

УДК 616.36-002.4-092:612.22

Г.Б.Попович

## РОЛЬ ФАКТОРУ НЕКРОЗУ ПУХЛИН-АЛЬФА В ПАТОГЕНЕЗІ УШКОДЖЕННЯ ТРЕТЬОЇ ФУНКЦІОНАЛЬНОЇ ДІЛЯНКИ ПЕЧІНКОВОЇ ЧАСТОЧКИ ТА ПРОКСИМАЛЬНОГО КАНАЛЬЦЯ ЗА ГОСТРОЇ ГЕМІЧНОЇ ГІПОКСІЇ

Кафедра фізіології (зав. – проф. С.С.Ткачук)  
Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці

**Резюме.** У досліджах на 54 білих нелінійних статевозрілих щурах-самцях за гострої гемічної гіпоксії встановлено зростання концентрації фактору некрозу пухлин-альфа в плазмі крові з  $2,27 \pm 0,121$  пг/мл у контролі до  $3,55 \pm 0,169$  пг/мл при гемічній гіпоксії, який при цьому негативно корелює з активністю сукцинатдегідрогенази в 3-й функціональній ділянці печінкової часточки (фактор некрозу пухлин-альфа =  $8,36 - 0,007$  активність СДГ у 3-й функціональній ділянці печінко-

вої часточки;  $r = -0,952$ ;  $n=10$ ;  $p<0,001$ ) та активністю цього ферменту в проксимальному відділі нефрону (фактор некрозу пухлин-альфа =  $5,00 - 0,006$  активність СДГ у проксимальному відділі нефрону;  $r = -0,713$ ;  $n=10$ ;  $p<0,05$ ), що обґрунтовує роль цього цитокіну в патогенезі гепаторенального синдрому за гострої гемічної гіпоксії.

**Ключові слова:** нирки, печінка, гемічна гіпоксія, сукцинатдегідрогеназа, фактор некрозу пухлин-альфа.

**Вступ.** Відомо, що гостра гемічна гіпоксія супроводжується дистрофією ниркових проксимальних каналців та порушенням головного енергозалежного процесу – реабсорбції іонів натрію [2, 3, 6]. Гальмування проксимальної реабсорбції іонів натрію за цього патологічного процесу викликає активацію ренін-ангіотензинової системи із реалізацією вазоконстрикторного, колагенстимулювального впливу ангіотензину II, що сприяє формуванню порочного кола в механізмі розвитку гепаторенального синдрому [7, 10, 11]. В ушкодженні проксимального відділу нефрону та 3-ї функціональної ділянки печінкової часточки певна роль може належати фактору некрозу пухлин-альфа за рахунок його здатності проявляти цитотоксичну дію та стимулювати процеси апоптозу [4, 12]. Це закономірно ставить питання про необхідність дослідження ролі фактору некрозу пухлин-альфа в ушкодженні каналцевого відділу нефрону та 3-ї функціональної ділянки печінкової часточки за гострої гемічної гіпоксії [5, 9]. Водночас патогенетичне значення вказаного чинника в ушкодженні каналцевого відділу нефрону та 3-ї функціональної ділянки печінкової часточки за гострої гемічної гіпоксії практично не досліджено.

**Мета дослідження.** З'ясувати роль фактору некрозу пухлин-альфа в ушкодженні каналцевого відділу нефрону та 3-ї функціональної ділянки печінкової часточки за гострої гемічної гіпоксії.

**Матеріал і методи.** В експериментах на 54 самцях білих нелінійних щурів масою  $0,16-0,18$  кг досліджували гостру гемічну гіпоксію середнього ступеня тяжкості, яку моделювали шляхом уведення 1 % розчину нітриту натрію підшкірно в дозі  $50$  мг/кг одноразово [3]. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під ефірним наркозом.

Проводили гістоензімохімічні дослідження ферментів на криостатних зрізах печінки та нирок із визначенням активності: сукцинатдегідрогенази

з нітротетразолієвим синім та лужної фосфатази методом азопоєднання нафтол AS-BI фосфату з міцним червоним TR із кількісним аналізом активності досліджуваних ферментів методом точкового тесту за методом Автанділова Г.Г. [1, 8].

Фактор некрозу пухлин-альфа в плазмі крові визначали імуноферментним методом.

Статистичну обробку отриманих даних, включаючи кореляційний та регресійний аналіз, проводили на комп'ютері за допомогою програми "Statgrafics" та "Excel 7.0". Всі експерименти проведені з дотриманням правил робіт із використанням експериментальних тварин (1977 р.) та положень Конвенції Ради Європи про охорону хребетних тварин, що використовуються в експериментах та інших наукових цілях (від 18 березня 1986 року).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Отримані дані свідчать про гальмування активності сукцинатдегідрогенази в 3-й функціональній ділянці печінкової часточки за умов гострої гемічної гіпоксії (рис. 1).

У плазмі крові зростала концентрація фактору некрозу пухлин-альфа (табл. 1). Кількісний аналіз активності сукцинатдегідрогенази виявив її зниження в третій функціональній ділянці печінкової часточки та в проксимальному відділі нефрону. Активність лужної фосфатази в кірковій ділянці нирок виявляла тенденцію до гальмування та знижувалася в третій функціональній ділянці печінкової часточки. Активність сукцинатдегідрогенази в дистальному відділі нефрону змін не зазнавала.

Виявлено негативні кореляційні зв'язки фактору некрозу пухлин-альфа в плазмі крові з активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, проксимальному, дистальному відділах нефрону, активністю лужної фосфатази в кірковій ділянці нирок та третій функціональній ділянці печінкової часточки за гострої гемічної гіпоксії (табл. 2). Актив-

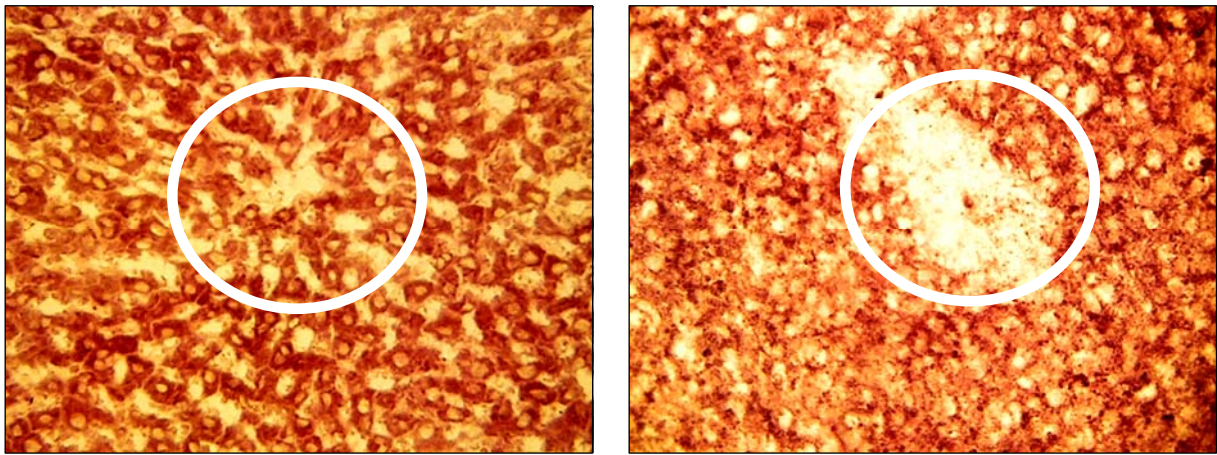


Рис. 1. Гальмування активності сукцинатдегідрогенази в 3-й функціональній ділянці (усередині кола) печінкової часточки за умов гострої гемічної гіпоксії. Зліва – контроль, справа – гостра гемічна гіпоксія. Зб.: x 56

Таблиця 1

**Показники активності сукцинатдегідрогенази, лужної фосфатази в печінці і нирках та концентрації фактору некрозу пухлин-альфа в плазмі крові за умов гострої гемічної гіпоксії ( $\bar{x} \pm Sx$ )**

Показники	Контроль (n=8)	Гемічна гіпоксія (n=10)
Фактор некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, пг/мл	2,27±0,121	3,55±0,169 p<0,001
Активність сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	1053,8±31,34	644,2±21,55 p<0,001
Активність лужної фосфатази в кірковій ділянці нирок, ум.од.	174,1±33,81	143,0±19,61
Активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрону, ум.од.	352,3±37,97	230,8±19,06 p<0,01
Активність сукцинатдегідрогенази в дистальному відділі нефрону, ум.од.	113,3±17,47	114,2±11,70
Активність лужної фосфатази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	278,9±5,96	227,9±4,80 p<0,001

Примітка.

p – вірогідність різниць порівняно до контролю,

n – число спостережень

ність сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки за цих умов позитивно корелювала з активністю лужної фосфатази в цій ділянці печінкової часточки та активністю сукцинатдегідрогенази в проксимальному та дистальному відділах нефрону. Регресійний аналіз негативних кореляційних зв'язків фактору некрозу пухлин-альфа в плазмі крові з активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки та проксимальному відділі нефрону наведено на рис. 2.

Гальмування транспорту іонів натрію в проксимальному відділі нефрону внаслідок гіпоксичного впливу викликало активацію внутрішньониркової ренін-ангіотензинової системи за механізмом тубуло-гломерулярного зворотного зв'язку [5]. Це зумовлювало зниження біохімічної активності в клітинах каналців, що відобразилось у зменшеннях проявів активності сукцинатдегідрогенази в проксимальних і дистальних каналцях, та лужної фосфатази в проксимальному відділі

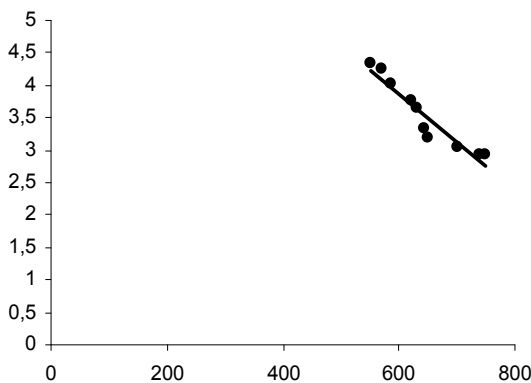
нефрону. Зростання концентрації фактору некрозу пухлин-альфа в плазмі крові зумовлено розвитком реакцій ушкодження печінки та нирок за гемічної гіпоксії із збільшенням продукції цього фактору нейтрофілами та макрофагами [4, 12]. Ушкоджувальний вплив фактору некрозу пухлин-альфа на проксимальні каналці та третю функціональну ділянку печінкової часточки за гемічної гіпоксії зумовлено прямим цитотоксичним впливом цього фактору та розвитком процесів апоптозу нефроцитів та гепатоцитів, що підтверджено негативними кореляційними зв'язками фактору некрозу пухлин-альфа в плазмі крові з активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, проксимальному, дистальному відділах нефрону, активністю лужної фосфатази в кірковій ділянці нирок та третій функціональній ділянці печінкової часточки за гострої гемічної гіпоксії. Виявлені позитивні кореляційні залежності активності сукцинатдегідрогенази в третій функціональній

Таблиця 2

Пари вірогідних кореляційних зв'язків між показниками активності сукцинатдегідрогенази, лужної фосфатази в печінці і нирках та концентрацією фактору некрозу пухлин-альфа в плазмі крові за умов гострої гемічної гіпоксії

Пари кореляційних зв'язків		Коефіцієнт кореляції, $r_{xy}$	Вірогідність кореляційного зв'язку, $p$
Фактор некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, пг/мл	Активність сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	- 0,952	<0,001
Фактор некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, пг/мл	Активність лужної фосфатази в кірковій ділянці нирок, ум.од.	- 0,862	<0,01
Фактор некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, пг/мл	Активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрону, ум.од.	- 0,714	<0,05
Фактор некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, пг/мл	Активність сукцинатдегідрогенази в дистальному відділі нефрону, ум.од.	- 0,738	<0,02
Фактор некрозу пухлин-альфа в плазмі крові, пг/мл	Активність лужної фосфатази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	- 0,936	<0,001
Активність сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	Активність сукцинатдегідрогенази в проксимальному відділі нефрону, ум.од.	0,963	<0,001
Активність сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	Активність сукцинатдегідрогенази в дистальному відділі нефрону, ум.од.	0,812	<0,01
Активність сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	Активність лужної фосфатази в третій функціональній ділянці печінкової часточки, ум.од.	0,872	<0,01

ФНП-альфа = 8,36 - 0,007 СДГ<sub>3</sub>;  
r = - 0,952; n = 10; p < 0,001



ФНП-альфа = 5,00 - 0,006 СДГ<sub>п</sub>;  
r = - 0,713; n = 10; p < 0,05

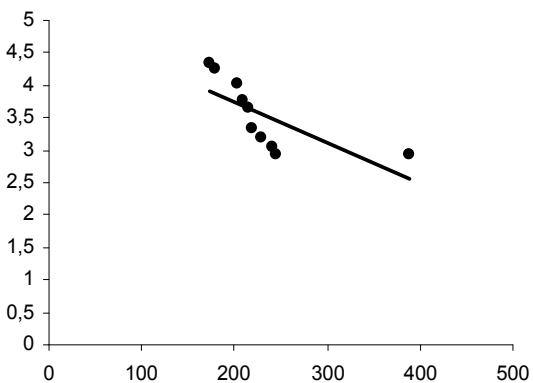


Рис. 2. Регресійний аналіз між концентрацією фактору некрозу пухлин-альфа (ФНП-альфа) у плазмі крові (пг/мл), активністю сукцинатдегідрогенази в третій функціональній ділянці (СДГ<sub>3</sub>) печінкової часточки (ум.од.) та проксимальному відділі нефрону (СДГ<sub>п</sub>) за умов гострої гемічної гіпоксії.  $r$  – коефіцієнт кореляції,  $n$  – число спостережень,  $p$  – вірогідність кореляційного зв'язку

ділянці печінкової часточки за гемічної гіпоксії з активністю лужної фосфатази в цій ділянці печінкової часточки і активністю сукцинатдегідрогенази в проксимальному та дистальному відділах нефрону зумовлені поєднаним ушкоджувальним впливом гемічної гіпоксії та фактору некрозу пухлин-альфа на зазначені структури.

#### Висновок

За гострої гемічної гіпоксії встановлено зростання концентрації фактору некрозу пухлин-альфа

в плазмі крові до  $3,55 \pm 0,169$  пг/мл, яке при цьому негативно корелює з активністю сукцинатдегідрогенази в 3-й функціональній ділянці печінкової часточки (фактор некрозу пухлин-альфа =  $8,36 - 0,007$  СДГ<sub>3</sub>;  $r = - 0,952$ ;  $n = 10$ ;  $p < 0,001$ ) та активністю цього ферменту в проксимальному відділі нефрону (фактор некрозу пухлин-альфа =  $5,00 - 0,006$  СДГ<sub>п</sub>;  $r = - 0,713$ ;  $n = 10$ ;  $p < 0,05$ ), що обґрунтовує роль даного цитокіну в патогенезі гепаторенального синдрому за гострої гемічної гіпоксії.

**Перспективи подальших досліджень.** Обґрунтовано є перспектива подальших досліджень щодо з'ясування ролі цитокінів у механізмах ушкодження нефроцитів мозкової речовини нирок за умов гострої гемічної гіпоксії.

#### Література

1. Автандилов Г.Г. Методы измерения клеток и ядер / Г.Г.Автандилов. – М.: Медицина, 1973. – 159 с.
2. Агаджанян Н.А. Классификация гипоксических, гипо- и гиперкапнических состояний / Н.А.Агаджанян, А.Я.Чижов // Фізіол. ж. – 2003. – Т. 49, № 3. – С. 11-16.
3. Гоженко А.И. Изменение функции почек при острой интоксикации нитритом натрия в эксперименте / А.И.Гоженко, А.С.Федорук, С.Г.Котюжинская // Патол. физиол. и эксперим. терапия. – 2003. – № 1. – С. 28-30.
4. Дікал М.В. Роль фактору некрозу пухлин-альфа в патогенезі тубуло-інтерстиційного синдрому за хронічного нефриту Мазугі / М.В.Дікал, Ю.Є.Роговий // Вісн. наук. досліджень. – 2007. – № 2. – С. 108-111.
5. Пішак В.П. Тубуло-інтерстиційний синдром / В.П.Пішак, А.І.Гоженко, Ю.Є.Роговий. – Чернівці: Медакадемія, 2002. – 221 с.
6. Пішак В.П. Універсальність ушкодження проксимального каналця при захворюваннях нирок / В.П.Пішак, В.В.Білокий, Ю.Є.Роговий // Клін. та експерим. патол. – 2005. – Т. 4, № 1. – С. 72-76.
7. Роговий Ю.Е. Способ определения повреждения отделов нефрона / Ю.Е.Роговий, А.И.Гоженко, В.Н.Магальяс // Клін. анатомія та операт. хірургія. – 2003. – Т. 1, № 2. – С. 73-74.
8. Сучасні методики експериментальних та клінічних досліджень центральної науково-дослідної лабораторії Буковинської державної медичної академії: навч.-метод. посіб. / [В.М.Магальяс, А.О.Міхеев, Ю.Є.Роговий та ін.]. – Чернівці: Буковинська державна медична академія, 2001. – 42 с.
9. Хендерсон Дж. М. Патологія органів шлунково-кишкового тракту / Дж. М. Хендерсон. – М.-СПб.: БИНОМ-Невський Діалект, 1999. – 286 с.
10. Angiotensin subtype-2 receptors inhibit renin biosynthesis and angiotensin II formation / H.Siragy, Ch.Xue, P.Abadir [et al.] // Hypertension. – 2005. – V. 45, № 1. – P. 133-137.
11. Role of hypoxia in the pathogenesis of renal disease / K.U.Eckardt, C.Rosenberger, J.S.Jurgensen [et al.] // Blood Purif. – 2003. – № 21. – P. 253-257.
12. Zhu Ning. Removal of tumor necrosis factor- $\alpha$  and interleukin-1 by plasma exchange in patients with diffuse proliferative glomerulonephritis / Ning Zhu, Zhi-yong Zheng, Xiang-mei Chen // J. Mod. Med. – 2004. – V. 14, № 9. – P. 24-30.

### РОЛЬ ФАКТОРА НЕКРОЗА ОПУХОЛЕЙ-АЛЬФА В ПАТОГЕНЕЗЕ ПОВРЕЖДЕНИЯ 3-Й ФУНКЦИОНАЛЬНОЙ ЗОНЫ ПЕЧЕНОЧНОЙ ДОЛЬКИ И ПРОКСИМАЛЬНОГО ОТДЕЛА НЕФРОНА ПРИ ОСТРОЙ ГЕМИЧЕСКОЙ ГИПОКСИИ

*Г.Б.Попович*

**Резюме.** В опытах на 54 белых нелинейных половозрелых крысах-самцах с острой гемической гипоксией показано увеличение концентрации фактора некроза опухолей-альфа в плазме крови с  $2,27 \pm 0,121$  пг/мл в контроле до  $3,55 \pm 0,169$  пг/мл при гемической гипоксии, который при этом отрицательно коррелирует с активностью сукцинатдегидрогеназы в 3-й функциональной зоне печеночной дольки (фактор некроза опухолей-альфа =  $8,36 - 0,007$  СДГ<sub>3</sub>;  $r = -0,952$ ;  $n=10$ ;  $p<0,001$ ) и активностью данного фермента в проксимальном отделе нефрона (фактор некроза опухолей-альфа =  $5,00 - 0,006$  СДГ<sub>п</sub>;  $r = -0,713$ ;  $n=10$ ;  $p<0,05$ ), что обосновывает роль данного цитокина в патогенезе гепаторенального синдрома при острой гемической гипоксии.

**Ключевые слова:** почки, печень, гемическая гипоксия, сукцинатдегидрогеназа, фактор некроза опухолей-альфа.

### THE ROLE OF THE TUMOR NECROSIS FACTOR-ALPHA IN THE PATHOGENESIS OF DAMAGING THE 3<sup>rd</sup> FUNCTIONAL ZONE OF THE HEPATIC LOBULE AND THE PROXIMAL PORTION OF THE NEPHRON IN ACUTE HEMIC HYPOXIA

*Н.В.Попович*

**Abstract.** In experiments on 54 albino nonline pubertal male rats with acute hemic hypoxia the author has demonstrated an increase of the blood plasma tumor necrosis factor- $\alpha$  concentration from  $2,27 \pm 0,121$  pg/ml in control animals to  $3,55 \pm 0,169$  pg/ml in hemic hypoxia which correlates negatively at that with the activity of succinate dehydrogenase (SDH) in the 3<sup>rd</sup> functional zone of the hepatic lobule (tumor necrosis factor- $\alpha$  =  $8,36 - 0,007$  SDH<sub>3</sub>;  $r = -0,952$ ;  $n=10$ ;  $p<0,001$ ) and the activity of the enzyme in question in the proximal portion of the nephron (tumor necrosis factor- $\alpha$  =  $5,00 - 0,006$  SDH<sub>p</sub>;  $r = -0,713$ ;  $n=10$ ;  $p<0,05$ ) and that substantiates the role of this cytokine in the pathogenesis of the hepato-renal syndrome in acute hemic hypoxia.

**Key words:** kidneys, liver, hemic hypoxia, succinate dehydrogenase, tumor necrosis factor-alpha.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Рецензент – проф. І.І.Заморський

Buk. Med. Herald. – 2008. – Vol. 12, № 3. – P.66-69

Надійшла до редакції 22.04.2008 року