a także za regulację stałości ciśnienia osmotycznego (izoosmii) i składu jonowego (izojonii), w tym stężenia jonów H^+ (izohydrii) w poszczególnych przedziałach płynowych. Funkcje te nerki spełniają poprzez usuwanie nadmiaru wody i elektrolitów (głównie sodu, potasu i chlorków) oraz wybiórcze ich oszczędzanie w przypadku niedostatecznej ilości w organizmie.

Z piśmiennictwa i wyników badań własnych wiadomo, że nerki noworodków są wydolne, lecz wykazują odrębności czynnościowe i cechują się wąską rezerwą czynnościową w porównaniu z nerkami osobników dorosłych.

Czynność nerek jest precyzyjnie regulowana przede wszystkim przez układ hormonalny. Wśród wielu substancji humoralnych biorących udział w tej regulacji jak: renina, angiotensyna II, aldosteron, wazopresyna, prostaglandyny (PGE_2 , PGF_2), prostacyklina (PGI_2), kininy, dopamina, glikokortykoidy i inne, istotną rolę odgrywa przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP).

Wykazano, że w pierwszym tygodniu życia postnatalnego dochodzi do dynamicznych zmian czynności nerek oraz zmian profilu hormonów regulujących pracę tego narządu. Wiele aspektów hormonalnej regulacji czynności nerek noworodków zwierząt nie zostało do końca wyjaśnionych i opisanych w piśmiennictwie naukowym. Niewyjaśniona jest między innymi regulacja natriurezy w okresie pourodzeniowym.

Podjęte badania, będące kontynuacją prac prowadzonych w Katedrze Fizjologii Zwierząt, mogą wnieść nowe dane do wyjaśnienia zmian adaptacyjnych układu wydalniczego cieląt w okresie neonatalnym.

do 0,78 ml/min/g w drugim tygodniu życia i 1,17 ml/min/g masy nerek w trzecim tygodniu życia.

Wraz z wiekiem wzrasta zarówno ERPF jak i filtracja kłębkowa. Guignard i in. (1975) podają, że średni przepływ osocza przez czynny miąższ nerkowy u noworodków ludzkich w pierwszych czterech dniach życia wynosi 30,8 ml/min/m² powierzchni ciała. U szczurów najniższy przepływ osocza przez nerki zanotowano w pierwszych trzech dniach życia i wynosił on 355,3 ± 89,1 μl/min/g, od 8 do 10 dnia życia wynosił 618,3 ± 66,0 μl/min/g, a od 16 do 18 dnia – 936,2 ± 34,4 μl/min/g masy nerek (Horster i Lewy, 1970). Nilsson i in. (1998) obserwowali również wzrost ERPF z wiekiem i tak w 6 tygodniu życia szczurów przepływ krwi wynosił 7,06 ± 1,42 ml/min/g, a w 13 tygodniu 8,53 ± 2,39 ml/min/g masy nerek. Tendencję wzrostową ERPF obserwował również Friis (1979) u prosiąt w wieku od 1 do 62 dnia życia (od 1,02 do 1,72 ml/min/g masy nerek). U tych zwierząt zarówno ERPF i GFR w 8 tygodniu życia osiągnęły wartości obserwowane u dorosłych osobników. Skrzypczak (1991) wykazał, że przepływ osocza przez nerki cieląt w pierwszych siedmiu dniach życia jest niski. Po urodzeniu wynosił on 245 ml/min/m² i wzrastał do 4 dnia życia (268 ml/min/m²), a od 4-5 dnia malał, osiągając w 7 dniu wartość 252 ml/min/m² powierzchni ciała. W następnych tygodniach życia neonatalnego cieląt, Skrzypczak i in. (1989) obserwowali wzrost przepływu krwi i osocza przez czynny miąższ nerkowy. W drugim tygodniu życia cieląt, ERPF wynosił 318 ml/min/m², w trzecim – 341 ml/min/m², w czwartym – 376 ml/min/m², a w piątym – 406 ml/min/m² powierzchni ciała. Przepływ krwi przez nerki cieląt zaobserwowany przez autorów w 2, 3, 4, 5 tygodniu życia cieląt wynosił odpowiednio: 475, 517, 568, 617 ml/min/m² powierzchni ciała. Dalton (1968) podaje, że w pierwszym tygodniu życia cieląt ERPF wynosi średnio 592 ml/min/1,73 m². Natomiast Wanner i in. (1981) obserwowali niższe wartości ERPF, które rosły od 144 ml/min/m² (w pierwszym dniu) do 208 ml/min/m² powierzchni ciała (w siódmym dniu). Hartmann i in. (1987) zbadali, że w 2-3 dniu życia cieląt przepływ osocza przez czynny miąższ nerkowy wynosi średnio 326 ml/min/m² powierzchni ciała.

Wielkość filtracji osocza w kłębkach nerkowych noworodków jest niska. Potwierdzają to wyniki prac na noworodkach ludzkich (Bueva i Guignard, 1994; Sluncheva i in. 2002), a także szczurach (Horster i Lewy, 1970), szczeniętach (Goldsmith i in., 1979), prosiątach (Friis, 1979), kozłętach (Ożgo i in., 2000), jagniętach (Smith i Lumbers, 1989) i cielętach (Ketz, 1960; Dalton 1968; Hartmann i in., 1987; Skrzypczak i in., 1989; Skrzypczak, 1991). Cytowani autorzy wskazują również na wzrost GFR z wiekiem. Według Friisa (1979)

wielkość filtracji kłębkowej u prosiąt jest niska i wynosi 0,27 ml/min/g masy nerek w pierwszym dniu życia i wzrasta osiągając w 62 dniu życia wartość 0,59 ml/min/g masy nerek. Bauer i in. (2002) wykazali, że u prosiąt w pierwszej dobie życia GFR nie przekracza wartości 0,6 ml/min/kg masy ciała i jest skorelowane z ilością nefronów. Skrzypczak (1991) wykazał, że filtracja kłębkowa u cieląt od 1 do 4 dnia życia jest niska i rośnie osiągając wartości odpowiednio: 38, 41, 44, 45 ml/min/m² powierzchni ciała. Skrzypczak i in. (1989) wykazali ponadto, że wielkość filtracji kłębkowej u cieląt wzrasta także od drugiego do czwartego tygodnia życia. Ożgo i in. (2000) wykazali, że u kozłąt w okresie pierwszych pięciu dni życia, GFR wynosi odpowiednio 1,69; 1,94; 2,12; 2,38; 2,68 ml/min/kg masy ciała. Wzrost filtracji kłębkowej zaobserwował również Coulthard (1985) u dzieci od 2 do 63 dnia życia. Bueva i Guignard (1994) wykazali ponadto, że wielkość GFR jest skorelowana z wiekiem ciążowym i pourodzeniową masą ciała noworodka. W pierwszych 4 dniach życia autorzy zaobserwowali różnice w wielkości filtracji kłębkowej między wcześniakami a noworodkami urodzonymi „o czasie”, u których filtracja kłębkowa miała znacznie większą wartość. W pierwszych 4 dniach życia, u noworodków ludzkich o pourodzeniowej masie ciała od 1001 do 1500 g średnia wartość filtracji kłębkowej osocza wynosiła $0,65 \pm 0,14$ ml/min, u noworodków o masie od 1501 do 2000g – $0,92 \pm 0,19$ ml/min i u noworodków o masie od 2001 do 2500 g – $1,42 \pm 0,31$ ml/min. W grupie noworodków urodzonych „o czasie” (średnia pourodzeniowa masa ciała 3165 ± 78 g) GFR wynosiło $3,36 \pm 0,32$ ml/min. Obserwacje te potwierdzają wyniki badań Falcao i in. (1999).

Nerki są narządem odpowiedzialnym za wydalanie z organizmu nadmiaru wody i elektrolitów, bądź za ich resorbowanie w przypadku „niedostatecznej” ilości w organizmie. Drzeżdżon i in. (2001) wykazali u kozłąt istotny wzrost kanalikowej resorpcji sodu w okresie od urodzenia (97,31%) do 6 dnia życia (99,53%). Przeciwną tendencję wykazał Skrzypczak (1991) u cieląt. Autor obserwował w pierwszych 3-4 dniach życia cieląt wysoką resorpcję sodu (jak u osobników dorosłych), która kształtowała się na poziomie 99,66 – 99,87%. Od czwartego dnia życia TR_{Na} obniżyła się i w siódmym dniu wynosiła 98,86%, następstwem czego był wzrost wydalania sodu z moczem. Skrzypczak i in. (1990a) wykazali także, że obniżanie resorpcji sodu utrzymywało się do końca pierwszego miesiąca życia cieląt.

Skrzypczak (1991) obserwował w pierwszych siedmiu dniach życia cieląt obniżanie resorpcji jonów potasu z 76,99% w pierwszym dniu do 33,07% w siódmym dniu życia oraz obniżenie resorpcji jonów chlorkowych z 99,05% (w pierwszym dniu) do 94,95% (w siódmym dniu życia), co skutkowało zwiększonym wydalaniem tych elektrolitów

z moczem. W badaniach Skrzypczaka i in. (1990a) na cielętach, wzrostowa tendencja usuwania potasu i chlorków z moczem utrzymywała się do 31 dnia życia. Safwate i in. (1984) również u jagniąt obserwowali wzrost usuwania zarówno sodu, jak i potasu z moczem w pierwszym tygodniu życia. Goldsmith i in. (1979) obserwowali u szczeniąt większe wydalanie sodu z moczem w pierwszym niż w drugim tygodniu życia. Wysokie usuwanie sodu z moczem u noworodków ludzkich o niskiej pourodzeniowej masie ciała obserwowali również Ross i in. (1977), Vanpee i in. (1988) oraz Sluncheva i in. (2002).

Lorenz i in. (1997) obserwowali u noworodków o niskiej pourodzeniowej masie ciała wzrastającą tendencję wydalania potasu wraz z moczem, która zdaniem autorów mogła być m.in. skutkiem wzrastającej filtracji kłębkowej.

Pomimo obserwowanych u różnych gatunków zwierząt dużych zmian kanalikowej resorpcji elektrolitów i usuwania ich z moczem, nerki noworodków są w stanie utrzymać względnie stałe stężenie elektrolitów we krwi.

U jagniąt w pierwszym tygodniu życia, Safwate i in. (1984) nie obserwowali znaczących zmian stężenia sodu i potasu w osoczu krwi. Również Skrzypczak i Drzeżdżon (2001) podają, że stężenie sodu we krwi cieląt i kozłat w pierwszych dwóch tygodniach życia jest względnie stabilne. U cieląt mieściło się ono w przedziale 119,60 – 134,60 mmol/l, a u kozłat w granicach 142,62 – 148,37 mmol/l. Stabilne, lecz niższe stężenie sodu we krwi kozłat obserwowali Muszczyński i in. (1993). W okresie między 2 a 20 dniem życia, stężenie sodu w osoczu krwi mieściło się w granicach od 119,75 do 124,50 mmol/l, potasu od 4,50 do 5,00 mmol/l, a chlorków od 96,80 do 99,00 mmol/l. Według Baranow-Baranowskiego i in. (1988) średnia koncentracja sodu w osoczu krwi cieląt w pierwszym tygodniu życia wynosi 131,43 mmol/l, potasu 5,63 mmol/l, a chlorków 95,79 mmol/l. W innych badaniach tego zespołu, u cieląt w wieku od 8 do 32 dnia życia zaobserwowano średnią koncentrację sodu i potasu na poziomie odpowiednio 128,6 mmol/l; 4,7 mmol/l (Baranow-Baranowski i in., 1989). Również Albrycht i in. (1995) nie obserwowali różnic w stężeniu sodu, potasu i chlorków w osoczu krwi cieląt w okresie od pierwszego do dziesiątego dnia życia. Wyniki innych badań wskazują na zróżnicowane stężenie elektrolitów we krwi w okresie pourodzeniowym oraz na zmiany ich koncentracji wraz z wiekiem, nie mniej obserwowane wartości mieściły się w granicach norm fizjologicznych (Zieliński, 1988; Skrzypczak, 1991; Orowicz i in., 1996; Lorenz i in., 1997; Ożgo, 1998).

Nerki zwierząt noworodków mają mniejszą zdolność do zagęszczania moczu, w związku z krótszą pętlą nefronu (cyt. za Seaman, 1995), niższą molalnością tkanki śródmiąższowej

(Skrzypczak i in., 1990b) i mniejszą sprawnością procesów resorpcji wody w kanalikach nerkowych (Sabolic i in., 1995; Ożgo, 1998; Skrzypczak i Ożgo, 2000).

Atiyeh i in. (1996) wykazali, że u dzieci w okresie neonatalnym, ciśnienie osmotyczne moczu nie przekracza 700 mosm/kg H₂O. Z niepublikowanych badań przeprowadzonych w Katedrze wynika, że u cieląt w pierwszym tygodniu życia, średnie ciśnienie osmotyczne moczu nie przekracza 650 mmol/kg H₂O. Natomiast według Skrzypczaka (1989) nerki cieląt w drugim tygodniu życia mogą rozcieńczać i zagęszczać mocz granicach od 65,70 do 955,54 mmol/kg H₂O. Sommardahl i in. (1997) zbadali, że stosunek molalności moczu do osocza u cieląt od pierwszego do piątego dnia życia wynosi 1,77; a od 28 do 90 dnia życia 3,59. Nilsson i in. (1998) wykazali, że u sześciotygodniowych szczurów maksymalna molalność moczu wynosi 858 ± 342 mmol/kg H₂O i wzrasta do wartości 1223 ± 164 mmol/kg H₂O w 13 tygodniu życia. Niższa zdolność do zagęszczania moczu u młodych osobników może sprzyjać szybkiemu odwodnieniu organizmu, zwłaszcza przy wystąpieniu dużych pozanerkowych strat wody (przez skórę, drogi oddechowe, układ pokarmowy). Czynnikiem sprzyjającym utracie wody jest niski próg nerkowy dla glukozy, który może prowadzić do diurezy osmotycznej, z następczą utratą sodu i wody.

Istotnym czynnikiem wpływającym na czynność nerek jest również objętość wody całkowitej oraz jej rozmieszczenie w przestrzeniach wodnych. U cieląt noworodków woda może stanowić około 80 % masy ciała. Skrzypczak (1991) wykazał, że podczas pierwszych 3–4 dni życia TBW jest stosunkowo stabilna, a obserwowane obniżenie ilości wody całkowitej od czwartego dnia życia jest wynikiem zmniejszania się przede wszystkim objętości płynu zewnątrzkomórkowego. Janus (1988a,b,c) zaobserwował dalsze obniżanie zarówno zawartości wody całkowitej, jak i płynu pozakomórkowego w pierwszym miesiącu życia cieląt. Według tego autora TBW obniża się z 789,9 ml/kg masy ciała w 5 dniu życia cieląt do 701,6 ml/kg masy ciała w 31 dniu życia. Objętość płynu zewnątrzkomórkowego obniża się od 412,4 ml/kg do 279,1 ml/kg masy ciała, w tym objętość osocza i krwi krążącej odpowiednio z 88,6 ml/kg i 130,4 ml/kg masy ciała w 5 dniu do 70,2 ml/kg i 95,8 ml/kg masy ciała w 31 dniu życia cieląt.

W ocenie czynności nerek należy zwracać uwagę na istotne różnice gatunkowe i osobnicze w zakresie dynamiki zmian czynności nerek i czasu, w którym osiągają one wartości porównywalne z osobnikami dorosłymi.

2.2. REGULACJA CZYNNOŚCI NEREK

Regulacja gospodarki wodno-elektrolitowej jest wynikiem zrównoważonego działania na nerki wielu czynników humoralnych. Można je sklasyfikować w dwóch grupach jako antynatriuretyczne i antydiuretyczne oraz natriuretyczne i diuretyczne.

Głównym hormonem antynatriuretycznym jest aldosteron syntetyzowany i uwalniany z warstwy kłębkowatej kory nadnerczy. Aldosteron jest ważnym ogniwem układu renina-angiotensyna-aldosteron (RAA). Renina (EC 3.4.99.19) jest enzymem proteolitycznym o charakterze kwaśnej fosfatazy syntetyzowanym i gromadzonym w komórkach wydzielniczych aparatu przykłębkowego nerek, a wydzielanym do światła tętniczki doprowadzającej kłębuszka nerkowego. Bodźcami do uwalniania reniny są: ilość sodu docierająca do plamki gęstej, obniżenie ciśnienia krwi w tętniczkach nerkowych oraz aktywacja układu β -adrenergicznego. Uwolniona do krwi renina działa na angiotensynogen (wątrobowy α_2 -globulina) i odłącza od niego dekapeptyd – angiotensynę I. Kolejnym etapem przemian jest odszczepienie dwupeptydu histydyloleucynowego przez konwertazę angiotensyny (EC 3.4.15.1 – dipeptydylokarboksypeptydazę) głównie w krążeniu płucnym, co prowadzi do powstania aktywnego biologicznie oktapeptydu: angiotensyny II. Hormon ten wykazuje szerokie spektrum aktywności. Angiotensyna II przede wszystkim stymuluje syntezę i uwalnianie aldosteronu z kory nadnerczy. Hormon ten zwiększa resorpcję zwrotną sodu, głównie w dystalnej części nefronu, a także sprzyja wydzielaniu potasu i jonu wodorowego. Angiotensyna II może oddziaływać bezpośrednio na nerki m.in. prowadząc do skurczu mięśniówki gładkiej tętniczek doprowadzających lub odprowadzających w kłębuszkach nerkowych, modyfikując wielkość przepływu krwi i osocza przez nerki oraz wielkość filtracji kłębkowej. Wykazano, że Ang II może bezpośrednio wpływać na resorpcję sodu w kanalikach nerkowych. (Weber i Villarreal, 1993; Seaman, 1995; Granger, 1998; Lumbers, 1999).

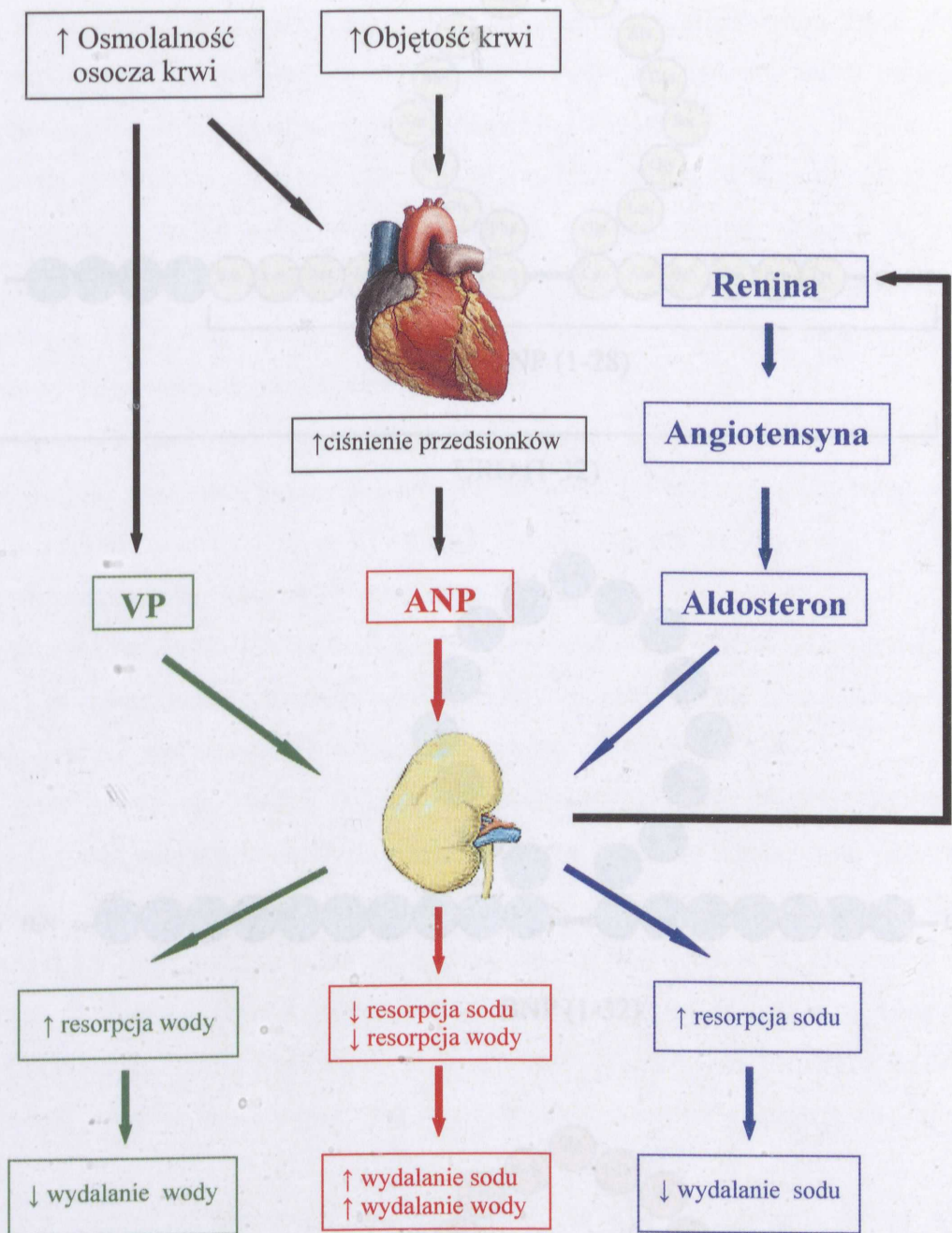
Safwate (1985) wykazał, że układ RAA u cieląt noworodków jest aktywny, a kanaliki nerkowe są wrażliwe na aldosteron. Autor stwierdził, że egzogenny aldosteron istotnie zmniejsza wydalanie sodu z moczem. Wyniki badań Ożgo (1998) wskazują, że aktywność reninowa osocza (ARO) u cieląt w pierwszym tygodniu życia jest wysoka, zwłaszcza bezpośrednio po urodzeniu (wyższa niż u ich matek), a jej zmiany nie są skorelowane ze zmianami koncentracji aldosteronu. Również Gemelli i in. (1991) obserwowali odmienny kierunek zmian stężenia aldosteronu i ARO w osoczu krwi noworodków ludzkich. Autorzy

wykazali, że koncentracja aldosteronu w osoczu krwi noworodków istotnie wzrasta w pierwszych 24 godzinach życia (i utrzymuje się na niezmiennym poziomie do 4 dnia życia), podczas gdy aktywność reninowa osocza obniża się w pierwszej dobie życia.

Głównym hormonem antydiuretycznym jest wazopresyna. Neurohormon ten syntetyzowany jest przede wszystkim w jądrach nadwzrokowych i przykomorowych podwzgórza, skąd jest transportowany do tylnego płata przysadki mózgowej, gdzie jest magazynowany. Bodźcem do uwalniania VP jest przede wszystkim zwiększona molalność osocza (zależna głównie od stężenia jonów sodu), a także obniżona objętość krążącej krwi. Wazopresyna łącząc się z receptorami V_2 w kanalikach dystalnych i zbiorczych aktywuje cyklazę adenylanową. W efekcie dochodzi do zwiększenia stężenia cAMP, który aktywując kinazę białkową A prowadzi do fosforylacji białka akwaporyny 2 (AQP₂) zwanej też kanałem wodnym. Ufosforylowana akwaporyna 2 ulega inkorporacji w błonę komórkową od strony światła kanalika, co powoduje zwiększenie przepuszczalności komórek dla wody. W efekcie dochodzi do zmniejszenia diurezy i zagęszczania moczu. Wazopresyna hamuje również sekrecję reniny (Marples i in., 1995; Knepper i Inoue, 1997).

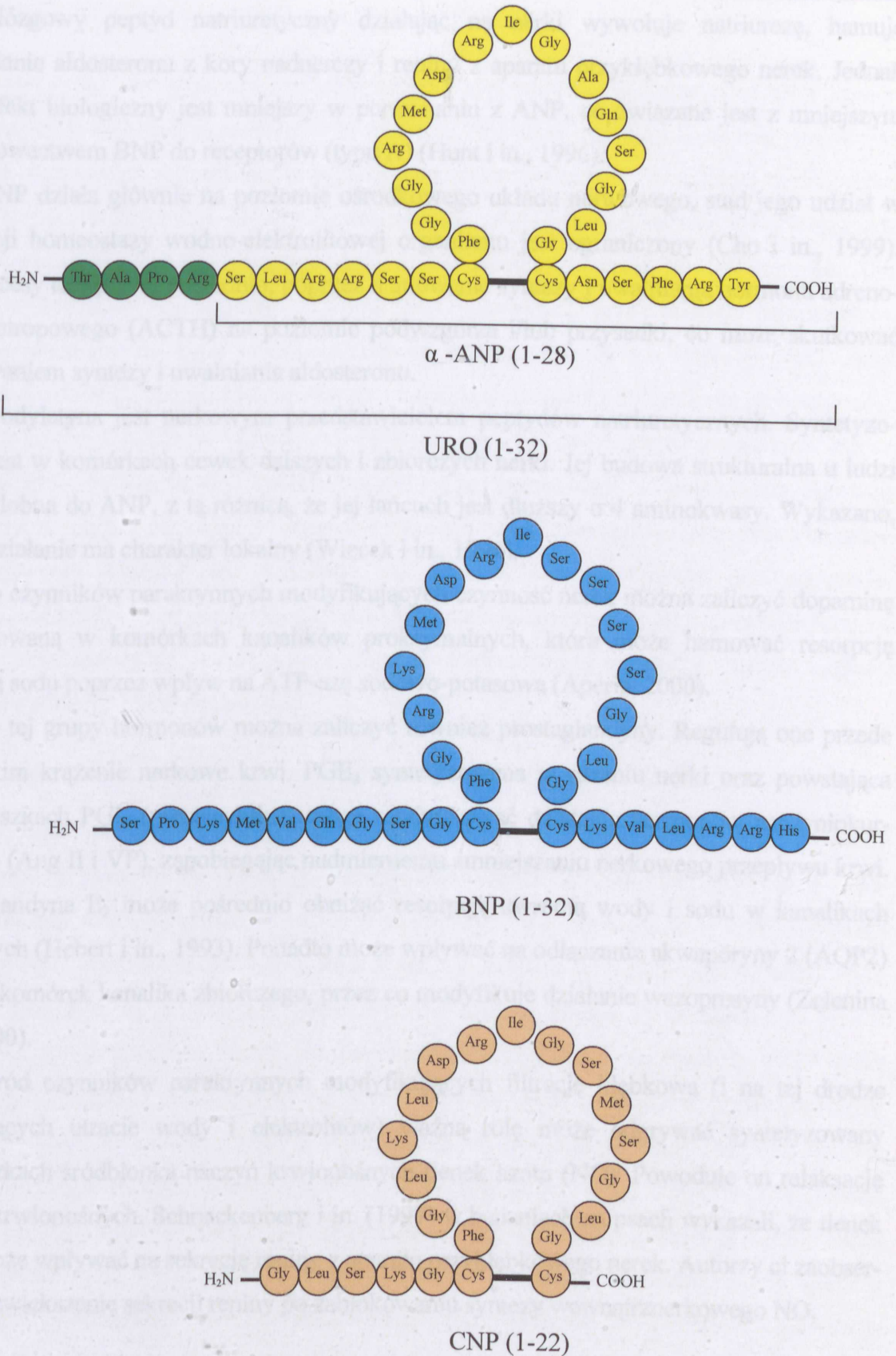
Amadiou Farmakis i in. (1988b) zaobserwowali najwyższe stężenie wazopresyny w osoczu krwi cieląt bezpośrednio po urodzeniu i wykazali, że zmiany stężenia tego hormonu w osoczu krwi w kolejnych 21 dniach życia cieląt były skorelowane ze zmianami molalności osocza. Również Ożgo (1998) obserwowała wysokie stężenie wazopresyny w osoczu krwi cieląt bezpośrednio po urodzeniu i wzrost koncentracji tego hormonu w pierwszym tygodniu życia, a ponadto dodatnią korelację ze zmianami stężenia aldosteronu.

Do humoralnych czynników natriuretycznych i diuretycznych należy między innymi przedsionkowy peptyd natriuretyczny (ANP). Hormon ten jest syntetyzowany i uwalniany przede wszystkim przez komórki mięśniowe przedsionków serca, w odpowiedzi na wzrost objętości i ciśnienia hydrostatycznego krwi (Rys.1.). Działanie ANP jest wielokierunkowe (zostanie opisane w rozdziale 2.3). Należy podkreślić, że hormon ten wykazuje przeciwstawne działanie w stosunku do układu renina-angiotensyna-aldosteron. Hamuje uwalnianie reniny przez komórki aparatu przykłębkowego nerek. Działa antagonistycznie w stosunku do angiotensyny II, wywierając hamujący wpływ na syntezę aldosteronu. ANP kontroluje również uwalnianie wazopresyny i modyfikuje jej antydiuretyczne działanie na kanaliki zbiorcze nerek (Sato i in., 1986; Szurkowski i Więcek, 1990; Surdacki i in., 1993; Chapman i in., 1998).



Rys. 1. Działanie ANP, VP i RAA na nerki

Do grupy peptydów natriuretycznych należą również: mózgowy peptyd natriuretyczny (BNP), korowy peptyd natriuretyczny (CNP) i urodylatyna (Rys. 2.).



Rys. 2. Struktura peptydów natriuretycznych u człowieka

Mózgowy peptyd natriuretyczny działając na nerki wywołuje natriurezę, hamuje uwalnianie aldosteronu z kory nadnerczy i reniny z aparatu przykłębkowego nerek. Jednak jego efekt biologiczny jest mniejszy w porównaniu z ANP, co związane jest z mniejszym powinowactwem BNP do receptorów (typu A) (Hunt i in., 1996).

CNP działa głównie na poziomie ośrodkowego układu nerwowego, stąd jego udział w regulacji homeostazy wodno-elektrolitowej organizmu jest ograniczony (Cho i in., 1999). Na procesy te wpływa pośrednio, poprzez hamowanie syntezy i uwalniania hormonu adrenokortykotropowego (ACTH) na poziomie podwzgórza i/lub przysadki, co może skutkować hamowaniem syntezy i uwalniania aldosteronu.

Urodylatyna jest nerkowym przedstawicielem peptydów natriuretycznych. Syntetyzowana jest w komórkach cewek dalszych i zbiorczych nerki. Jej budowa strukturalna u ludzi jest podobna do ANP, z tą różnicą, że jej łańcuch jest dłuższy o 4 aminokwasy. Wykazano, że jej działanie ma charakter lokalny (Więcek i in., 1994).

Do czynników parakrynnych modyfikujących czynność nerek można zaliczyć dopaminę produkowaną w komórkach kanalików proksymalnych, która może hamować resorpcję zwrotną sodu poprzez wpływ na ATP-azę sodowo-potasową (Aperia, 2000).

Do tej grupy hormonów można zaliczyć również prostaglandyny. Regulują one przede wszystkim krążenie nerkowe krwi. PGE₂ syntetyzowana w rdzeniu nerki oraz powstająca w kłębuszkach PGI₂ (prostacyklina) mogą modyfikować działanie hormonów naczyniokurczących (Ang II i VP), zapobiegając nadmiernemu zmniejszaniu nerkowego przepływu krwi. Prostaglandyna E₂ może pośrednio obniżać resorpcję zwrotną wody i sodu w kanalikach zbiorczych (Hebert i in., 1993). Ponadto może wpływać na odłączanie akwaporyny 2 (AQP2) z błony komórek kanalika zbiorczego, przez co modyfikuje działanie wazopresyny (Zelenina i in., 2000).

Wśród czynników parakrynnych modyfikujących filtrację kłębkową (i na tej drodze sprzyjających utracie wody i elektrolitów) ważną rolę może odgrywać syntetyzowany w komórkach śródbłonna naczyń krwionośnych tlenek azotu (NO). Powoduje on relaksację naczyń krwionośnych. Schnackenberg i in. (1997) w badaniach na psach wykazali, że tlenek azotu może wpływać na sekrecję reniny z aparatu przykłębkowego nerek. Autorzy ci zaobserwowali zwiększenie sekrecji reniny po zablokowaniu syntezy wewnątrznerkowego NO.

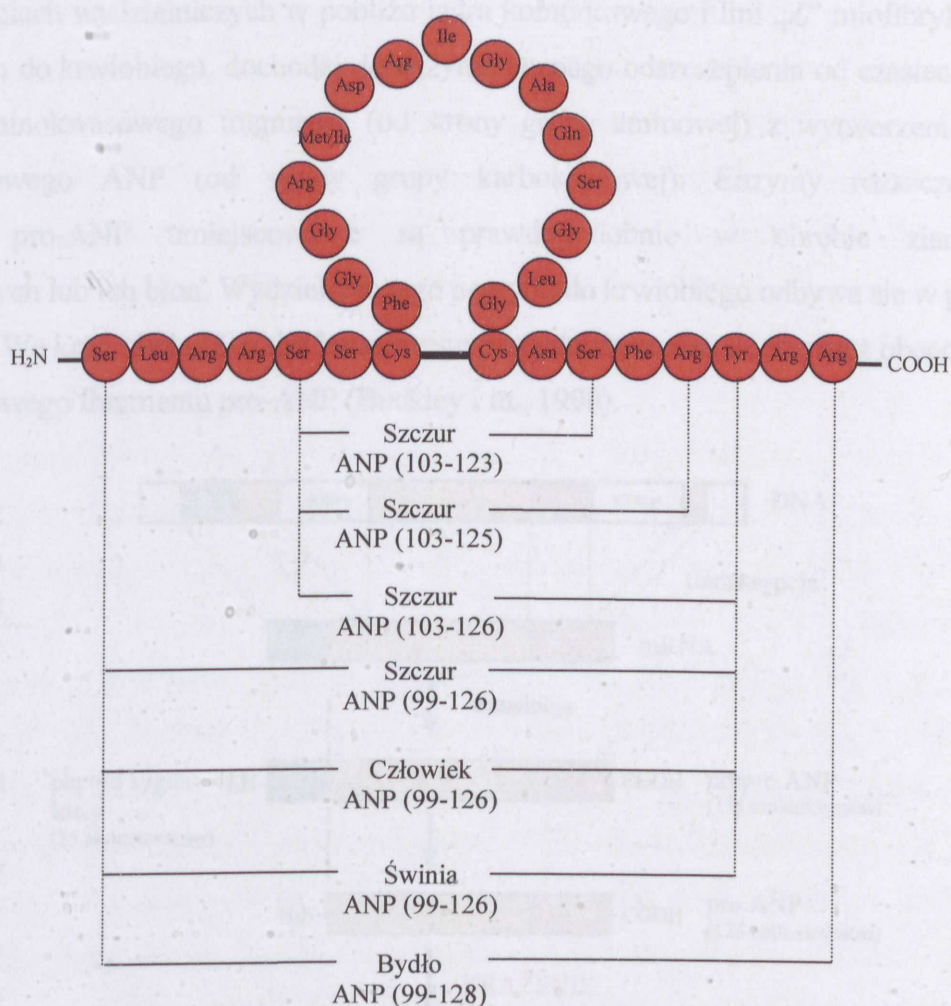
2.3. PRZEDSIONKOWY PEPTYD NATRIURETYCZNY

Kish (1956) jako pierwszy wykazał obecność ziarnistości zawierających ANP w komórkach mięśni przedsionków serca świnki morskiej. Podobne ziarnistości zostały zaobserwowane w komórkach przedsionków prawie wszystkich ssaków, w tym także u człowieka. W 1981 roku de Bold i in. (1981) zaobserwowali, że dożylnie podanie szczurom ekstraktu z mięśnia przedsionków zwiększa wydalanie sodu i wody przez nerki. W 1986 roku Sato i in. (1986) wykazali, że ten aktywny „czynnik” jest wytwarzany przez miocyty przedsionków serca i uwalniany do krwi w odpowiedzi na wzrost napięcia ich ścian. Wyniki badań prowadzonych w kolejnych latach pozwoliły na wyizolowanie ANP, ustalenie jego sekwencji aminokwasowej i poznanie ogólnej roli biologicznej. U różnych gatunków ssaków, ma on podobną strukturę chemiczną i zbliżoną sekwencję aminokwasową. Wspólną cechą peptydów natriuretycznych jest obecność 17-aminokwasowego pierścienia zamkniętego przez wiązanie dwusiarczkowe. Hormon ten określany jest mianem przedsionkowego peptydu natriuretycznego (ANP – atrial natriuretic peptide) lub przedsionkowego czynnika natriuretycznego (ANF – atrial natriuretic factor), a jego głównym zadaniem jest regulacja objętości krążącej krwi i zawartości sodu w organizmie.

2.3.1. Synteza, wydzielanie i stężenie ANP we krwi

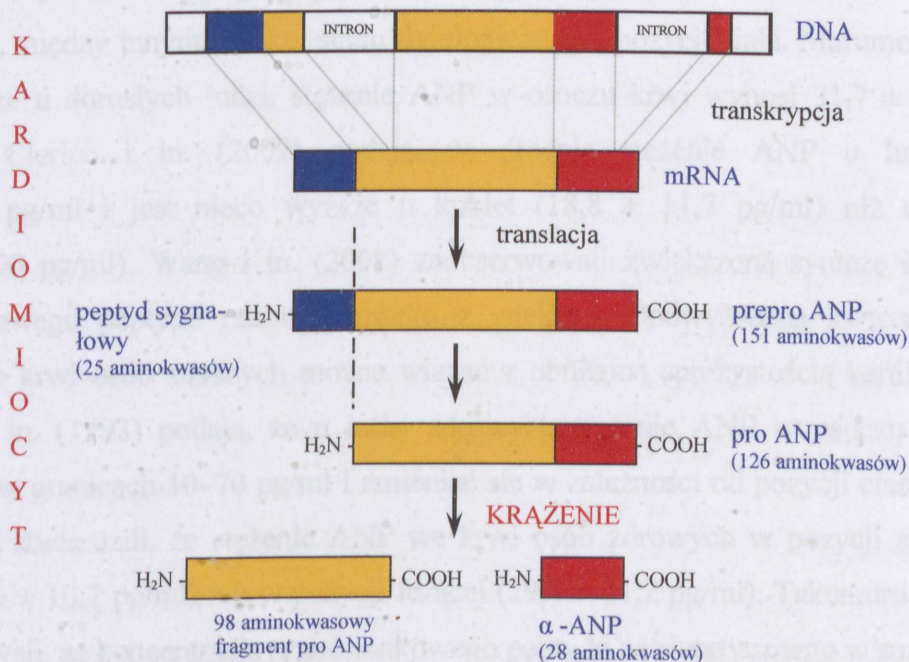
U ssaków, przedsionkowy peptyd natriuretyczny jest syntetyzowany, magazynowany i uwalniany głównie przez miocyty przedsionków serca. Ziarnistości zawierające ANP zlokalizowane są w komórkach warstwy podwsięrdziowej. Pucci i in. (1992) wykazali obecność ANP również w miocytach komór serca człowieka w regionie podwsięrdziowym głównie lewej komory, a u świni w systemie przewodzącym komór. Tsuchimochi i in. (1988) stwierdzili, że u dorosłych ludzi miofibryle komór są zdolne do syntezy ANP tylko w niektórych stanach patologicznych np. niewydolności serca, w związku z podwyższonym napięciem ścian lewej komory lub zwiększeniem ich grubości. U tych chorych, stężenie przedsionkowego peptydu natriuretycznego było wyższe w lewej komorze niż prawej. Ci sami autorzy wykryli ziarnistości zawierające ANP również w mięśniu komór serca płodów, przy czym liczba włókien mięśniowych zawierających ten hormon była większa w regionach podwsięrdziowych niż podnasierdziowych. Podobnie jak u chorych z niewydolnością serca, autorzy obserwowali większe stężenie przedsionkowego peptydu natriuretycznego w lewej komorze niż w prawej. Należy zaznaczyć, że zawartość ANP w komórkach komór serca obniżała się wraz z rozwojem płodowym.

Prekursorem dla przedsiorkowego peptydu natriuretycznego jest 151-aminokwasowy polipeptyd pre-pro ANP. Wykazano, że u ludzi w miocytach przedsionków, od N-końca pre-pro-ANP ulega odszczepieniu peptyd sygnałowy i powstaje pro-ANP, zawierający 126 aminokwasów. W tej formie „spichlerzowej” magazynowany jest w ziarnistościach wydzielniczych komórek. Do krążenia uwalniany jest 28-aminokwasowy polipeptyd 99–126 ANP, posiadający w swej strukturze mostek dwusiarczkowy między cysteiną w pozycji 7 a cysteiną w pozycji 23, tworzący 17-aminokwasowy pierścień. Zniszczenie tego pierścienia pociąga za sobą utratę aktywności biologicznej hormonu. Vlasuk i in. (1986) wykazali, że sekwencja aminokwasowa pre-pro-ANP była różni się od pre-pro ANP człowieka występowaniem dodatkowych dwóch aminokwasów Arg-Arg na końcu łańcucha polipeptydowego, licząc od grupy karboksylowej (Rys. 3).



Rys. 3. Sekwencja aminokwasowa ANP u człowieka i wybranych gatunków ssaków

Informacja genetyczna sekwencji aminokwasowej pre-pro-ANP zakodowana jest w pojedynczym genie (Rys. 4.), który u człowieka zlokalizowany jest w chromosomie 1, a u bydła w 16. Gen ten zawiera 3 eksony (miejsca translacji) i 2 introny (miejsca nie podlegające translacji) (Vlasuk i in., 1986). Ekson I koduje sekwencję peptydu sygnałowego oraz 16 początkowych aminokwasów pro-ANP. Informacja dla pozostałego fragmentu pro-ANP zawarta jest w eksonie II, z wyjątkiem C-końcowej tyrozyny, która zakodowana jest w eksonie III (Szurkowski i in., 1990). U człowieka ekson III występuje bezpośrednio przed kodonem „stop”, kończącym translację. Informacja genetyczna zawarta w łańcuchu DNA podlega transkrypcji na mRNA, który jest matrycą do syntezy pre-pro-ANP. Powstający pre-pro-ANP transportowany jest do aparatu Golgiego, gdzie enzymy odszczepiają 25-aminokwasowy peptyd sygnałowy i powstaje pro-ANP. Gromadzi się on w ziarnistościach wydzielniczych w pobliżu jądra komórkowego i linii „Z” miofibryli. Przed uwolnieniem do krwiobiegu, dochodzi do enzymatycznego odszczepienia od cząsteczki pro-ANP 98-aminokwasowego fragmentu (od strony grupy aminowej) z wytworzeniem 28-aminokwasowego ANP (od strony grupy karboksylowej). Enzymy rozszczepiające cząsteczkę pro-ANP umiejscowione są prawdopodobnie w obrębie ziarnistości wydzielniczych lub ich błon. Wydzielanie tego peptydu do krwiobiegu odbywa się w procesie egzocytozy. We krwi obok 28-aminokwasowego peptydu stwierdza się również obecność 98-aminokwasowego fragmentu pro-ANP (Buckley i in., 1990).



Rys. 4. Schemat powstawania ANP człowieka (od DNA do peptydu)

Bodźcem do uwalniania ANP jest wzrost napięcia ścian przedsionków serca. Takemura i in. (1990) w badaniach na krowach dowiedli, że synteza i sekrecja przedsionkowego peptydu natriuretycznego są stymulowane przez rozciąganie ścian przedsionków serca w odpowiedzi na wzrost ciśnienia krwi. Wyniki badań wielu autorów dowodzą, że uwalnianie ANP do krwiobiegu może być spowodowane zwiększaniem objętości krążącej krwi. Wskazują na to wyniki badań Chapmana i in. (1998) przeprowadzone u ciężarnych kobiet. Grant i in. (1996) zaobserwowali, że eksperymentalne zwiększenie objętości osocza powoduje wzrost stężenia ANP we krwi ludzi. Również, Chevalier i in. (1990a) po eksperymentalnym zwiększeniu objętości krwi zarówno u młodych (25-30 dniowych), jak i starszych (45-50 dniowych) szczurów zaobserwowali wzrost koncentracji tego hormonu we krwi. Potwierdzają to również wyniki badań przeprowadzonych przez Bierda i in. (1990) na noworodkach ludzkich, u których stwierdzono niższe stężenia przedsionkowego peptydu natriuretycznego w osoczu krwi przy zmniejszonej objętości krążącej krwi. Na uwagę zasługują wyniki badań Silberbacha i in. (1991), przeprowadzone na jednodniowych i siedmiodniowych jagniętach, w których po eksperymentalnym zwiększeniu objętości krążącej krwi (dożylny wlew płynu izotonicznego) nie zaobserwowano wzrostu stężenia ANP w osoczu krwi w pierwszym dniu życia. Natomiast w siódmym dniu życia jagniąt obserwowano istotny wzrost stężenia tego hormonu. Zdaniem autorów wynika to z postnatalnego „dojrzewania” procesów syntezy i uwalniania ANP z przedsionków serca.

Stężenie przedsionkowego peptydu natriuretycznego w osoczu krwi zależy od wielu czynników, między innymi wieku, stanu fizjologicznego, pozycji ciała. Marumo i in. (1986) wykazali, że u dorosłych ludzi, stężenie ANP w osoczu krwi wynosi $31,7 \pm 12,0$ pg/ml, natomiast Clerico i in. (2002) podają, że średnie stężenie ANP u ludzi wynosi $17,8 \pm 10,9$ pg/ml i jest nieco wyższe u kobiet ($18,8 \pm 11,7$ pg/ml) niż u mężczyzn ($16,7 \pm 10,00$ pg/ml). Wang i in. (2002) zaobserwowali zwiększoną syntezę i uwalnianie przedsionkowego peptydu natriuretycznego z wiekiem. Podwyższoną koncentrację tego peptydu we krwi osób starszych można wiązać z obniżoną sprężystością kardiomiocytów. Surdacki i in. (1993) podają, że u ludzi zdrowych stężenie ANP w osoczu krwi może oscylować w granicach 10–70 pg/ml i zmieniać się w zależności od pozycji ciała. Czekański i in. (1988) stwierdzili, że stężenie ANP we krwi osób zdrowych w pozycji stojącej było niższe ($23,6 \pm 10,7$ pg/ml) niż w pozycji leżącej ($29,4 \pm 11,2$ pg/ml). Takemura i in. (1989) zaobserwowali, że koncentracja przedsionkowego peptydu natriuretycznego w surowicy krwi krów może zmieniać się w zależności od wieku i stanu fizjologicznego. Autorzy wykazali

najwyższe stężenie ANP w osoczu krwi krów ciężarnych, będących w okresie laktacji ($51,3 \pm 20,0$ pg/ml) oraz zasuszonych ($50 \pm 21,1$ pg/ml). U krów nieciężarnych w okresie laktacji stężenie ANP wynosiło $43,4 \pm 18,3$ pg/ml. Najniższe stężenie tego peptydu wykazano u jałówek ($31,8 \pm 7,55$ pg/ml) i młodych byczków ($27,5 \pm 8,08$ pg/ml). Powyższe obserwacje potwierdzają wyniki badań Olssona i in. (1989), którzy stwierdzili najniższą koncentrację ANP kóz jałowych ($5,7 \pm 0,7$ pmol/l), wyższą u kóz w okresie laktacji ($6,5 \pm 1,5$ pmol/l) i najwyższą u kóz ciężarnych ($10,8 \pm 1,8$ pmol/l).

Z przeglądu piśmiennictwa wynika, że koncentracja przedsionkowego peptydu natriuretycznego w okresie pourodzeniowym waha się w szerokich granicach i wykazuje różne tendencje zmian. Ito i in. (1990) podają, że średnie stężenie ANP w osoczu krwi noworodków ludzkich w pierwszych 11 dniach życia jest wysokie, wynosi $138,8 \pm 42,0$ pg/ml i waha się w granicach od $54,6$ pg/ml do $234,0$ pg/ml. Równie wysokie stężenie przedsionkowego peptydu natriuretycznego we krwi noworodków obserwowali Gemelli i in. (1991). Koncentracja ANP w osoczu krwi ludzkich noworodków w pierwszej dobie życia wynosiła $147,66 \pm 59,26$ pg/ml, a w czwartej dobie $112,28 \pm 53,95$ pg/ml. Zdaniem autorów są to wartości dwukrotnie wyższe niż obserwowane u dorosłych ludzi ($69,0 \pm 15,0$ pg/ml). Niższe stężenie tego peptydu u noworodków ludzkich wykazali Ikemoto i in. (1996). W pierwszym dniu życia stężenie ANP wynosiło $81,7 \pm 11,4$ pg/ml, a następnie obniżało się do $67,9 \pm 6,0$ pg/ml w siódmym dniu życia. Odmienną tendencję zmian stężenia ANP we krwi wykazali Tulassay i in. (1987). Autorzy podają, że koncentracja ANP we krwi noworodków ludzkich, w pierwszym, trzecim, piątym i dziesiątym dniu życia wynosi odpowiednio: $22,1 \pm 3,5$ fmol/ml; $45,2 \pm 5,4$ fmol/ml; $31,4 \pm 3,5$ fmol/ml i $14,6 \pm 2,1$ fmol/ml. Niższe stężenie ANP w osoczu krwi w porównaniu z noworodkami ludzkimi, obserwowali Amadiem-Farmakis i in. (1988c) u cieląt w trzecim dniu życia ($16,5$ pmol/l). Wysokie stężenie ANP we krwi cieląt w pierwszym dniu życia ($62,7$ pmol/l) obserwowali Takemura i in. (1994). W 10 dniu życia cieląt, stężenie tego hormonu wynosiło $11,3$ pmol/l. Również Amadiem-Farmakis i in. (1988b) stwierdzili najwyższe stężenie ANP w osoczu krwi cieląt bezpośrednio po urodzeniu.

W piśmiennictwie brak jest jednoznacznej odpowiedzi co do okołodobowych zmian koncentracji przedsionkowego peptydu natriuretycznego w osoczu krwi. Zarówno u człowieka (Richards i in., 1987), jak i u krów (Wolf i in., 1991) zaobserwowano dwa wyraźne wzrosty stężenia tego hormonu w osoczu krwi, pierwszy w godzinach południo-

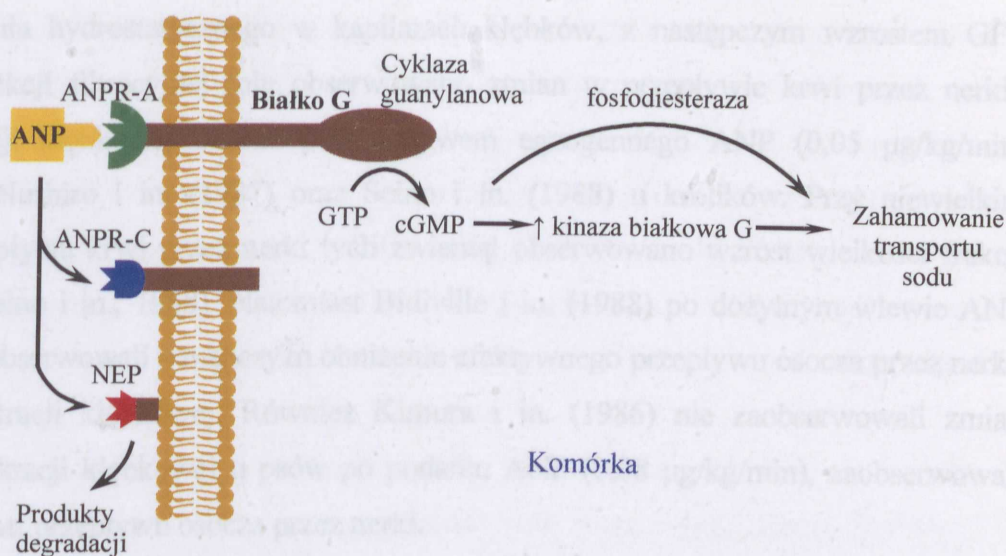
wych, drugi we wczesnych godzinach wieczornych. Natomiast Kokkonen i in. (2001) u kóz nie obserwowali istotnych zmian w koncentracji tego hormonu we krwi w ciągu doby.

2.3.2. Receptory ANP

Wykazano, że receptory dla przedsionkowego peptydu natriuretycznego znajdują się w wielu narządach między innymi: w nerkach, naczyniach krwionośnych, nadnerczach (warstwa kłębkowata), przysadce mózgowej, mózdzku, w lewym i prawym przedsionku oraz komorach serca, a także w jelicie cienkim i grubym (Chai i in. 1986; Lynch i in., 1986; Takeda i in., 1986; Wilcox i in., 1991). Największą ilość receptorów dla ANP wykazano w kłębuszkach nerkowych, mezangium, naczyniach mikrokrążenia na terenie nerek, a także w kanalikach nerkowych (Ballermann i in., 1985; Healy i Fanestil, 1986; Yamamoto i in., 1987; Rutherford i in., 1994).

Receptorem za pośrednictwem, którego przedsionkowy peptyd natriuretyczny pełni swoje funkcje jest receptor A (ANPR-A). Po związaniu peptydu z receptorem, informacja zostaje przekazana do komórki za pośrednictwem białek G. W efekcie dochodzi do wzrostu aktywności cyklazy guanylanowej, która katalizuje przekształcenie trifosforanu guanozyny (GTP) do cyklicznego 3',5'-guanozynomonofosforanu (cGMP) (Rys.5.). Skutkiem jest aktywacja kinaz białkowych, zależnych od cGMP (Bełkowski i in., 1998). Prowadzi to do hamowania resorpcji jonów sodowych, przede wszystkim w kanalikach zbiorczych i w następstwie do wzrostu usuwania tego elektrolitu z moczem. Scavone i in. (1995) oraz Bełkowski i in. (1998) wskazują, że natriureza wywołana przez ANP jest nie tylko wynikiem hamowania przez ten hormon biernego napływu jonów sodu przez kanały sodowe do światła komórek ale również przez hamowanie aktywności pompy sodowo-potasowej w komórkach kanalików zbiorczych nerek.

Takeda i in. (1986), po podaniu szczurom syntetycznego ANP, obserwowali wzrost ilości cGMP w komórkach kłębuszków, dystalnych kanalików krętych i korowych cewek zbiorczych. Dubois i in. (2000) oraz Kishimoto i in. (1996) potwierdzili, że przedsionkowy peptyd natriuretyczny działa za pośrednictwem cGMP. Autorzy bowiem, nie zaobserwowali wzrostu wydalania sodu i zwiększenia diurezy, w odpowiedzi na zwiększone stężenie ANP w osoczu krwi u myszy z eksperymentalnie wyłączoną aktywnością cyklazy guanylanowej. Również Kurtz (1986a) wykazał, że wzrost stężenia cGMP w komórkach jest wynikiem stymulacji cyklazy guanylanowej przez ANP, a nie wynikiem hamowania aktywności fosfodiesteraz rozkładających cGMP.



Rys. 5. Skutki połączenia ANP–receptor

Wykazano, że ilość i „dojrzałość” receptorów dla ANP w błonie komórkowej zmienia się wraz z wiekiem (Hersey i in., 1989; Semmekrot i in., 1990a; Norling i in., 1992; Fraenkel i in., 1994; Norling i in., 1994;). Obecność receptorów dla tego peptydu w nerkach stwierdzono już w czasie życia płodowego u szczurów (Hersey i in., 1989) i u owiec (Fraenkel i in., 1994). Semmekrot i in. (1990a) wykazali, że w kłębuszkach i kanalikach zbiorczych nerek szczurów najmniej receptorów dla ANP występuje tuż po urodzeniu, a ich liczba wzrasta z wiekiem (wraz z rosnącą ilością kłębuszków i zwiększaniem się długości kanalików nerkowych) do piątego tygodnia życia. Norling i in. (1994) badając zdolność do syntezy wewnątrzkomórkowego cGMP z zastosowaniem analogu ANP (A71915) wykazali, że komórki kłębuszków nerkowych szczurów noworodków mają niższą zdolność do syntezy cGMP w porównaniu z dorosłymi szczurami.

2.3.3. Działanie biologiczne

Przedsionkowy peptyd natriuretyczny może działać na nerki w sposób bezpośredni (wpływając na czynność nefronów) lub pośrednio, modyfikując hemodynamikę nerek. Wykazano, że przedsionkowy peptyd natriuretyczny poprzez wpływ na tętniczki doprowadzające i odprowadzające kłębka może wpływać na wielkość przepływu krwi (i osocza) oraz filtrację kłębkową. Jednak w piśmiennictwie istnieją sprzeczne informacje na temat wpływu ANP na hemodynamikę nerkową. Dunn i in. (1986) oraz Marin-Grez i in. (1986), po podaniu szczurom tego peptydu, zaobserwowali rozszerzenie tętniczek

doprowadzających i zwężenie tętniczek odprowadzających kłębków nerkowych, co wywołało wzrost ciśnienia hydrostatycznego w kapilarach kłębków, z następczym wzrostem GFR i wielkości frakcji filtracyjnej (nie obserwowano zmian w przepływie krwi przez nerki). Wzrost filtracji kłębkowej osocza pod wpływem egzogenego ANP (0,05 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$) obserwowali Nushiro i in. (1987) oraz Seino i in. (1988) u królików. Przy niewielkim wzroście przepływu krwi przez nerki tych zwierząt obserwowano wzrost wielkości frakcji filtracyjnej (Seino i in., 1988). Natomiast Bidiville i in. (1988) po dożylnym wlewie ANP (1 $\mu\text{g}/\text{min}$) zaobserwowali u mężczyzn obniżenie efektywnego przepływu osocza przez nerki, bez zmian filtracji kłębkowej. Również Kimura i in. (1986) nie zaobserwowali zmian w wielkości filtracji kłębkowej u psów po podaniu ANP (0,08 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), zaobserwowali natomiast wzrost przepływu osocza przez nerki.

Z piśmiennictwa wynika, że wpływ egzogenego ANP na przepływ krwi i filtrację kłębkową może zależeć od dawki i wieku badanych osobników (Bidiville i in., 1988; Chevalier i in., 1988; Semmekrot i in., 1990b). Z wyników badań Chevaliera i in. (1988) na szczurach oraz Robillarda i in. (1988) na owcach wynika, że zmiany hemodynamiki nerkowej, w odpowiedzi na egzogeny ANP, są „wyraźniej” zaznaczone u osobników dorosłych niż u osobników młodych.

Bezpośredni wpływ ANP na czynność nerek związany jest z modyfikowaniem sprawności resorpcyjnej komórek kanalików nerkowych. Pomimo, że obecność receptorów dla przedsionkowego peptydu natriuretycznego wykryto we wszystkich odcinkach nefronów, to jednak badania m.in. Takeda i in. (1986) na nerkach szczurzych wykazały, że syntetyczny ANP nie wpływa na czynność kanalików proksymalnych (krętych i prostych). Przyjmuje się, że główne miejsce działania przedsionkowego peptydu natriuretycznego to kanalik dystalny i zbiorczy.

Wykazano, że dożylne podanie zwierzętom tego peptydu powoduje zwiększone wydalenie sodu i wody z moczem. Wyniki badań Zeidela i in. (1986), Biollaza i in. (1987), Browna i Corra (1987), Bruuna i in. (1991) oraz Eiskjaer i in. (1996) dowodzą, że ANP zwiększa koncentrację sodu w płynie kanalikowym i hamuje resorpcję zwrotną tego elektrolitu w kanalikach dystalnych i zbiorczych. W konsekwencji obserwuje się natriurezę. Fan i in. (1999), po podaniu ANP (0,5 ng/kg m.c./min) do tętnicy nerkowej owiec, obserwowali istotny wzrost usuwania sodu z moczem z 93 ± 9 mmol/dzień do 188 ± 20 mmol/dzień. Również Nushiro i in. (1987) oraz Semmekrot i in. (1990b), po podaniu egzogenego ANP dorosłym królikom, obserwowali zwiększoną natriurezę i diurezę. Także Rakotondrazafy i in.

(1996), po dożylnym wlewie ANP, obserwowali u dorosłych i starych szczurów wzrost nerkowego wydalania sodu, wody oraz potasu. Dożylne podanie cielećtom egzogenego ANP zwiększyło usuwanie sodu i wody z moczem, natomiast nie zmieniało istotnie wydalania potasu (Amadiou-Farmakis i in., 1988a). Semmekrot i in. (1990b) nie zaobserwowali wzrostu usuwania sodu i wody z moczem u 4–11 dniowych królików, po zastosowaniu egzogenego ANP i wyjaśniają to jednoczesnym obniżaniem GFR. Podczas gdy, Shine i in. (1987) już u płodów (owczych) zaobserwowali, że podanie egzogenego ANP (4,4 $\mu\text{g/h}$) powoduje wzrost filtracji kłębkowej, zmniejszenie resorpcji sodu oraz wzrost usuwania sodu, chlorków i potasu z moczem.

Być może uzyskane przez cytowanych wyżej autorów odmienne wyniki zależą od podawanej dawki ANP (i czasu wlewu), na co wskazywać mogą wyniki badań DePriest i in. (1990), którzy u dorosłych szczurów, po zastosowaniu niskiej dawki ANP (80 ng/kg/min przez 60 min), nie zaobserwowali zwiększonego usuwania sodu z moczem, natomiast wzrost natriurezy zaobserwowali dopiero po zastosowaniu czterokrotnie wyższej dawki tego hormonu.

2.3.4. ANP a układ RAA i wazopresyna

Wyniki badań wielu autorów wskazują na związek między przedsionkowym peptydem natriuretycznym a system renina–angiotensyna–aldosteron (Cuneo i in., 1986; Buhler, 1987; Bidiville i in., 1988; Wada i in., 1994). Kurtz i in. (1986b) wykazali, że ANP hamuje uwalnianie reniny z komórek aparatu przykłębkowego nerek szczurów. W działaniu tym pośredniczy cGMP. Autorzy zaobserwowali, że zastosowanie blokera kanałów wapniowych (werpamilu) osłabia hamujący wpływ przedsionkowego peptydu natriuretycznego na uwalnianie reniny. Również, Bruun i in. (1991) u ludzi oraz Kimura i in. (1986) u psów wykazali, że podanie egzogenego ANP obniża koncentrację zarówno reniny, jak i aldosteronu w osoczu krwi. Cuneo i in. (1986) sugerują, że wpływ ANP na aktywność reninową osocza *in vivo* zależy od bilansu sodu w organizmie.

Zaobserwowano również związek czynnościowy między przedsionkowym peptydem natriuretycznym a angiotensyną II. Eiskjaer i in. (1996) wykazali u ludzi, że nawet niewielka dawka ANP obniża wchłanianie zwrotne sodu w kanalikach dystalnych, odwracając tym samym „antynatriuretyczne” działanie wcześniej podanej pacjentom angiotensyny. Z kolei, Fan i in. (1999) stwierdzili, że podanie owcom, bezpośrednio do tętnicy nerkowej egzogennej angiotensyny II, może działać antynatriuretycznie i przeciwdziałać zmianom hemodyna-

micznym wywołanym przez przedsionkowy peptyd natriuretyczny. Amadiou-Farmakis i in. (1991) zaobserwowali istotny wzrost stężenia ANP w krążeniu naczyniowym u cieląt po dożylnym wlewie angiotensyny II.

Oda i in. (1992) dowiedli, że przedsionkowy peptyd natriuretyczny wywiera hamujący wpływ na syntezę aldosteronu stymulowaną przez angiotensynę II. Autorzy zaobserwowali jednocześnie, że wprowadzenie ANP do wyizolowanych nadnerczy (bydła) powoduje wzrost ilości cGMP w komórkach warstwy kłębkowej. Atarashi i in. (1985) wykazali, że przedsionkowy peptyd natriuretyczny może również obniżać wrażliwość komórek warstwy kłębkowej nadnerczy na działanie angiotensyny II. Wyniki badań Shilo i in. (1988) przeprowadzonych na szczurach wskazują, że przedsionkowy peptyd natriuretyczny może obniżać koncentrację aldosteronu we krwi przez hamowanie uwalniania ACTH z przysadki mózgowej. Również wyniki badań Nushiro i in. (1987) na królikach wskazują, że ANP może obniżać koncentrację aldosteronu w osoczu krwi, nie tylko w wyniku obniżania aktywności reninowej osocza.

Wpływ przedsionkowego peptydu natriuretycznego na stężenie wazopresyny we krwi nie jest jednoznacznie wyjaśniony. Po dożylnym podaniu ANP obserwowano zarówno obniżenie (Fujio i in., 1986), jak i brak zmian (Eiskjaer i Pedersen, 1993; Ogawa i in., 1987) koncentracji VP we krwi. Również Williams i in. (1988) nie obserwowali zmian w stężeniu wazopresyny po wlewie ANP. Autorzy zaobserwowali natomiast, że obniżenie koncentracji przedsionkowego peptydu natriuretycznego w osoczu krwi powodowało wzrost stężenia wazopresyny. Nie rozstrzygnięto, czy i jak ANP wpływa na uwalnianie wazopresyny z tylnego płata przysadki mózgowej. Lee i in. (1987) obserwowali, że ANP podany do krążenia mózgowego istotnie obniża stężenie wazopresyny w osoczu krwi owiec, natomiast Ogawa i in. (1987), w podobnym eksperymencie, nie obserwowali u szczurów zmian koncentracji VP we krwi.

2.3.5. Wpływ środowiska wodno–elektrolitowego na uwalnianie ANP

W zależności od zmian objętości krążącej krwi, obserwuje się wzrost lub hamowanie syntezy i uwalniania przedsionkowego peptydu natriuretycznego.

W stanie odwodnienia ciężarnych samic szczurów (przy wysokiej molalności osocza i wielkości wskaźnika hematokrytowego) zaobserwowano zarówno u matek, jak i ich płodów obniżenie się koncentracji ANP w osoczu krwi, z jednoczesnym wzrostem stężenia aldosteronu (Deloof i in., 1999). Wykazano równocześnie wzrost ilości receptorów kliren-

sowych w kłębuszkach nerkowych i w warstwie kłębkowatej nadnerczy tych samic. Natomiast Itoh i in. (1999) wykazali, że w stanie dehydratacji zmniejsza się ilość mRNA dla receptorów ANPR-A i ANPR-C w kłębuszkach nerkowych badanych szczurów. Autorzy podkreślają, że nie jest to związane ze wzrostem molalności osocza krwi, lecz z obniżonym stężeniem przedsionkowego peptydu natriuretycznego we krwi.

Zaobserwowano, że u ludzi wzrost objętości krążącej krwi, po zastosowaniu immersji wodnej, powoduje zwiększenie stężenia ANP w osoczu krwi, obniżenie stężenia VP oraz wzrost eliminacji akwaporyny 2 (Buemi i in., 2000).

Wlew hipertonicznego roztworu NaCl wielbłądom wywołał wzrost stężenia ANP w osoczu krwi (Dahlborn i in., 1992). Weissgarten i in. (1995) wykazali, że wzrost stężenia ANP będący odpowiedzią na wlew roztworu NaCl jest związany z wiekiem i był wyższy u szczurów dorosłych niż u dwutygodniowych. Amadiou-Farmakis i in. (1989) wykazali, że dożylny wlew NaCl płodom, zwiększa stężenie ANP w osoczu ich krwi. Autorzy zaobserwowali również wzrost koncentracji ANP we krwi ich matek, jednak był on niższy niż u płodów.

Wykazano również, że na stężenie przedsionkowego peptydu natriuretycznego we krwi może wpływać zawartość NaCl w diecie. Dieta niskosodowa zmniejsza uwalnianie ANP u ludzi w wyniku, czego maleje koncentracja tego hormonu w tętnicy nerkowej (Sudhir i in., 1989). Jednocześnie obserwuje się wzrost aktywności reninowej osocza.

Nie ma jednoznacznej odpowiedzi jak wpływa dieta wysokosodowa na stężenie ANP we krwi. Belova i in. (1991) nie zaobserwowali zmian w koncentracji tego peptydu we krwi dorosłych szczurów będących na diecie ze zwiększoną ilością sodu. Podobnie Deloof i in. (2000) u ciężarnych samic szczurów, pojonnych 1% NaCl przez okres dziesięciu dni, nie zaobserwowali zmian stężenia ANP w osoczu (zarówno matek, jak i ich płodów). Istotna jest obserwacja autorów, że u samic nie zmieniała się koncentracja sodu w osoczu krwi, co wskazuje, że nerki skutecznie usuwały nadmiar tego elektrolitu, natomiast we krwi płodów stężenie sodu wzrastało. Muchant i in. (1995) po zastosowaniu diety wysokosodowej obserwowali u dorosłych szczurów wzrost stężenia ANP, jednak był on znacznie niższy niż u osobników młodych.

Obciążenie organizmu NaCl wpływa na stężenie we krwi hormonów zaangażowanych w regulację gospodarki wodno-elektrolitowej. Po obciążeniu sodem cieląt (Amadiou-Farmakis i in., 1988c), dorosłych szczurów (Belova i in., 1991) i ludzi (Moses i in., 1990; Singer i in., 1991; Drummer i in., 1992) obserwowano obniżenie aktywności reninowej

osocza. Drummer i in. (1992) u ludzi oraz Deloof i in. (2000) u szczurów i ich płodów, obserwowali obniżenie stężenia aldosteronu we krwi. Dieta wysokosodowa lub dożylny wlew hipertonicznego roztworu NaCl, nawet przy wzroście stężenia ANP we krwi, wywołuje u płodów (Amadiou-Farmakis i in., 1989) i młodych zwierząt (Amadiou-Farmakis i in., 1988c; Muchant i in., 1995) wzrost koncentracji sodu we krwi, który może być wynikiem ograniczonej w tych okresach życia zdolności do usuwania sodu z moczem.

Wielu autorów obserwowało u zwierząt obciążonych sodem wzrost usuwania tego elektrolitu z moczem (Moses i in., 1990; Belova i in., 1991; Singer i in., 1991; Drummer i in., 1992; Muchant i in., 1995; Chevalier i in., 1996; Deloof i in., 2000). Zdaniem Michela i in. (1990) jedną z przyczyn może być zmniejszona ilość receptorów klirensowych (ANPR-C), co wykazano u szczurów pojonych 0,9% roztworem NaCl.

2.3.6. Eliminacja ANP

Przedsionkowy peptyd natriuretyczny charakteryzuje się krótkim okresem biologicznego półtrwania. Wynosi on u człowieka około trzech minut (Surdacki i in., 1993), u ciężarnych szczurzyk około 2,5 minuty (Omer i in., 1996).

Głównymi narządami uczestniczącymi w eliminacji przedsionkowego peptydu natriuretycznego z krwi są nerki, wątroba i płuca. Wykazano, że wydalanie ANP z moczem, w formie niezmienionej jest niewielkie. W eliminację tego peptydu zaangażowane są receptory klirensowe (ANPR-C) oraz obojętna endopeptydaza (NEP- neutral endopeptidase). Seymour i in. (1991) wykazali, że są to różne mechanizmy inaktywacji przedsionkowego peptydu natriuretycznego. ANP wykazuje wysokie powinowactwo do receptorów klirensowych (Chevalier i in., 1996; Matsukawa i in., 1999), których drugim przekaźnikiem jest prawdopodobnie trifosforan inozytolu (IP₃). Receptory C zlokalizowane są między innymi w komórkach śródbłonna serca i podocytach torebki kłębków nerkowych (Wilcox i in., 1991; Nagase i in. 1997).

Głównym miejscem, gdzie zachodzi enzymatyczna proteoliza hormonów natriuretycznych są nerki. Shima i in. (1988) wskazali, że proces ten zachodzi przede wszystkim w kłębuszkach nerkowych i w rąbku szczoteczki kanalików proksymalnych, gdzie zlokalizowane są endopeptydazy będące proteinami błonowymi o aktywności skierowanej do światła cewek. Główną rolę odgrywa obojętna endopeptydaza (NEP; EC 3.4.24.11), która hydrolizuje wiązanie Cys⁷-Phe⁸ (Tamburini i in., 1989). U owiec zablokowanie tego enzymu spowodowało wzrost koncentracji ANP w osoczu krwi oraz

zwiększenie usuwania sodu i wody z moczem (Charles i in. 1996). Również Chevalier i in. (1991) zaobserwowali zarówno u młodych, jak i dorosłych szczurów, że zablokowanie NEP zwiększa koncentrację ANP w osoczu krwi.

- poznanie dynamiki zmian koncentracji przedlonkowego peptydu natriuretycznego w osoczu krwi śródki w pierwszych tygodniach życia.

- ocena wpływu przedlonkowego peptydu natriuretycznego na czynność nerek śródki noworodków w zakresie regulacji wodno-elektrolitowej.

- poszukiwanie zależności pomiędzy stężeniem przedlonkowego peptydu natriuretycznego w osoczu krwi a wydalaniem śródki w okresie życia.

3. CEL PRACY I METODY

Udział przedsionkowego peptydu natriuretycznego w pourodzeniowej adaptacji nerek cieląt do regulacji homeostazy wodno-elektrolitowej jest mało poznany. Był to asumpt do podjęcia badań, których celem było:

- poznanie dynamiki zmian koncentracji przedsionkowego peptydu natriuretycznego w osoczu krwi cieląt w pierwszych siedmiu dniach życia,
- ocena wpływu przedsionkowego peptydu natriuretycznego na czynność nerek cieląt noworodków w zakresie regulacji środowiska wodno-elektrolitowego,
- poszukiwanie zależności pomiędzy stężeniem przedsionkowego peptydu natriuretycznego w osoczu krwi a wybranymi wskaźnikami czynności nerek cieląt.

4. MATERIAŁY I METODY

Badania przeprowadzono na 10 klinicznie zdrowych cieliczkach, rasy czarno-białej (z ponad 80% udziałem genotypu bydła holsztyńsko-fryzyjskiego), w pierwszych siedmiu dniach życia postnatalnego. Zwierzęta pochodziły od krów nie wykazujących objawów klinicznych jakichkolwiek chorób. Porody odbywały się w sposób fizjologiczny, pod nadzorem obsługi. Po wykonaniu niezbędnych zabiegów zootechnicznych i napojeniu siarą, cielęta przewożone były do zwierzętarni Katedry Fizjologii Zwierząt. W okresie badań zwierzęta przebywały w indywidualnych klatkach, w ujednoliconych warunkach środowiskowych. Cielęta żywione były siarą i mlekiem matek (trzykrotnie w ciągu doby) w ilości 6-7 litrów na dobę.

Przed przystąpieniem do doświadczenia zwierzętom wprowadzano do pęcherza moczowego cewnik balonowy Foley'a (umożliwiający zbieranie moczu w dowolnych przedziałach czasowych) oraz katetyrzowano żyłę szyjną zewnętrzną (w celu bezstresowego pobierania próbek krwi i podawania substancji testowych). Codziennie przed rozpoczęciem doświadczenia cielęta ważono. Właściwe badania rozpoczynano każdorazowo o tej samej porze dnia (o godzinie 9⁰⁰), po upływie 1 godziny od rannego karmienia.

Czynność nerek badano metodami klirensowymi, z wykorzystaniem egzogennych substancji testowych. Do określania wielkości przepływu osocza krwi przez nerki wykorzystano kwas paraaminohipurowy (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, USA), a do badania wielkości filtracji kłębkowej osocza inulinę (Sigma Chemical Company, St. Louis, MO, USA).

Doświadczenie rozpoczynano pobraniem od cieląt próbki krwi (K_0) i moczu (U_0), które stanowiły próby „ślepe”, niezbędne do wykonania analiz. Następnie przez dren polietylenowy wprowadzano cielętom dożylnie 2,5 g inuliny (w 20 ml 0,9% NaCl), a po 20 minutach od zakończenia podawania inuliny – 1,5 g kwasu paraaminohipurowego (w 10 ml H₂O do iniekcji). Po upływie 40 minut od podania inuliny (czasie niezbędnym do równomiernego rozmieszczenia się inuliny w przestrzeni tzw. szybkiej dystrybucji) rozpoczynano zbiórkę moczu (do polietylenowego worka) w dwóch okresach czasowych, w celu określenia wielkości diurezy minutowej. W połowie każdego okresu zbierania moczu pobierano krew do próbek (Vacuette z EDTA-K₃; 1,8 mg/ml krwi; firmy Greiner Bio-One, Austria) dla oznaczenia stężenia ANP oraz próbek z heparyną (Heparin, firmy Biochemie, Austria) do oznaczenia pozostałych wskaźników. Bezpośrednio po pobraniu krwi oznaczano

wielkość wskaźnika hematokrytowego, niezbędnego do późniejszego wyliczenia wielkości przepływu krwi przez nerki. Zebrane próbki krwi natychmiast wirowano w temperaturze 4°C, przy 3000 obr./min, w czasie 15 min. W osoczu oznaczono molalność, a pozostałą część osocza przechowywano w temperaturze (-20)°C do czasu wykonania pozostałych analiz.

W osoczu krwi oznaczano stężenie przedsionkowego peptydu natriuretycznego, koncentrację elektrolitów (sodu, potasu, chlorków) oraz substancji testowych (inuliny i PAH-u). W zebranych próbkach moczu oznaczano stężenie inuliny, kwasu paraaminohipurowego, sodu, potasu i chlorków oraz mierzono molalność moczu.

Poszczególne wskaźniki oznaczano następującymi metodami:

- *predsionkowy peptyd natriuretyczny* – metodą radioimmunologiczną na podstawie pomiaru stężenia ANP znakowanego jodem – ANP ¹²⁵I, zestaw SHIONORIA ANP firmy CIS bio international, Francja (Clerico A., 1996). Radioaktywność próbek mierzono przez 60 sekund w spektrometrze scyntylicyjnym promieniowania gamma – Wizard 1470. Stężenia ANP w badanych próbkach odczytywano z krzywej standardowej,
- *molalność osocza krwi i moczu* – metodą krioskopową (osmometr Knauer),
- *wskaźnik hematokrytowy* – mikrometoda,
- *inulinę* – metodą rezorcynową (Borkowski i in., 1986),
- *kwas paraaminohipurowy* – zmodyfikowaną metodą Bruna (Waugh i Beall, 1974),
- *sód i potas* – metodą fotometryczną (fotometr płomieniowy Flapho-4),
- *chlorki* – metodą potencjometryczną (chlorimetr Spexon).

W celu kompleksowej oceny czynności nerek wyliczono:

- klirensy: inuliny (C_{in}), kwasu paraaminohipurowego (C_{PAH}), sodu (C_{Na}), potasu (C_K), chlorków (C_{Cl}),
- klirens osmotyczny (C_{osm}), klirens wolnej wody (C_{H_2O}) i wody resorpcyjnej ($T_{H_2O}^C$),
- ładunek przesączony w kłębkach nerkowych (F), wydalony z moczem ($U \cdot V$) oraz resorpcję (TR) lub sekrecję (TS) w kanalikach nerkowych sodu, potasu i chlorków,
- przepływ krwi przez czynny miąższ nerkowy (ERBF).

Poszczególne wskaźniki wyliczono według następujących wzorów:

$$C = \frac{U \cdot V}{P} \text{ [ml/min]}$$

$$ERBF = \frac{ERPF}{1 - Ht} \text{ [ml/min]}$$

$$F = P \cdot GFR \text{ [mmol/l]}$$

$$TR = \frac{F - (U \cdot V)}{F} \cdot 100 \text{ [%]}$$

$$TS = \frac{(U \cdot V) - F}{U \cdot V} \cdot 100 \text{ [%]}$$

$$C_{H_2O} = V - C_{osm} \text{ [ml/min]}$$

$$T_{H_2O}^C = C_{osm} - V \text{ [ml/min]}$$

gdzie: C – klirens substancji,

U – stężenie substancji w moczu [mmol/l],

P – stężenie substancji w osoczu krwi [mmol/l],

V – diureza minutowa [ml/min],

ERBF – przepływ krwi przez czynny miąższ nerkowy,

Ht – wielkość wskaźnika hematokrytowego [l/l],

ERPF – przepływ osocza krwi przez czynny miąższ nerkowy (C_{PAH}) [ml/min],

F – ładunek substancji przesączony w kłębkach nerkowych,

GFR – wielkość filtracji osocza w kłębkach nerkowych (C_{in}) [ml/min],

TR – wielkość resorpcji w kanalikach nerkowych (w stosunku do ilości przesączzonej),

TS – wielkość sekrecji w kanalikach nerkowych (w stosunku do ilości wydalonej z moczem),

C_{osm} – klirens osmotyczny [mmol/kg H_2O]

C_{H_2O} – klirens wolnej wody,

$T_{H_2O}^C$ – woda resorpcyjna.

Uzyskane wartości standaryzowano na 1 kg masy ciała i na 1m² powierzchni ciała cieląt.

Powierzchnię ciała wyliczano według wzoru Meeh'a [cyt. za Ketz, 1974]:

$$S = 0,105 \cdot \sqrt[3]{mc^2} \text{ [m}^2\text{]}$$

gdzie: S – powierzchnia ciała

mc – masa ciała [kg].

Na podstawie szczegółowych wyników wyliczono wartości średnie i odchylenia standardowe. W celu oceny istotności różnic, wykorzystano analizę wariancji z powtarzanymi pomiarami, przy czym w przypadku cech, które nie miały rozkładu normalnego zastosowano przekształcenie logarytmiczne według wzoru:

$$x_i = \log(x)$$

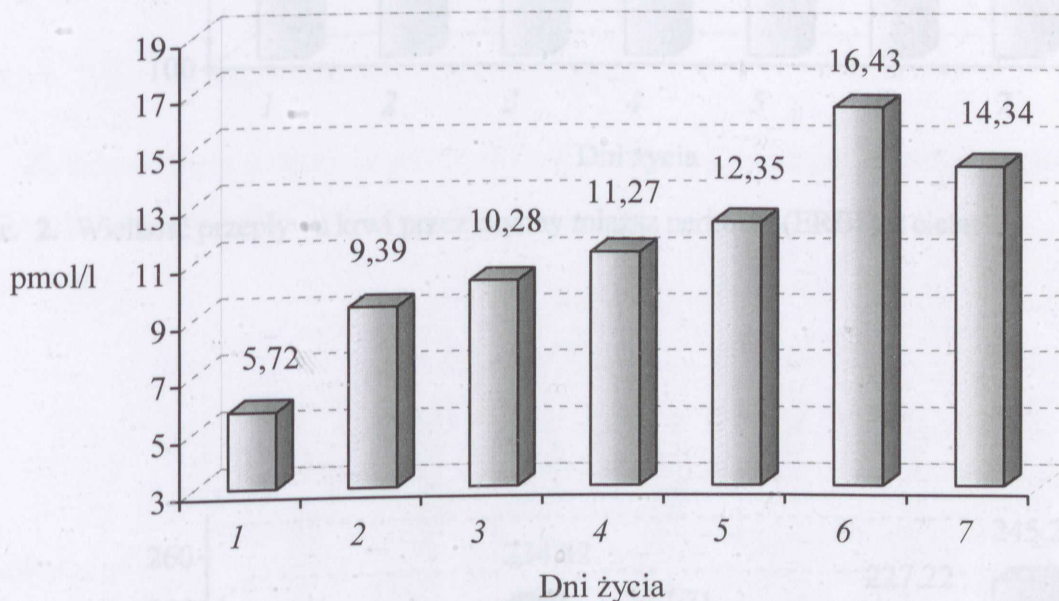
gdzie: x_i – wartość cechy po przekształceniu

x – wartość cechy przed przekształceniem

Określono również zależności pomiędzy stężeniem przedsionkowego peptydu natriuretycznego w osoczu krwi a wszystkimi badanymi wskaźnikami czynności nerek w kolejnych dniach życia cieląt, za pomocą współczynnika korelacji prostej (dla cech o rozkładzie normalnym) oraz współczynnika korelacji rangowej Spearmana (dla cech nie posiadających rozkładu normalnego). Obliczenia statystyczne wykonano korzystając z programu „Statistica 6.0”.

5. WYNIKI

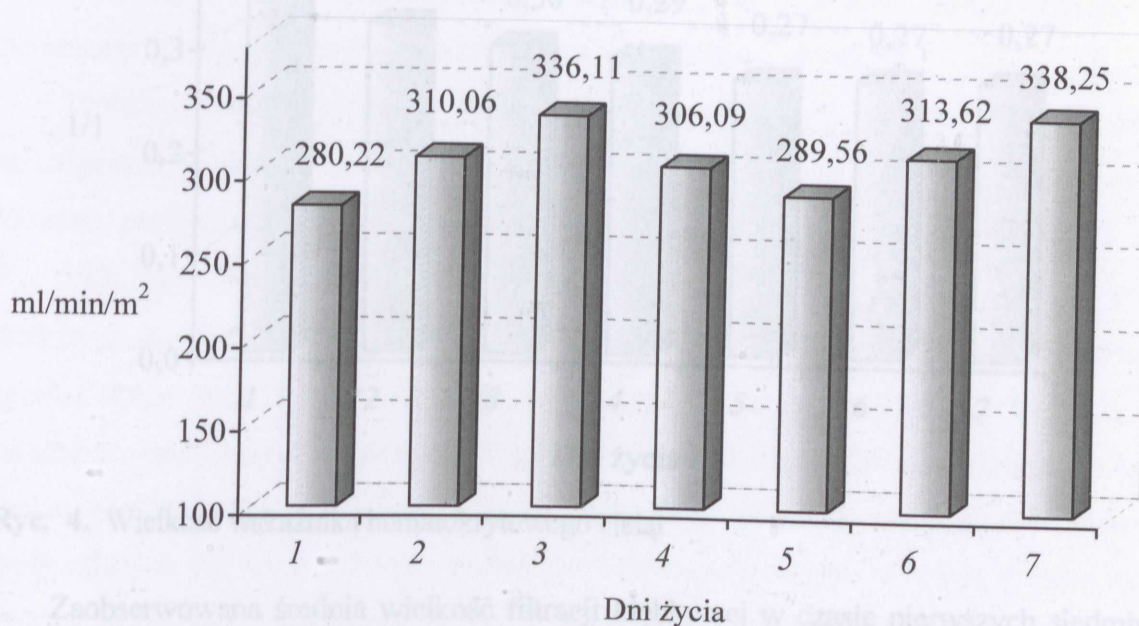
W pierwszych siedmiu dniach życia cieląt zaobserwowano statystycznie istotny ($p \leq 0,01$) wzrost stężenia ANP w osoczu krwi (ryc. 1, tab. 1). W pierwszym dniu życia koncentracja tego hormonu wynosiła 5,72 pmol/l, a w siódmym dniu życia 14,34 pmol/l. Najwyższe stężenie ANP w osoczu krwi odnotowano w szóstym dniu życia cieląt (16,43 pmol/l). Istotną jest obserwacja wzrostu stężenia tego hormonu w osoczu krwi cieląt w drugim i szóstym dniu życia. Średnie stężenie ANP w osoczu krwi w pierwszym tygodniu życia wynosiło 11,40 pmol/l, niemniej zaobserwowano duże różnice osobnicze w koncentracji tego hormonu w osoczu krwi, w poszczególnych dniach życia cieląt.



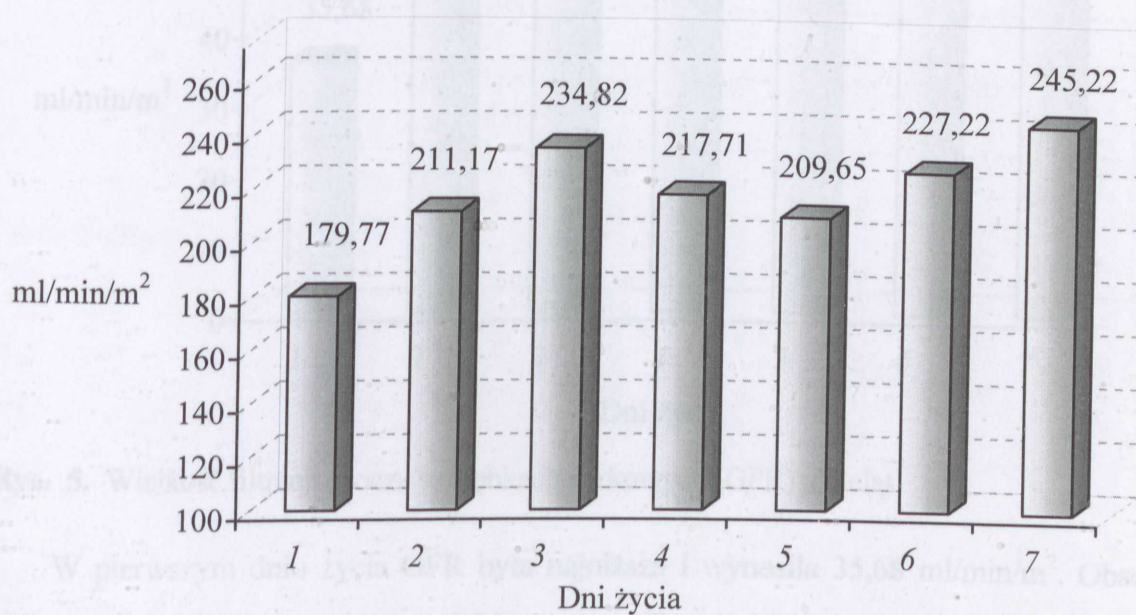
Ryc. 1. Stężenie przedsionkowego peptydu natriuretycznego w osoczu krwi cieląt

Obserwowane w doświadczeniu wielkości przepływu krwi (ERBF) i osocza (ERPF) przez czynny mięśń nerkowy u cieląt w pierwszym tygodniu życia kształtowały się na niskim poziomie i wykazywały zmienność, ERBF w granicach od 280,22 do 338,25 ml/min/m², a ERPF od 179,77 do 245,22 ml/min/m² (ryc. 2, 3; tab. 2, 3). Wielkości tych wskaźników w poszczególnych dniach życia cieląt różniły się statystycznie istotnie ($p \leq 0,05$). Na uwagę zasługuje statystycznie istotny wzrost ($p \leq 0,01$) przepływu krwi i osocza w pierwszych trzech dniach życia cieląt. Zmiany wielkości ERBF w poszczególnych dniach życia cieląt były zbieżne ze zmianami ERPF, mimo zmniejszającej się istotnie

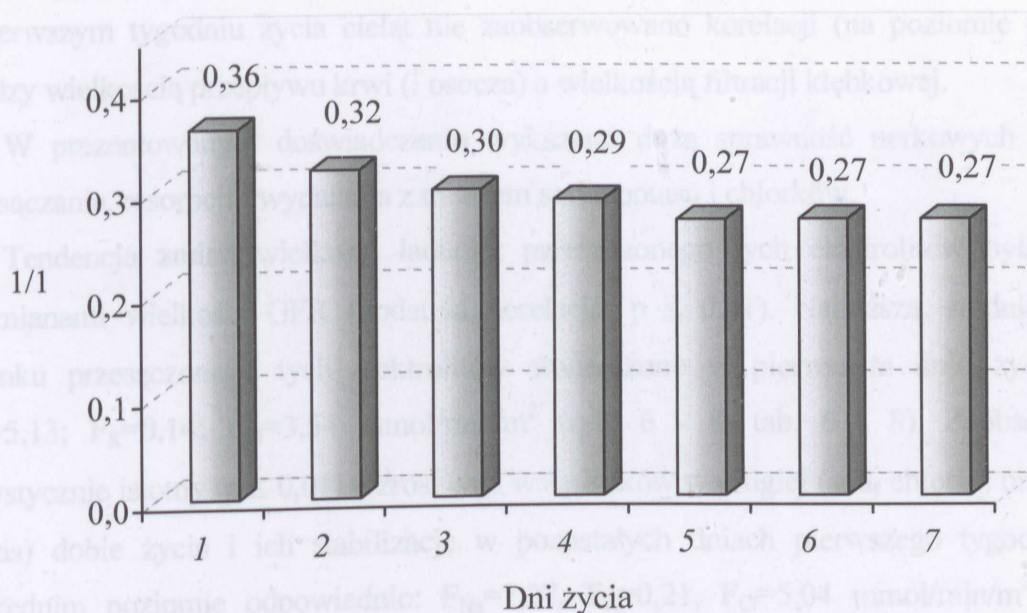
($p \leq 0,01$) wartości wskaźnika hematokrytowego od 0,36 1/1 w pierwszym dniu życia do 0,27 1/1 w siódmym dniu życia (ryc. 4, tab. 4).



Ryc. 2. Wielkość przepływu krwi przez czynny miąższ nerkowy (ERBF) u cieląt

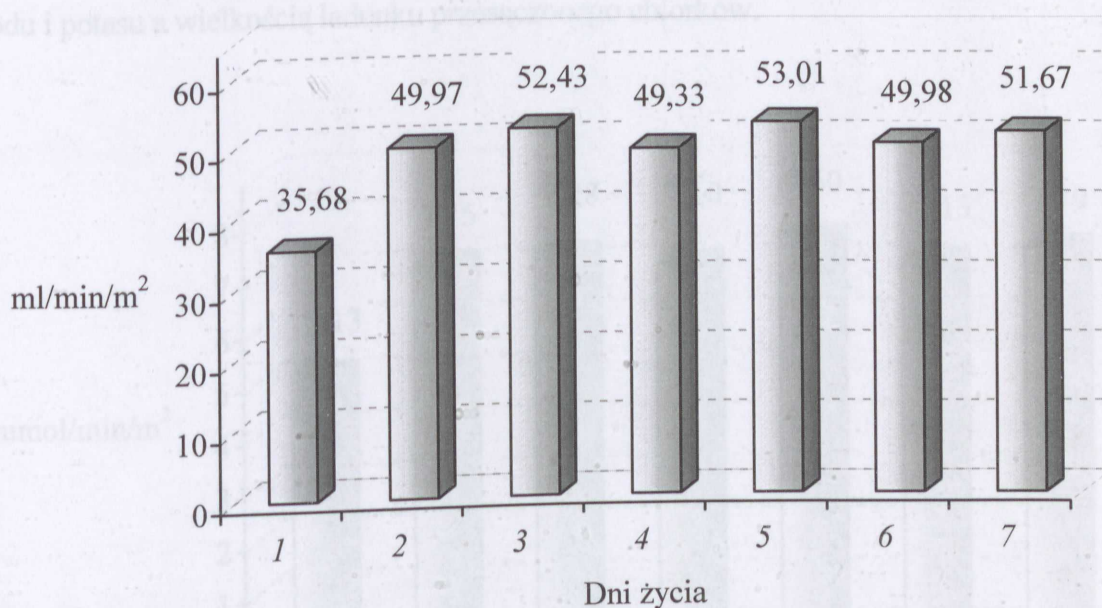


Ryc. 3. Wielkość przepływu osocza krwi przez czynny miąższ nerkowy (ERPF) u cieląt



Ryc. 4. Wielkość wskaźnika hematokrytowego cieląt

Zaobserwowana średnia wielkość filtracji kłębkowej w czasie pierwszych siedmiu dni życia cieląt wynosiła $48,87 \text{ ml/min/m}^2$ (ryc. 5, tab. 5).



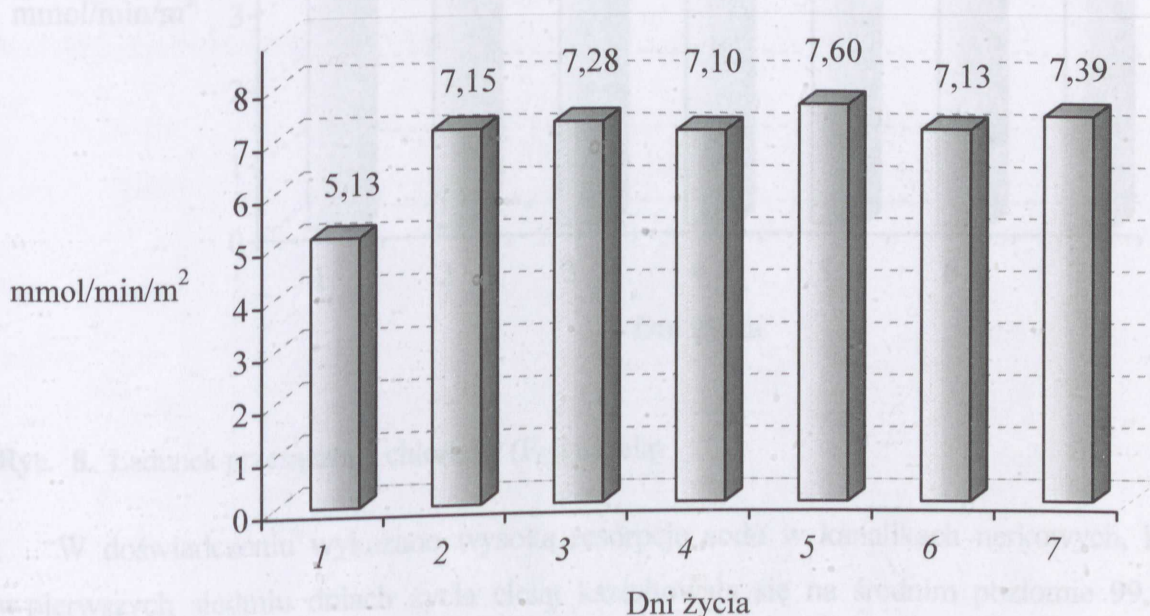
Ryc. 5. Wielkość filtracji osocza w kłębkach nerkowych (GFR) u cieląt

W pierwszym dniu życia GFR była najniższa i wynosiła $35,68 \text{ ml/min/m}^2$. Obserwano statystycznie istotny ($p \leq 0,01$) wzrost filtracji kłębkowej w drugim dniu życia do wartości $49,97 \text{ ml/min/m}^2$ i stabilizację tego wskaźnika w pozostałych dniach pierwszego tygodnia życia na średnim poziomie $51,06 \text{ ml/min/m}^2$. Należy zwrócić uwagę, że

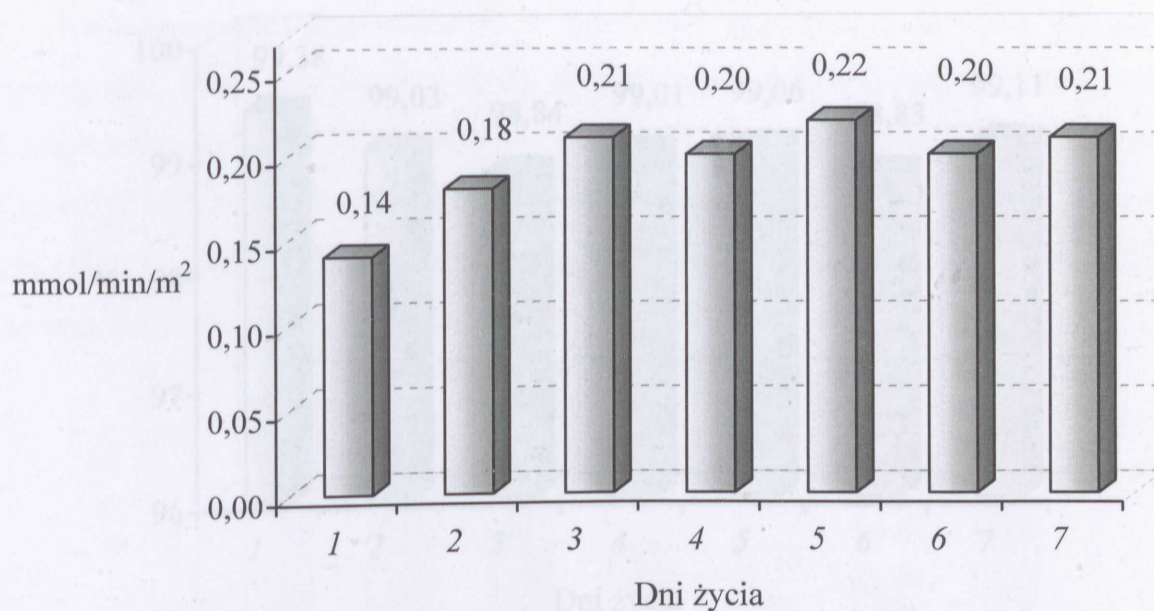
w pierwszym tygodniu życia cieląt nie zaobserwowano korelacji (na poziomie $p \leq 0,05$) między wielkością przepływu krwi (i osocza) a wielkością filtracji kłębkowej.

W prezentowanym doświadczeniu wykazano dużą sprawność nerkowych procesów przesączania, resorpcji i wydalania z moczem sodu, potasu i chlorków.

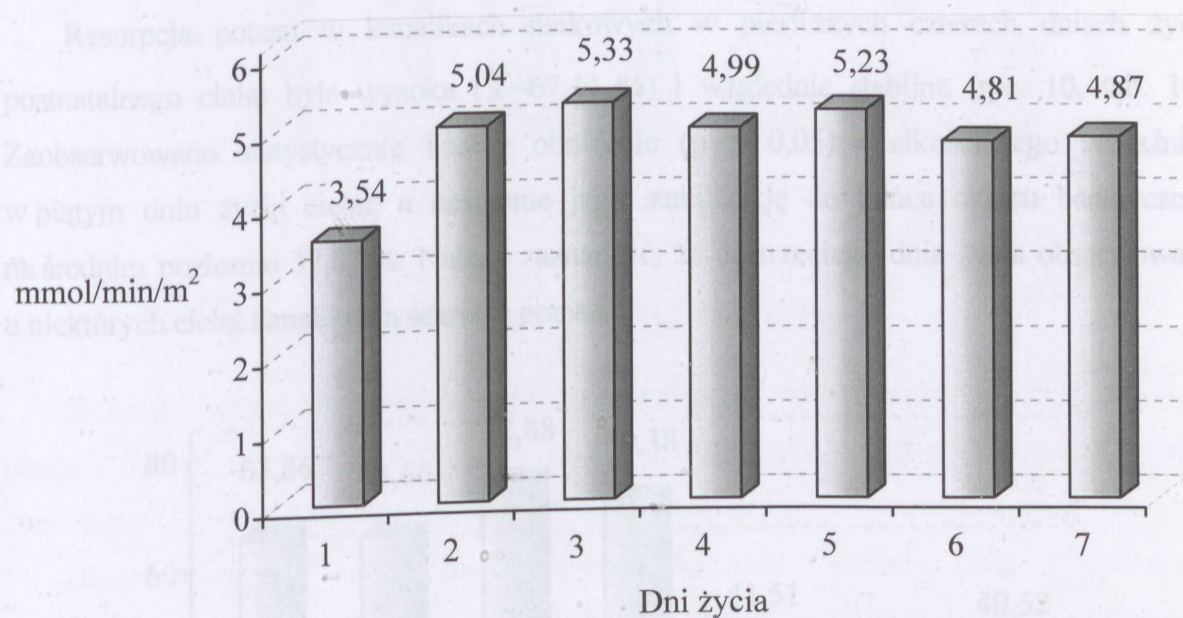
Tendencja zmian wielkości ładunku przesączonego tych elektrolitów była zbieżna ze zmianami wielkości GFR (dodatnia korelacja, $p \leq 0,01$). Najniższą, średnią wartość ładunku przesączonego tych elektrolitów stwierdzono w pierwszym dniu życia cieląt: $F_{Na}=5,13$; $F_K=0,14$; $F_{Cl}=3,54$ mmol/min/m² (ryc. 6 - 8, tab. 6 - 8). Zaobserwowano statystycznie istotny ($p \leq 0,01$) wzrost tych wskaźników w drugiej (sód, chlorki) oraz trzeciej (potas) dobie życia i ich stabilizację w pozostałych dniach pierwszego tygodnia życia na średnim poziomie odpowiednio: $F_{Na}=7,27$, $F_K=0,21$, $F_{Cl}=5,04$ mmol/min/m². Analiza zmian wielkości ładunku przesączonego elektrolitów wskazuje, że z dwóch zmiennych wpływających na wielkość tego wskaźnika decydujący wpływ wywiera zmiana filtracji osocza w kłębkach nerkowych, a nie zmiana stężenia tych elektrolitów w osoczu krwi. Zaobserwowano istotną korelację ($p \leq 0,01$) pomiędzy wielkością ładunku przesączonego sodu i potasu a wielkością ładunku przesączonego chlorków.



Ryc. 6. Ładunek przesączony sodu (F_{Na}) u cieląt

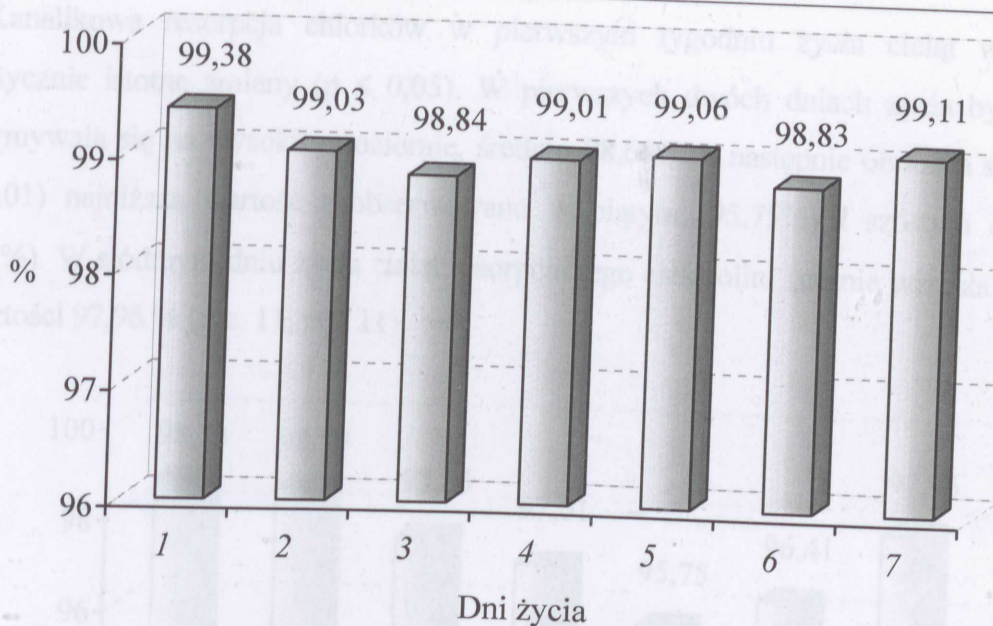


Ryc. 7. Ładunek przesączony potasu (F_K) u cieląt



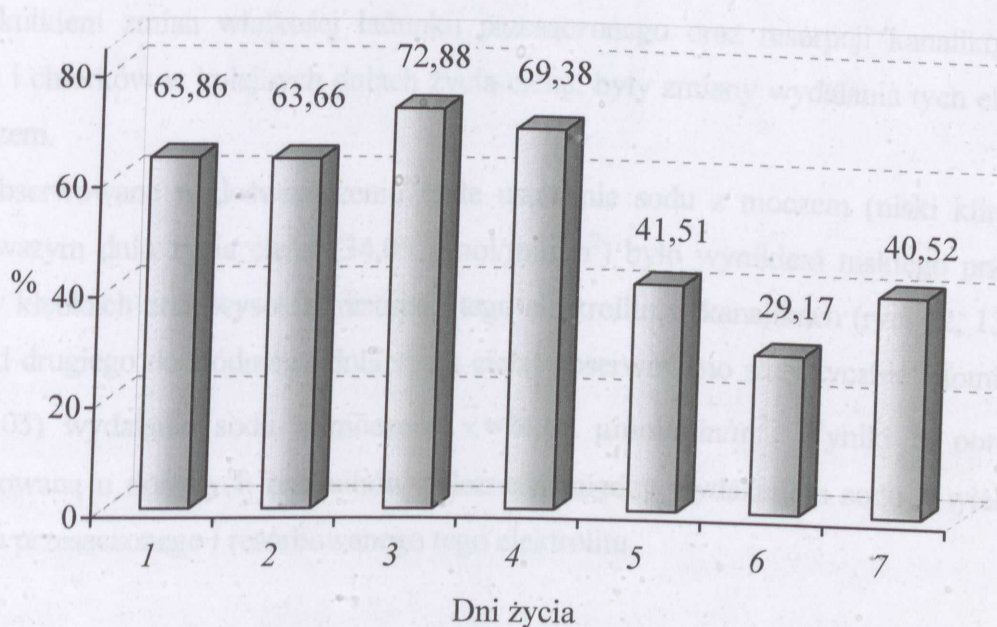
Ryc. 8. Ładunek przesączony chlorków (F_{Cl}) u cieląt

W doświadczeniu wykazano wysoką resorpcję sodu w kanalikach nerkowych, która w pierwszych siedmiu dniach życia cieląt kształtowała się na średnim poziomie 99,19% (ryc. 9, tab. 9). Najwyższą resorpcję kanalikową sodu stwierdzono w pierwszym dniu życia cieląt – 99,38%, która statystycznie istotnie ($p \leq 0,05$) obniżała się w pierwszych trzech dniach życia do wartości 98,84 %, a następnie utrzymywała się na względnie stabilnym poziomie do siódmego dnia życia (98,97 %).



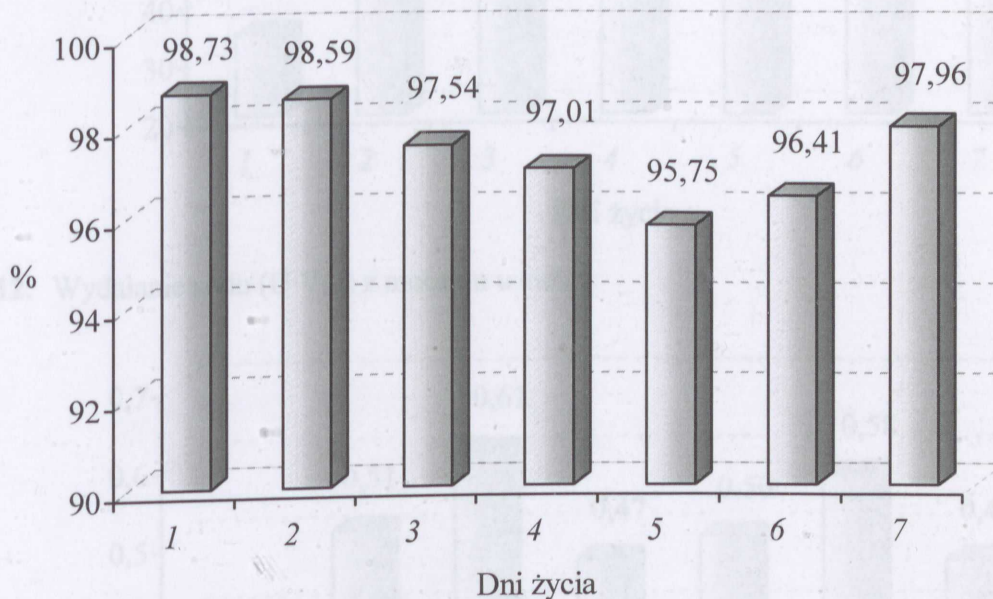
Ryc. 9. Wielkość resorpcji kanalikowej sodu (TR_{Na}) u cieląt

Resorpcja potasu w kanalikach nerkowych w pierwszych czterech dniach życia postnatalnego cieląt była wysoka ($\bar{x}=67,44\%$) i względnie stabilna (ryc. 10, tab. 10). Zaobserwowano statystycznie istotne obniżenie ($p \leq 0,05$) wielkości tego wskaźnika w piątym dniu życia cieląt, a następnie jego stabilizację do końca okresu badawczego na średnim poziomie 37,07%. Należy zaznaczyć, że od trzeciego dnia życia obserwowano u niektórych cieląt kanalikową sekrecję potasu.



Ryc. 10. Wielkość resorpcji kanalikowej potasu (TR_K) u cieląt

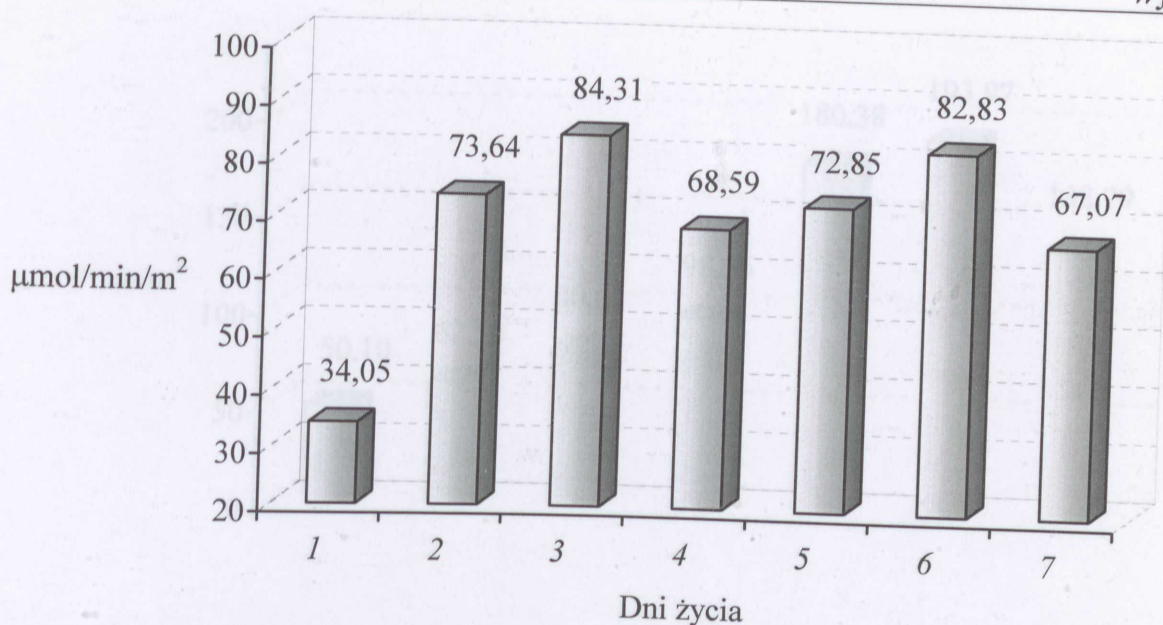
Kanalikowa resorpcja chlorków w pierwszym tygodniu życia cieląt wykazywała statystycznie istotne zmiany ($p \leq 0,05$). W pierwszych dwóch dniach życia była stabilna i utrzymywała się na wysokim poziomie, średnio 98,66%, a następnie obniżała się i istotnie ($p \leq 0,01$) najniższą wartość zaobserwowano w piątym (95,75%) i szóstym dniu życia (96,41%). W siódmym dniu życia cieląt resorpcja tego elektrolitu istotnie wzrosła ($p \leq 0,01$) do wartości 97,96 % (ryc. 11, tab. 11).



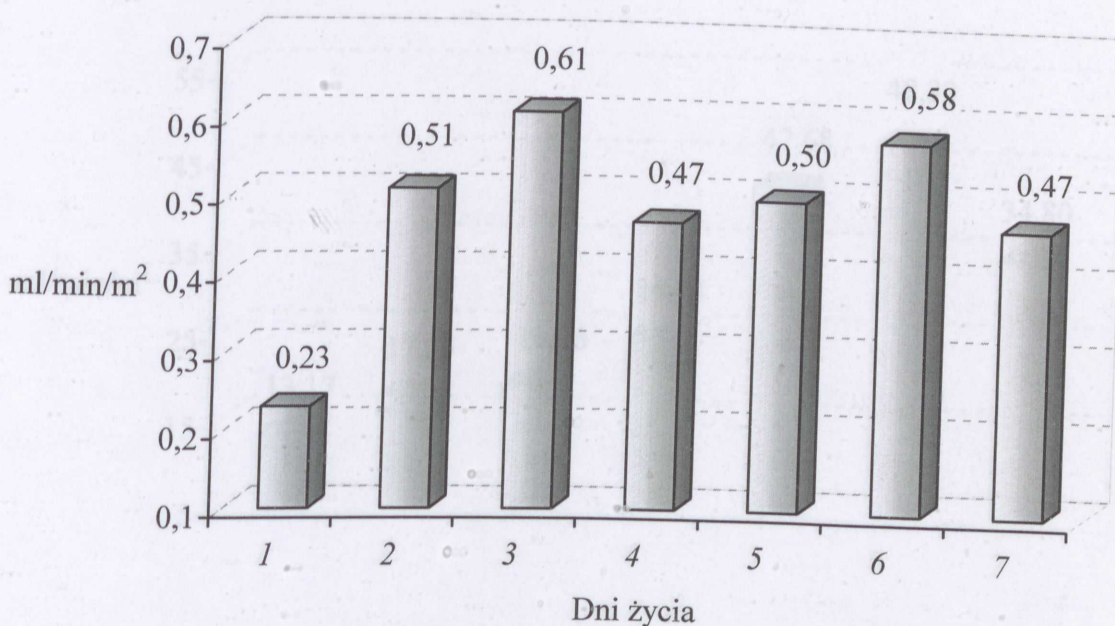
Ryc. 11. Wielkość resorpcji kanalikowej chlorków (TR_{Cl}) u cieląt

Skutkiem zmian wielkości ładunku przesączonego oraz resorpcji kanalikowej sodu, potasu i chlorków w kolejnych dniach życia cieląt, były zmiany wydalania tych elektrolitów z moczem.

Obserwowane w doświadczeniu małe usuwanie sodu z moczem (niski klirens sodu) w pierwszym dniu życia cieląt ($34,05 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{m}^2$) było wynikiem niskiego przesączania sodu w kłębkach oraz wysokiej resorpcji tego elektrolitu w kanalikach (ryc. 12, 13; tab. 12, 13). Od drugiego do siódmego dnia życia cieląt obserwowano statystycznie istotnie wyższe ($p \leq 0,05$) wydalanie sodu z moczem $\bar{x} = 74,88 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{m}^2$. Wyniki te potwierdzają obserwowaną u dorosłych osobników zależność między wydalaniem sodu a wielkościami ładunku przesączonego i resorbowanego tego elektrolitu.

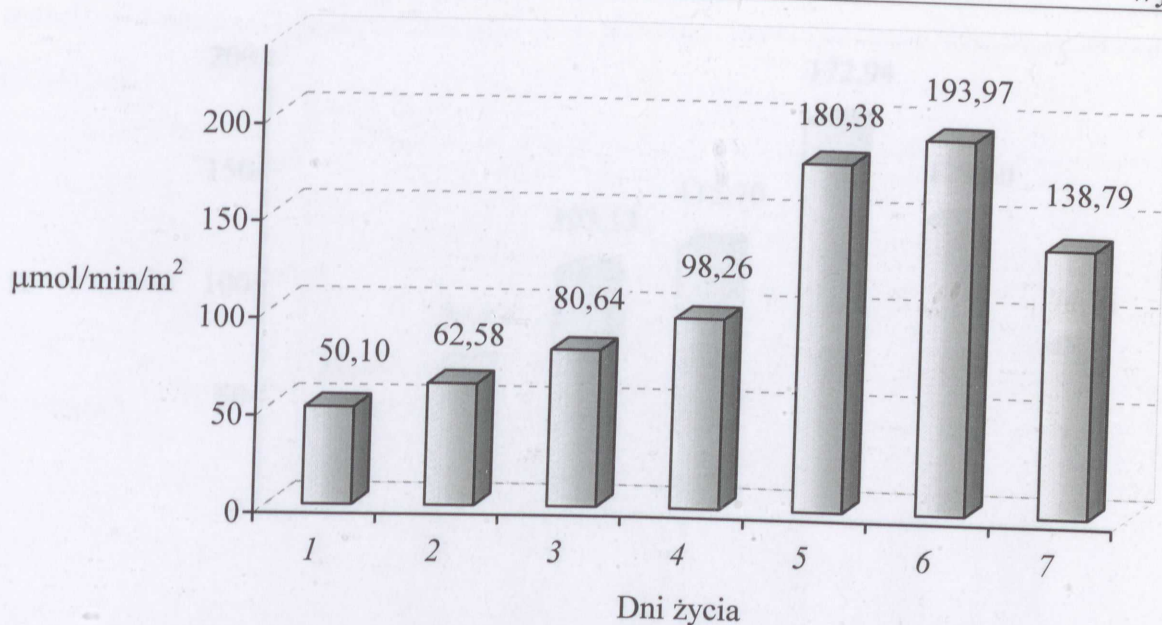


Ryc. 12. Wydalenie sodu ($U \cdot V_{Na}$) z moczem u cieląt

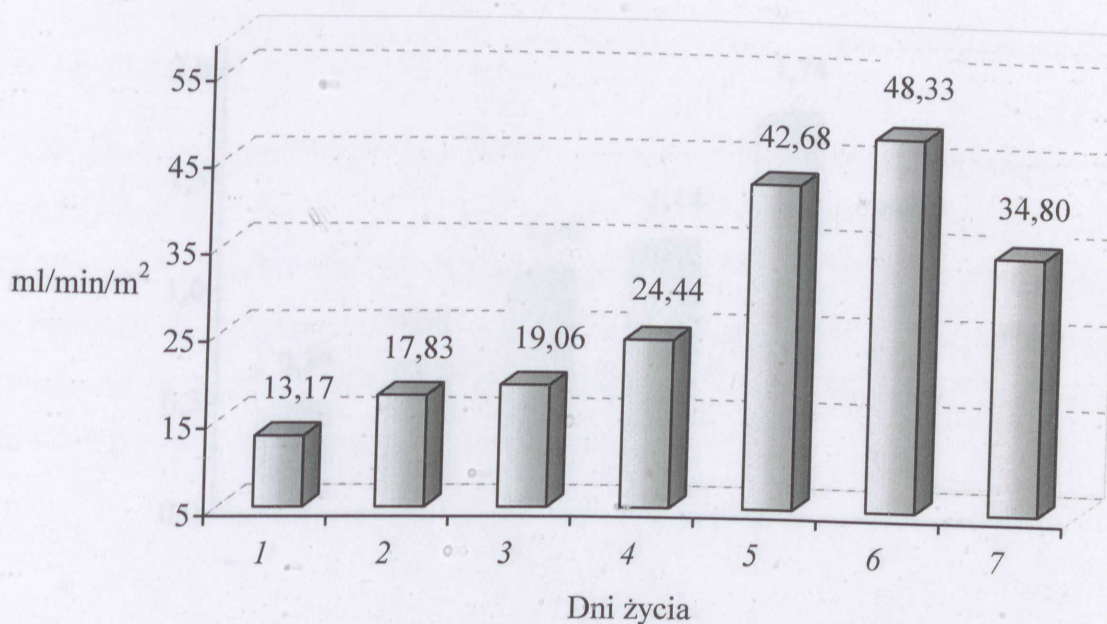


Ryc. 13. Wielkość klirensu sodu (C_{Na}) u cieląt

Klirens potasu oraz wielkość wydalania potasu z moczem u cieląt w pierwszym tygodniu życia statystycznie istotnie wzrastały (ryc. 14, 15; tab. 14, 15). Wydalenie potasu w pierwszych czterech dniach życia rośnie od $50,10 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{m}^2$ (w pierwszym dniu życia) do $98,26 \mu\text{mol}/\text{min}/\text{m}^2$ (w czwartym dniu życia). Zmian tych nie potwierdzono statystycznie na poziomie $p \leq 0,05$. Statystycznie istotny wzrost ($p \leq 0,01$) wydalania tego elektrolitu z moczem zaobserwowano w piątym i szóstym dniu życia. Należy zwrócić uwagę na duże różnice osobnicze w wydalaniu tego elektrolitu.

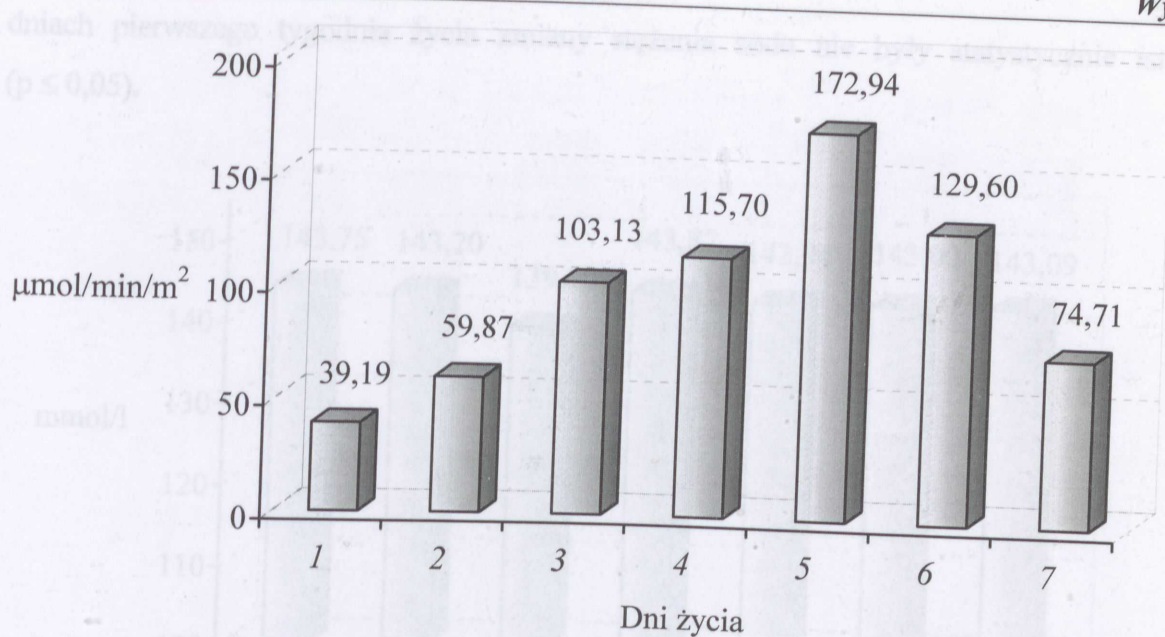


Ryc. 14. Wydalenie potasu (U·V_K) z moczem u cieląt

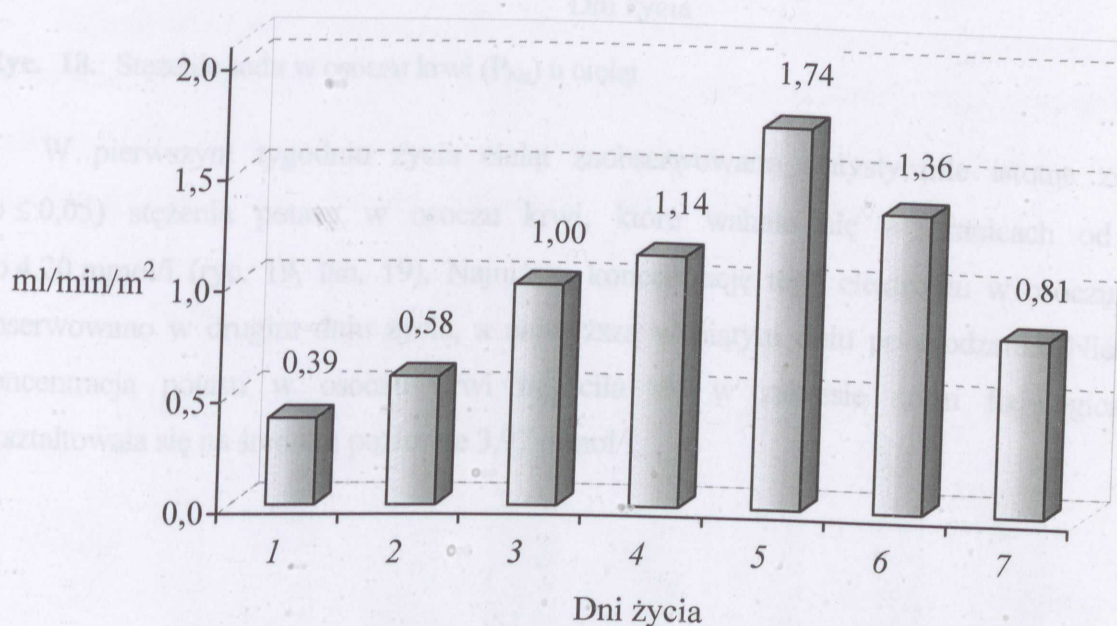


Ryc. 15. Wielkość klirensu potasu (C_K) u cieląt

Kierunek zmian wydalania chlorków z moczem był zbieżny z kierunkiem zmian klirensu tego elektrolitu (ryc. 16, 17; tab. 16, 17). Wskaźniki te statystycznie istotnie wzrastały ($p \leq 0,01$) do piątego dnia życia, a następnie malały do siódmego dnia życia cieląt. Wykazano ponadto dużą zmienność osobniczą w nerkowej eliminacji tego elektrolitu z organizmu cieląt.



Ryc. 16. Wydalenie chlorków ($U \cdot V_{Cl}$) z moczem u cieląt

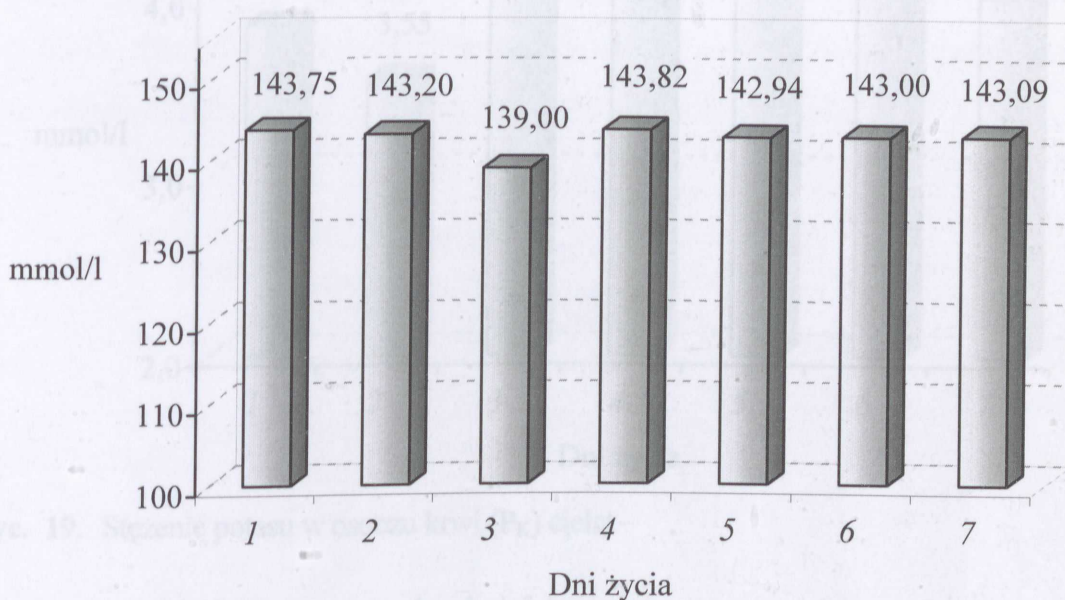


Ryc. 17. Wielkość klirensu chlorków (C_{Cl}) u cieląt

Wiadomo, że nerki są głównym narządem regulującym homeostazę elektrolitową organizmu. Stąd stężenie elektrolitów w osoczu krwi jest wynikiem sprawności procesów filtracji w kłębkach nerkowych i resorpcji (sekrecji) kanalikowej.

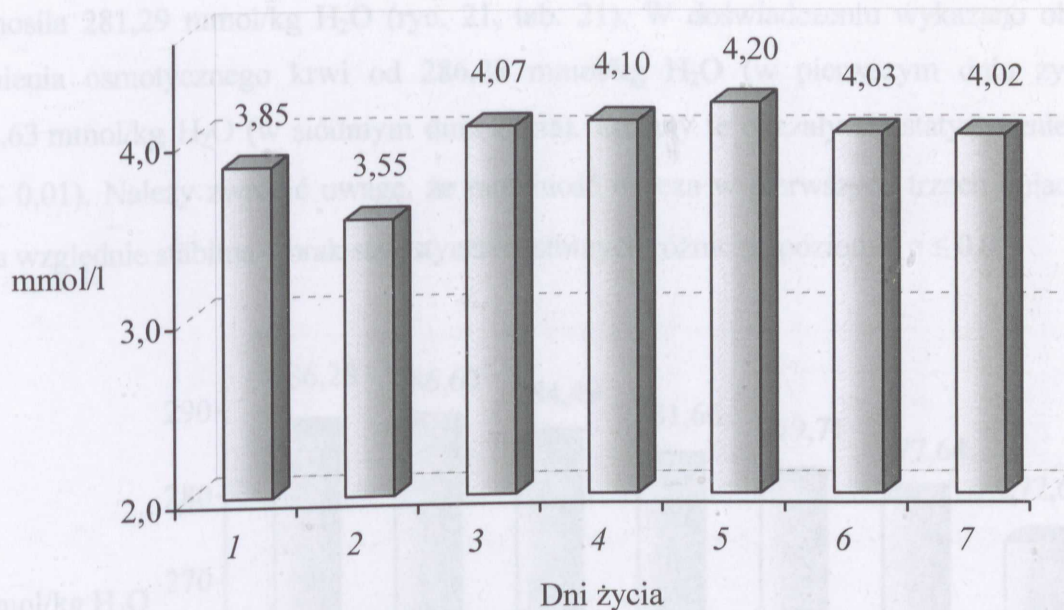
Średnie stężenie sodu w osoczu krwi cieląt w pierwszych siedmiu dniach życia wynosiło 142,68 mmol/l (ryc. 18, tab. 18). Na uwagę zasługuje statystycznie istotne obniżenie ($p \leq 0,05$) stężenia tego elektrolitu w 3 dniu życia cieląt (139,00 mmol/l). W pozostałych

dniach pierwszego tygodnia życia zmiany stężenia sodu nie były statystycznie istotne ($p \leq 0,05$).



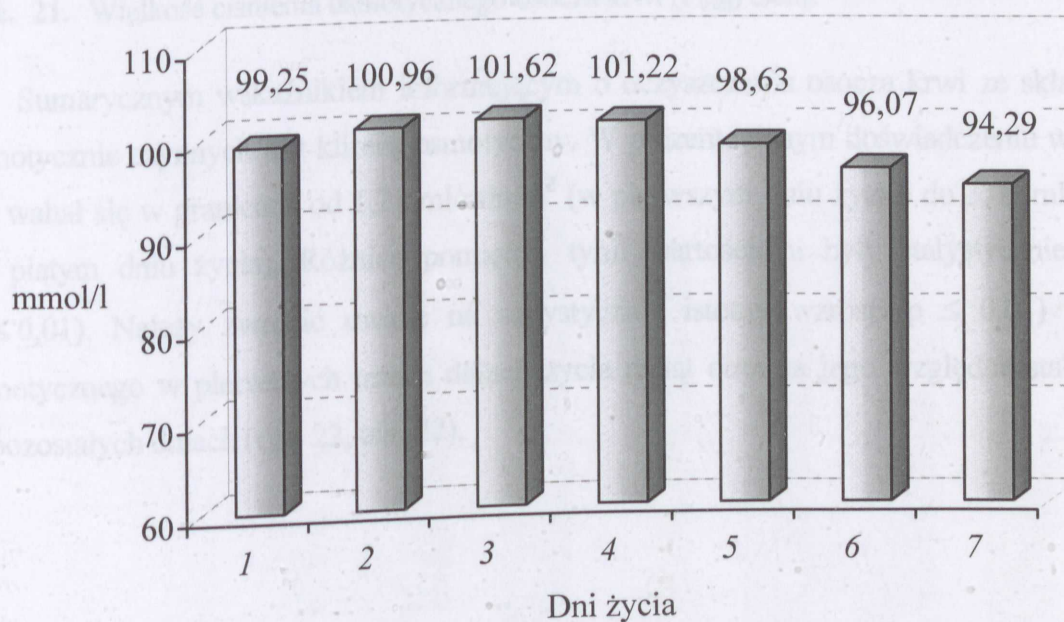
Ryc. 18. Stężenie sodu w osoczu krwi (P_{Na}) u cieląt

W pierwszym tygodniu życia cieląt zaobserwowano statystycznie istotne zmiany ($p \leq 0,05$) stężenia potasu w osoczu krwi, które wahało się w granicach od 3,55 do 4,20 mmol/l (ryc. 19, tab. 19). Najniższą koncentrację tego elektrolitu w osoczu krwi obserwowano w drugim dniu życia, a najwyższą w piątym dniu po urodzeniu. Niemniej koncentracja potasu w osoczu krwi mieściła się w zakresie norm fizjologicznych i kształtowała się na średnim poziomie 3,97 mmol/l.



Ryc. 19. Stężenie potasu w osoczu krwi (P_K) cieląt

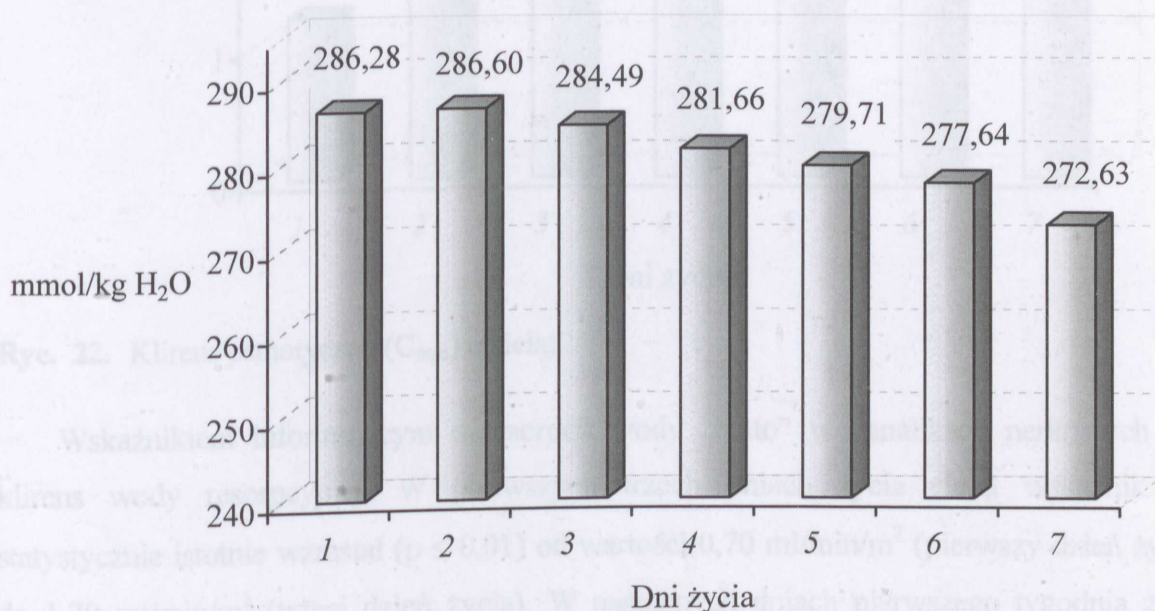
Stężenie chlorków w osoczu krwi cieląt w pierwszym tygodniu życia wynosiło średnio 98,86 mmol/l (ryc. 20, tab. 20). Do piątego dnia życia koncentracja tego elektrolitu była stabilna ($\bar{x}=100,34$ mmol/l), a następnie obniżała się do wartości 94,29 mmol/l w siódmym dniu życia. Obserwowane zmiany uzyskały potwierdzenie statystyczne.



Ryc. 20. Stężenie chlorków w osoczu krwi (P_{Cl}) cieląt

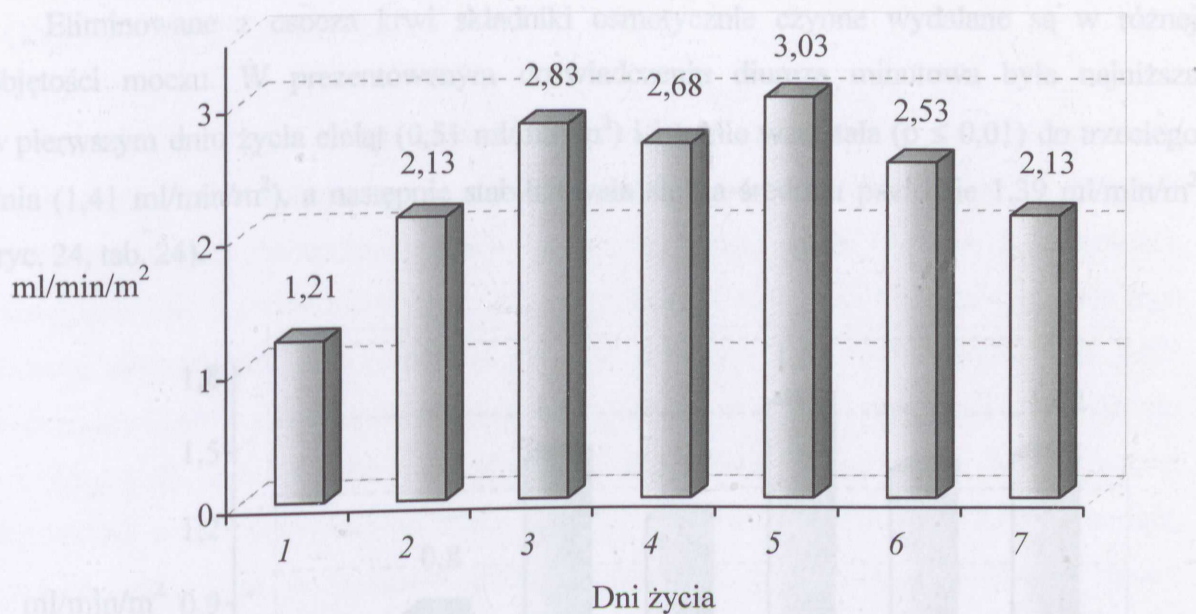
Wypadkową zmian stężenia głównych elektrolitów krwi (sodu, potasu, chlorków) jest molalność osocza. Średnia molalność osocza krwi cieląt w pierwszym tygodniu życia

wynosiła 281,29 mmol/kg H₂O (ryc. 21, tab. 21). W doświadczeniu wykazano obniżanie ciśnienia osmotycznego krwi od 286,28 mmol/kg H₂O (w pierwszym dniu życia) do 272,63 mmol/kg H₂O (w siódmym dniu życia). Zmiany te okazały się statystycznie istotne ($p \leq 0,01$). Należy zwrócić uwagę, że molalność osocza w pierwszych trzech dniach życia była względnie stabilna – brak statystycznie istotnych różnic na poziomie $p \leq 0,05$.



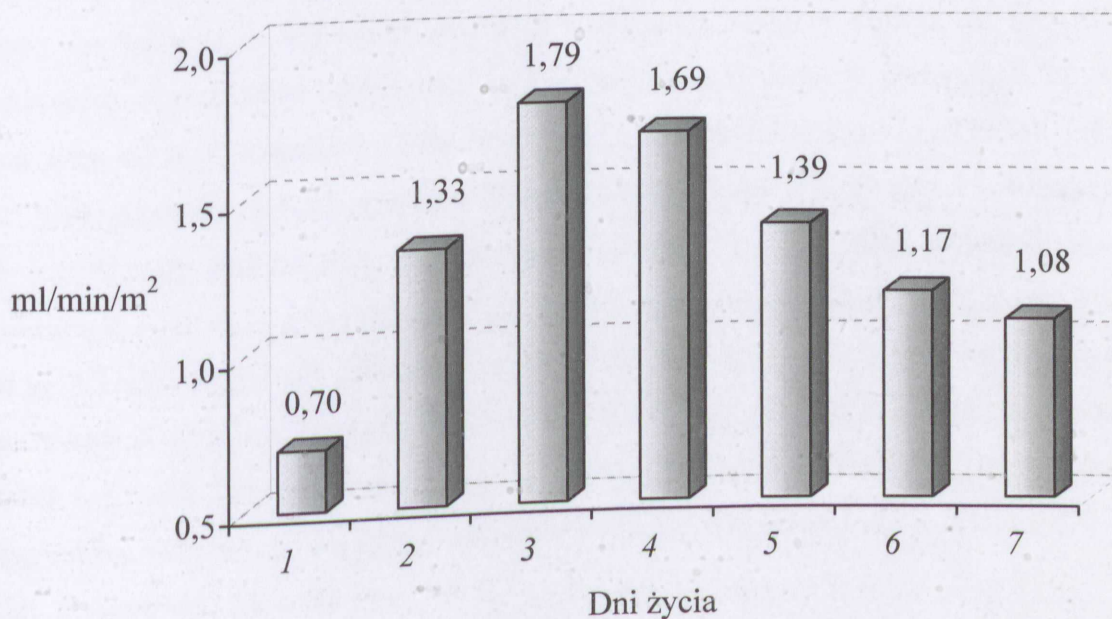
Ryc. 21. Wielkość ciśnienia osmotycznego osocza krwi (P_{osc}) cieląt

Sumarycznym wskaźnikiem informującym o oczyszczaniu osocza krwi ze składników osmotycznie czynnych jest klirens osmotyczny. W prezentowanym doświadczeniu wskaźnik ten wahał się w granicach od 1,21 ml/min/m² (w pierwszym dniu życia) do 3,03 ml/min/m² (w piątym dniu życia). Różnice pomiędzy tymi wartościami były statystycznie istotne ($p \leq 0,01$). Należy zwrócić uwagę na statystycznie istotny wzrost ($p \leq 0,01$) klirensu osmotycznego w pierwszych trzech dniach życia cieląt oraz na jego względną stabilizację w pozostałych dniach (ryc. 22, tab. 22).



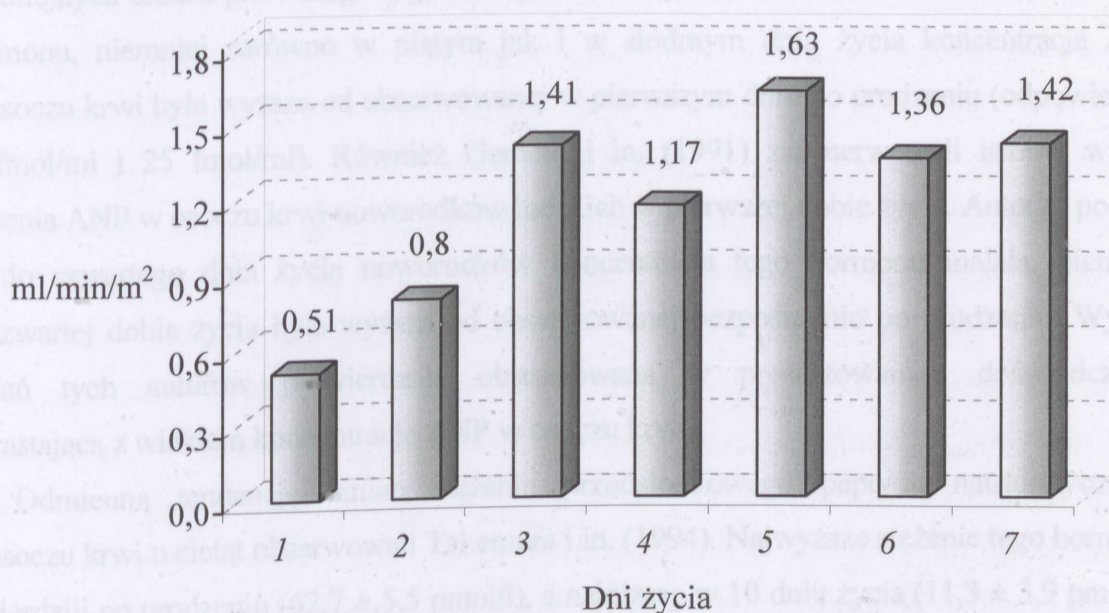
Ryc. 22. Klirens osmotyczny (C_{osm}) u cieląt

Wskaźnikiem informującym o resorpcji wody „netto” w kanalikach nerkowych jest klirens wody resorpcyjnej. W pierwszych trzech dniach życia cieląt wskaźnik ten statystycznie istotnie wzrastał ($p \leq 0,01$) od wartości $0,70 \text{ ml/min/m}^2$ (pierwszy dzień życia) do $1,79 \text{ ml/min/m}^2$ (trzeci dzień życia). W następnych dniach pierwszego tygodnia życia cieląt obserwowano statystycznie istotne ($p \leq 0,05$) obniżanie się tego wskaźnika (ryc. 23, tab. 23).



Ryc. 23. Woda resorpcyjna ($T_{H_2O}^C$) u cieląt

Eliminowane z osocza krwi składniki osmotycznie czynne wydalone są w różnej objętości moczu. W prezentowanym doświadczeniu diureza minutowa była najniższa w pierwszym dniu życia cieląt ($0,51 \text{ ml/min/m}^2$) i istotnie wzrastała ($p \leq 0,01$) do trzeciego dnia ($1,41 \text{ ml/min/m}^2$), a następnie stabilizowała się na średnim poziomie $1,39 \text{ ml/min/m}^2$ (ryc. 24, tab. 24).



Ryc. 24. Wartość diurezy (V) u cieląt

6. OMÓWIENIE WYNIKÓW

Tulassay i in. (1987) zaobserwowali u noworodków ludzkich niskie stężenie przedsionkowego peptydu natriuretycznego w pierwszej godzinie po urodzeniu ($22,1 \pm 3,5$ fmol/ml) oraz istotny wzrost koncentracji ANP do trzeciego dnia życia ($45,2 \pm 5,4$ fmol/ml). W kolejnych dniach pierwszego tygodnia życia autorzy obserwowali obniżanie stężenia tego hormonu, niemniej zarówno w piątym jak i w siódmym dniu życia koncentracja ANP w osoczu krwi była wyższa od obserwowanej w pierwszym dniu po urodzeniu (odpowiednio 31 fmol/ml i 25 fmol/ml). Również Gemelli i in. (1991) zaobserwowali istotny wzrost stężenia ANP w osoczu krwi noworodków ludzkich w pierwszej dobie życia. Autorzy podają, że do czwartego dnia życia noworodków koncentracja tego hormonu malała, niemniej w czwartej dobie życia była wyższa od obserwowanej bezpośrednio po urodzeniu. Wyniki badań tych autorów potwierdzają obserwowaną w prezentowanym doświadczeniu wzrastającą z wiekiem koncentrację ANP w osoczu krwi.

Odmianą tendencję zmian stężenia przedsionkowego peptydu natriuretycznego w osoczu krwi u cieląt obserwowali Takemura i in. (1994). Najwyższe stężenie tego hormonu stwierdzili po urodzeniu ($62,7 \pm 5,5$ pmol/l), a najniższe w 10 dniu życia ($11,3 \pm 3,9$ pmol/l). Również Amadiu-Farmakis i in. (1988b, 1988c) obserwowali najwyższe stężenie ANP w osoczu krwi cieląt bezpośrednio po urodzeniu (średnio 20 pmol/l) i obniżanie koncentracji do trzeciego dnia życia (16,5 pmol/l). W pozostałych dniach pierwszego tygodnia życia autorzy zaobserwowali niewielką tendencję wzrostową. Autorzy podają, że koncentracja przedsionkowego peptydu natriuretycznego w osoczu krwi cieląt w pierwszych 21 dniach życia waha się w granicach od 12 do 20 pmol/l (Amadiu-Farmakis i in., 1988b). Tulassay i in. (1987) sugerują, że ANP obecny w krążeniu noworodków w pierwszej dobie życia może być (częściowo) pochodzenia matczynego. Takemura i in. (1994) wykazali zmienną koncentrację ANP w osoczu krwi cieląt do 10 dnia życia, która stabilizowała się na średnim poziomie $11,3 \pm 3,9$ pmol/l (obserwowanym w 10 dniu życia). Zbliżone wartości autorzy zaobserwowali u ośmiomiesięcznych byków ($27,5 \pm 8,1$ pg/ml) oraz dziewięciomiesięcznych jałówek ($31,8 \pm 7,5$ pg/ml) (Takemura i in., 1989). Obniżanie stężenia ANP w osoczu krwi noworodków ludzkich, od $31,4 \pm 3,5$ fmol/ml (5 dzień życia) do $14,6 \pm 2,1$ fmol/ml (10 dzień życia), obserwowali Tulassay i in. (1987).

Wydaje się, że wiele czynników mogło wpływać na obserwowany w prezentowanym doświadczeniu wzrost stężenia ANP w osoczu krwi z wiekiem cieląt. Wiadomo,

że do głównych czynników powodujących wzrost uwalniania przedsionkowego peptydu natriuretycznego zalicza się zwiększanie objętości i/lub ciśnienia krążącej krwi (Chapman i in., 1998; Chevalier i in., 1990a; Takemura i in., 1990). Potwierdzają to między innymi wyniki badań Granta i in. (1996), którzy zaobserwowali, że doświadczalne zwiększenie objętości osocza krwi u dorosłych ludzi powoduje wzrost stężenia ANP we krwi. Chevalier i in. (1990b) wykazali, że odpowiedź nerek na ANP w okresie pourodzeniowym u szczurów, po eksperymentalnym zwiększeniu objętości osocza krwi, wzrasta wraz z wiekiem i wskazują na istotny udział w tej odpowiedzi cGMP. Wykazano również, że u cieląt w pierwszym tygodniu życia objętość wody całkowitej jest duża i wynosi średnio 80% masy ciała (Skrzypczak, 1991), a także, że wysokie stężenie ANP we krwi noworodków ludzkich w pierwszej dobie życia jest skorelowane z wysokim ciśnieniem skurczowym i rozkurczowym (Gemelli i in., 1991).

Amadiou-Farmakis i in. (1991) wykazali, że podanie cielętom i.v. czynników presyjnych (adrenaliny, noradrenaliny, angiotensyny II, wazopresyny i endoteliny) powoduje wzrost ciśnienia krwi i jednocześnie zwiększa koncentrację ANP w osoczu krwi. Obserwacje te oraz wyniki badań Ożgo (2000, 2001), która wykazała, że u cieląt w pierwszym tygodniu życia istotnie wzrasta stężenie aldosteronu i wazopresyny w osoczu krwi, mogą wskazywać na istotny związek pomiędzy koncentracją we krwi hormonów działających antynatriuretycznie i antydiuretycznie a stężeniem przedsionkowego peptydu natriuretycznego. Również Gemelli i in. (1991) zaobserwowali, że w pierwszej dobie życia noworodków ludzkich wzrost stężenia ANP jest dodatnio skorelowany ze wzrostem stężenia aldosteronu we krwi. Autorzy sugerują, że wysokie stężenie tego hormonu może kompensować hipotensyjne działanie przedsionkowego peptydu natriuretycznego. Także Fan i in. (1999) obserwowali u owiec po wlewie egzogennej angiotensyny II wzrost stężenia ANP w osoczu krwi.

Wydaje się, że obserwowany w doświadczeniu wzrost stężenia przedsionkowego peptydu natriuretycznego w osoczu krwi w pierwszym tygodniu życia cieląt mógł być również spowodowany zwiększeniem sprawności syntezy i uwalniania ANP. Potwierdzają to wyniki badań Silberbacha i in. (1991) przeprowadzone na jedno- i siedmiodniowych jagniętach. Istotną rolę mogą odgrywać uwarunkowania genetyczne. Jak podają Ciechanowicz i in. (1997), w genie prekursora ANP u ludzi opisano obecnie około 10–13 miejsc polimorficznych. Autorzy ci wykazali na przykład, że u osób z mutacją T→C nukleotydu 2238 genu prekursora ANP, stężenie ANP w osoczu krwi jest istotnie wyższe niż u osób bez tej mutacji.

Należy zaznaczyć, że w prezentowanym doświadczeniu obserwowano dużą zmienność osobniczą w stężeniu ANP w osoczu krwi cieląt. Koncentracja tego hormonu w pierwszym dniu życia wahała się od 1,58 do 14,82 pmol/l, w drugim od 3,57 do 26,36 pmol/l, w trzecim od 4,79 do 21,51 pmol/l, w czwartym od 4,10 do 19,45 pmol/l, w piątym od 5,25 do 19,11 pmol/l, w szóstym od 9,07 do 27,87 pmol/l i w siódmym dniu od 4,54 do 26,03 pmol/l. Niemniej u badanych cieląt obserwowano tendencję wzrostową w koncentracji tego hormonu w osoczu krwi. Różnice osobnicze w koncentracji ANP w osoczu krwi obserwowali również inni autorzy: Amadiou-Farmakis i in. (1988b) oraz Takemura i in. (1994) u cieląt, Tulassay i in. (1987), Ito i in. (1990) oraz Gemelli i in. (1991) u noworodków ludzkich.

Zbliżone do uzyskanych w prezentowanym doświadczeniu tendencje zmian wielkości przepływu krwi i osocza przez czynny miąższ nerkowy obserwował u cieląt w pierwszym tygodniu życia Skrzypczak (1991). W pierwszych czterech dniach po urodzeniu cieląt, autor stwierdził wzrost wielkości ERBF od 396,74 do 424,76 ml/min/m² oraz ERPF od 245,30 do 268,50 ml/min/m² powierzchni ciała. Wielkość przepływu krwi i osocza według tego autora wynosiła w siódmym dniu życia cieląt odpowiednio 380,78 ml/min/m² i 252,43 ml/min/m² powierzchni ciała. Niskie wartości przepływu krwi i osocza i ich wzrost z wiekiem obserwowano także u cieląt starszych, od 2 do 5 tygodnia życia (Skrzypczak i in., 1989). Podobną tendencję wzrostu ERBF i ERPF wraz z wiekiem obserwowali między innymi Dalton (1968), Wanner i in. (1981) oraz Hartmann i in. (1987) u cieląt, Horster i Lewy (1970) oraz Nilsson i in. (1998) u szczurów, Goldsmith i in. (1979) u szczeniąt oraz Friis (1979) u prosiąt.

W dostępnym piśmiennictwie nie ma jednoznacznej odpowiedzi co do wpływu przed-sionkowego peptydu natriuretycznego na wielkość przepływu krwi (i osocza) przez nerki ani też wpływu zmian ERBF i ERPF na stężenie ANP we krwi. Być może jedną z przyczyn obserwowanego w prezentowanym doświadczeniu wzrostu wielkości przepływu krwi i osocza przez nerki w pierwszych trzech dniach życia cieląt był wzrost stężenia ANP w osoczu krwi, jednak współczynnik korelacji pomiędzy tymi wskaźnikami okazał się nieistotny (na poziomie $p \leq 0,05$). Sugestię taką potwierdzają wyniki badań Nushiro i in. (1987), Seino i in. (1988) na dorosłych królikach oraz Kimury i in. (1986) na dorosłych psach, którzy wykazali, że dożylnie podanie egzogenego ANP powoduje wzrost ERBF (ERPF). W podobnym układzie doświadczalnym Bidiville i in. (1988), Janssen i in. (1994) oraz Eiskjaer i in. (1996) u dorosłych ludzi, a także Semmekrot i in., (1990b) u królików, zaobserwowali obniżanie tych wskaźników. Żadnych zmian w przepływie krwi (osocza)

przez czynny miąższ nerkowy nie wykazali natomiast Brown i Corr (1987) u ludzi, Dunn i in. (1986) oraz Garcia-Estan i Roman (1990) u dorosłych szczurów. Granger (1998) sugeruje, że brak zależności między ERBF i ERPF a stężeniem ANP w osoczu krwi cieląt, może być wynikiem zwiększania się przepływu krwi przez część rdzenną nerek w odpowiedzi na wzrost stężenia ANP.

Należy zwrócić uwagę, że w pierwszym tygodniu życia cieląt nie zaobserwowano korelacji (na poziomie $p \leq 0,05$) między wielkością przepływu krwi (i osocza) a wielkością filtracji kłębkowej. U osobników dorosłych zmiany ERBF (ERPF) są równoległe do zmian GFR.

Stwierdzona w prezentowanej pracy niska wartość filtracji kłębkowej osocza cieląt noworodków, mogła wynikać z mniejszej całkowitej powierzchni filtracyjnej oraz niższej przepuszczalności błony filtracyjnej (Horster i Lewy, 1970; Friis, 1980; Seaman, 1995). Obserwowany wzrost wielkości filtracji kłębkowej może zależeć od zmian w strukturze błony filtracyjnej, wielkości ciśnienia filtracyjnego, a także dojrzewania czynnościowego nefronów z wiekiem (Aperia i in. 1977; Dunna i in., 1986; Marin-Grez i in., 1986; Bissinger, 1995; Nilsson i in., 1998; Bauer i in., 2002).

Niską wartość GFR u cieląt noworodków obserwowali również Wanner i in. (1981), Hartmann i in. (1987) oraz Skrzypczak (1991) odpowiednio: 38–42 ml/min/m², 37 ml/min/m² oraz 38 – 45 ml/min/m². Wyniki badań Andersona i Mixnera (1960), Ketza (1960) oraz Daltona (1968) wskazują, że u cieląt 4–6 tygodniowych filtracja kłębkowa waha się w granicach od 60 do 90 ml/min/m². Jankowiak i in. (1990) podają, że u trzymiesięcznych cieląt wielkość filtracji kłębkowej nie osiąga jeszcze wartości obserwowanych u dorosłego bydła. Niską filtrację kłębkową obserwowano również u noworodków innych gatunków: Bueva i Guignard (1994) u dzieci, Horster i Lewy (1970) u szczurów, Goldsmith (1979) u szczeniąt, Friis (1979) u prosiąt, Smith i Lumbers (1989) u jagniąt, Ożgo i in. (2000) oraz Skrzypczak i Drzeżdżon (2001) u koźląt. Mimo obserwowanych różnic w wielkości filtracji kłębkowej większość autorów stwierdza wzrost GFR z wiekiem (Horster i Lewy, 1970; Friis, 1979; Coulthard, 1985; Bueva i Guignard, 1994; Sonntag i in., 1996; Ożgo i in., 2000).

Dotychczas nie wyjaśniono jednoznacznie czy i jaki wpływ wywiera przedsiódkowy peptyd natriuretyczny na filtrację osocza w nerkach (Dunn i in., 1986; Kimura i in., 1986; Biollaz i in., 1987; Brown i Corr, 1987; Nushiro i in., 1987; Bidville i in., 1988; Chevalier i in., 1988; Robillard i in., 1988; Seino i in., 1988; Garcia-Estan i Roman, 1990; Semmekrot i in., 1990b; Janssen i in., 1994; Abu-Amarah i Balment, 1999). W doświadczeniu wykazano

brak zależności pomiędzy zmianami stężenia ANP we krwi a wielkością filtracji kłębkowej (współczynnik korelacji nieistotny na poziomie $p \leq 0,05$). Wskazuje na to między innymi fakt, że statystycznie istotny wzrost stężenia ANP w osoczu krwi cieląt w 6 dniu życia nie spowodował istotnych zmian wielkości filtracji kłębkowej. Brak wpływu ANP na GFR potwierdzają wyniki badań wykonane u dorosłych ludzi (Biollaz i in., 1987; Bidiville i in., 1988), u psów (Kimura i in., 1986), szczurów (Garcia-Estan i Roman, 1990; Abu-Amarah i Balment, 1999) oraz u jagniąt (Robillard i in., 1988) i młodych szczurów (Chevalier i in., 1988). Powyższe wyniki mogą potwierdzać sugestię Grangera (1998), że brak zmian w wielkości filtracji kłębkowej jest następstwem „przekierowywania” przez ANP krwi do części rdzennej nerek. Natomiast Brown i Corr (1987) oraz Janssen i in. (1994) u dorosłych ludzi, Robillard i in. (1988) u dorosłych owiec, Nushiro i in. (1987) oraz Seino i in. (1988) u dorosłych królików, Dunn i in. (1986) oraz Chevalier i in. (1988) u dorosłych szczurów obserwowali wzrost wielkości filtracji kłębkowej po podaniu egzogennej ANP. Zdaniem Dunna i in. (1986) oraz Marin-Greza i in. (1986) wzrost GFR może być wynikiem zmian hemodynamiki w naczyniach krwionośnych kłębków prowadzących do zwiększenia ciśnienia filtracyjnego w kłębuszkach nerkowych. Natomiast Semmekrot i in. (1990b) u młodych (4–11-dniowych) i dorosłych królików zaobserwowali obniżanie GFR.

Odmienny od obserwowanego w prezentowanym doświadczeniu kierunek zmian resorpcji sodu u cieląt w pierwszym tygodniu życia wykazał Skrzypczak (1991). Według autora u cieląt w pierwszych 3–4 dniach życia resorpcja sodu waha się w granicach od 99,66 do 99,87%, a w kolejnych dniach życia cieląt obniża się do 98,86% (siódmy dzień życia).

Wykazane przez tego autora zmiany resorpcji potasu były zbieżne z obserwowanymi w prezentowanym doświadczeniu. Skrzypczak (1991) obserwował w pierwszych pięciu dniach życia względną stabilność tego wskaźnika na średnim poziomie 64,35% i statystycznie istotne obniżenie resorpcji potasu w szóstym i siódmym dniu po urodzeniu do wartości 33,07%. Należy zaznaczyć, że zaobserwowane w prezentowanym doświadczeniu, statystycznie istotne obniżenie ($p \leq 0,05$) resorpcji potasu od 5 do 7 dnia życia nie wpłynęło na zmiany stężenia tego elektrolitu w osoczu krwi cieląt.

Obserwowana w doświadczeniu tendencja zmian resorpcji chlorków w kanalikach nerkowych nie była zbieżna ze zmianami resorpcji sodu i potasu. Skrzypczak (1991) u cieląt w pierwszym tygodniu życia obserwował zbliżone wartości resorpcji kanalikowej chlorków, które obniżały się od 99,05% (w pierwszym dniu życia) do 94,95% (w siódmym dniu życia).

Zaobserwowany w doświadczeniu statystycznie istotny wzrost wydalania sodu z moczem w pierwszych trzech dniach życia cieląt oraz obniżająca się w tym okresie resorpcja sodu, mogą wskazywać na znaczący udział przedsionkowego peptydu natriuretycznego w regulacji tych procesów. Wzrastające z wiekiem stężenie ANP w osoczu krwi cieląt (potencjalnie zwiększona dostępność hormonu dla receptorów w kanalikach nerkowych) mogło być bezpośrednią przyczyną wzrostu wydalania tego elektrolitu z moczem w pierwszych trzech dniach życia, poprzez hamowanie resorpcji sodu w kanalikach. Wyniki badań Zeidela i in. (1986), Biollaza i in. (1987), Bruuna i in. (1991) oraz Eiskjaera i in. (1996) potwierdzają, że bezpośrednią przyczyną wzrostu wydalania sodu wraz z moczem jest zahamowanie przez ANP resorpcji zwrotnej tego elektrolitu w kanalikach nerkowych. Reddy i in. (1994) wykazali u szczurów, że egzogenny ANP może hamować działanie pompy sodowej w komórkach kanalików nerkowych. Resorpcja sodu zależy ponadto od osmolalności przestrzeni pozakomórkowej w kanalikach zbiorczych. Jej wzrost stymuluje aktywność receptorów natriuretycznych typu A, co prowadzi do zwiększenia ilości sodu wydalanego z moczem (Chen i Gardner, 2002). Misono (2000) wykazał, że istotnym czynnikiem decydującym o wiązaniu przedsionkowego peptydu natriuretycznego z receptorem mogą być jony chlorkowe. Autor zaobserwował, że wysoka koncentracja chlorków zwiększa zdolność wiązania ANP ze specyficznymi dla niego receptorami w nerce oraz nie zaobserwował zwiększenia wiązania tego peptydu przy niskim stężeniu chlorków (mimo wzrostu stężenia ANP). W prezentowanych badaniach nie zaobserwowano zbieżnego kierunku zmian resorpcji i wydalania sodu ze wzrostem stężenia ANP w dalszych dniach życia cieląt.

Uzyskane w pracy wyniki, między innymi istotne obniżenie resorpcji kanalikowej sodu w 6 dniu życia cieląt, przy jednoczesnym, statystycznie istotnym wzroście stężenia przedsionkowego peptydu natriuretycznego w osoczu krwi, mogą wskazywać, że nerka cieląt noworodków jest przygotowana do „odpowiedzi” na ANP. Hersey i in. (1989) w nerkach 19-dniowych płodów szczurzych oraz Fraenkel i in. (1994) u 60-dniowych płodów owczych wykryli receptory dla przedsionkowego peptydu natriuretycznego. Fraenkel i in. (1994) zaobserwowali ponadto, że wlew ANP dziesięciodniowym płodom owiec wywołał natriurezę i diurezę, co dowodzi, że peptyd ten wpływa na czynność nerek we wczesnym okresie życia płodowego. Semmekrot i in. (1990a) podają, że w życiu postnatalnym ma miejsce dalszy wzrost gęstości receptorów dla ANP.

Jak podają niektórzy autorzy (Dunn i in., 1986; Marin-Grez i in., 1986; Seino i in., 1988) przedsiolkowy peptyd natriuretyczny może zwiększać wydalanie sodu z moczem również poprzez zwiększenie filtracji kłębkowej (ładunku przesączonego sodu). Zwiększona koncentracja sodu w moczu pierwotnym powoduje, że mocz docierający do kanalików zbiorczych ma wyższe ciśnienie osmotyczne, które decyduje o efektywności transportu sodu w tej części kanalików nerkowych. Uzyskane w doświadczeniu wyniki (wysoko istotny wzrost GFR i ładunku przesączonego sodu w drugim dniu życia) potwierdzają powyższe obserwacje. ANP może zmniejszać resorpcję sodu pośrednio, poprzez wzrost przepływu krwi przez część rdzenną nerek.

Wykazano, że ANP może hamować syntezę angiotensyny II i aldosteronu (Atarashi i in., 1985; Oda i in., 1992; Granger, 1998), a także, że rosnące stężenie angiotensyny II może pośrednio pobudzać syntezę i uwalnianie ANP (Amadiou-Farmakis i in., 1991). Ożgo (2001) obserwowała wysoką aktywność reninową osocza oraz wzrost koncentracji aldosteronu w osoczu krwi cieląt od pierwszego do siódmego dnia życia, pomimo to autorka twierdzi, że skuteczność układu renina-angiotensyna-aldosteron jest mała. Ożgo (1998) sugeruje, że w pierwszym tygodniu życia cieląt działanie głównego czynnika antynatriuretycznego (aldosteronu) może być „przewyższane” przez czynniki działające natriuretycznie. Wydaje się, że uzyskane w prezentowanym doświadczeniu wyniki potwierdzają powyższe obserwacje.

Trudno zinterpretować przyczyny stabilnej resorpcji i wydalania sodu od czwartego do siódmego dnia życia cieląt wobec jednoczesnego istotnego wzrostu stężenia ANP w osoczu krwi. Fakt ten oraz dane z piśmiennictwa mogą wskazywać, że od czwartego dnia życia cieląt mogło dojść do „zrównoważenia” wpływu czynników natriuretycznych i antynatriuretycznych na nerki.

W doświadczeniu nie wykazano zależności pomiędzy wzrastającym stężeniem przedsiolkowego peptydu natriuretycznego w osoczu krwi a zmianami resorpcji kanalikowej i wydalania potasu oraz chlorków (współczynniki korelacji nieistotne na poziomie $p \leq 0,05$). Niektórzy autorzy obserwowali po podaniu zwierzętom egzogenego ANP wzrost usuwania potasu z moczem – Kimura i in. (1986) u dorosłych psów, Rakotondrazafy i in. (1996) u dorosłych szczurów, Shine i in. (1987) u owczych płodów. Być może obserwowany w doświadczeniu wzrost wydalania potasu z moczem (obniżenie resorpcji kanalikowej) od piątego dnia życia był związany z „ujawnieniem się” kaliuretycznego działania

aldosteronu. Potwierdzał by to również stosunek wydalanego sodu do potasu w tym okresie życia (tab. A)

Tabela A. Stosunek wydalonego sodu do potasu w moczu cieląt

	Dzień życia						
	1	2	3	4	5	6	7
Na	1	1	1	1	1	1	1
K	1,47	0,85	0,96	1,43	2,48	2,34	2,07

Vanpee i in. (1988) oraz Sluncheva i in. (2002) wykazali, że stosunek wydalonego potasu do sodu w pierwszym tygodniu życia noworodków ludzkich jest bliski jedności i wzrasta wraz z wiekiem.

Koncentracja elektrolitów we krwi noworodków zależy od trzech zmiennych: „wyjściowej” ich koncentracji ustalonej w czasie życia płodowego, dostarczania z siarą i mlekiem oraz wydalania z organizmu (głównie drogą nerkową). Obserwowane w prezentowanym doświadczeniu niewielkie zmiany stężenia sodu, potasu i chlorków w osoczu krwi cieląt były skutkiem przede wszystkim zmian w przesączaniu kłębkowym i resorpcji kanalikowej, bowiem koncentracja tych elektrolitów we krwi po urodzeniu mieściła się w granicach norm fizjologicznych, a żywienie cieląt było ujednolicone.

Należy zwrócić uwagę, że cielęta, w momencie urodzenia miały wysokie i wyrównane stężenie sodu (głównego osmotycznie aktywnego czynnika) w osoczu krwi, a jego koncentracja ulegała niewielkim zmianom w poszczególnych dniach pierwszego tygodnia życia. Zaobserwowane obniżenie koncentracji sodu w trzecim dniu życia cieląt, mogło być wynikiem statystycznie istotnego obniżenia resorpcji kanalikowej tego elektrolitu (wzrostu wydalania z moczem), być może na skutek istotnego ($p \leq 0,05$) wzrostu stężenia ANP w osoczu krwi cieląt. Powyższe informacje wskazują, że nerkowa regulacja bilansu sodu w organizmie cieląt w pierwszym tygodniu życia jest sprawna, a nerki cieląt mogą reagować na zmiany stężenia ANP we krwi.

Dane z piśmiennictwa wskazują, że koncentracja sodu, potasu i chlorków oraz tendencje zmian stężeń tych elektrolitów we krwi mogą być w okresie neonatalnym różne. Niższą niż u badanych cieląt koncentrację sodu w osoczu krwi obserwowano u cieląt: w pierwszym tygodniu życia, średnio: 131,43 mmol/l (Baranow-*Baranowski* i in., 1988); 128,10 mmol/l (Skrzypczak, 1991) i 134,17 mmol/l (Ożgo, 2000); od 1 do 10 dnia życia, średnio

133,10 mmol/l (Albrycht i in., 1995); w wieku 2–4 dni, średnio 136,80 mmol/l (Zieliński, 1988). Wyższe stężenie sodu w osoczu krwi trzydniowych cieląt (około 150 mmol/l) obserwował natomiast Safwate (1985).

Baranow–Baranowski i in. (1988) oraz Albrycht i in. (1995) u cieląt w pierwszym tygodniu życia obserwowali wyższą niż w prezentowanym doświadczeniu koncentrację potasu, odpowiednio: 5,63 mmol/l i 5,17 mmol/l. Natomiast Skrzypczak (1991) i Ożgo (2000) obserwowali zbliżone do wykazanego w doświadczeniu stężenie tego elektrolitu w osoczu krwi cieląt na poziomie: 4,25 mmol/l i 3,86 mmol/l oraz różne tendencje zmian jego koncentracji. Lorenz i in. (1997) sugerują, że wzrost koncentracji potasu w osoczu krwi noworodków może być wynikiem „przeniesienia” tego elektrolitu z przestrzeni wewnątrzkomórkowej do zewnątrzkomórkowej.

Obserwowana w prezentowanej pracy koncentracja chlorków w osoczu krwi cieląt noworodków była zbieżna z obserwowanymi przez Zielińskiego (1988) – średnio 99,70 mmol/l, Albrycht i in. (1995) – średnio 99,43 mmol/l oraz Ożgo (2000) – średnio 98,59 mmol/l, a niższa niż obserwowana przez Orowicz i in. (1996) – 108,37 mmol/l, wyższa natomiast niż stwierdzona przez Baranow–Baranowskiego i in. (1988) – średnio 95,79 mmol/l oraz Skrzypczaka (1991) – 95,00 mmol/l. Cytowani wyżej autorzy obserwowali różne tendencje zmian tego elektrolitu w osoczu krwi.

Należy zaznaczyć, że pomimo obserwowanych przez wielu autorów różnic w koncentracji sodu, potasu i chlorków w osoczu krwi cieląt, ich wartości mieściły się w granicach norm fizjologicznych. Świadczy to pośrednio o sprawności nerek i mechanizmów regulujących ich czynność w zakresie utrzymania izotonii płynów ustrojowych.

Wyniki wielu badań wskazują, że u noworodków diureza jest niska i rośnie wraz z rozwojem osobniczym (Safwate i in., 1984; Bissinger, 1995; Bauer i in., 2000) W prezentowanych badaniach wykazano statystycznie istotny wzrost ($p \leq 0,01$) diurezy w pierwszych trzech dniach życia cieląt. Zmiany te były zbieżne ze zmianami stężenia przedsionkowego peptydu natriuretycznego oraz wydalania sodu z moczem. Wskazywać to może na „ujawnianie się” diuretycznego i natriuretycznego działania tego hormonu. Wyniki badań Cuneo i in. (1986) oraz Janssena i in. (1994) u ludzi, Amadiou i in. (1988a) u cieląt, Nushiuro i in. (1987) oraz Seino i in. (1988) u królików, a także Rakotondrazafy i in. (1996) u dorosłych szczurów potwierdzają diuretyczne działanie ANP. Zwraca uwagę fakt, że w pierwszych trzech dniach życia cieląt statystycznie istotnie ($p \leq 0,01$) wzrastał klirens osmotyczny. Jednoczesny wzrost klirensu wody resorpcyjnej wskazuje na zagęszczanie moczu przez nerki

cieląt. Nie mniej rosnąca w tym okresie życia diureza dowodzi zwiększającego się usuwania wody z moczem. Potwierdzało by to wyniki badań Skrzypczka (1991), który obserwował statystycznie wysoko istotne obniżanie ilości płynu pozakomórkowego u cieląt w pierwszym tygodniu pomimo, jak wykazała Ożgo (2000), rosnącego stężenia wazopresyny w tym okresie życia. Tulassay i in. (1987) sugerują, że ANP odgrywa ważną rolę w regulacji wolemii w okresie pourodzeniowym. Autorzy uważają, że przedsionkowy peptyd natriuretyczny jest odpowiedzialny za zmniejszanie objętości pozakomórkowej przestrzeni wodnej.

Należy zwrócić uwagę, że od czwartego do siódmego dnia życia cieląt nie zaobserwowano zbieżności pomiędzy zmianami wielkości diurezy, resorpcji i wydalania sodu z moczem a zmianami stężenia ANP w osoczu krwi (brak istotności współczynników korelacji na poziomie $p \leq 0,05$). W tych dniach obserwowano względnie stabilną diurezę, pomimo obniżania się wielkości klirensu osmotycznego (istotności zmian nie potwierdzono statystycznie na poziomie $p \leq 0,05$) oraz istotnego obniżania się klirensu wody resorpcyjnej.

Analiza zmian wielkości ciśnienia osmotycznego osocza, klirensu osmotycznego i klirensu wody resorpcyjnej dowodzą dużej zdolności nerek cieląt do regulacji izotoni. Obniżające się od 3–4 dnia życia cieląt ciśnienie osmotyczne osocza krwi implikuje obniżanie klirensu osmotycznego i klirensu wody resorpcyjnej. Obniżanie molalności osocza krwi z wiekiem cieląt obserwowała Ożgo (2001) oraz Skrzypczak (1989). Natomiast Safwate i in. (1984) u jagniąt oraz Muszczyński i in. (1993) u kozłąt nie obserwowali istotnych różnic molalności osocza krwi w pierwszym tygodniu życia.

Być może wysoka molalność osocza krwi cieląt w pierwszych trzech dniach życia była jednym z czynników wpływających na syntezę i uwalnianie ANP z miocytów przedsionków serca. Potwierdzać to mogą między innymi wyniki badań Kamoi i in. (1988), którzy wykazali, że sekrecja ANP u dorosłych ludzi jest regulowana głównie przez zmiany objętości osocza krwi, modulowanej zmianami ciśnienia osmotycznego. Oba czynniki zdaniem tych autorów są odpowiedzialne również za uwalnianie wazopresyny (działającej antydiuretycznie – przeciwstawnie do ANP). Wyniki badań Clarka i in. (1991) u dorosłych ludzi wskazują, że ANP może hamować antydiuretyczne działanie wazopresyny w odpowiedzi na wlew roztworu hipertonicznego.

Wydaje się, że zaobserwowany w doświadczeniu wzrost stężenia ANP w osoczu krwi oraz wykazany przez Ożgo (2000) wzrost stężenia wazopresyny w pierwszym tygodniu życia cieląt wskazują na zintegrowany wpływ na nerki hormonów o przeciwstawnym działaniu.

Odpowiedź nerek na te bodźce hormonalne jest wypadkową ich stężenia we krwi i biodostępności oraz ilości i wrażliwości receptorów, a także stanu czynnościowego nerek.

Nerki cieląt noworodków wykazywały dużą sprawność w regulowaniu równowagi elektrolitowej krwi. Najbardziej dynamiczne zmiany czynności tego narządu zachodziły w pierwszych trzech dniach po urodzeniu.

Wyniki doświadczenia wskazują na udział ANP w regulacji czynności nerek. Natriuretyczne i diuretyczne działanie tego hormonu „ujawniało się” zwłaszcza w pierwszych trzech dniach po urodzeniu, niemniej stężenie ANP w osoczu krwi cieląt wzrastało do siódmego dnia życia.

O udziale ANP w nerkowej regulacji bilansu sodu świadczyć może statystycznie istotny wzrost wydalania tego elektrolitu z moczem oraz obniżająca się jego resorpcja w kanalikach w pierwszych dniach po urodzeniu. Wydaje się, że w regulacji wydalania sodu z moczem u cieląt noworodków mniejszą rolę odgrywa przepływ krwi (i osocza) przez nerki oraz wielkość filtracji kłębkowej.

Potwierdzono dużą zdolność nerek cieląt do regulacji gospodarki wodnej. Zmiany wielkości ciśnienia osmotycznego osocza krwi, klirensu osmotycznego, klirensu wody resorpcyjnej i diurezy, w pierwszych trzech dniach życia, mogą wskazywać na diuretyczne działanie ANP.

Brak zależności pomiędzy wskaźnikami czynności nerek a stężeniem przedsionkowego peptydu natriuretycznego, od czwartego do siódmego dnia życia cieląt, może wskazywać na „zrównoważenie” natriuretycznego i diuretycznego działania ANP przez hormony o przeciwnym działaniu.

Wydaje się, że bilans wodno-elektrolitowy w momencie urodzenia jest czynnikiem decydującym o „przewadze” wpływu hormonów, działających natriuretycznie i diuretycznie lub antynatriuretycznie i antydiuretycznie, na regulację czynności nerek oraz decyduje o adaptacji pourodzeniowej tego narządu.

7. WNIOSKI

1. Koncentracja przedsionkowego peptydu natriuretycznego w osoczu krwi cieląt jest niska po urodzeniu i istotnie wzrasta w pierwszym tygodniu życia.
2. Nerki cieląt noworodków wykazują dużą sprawność w regulacji gospodarki elektrolitowej, a największa dynamika zmian ich czynności zachodzi w pierwszych (trzech) dniach po urodzeniu.
3. Natriureza u cieląt w pierwszym tygodniu życia jest w większym stopniu zależna od zmian resorpcji w kanalikach nerkowych a w mniejszym od zmian hemodynamiki w nerkach.
4. Natriuretyczny i diuretyczny wpływ przedsionkowego peptydu natriuretycznego na nerki może ujawniać się już w pierwszych dniach życia cieląt.
5. Na udział przedsionkowego peptydu natriuretycznego w regulacji czynności nerek noworodków, mogą wskazywać: obniżająca się resorpcja kanalikowa i wzrost wydalania sodu z moczem, a także rosnący klirens osmotyczny i diureza w pierwszych trzech dniach życia.
6. Brak istotnych zależności pomiędzy stężeniem przedsionkowego peptydu natriuretycznego a większością wskaźników charakteryzujących czynność nerek cieląt od 4 do 7 dnia życia, wskazuje na interakcję hormonów natriuretycznych (diuretycznych) i antynatriuretycznych (antydiuretycznych) w regulacji środowiska wodno-elektrolitowego.
7. Status wodno-elektrolitowy w momencie urodzenia jest istotnym czynnikiem decydującym o adaptacji pourodzeniowej nerek.

8. PIŚMIENICTWO

1. Abu-Amarah I., Balment R.J., 1999, Vascular, renal, and endocrine responses to low-dose atrial natriuretic peptide in the fluid-balanced New Zealand genetically hypertensive rats with and without endogenous arginine vasopressin, *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 77: 102–110.
2. Albrycht A., Bieniek K., Cąkała S., 1995, Wskaźniki równowagi kwasowo-zasadowej oraz parametry hematologiczne i biochemiczne u cieląt w pierwszych 10 dniach po urodzeniu, *Med. Weter.* 51: 357–358.
3. Amadiou M., Giry J., Barlet J.P., 1988a, Diuretic, natriuretic and hypotensive effects of synthetic atrial natriuretic factor in conscious newborn calves, *J. Dev. Physiol.* 10: 37–45.
4. Amadiou-Farmakis M., Barlet J.P., Giry J., Kati-Coulibaly S., 1988b, Plasma atrial natriuretic peptide (ANP) and vasopressin changes in calves during the postnatal period, *J. Physiol.* 406: 131.
5. Amadiou-Farmakis M., Davicco M.J., Giry J., Barlet J.P., 1991, Effect of angiotensin II, arginine-vasopressin, endothelin and catecholamines on plasma atrial natriuretic peptide concentrations in the conscious newborn calf, *J. Dev. Physiol.* 16: 51–56.
6. Amadiou-Farmakis M., Giry J., Barlet J.P., 1988c, Increase in plasma concentrations of atrial natriuretic peptide during infusion of hypertonic saline in conscious newborn calves, *J. Endocr.* 119: 23–29.
7. Amadiou-Farmakis M., Giry J., Barlet J.P., 1989, Effect of a hypertonic saline load on plasma concentrations of atrial natriuretic peptide in fetal calves and their dams, *J. Endocrinol.* 121: 5–9.
8. Anderson R.R., Mixner J.P., 1960, Inulin renal clearance in dairy cattle, *J. Dairy Sci.* 43: 1476–1479.
9. Aperia A., Broberger O., Herin P., Joelsson I., 1977, Renal hemodynamics in the perinatal period. A study in lambs, *Acta Physiol. Scand.* 99: 261–269.
10. Aperia A.C., 2000, Intrarenal dopamine: a key signal in the interactive regulation of sodium metabolism, *Annu. Rev. Physiol.* 62: 621–647.

11. Atarashi K., Mulrow P.J., Franco-Saenz R., 1985, Effect of atrial peptides on aldosterone production., *J. Clin. Invest.* 76:1807–1811.
12. Atiyeh B.A., Dabbagh S.S., Gruskin A.B., 1996, Evaluation of renal function during childhood, *Pediatr. Rev.* 17: 175–180.
13. Ballermann B.J., Hoover R.L., Karnovsky M.J., Brenner B.M., 1985, Physiologic regulation of atrial natriuretic peptide receptors in rat renal glomeruli, *J. Clin. Invest.* 76: 2049–2056.
14. Baranow-Baranowski S., Jankowiak D., Klata W., Orowicz W., Skrzypczak W.F., 1988, Kształtowanie się niektórych wskaźników fizjologicznych i biochemicznych we krwi cieląt. II. Zawartość wskaźników mineralnych i aktywność fosfatazy zasadowej, *Rocz. Nauk Rol.*, B104: 19–27.
15. Baranow-Baranowski S., Janus K., Jakubowska D., Jankowiak D., Skrzypczak W.F., 1989, Wpływ hipofizyny na zawartość jonów sodu i potasu w płynie pozakomórkowym organizmu cieląt w okresie neonatalnym, *Med. Weter.* 45: 121–124.
16. Bauer K., Buschkamp S., Marcinkowski M., Kossel H., Thome U., Versmold H.T., 2000, Postnatal changes of extracellular volume, atrial natriuretic factor, and diuresis in a randomized controlled trial of high-frequency oscillatory ventilation versus intermittent positive-pressure ventilation in premature infants < 30 weeks gestation, *Crit. Care Med.* 28: 2064–2068.
17. Bauer R., Walter B., Bauer K., Klupsch R., Patt S., Zwiener U., 2002, Intrauterine growth restriction reduces nephron number and renal excretory function in newborn piglets, *Acta Physiol. Scand.* 176: 83–90.
18. Belova N., Tzaneva N., Avramova T., Ikonomov O., Stoynev A., Damova I., Piryova B., Natcheff N., Klein H.G., 1991, Renal excretory function, atrial natriuretic peptide (ANP) and plasma renin activity (PRA) during long-term sodium loading in rats, *Acta Physiol. Pharmacol. Bulg.* 17: 104–110.
19. Beltowski J., Górny D., Marciniak A., 1998, The mechanism of Na⁺, K⁺-ATPase inhibition by atrial natriuretic factor in rat renal medulla, *J. Physiol. Pharmacol.* 49: 271–283.

20. Bidiville J., Waeber G., Porchet M., Nussberger J., Biollaz J., Gomez H., Callahan L., Waeber B., Brunner H.R., 1988, Hemodynamic, renal, and endocrine effects of 4-h infusions of human atrial natriuretic peptide in normal volunteers, *Fundam. Clin. Pharmacol.* 2: 413–429.
21. Bierd T.M., Kattwinkel J., Chevalier R.L., Rheuban K.S., Smith D.J., Teague W.G., Carey R.M., Linden J., 1990, Interrelationship of atrial natriuretic peptide, atrial volume, and renal function in premature infants, *J. Pediatr.* 116: 753–759.
22. Biollaz J., Bidiville J., Diyezi J., Waeber B., Nussberger J., Brunner-Ferber F., Gomez H.J., Brunner H.R., 1987, Site of the action of a synthetic atrial natriuretic peptide evaluated in humans, *Kidney Int.* 32: 537–546.
23. Bissinger R.L., 1995, Renal physiology part I: Structure and function, *Neonatal Netw.* 14: 9–20.
24. Borkowski T., Borkowska-Madecka I., Modrzewska R., 1986, Próby czynnościowe w diagnostyce laboratoryjnej, PZWL, Warszawa.
25. Brown J., Corr L., 1987, Renal mechanisms of human alpha-atrial natriuretic peptide in man, *J. Physiol. (Lond.)* 387: 31–46.
26. Bruun N.E., Skott P., Giese J., 1991, Renal and endocrine effects of physiological variations of atrial natriuretic factor in normal humans. *Am. J. Physiol.* 260: 217–224.
27. Buckley M.G., Sagnella G.A., Markandu N.D., Singer D.R., MacGregor G.A., 1990, Concentrations of N-terminal ProANP in human plasma: evidence for ProANP (1–98) as the circulating form, *Clin. Chim. Acta* 191: 1–14.
28. Buemi M., Corica F., Di Pasquale G., Aloisi C., Sofi M., Casuscelli T., Floccari F., Senatore M., Corsonello A., Frisina N., 2000, Water immersion increases urinary excretion of aquaporin-2 in healthy humans, *Nephron* 85: 20–26.
29. Bueva A., Guignard J.P., 1994, Renal function in preterm neonates, *Pediatr. Res.* 36: 572–577.
30. Buhler F.R., 1987, Does atrial antipressor natriuretic peptide play a pathophysiological role?, *Schweiz. Med. Wochenschr.* 117: 1930–1937.

31. Chai S.Y., Sexton P.M., Allen A.M., Figdor R., Mendelsohn F.A., 1986, In vitro autoradiographic localization of ANP receptors in rat kidney and adrenal gland, *Am. J. Physiol.* 250: 753–757.
32. Chapman A.B., Abraham W.T., Zamudio S., Coffin C., Merouani A., Young D., Johnson A., Osorio F., Goldberg C., Moore L.G., Dahms T., Schrier R.W., 1998, Temporal relationships between hormonal and hemodynamic changes in early human pregnancy, *Kidney Int.* 54: 2056–2063.
33. Charles C.J., Espiner E.A., Nicholls M.G., Richards A.M., Yandle T.G., Protter A., Kosoglou T., 1996, Clearance receptors and endopeptidase 24.11: equal role in natriuretic peptide metabolism in conscious sheep, *Am. J. Physiol.* 271: 373–380.
34. Chen S., Gardner D.G., 2002, Osmoregulation of natriuretic peptide receptor signaling in inner medullary collecting Duct, *J. Biol. Chem.* 277: 6037–6043.
35. Chevalier R.L., Garmay M., Scarborough R.M., Linden J., Gomez R.A., Peach M.J., Carey R.M., 1991, Inhibition of ANP clearance receptors and endopeptidase 24.11 in maturing rats, *Am. J. Physiol.* 260: 1218–1228.
36. Chevalier R.L., Gomez R.A., Carey R.M., Peach M.J., Linden J.M., 1988, Renal effects of atrial natriuretic peptide infusion in young and adult rats, *Pediatr. Res.* 24: 333–337.
37. Chevalier R.L., Muchant D.G., Thornhill B.A., Belmonte D.C., Pence R.A., Baertschi A.J., 1996, Regulation of the renal response to atrial natriuretic peptide by sodium intake in preweaned rats, *Pediatr. Res.* 40: 294–299.
38. Chevalier R.L., Thornhill B., Gomez R.A., Ragsdale N.V., Peach M.J., Carey R.M., 1990a, Role of atrial natriuretic peptide in the response to blood volume expansion in the weanling rat, *Pediatr. Res.* 27: 396–400.
39. Chevalier R.L., Thornhill B.A., Peach M.J., Carey R.M., 1990b, Hematocrit modulates response of ANP to volume expansion in immature rats, *Am. J. Physiol.* 258: 729–735.
40. Cho Y., Somer B.G., Amatya A., 1999, Natriuretic peptides and their therapeutic potential, *Heart Dis.* 1: 305–328.
41. Ciechanowicz A., Kurzawski G., Widecka K., Goździk J., Adler G., Czekalski S., 1997, Mutacja T→C nukleotydu 2238 genu prekursora przedsiolkowego peptydu

- natriuretycznego (ANP) i niejednorodność sodowrażliwego nadciśnienia tętniczego. Doniesienie wstępne. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 98: 501–509.
42. Clark B.A., Elahi D., Fish L., McAloon–Dyke M., Davis K., Minaker K.L., Epstein F.H., 1991, Atrial natriuretic peptide suppresses osmostimulated vasopressin release in young and elderly humans, *Am. J. Physiol.* 261: 252–256.
43. Clerico A., Del Ry S., Maffei S., Prontera C., Emdin M., Giannessi D., 2002, The circulating levels of cardiac natriuretic hormones in healthy adults: effects of age and sex, *Clin. Chem. Lab. Med.* 40: 371–377.
44. Clerico A., Iervasi G., Del Chicca M.G., Maffei S., Berti S., Sabatino L., Turchi S., Cazzuola F., Manfredi C., Biagini A., 1996, Analytical performance and clinical usefulness of commercially available IRMA kito for measuring atrila natriuretic peptide in patients with heart failure, *Clinical Chemistry*, 42: 1627–1633.
45. Coulthard M.G., 1985, Maturation of glomerular filtration in preterm and mature babies, *Early Hum. Dev.* 11: 281–292.
46. Cuneo R.C., Espiner E.A., Nicholls M.G., Yandle T.G., Joyce S.L., Gilchrist N.L., 1986, Renal, hemodynamic, and hormonal responses to atrial natriuretic peptide infusions in normal man, and effect of sodium intake, *J.Clin. Endocrinol. Metab.* 63: 946–953.
47. Czekalski S., Widecka K., Goździk J., 1988, Stężenie przedsionkowego peptydu natriuretycznego w osoczu chorych z niepowikłanym nadciśnieniem tętniczym pierwotnym, *Pol. Arch. Med. Wewn.* 80: 62–69.
48. Dahlborn K., Hossaini–Hilali J., Benlamlih S., Karlberg B.E., 1992, Plasma atrial natriuretic peptide (ANP) concentration and fluid balance during rapid intravenous saline infusions in camels, *Acta Physiol. Scand.* 144: 485–486.
49. Dalton R.G., 1968, Renal function in neonatal calves – inulin, thiosulphate and paraaminohippuric acid clearance, *Br. Vet. J.* 124: 498–502.
50. De Bold A.J., Borenstein H.B., Veress A.T., Sonnenberg H., 1981, A rapid and potent natriuretic response to intravenous injection of atrial myocardial extract in rats. *Life. Sci.* 28: 89–94.

51. Deloof S., De Seze C., Montel F., Chatelain A., 2000, Atrial natriuretic peptide and aldosterone secretions, and atrial natriuretic peptide-binding sites in kidneys and adrenal glands of pregnant and fetal rats in late gestation in response to a high-salt diet, *Eur. J. Endocrinol.* 142: 524–532.
52. Deloof S., De Seze C., Montel V., Chatelain A., 1999, Effect of water deprivation on atrial natriuretic peptide secretion and density of binding sites in adrenal glands and kidneys of maternal and fetal rats in late gestation, *Eur. J. Endocrinol.* 141: 160–168.
53. DePriest D., Zimmermann C., Baylis C., 1990, Renal effects of administered atrial natriuretic peptide in the conscious, aging rat, *Life Sci.* 46: 785–792.
54. Drummer C., Gerzer R., Heer M., Molz B., Bie P., Scholssberger M., Stadaeger C., Rocker L., Strollo F., Heyduck B., Bauer K., Warberg J., Baisch F., Christensen N.J., König A., Norsk P., 1992, Effect of an acute saline infusion on fluid and electrolyte metabolism in humans, *Am. J. Physiol.* 262: 744–754.
55. Drzeżdżon D., Dratwa A., Skrzypczak W.F., 2001, Wstępne badania nad zdolnością nerek koźląt do oszczędzania sodu, *Folia Univ. Agric. Stetin. 225 Zootechnica*: 107–110.
56. Dubois S.K., Kishimoto I., Lillis T.O., Garbers D.L., 2000, A genetic model defines the importance of the atrial natriuretic peptide receptor (guanylyl cyclase-A) in the regulation of kidney function, *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 97: 4369–4373.
57. Dunn B.R., Ichikawa I., Pfeffer J.M., Troy J.L., Brenner B.M., 1986, Renal and systemic hemodynamic effects of synthetic atrial natriuretic peptide in the anesthetized rat, *Circ.Res.* 59: 237–246.
58. Eiskjaer H., Nielsen C.B., Sorensen S.S., Pedersen E.B., 1996, Renal and hormonal actions of atrial natriuretic peptide during angiotensin II or noradrenaline infusion in man, *Eur. J. Clin. Invest.* 26: 584–595.
59. Eiskjaer H., Pedersen E.B., 1993, Dose-response study of atrial natriuretic peptide bolus injection in healthy man, *Eur. J. Clin. Invest.* 23: 37–45.
60. Falcao M.C., Okay Y., Ramos J.L., 1999, Relationship between plasma creatinine concentration and glomerular filtration in preterm newborn infants, *Rev. Hosp. Clin. Fac. Med. Sao Paulo* 54:121–126.

61. Fan L., Mukaddam-Daher S., Javeshghani D., Quillen Ed. Jr, Gutkowska J., 1999, Renal effects of prolonged intrarenal infusions of angiotensin II and atrial natriuretic peptide in sheep, *J. Cardiovasc. Pharmacol.* 34: 427–433.
62. Fawer C.L., Torrado A., Guignard J.P., 1979, Maturation of renal function in full-term and premature neonates, *Helv. Paediatr. Acta* 34: 11–21.
63. Fraenkel M.B., Potocnik S.J., Wintour E.M., 1994, Atrial natriuretic peptide receptors are present and functional by midgestation in fetal sheep, *Am. J. Physiol.* 267: 825–830.
64. Friis C., 1979, Postnatal development of renal function in piglets: glomerular filtration rate, clearance of PAH and PAH extraction, *Biol. Neonate.* 35: 180–187.
65. Friis C., 1980, Postnatal development of the pig kidney: ultrastructure of the glomerulus and the proximal tubule, *J. Anat.* 130: 513–526.
66. Fujio N., Ohashi M., Nawata H., Kato K., Ibayashi H., Kangawa K., Matsuo H., 1986, Alpha-human atrial natriuretic polypeptide reduces the plasma arginine vasopressin concentration in human subjects, *Clin. Endocrinol. (Oxf)* 25: 181–187.
67. Garcia-Estan J., Roman R.J., 1990, Role of renal interstitial hydrostatic pressure in natriuretic response to ANP, *Am. J. Physiol.* 258: 1333–1339.
68. Gemelli M., Mami C., De Luca F., Stelitano L., Bonaccorsi P., Martino F., 1991, Atrial natriuretic peptide and renin-aldosterone relationship in healthy newborn infants, *Acta Paediatr. Scand.* 80: 1128–1133.
69. Goldsmith D.I., Drukker A., Blaufox M.D., Edelmann C.M., Spitzer A., 1979, Hemodynamic and excretory response of the neonatal canine kidney to acute volume expansion, *Am. J. Physiol.* 237: 392–397.
70. Granger J.P., 1998, Regulation of extracellular fluid volume by integrated control of sodium excretion, *Adv. Physiol. Educ.*, 20: 157–168.
71. Grant S.M., Green H.J., Phillips S.M., Enns D.L., Sutton J.R., 1996, Fluid and electrolyte hormonal responses to exercise and acute plasma volume expansion, *J. Appl. Physiol.* 81: 2386–2392.
72. Guignard J.P., Torrado A., Da Cunha O., Gautier E., 1975, Glomerular filtration rate in the first three weeks of life, *J. Pediatr.* 87: 268–272.

73. Hartmann H., Schmietendorf L., Devaux S., Finsterbusch L., Mayer H., Rudolph Ch., 1987, Beziehungen zwischen Durchfallerkrankung und Nierenfunktion beim Klab, Arch. Exp. Veterinarmed. 41, 129–139.
74. Healy D.P., Fanestil D.D., 1986, Localization of atrial natriuretic peptide binding sites within the rat kidney, Am. J. Physiol. 250: 573–578.
75. Hebert R.L., Jacobson H.R., Fredin D., Breyer M.D., 1993, Evidence that separate PGE2 receptors modulate water and sodium transport in rabbit cortical collecting duct, Am. J. Physiol. 265: 643–650.
76. Hersey R.M., Nazir M.A., Whitney K.D., Klein R.M., Sale R.D., Hinton D.A., Weisz J., Gattone V.H., 1989, Atrial natriuretic peptide in heart and specific binding in organs from fetal and newborn rats, Cell Biochem. Funct. 7: 35–41.
77. Horster M. i Lewy J.E., 1970, Filtration fraction and extraction of PAH during neonatal period in the rat, Am. J. Physiol., 219: 1061–1065.
78. Hunt P.J., Espiner E.A., Nicholls M.G., Richards A.M., Yandle T.G., 1996, Differing biological effects of equimolar atrial and brain natriuretic peptide infusions in normal man, J. Clin. Endocrinol. Metab. 81: 3871–3876.
79. Ikemoto Y., Nogi S., Teraguchi M., Kojima T., Hirata Y., Kobayashi Y., 1996, Early changes in plasma brain and atrial natriuretic peptides in premature infants: correlation with pulmonary arterial pressure, Early Hum. Dev. 46: 55–62.
80. Ito Y., Marumo F., Ando K., Hayashi M., Yamashita F., 1990, The physiological and biological significances of human atrial natriuretic peptide in neonates, Acta Paediatr. Scand. 79: 26–31.
81. Itoh K., Nonoguchi H., Shiraishi N., Tomita K., 1999, Gene regulation of atrial natriuretic peptide A, B, and C receptors in rat glomeruli, Exp. Nephrol. 7: 328–336.
82. Jankowiak D., Baranow–Baranowski S., Janus K., Skrzypczak W.F., 1990, Wpływ hipofizyny i octanu dezoksykortykosteronu na czynność nerek u trzymiesięcznych cieląt, Pol. Arch. Weter. 30; 57–73.
83. Janssen W.M., de Zeeuw D., van der Hem G.K., de Jong P.E., 1994, Renal tubular sensitivity to atrial natriuretic factor in essential hypertension, J. Hypertens. 12: 439–447.

84. Janus K., 1988a, Kształtowanie się wielkości przestrzeni wodnych w organizmie cieląt w pierwszym miesiącu ich życia. I. Zmiany zawartości wody całkowitej, *Pol. Arch. Weter.* 28: 24–31.
85. Janus K., 1988b, Kształtowanie się wielkości przestrzeni wodnych w organizmie cieląt w pierwszym miesiącu życia. II. Zmiany zawartości płynu pozakomórkowego i wewnątrzkomórkowego, *Pol. Arch. Weter.* 28: 33–42.
86. Janus K., 1988c, Kształtowanie się wielkości przestrzeni wodnych w organizmie cieląt w pierwszym miesiącu ich życia. III. Zmiany objętości osocza i krwi krążącej, *Pol. Arch. Weter.* 28: 44–55.
87. Kamoi K., Sato F., Arai O., Ishibashi M., Yamaji T., 1988, Effects of plasma volume and osmolality on secretion of atrial natriuretic peptide and vasopressin in man, *Acta Endocrinol.* 118: 51–58.
88. Ketz H.A., 1960, Untersuchungen zur Nierenfunktion und renalen Elektrolytausscheidung beim Kalb und Rind, *Arch. Exp. Vet. Med.* 14, 321–334.
89. Ketz H.A., 1974, Die Physiologie der Niere w Lehrbuch der physiologie der haustiere, pod red. Kolb E., Veb Gustav Fischer Verlag Jena, 619–651.
90. Kimura T., Abe K., Shoji M., Tsunoda K., Matsui K., Ota K., Inoue M., Yasujima M., Yoshinaga K., 1986, Effects of human atrial natriuretic peptide on renal function and vasopressin release, *Am. J. Physiol.* 250: 789–794.
91. Kish B., 1956, Electron microscopy of the atrium of the heart. J. Guinea pig. *Exp. Med. Surg.* 14: 99–112.
92. Kishimoto I, Dubois S.K., Garbers D.L., 1996, The heart communicates with the kidney exclusively through the guanylyl cyclase-A receptor: acute handling of sodium and water in response to volume expansion. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 93: 6215–6219.
93. Knepper M.A., Inoue T., 1997, Regulation of aquaporin–2 water channel trafficking by vasopressin. *Curr. Opin. Cell Biol.* 9: 560–564.
94. Kokkonen U.M., Riskila P., Roihankorpi M.T., Soveri T., 2001, Circadian variation of plasma atrial natriuretic peptide, cortisol and fluid balance in the goat, *Acta Physiol. Scand.* 171: 1–8.

95. Kurtz A., 1986a, Transmembrane signalling of atrial natriuretic peptide in rat renal juxtaglomerular cells, *Klin. Wochenschr.* 64: 37–41.
96. Kurtz A., Della Bruna R., Pfeilschifter J., Bauer C., 1986b, Effect of synthetic atrial natriuretic peptide on rat renal juxtaglomerular cells, *J. Hypertens. Suppl.* 4: 57–60.
97. Lee J., Malvin R.L., Claybaugh J.R., Huang B.S., 1987, Centrally administered atrial natriuretic factor increases renal water excretion, *Am. J. Physiol.* 252: F1011–1015.
98. Lorenz J.M., Kleinman L.I., Markarian K., 1997, Potassium metabolism in extremely low birth weight infants in the first week of life, *J. Pediatr.* 132: 81–86.
99. Lumbers E.R., 1999, Angiotensin and aldosterone, *Regul. Pept.* 80: 91–100.
100. Lynch D.R., Braas K.M., Snyder S.H., 1986, Atrial natriuretic factor receptors in rat kidney, adrenal gland, and brain: autoradiographic localization and fluid balance dependent changes, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 83: 3357–3361.
101. Marin-Grez M., Fleming J.T., Steinhausen M., 1986, Atrial natriuretic peptide causes pre-glomerular vasodilatation and post-glomerular vasoconstriction in rat kidney, *Nature* 324: 473–476.
102. Marples D., Knepper M.A., Christensen E.I., Nielsen S., 1995, Redistribution of aquaporin-2 water channels induced by vasopressin in rat kidney inner medullary collecting duct, *Am. J. Physiol.* 269: 655–664.
103. Marumo F., Sakamoto H., Ando K., Ishigami T., Kawakami M., 1986, A highly sensitive radioimmunoassay of atrial natriuretic peptide (ANP) in human plasma and urine. *Bochem. Biophys. Res. Commun.* 137: 231–236.
104. Matsukawa N., Grzesik W.J., Takahashi N., Pandey K.N., Pang S., Yamauchi M., Smithies O., 1999, The natriuretic peptide clearance receptor locally modulates the physiological effects of the natriuretic peptide system, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 96: 7403–7408.
105. Michel H., Meyer-Lehnert H., Backer A., Stelkens H., Kramer H.J., 1990, Regulation of atrial natriuretic peptide receptors in glomeruli during chronic salt loading, *Kidney Int.* 38: 73–79.

106. Misono K.S., 2000, Atrial natriuretic factor binding to its receptor is dependent on chloride concentration: A possible feedback-control mechanism in renal salt regulation, *Circ. Res.* 86: 1135–1139.
107. Moritz K., Koukoulas I., Albiston A., Wintour E.M., 2000, Angiotensin II infusion to the midgestation ovine fetus: effects on the fetal kidney, *Am. J. Physiol. Regul. Integr. Comp. Physiol.* 279: R1290–1297.
108. Moses A.M., Jones C., Yucha C.B., 1990, Effect of sodium intake, furosemide, and infusion of atrial natriuretic peptide on the urinary and metabolic clearances of arginine vasopressin in normal subjects, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 70: 222–229.
109. Muchant D.G., Thornhill B.A., Belmonte D.C., Felder R.A., Baertschi A., Chevalier R.L., 1995, Chronic sodium loading augments natriuretic response to acute volume expansion in the preweaned rat, *Am. J. Physiol.* 269: 15–22.
110. Muszczyński Z., Skrzypczak W.F., Janus K., Jankowiak D., 1993, Badania nad zdolnością organizmu koźląt noworodków do regulacji izotonii, *Materiały Sympozjum*, Olsztyn 35–37.
111. Nagase M., Katafuchi T., Hirose S., Fujita T., 1997, Tissue distribution and localization of natriuretic peptide receptor subtypes in stroke-prone spontaneously hypertensive rats. *J. Hypertens.* 15: 1235–1243.
112. Nilsson A.B., Adams M.A., Matthews S.J., Guron G.S., Sundelin B., Friberg P., 1998, Long-term reduction of renal interstitial hydrostatic pressure after neonatal renin-angiotensin system inhibition in the rat, *Nephrol. Dial. Transplant.* 13: 3065–3073.
113. Norling L.L., Vaughan C.A., Chevalier R.L., 1992, Maturation of cGMP response to ANP by isolated glomeruli, *Am. J. Physiol.* 262: F138–143.
114. Norling L.L., von Geldern T., Chevalier R.L., 1994, Maturation of A71915-dependent inhibition of atrial natriuretic peptide – stimulated cyclic GMP production in isolated rat glomeruli, *Biol. Neonate.* 66: 294–301.
115. Nushiro N., Abe K., Seino M., Itoh S., Yoshinaga K., 1987, The effect of atrial natriuretic peptide on renal function and the renin–aldosterone system in anesthetized rabbits, *Tohoku J. Exp. Med.* 152: 301–310.

116. Oda S., Sano T, Morishita Y, Matsuda Y., 1992, Pharmacological profile of HS-142-1, a novel nonpeptide atrial natriuretic peptide (ANP) antagonist of microbial origin. II. Restoration by HS-142-1 of ANP-induced inhibition of aldosterone production in adrenal glomerulosa cells, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 263: 241-245.
117. Ogawa K., Arnolda L.F., Woodcock E.A., Hiwatari M., Johnston C.I., 1987, Lack of effect of atrial natriuretic peptide on vasopressin release, *Clin. Sci.* 72: 525-530.
118. Olsson K., Karlberg B.E., Eriksson L., 1989, Atrial natriuretic peptide in pregnant and lactating goats, *Acta Endocrinol.* 120: 519-525.
119. Omer S., Varma D.R., Cernacek P., Mulay S., 1996, Pharmacokinetics and renal metabolism of atrial natriuretic factor during rat pregnancy, *Am. J. Physiol.* 271: 194-197.
120. Orowicz W., Gryka-Nowaczyk D., Żelewska D., 1996, Poziom wybranych pierwiastków w surowicy krwi cieląt w różnym wieku, *Biul. Magnezol.* 7: 48-52.
121. Ożgo M, Dratwa A., Drzeżdżon D., Skrzypczak W.F., 2000, Zmiany wielkości filtracji kłębkowej u koźląt, *Mat. XI Kongr. PTNW, Lublin, Ann. Univ. Mariae Curie-Skłodowska, Sect. DD Med. Vet.* 55/B: 490.
122. Ożgo M., 1998, Wybrane mechanizmy hormonalnej regulacji gospodarki wodno-elektrolitowej u krów w okresie okołoporodowym i u cieląt w okresie neonatalnym, *Rozprawa doktorska, AR, Szczecin.*
123. Ożgo M., 2000, Zależność między stężeniem AVP i elektrolitami we krwi cieląt w okresie neonatalnym, *Folia Univ. Agric. Stetin.* 39: 119-124.
124. Ożgo M., 2001, Renin-angiotensin-aldosterone system versus osmotic pressure of blood plasma in calves in the neonatal period. *Electron. J. Pol. Agric. Univ. Ser. Vet. Med.* 4 (2).
125. Pucci A., Wharton J., Arbustini E., Grasso M., Diegoli M., Needleman P., Viganyo M., Moscoso G, Polak J.M., 1992, Localization of brain and atrial natriuretic peptide in human and porcine heart, *Int. J. Cardiol.* 34: 237-247.
126. Rakotondrazafy J., Davicco M.J., Barlet J.R., Brudieux R., 1996, Age-related changes in secretion and metabolic effects of atrial natriuretic factor in rats, *Gerontology* 42: 79-86.

127. Reddy S., Gyory A.Z., Dyne M., Salipan-Moore N., Pollock C., Field M.J., Cockayne D.J., 1994, Effect of atrial natriuretic peptide on cellular element concentrations in rat proximal tubules: evidence for inhibition of the sodium pump, *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.* 21: 775-780.
128. Richards A.M., Tonolo G., Fraser R., Morton J.J., Leckie B.J., Ball S.G., Robertson J. I., 1987, Diurnal change in plasma atrial natriuretic peptide concentrations, *Clin. Sci.* 73: 489-495.
129. Robillard J.E., Nakamura K.T., Varille V.A., Andresen A.A., Matherne G.P., Van-Orden D.E., 1988, Ontogeny of the renal response to natriuretic peptide in sheep, *Am. J. Physiol.* 254: 634-641.
130. Ross B., Cowett R.M., Oh W., 1977, Renal functions of low birth weight infants during the first two months of life, *Pediatr. Res.* 11: 1162-1164.
131. Rutherford R.A.D., Matsuda Y., Wilkins M.R., Polak J.M., Wharton J., 1994, Identification of renal natriuretic peptide receptor subpopulations by use of the non-peptide antagonist, HS-142-1, *Br. J. Pharmacol.* 113: 931-939.
132. Sabolic I., Katsura T., Verbavatz J.M., Brown D., 1995, The AQP2 water channel: effect of vasopressin treatment, microtubule disruption, and distribution in neonatal rats. *J. Membr. Biol.* 143: 165-175.
133. Safwate A., 1985, Urinary sodium excretion and the renin-aldosterone system in newborn calves, *J. Physiol.* 362: 261-271.
134. Safwate A., Davicco M.J., Dalle M., Barlet J.P., 1984, Electrolyte balance, mode of delivery and plasma aldosterone levels in newborn lambs, *Reprod. Nutr. Dev.* 24: 351-360.
135. Sato F., Kamoi K., Wakiya Y., Ozawa T., Arai O., Ishibashi M., Yamaji T., 1986, Relationship between plasma atrial natriuretic peptide levels and atrial pressure in man, *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 63: 823-827.
136. Scavone C., Scanlon C., McKee M., Nathanson J.A., 1995, Atrial natriuretic peptide modulates sodium and potassium-activated adenosine triphosphatase through a mechanism involving cyclic GMP and cyclic GMP-dependent protein kinase, *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 272: 1036-1043.

137. Schnackenberg C.G., Tabor B.L., Strong M.H., Granger J.P., 1997, Inhibition of intra-renal NO stimulates renin secretion through a macula densa-mediated mechanism, *Am. J. Physiol.* 272: 879–886.
138. Seaman S.L., 1995, Renal physiology part II: Fluid and electrolyte regulation, *Neonatal Netw.* 14: 5–11.
139. Seino M., Abe K., Nushiro N., Yoshinaga K., 1988, Nifedipine enhances the vaso-depressor and natriuretic effects of atrial natriuretic peptide, *Hypertension* 11: 34–40.
140. Semmekrot B., Roseau S., Vassent G., Butlen D., 1990a, Developmental patterns of renal atrial natriuretic peptide receptors: [125I] alpha-rat atrial natriuretic peptide binding in glomeruli and inner medullary collecting tubules microdissected from kidneys of young rats, *Mol. Cell. Endocrinol.* 68: 35–43.
141. Semmekrot B.A., Wiesel P.H., Monnens L.A., Guignard J.P., 1990b, Age differences in renal response to atrial natriuretic peptide in rabbits, *Life Sci.* 46: 849–856.
142. Seymour A.A., Norman J.A., Asaad M.M., Fennell S.A., Abboa-Offei B., Little D.K., Kratunis V.J., Delaney N.G., Hunt J.T., Di Donato G., 1991, Possible regulation of atrial natriuretic factor by neutral endopeptidase 24.11 and clearance receptors, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 256: 1002–1009.
143. Shilo L., Pomeranz A., Rathaus M., Weiss E., Bernheim J., Shenkman L., 1988, Atrial natriuretic peptide administration to normal and salt depleted rats-effects on digoxin-like immunoreactive factor, aldosterone, ACTH, and renal function, *Life Sci.* 42: 1855–1859.
144. Shima M., Seino Y., Torikai S., Imai M., 1988, Intrarenal localization of degradation of atrial natriuretic peptide in isolated glomeruli and cortical nephron segments, *Life Sci.* 43: 357–363.
145. Shine P., McDougall J.G., Towstoless M.K., Wintour E.M., 1987, Action of atrial natriuretic peptide in the immature ovine kidney, *Pediatr. Res.* 22: 11–15.
146. Silberbach M., Stejskal E., Foker J., Bianco R., Tobian L., Burnett J.C. Jr., Einzig S., 1991, Newborn cardiorenal dynamics: a state of atrial natriuretic peptide unresponsiveness, *Am. J. Physiol.* 261: 2069–2074.

147. Singer D.R.J., Shirley D.G., Markandu N.D., Miller M.A., Buckley M.G., Sugden A.L., Sagnella G.A., MacGregor G.A., 1991, How important are suppression of aldosterone and stimulation of atrial natriuretic peptide secretion in the natriuretic response to an acute sodium load in man?, *Clin. Sci.* 80: 293–299.
148. Skrzypczak W.F., 1989, Funkcja nerek u cieląt w okresie neonatalnym. II. Badania nad zdolnością do rozcieńczania i zagęszczania moczu, *Pol. Arch. Weter.* 29: 35–42.
149. Skrzypczak W.F., 1991, Wielkość przestrzeni wodnych oraz wybranych wskaźników czynności nerek w pierwszym tygodniu życia postnatalnego cieląt, *Rozprawa habilitacyjna*, 136, Szczecin.
150. Skrzypczak W.F., Baranow–Baranowski S., Jankowiak D., Janus K., 1989, Nerkowy przepływ osocza u cieląt w okresie neonatalnym, *Med. Weter.* 45: 185–187.
151. Skrzypczak W.F., Baranow–Baranowski S., Jankowiak D., Janus K., 1990a, Nerkowe wydalanie elektrolitów u cieląt w okresie postnatalnym, Noworodek a środowisko, „Mechanizmy immunomodulujące ssaków ze specjalnym uwzględnieniem ciąży i okresu neonatalnego”, *Materiały Sympozjum, Międzyzdroje*, 214–224.
152. Skrzypczak W.F., Drzeżdżon D., 2001, Kidneys Adaptation of kid and calf newborns to natremia regulation, *Electron. J. Pol. Agric. Univ. Ser. Vet. Med.* 4 (2).
153. Skrzypczak W.F., Jankowiak D., Janus K., 1990b, Poziom elektrolitów: sodu, potasu i chlorków w tkance nerkowej prosiąt w okresie neonatalnym, *Pol. Arch. Weter.* 30: 50–55.
154. Skrzypczak W.F., Ożgo M., 2000, Regulation of water balance in the first week of calves postnatal life. 9th International Symposium “Molecular and Physiological Aspects of regulatory Processes of the Organism”, Cracow, June 6–7, 421–423.
155. Sluncheva B., Dimitrov A., Vakrilova L., 2002, Development of renal function in low extremely low birth weight infants: correlation with gestational and postnatal age, *Akush. Ginekol.* 41: 20–26.
156. Smith F.G., Lumbers E.R., 1989, Comparison of renal function in term fetal sheep and newborn lambs, *Bio. Neonate.* 55: 309–316.
157. Sommardahl C., Olchowy T., Provenza M., Saxton A.M., 1997, Urinary diagnostic indices in calves, *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 211: 212–214.

158. Sonntag J., Prankel B., Waltz S., 1996, Serum creatinine concentration, urinary creatinine and creatinine clearance during the first 9 weeks in preterm infants with a birth weight below 1500g, *Eur. J. Pediatr.* 155: 815–819.
159. Sudhir K., Friberg P., Meredith I.T., Woods R.L., Esler M.D., Jennings G.L., 1989, Cardiac secretion and renal clearance of atrial natriuretic peptide in normal man: effect of salt restriction, *Clin. Sci.* 77: 605–610.
160. Surdacki A., Dubiel J.S., Sułowicz W., Wieczorek–Surdacka E., 1993, Przedśionkowy peptyd natriuretyczny (ANP) – produkcja, wydzielanie, mechanizm działania i eliminacja hormonu, *Przegl. Lek.* 50: 173–178.
161. Szurkowski M., Więcek A., 1990, Przedśionkowy peptyd natriuretyczny u ludzi – struktura, przemiana i aktywność biologiczna. Podsumowanie stanu wiedzy, *Pol. Tyg. Lek.* 45: 891–894.
162. Takeda S., Kusano E., Murayama N., Asano Y., Hosoda S., Sokabe H., Kawashima H., 1986, Atrial natriuretic peptide elevates cGMP contents in glomeruli and in distal tubules of rat kidney, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 136: 947–954.
163. Takemura N., Koyama H., Sako T., Ando K., Motoyoshi S., Marumo F., 1990, Bovine atrial natriuretic peptide in heart failure, *J. Endocrinol.* 124: 463–467.
164. Takemura N., Koyama H., Sako T., Ando K., Uchino T., Motoyoshi S., Marumo F., 1989, Measurement of atrial natriuretic peptide in bovine plasma and urine by radioimmunoassay, *Jpn. J. Vet. Sci.* 51: 843–845.
165. Takemura N., Koyama H., Sako T., Suzuki K., Motoyoshi S., 1994, Plasma atrial natriuretic peptide in normal calves during the first 10 days of life, *Res. Vet. Sci.* 57: 251–252.
166. Tamburini P.P., Koehn J.A., Gilligan J.P., Charles D., Palmesino R.A., Sharif R., McMartin C., Erion M.D., Miller M.J., 1989, Rat vascular tissue contains a neutral endopeptidase capable of degrading atrial natriuretic peptide, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 251: 956–961.
167. Tsuchimochi H., Kurimoto F., Ieki K., Koyama H., Takaku F., Kawana M., Kimata S., Yazaki Y., 1988, Atrial natriuretic peptide distribution in fetal and failed adult human hearts, *Circulation* 78: 920–927.

168. Tulassay T., Seri I., Rascher W., 1987, Atrial natriuretic peptide and extracellular volume contraction after birth, *Acta Paediatr. Scand.* 76: 444–446.
169. Vanpee M., Herin P., Zetterstrom R., Aperia A., 1988, Postnatal development of renal function in very low birthweight infants, *Acta Paediatr. Scand.* 77: 191–197.
170. Vlasuk G.P., Miller J., Bencen G.H., Lewicki J.A., 1986, Structure and analysis of the bovine atrial natriuretic peptide precursor gene, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 136: 396–403.
171. Wada A., Tsutamoto T., Matsuda Y., Kinoshita M., 1994, Cardiorenal and neurohumoral effects of endogenous atrial natriuretic peptide in dogs with severe congestive heart failure using a specific antagonist for guanylate cyclase-coupled receptors. *Circulation* 89: 2232–2240.
172. Wang T.J., Larson M.G., Levy D., Leip E.P., Benjamin E.J., Wilson P.W., Sutherland P., Omland T., Vasan R.S., 2002, Impact of age and sex on plasma natriuretic peptide levels in healthy adults, *Am. J. Cardiol.* 90: 254–258.
173. Wanner M., Ziv G., Nicolet J., Noelpp U.P., Roesler H., 1981, Experiments with the double isotope single-injection method for determining glomerular filtration rate and effective renal plasma in veal calves, *Res. Vet. Sci.* 30: 239–240
174. Waugh W.H., Beall P.T., 1974, Simplified measurement of p-aminohippurate and other arylamines in plasma and urine, *Kidney Int.* 5: 429–436.
175. Weber K.T., Villarreal D., 1993, Aldosterone and antialdosterone therapy in congestive heart failure, *Am. J. Cardiol.* 71: A3–11.
176. Weissgarten J., Averbukh Z., Berman S., Golik A., Cohn M., Cohen D., Cohen N., Modai D., 1995, Age-related ANP release in response to acute vs. chronic sodium loading, *Ren. Fail.* 17: 34–41.
177. Więcek A., Chudek J., Karkoszka H., 1994, Urodylatyna – nerkowy przedstawiciel rodziny peptydów natriuretycznych, *Pol. Arch. Med. Wewn.* 91: 132–140.
178. Wilcox J.N., Augustine A., Goeddel D.V., Lowe D.G., 1991, Differential regional expression of the three natriuretic peptide receptor genes within primate tissues, *Mol. Cell Biol.* 11: 3454–3462.

179. Williams T.D., Walsh K.P., Pitts E., Sutton R., Lightman S.L., 1988, Rebound increase in plasma renin and vasopressin following graded infusions of atrial natriuretic peptide in man, *J. Endocrinol. Invest.* 11: 31–35.
180. Wolf J.P., Davicco M.J., Giry J., Barlet J.P., 1991, Diurnal change in plasma natriuretic factor and arginine vasopressin in young jersey calves, *J. Dev. Physiol.* 16: 363–366.
181. Yamamoto I., Ogura T., Ota Z., 1987, In vitro macro- and micro-autoradiographics localization of atrial natriuretic peptide in the rat kidney, *Res. Commun. Chem. Pathol. Pharmacol.* 56: 185–198.
182. Zeidel M.L., Seifter J.L., Lear S., Brenner B.M., Silva P., 1986, Atrial peptides inhibit oxygen consumption in kidney medullary collecting duct cells, *Am. J. Physiol.* 251: 379–383.
183. Zelenina M., Christensen B.M., Palmer J., Nairn A.C., Nielsen S., Aperia A., 2000, Prostaglandin E(2) interaction with AVP: effects on AQP2 phosphorylation and distribution, *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 278: 388–394.
184. Zieliński J., 1988, Badania nad występowaniem odchyłeń wybranych wskaźników biochemicznych u krów i cieląt w gospodarstwach wielkostatdnych w Leszczyńskim, *Med. Weter.* 44: 229–232.

ERBP (n=10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [ml/min/kg]	280,21	310,36	336,11	306,09	289,26	313,62	338,25
SD	32,57	26,06	35,15	18,11	18,81	29,49	43,40
\bar{x} [ml/min/kg]	8,67	9,55	10,33	9,23	8,67	9,49	10,14
SD	1,14	0,81	1,00	0,73	0,59	1,08	1,46

$p < 0,01$	$p < 0,01$
1-2	1-2, 2-3
2-3	2-3
3-4	3-4
4-5	4-5
5-6	5-6
6-7	6-7
7-8	7-8

9. ANEKS

Tabela 1. Stężenie przedsiorkowego peptydu natriuretycznego w osoczu krwi cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

ANP (n = 10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [pmol/l]	5,72	9,39	10,28	11,27	12,35	16,43	14,34
SD	4,23	6,60	5,49	4,82	4,47	6,09	6,60

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 4-7	1 → 3
2 → 6	2 → 7
3 → 6	5 → 6
4 → 6	

\bar{x} – wartość średnia

SD – odchylenie standardowe

Tabela 2. Wielkość przepływu krwi przez czynny miąższ nerkowy (ERBF) w przeliczeniu na 1 m² powierzchni ciała i 1 kg masy ciała u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

ERBF (n = 10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [ml/min/m ²]	280,22	310,06	336,11	306,09	289,56	313,62	338,25
SD	32,57	26,00	33,15	18,11	18,81	29,49	43,40
\bar{x} [ml/min/kg]	8,67	9,56	10,20	9,23	8,67	9,40	10,14
SD	1,14	0,81	1,00	0,73	0,59	1,08	1,48

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 3, 7	1 → 2, 4, 6
3 → 5	2 → 5
5 → 7	3 → 4
	4 → 7
	5 → 6

Tabela 3. Wielkość przepływu osocza krwi przez czynny miąższ nerkowy (ERPF) w przeliczeniu na 1 m² powierzchni ciała i 1 kg masy ciała u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

ERPF (n = 10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} ml/min/m ²	179,77	211,17	234,82	217,71	209,65	227,22	245,22
SD	26,14	21,92	21,81	18,89	17,65	22,15	31,17
\bar{x} [ml/min/kg]	5,56	6,51	7,13	6,57	6,28	6,81	7,35
SD	0,87	0,73	0,70	0,71	0,58	0,83	1,09

p ≤ 0,01	p ≤ 0,05
1 → 2-7	2 → 3, 7
3 → 5	3 → 4
5 → 7	4 → 7
	5 → 6

Tabela 4. Wielkość wskaźnika hematokrytowego (Ht) u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

Ht (n = 10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [1/1]	0,36	0,32	0,30	0,29	0,27	0,27	0,27
SD	0,04	0,04	0,06	0,04	0,04	0,03	0,04

p ≤ 0,01	p ≤ 0,05
1 → 2-7	2 → 3
2 → 4-7	3 → 5
	4 → 5

Tabela 5. Wielkość filtracji osocza w kłębkach nerkowych (GFR) w przeliczeniu na 1 m² powierzchni ciała i 1 kg masy ciała u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

GFR (n = 10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [ml/min/m ²]	35,68	49,97	52,43	49,33	53,01	49,98	51,67
SD	6,63	5,56	4,51	7,41	7,33	6,20	5,89
\bar{x} [ml/min/kg]	1,10	1,54	1,59	1,49	1,59	1,50	1,54
SD	0,22	0,19	0,15	0,23	0,24	0,18	0,16

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 2-7	3 → 4

Tabela 6. Ładunek przesączony sodu (F_{Na}) w przeliczeniu na 1 m² powierzchni ciała i 1 kg masy ciała u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

F _{Na} (n = 10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [mmol/min/m ²]	5,13	7,15	7,28	7,10	7,60	7,13	7,39
SD	0,98	0,86	0,65	1,16	1,17	0,76	0,82
\bar{x} [mmol/min/kg]	0,16	0,22	0,22	0,21	0,23	0,21	0,22
SD	0,03	0,03	0,02	0,03	0,04	0,02	0,02

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 2-7	-

Tabela 7. Ładunek przesączony potasu (F_K) w przeliczeniu na 1 m^2 powierzchni ciała i 1 kg masy ciała u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

F_K ($n = 10$)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [mmol/min/m ²]	0,14	0,18	0,21	0,20	0,22	0,20	0,21
SD	0,03	0,02	0,02	0,03	0,03	0,02	0,03
\bar{x} [μmol/min/kg]	4,26	5,48	6,48	6,09	6,66	6,03	6,21
SD	0,92	0,74	0,81	1,08	1,04	0,78	0,82

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 2-7	2 → 4, 7
2 → 3, 5	

Tabela 8. Ładunek przesączony chlorków (F_{Cl}) w przeliczeniu na 1 m^2 powierzchni ciała i 1 kg masy ciała u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

F_{Cl} ($n = 10$)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [mmol/min/m ²]	3,54	5,04	5,33	4,99	5,23	4,81	4,87
SD	0,64	0,61	0,50	0,77	0,81	0,67	0,62
\bar{x} [mmol/min/kg]	0,11	0,15	0,16	0,15	0,16	0,14	0,15
SD	0,02	0,02	0,02	0,02	0,03	0,02	0,02

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 2-7	3 → 4

Tabela 9. Wielkość resorpcji kanalikowej sodu (TR_{Na}) u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

TR_{Na} (n = 10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [%]	99,38	99,03	98,84	99,01	99,06	98,83	99,11
SD	0,48	0,58	0,61	0,56	0,38	0,27	0,20

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
-	1 → 3, 4, 6 5 → 6 6 → 7

Tabela 10. Wielkość resorpcji kanalikowej potasu (TR_K) u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

TR_K	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
	n = 10	n = 10	n = 9	n = 8	n = 7	n = 5	n = 9
\bar{x} [%]	63,86	63,66	72,88	69,38	41,51	29,17	40,52
SD	19,57	21,98	20,94	15,32	20,93	22,76	17,35

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
2 → 7	1 → 5, 7
3 → 6, 7	2 → 6
4 → 7	3 → 5
	4 → 5-6

Tabela 11. Wielkość resorpcji kanalikowej chlorków (TR_{Cl}) u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

TR_{Cl} (n = 10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [%]	98,73	98,59	97,54	97,01	95,75	96,41	97,96
SD	1,23	1,56	2,20	2,32	1,84	1,60	1,42

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 5-6	2 → 6
2 → 4-5	3 → 5
6 → 7	5 → 7

Tabela 12. Wydalanie sodu ($U \cdot V_{Na}$) z moczem w przeliczeniu na 1 m^2 powierzchni ciała i 1 kg masy ciała u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

$U \cdot V_{Na}$ (n = 10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [$\mu\text{mol}/\text{min}/\text{m}^2$]	34,05	73,64	84,31	68,59	72,85	82,83	67,07
SD	24,52	44,41	44,21	37,34	36,44	18,98	14,89
\bar{x} [$\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$]	1,06	2,27	2,56	2,07	2,18	2,48	2,01
SD	0,78	1,36	1,34	1,12	1,07	0,57	0,45

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 6-7	1 → 2-5

Tabela 13. Wielkość klirensu sodu (C_{Na}) w przeliczeniu na 1 m^2 powierzchni ciała i 1 kg masy ciała u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

C_{Na} (n = 10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [$\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$]	0,23	0,51	0,61	0,47	0,50	0,58	0,47
SD	0,16	0,29	0,32	0,26	0,24	0,13	0,10
\bar{x} [$\mu\text{l}/\text{min}/\text{kg}$]	7,31	15,69	18,47	14,33	15,13	17,41	14,01
SD	5,28	9,96	9,77	7,74	7,18	4,07	3,06

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 6-7	1 → 2-5

Tabela 14. Wydalanie potasu ($U \cdot V_K$) z moczem w przeliczeniu na 1 m^2 powierzchni ciała i 1 kg masy ciała u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

$U \cdot V_K$ (n = 10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [$\mu\text{mol}/\text{min}/\text{m}^2$]	50,10	62,58	80,64	98,26	180,38	193,97	138,79
SD	27,86	36,49	86,26	81,51	92,96	65,97	52,34
\bar{x} [$\mu\text{mol}/\text{min}/\text{kg}$]	1,56	1,92	2,42	2,93	5,36	5,79	4,13
SD	0,91	1,10	2,55	2,35	2,66	1,93	1,50

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 5-7	—
2 → 5-7	
3 → 5-6	
4 → 5-6	

Tabela 15. Wielkość klirensu potasu (C_K) w przeliczeniu na 1 m² powierzchni ciała i 1 kg masy ciała u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

C_K (n = 10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [ml/min/m ²]	13,17	17,83	19,06	24,44	42,68	48,33	34,80
SD	7,37	10,81	19,04	21,68	21,33	16,71	13,78
\bar{x} [ml/min/kg]	0,41	0,54	0,57	0,73	1,27	1,44	1,03
SD	0,24	0,33	0,56	0,62	0,61	0,48	0,40

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 5-7	3 → 7
2 → 5-7	4 → 6
3 → 5-6	
4 → 5	

Tabela 16. Wydalanie chlorków ($U \cdot V_{Cl}$) z moczem w przeliczeniu na 1 m² powierzchni ciała i 1 kg masy ciała u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

$U \cdot V_{Cl}$ (n = 10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [μ mol/min/m ²]	39,19	59,87	103,13	115,70	172,94	129,60	74,71
SD	40,87	64,08	91,17	89,22	72,98	46,77	39,62
\bar{x} [μ mol/min/kg]	1,22	1,83	3,11	3,46	5,15	3,86	2,22
SD	1,29	1,92	2,69	2,61	2,13	1,36	1,14

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 5-6	1 → 4
2 → 5	2 → 4, 6
5 → 7	3 → 5
6 → 7	

Tabela 17. Wielkość klirensu chlorków (C_{Cl}) w przeliczeniu na 1 m^2 powierzchni ciała i 1 kg masy ciała u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

C_{Cl} ($n = 10$)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [ml/min/m ²]	0,39	0,58	1,00	1,14	1,74	1,36	0,81
SD	0,41	0,60	0,85	0,86	0,71	0,53	0,47
\bar{x} [μl/min/kg]	12,29	17,71	30,23	34,08	51,88	40,54	23,97
SD	12,94	18,18	25,14	25,24	20,66	15,48	13,76

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 5-6	1 → 4
2 → 5	2 → 4, 6
5 → 7	3 → 5
	6 → 7

Tabela 18. Stężenie sodu w osoczu krwi (P_{Na}) cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

P_{Na} ($n = 10$)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [mmol/l]	143,75	143,20	139,00	143,82	142,94	143,00	143,09
SD	4,98	5,57	4,67	4,05	4,43	5,00	2,79

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 3	2 → 3
3 → 4, 7	3 → 5-6

Tabela 19. Stężenie potasu w osoczu krwi (P_K) cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

P_K (n = 10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [mmol/l]	3,85	3,55	4,07	4,10	4,20	4,03	4,02
SD	0,25	0,13	0,35	0,38	0,30	0,32	0,21

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 2, 5 2 → 3-7	5 → 6-7

Tabela 20. Stężenie chlorków w osoczu krwi (P_{Cl}) cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

P_{Cl} (n = 10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [mmol/l]	99,25	100,96	101,62	101,22	98,63	96,07	94,29
SD	3,15	4,50	3,44	4,29	5,79	4,38	4,56

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 7	1 → 6
2 → 6-7	4 → 6
3 → 6-7	5 → 7
4 → 7	
6 → 7	

Tabela 21. Wielkość ciśnienia osmotycznego osocza krwi (P_{osm}) cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

P_{osm} (n = 10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [mmol/kgH ₂ O]	286,28	286,60	284,49	281,66	279,71	277,64	272,63
SD	4,05	5,17	6,15	5,20	5,96	8,00	6,59

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 5-7	1 → 4
2 → 5-7	2 → 4
3 → 7	6 → 7
4 → 7	
5 → 7	

Tabela 22. Klirens osmotyczny (C_{osm}) w przeliczeniu na 1 m² powierzchni ciała i 1 kg masy ciała u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

C_{osm} (n = 10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [ml/min/m ²]	1,21	2,13	2,83	2,68	3,03	2,53	2,13
SD	0,58	0,80	0,94	1,23	1,24	0,57	0,58
\bar{x} [μl/min/kg]	37,64	65,90	85,67	80,76	90,38	75,75	63,50
SD	18,57	24,72	27,83	36,69	36,60	16,50	17,18

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 3-6	1 → 2, 7 2 → 3, 4

Tabela 23. Woda resorpcyjna ($T_{H_2O}^C$) w przeliczeniu na 1 m² powierzchni ciała i 1 kg masy ciała u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

$T_{H_2O}^C$	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
	n = 10	n = 10	n = 9	n = 9	n = 10	n = 10	n = 9
\bar{x} [ml/min/m ²]	0,70	1,33	1,79	1,69	1,39	1,17	1,08
SD	0,31	0,50	0,57	0,88	1,15	0,47	0,45
\bar{x} [μl/min/kg]	21,92	41,03	54,18	50,49	41,31	35,03	32,10
SD	9,99	15,18	16,95	25,98	33,93	13,80	13,46

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 2-4	1 → 6 2 → 3 3 → 6-7

Tabela 24. Wartość diurezy (V) w przeliczeniu na 1 m² powierzchni ciała i 1 kg masy ciała u cieląt w pierwszym tygodniu życia oraz istotność różnic pomiędzy średnimi wartościami

V (n = 10)	Dni życia						
	1	2	3	4	5	6	7
\bar{x} [ml/min/m ²]	0,51	0,80	1,41	1,17	1,63	1,36	1,42
SD	0,28	0,43	0,82	0,57	0,58	0,38	1,16
\bar{x} [μl/min/kg]	15,72	24,87	43,32	36,05	49,07	40,72	43,01
SD	8,84	13,76	26,13	17,36	18,22	11,47	36,45

$p \leq 0,01$	$p \leq 0,05$
1 → 3-6 2 → 5	2 → 3, 4, 6 4 → 5

Instytut Inżynierstwa
Zachodniopomorskiego Uniwersytetu
Technologicznego w Szczecinie
CZ .58952



001-058952-00-0