

**В.П. Пішак**  
**В.В. Білокий**  
**Ю.Є. Роговий**

Буковинський державний медичний  
університет, м. Чернівці

## УНІВЕРСАЛЬНІСТЬ УШКОДЖЕННЯ ПРОКСИМАЛЬНОГО КАНАЛЬЦЯ ПРИ ЗАХВОРЮВАННЯХ НИРОК

**Ключові слова:** *нирки, проксимальний відділ нефрону, універсальність ушкодження.*

**Резюме.** *В досліджах на 140 білих нелінійних щурах-самцях на моделях, що охоплюють найбільш важливі аспекти розвитку патологічного процесу в нирках (сулемової нефропатії, гломерулонефриту Ліндемана-Мазугі, гемічної гіпоксії, ішемії з реперфузією, сальмонельозного ендотоксикозу, перевантаженні нефрону яєчним альбуміном, бичачим сироватковим альбуміном, жовчному перитоніті) обґрунтовано положення про універсальність ушкодження проксимального відділу нефрону при захворюваннях нирок.*

### Вступ

Ушкодження проксимального відділу нефрону спостерігаються при численних захворюваннях нирок [2, 13]. Така висока чутливість проксимального каналця до ушкоджувальних факторів обумовлена: розташуванням переважно у кірковій речовині нирок у ділянці з високим парціальним рівнем кисню, високою чутливістю до ішемії, активації реакцій пероксидного окиснення ліпідів, вмістом великої кількості лізосом, лабілізація яких за умов перевантаження цього відділу білком може викликати його ушкодження [8]. Сказане вище дає можливість зробити припущення про те, що ушкодження цього відділу нефрону повинно носити універсальний характер при патології нирок. Водночас, під таким кутом зору дана проблема практично не ставилася.

### МЕТА ДОСЛІДЖЕННЯ

Обґрунтувати універсальність ушкодження проксимального відділу нефрону на експериментальних моделях, що охоплюють найбільш важливі аспекти розвитку патологічного процесу в нирках.

### МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ

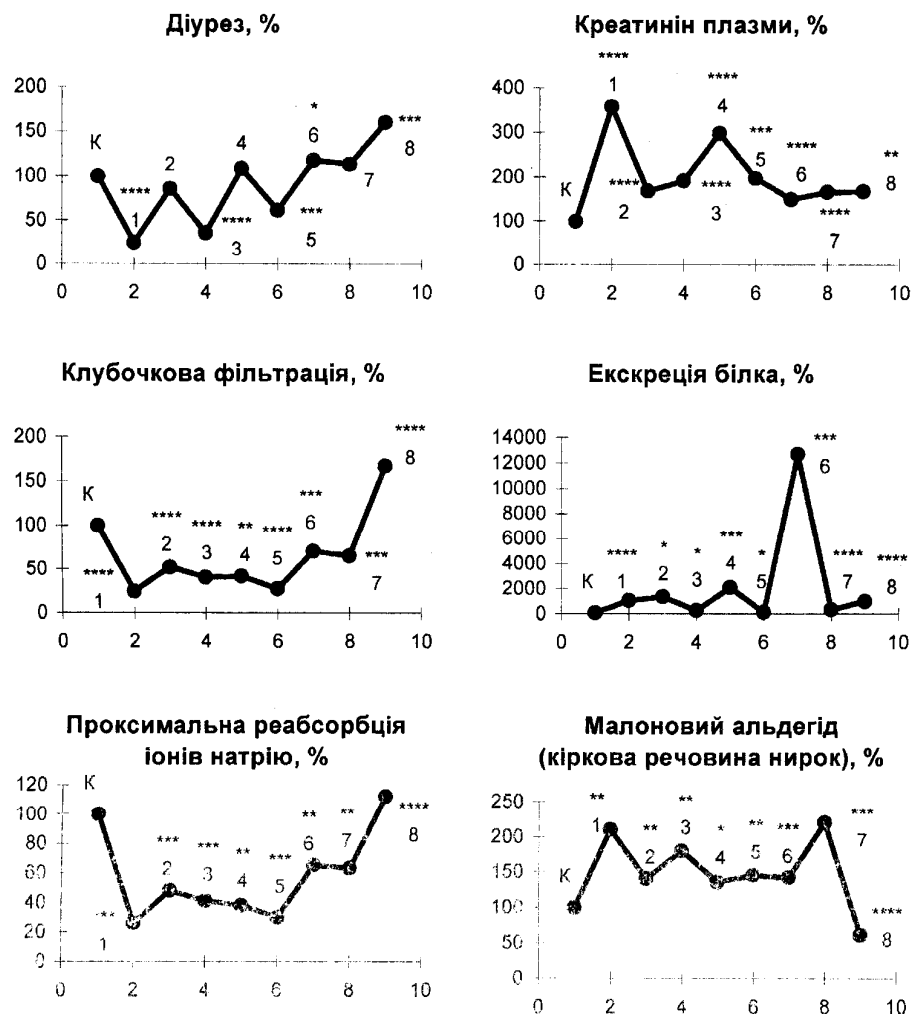
Експерименти проведено на 140 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16-0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Моделювали сулемову нефропатію, гломерулонефрит типу Ліндемана-Мазугі, гемічну гіпоксію, ішемію з подальшою реперфузією, сальмонельозний ендотоксикоз, високобілкове навантаження нирок шляхом введення в черевну порожнину бичачого сироваткового та яєчного альбумінів [7], жовчний перитоніт

шляхом введення експериментальним тваринам стерильної жовчі в черевну порожнину в дозі 1,25 мл/100 г маси тіла [5]. Функцію нирок вивчали, вводячи щурам водопровідну воду в шлунок у кількості 5% від маси тіла за допомогою металевого зонда, з подальшим збором сечі впродовж 2 год. Негайно після збору сечі проводили евтаназію тварин шляхом декапітації під ефірним наркозом. Кров збирали в пробірки з гепарином. У плазмі крові і сечі визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікріновою кислотою, іонів натрію – методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1. У сечі визначали концентрацію білка сульфосаліциловим методом. Розраховували клубочкову фільтрацію за кліренсом ендogenous креатиніну, проксимальну реабсорбцію іонів натрію, екскрецію білка за формулами наведеними в роботі [4].

Нирки швидко вилучали і заморожували в рідкому азоті. Вміст малонового альдегіду визначали за методом з тіобарбітуровою кислотою [4]. Для підтвердження прихованого ушкодження проксимального відділу нефрону проводили гістологічне дослідження нирок із забарвленням гематоксилін-еозином. Статистичну обробку даних проводили на комп'ютері IBM PC за допомогою програми "Statgrafics" та "Excel 7.0".

### ОБГОВОРЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Результати дослідження показали, що через 24 год після введення сулеми мало місце зниження діурезу, зростання концентрації креатиніну в плазмі крові (рис. 1). Знижувалася клубочкова фільтрація, зростала екскреція білка. Привертало увагу зниження прокси-



**Рис. 1.** Показники функції та вміст малонового альдегіду в кірковій речовині нирок у білих щурів на моделях експериментальної патології нирок.

K-контроль, 1 - сулемова нефропатія, 2 - гломерулонефрит Ліндемана-Мазугі, 3 - гемічна гіпоксія, 4 - ішемія з реперфузією, 5 - сальмонельозний ендотоксикоз, 6- введення яєчного альбуміну, 7 - введення бичачого сироваткового альбуміну, 8 - жовчний перитоніт. Вірогідність різниць порівняно з контролем відзначено: \* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,02$ ; \*\*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\*\* -  $p < 0,001$ .

мальної реабсорбції іонів натрію в 4,05 раза. У кірковій речовині нирок збільшувався вміст малонового альдегіду. Експериментальний гломерулонефрит Ліндемана-Мазугі характеризувався тенденцією до зниження діурезу за рахунок низької клубочкової фільтрації, зростанням концентрації креатиніну в плазмі крові, відмічалася протеїнурія. Характерним було гальмування проксимальної реабсорбції іонів натрію в 2,11 рази. Зростав вміст малонового альдегіду в кірковій речовині нирок.

Гостра гемічна гіпоксія характеризувалася зниженням діурезу, швидкості клубочкової фільтрації, розвитком протеїнурії і ретенційної азотемії. Відмічалася зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію в 2,51 раза та зростання вмісту малонового альдегіду в кір-

ковій речовині нирок. За умов розвитку ішемії з реперфузією величина діурезу не змінювалася, але знижувалася клубочкова фільтрація в 2,39 раза. Відмічалася зростання концентрації креатиніну в плазмі крові та екскреції білка. Проксимальна реабсорбція іонів натрію знижувалася. У кірковій речовині нирок зростав вміст малонового альдегіду. За умов розвитку сальмонельозного ендотоксикозу знижувався діурез, клубочкова фільтрація в 3,61 раза, відмічалася наростання концентрації креатиніну в плазмі крові, спостерігалася протеїнурія. Виявлено зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію та зростання вмісту малонового альдегіду в кірковій речовині нирок. За умов введення яєчного альбуміну через 18 год зростав водний діурез, зни-

жувалася клубочкова фільтрація, мала місце ретенційна азотемія. Спостерігалася істотна протеїнурія. Проксимальна реабсорбція іонів натрію знижувалася. У кірковій речовині нирок зростав вміст малонового альдегіду. Введення бичачого сироваткового альбуміну характеризувалося тенденціями до зростання діурезу та концентрації креатиніну в плазмі крові. Клубочкова фільтрація знижувалася, зростала екскреція білка. Встановлено зниження інтенсивності проксимальної реабсорбції іонів натрію та зростання в кірковій речовині нирок вмісту малонового альдегіду. На 3 добу після введення експериментальним тваринам в черевину порожнину стерильної жовчі спостерігалася підвищення діурезу, креатиніну плазми крові, клубочкової фільтрації, екскреції іонів натрію, білка, проксимальної реабсорбції іонів натрію.

Пошкодження проксимального відділу нефрону за умов введення сулеми зумовлено тим, що іони двохлористої ртуті зв'язуються з низькомолекулярним альбуміном, фільтруються в ниркових клубочках і реабсорбуються шляхом піноцитозу за участі лізосом у проксимальних канальцях. При цьому іони ртуті звільняються і викликають блокаду -SH груп сукцинатдегідрогенази та  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФ-ази в цьому відділі ниркових канальців, що призводить до зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію із загрозою втрати цього електроліту з сечею. Зростання постачання  $\text{Na}^+$  до *macula densa* дистального відділу нефрону викликає активацію внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи із спазмом приносної артеріоли за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку. Це призводить до ішемії кіркової речовини нирок із активацією реакцій пероксидного окиснення ліпідів. Зазначене підтверджується зростанням вмісту малонового альдегіду в кірковій речовині нирок. Пошкодження проксимального відділу нефрону обумовлює порушення реабсорбції білка з розвитком протеїнурії. Зниження клубочкової фільтрації зумовлює ретенційну азотемію, зростання креатиніну в плазмі крові [10]. Пошкодження проксимального відділу нефрону при гломерулонефриті Ліндемана-Мазугі зумовлено ішемічною активацією реакцій пероксидного окиснення ліпідів на рівні кіркової речовини нирок внаслідок розвитку процесу запалення в ниркових клубочках зі звільненням медіаторів типу серотоніну, лейкотрієну  $\text{B}_4$ , а також інфільтрацією інтерстицію цієї ділянки нирок поліморфноядерними

лейкоцитами з генерацією останніми активних форм кисню й активацією реакцій пероксидного окиснення ліпідів [9]. Це підтверджено зростанням вмісту малонового альдегіду в кірковій речовині нирок за умов розвитку гломерулонефриту. Зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію, як і за сулемової нефропатії, призводить до загрози втрати його з сечею. Реалізація механізму тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку, як і за сулемової нефропатії, викликає зниження клубочкової фільтрації та діурезу, розвиток ретенційної азотемії із підвищенням концентрації креатиніну в плазмі крові. Пошкодження проксимального відділу нефрону призводить до зниження реабсорбції білка в цьому відділі ниркових канальців, свідченням чого є тенденція до зростання екскреції білка з сечею. За гемічної гіпоксії утворення метгемоглобіну в результаті введення нітриту натрію призводить до зниження постачання кисню до ниркових канальців на фоні не зміненого ниркового кровообігу і клубочкової фільтрації [12]. Високе фільтраційне навантаження канальців іонами натрію сприяє зростанню навантаження на енергозалежні механізми його реабсорбції. Така дисоціація завершується значним розпадом АТФ з активацією в кінцевому пероксидного окиснення ліпідів за аденозин-ксантиноксидазним механізмом. Це підтверджено зростанням вмісту малонового альдегіду в кірковій речовині нирок за гемічної гіпоксії. Зниження проксимального транспорту іонів натрію викликає активацію внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку з розвитком вторинної ішемії кіркової речовини нирок під впливом вазоконстрикторного олігопептиду ангіотензину II. Цим пояснюється зниження швидкості клубочкової фільтрації, діурезу, розвиток ретенційної азотемії зі зростанням концентрації креатиніну в плазмі крові. Підвищення екскреції білка з сечею пояснюється порушенням його реабсорбції в проксимальному відділі нефрону. Ушкоджувальний вплив ішемії з реперфузією на нирки був менш вираженим порівняно з гемічною гіпоксією, оскільки падіння постачання кисню до ниркових канальців мало місце за умов зниження ниркового кровообігу, фільтраційної фракції, і відповідно, низького навантаження на систему забезпечення енергозалежної реабсорбції іонів натрію [11]. Ішемія, а тим більше реперфузія, були причиною активації пероксидного окиснення ліпідів за

описаним вище аденозин-ксантинооксидазним механізмом. Не виключена роль в реперфузійній активації пероксидного окиснення ліпідів у кірковій речовині нирок за рахунок інфільтрації її нейтрофілами та макрофагами, на що вказує зростання вмісту малонового альдегіду в кірковій речовині нирок за цих умов. Активація реакцій пероксидного окиснення ліпідів у кірковій речовині нирок викликає пошкодження проксимального відділу нефрону із зниженням в останньому реабсорбції іонів натрію. Розвиток ретенційної азотемії обумовлений зниженням клубочкової фільтрації. Зростання екскреції білка пояснюється порушенням реабсорбції його в проксимальному відділі нефрону. Ушкоджувальний вплив ендотоксину грамнегативної мікрофлори обумовлений здатністю активувати фосфоліпазу  $A_2$  зі звільненням при цьому з фосфоліпідів клітинних мембран субстрату для синтезу простаноїдів - арахідонової кислоти, підвищенням синтезу в ендотеліальних клітинах судин тромбоксану  $A_2$  з реалізацією вазоконстрикторного впливу і розвитку ішемії кіркової речовини нирки, а також здатністю ендотоксину активувати макрофаги та поліморфноядерні лейкоцити, що призводить до генерації лейкотрієнів [3]. Таким чином, в результаті ішемії і прямого впливу ендотоксину на проксимальний каналець відмічається пошкодження цього відділу нефрону, на що вказує зростання вмісту малонового альдегіду і зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію. Реалізація механізму тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку призводить до зниження клубочкової фільтрації, діурезу, розвитку ретенційної азотемії з підвищенням концентрації креатиніну в плазмі крові. Пошкодження проксимального відділу нефрону зумовлює зниження реабсорбції білка в цьому відділі ниркових каналців, на що вказує зростання екскреції білка з сечею. Ушкоджувальний вплив яєчного альбуміну обумовлений розвитком гіперперфузії кіркової речовини нирок та шляхом безпосереднього перевантаження нефрону білком за рахунок масивної протеїнурії [6]. Внаслідок високого онкотичного тиску в плазмі крові, за умов введення яєчного альбуміну, знижується клубочкова фільтрація, і, відповідно, навантаження на транспортні енергозалежні механізми реабсорбції іонів натрію. Тобто, створюється така ситуація, коли надмірне надходження кисню до кіркової речовини нирок не має його належного використання для

забезпечення процесів реабсорбції іонів натрію. Це призводить до активації реакцій пероксидного окиснення ліпідів у кірковій речовині нирок зі зростанням вмісту малонового альдегіду. Внаслідок активації реакцій пероксидного окиснення ліпідів має місце пошкодження проксимального відділу нефрону зі зниженням в останньому реабсорбції іонів натрію. Гальмування клубочкової фільтрації викликає розвиток ретенційної азотемії зі зростанням концентрації креатиніну в плазмі крові. Підвищення діурезу обумовлене зниженням відносної реабсорбції води внаслідок порушення проксимальної реабсорбції. Висока проникність клубочкового фільтру для білка є причиною масивної протеїнурії. У досліді з введенням бичачого сироваткового альбуміну моделювали гіперперфузійне пошкодження нирок [2] без прямого впливу перевантаження білком на проксимальний каналець. Цей білок, на відміну від яєчного альбуміну, погано проходить через нирковий фільтр, тому масивної протеїнурії не спостерігається. Внаслідок високого онкотичного тиску в плазмі крові, за умов введення бичачого сироваткового альбуміну, знижується клубочкова фільтрація і, відповідно, навантаження на транспортні енергозалежні механізми реабсорбції іонів натрію. Тобто створюється ситуація, як і за умов введення яєчного альбуміну, коли надмірне надходження кисню до кіркової речовини нирок не має його належного використання для забезпечення процесів реабсорбції іонів натрію. Це призводить до активації реакцій пероксидного окиснення ліпідів у кірковій речовині нирок зі зростанням вмісту малонового альдегіду. Унаслідок активації реакцій пероксидного окиснення ліпідів має місце пошкодження проксимального відділу нефрону зі зниженням в останньому реабсорбції іонів натрію. Зниження клубочкової фільтрації викликає розвиток ретенційної азотемії зі зростанням концентрації креатиніну в плазмі крові. Тенденція до зростання діурезу обумовлена зниженням відносної реабсорбції води внаслідок порушення проксимальної реабсорбції. Введення жовчі в очеревинну порожнину призводило до ушкодження стінки кишечника, особливо за рахунок впливу гідрофобних жовчних кислот. Це сприяло розвитку дисбактеріозу в просвіті тонкої і товстої кишок та надмірному надходженню жовчних кислот, ендотоксину у ворітну вену. Під впливом патогенної дії гідрофобних жовчних кислот та ендотоксину на

нефроцити мало місце ушкодження проксимального відділу нефрону за рахунок дії ендотоксину грамнегативної мікрофлори, до якого виявлені рецептори в цьому відділі ниркових каналців. Зростання проксимальної реабсорбції іонів натрію пояснюється "прихованим" ушкодженням цього відділу нефрону [1] за рахунок збільшення частки пасивних механізмів реабсорбції та ушкодження активних енергозалежних процесів реабсорбції іонів натрію в проксимальному відділі нефрону, оскільки при гістологічному дослідженні нирок (рис. 2) підтверджено ушкодження цього відділу нефрону з явищами гідропічної дистрофії [5, 14].

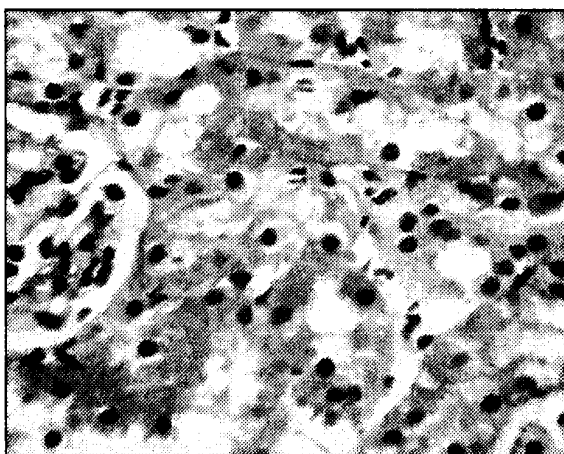
### Висновок

При всіх вивчених експериментальних моделях, які охоплюють найбільш важливі аспекти розвитку патологічного процесу в нирках встановлено порушення головного енергозалежного процесу - проксимальної реабсорбції іонів натрію, що дало можливість зробити заключення про універсальність ушкодження проксимального відділу нефрону при патології нирок.

### Перспективи подальших досліджень

Перспективним є обґрунтування універсальності ушкодження проксимального каналця при захворюваннях нирок, що супроводжуються порушенням реабсорбції іонів натрію.

**Література.** 1. Гоженко А.І., Роговий Ю.Є., Федорук О.С. та ін "Приховане" ушкодження проксимального відділу нефрону // Одес. мед. ж.-2001.- № 5.- С. 16 - 19. 2. Калугін В.О., Пішак В.П., Роговий Ю.Є. Нефрологія - досягнення та невирішені питання // Бук.мед.вісник.-2004.-Т. 8, Ювілейний випуск.-С. 86-90. 3. Кришталь Н.В., Кухарчук А.Л., Роговий Ю.Є. Патогенетическая роль перекисного окисления липидов в развитии эндотоксиновой



**Фиг. 2.** Кіркова речовина нирки. Гідропічна дистрофія епітелію звивистих проксимальних каналців на третю добу після введення в очеревинну порожнину стерильної жовчі в дозі 1,25 мл/100 г маси тіла. Забарвлення гематоксилін - еозином. 36.: x 400.

нефропатии // Докл. АН Украины.-1994.-N 3.- С.161-163. 4. Магалас В.М., Міхесв А.О., Роговий Ю.Є. та ін. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії.- Навчально-методичний посібник.-Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001.- 42 с. 5. Пішак В.П., Білокий В.В., Роговий Ю.Є. Вплив введення стерильної жовчі в очеревинну порожнину на функціональний стан нирок // Бук. мед. вісник.- 2004.- Т. 8, № 3.- С. 172 - 176. 6. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. і ін. Роль катепсину Д кіркової речовини нирок у пригніченні проксимальної реабсорбції іонів натрію за умов масивної протеїнурії// Укр. мед. альманах.-2000.-Т.3, № 1.- С.135-138. 7. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиційний синдром.-Чернівці: Медакадемія, 2002.- 221 с. 8. Роговий Ю.Є., Бойко О.В., Флітова Л.О. Функціонально-структурна характеристика сегментів нефрону//Фізіол. ж.-2003.-Т. 49, № 6.- С. 94-100. 9. Роговий Ю.Є., Гоженко А.І. Патогенетическое значение перекисного окисления липидов в повреждении проксимального отдела нефрона при остром нефрите Линдемана-Мазуги// Физиол. ж.-1989.-Т.35, N 5.- С. 18-23. 10. Роговий Ю.Є., Кухарчук О.Л., Давиденко І.С. та ін. Зв'язок пошкодження S<sub>3</sub>-сегментів проксимального відділу нефрона і внутрішньониркового колагеногенезу при сулемовій нефропатії// Бук. мед. вісник.-1998.- Т.2, N 3-4.- С.136-141. 11. Роговий Ю.Є., Мислицький В.Ф., Бойко О.В. та ін. Екологічні аспекти впливу ішемії з реперфузією на функціонально-біохімічний стан нирок // Проблеми екології та медицини.-1998.-Т.2, N 3-4.-С.22-23. 12. Федорук А.С., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Защитное воздействие α-токоферола на функцию почек и перекисное окисление липидов при острой гемической гипоксии// Патол. физиол. и эксперим. терапия.-1998.-N 4.- С.35-38. 13. Cogan M.G. Disorders of proximal nephron function// Amer. J. Med.- 1982.- V.72, N 2.- P. 275-288. 14. Mc Carthy J., Picazo J. Bile peritonitis: Diagnosis and course//J. of Surgery.-2003.-V. 116, N 664.- P. 341-348.

### УНИВЕРСАЛЬНОСТЬ ПОВРЕЖДЕНИЯ ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА НЕФРОНА ПРИ ЗАБОЛЕВАНИЯХ ПОЧЕК

В.П. Пішак, В.В. Білокий, Ю.Є. Роговий

**Резюме.** В опытах на 140 белых нелинейных крысах самцах на моделях, которые охватывают наиболее важные аспекты развития патологического процесса в почках (сулемовой нефропатии, гломерулонефрите Линдемана-Мазуги, гемической гипоксии, ишемии с реперфузией, сальмонеллезном эндотоксикозе, перегрузке нефрона яичным альбумином, бычим сывороточным альбумином, желчном перитоните) обосновано положение об универсальности повреждения проксимального отдела нефрона при заболеваниях почек.

**Ключевые слова:** почки, проксимальный отдел нефрона, универсальность повреждения.

### UNIVERSALITY OF PROXIMAL NEPHRON PORTION INJURY IN EXPERIMENTAL RENAL PATHOLOGY

V.P. Pishak, V.V. Bilookyi, Yu. Ye. Rohovy

**Abstract.** In experiments on 140 white non-linear male-rats on the models including the most important aspects of renal pathological process development (sublimite nephropathy, Lindenman-Masugi glomerulonephritis, hemic hypoxia, ischemia with reperfusion, salmonellosis endotoxycosis, an overload of the nephron with egg albumin, bovine serous albumin, biliary peritonitis) a thesis about universality of proximal nephron portion injury in renal pathology is substantiated.

**Key words:** kidneys, proximal nephron portion, universality of injury.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)  
Clin. and experim. pathol. – 2005. – Vol. 4, №1. – P. 72–76.

Надійшла до редакції 22.01.2005