

cott, 1990. – 535P.10. *King C.M.*. Tamoxifen and the induction of cancer. *Carcinogenesis*. – 1995. – 16, №7. – P.1449-1454.11. *Love R.R.*. The National Surgical Adjuvant Breast Project (NSABP) Breast Cancer Prevention Trial revisited // *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* – 1993. – 2. – P403-407.12. *Osborne C.K., Hamilton B., Titus G., Livingston R.B.*. Epidermal growth factor stimulation of human breast cancer cells in culture // *Cancer Res.* – 1980. – 40, №7. – P.2361-2366.13. *Paridaens R., Sylvester R.J., Ferrazzi E., Legros N., Leclercq G., Heuson J.C.*. Clinical significance of the quantitative assessment of estrogen receptors in advanced breast cancer // *Cancer*. – 1980. – 46, №12 Supl. – P.2889-2895.14. *Rockwell S.C., Kallman R.F., Fajardo L.F.*. Characteristics of a serially transplanted mouse mammary tumor and its tissue culture-adapted derivative. *J. Natl. Cancer Res.* – 1972. – 49, №1. – P.735-747.15. *Yager J.D., Yager R.*. Oral contraceptive steroids as promoters of hepatocarcinogenesis in female Sprague-Dawley rats. *Cancer Res.* – 1980. – 40, №10. – P.3680-3685.

## THE THERAPEUTIC EFFECT OF THE “DANPROTEX B-50” SOYBEAN CONCENTRATE ON PE+ TUMOUR IN C3H/SN MICE AND SOME OF ITS ANTIESTROGENIC PROPERTIES

*D.P.Burlaka, S.P.Zaletok, L.V.Ball-Prylypko,\* S.S.Kireieva, N.A.Alexandrova, V.F.Chekhun*

**Abstract.** The effect of extracted “Danprotex B-50” substances on the growth of transplanted PE + mammary tumors of C3H/Sn mice and terms of animal survival have been studied. It has been demonstrated that the consumption of the soybean medication a month prior to transplantation and after throughout the whole period of life or only after transplantation, sufficiently inhibits the growth of tumors and prolongs the terms of animal survival. The ability of extracted “Danprotex B-50” substances to compete for estrogen receptors has been detected, suggesting a possible antiestrogen mechanism of action of the soybean concentrate.

**Key words:** “Danprotex B-50”, PE+ tumors, soybean, antiestrogen action.

R.S.Karvatskyi Institute of Experimental Pathology, Oncology and Radiobiology of Ukraine's NAS (Kyiv)

Надійшла до редакції 26.04.2001 року

УДК: 616.61 – 002 – 019:611.611 – 002

*Г.І.Кокочук, О.В.Кокочук, І.Г.Кушнір*

## ІМУНОЛОГІЧНІ І МОРФОЛОГІЧНІ ПЕРЕДУМОВИ РОЗВИТКУ ГЛОМЕРУЛО-ТУБУЛЯРНОГО ДИСБАЛАНСУ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ НЕФРИТІ МАЗУГІ

Кафедра гістології (зав. – проф. Г.І.Кокочук)  
Буковинської державної медичної академії

**Резюме.** У досліджах на щурах з експериментальним Мазугі-нефритом констатовано розвиток клубочково-канальцевого дисбалансу в результаті взаємодії на мембрані капсули Шумлянського-Боумена антигенів та антитіл, вивільнення біологічно-активних речовин (серотонін, гістамін), які виступають зв'язувальною ланкою в розвитку клубочкових і канальцевих дисфункцій.

**Ключові слова:** експериментальний нефрит Мазугі, нефрон, гістамін, серотонін.

**Вступ.** Роль імунологічних процесів, зокрема автоалергії, у патогенезі гломерулонефриту не піддається сумнівам ні в теоретичній, ні в клінічній нефрології [1,2]. Відомо, що імунологічні реакції локалізуються переважно на клубочковому апараті нирки [6], хоча канальцеві дисфункції розвиваються вже на ранніх стадіях хвороби, коли ще не розгорнулись склеротичні процеси в стромі нирки.

**Мета дослідження.** Провести пошук патогенетичного зв'язку між імунологічними реакціями в клубочках і розвитком морфологічних і функціональних змін у канальцевому апараті нефрону.

**Матеріал і методи.** Досліди проведені на 90 безпородних білих щурах, з яких 25 були інтактними. Експериментальний нефрит Мазугі викликали внутрішньоочеревинним введенням

кролячої нефротоксичної сироватки з титром протиниркових антитіл не менше 1:512, двічі впродовж 24 год в об'ємі 6 мл/кг маси тварини. Контрольним тваринам вводили за такою ж схемою інтактну кролячу сироватку. Шури знаходилися в обмінних клітках на постійному харчовому режимі без обмеження доступу до води.

У тварин визначали добовий діурез, екскрецію із сечею креатиніну, натрію, калію, білка, титрованих кислот та амонію за стандартними загальноклінічними методами.

У крові підслідних тварин на 5, 10, 15, 25 і 45-й дні експериментального нефриту визначали електроліти, білки, формені елементи, титр протиниркових аутоантитіл.

Серотонін і гістамін у нирковій тканині і крові визначали біологічним методом за С. Dalglish et. al (1953) у модифікації Г.А.Чернова та А.А.Ліпаца [4].

Морфологічне дослідження нирки включало виготовлення парафінових зрізів та забарвлення гематоксилін-еозином або за методом Джонса-Моурі.

**Результати дослідження та їх обговорення.** Розвиток гломерулонефриту у щурів вже з 3-го дня спостереження верифікували за результатами протеїнурії, лейкоцитозу, а з 15-25-го дня після введення нефротоксичної сироватки – диспротеїнемії, гіпергамаглобулінемії, ретенційної азотемії. У ці терміни константована гіпорегенераторна анемія, наростання титру протиниркових аутоантитіл, підвищення кількості плазматичних клітин у кістковому мозку та селезінці (рис.1). Показники кількості лаброцитів та відсоток їх дегрануляції достовірно зростали (рис.2).

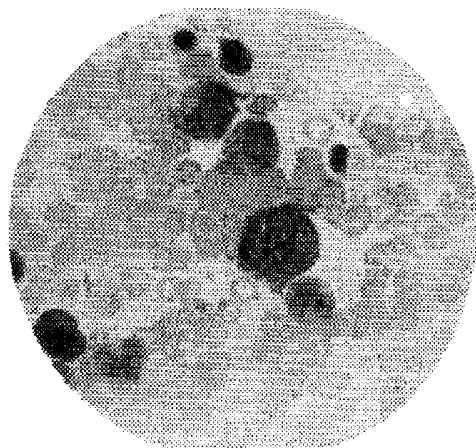


Рис.1. Плазмацитарна реакція кісткового мозку на 15-й день експериментального нефриту. Метод Романовського-Гімзи. 36.х1350



Рис.2. Тканинний гепариноцит на етапі дегрануляції (5-й день нефриту). Толуїдиновий синій. 36. х 2000.

Починаючи з 3-4-го дня після введення нефротоксичної сироватки, виявляються порушення мікроциркуляції, частина клубочків ішемізована. Як в проксимальних, так і в дистальних каналцях розвивається гідропічна дистрофія. Зовнішні контури епітелію стерті, ядра в окремих клітинах пікнотичні (рис.3). На 25-й та 45-й дні спостереження до цих змін присднувалися явища проліферації клітин у клубочках як за рахунок ендотеліоцитів, так і мезангіоцитів, про що свідчить потовщення і розшарування базальних мембран у клубочках при використанні методики за Джонсом-Моурі (рис.4). В інтерстиції нирки інтенсивно проникали лейкоцити, зокрема мононуклеари.

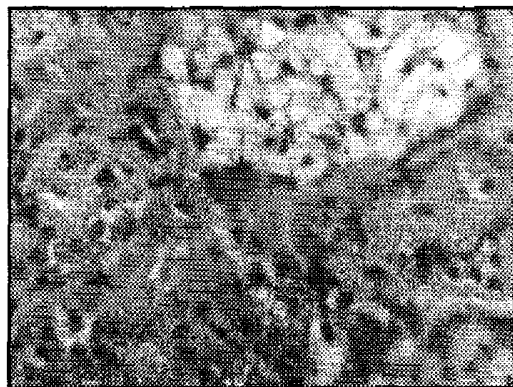


Рис.3. Ішемія клубочків, дегенеративні зміни в каналцевому апараті нефрону. Гематоксилін-еозин (10-й день) 36. х 600



Рис.4. Базальні мембрани при експериментальному нефриті (10-й день). Метод Джонса-Моурі. 36. х 600

Відомо, що в результаті взаємодії антигену з антитілом у ці комплекси залучається протеолітична система комплементу та ліполітична – пропердинова система. Мононуклеари вивільняють цитокіни, зокрема інтерлейкін 1, що активізує систему Т-хелперних лімфоцитів та бласттрансформацію В-системи лімфоцитів. Паралельно відбувається стимуляція тканинних гепариноцитів і мобілізація тромбоцитів крові [5,9]. Такі висновки логічно аргументуються отриманими нами даними: у динаміці експериментального нефриту наростала тромбоцитопенія, кількість і ступінь деградуляції лаброцитів, плазматична реакція селезінки та кісткового мозку в поєднанні зі змінами вмісту гістаміну і серотоніну в нирках і крові.

Вміст серотоніну в нирковій тканині та крові збільшувався вже на 3-й день після введення нефротоксичної сироватки з  $0,025 \pm 0,005$  до  $0,093 \pm 0,002$  мкг/г і з  $0,23 \pm 0,06$  до  $0,53 \pm 0,03$  мкг/мл ( $p < 0,01$ ) відповідно. У наступні терміни спостереження (10, 15, 45-й дні) рівень серотоніну в нирках і крові залишався статистично підвищеним у порівнянні з контролем.

Концентрація гістаміну в нирках та крові у відповідні строки спостереження при експериментальному нефриті також збільшувалася з  $0,74 \pm 0,17$  до  $1,91 \pm 0,49$  мкг/г і  $0,14 \pm 0,05$  до  $0,45 \pm 0,12$  мкг/мл ( $p < 0,05$ ) відповідно. У пізні строки нефриту (45-й день) вміст гістаміну в нирковій тканині досягав  $2,82 \pm 0,42$  мкг/г ( $p < 0,01$ ).

Аналізуючи отримані факти, ми спробували розташувати їх у певній логічній послідовності й відтворити хронологічно причинно-наслідковий ланцюг патогенетичних механізмів розвитку морфологічних і функціональних змін у нирці при експериментальному нефриті.

На перших етапах розвитку нефриту має місце взаємодія антиниркових антитіл на базальній мембрані клубочка, включення в цей процес мезангіоцитів, тромбоцитів, активація ендотеліоцитів, вивільнення серотоніну, ендотелінів, активація комплементу та пропердинової системи, стимуляція біосинтезу простагландинів, підсилення секреції інтерлейкінів [3].

У результаті таких процесів різко змінюється гемодинаміка на рівні клубочка, підвищується проникність фільтруючої мембрани і зростає завантаження нефрону компонентами плазми. Розвиваються явища гіперкоагуляції крові з паралельним стимулюванням фібринолізу, що призводить до порушення мікроциркуляції в судинах басейну а.еfferens. На епітелій проксимального каналця як з люмінальної, так і базальної поверхонь діють біологічно активні метаболіти, нейтралізувати вплив яких важко за гіпоксії. Ендокринний апарат нефрону компенсаторно активується, намагаючись відновити пошкоджений гломеруло-тубулярний баланс: призвести об'єм і "якість" ультрафільтрату до функціональних можливостей каналцевого апарату нефрону.

Провівши кореляційний аналіз між вмістом серотоніну в нирках і екскрецією натрію із сечею, ми виявили зворотну залежність ( $r = -0,396$ , ( $p < 0,05$ )). Якщо провести розрахунки на 1 мл ультрафільтрату, то коефіцієнт кореляції між серотоніном та виведенням натрію збільшується до  $-0,451$  ( $p < 0,05$ ). Певний вклад у зміни діяльності нефрону вносив і гістамін, між рівнем якого та зниженням клубочкової фільтрації теж виявлена кореляційна залежність ( $r = -0,318$ , ( $p < 0,05$ )). Включення внутрішньониркових ендокринних і паракринних механізмів викликає біохімічні і морфологічні порушення тубуло-інтерстиційних та тубуло-тубулярних взаємовідносин.

Таким чином, у патогенезі гломерулонефриту розвиваються універсальні внутрішньониркові імунологічні, біохімічні і морфологічні зміни, які призводять до кортико-медулярного перерозподілу кровообігу, формування гломеруло-тубулярного, тубуло-тубулярного та тубуло-інтерстиціального дисбалансів [8,7]. Такі структурно-біохімічні зміни викликають порушення процесів ультрафільтрації, секреції та реабсорбції в нефроні. Зміни екскреторних процесів унеможливають контроль і підтримання ниркою основних ниркових функцій (осмо-, волюмо-, іоно-кислотно-регулювальних), імуногостатичного балансу, що активує нейроендокринну систему. Зміна рівня кортикостероїдів, агіотензину, тиреоїдних та інших гормонів у крові не завжди корелює з характером, інтенсивністю та спрямованістю змін діяльності нирки при гломерулонефриті. Цим можна пояснити, що системні регулятори функціонального стану нефрону "наштовхуються" на унікальну констеляцію внутрішньониркових морфологічних і біохімічних параметрів, і не можуть ефективно реалізувати свій компенсаторний потенціал. У такому випадку розвиваються клінічні прояви хвороби, фінальним етапом якої стане формування ниркової недостатності.

*Література.* 1. Команденко М.С., Серезжин Б.С., Козлов В.В. Роль сенсibilизации в прогнозировании тубуло-интерстициальной патологии // Нефрология. – 1997. – Т.1, № 2. – С.56-60. 2. Лапчинська І.І. Сучасні уявлення про патогенез гломерулонефриту з гематурією // Лікар.справа. – 1997. – № 6. – С. 22-27. 3. Пальцев М.А., Иванов А.А. Регуляция продукции внеклеточного матрикса при экспериментальных гломерулопатиях // Росс.физиол. журнал. – 1997. – Т.83, № 5-6. – С.198-164. 4. Чернов Т.А., Лунац А.А. Серотонин (5-окситриптамин) // Патол.физиол. – 1958. – Т.2, № 4. – С. 57-64. 5. Bruzzi L., Remuzzi G., Benigni A. Endothelin: A mediator of renal disease progression // J.Nephrol. – 1997. – Vol.10, N 4. – P.179-183. 6. Cirami C., Finato V., Andreini B. et al. In vitro solubilization of glomerular immune deposits after incubation with human Ig G and Ig A in membranous and Ig A nephropathy // Clin.nephrol. 1993. Vol. 40, N 3. – P. 185. 7. Davies B.B., Knox F.G. Current concepts of the regulation of urinary sodium excretion – a review // Amer. J. Med. Sci. – 1970. – Vol. 259, N 6. – P. 373-382. 8. Dixon F., Mc Nay G. Dissociation between autoregulation of renal blood flow and glomerular filtration rate // Amer. J. Physiol. – 1970. – Vol. 219, N 4. – P. 986-993. 9. Futrakul P., Sitprija V., Yenrudi S. et al. Glomerular endothelial dysfunction determines disease progression: A hypothesis // Amer.J.Nephrol. – 1997. – Vol.17, N6. – P.533-540.

## IMMUNOCHEMICAL AND MORPHOLOGICAL PREREQUISITES OF THE DEVELOPMENT OF GLOMERULO-TUBULAR IMBALANCE IN EXPERIMENTAL MASUGI-NEPHRITIS

*G.I.Kokoshchuk, O.V.Kokoshchuk, I.G.Kushnir*

**Abstract.** In experiments on rats with experimental Masugi nephritis the authors ascertained the development of glomerulo-tubular imbalance as a result of interrelation of antigens and antibodies on the membrane of Shumlianskyi-Bowman's capsule, the liberation of biologically active substances (serotonine, histamine) that serve as a binding link in the development of glomerular and tubular disturbances.

**Key word:** experimental Masugi-nephritis, nephron, histamine, serotonin.

Bukovinian State Medical Academy (Chernivtsi)

Надійшла до редакції 22.06.2001 року