

В. П. Пішак, Ю. Є. Роговий, О. В. Злотар, Р. І. Майкан,
І. А. Палагнюк, М. М. Радько, А. Є. Петрюк

ПОКАЗНИКИ ФУНКЦІЇ НИРОК ЗА УМОВ 5/6 НЕФРЕКТОМІЇ

Буковинська державна медична академія

Відомо, що розвиток хронічної ниркової недостатності характеризується зменшенням маси діючих нефронів і розвитком реакцій ушкодження в тих нефронах, що залишилися за рахунок процесу гіперфільтрації і формування тубуло-інтерстиційного фіброзу [4; 7]. Це закономірно ставить питання про необхідність з'ясування впливу експериментального первинного зниження маси діючих нефронів на функціональний стан тих нефронів, що залишилися. Такою експериментальною моделлю є видалення 5/6 нирок [11]. Водночас функціональний стан нирок за цих умов, зокрема в період розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу після 5/6 нефректомії, включаючи головний енергозалежний процес ниркових каналців — реабсорбцію іонів натрію, вивчено недостатньо.

Мета дослідження — з'ясувати функціональний стан нирок, включаючи головний енергозалежний процес ниркових каналців — реабсорбцію іонів натрію за умов 5/6 нефректомії в період формування тубуло-інтерстиційного синдрому.

Матеріали та методи дослідження

Досліди проведено на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16–0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Експериментальне зниження маси діючих нефронів моделювали таким чином. Під ефірною анестезією щурам проводили серединну лапаротомію, видаляли верхній та нижній полюси лівої нирки, залишаючи середній сегмент, кровотечу зупи-

няли гемостатичною губкою. Доступ зашивали безперервним швом. Через 15 діб видаляли праву нирку. У залишеному сегменті через 30 діб після другої операції розвивається тубуло-інтерстиційний фіброз [11].

Функцію нирок вивчали, вводячи щурам водопровідну воду в шлунок у кількості 5 % від маси тіла за допомогою металевого зонда, з подальшим збиранням 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 та сечі визначали концентрацію креатиніну за реакцією з пікриновою кислотою, іонів натрію — методом фотометрії полум'я на ФПЛ-1.

У сечі визначали концентрацію білка за допомогою сульфосаліцилового методу. Розраховували клубочкову фільтрацію за кліренсом ендogenous креатиніну; абсолютну, відносну, проксимальну, дистальну реабсорбцію іонів натрію, концентраційний індекс ендogenous креатиніну, екскрецію білка, відносну реабсорбцію води — за формулами, наведеними в роботі [2]. Для підвищення точності діагностики оцінки швидкості клубочкової фільтрації та величини екскреції білка на рівні поодинокого нефрону розраховували питомі величини цих показників на умовний нефрон з урахуванням того, що загальна кількість нефронів у інтактних щурах дорівнює 62 000 [3], а при моделюванні тубуло-інтерстиційного синдрому внаслідок видалення 5/6 ниркової тканини зали-

шається у 6 разів менше нефронів [11].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою комп'ютерних програм "Statgrafics" та "Exel 7.0".

Результати дослідження та їх обговорення

Зниження маси діючих нефронів на момент формування тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу після 5/6 нефректомії характеризувалося зниженням діурезу та відносного діурезу (табл. 1). Концентрація креатиніну в сечі не змінювалася, його екскреція знижувалася. Концентрація креатиніну в плазмі крові зростала, його концентраційний індекс, відносна реабсорбція води, клубочкова фільтрація, концентрація білка в сечі, його екскреція, відношення екскреції білка до екскреції креатиніну зменшувалися. Водночас клубочкова фільтрація та екскреція білка, розраховані на умовний нефрон, зростали (рисунки). Дослідження транспорту іонів натрію на 30-ту добу після 5/6 нефректомії показало зростання його концентрації в сечі за відсутності змін з боку екскреції цього електроліту (табл. 2). Знижувалися фільтраційна фракція, абсолютна, відносна та проксимальна реабсорбція іонів натрію. Концентраційний індекс іонів натрію зростав, його кліренс не змінювався. Дистальна реабсорбція іонів натрію та стандартизована екскреція іонів натрію за екскрецією креатиніну зростали.

Тлумачення отриманих результатів полягає в такому. При 5/6 нефректомії за рахунок зниження маси діючих не-



Таблиця 1

Показники функції нирок на 30-ту добу
після видалення 5/6 нирок у період формування
тубуло-інтерстиційного синдрому, $\bar{x} \pm Sx$, $n=10$

Показники	Контроль	5/6 нефректомії
Діурез, мл/2 год/100 г	4,050±0,147	2,710±0,275 P<0,001
Відносний діурез, %	81,030±2,939	54,180±5,514 P<0,001
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	1,4750±0,0845	1,2970±0,0834
Екскреція креатиніну, мкмоль/2 год/100 г	5,990±0,435	3,460±0,360 P<0,001
Концентрація креатиніну в плазмі крові, ммоль/л	37,300±4,134	97,600±10,658 P<0,001
Клубочкова фільтрація, мкл/хв/100 г	1491,00±199,26	320,70±43,45 P<0,001
Відносна реабсорбція води, %	97,330±0,414	92,050±1,188 P<0,001
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	43,920±5,039	14,880±1,934 P<0,001
Концентрація білка в сечі, мг/мл	0,0690±0,0078	0,0370±0,0031 P<0,01
Екскреція білка, мг/2 год/100 г	0,2840±0,0377	0,0990±0,0110 P<0,001
Екскреція білка, мг/100 мкл C_{cr}	0,0200±0,0026	0,0350±0,0060 P<0,05
Екскреція білка/екскреція креатиніну, од.	0,0480±0,0055	0,0280±0,0021 P<0,01

Примітка. У табл. 1, 2: P — вірогідність різниць порівняно з контролем; n — кількість спостережень.

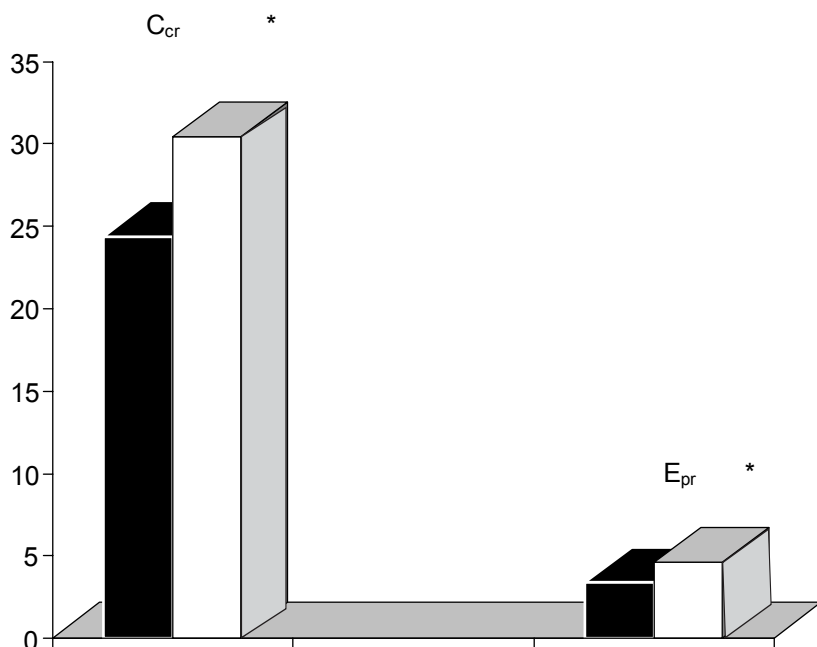


Рисунок. Клубочкова фільтрація C_{cr} (мл/хв/умов. нефрон) та екскреція білка E_{pr} (мг/2 год/умов. нефрон) при нефректомії 5/6 нирок на 30-ту добу за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому: ■ — контроль, □ — 5/6 нефректомії; * — вірогідність різниць порівняно з контролем (P<0,05)

фронів зменшується клубочкова фільтрація, що призводить до гіперосмії та гіперволемії. Це в свою чергу є стимулом для підсилення синтезу α -передсердного натрійуретичного гормону в передсердях, який обмежує реактивність тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку і спричинює гіперфільтрацію. Крім того, гіперосмія є стимулом для виділення антидіуретичного гормону, який підсилює утворення простагландину E_2 , останній за рахунок вазодилатації приносної артеріоли також спричинює гіперфільтрацію [4].

Гіперфільтрація є стимулом для утворення трансформувального фактора росту β_1 , який спричинює інтерстиційний фіброз з гіпоксичним ушкодженням ниркових канальців [5; 8–10]. За рахунок цього знижується абсолютна, відносна, проксимальна реабсорбція іонів натрію і зростає концентрація в сечі цього катіона, його екскреція, стандартизована за швидкістю клубочкової фільтрації та за креатиніном, та концентраційний індекс цього катіона. Зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію частково компенсується зростанням його дистального транспорту за механізмом канальцево-канальцевого балансу [4; 6].

Водночас зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію призводить до збільшення постачання цього катіона до *macula densa* дистального відділу нефрону й активації ренін-ангіотензинової системи за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку. При цьому ангіотензин II за рахунок його періартеріального розповсюдження проявлятиме вазоконстрикторний вплив на виносну артеріолу і зумовлюватиме розвиток гіперфільтрації та безпосередньо стимулюватиме фіброз інтерстицію, підсилюючи гіпоксичне ушкодження канальців [1; 4; 7]. Зниження клубочкової фільтрації, екскреції креатиніну і діурезу зумовлені зменшенням у 6

**Показники транспорту іонів натрію
на 30-ту добу після видалення 5/6 нирок у період формування
тубуло-інтерстиційного синдрому, $\bar{x} \pm Sx$, n=10**

Показники	Контроль	5/6 нефректомії
Концентрація іонів натрію в сечі, ммоль/л	1,8750±0,4284	2,8950±0,2006 P<0,05
Екскреція іонів натрію, мкмоль/2 год/100 г	7,750±1,901	7,6740±0,7313
Фільтраційна фракція іонів натрію, мкмоль/хв/100 г	236,190±31,503	46,710±6,276 P<0,001
Абсолютна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/хв/100 г	236,190±31,501	46,640±6,274 P< 0,001
Відносна реабсорбція іонів натрію, %	99,970±0,011	99,840±0,024 P<0,001
Концентраційний індекс іонів натрію, од.	0,0120±0,0029	0,0200±0,0014 P<0,05
Кліренс іонів натрію, мл/2 год/100 г	0,0500±0,0091	0,0530±0,0055
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/2 год/100 г	27,700±3,771	5,210±0,741 P<0,001
Екскреція іонів натрію, мкмоль/100 мкл C_{Cr}	0,5960±0,1686	2,7070±0,3768 P<0,001
Дистальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл C_{Cr}	0,4160±0,0632	1,1330±0,1621 P<0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, мкмоль/100 мкл C_{Cr}	15,400±0,166	13,450±0,256 P<0,001
Екскреція іонів натрію/екскреція креатиніну, од.	1,2960±0,2998	2,3490±0,2596 P<0,02

разів маси діючих нефронів. Це, в свою чергу, призводить до ретенційної азотемії зі зростанням концентрації креатиніну в плазмі крові. Водночас розрахунок швидкості клубочкової фільтрації на умовний нефрон, що враховує реальне зниження маси діючих нефронів у 6 разів, показує розвиток гіперфільтрації.

Зниження концентрації білка в сечі, його екскреції, включаючи стандартизований показник за креатиніном, зумовлені зниженням маси діючих нефронів і відповідно кількості проксимальних каналців у 6 разів, в яких у нормі відбувається реабсорбція профільтрованих низькомолекулярних білків. Водночас розрахована величина екскреції білка на умовний нефрон та стандартизований показник за швидкістю клубочкової фільтрації вказують на протеїнурію за рахунок ушкодження проксимального відділу нефрону при 5/6 нефректомії. Зниження відносної реабсорбції води та концентраційного індексу ендogenous креатиніну відображають процес порушення проксимальної реабсорбції за умов модельованого зниження маси діючих нефронів.

Висновки

1. При 5/6 нефректомії встановлено розвиток гіперфільтрації у тих нефронах, які залишилися, та виявлено порушення головного енергозалежного процесу реабсорбції іонів натрію на рівні проксимального відділу нефрону, що пояснюється розвитком тубуло-інтерстиційного фіброзу із гіпоксичним ушкодженням ниркових каналців.

2. Зростання дистальної реабсорбції іонів натрію розцінюється як компенсаторна реакція у відповідь на зниження проксимальної реабсорбції за механізмом каналцево-каналцевого балансу.

Обґрунтовано є перспектива подальших досліджень щодо з'ясування ролі ангіотензину II та трансформувального

фактора росту $\beta 1$ у патогенезі тубуло-інтерстиційних ушкоджень за умов модельованого зниження маси діючих нефронів.

ЛІТЕРАТУРА

1. Деклараційний пат. 42241 Україна, МПК А 61 В 10/00, G 01 33/50. Спосіб діагностики нефросклерозу / В. Ф. Мислицький, Ю. Є. Роговий, І. А. Плеш, О. С. Федорук, Р. І. Майкан, С. П. Бродовський, Ю. Б. Чортік (Україна). — № 2000116857. Заявл. 30.11.2000. Опубл. 15.10.2001. — Бюл. № 9. — 2 с.
2. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: Навч.-метод. посібник / В. М. Магальяс, А. О. Міхеєв, Ю. Є. Роговий та ін. — Чернівці: Буковин. держ. мед. акад., 2001. — 42 с.
3. Наточин Ю. В. Основы физиологии почки. — Л.: Медицина, 1982. — 207 с.
4. Пішак В. П., Гоженко А. І., Роговий Ю. Є. Тубуло-інтерстиційний синдром. — Чернівці: Медакадемія, 2002. — 221 с.
5. Особливості патогенезу тубуло-інтерстиційного синдрому в сосоч-

ках 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.

6. Роговий Ю. Є., Бойко О. В., Філіпова Л. О. Функціонально-структурна характеристика сегментів нефрону // Фізіол. журнал. — 2003. — Т. 49, № 6. — С. 94-100.

7. Шейман Д. А. Патолофізіологія почки. — М.: Вост. книж. компанія, 1997. — 224 с.

8. Border Wayne A., Noble Nancy A. Interactions of transforming growth factor- β and angiotensin II in renal fibrosis // Hypertension. — 1998. — Vol. 31, N 1. — P. 181-188.

9. Impaired proteolytic activity as a potential cause of progressive renal disease / A. Heidland, H. Ling, S. Vamvakas, L. Paszek // Miner. Electrolyte Metab. — 1996. — Vol. 22. — P. 157-161.

10. Renal fibrosis: Role of impaired proteolysis and potential therapeutic strategies / A. Heidland, K. Sebekova, L. Paszek et al. // Kidney Int. — 1997. — Vol. 52. — Suppl. 62. — P. 1-4.

11. Effects of protease therapy in the remnant kidney model of progressive renal failure / K. Sebekova, L. Paszek, J. Dammrich et al. // Mineral and Electrolyte Metab. — 1997. — Vol. 23. — P. 1-6.

