

## ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ПОЛІУРИЧНОЇ СТАДІЇ ГОСТРОЇ НИРКОВОЇ НЕДОСТАТНОСТІ ПРИ СУЛЕМОВІЙ ІНТОКСИКАЦІЇ

Кафедра фізіології (зав. - проф. С.С.Ткачук) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** У досліджах на 60 статевозрілих щурах-самцях обґрунтовано, що патогенетичною основою вторинної олігурії в ранню поліуричну стадію сулемової нефропатії може бути реперфузійне ушкодження проксимального відділу нефрону, особливо S<sub>3</sub>- сегменту.

**Вступ.** Олігуричний період сулемової нефропатії внаслідок пошкодження проксимального відділу нефрону характеризується гальмуванням реабсорбції іонів натрію в цьому відділі ниркових каналців, що супроводжується збільшенням постачання катіона до macula densa дистального відділу нефрону з активацією внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи. Під впливом ангіотензину II виникає спазм приносячої артеріоли нирок, що призводить до ішемії кіркової речовини органа з активацією пероксидного окиснення ліпідів та гальмуванням швидкості клубочкової фільтрації і зниженням діурезу [3]. Ранній період поліуричної стадії через 72 год після введення двохлористої ртуті характеризується відновленням клубочкової фільтрації і діурезу, при цьому повторно викликати розвиток олігурії неможливо, що зумовлено зниженням чутливості приносячої артеріоли до вазоконстрикторних стимулів [2]. Крім того, у деяких випадках рання поліурична стадія гострої ниркової недостатності може супроводжуватися розвитком вторинної олігурії, яка, як правило, супроводжується 100% летальністю [7]. Це закономірно ставить питання щодо необхідності проведення патофізіологічного аналізу цієї стадії гострої ниркової недостатності та ймовірних механізмів розвитку вторинної олігурії. Під таким кутом зору аналіз цієї проблеми проводився недостатньо.

**Мета дослідження.** Провести патофізіологічний аналіз ранньої поліуричної стадії сулемової нефропатії щодо встановлення механізму розвитку вторинної олігурії.

**Матеріал і методи.** Досліди проведені на 60 білих нелінійних щурах-самцях масою 160-180 г в умовах гіпонатрієвого раціону харчування з дотриманням правил проведення робіт із використанням експериментальних тварин (1977 р.) та положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях (від 18 березня 1986 року).

Сулему вводили підшкірно в дозі 5 мг/кг маси тіла. Функцію нирок вивчали через 24 і 72 год після індукції нефропатії за умов водного індукованого діурезу, для чого водопровідну воду в кількості 5% від маси тіла за допомогою металевого зонда вводили щурам у шлунок із подальшим збором сечі впродовж двох годин. Вели-

чине, із гальмуванням в останньому продукції урокінази, зниженням фібринолітичної активності сечі з розвитком уротромбозу просвіту каналців нефрону.

**Ключові слова:** нирки, сулема, фібриноліз, вторинна олігурія.

чину діурезу (V) оцінювали в мл/2 год · 100 г маси тіла. негайно після збору сечі проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під ефірним наркозом. Кров збирали в пробірки з гепарином. У плазмі крові і сечі визначали концентрації креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою. Концентрації іонів натрію та іонів калію досліджували методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. Розраховували індекс співвідношення вмісту іонів калію до іонів натрію в кірковій речовині нирок. Клубочкову фільтрацію оцінювали за кліренсом ендogenous креатиніну. Екскреторну фракцію іонів натрію (EFNa<sup>+</sup>) оцінювали за формулою:  $EFNa^+ = V \cdot UNa^+$ , де UNa<sup>+</sup> - концентрація іонів натрію в сечі. Нирки швидко вилучали і заморожували в рідкому азоті. У кірковій речовині нирок визначали вміст дієнових кон'югатів, малонного альдегіду, білка за методом Лоурі [5]. У кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок оцінювали сумарну, ферментативну та неферментативну фібринолітичну активність за лізисом азофібрину [4]. Проводили гістологічні дослідження із забарвленням депарафінованих зрізів за методом Слінченка. Радіоімунним методом визначали ангіотензин II в плазмі крові за допомогою набору (Buhlmann Lab. A.G., Швейцарія), тромбосан А<sub>2</sub> в кірковій ділянці нирок (оцінювали за стабільним кінцевим метаболітом тромбосаном В<sub>2</sub>), використовуючи набір фірми (Institute of Isotopes of Hungarian Academy of Sciences, Угорщина). Вимірювання радіоактивності проб проводили на установці "Гамма-12". Вміст сухої речовини в кірковій ділянці нирок визначали шляхом висушування її до постійної маси [6].

Статистичний аналіз отриманих даних проводили на комп'ютері за допомогою програми "Statgrafics".

**Результати дослідження та їх обговорення.** Як свідчать отримані дані, розвиток ранньої поліуричної стадії гострої ниркової недостатності через 72 год після введення сулеми характеризується активацією реакцій пероксидного окиснення ліпідів із зростанням вмісту дієнових кон'югатів і малонного альдегіду в кірковій речовині нирок (рис. 1). Ця стадія патологічного процесу супроводжується зростанням клубочкової фільтрації і діурезу порівняно з періодом олігурії, але при порівнянні цих показників із контролем від-

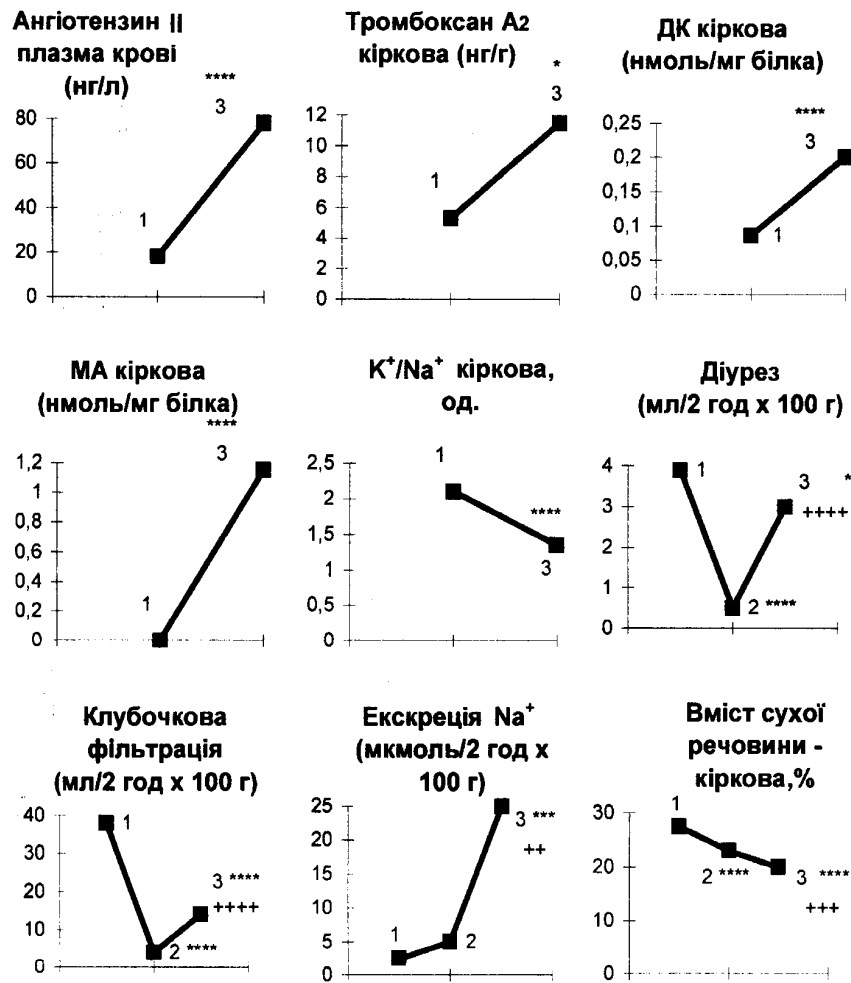


Рис. 1. Концентрація ангіотензину II у плазмі крові, вміст тромбоксану A<sub>2</sub> у кірковій ділянці нирок, пероксидне окиснення ліпідів та функція нирок у поліуричну стадію сулемової нефропатії. 1- контроль, 2 - олігурична стадія сулемової нефропатії, 3 - поліурична стадія. ДК - дієнові кон'югати, МА- малоновий альдегід, K<sup>+</sup>/Na<sup>+</sup> - співвідношення вмісту іонів калію до іонів натрію в кірковій речовині нирок. Вірогідність різниць відзначено: \* - p<0,05; \*\* - p<0,02; \*\*\*\* - p<0,001 порівняно з контролем; + - p<0,02; +++ - p<0,01; ++++ - p<0,001 порівняно з періодом олігурії

мічалось зниження клубочкової фільтрації і діурезу. Слід зауважити, що підвищення клубочкової фільтрації відмічалось на тлі зростання вазоконстрикторного потенціалу ангіотензину II плазми крові та тромбоксану A<sub>2</sub> кіркової речовини нирок. У кірковій речовині нирок встановлено розвиток реакцій пошкодження з іонним дисбалансом електролітів, на що вказувало зниження співвідношення вмісту іонів калію до іонів натрію в цій ділянці нирок. Характерний розвиток набряку кіркової речовини нирок, який вірогідно вищий не тільки порівняно з контролем, але і з періодом олігурії. На це вказувало дослідження вмісту сухої речовини в кірковій речовині нирок. На істотне порушення реабсорбції іонів натрію в ниркових канальцях вказувало значне зростання його екскреції із сечею.

Ранній період поліуричної стадії гострої ниркової недостатності на 3-ту добу сулемової нефропатії супроводжувався гальмуванням сумарної, ферментативної та неферментативної фібринолі-

тичної активності в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок (рис. 2), що супроводжувалося розвитком уротромбозу в просвіті проксимальних, дистальних канальців та збірних трубок при дослідженні гістологічних зрізів із забарвленням за методом Слінченка.

Розвиток раннього періоду поліуричної стадії гострої ниркової недостатності можна пояснити реперфузійним пошкодженням [8,9] приносної артеріоли в кірковій речовині нирок. Це підтверджується активацією реакцій пероксидного окиснення ліпідів у цій ділянці нирок із одночасним зростанням клубочкової фільтрації і діурезу на фоні підвищення вазоконстрикторного потенціалу ангіотензину II плазми крові, оскільки ангіотензин II у нормі викликає спазм приносної артеріоли, що повинно супроводжуватися зниженням кіркового кровотоку і відповідно клубочкової фільтрації. У наших дослідженнях, навпаки, зростання вазоконстрикторного потенціалу ангіотензину II супроводжувалося підвищенням клубоч-

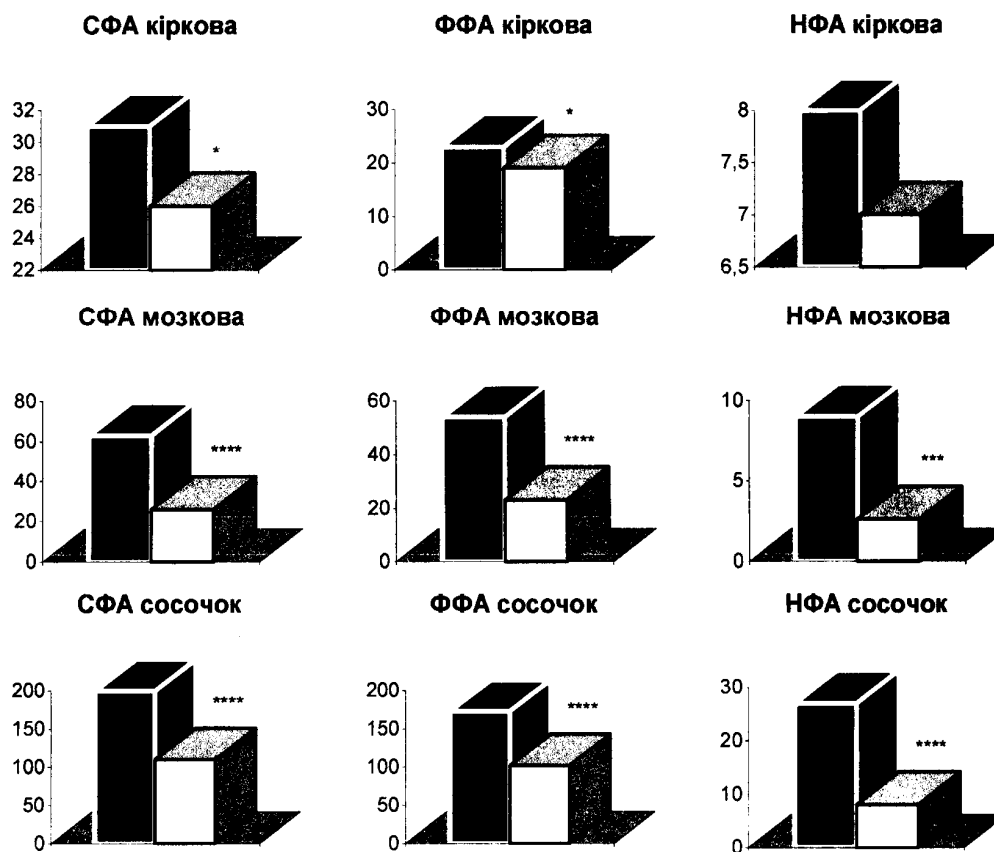


Рис. 2. Сумарна (СФА), ферментативна (ФФА) і неферментативна (НФА) фібринолітична активність у поліурічну стадію сулемової нефропатії в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок. Вірогідність різниць відзначено: \* -  $p < 0,05$ ; \*\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* -  $p < 0,001$  порівняно з контролем

кової фільтрації. Пояснити таке протиріччя можна зниженням чутливості приносячої артеріоли до вазоконстрикторних впливів ангіотензину II. Це може бути зумовлено пошкодженням рецепторів до ангіотензину II, розладами енергетичного обміну в стінці артеріоли [1] чи періартеріальним розповсюдженням ангіотензину II із реалізацією його вазоконстрикторного впливу на виносну артеріолу [2]. На рівні кіркової речовини нирок мають місце прояви й інші реакції реперфузійного пошкодження, на це вказує зниження співвідношення вмісту іонів калію до іонів натрію, що зумовлено надмірним надходженням іонів натрію та виходом іонів калію із нефроцитів при пошкодженні клітинної мембрани. Зниження вмісту сухої речовини пояснюємо розвитком набряку кіркової речовини нирок за рахунок підвищення проникливості судинної стінки для білка з виходом його в інтерстицій, що викликало набряк. Істотний натрійурез зумовлений реперфузійним пошкодженням проксимальних і дистальних каналців. Найбільш імовірною патогенетичною основою розвитку вторинної олігурії за цих умов може бути реперфузійне ушкодження проксимального відділу нефрону, особливо  $S_3$ - сегментів із ділянкою глибоких дистрофічних змін внутрішньої кіркової речовини нирок [2], що буде супроводжуватися гальмуванням продукції урокі-

нази цим відділом нефрону. Це, у свою чергу, призведе до зниження фібринолітичної активності сечі, особливо на рівні сосочка нирок із розвитком уротромбозу і формуванням вторинної олігурії в ранню поліурічну стадію сулемової нефропатії. Крім того, у розвитку вторинної олігурії істотну роль може відіграти також надходження до просвіту нефрону детриту в результаті реперфузійного ушкодження  $S_3$ - сегментів проксимального відділу нефрону.

#### Висновок

Патогенетичною основою вторинної олігурії в ранню поліурічну стадію сулемової нефропатії може бути реперфузійне ушкодження проксимального відділу нефрону, особливо  $S_3$ - сегмента, із гальмуванням в останньому продукції урокінази, зниженням фібринолітичної активності сечі з розвитком уротромбозу просвіту каналців нефрону.

**Перспектива наукового пошуку.** Встановлення патогенезу гепато-ренального синдрому в поліурічну стадію сулемової нефропатії.

#### Література

1. Быць Ю.В., Пишак В.П., Атаман А.В. Сравнительно-патологические аспекты энергообеспечения сосудистой стенки.- Киев-Черновцы, 1999.- 331 с.

2. Гоженко А.І., Роговий Ю.Є., Федорук О.С., Кузьменко І.А. Патогенез поліуричної стадії гострої ниркової недостатності// Ж. Акад. мед. наук України.- 2000.- Т.6, № 4.- С. 775- 782.
3. Гоженко А.І., Роговий Ю.Є., Федорук О.С. та ін. "Приховане" ушкодження проксимального відділу нефрону //Одес. мед. ж.- 2001.- № 5.- С. 16- 19.
4. Декларційний пат. 30727 Україна. МПК G 01 N 33/48 Спосіб визначення тканинної фібринолітичної активності: Декларційний пат. 30727 Україна. МПК G 01 N 33/48/ Б.М.Боднар, О.Л.Кухарчук, В.М.Магальяс, Я.І.Пенішкевич, О.В.Пішак, Ю.С.Роговий, В.І.Сливка, В.П.Шаповалов (Україна).- № 98042121. Заявл. 28. 04. 1998. Опубл. 15. 12. 2000. Бюл. №7-11.- 2 с.
5. Магальяс В.М., Міхеєв А.О., Роговий Ю.Є. та ін. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії.- Чернівці: БДМА, 2001.- 42 с.
6. Роговий Ю.Є., Бойко О.В., Філіпова Л.О. та ін. Метод дослідження фізико-хімічних проявів ниркового канальцево-інтерстиційного синдрому// Патологія.- 2004.-Т.1, № 1.- С. 72-73.
7. Федорук О.С. Період вторинної олігурії в перебігу гострої ниркової недостатності//Укр. мед. вісті.-2001.-Т.4, № 1.- С. 112.
8. Xiao Y., Desrosiers R. R., Beliveau R. Effect of ischemia-reperfusion on the renal brush-border membrane sodium-dependent phosphate cotransporter NaPi-2// Can. J. Physiol. and Pharmacol.- 2001.- V. 79, N3.- P. 206- 212.
9. Meldrum K.K., Meldrum D.R., Meng X. et al. TNF- $\alpha$ -dependent bilateral renal injury is induced by unilateral renal ischemia-reperfusion// Amer. J. Physiol.- 2002.- V. 282, N 2.- P. 540-546.

#### PATHOPHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF THE POLYURIC STAGE OF ACUTE RENAL INSUFFICIENCY IN CASE OF SUBLIMATE INTOXICATION

*Yu. Ye. Rohovyi, O. V. Zlotar, L. O. Filipova*

**Abstract.** In experiments on 60 sexually mature male rats it has been substantiated that the pathogenetic basis of secondary oliguria at an early stage of the polyuric stage of sublimate nephropathy may be a reperfusion injury of the proximal portion of the nephron, especially S<sub>3</sub> – segments, with an inhibition of the urokinase production in the latter, a decrease of the urinary fibrinolytic activity in case of the development of urothrombosis of the tubular lumen of the nephron.

**Key words:** kidneys, corrosive sublimate, secondary oliguria.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2006. – Vol.10, №2.- P.108-111

Надійшла до редакції 20.12.2005 року