

УДК 616.61-008.6-092-07

В. П. Пішак, чл.-кор. АПН України, д-р мед. наук, проф.,
Ю. Є. Роговий, д-р мед. наук, проф.,
О. Г. Ушенко, д-р фіз.-мат. наук, проф.,
В. Г. Савка

ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ GA-40 НА ІНТЕНСИВНІСТЬ, ЕЛІПТИЧНІСТЬ І ПОКАЗНИК ДВОПРОМЕНЕЗАЛОМЛЕННЯ КРИСТАЛІЧНОЇ РЕЧОВИНИ ПРИ КОРЕЛЯЦІЙНО-ОПТИЧНОМУ ДОСЛІДЖЕННІ НИРОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІЙНОГО СИНДРОМУ

*Буковинський державний медичний університет, Чернівці,
Чернівецький національний університет*

Патогенез формування тубуло-інтерстиційного синдрому нирок зумовлений прямим колагеностимулювальним впливом ангіотензину II з розвитком дифузного фіброзу кіркової, мозкової речовин та сосочка нирок [6–8]. Останнім часом зростає інтерес до використання препарату GA-40 (комплекс поліпептидів, виділених з екологічно чистого рослинного матеріалу) для корекції патологічних змін за рахунок його здатності викликати збалансування між регуляторними процесами (симпатикус — катаболізм — кислотність і парасимпатикус — анаболізм — лужність), що, ймовірно, запобігає розвитку нефросклеротичних змін [5]. За допомогою кореляційно-оптичного дослідження тубуло-інтерстиційного синдрому можна виявити ступінь розростання колагену як кристалічної речовини, яка має цілий ряд фізичних характеристик: інтенсивність, еліптичність, показник двоприменезаломлення, — кожен з яких можна оцінити за допомогою таких показників, як М —

середня, Д — дисперсія, А — асиметрія, Е — ексцес [1; 11; 12]. Водночас детальний аналіз антинейрофросклеротичного впливу препарату GA-40 на стан кристалічної речовини нирок як маркера колагену за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому з використанням вищеперерахованих кількісних фізичних параметрів у кірковій, мозковій речовинах та сосочку нирок практично не проводився.

Мета — провести патофізіологічний аналіз впливу препарату GA-40 на стан кристалічної речовини нирок як маркера колагену при кореляційно-оптичному дослідженні за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому з використанням її характеристик: інтенсивність, еліптичність, показник двоприменезаломлення з оцінкою останніх за допомогою показників: середня, дисперсія, асиметрія, ексцес.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на 36 білих нелінійних щурах-самцях

масою 0,16–0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Тубуло-інтерстиційний синдром моделювали шляхом одноразового введення сулеми підшкірно дозою 5 мг/кг маси тіла з проведенням дослідження на 30-ту добу поліурічної стадії нефропатії [3; 4]. Препарат GA-40 вводили щоденно внутрішньом'язово дозою 2 мкг/кг маси тіла впродовж усього періоду розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому [5]. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під ефірним наркозом.

Для морфологічного підтвердження розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому проводили гістологічні дослідження із забарвленням депарафінованих зрізів за Слінченком та сріблення за Джонсом — Моурі.

Проводили поляризаційне мікроскопічне лазерне дослідження гістологічних зрізів кіркової, мозкової речовин та сосочка нирок у нормі та за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому з кількісним аналізом кристалічної речовини нирок як маркера колагену з ви-

користанням її характеристик. Методика вимірювання стану поляризації лазерного випромінювання полягала в такому:

— розміщення перед фотоприймачем поляризатора-аналізатора;

— обертання осі пропускання поляризатора в межах $\theta = 0^\circ \div 180^\circ$;

— вимірювання максимального ($I(\theta) = I_{\max}$) та мінімального ($I(\theta) = I_{\min}$) значень інтенсивності пропущеного сигналу;

— розрахунок згідно з законом Малюса значень азимута (α) й еліптичності (β) поляризації за такими співвідношеннями:

$$\alpha = \frac{\pi}{2} - \theta_{|I=I_{\min}};$$

$$\beta = \arctg\left(\frac{I_{\min}}{I_{\max}}\right).$$

$I = E^2$ — інтенсивність, це енергія хвилі, яку можна виміряти безпосередньо в експерименті.

n — показник заломлення, несе інформацію про те, у скільки разів швидкість світла в оптичному середовищі менша за швидкість світла у вакуумі.

Δn — показник двоприменезаломлення речовини ($\Delta n = n_o - n_e$), це різниця між показником заломлення звичайної та незвичайної хвилі.

Параметри еліпса поляризації (азимут, еліптичність) стають носіями інформації про Δn і специфіку геометрії анізотропного середовища.

Нижче наведені статистичні моменти: першого порядку — M (середня), другого порядку — D (дисперсія), третього — A (асиметрія) та четвертого порядку — E (ексцес):

$$M = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |z_i|,$$

$$D = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N z_i^2},$$

$$A = \frac{1}{\sigma_s^3} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N z_i^3,$$

$$E = \frac{1}{\sigma_s^2} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N z_i^4,$$

де $N = m \cdot n$ — загальна кількість пікселів CCD-камери [2; 9; 10].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм "Statgrafics" та "Excel 7.0".

Результати дослідження та їх обговорення

Розвиток тубуло-інтерстиційного синдрому нирок встановлено на 30-ту добу поліурічної стадії сулемової нефропатії, який характеризувався явищами дистрофії ниркових каналців і змінами інтерстицію в вигляді клітинних інфільтратів, набряку, склерозу.

Кореляційно-оптичне дослідження виявило наявність кристалічної та аморфної речовин в усіх ділянках нирок.

За умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії спостерігалось зростання вмісту кристалічної речовини як маркера колагену в кірковій, мозковій ділянці та сосочку нирок [8; 9].

Аналіз інтенсивності кристалічної речовини показав зростання її показників: середньої, дисперсії, асиметрії, ексцесу — в кірковій, мозковій речовині і сосочку нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії (табл. 1). Слід зауважити, що асиметрія та ексцес за цих умов зазнавали більш істотних змін, ніж дисперсія і середня, особливо на рівні сосочка нирок. Застосування препарату GA-40 при-

Таблиця 1

Вплив препарату GA-40 на інтенсивність кристалічної речовини нирок при розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії за даними кореляційно-оптичного дослідження, $x \pm Sx$

Показники, ум. од.	Контроль, n=12	Тубуло-інтерстиційний синдром, n=12	Тубуло-інтерстиційний синдром + GA-40, n=12
M — кіркова	0,110±0,004	0,190±0,004 P<0,001	0,130±0,004 P<0,01; P ₁ <0,001
D — кіркова	0,0950±0,0045	0,1130±0,0046 P<0,01	0,0950±0,0043 P ₁ <0,02
A — кіркова	7,430±0,161	21,530±0,419 P<0,001	9,800±0,348 P<0,001; P ₁ <0,001
E — кіркова	11,610±0,297	53,130±0,622 P<0,001	13,840±0,385 P<0,001; P ₁ <0,001
M — мозкова	0,080±0,004	0,150±0,003 P<0,001	0,110±0,003 P<0,001; P ₁ <0,001
D — мозкова	0,070±0,003	0,100±0,003 P<0,001	0,090±0,004 P<0,001
A — мозкова	6,390±0,192	19,050±0,407 P<0,001	7,710±0,222 P<0,001; P ₁ <0,001
E — мозкова	10,250±0,252	36,410±0,466 P<0,001	12,770±0,285 P<0,001; P ₁ <0,001
M — сосочок	0,130±0,005	0,220±0,006 P<0,001	0,160±0,004 P<0,01; P ₁ <0,001
D — сосочок	0,110±0,004	0,140±0,005 P<0,001	0,120±0,005 P ₁ <0,02
A — сосочок	11,550±0,220	61,50±1,01 P<0,001	14,480±0,243 P ₁ <0,001
E — сосочок	27,940±0,532	83,00±1,76 P<0,001	36,310±0,633 P<0,001; P ₁ <0,001

Примітка. У табл. 1-3: P — вірогідність відмінностей порівняно з контрольною групою; P₁ — вірогідність відмінностей порівняно з групою з тубуло-інтерстиційним синдромом; n — кількість спостережень.

водило до нормалізації показників інтенсивності кристалічної речовини: середньої, дисперсії, асиметрії, ексцесу — в кірковій, мозковій речовинах і сосочку нирок, що запобігало розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії.

Аналіз еліптичності кристалічної речовини показав зростання її показників: середньої, дисперсії, асиметрії, ексцесу в кірковій, мозковій речовинах і сосочку нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії (табл. 2). При цьому асиметрія та ексцес зазнавали більш істотних змін, ніж дисперсія та середня. Застосування препарату GA-40 приводило до нормалізації показників еліптичності кристалічної речовини: середньої, дисперсії, асиметрії, ексцесу — в

кірковій, мозковій речовинах і сосочку нирок, що запобігало розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії.

Аналіз показника двопромінезаломення кристалічної речовини показав зростання його параметрів: середньої, дисперсії, асиметрії, ексцесу — в кірковій, мозковій речовинах та сосочку нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії (табл. 3). Слід зауважити, що асиметрія та ексцес за цих умов зазнавали більш істотних змін, ніж дисперсія та середня. Застосування препарату GA-40 приводило до нормалізації показника двопромінезаломення кристалічної речовини: середньої, дисперсії, асиметрії, ексцесу — в кірковій, мозковій речовинах та сосочку нирок, що запобігало

розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії.

Дифузний інтерстиційний фіброз у кірковій, мозковій речовинах і сосочку нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому зумовлений прямим колагеностимулювальним впливом вазоконстрикторного олігопептиду ангіотензину II внаслідок активації ренін-ангіотензинової системи за цього патологічного процесу як результату ушкодження проксимального відділу нефрону [3].

Кореляційно-оптичне дослідження нирок дає можливість кількісно оцінити розвиток тубуло-інтерстиційного синдрому за зростанням вмісту кристалічної речовини як маркера колагену. Водночас кристалічна речовина є неоднорідною і має такі характеристики, як інтенсивність, еліптичність, показник двопромінезаломення, що поглиблено оцінюються за допомогою параметрів М, Д, А, Е. Всі зазначені показники зростають за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому в кірковій, мозковій речовинах і сосочку нирок і зазнають нормалізації на фоні застосування препарату GA-40. Цей факт можна розцінювати так: при формуванні тубуло-інтерстиційного синдрому спостерігається не тільки кількісне наростання ступеня колагеногенезу, але при цьому істотних змін зазнає і сама структура сполучної тканини, зростає ступінь її неоднорідності. Виявлений факт більшої чутливості А і Е, ніж М і Д у кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок для інтенсивності, еліптичності, показника двопромінезаломення дає можливість рекомендувати ці параметри для більш точної та ранньої діагностики тубуло-інтерстиційного синдрому і для більш точної оцінки ефективності антинефросклеротичного впливу препарату GA-40.

Таблиця 2
Вплив препарату GA-40 на еліптичність кристалічної речовини нирок при розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії за даними кореляційно-оптичного дослідження, $\bar{x} \pm Sx$

Показники, ум. од.	Контроль, n=12	Тубуло-інтерстиційний синдром, n=12	Тубуло-інтерстиційний синдром + GA-40, n=12
М — кіркова	0,060±0,005	0,160±0,006 P<0,001	0,080±0,004 P<0,01; P ₁ <0,001
Д — кіркова	0,120±0,003	0,210±0,004 P<0,001	0,140±0,004 P<0,01; P ₁ <0,001
А — кіркова	23,350±0,215	79,010±0,521 P<0,001	26,560±0,347 P<0,001; P ₁ <0,001
Е — кіркова	78,150±0,690	173,40±1,62 P<0,001	87,050±1,035 P<0,001; P ₁ <0,001
М — мозкова	0,020±0,002	0,070±0,003 P<0,001	0,040±0,003 P<0,001; P ₁ <0,001
Д — мозкова	0,090±0,003	0,200±0,005 P<0,001	0,120±0,003 P<0,001; P<0,001
А — мозкова	3,610±0,097	21,250±0,299 P<0,001	4,150±0,063 P<0,001; P ₁ <0,001
Е — мозкова	11,780±0,183	41,940±0,361 P<0,001	14,930±0,194 P<0,001; P ₁ <0,001
М — сосочок	0,110±0,004	0,410±0,007 P<0,001	0,180±0,005 P<0,001; P ₁ <0,001
Д — сосочок	0,220±0,005	0,530±0,009 P<0,001	0,310±0,004 P<0,001; P ₁ <0,001
А — сосочок	92,260±0,427	448,090±4,965 P<0,001	115,290±0,831 P<0,001; P ₁ <0,001
Е — сосочок	318,070±2,559	919,710±2,243 P<0,001	348,230±2,459 P<0,001; P ₁ <0,001

Під впливом препарату GA-40, через його взаємодію з мембранними утвореннями (лектинові рецептори, Т-клітинний рецептор, фосфоліпід, глікопротеїди) нормалізується баланс між системами симпатикус — катаболізм — кислотність і парасимпатикус — анаболізм — лужність за участі транскрипційного фактора NF-κB, знижується рівень сполучної тканини та нормалізується її структура в кірковій, мозковій речовинах, сосочку нирок за розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому.

Висновки

1. Застосування препарату GA-40 приводить до нормалізації характеристик інтенсивності, еліптичності, показника двопронезаломлення кристалічної речовини: середньої,

дисперсії, асиметрії, ексцесу — в кірковій, мозковій речовинах і сосочку нирок, що запобігає розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії.

2. Більш чутливими критеріями для оцінки антинефро-склеротичного впливу препарату GA-40 при тубуло-інтерстиційному синдромі за ступенем впливу на вміст кристалічної речовини як маркера колагену є А і Е, ніж М і Д.

Становлять інтерес подальші наукові дослідження щодо використання кореляційно-оптичного дослідження для оцінки ефективності корекції патологічних змін за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому при інших захворюваннях нирок шляхом застосування препарату з антинефро-склеротичним механізмом дії GA-40.

Таблиця 3

Вплив препарату GA-40 на показник двопронезаломлення кристалічної речовини нирок при розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії за даними кореляційно-оптичного дослідження, $\bar{x} \pm Sx$

Показники, ум. од.	Контроль, n=12	Тубуло-інтерстиційний синдром, n=12	Тубуло-інтерстиційний синдром + GA-40, n=12
М — кіркова	0,060±0,004	0,120±0,004 P<0,001	0,080±0,003 P<0,01; P ₁ <0,001
D — кіркова	0,090±0,004	0,120±0,004 P<0,001	0,090±0,004 P ₁ <0,01
A — кіркова	2,820±0,065	4,360±0,078 P<0,001	2,910±0,067 P ₁ <0,001
E — кіркова	18,310±0,267	33,670±0,492 P<0,001	19,810±0,360 P ₁ <0,001
М — мозкова	0,050±0,004	0,140±0,005 P<0,001	0,080±0,004 P<0,01; P ₁ <0,01
D — мозкова	0,090±0,005	0,110±0,005 P<0,02	0,090±0,004 P<0,05
A — мозкова	4,010±0,092	5,650±0,145 P<0,001	4,110±0,075 P ₁ <0,001
E — мозкова	19,560±0,444	40,350±0,516 P<0,001	21,830±0,477 P<0,01; P ₁ <0,001
М — сосочок	0,070±0,004	0,150±0,004 P<0,001	0,110±0,004 P<0,001; P ₁ <0,001
D — сосочок	0,120±0,004	0,160±0,004 P<0,001	0,120±0,004 P ₁ <0,001
A — сосочок	4,370±0,133	8,590±0,197 P<0,001	4,890±0,147 P<0,001; P ₁ <0,001
E — сосочок	21,50±0,28	52,340±0,764 P<0,001	28,200±0,509 P ₁ <0,001

ЛІТЕРАТУРА

1. Лазерная поляриметрия патологических изменений биотканей / О. В. Ангельский, А. Г. Ушенко, А. Д. Архелюк и др. // Оптика и спектрометрия. — 2000. — Т. 89, № 6. — С. 1050-1055.
2. Лазерна поляриметрична діагностика в біології та медицині / В. П. Пішак, О. Г. Ушенко, О. В. Ангельський та ін.; За ред. В. П. Пішака та О. Г. Ушенко. — Чернівці: Медакадемія, 2000. — С. 194-205.
3. Пішак В. П., Білокий В. В., Роговий Ю. Є. Універсальність ушкодження проксимального каналця при захворюваннях нирок // Клін. та експер. патологія. — 2005. — Т. 4, № 1. — С. 72-76.
4. Пішак В. П., Гоженко А. І., Роговий Ю. Є. Тубуло-інтерстиційний синдром. — Чернівці: Медакадемія, 2002. — 221 с.
5. Анализ защитного влияния препарата GA-40 на течение сулемовой нефропатии с помощью вегетативного резонансного теста «ИМЕДИС ТЕСТ+» / В. П. Пишак, Ю. Е. Роговий, И. И. Сидорчук и др. // Нефрология. — 2005. — Т. 9, № 3. — С. 88-91.
6. Особливості патогенезу тубуло-інтерстиційного синдрому в сосочках нирок і застосування Wobe Muges E для його корекції / В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, В. П. Шаповалов та ін. // Одес. мед. журнал. — 2004. — № 1. — С. 17-21.
7. Пішак В. П., Роговий Ю. Є. Тубуло-інтерстиційний синдром — основа швидкого прогресування і розвитку хронічного патологічного процесу нирок // Досягнення біології та медицини. — 2004. — № 1 (3). — С. 60-64.
8. Роговий Ю. Є., Савка В. Г. Патологічний аналіз кореляційно-оптичної діагностики кіркової речовини нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому // Вісн. наук. досліджень. — 2006. — № 1. — С. 108-110.
9. Роговий Ю. Є., Савка В. Г. Патологічний аналіз кореляційно-оптичної діагностики мозкової речовини нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому // Буковин. мед. вісн. — 2006. — Т. 10, № 1. — С. 79-82.
10. Laser polarization visualization and selection of biotissue images / O. V. Angelsky, A. G. Ushenko, D. N. Burkovets, Yu. A. Ushenko // Optica Applicata. — 2002. — Vol. 32, N 4.
11. Ushenko A. Laser biospeckles' fields vector structure and polarization diagnostics of skin collagen structure / Laser Physics. — 2000. — Vol. 10, N 5. — P. 1143-1149.
12. Ushenko A. G. Polarization correlogram and wavelet analysis of dynamics of changes in orientation-phase structure of tissue architecture // Proc SPIE. — 2002. — Vol. 4900. — P. 1323-1326.

УДК 616.61-008.6-092-07

В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, О. Г. Ушенко, В. Г. Савка
ПАТОФІЗІОЛОГІЧНИЙ АНАЛІЗ ВПЛИВУ ПРЕПАРАТУ
GA-40 НА ІНТЕНСИВНІСТЬ, ЕЛІПТИЧНІСТЬ І ПОКАЗ-
НИК ДВОПРОМЕНЕЗАЛОМЛЕННЯ КРИСТАЛІЧНОЇ
РЕЧОВИНИ ПРИ КОРЕЛЯЦІЙНО-ОПТИЧНОМУ ДО-
СЛІДЖЕННІ НИРОК ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ТУБУЛО-
ІНТЕРСТИЦІЙНОГО СИНДРОМУ

У дослідях на 36 білих нелінійних щурах-самцях ма-
сою 0,16–0,18 кг встановлено, що застосування препарату
GA-40 приводить до нормалізації характеристик інтен-
сивності, еліптичності, показника двоприменезаломлення
кристалічної речовини: середньої, дисперсії, асиметрії, екс-
цесу — в кірковій, мозковій речовинах і сосочку нирок,
що запобігає розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому
на 30-ту добу сулемової нефропатії. Більш чутливи-
ми критеріями для оцінки антинефросклеротичного впли-
ву препарату GA-40 при тубуло-інтерстиційному синд-
ромі за ступенем впливу на вміст кристалічної речовини
як маркера колагену є асиметрія і ексцес, ніж середня і дис-
персія.

Ключові слова: нирки, тубуло-інтерстиційний синд-
ром, препарат GA-40, кореляційно-оптичне дослідження.

UDC 616.61-008.6-092-07

V. P. Pishak, Yu. Ye. Rohovyy, O. G. Ushenko, V. G. Savka
PATHOPHYSIOLOGICAL ANALYSIS OF THE INFLU-
ENCE OF THE GA-40 AGENT ON THE INTENSITY, EL-
LIPTICITY, AND BIREFRINGENCE INDEX OF A CRYST-
ALLINE SUBSTANCE IN CASE OF A CORRELATING-
OPTICAL STUDY OF THE KIDNEYS UNDER CONDI-
TIONS OF THE DEVELOPMENT OF TUBULO-INTERSTI-
TIAL SYNDROME

In experiments on 36 albino nonlinear male rats, weigh-
ing 0.16–0.18 kg it has been established that the use of the
GA-40 medication results in a normalization of the charac-
teristics of intensity, ellipticity, the birefringence index of a
crystalline substance: median value, dispersion, asymmetry,
excess in the cortical, medullary substance and renal papil-
la, preventing the development of tubulo-interstitial syn-
drome on the 30th day of sublimate nephropathy. More sen-
sitive criteria for an evaluation of the antinephrosclerotic
effect of the GA-40 medication in case of tubulo-interstitial
syndrome based on the degree of an influence on the con-
tent of a crystalline substance as a marker of collagen, are
asymmetry and excess than median value and dispersion.

Key words: kidneys, tubulo-interstitial syndrome, GA-40
medication, correlating-optical investigation.