

МЕХАНІЗМ ЗАХИСНОГО ВПЛИВУ УРОКІНАЗИ НА ПРОКСИМАЛЬНУ І ДИСТАЛЬНУ РЕАБСОРБЦІЮ ІОНІВ НАТРІЮ ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІЙНОГО СИНДРОМУ

Буковинська державна медична академія

Відомо, що тубуло-інтерстиційний синдром як поєднане ушкодження ниркових каналців за типом дистрофії чи атрофії та інтерстицію у вигляді клітинних інфільтратів, набряку і склерозу сьогодні визначає основу швидкого прогресування та хронізації патології нирок [2]. Захисний вплив у разі розвитку цього патологічного процесу проявляє урокіназа, що супроводжується активацією тканинного необмеженого протеолізу, підвищенням фібринолітичної активності сечі, зниженням величини протеїнурії та зростанням проксимальної і дистальної реабсорбції іонів натрію [6]. Разом з тим, патогенез захисного впливу урокінази за умов формування тубуло-інтерстиційного синдрому на стан проксимальної і дистальної реабсорбції іонів натрію вивчений недостатньо.

Мета нашої роботи — з'ясувати механізм захисного впливу урокінази на проксимальну і дистальну реабсорбцію іонів натрію за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому.

Матеріали та методи дослідження

Експерименти проведено на 43 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 із проведенням дослідження під час пізнього поліурічного періоду на 30-ту добу розвитку патологічного процесу [7].

Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під ефірним наркозом.

Урокіназу НВФ "Simko, ltd" з питомою активністю 3000 од. Plough/мг білка вводили в черевну порожнину дозою 5 од. Plough/100 г 1 раз на 3 дні в 0,2 мл дистильованої води впродовж 30 діб розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому при сулемовій нефропатії [6].

Функціональний стан нирок вивчався за умов водного індукованого діурезу, для чого водогінну воду при температурі 37 °С в кількості 5 % від маси тіла за допомогою металевого зонда вводили щурам у шлунок, з наступним збиранням сечі впродовж 2 год. Величину діурезу (V) оцінювали в мл/2 год/100 г маси тіла. Кров збирали в пробірки з гепарином. Клубочкову фільтрацію (C_{cr}) оцінювали за кліренсом ендogenous креатиніну, яку розраховували за формулою

$$C_{cr} = U_{cr} \cdot V / P_{cr},$$

де U_{cr} і P_{cr} — концентрації креатиніну в сечі і плазмі крові відповідно.

Абсолютну реабсорбцію іонів натрію ($RFNa^+$) розраховували за формулою

$$RFNa^+ = C_{cr} \cdot PNa^+ - V \cdot UNa^+,$$

де PNa^+ — концентрація іонів натрію в плазмі крові; UNa^+ — концентрація іонів натрію в сечі.

Проксимальну та дистальну реабсорбцію іонів натрію ($TpNa^+$, $TdNa^+$) оцінювали за умов водного діурезу із проведенням розрахунків за формулами:

$$TpNa^+ = (C_{cr} - V) \cdot PNa^+,$$

$$TdNa^+ = (PNa^+ - UNa^+) \cdot V [1, 8].$$

Нирки швидко вилучали і заморожували в рідкому азоті. Стан колагеназної активності нирок і сечі оцінювали за лізісом азоколу [5]. Ферментативну фібринолітичну активність сечі вивчали за лізісом азофібрину [3].

Для морфологічного підтвердження розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому проводили гістологічні дослідження із забарвленням депарафінованих зрізів гематоксилін-еозином та за Слінченком. Статистичну обробку даних проводили на комп'ютері IBM PC AT 386 DX за допомогою програми "Statgrafics" та "Exel 7.0".

Результати дослідження та їх обговорення

Результати дослідження показали розвиток тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу поліурічної стадії сулемової нефропатії із дифузним зростанням сполучної тканини в інтерстиції, інфільтрацією стромы клітинними елементами, дистрофічними змінами ниркових каналців. У процесі розвитку цього патологічного синдрому встановлено наявність уротромбозу в просвіті проксимального (рис. 1) та дистального (рис. 2) відділів нефрону.

Застосування урокінази за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому викликало зростання діурезу, клубочкової фільтрації, абсолютної

реабсорбції іонів натрію, включаючи проксимальний та дистальний транспорт (рис. 3). У мозковій речовині нирок та сечі після введення урокінази зростала колагеназна активність. Уведення урокінази викликало зростання ферментативної фібринолітичної активності сечі.

Проведення регресійного аналізу дало можливість встановити позитивну кореляційну залежність між колагеназною активністю сечі та її ферментативною фібринолітичною активністю за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому (рис. 4).

Тлумачення отриманих результатів пояснюється таким чином. Захисний вплив урокінази за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на абсолютну, проксимальну і дистальну реабсорбцію іонів натрію зумовлений ліквідацією уротромбозу в просвіті проксимального та дистального відділів нефрону за рахунок активації фібринолітичної активності сечі, що створює сприятливі умови для відновлення реабсорбції цього електrolіту.

Ліквідацією уротромбозу на фоні застосування урокінази пояснюється зростання діурезу і клубочкової фільтрації. Покращання функції проксимальних і дистальних каналців зумовлене також зменшенням ступеня інтерстиційного фіброзу внаслідок стимуляції колагенази, яка активується урокіназою [4], на що вказує зростання колагеназної активності в мозковій речовині нирок і сечі та позитивна кореляційна залежність між ферментативною фібринолітичною та колагеназною активністю сечі.

Таким чином, нами визначено механізм захисного впливу урокінази на проксимальну та дистальну реабсорбцію іонів натрію за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому, що зумовлене ліквіда-



Рис. 1. Уротромбоз проксимального відділу нефрону (вказано стрілкою) за формування тубуло-інтерстиційного синдрому. Забарвлення за Слінченком. $\times 90$

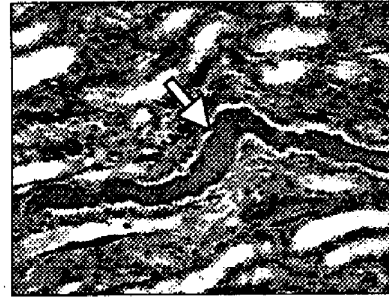


Рис. 2. Уротромбоз дистального відділу нефрону (вказано стрілкою) за формування тубуло-інтерстиційного синдрому. Забарвлення за Слінченком. $\times 90$

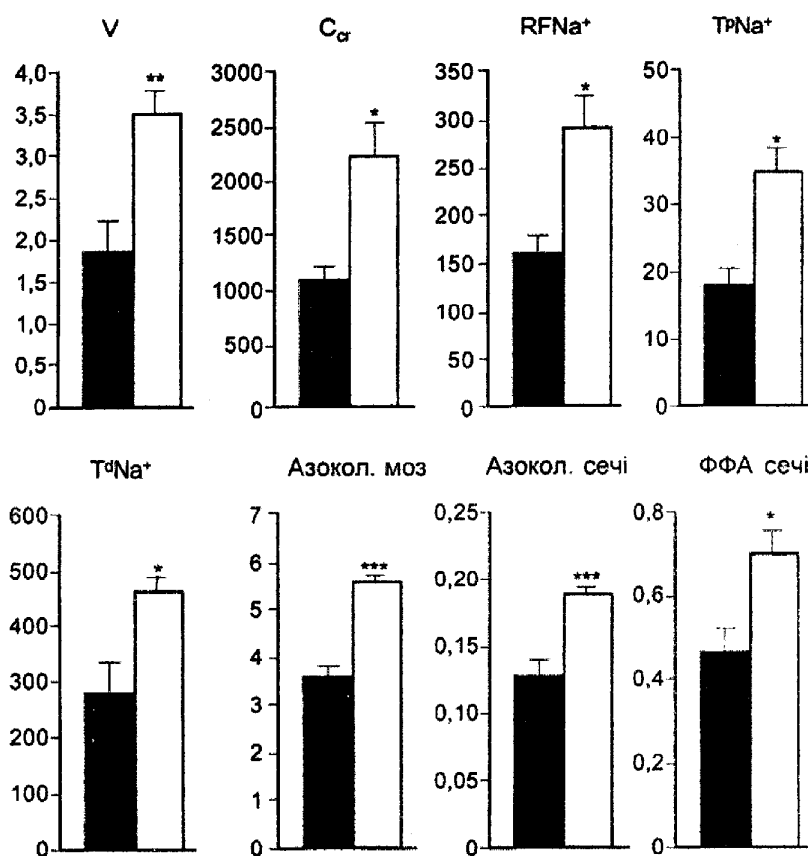


Рис. 3. Вплив урокінази на показники функції нирок, активність колагенази та ферментативну фібринолітичну активність сечі за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому ($\bar{x} \pm Sx$):

V — діурез (мл/2 год/100 г); C_{cr} — клубочкова фільтрація (мкл/хв/100 г); RFNa⁺ — абсолютна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/хв/100 г); T_pNa⁺ — проксимальна реабсорбція іонів натрію (ммоль/2 год/100 г); T_dNa⁺ — дистальна реабсорбція іонів натрію (мкмоль/2 год/100 г); Азокол. моз — колагеназна активність мозкової речовини нирок (E₄₄₀/год/г); Азокол. сечі — колагеназна активність сечі (E₄₄₀/год/мл); ФФА сечі — ферментативна фібринолітична активність сечі (E₄₄₀/год/мл).

■ — тубуло-інтерстиційний синдром, □ — тубуло-інтерстиційний синдром на фоні введення урокінази. Вірогідність відмінностей порівняно з тубуло-інтерстиційним синдромом: * — P < 0,05; ** — P < 0,01; *** — P < 0,001

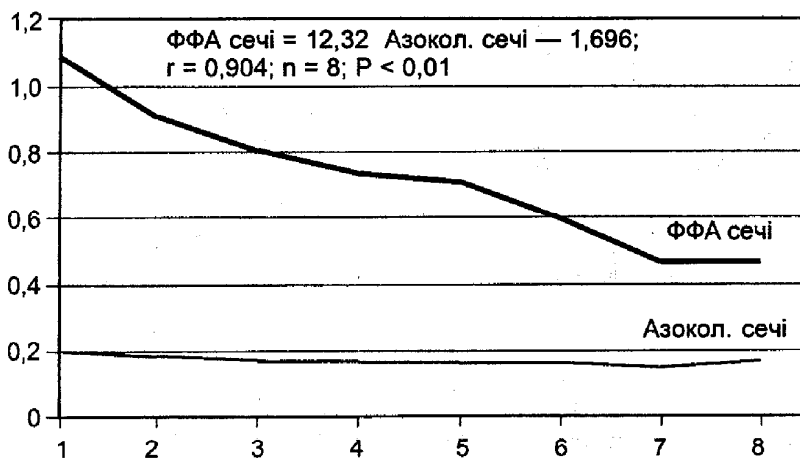


Рис. 4. Регресійний аналіз колагеназної та фібринолітичної активності сечі в поліурічну стадію сулемової нефропатії за умов уведення урокінази: вісь абсцис: n — кількість спостережень; вісь ординат: Азокол. сечі — колагеназна активність сечі (E_{440} /год/мл); ФФА сечі — ферментативна фібринолітична активність сечі (E_{440} /год/мл); r — коефіцієнт кореляції, P — вірогідність кореляційного зв'язку

цією проксимального і дистального уротромбозу та зменшенням ступеня інтерстиційного фіброзу за рахунок підвищення колагеназної активності нирок і сечі.

ЛІТЕРАТУРА

1. Гоженко А. И. Энергетическое обеспечение основных почечных функций и процессов в норме и при повреждении почек: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.16/ Черновицкий мединститут. — К., 1987. — 38 с.

2. Команденко М. С., Шостка Г. Д. Основные механизмы развития тубуло-интерстициальных повреждений при болезнях почек // Нефрология. — 2000. — Т. 4. — № 1. — С. 10-16.

3. Кухарчук О. Л. Патогенетична роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-менсджерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук: 14.03.05/ Буковин. держ. мед. акад. — Одеса, 1996. — 36 с.

4. Мазуров В. И., Лил А. М., Стернин Ю. И. Системная энзимотерапия. — СПб.: Моби Дик, 1996. — 206 с.

5. Пішак В. П., Бойчук Т. М. Хроноритми гемокоагуляції і функції нирок при інтоксикації важкими металами // Буковин. мед. вісник. — 1998. — Т. 2. — № 2. — С. 64-71.

6. Роговий Ю. С. Захисний вплив урокінази на розвиток тубуло-інтерстиційного компонента в поліурічній стадії сулемової нефропатії // Там же. — 2000. — Т. 4. — № 1. — С. 205-211.

7. Роговий Ю. Е. Функционально-биохимические особенности формирования тубуло-интерстициального компонента при сулемовой нефропатии // Урология и нефрология. — 1997. — № 4. — С. 15-17.

8. Рябов С. И., Наточин Ю. В. Функциональная нефрология. — СПб.: Лань, 1997. — 304 с.