

УДК 616.61-002.2-085.22

© Дікал М.В., 2007

ЗАХИСНИЙ ВПЛИВ УРОКІНАЗИ НА РОЗВИТОК ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІЙНОГО СИНДРОМУ ЗА ХРОНІЧНОГО НЕФРИТУ МАЗУГІ

Дікал М.В.

*Кафедра медичної хімії (зав. - проф. І.Ф. Мецишен)
Буковинський державний медичний університет***Ключові слова:** урокіназа, тубуло-інтерстиційний синдром, хронічний нефрит Мазугі, функція цирок

Відомо, що пошкодження ниркових каналців та інтерстиції на сьогоднішній день є провідним чинником, який визначає механізми швидкого прогресування та розвиток хронічних захворювань нирок. Ця патологія характеризується дистрофічними, атрофічними змінами каналців нефрону та пошкодженнями інтерстиції у вигляді клітинних інфільтратів, набряку і склерозу. Одним з механізмів склерозування тканини нирок є знижена продукція урокінази, що супроводжується гальмуванням системи необмеженого протеолізу і супроводжується дисбалансом між анаболізмом та катаболізмом у сполучній тканині, що призводить до підсилення синтезу колагену. Все вищезазначене обґрунтовує можливість застосування урокінази, яка є активатором тканинних систем необмеженого фібринолізу та протеолізу для корекції цих змін. Водночас захисний вплив урокінази на розвиток тубуло-інтерстиційного синдрому за хронічного нефриту Мазугі досліджено недостатньо.

Мета: з'ясувати вплив урокінази на функціонально-морфологічний стан нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому при хронічному нефриті Мазугі.

Матеріали і методи. В експериментах на 46 самців білих нелінійних щурів масою 0,16-0,18 кг досліджували тубуло-інтерстиційний синдром у нирках, який моделювали шляхом двократного (з інтервалом 24 год) внутрішньоочеревинного введення кролячої нефротоксичної сироватки в дозі 0,6 мл/100 г маси тіла з титром протиниркових антитіл не нижче 1:1024 (по даних застосування урокінази за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому при хронічному нефриті Мазугі характеризувалося відсутністю змін з боку величини сечовиділення, відмічалось зниження концентрації білка в сечі, його екскреції, зростали проксимальна і дистальна реабсорбції іонів натрію, екскреція іонів водню, кислот що титруються, аміаку, знижувалися концентрації та екскреції іонів натрію, калію та рН сечі (табл. 1).

Вплив урокінази на протеолітичну активність в плазмі крові характеризувався зростанням лізису азоказеїну, азоальбуміну, азоколу та сумарної ферментативної і неферментативної фібринолітичної активності (табл. 2).

Обговорення отриманих результатів. Захисний вплив урокінази за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому обумовлений стимулюючим впливом на необмежений протеоліз і фібриноліз. Свідченням цього є зростання на фоні введення урокінази лізису азоказеїну, азоколу, азоальбуміну та всіх видів досліджуваної фібринолітичної активності плазми крові. Зменшення кон-

центрації білка в сечі та його екскреції, обумовлене зменшенням ступеня інтерстиційного фіброзу внаслідок покращання протеолізу і відновлення процесу проксимального відділу нефрону - реабсорбції білка реакції зв'язування комплементу). Дослідження проводили на 45 добу після введення сироватки, що відповідало термінам розвитку хронічного нефриту Мазугі зі сформованим тубуло-інтерстиційним синдромом.

Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під ефірним наркозом, дотримувалися Ванкуверської декларації щодо гуманного ставлення до тварин.

Урокіназу НВФ "Simko, ltd" з питомою активністю 3000 од. Plough/mg білка вводили в черевну порожнину в дозі 5 од. Plough/100 г 1 раз у 3 дні в 0,2 мл дистильованої води впродовж 30 дб розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому в період переходу гострого нефриту в хронічний нефрит Мазугі з 15 до 45 доби перебігу захворювання. Функціональний стан нирок вивчався за умов водного індукованого діурезу, для чого водопроводну воду при температурі 37°C в кількості 5% від маси тіла за допомогою металевого зонда вводили щуром в шлунок з наступним збиранням сечі впродовж 2 год. Оцінювали такі показники функції нирок: величину діурезу, концентрації іонів натрію, калію та білку в сечі, екскрецію білку, іонів натрію, калію, кислот, що титруються, аміаку, іонів водню, абсолютну, проксимальну, дистальну реабсорбцію іонів натрію.

Стан необмеженого протеолізу в плазмі крові оцінювали за лізисом азоальбуміну, азоказеїну та азоколу (Simko Ltd. Львів). Фібринолітичну активність плазми крові вивчали за лізисом азофібрину з оцінкою сумарної (СФА), неферментативної (НФА) (інкубація гомогенату в присутності інгібітора ферментативного фібринолізу є - амінокапронової кислоти) та ферментативної фібринолітичної активності, яку визначали за формулою: ФФА = СФА - НФА.

Проводили гістологічні дослідження із забарвленням депарафінованих зрізів за Слінченком. Статистичну обробку даних проводили за допомогою програми "Statgrafics" та "Exel 7.0".

Отримані результати. За результатами дослідження розвиток тубуло-інтерстиційного синдрому відбувається на 45-ту добу хронічного нефриту Мазугі, про що свідчить дифузне розростання сполучної тканини в інтерстиції, інфільтрація стромі клітинними елементами, дистрофічні зміни ниркових каналців. Урокіназа за цих умов виявляє антинефросклеротичний вплив (рис. 1).

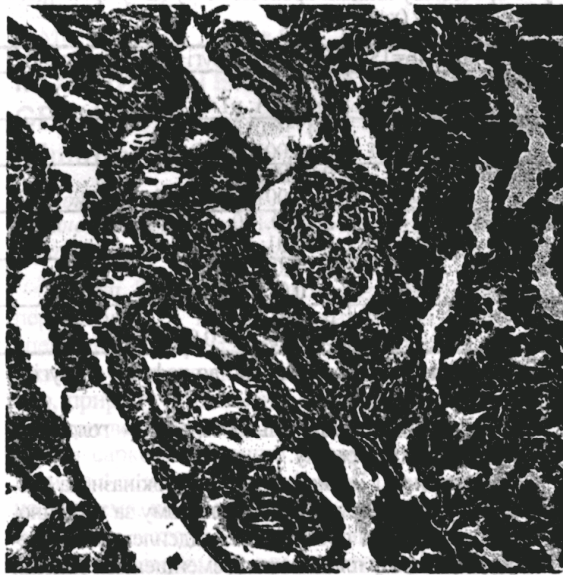


Рис. 1-а. Тубуло-інтерстиційний фіброз кіркової речовини нирок на 45-ту добу хронічного нефриту Мазугі. Забарвлення за Слінченком. Зб.: x 56.

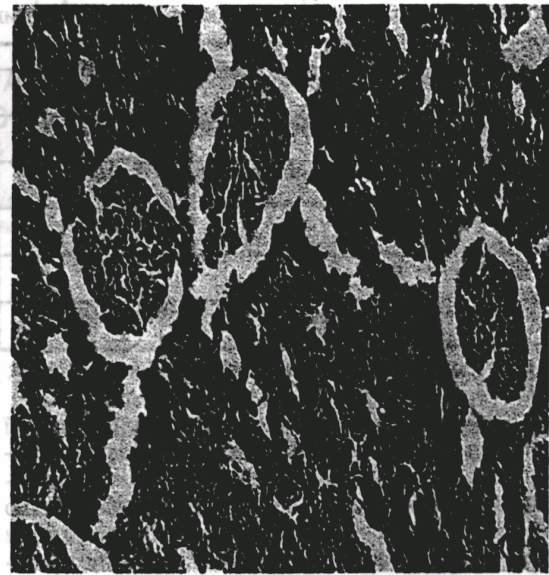


Рис. 1-б. Антинефросклеротичний вплив урокінази на рівні кіркової речовини нирок на 45-ту добу хронічного нефриту Мазугі. Забарвлення за Слінченком. Зб.: x 56.

Таблиця 1 Вплив урокінази на функцію нирок на 45-ту добу хронічного нефриту Мазугі в період формування тубуло-інтерстиційного синдрому (x±Sx)

Показники	Контроль (n=8)	Нефрит Мазугі (n=15)	Нефрит Мазугі+урокіназа (n=9)
Діурез, мл/2 год · 100 г	3,61±0,203	3,68±0,315	3,40±0,433
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	0,67±0,045	1,34±0,294 p<0,05	1,11±0,361
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год · 100 г	2,43±0,201	4,70±0,877 p<0,05	3,17±0,754
Концентрація іонів калію в сечі, ммоль/л	6,33±0,629	11,03±1,515 p<0,05	7,56±0,859
Екскреція іонів калію, мкмоль/2 год · 100 г	15,55±2,326	58,00±17,694 p<0,05	27,08±5,772
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/2 год · 100 г	458,3±27,663	482,03±41,012	586,40±73,11
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл Ссг	0,56±0,059	0,89±0,058 p<0,01	2,11±0,147 p<0,001; p1<0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл Ссг	12,18±0,184	12,32±0,277	15,18±0,231 p<0,001; p1<0,001
Концентрація білка в сечі, мг/мл	0,03±0,005	0,04±0,006	0,01±0,003 p<0,01; p1<0,01
Екскреція білка, мг/2 год · 100 г	0,13±0,021	0,16±0,023	0,04±0,008 p<0,01; p1<0,01
pH сечі, од.	6,91±0,072	7,21±0,108 p<0,05	6,40±0,121 p<0,01; p1<0,001
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/2 год · 100 г	10,07±1,007	15,84±2,575 p<0,05	29,84±9,431 p<0,05
Екскреція аміаку, мкмоль/2 год · 100 г	21,85±1,740	32,35±3,338 p<0,05	74,23±10,022 p<0,001; p1<0,01
Екскреція Н ⁺ , нмоль/100 мкл Ссг	0,44±0,050	0,70±0,040 p<0,01	1,18±0,069 p<0,001; p1<0,001
Екскреція кислот, що титруються, мкмоль/100 мкл Ссг	1,45±0,153	3,51±0,451 p<0,01	12,04±3,571 p<0,05; p1<0,05
Екскреція аміаку, мкмоль/100 мкл Ссг	3,26±0,413	7,34±0,879 p<0,01	31,79±3,220 p<0,001; p1<0,001

p - достовірність різниць порівняно до контролю; p1 - достовірність різниць порівняно до нефриту Мазугі; n - число спостережень.

Таблиця 2 Вплив урокінази на показники фібринолізу та протеолізу плазми крові на 45-ту добу хронічного нефриту Мазугі в період формування тубуло-інтерстиційного синдрому ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, Е440/год · г	Контроль (n=8)	Нефрит Мазугі (n=15)	Нефрит Мазугі+урокіназа (n=9)
Сумарна фібринолітична активність	0,71±0,019	0,69±0,029	1,00±0,037 p<0,001; p1<0,001
Неферментативна фібринолітична активність	0,33±0,007	0,32±0,010	0,47±0,018 p<0,001; p1<0,001
Ферментативна фібринолітична активність	0,38±0,013	0,37±0,019	0,52±0,025 p<0,001; p1<0,001
Лізис азоальбуміну	1,64±0,047	1,68±0,035	2,12±0,110 p<0,01; p1<0,01
Лізис азоказеїну	1,75±0,036	1,69±0,033	2,14±0,105 p<0,01; p1<0,01
Лізис азоколагену	0,25±0,028	0,22±0,015	0,40±0,050 p<0,05; p1<0,01

p - достовірність різниць порівняно до контролю; p1 - достовірність різниць порівняно до нефриту Мазугі; n - число спостережень.

Зростання проксимальної, дистальної реабсорбції іонів натрію, на фоні застосування урокінази, пояснюється покращанням функції цих каналців внаслідок зменшення ступеня інтерстиційного фіброзу, що обумовлено відновленням необмеженого протеолізу на фоні застосування урокінази. Поліпшення процесів кислотовиділення у ниркових каналцях також зумовлено зменшенням ступеня інтерстиційного фіброзу. Зменшення концентрації та екскреції іонів калію в сечі на фоні застосування урокінази зумовлено поліпшенням функції проксимального відділу нефрону, що викликає зменшення постачання іонів натрію до macula densa. Це зумовлює зниження реактивності тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, гальмування ренін-ангіотензинової системи і, відповідно призводить до зменшення калійурезу через

зниження концентрації альдостерону – головного калійуретичного гормону.

Висновок. 1. Захисний вплив урокінази на розвиток тубуло-інтерстиційного синдрому за хронічного нефриту Мазугі проявляється підсиленням протеолізу, фібринолізу плазми крові, зменшенням ступеня інтерстиційного фіброзу, зростанням проксимальної та дистальної реабсорбції іонів натрію, зниженням величини протеїнурії, поліпшенням кислотовильних процесів у каналцях нефрону.

Обґрунтованою є перспектива подальших досліджень щодо з'ясування нових механізмів захисного впливу урокінази на формування тубуло-інтерстиційного синдрому при хронічному нефриті Мазугі та інших хронічних запальних захворюваннях нирок.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Бачурин Г.В. Характер морфологических изменений в почках на различных стадиях воспалительного процесса // Укр. мед. альманах. - 2004. - Т. 7, № 6. - С. 31-33.
2. Братчик А.М. Клинические проблемы фибринолиза. - К.: Здоров'я, 1993. - 344 с.
3. Гоженко А.І., Роговий Ю.Є., Федорук О.С. та ін "Приховане" uszkodження проксимального відділу нефрону // Одеський медичний журн. - 2001. - № 5. - С. 16-19.
4. Дікал М.В., Роговий Ю.Є. Роль препарату GA-40 в корекції тубуло-інтерстиційного синдрому при хронічному нефриті Мазугі // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. - 2006. - Т. 5, № 3. - С. 14-16.
5. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиційний синдром. - Чернівці: Медакадемія, 2002. - 221 с.
6. Роговий Ю.Є. Особливості патогенезу тубуло-інтерстиційного компонента в мозковій речовині нирок при сулемовій нефропатії // Одеський медичний журн. - 1998. - № 5. - С. 22-24.
7. Роговий Ю.Є. Роль необмеженого протеолізу в патогенезі поліурічної стадії сулемової нефропатії // Одеський медичний журн. - 1999. - № 3. - С. 22-25.
8. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. - СПб.: Лань, 1997. - 304 с.
9. Burgess E. Renal effects of angiotensin II receptor antagonists // Blood Press. - 2001. - Vol. 10, N 1. - P. 17-20.
10. Eckardt K.U., Rosenberger C., Jurgensen J.S. et al. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease // Blood Purif. - 2003. - N 21. - P. 253-257.
11. Siragy Helmy, Xue Chun, Abadir Peter et al. Angiotensin subtype-2 receptors inhibit renin biosynthesis and angiotensin II formation // Hypertension. - 2005. - Vol. 45, N 1. - P. 133-137.

Дікал М.В. Защитное влияние урокиназы на развитие тубуло-интерстициального синдрома при хроническом нефрите Мазуги // Український медичний альманах. - 2007. - Том 10, № 1. - С. 56-58.

В опытах на 46 белых нелинейных крысах-самцах показано защитное влияние урокиназы на развитие тубуло-интерстициального синдрома при хроническом нефрите Мазуги, что проявлялось в торможении степени интерстициального фиброза, улучшении проксимальной, дистальной реабсорбции ионов натрия, кислотовыделительного процесса каналцев почек, тканевого фибринолиза и протеолиза, снижением величины протеинурии.

Ключевые слова: урокиназа, тубуло-интерстициальный синдром, хронический нефрит Мазуги, функция почек.

Dical M.V. A protective influence of urokinase on the development of tubulo-interstitial syndrome in chronic Masugi nephritis // Український медичний альманах. - 2007. - Том 10, № 1. - С. 56-58.

The author has established a protective influence of urokinase on the development of tubulo-interstitial syndrome in experiments on 46 albino non-linear male rats in case of chronic Masugi nephritis. It becomes apparent in inhibiting the degree of interstitial fibrosis, improved proximal, distal sodium ion reabsorption, the renal tubular acid-releasing process, tissue fibrinolysis and proteolysis, a diminished value of proteinuria.

Key words: urokinase; tubulo-interstitial syndrome, chronic Masugi nephritis, renal function.

Надійшла 23.12.06 р.