

УДК 616.61-008.6-092-07

В.П.Пішак, Ю.Є.Роговий, В.Г.Савка, Л.Г.Архіпова

**ВПЛИВ ПРЕПАРАТУ GA-40 НА ОРІЄНТАЦІЙНУ БУДОВУ
ТА ФАЗОВИЙ ЗСУВ КРИСТАЛІЧНОЇ РЕЧОВИНИ НИРОК
ЗА УМОВ РОЗВИТКУ ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІЙНОГО СИНДРОМУ**

Кафедра фізіології (зав. - проф. С.С.Ткачук) Буковинського державного медичного університету, м. Чернівці,
кафедра фізичної культури та валеології (в.о. зав. - доц. П.І.Свєстратов)
Чернівецького національного університету ім. Юрія Федьковича

Резюме. У дослідях на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16-0,18 кг встановлено, що застосування препарату GA-40 нормалізує орієнтаційну будову та фазовий зсув кристалічної речовини: середньої, дисперсії, асиметрії, ексцесу в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок, що запобігає розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії. Більш чутливими критеріями для

оцінки антинефросклеротичного впливу препарату GA-40 при тубуло-інтерстиційному синдромі за ступенем впливу на вміст кристалічної речовини як маркера колагену є А – асиметрія і Е – ексцес, ніж М – середня і Д – дисперсія.

Ключові слова: нирки, тубуло-інтерстиційний синдром, препарат GA-40, орієнтаційна будова, фазовий зсув.

Вступ. Механізм розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому нирок зумовлений колагеностимулювальним впливом ангіотензину II з формуванням дифузного фіброзу кіркової, мозкової речовини та сосочка нирок [6,7,8]. Останнім часом все більше зростає інтерес до використання препарату GA-40 (комплекс поліпептидів, виділених з екологічно чистого рослинного матеріалу) для корекції патологічних змін за рахунок його здатності сприяти збалансуванню між регуляторними процесами (симпатикус - катаболізм – кислотність та парасимпатикус - анаболізм - лужність), що ймовірно запобігає розвитку нефросклеротичних змін [5]. За допомогою кореляційно-оптичного дослідження тубуло-інтерстиційного синдрому можна виявити ступінь розростання колагену як кристалічної речовини, що має такі фізичні характеристики, як орієнтаційну будову та фазовий зсув, які можна оцінити за допомогою показників як М – середня, Д – дисперсія, А – асиметрія, Е – ексцес [1,11,12]. Водночас детальний аналіз антинефросклеротичного впливу препарату GA-40 на стан кристалічної речовини нирок як маркера колагену за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому з використанням вище перерахованих кількісних фізичних параметрів у кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок практично не проводився.

Мета дослідження. Провести патофізіологічний аналіз впливу препарату GA-40 на стан кристалічної речовини нирок як маркера колагену при кореляційно-оптичному дослідженні за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому з використанням її характеристик: орієнтаційна будова та фазовий зсув з оцінкою останніх за допомогою показників: М – середня, Д – дисперсія, А – асиметрія, Е – ексцес.

Матеріал і методи. Досліди проведено на 40 білих нелінійних щурах-самцях масою 0,16-0,18 кг за умов гіпонатрієвого раціону харчування. Тубуло-інтерстиційний синдром моделювали шляхом одноразового введення сулеми підшкірно в дозі 5 мг/кг маси тіла з дослідженням на 30-ту добу полі-

уричної стадії нефропатії [3,4]. Препарат GA-40 вводили щоденно внутрішньом'язово в дозі 2 мг/кг маси тіла впродовж всього періоду розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому [5]. Евтаназію тварин проводили шляхом декапітації під ефірним наркозом з дотриманням правил проведення 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).

Для підтвердження тубуло-інтерстиційного синдрому проводили гістологічні дослідження із забарвленням депарафінованих зрізів за Слінченком та сріблення за Джонсом-Моурі.

Виконували поляризаційне мікроскопічне лазерне дослідження гістологічних зрізів кіркової, мозкової речовини та сосочка нирок у нормі та за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому з кількісним аналізом кристалічної речовини нирок як маркера колагену з використанням її характеристик: орієнтаційна будова, фазовий зсув з оцінкою останніх за допомогою показників: М – середня, Д – дисперсія, А – асиметрія, Е – ексцес в умовних одиницях (ум. од.). Визначальну роль у перетворенні стану поляризації, зонduючого біологічну тканину пучка, вносять геометричні (орієнтаційні) $\rho(X,Y)$ та оптичні (фазові) $\delta(X,Y)$ параметри елементів архітектонічних сіток. Володіючи інформацією про координатний розподіл сукупності матричних елементів $f_{ik}(X,Y)$, можна визначити алгоритми обчислення в кожній точці гістологічного зрізу біологічної тканини, величину орієнтації осі найбільшої швидкості ρ та величину фазовозсувальної здатності δ речовини анізотропних включень. Фазовий зсув δ , який пов'язаний з анізотропією (двопроменезаломленням) колагену визначали за формулою: $\delta = 2\pi/\lambda \cdot Dn \cdot d$, де, λ - довжина хвилі лазерного випромінювання, Dn – показник двопроменезаломлення речовини ($Dn = n_0 - n_e$ - різниця між показником заломлення звичайної та незвичайної хвилі), d – геометрична товщина

зразка. Параметри еліпсу поляризації (азимут, еліптичність), стають носіями інформації про D_n і специфіку геометрії анізотропного середовища. Нижче наведені статистичні моменти: першого порядку - M (середнє), другого порядку - D (дисперсія), третього - A (асиметрія) та четвертого порядку - E (ексцес):

$$M = \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N |z_i|$$

$$D = \sqrt{\frac{1}{N} \sum_{i=1}^N z_i^2}$$

$$A = \frac{1}{\sigma_s^3} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N z_i^3$$

$$E = \frac{1}{\sigma_s^2} \frac{1}{N} \sum_{i=1}^N z_i^4$$

де $N = m \times n$ - загальна кількість пікселів CCD - камери [1, 3, 14].

Статистичну обробку даних проводили за допомогою програм "Statgrafics" та Excel 7.0.

Результати дослідження та їх обговорення.

Розвиток тубуло-інтерстиційного синдрому нирок встановлено на 30-ту добу поліуричної стадії сулемової нефропатії, який характеризувався явищами дистрофії ниркових каналців та змінами інтерстицію у вигляді клітинних інфільтратів, набряку, склерозу.

Кореляційно-оптичне дослідження виявило наявність кристалічної та аморфної речовини в усіх ділянках нирок. За умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії спостерігалось зростання вмісту кристалічної речовини як маркера колагену в кірковій, мозковій ділянці та сосочку нирок [8,9].

Аналіз орієнтаційної будови кристалічної речовини показав зростання її показників: середньої, дисперсії, асиметрії, ексцесу в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок (табл. 1). Слід зауважити, що асиметрія і ексцес за цих умов зазнавали більш істотних змін ніж дисперсія і середня, особливо на рівні сосочка нирок. Застосування препарату GA-40 призводило до нормалізації показників орієнтаційної будови кристалічної речовини: середньої, дисперсії, асиметрії, ексцесу в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок, що запобігало розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії.

Аналіз фазового зсуву кристалічної речовини показав зростання її показників: середньої, дисперсії, асиметрії, ексцесу в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок за розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому (табл. 2). При цьому, асиметрія і ексцес зазнавали більш істотних змін ніж дисперсія і середня. Застосування препарату GA-40 сприяло нормалізації величин фазового зсуву кристалічної речовини: середньої, дисперсії, асиметрії, ексцесу в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок, що запобігало розвитку тубу-

ло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії.

Дифузний інтерстиційний фіброз у кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому зумовлений колагеностимулювальним впливом вазоконстрикторного олігопептиду ангіотензину II, внаслідок активації ренін-ангіотензинової системи за цього патологічного процесу як результату ушкодження проксимального відділу нефрону [3].

Кореляційно-оптичне дослідження нирок дає можливість кількісно оцінити розвиток тубуло-інтерстиційного синдрому за зростанням вмісту кристалічної речовини як маркера колагену. Водночас кристалічна речовина є неоднорідною і має цілу низку характеристик: орієнтаційна будова та фазовий зсув, що поглиблено оцінюються за допомогою параметрів: M - середня, D - дисперсія, A - асиметрія, E - ексцес. Всі зазначені показники зростають за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок і зазнають нормалізації на фоні застосування препарату GA-40. Цей факт можна розцінювати таким чином, що при формуванні тубуло-інтерстиційного синдрому має місце не тільки кількісне підвищення ступеня колагеногенезу, але при цьому істотних змін зазнає і сама структура сполучної тканини, зростає ступінь її неоднорідності. Виявлений факт більшої чутливості A - асиметрії і E - ексцесу ніж M - середньої і D - дисперсії в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок для орієнтаційної будови та фазового зсуву дає можливість рекомендувати ці параметри для більш точної та ранньої діагностики тубуло-інтерстиційного синдрому і оцінки ефективності антинефросклеротичного впливу препарату GA-40. Під впливом препарату GA-40, через його взаємодію з мембранними утвореннями (лектинові рецептори, T-клітинний рецептор, фосфофоліпіди, глікопротеїди) нормалізується гармонія між системами симпатикус-катаболізм-кислотність та парасимпатикус-анаболізм-лужність за участю транскрипційного фактору NF-kB, знижується рівень сполучної тканини та нормалізується її структура в кірковій, мозковій речовині, сосочку нирок за розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому.

Висновки

1. Застосування препарату GA-40 призводить до нормалізації характеристик орієнтаційної будови та фазового зсуву кристалічної речовини: середньої, дисперсії, асиметрії, ексцесу в кірковій, мозковій речовині та сосочку нирок, що запобігає розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії.

2. Більш чутливими критеріями для оцінки антинефросклеротичного впливу препарату GA-40 при тубуло-інтерстиційному синдромі за ступенем впливу на вміст кристалічної речовини як маркера колагену є A - асиметрія і E - ексцес ніж M - середня і D - дисперсія.

Таблиця 1

Вплив препарату GA-40 на орієнтаційну будову - ρ кристалічної речовини нирок при розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії за даними кореляційно-оптичного дослідження ($x \pm Sx$)

Показники, ум. од.	Контроль (n= 12)	Тубуло-інтерстиційний синдром (n= 12)	Тубуло-інтерстиційний синдром + GA-40 (n=12)
М - кіркова	0,05±0,003	0,12±0,004 p< 0,001	0,05±0,003 p ₁ < 0,001
D – кіркова	0,08±0,003	0,18±0,003 p< 0,001	0,10±0,002 p< 0,001; p ₁ < 0,02
A- кіркова	23,38±0,509	69,66±1,038 P< 0,001	31,78±0,592 p< 0,001; p ₁ < 0,001
E - кіркова	112,6±1,01	758,21±2,871 p< 0,001	26,06±1,082 p< 0,001; p ₁ < 0,001
М - мозкова	0,05±0,003	0,109±0,003 p< 0,001	0,05±0,003 p ₁ < 0,001
D – мозкова	0,098±0,0041	0,163±0,004 P< 0,001	0,108±0,004 p< 0,001
A- мозкова	3,75±0,085	17,33±0,331 P< 0,001	4,60±0,154 p< 0,001; p ₁ < 0,001
E - мозкова	31,05±0,534	68,34±0,679 P< 0,001	26,32±0,471 p< 0,001; p ₁ < 0,001
М – сосочок	0,125±0,0037	0,743±0,0179 P< 0,001	0,169±0,0043 p< 0,001; p ₁ < 0,001
D – сосочок	0,235±0,0067	0,46±0,014 p< 0,001	0,297±0,0083 p< 0,001; p ₁ < 0,001
A- сосочок	315,5±2,75	922,9±2,38 p< 0,001	300,2±13,21 p< 0,01; p ₁ < 0,001
E - сосочок	1126±1,2	4567±2,2 p< 0,001	1136±2,4 p< 0,001; p ₁ < 0,001

Таблиця 2

Вплив препарату GA-40 на фазовий зсув – σ кристалічної речовини нирок при розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому на 30-ту добу сулемової нефропатії за даними кореляційно-оптичного дослідження ($x \pm Sx$)

Показники, ум. од.	Контроль (n= 12)	Тубуло-інтерстиційний синдром (n= 12)	Тубуло-інтерстиційний синдром + GA-40 (n= 12)
М - кіркова	0,03±0,002	0,09±0,003 p< 0,001	0,05±0,003 p< 0,001; p ₁ < 0,001
D – кіркова	0,07±0,003	0,12±0,003 p< 0,001	0,09±0,004 p< 0,001; p ₁ < 0,001
A- кіркова	13,53±0,300	48,66±0,652 P< 0,001	15,60±0,233 p< 0,001; p ₁ < 0,001
E - кіркова	62,16±0,701	363,98±1,356 P< 0,001	65,84±0,381 p< 0,001; p ₁ < 0,001
М - мозкова	0,02±0,003	0,08±0,003 p< 0,001	0,03±0,002 p< 0,01; p ₁ < 0,001
D – мозкова	0,05±0,003	0,12±0,003 p< 0,001	0,06±0,003 p< 0,05; p ₁ < 0,001
A- мозкова	2,73±0,054	16,56±0,324 P< 0,001	2,98±0,060 p< 0,01; p ₁ < 0,001
E - мозкова	23,55±0,301	48,22±0,475 P< 0,001	29,81±0,591 p< 0,001; p ₁ < 0,001
М – сосочок	0,09±0,004	0,67±0,020 p< 0,001	0,11±0,005 p< 0,01; p ₁ < 0,001
D – сосочок	0,22±0,012	0,44±0,017 p< 0,001	0,23±0,005 p ₁ < 0,001
A- сосочок	272,7±2,06	828,9±2,55 p< 0,001	290,7±2,15 p< 0,001; p ₁ < 0,001
E - сосочок	967,6±1,43	3650,0±2,18 P< 0,001	1060,8±4,76 p< 0,001; p ₁ < 0,001

Примітка. Тут і в таблиці 1: p - вірогідність різниць порівняно до контролю; p₁- вірогідність різниць порівняно до тубуло-інтерстиційного синдрому; n - число спостережень

Перспектива наукового пошуку. Становлять інтерес подальші наукові дослідження щодо використання кореляційно-оптичного дослідження для оцінки ефективності корекції патологічних змін за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому при інших захворюваннях нирок шляхом застосування препарату з антинефросклеротичним механізмом дії GA-40.

Література

1. Ангельский О.В., Ушенко А.Г., А.Д.Архелюк и др. Лазерная поляриметрия патологических изменений биотканей // Оптика и спектроскопия. – 2000. – Т. 89, № 6. – С. 1050-1055.
2. Лазерна поляриметрична діагностика в біології та медицині / Пішак В.П., Ушенко О.Г., Ангельський О.В. та ін./ За ред. Пішака В.П. та Ушенко О.Г. - Чернівці.: Медакадемія, 2000. – С.194-205.
3. Пішак В.П., Білоокий В.В., Роговий Ю.Є. Універсальність ушкодження проксимального каналця при захворюваннях нирок// Клін. та експерим. патол. - 2005.- Т. 4, № 1.- С. 72 -76.
4. Пішак В.П., Гоженко А.І., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиційний синдром.-Чернівці: Медакадемія, 2002.- 221 с.
5. Пишак В.П., Роговий Ю.Е., Сидорчук И.И. и др. Анализ защитного влияния препарата GA-40 на течение сулемовой нефропатии с помощью вегетативного резонансного теста "ИМЕДИС ТЕСТ+"// Нефрология.-2005.-Т.9, № 3.-С. 88-91.
6. Пішак В.П., Роговий Ю.Є., Шаповалов В.П. та ін. Особливості патогенезу тубуло-інтерстиційного синдрому в сосочках нирок і застосування Wobe Mugas E для його корекції // Одес. мед. ж.-2004.-№ 1.- С. 17-21.
7. Пішак В.П., Роговий Ю.Є. Тубуло-інтерстиційний синдром - основа швидкого прогресування і розвитку хронічного патологічного процесу нирок//Досягнення біології та медицини.-2004.-№ 1 (3).- С. 60-64.
8. Роговий Ю.Є., Савка В.Г. Патолофізіологічний аналіз кореляційно-оптичної діагностики кіркової речовини нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому//Вісн. наук. досліджень.-2006.-№ 1.- С. 108-110.
9. Роговий Ю.Є., Савка В.Г. Патолофізіологічний аналіз кореляційно-оптичної діагностики мозкової речовини нирок за умов розвитку тубуло-інтерстиційного синдрому// Бук. мед. вісник.-2006.-Т. 10, № 1.- С. 79-82.
10. Angelsky O.V., Ushenko A.G., Burkovets D.N., Ushenko Yu.A. Laser polarization visualization and selection of biotissue images // Optica Applicata. – 2002.- V. 32, N 4. – P. 1236-1241.
11. Ushenko A. Laser biospeckles' fields vector structure and polarization diagnostics of skin collagen structure // Laser Physics. – 2000. – V.10, №5. – P.1143-1149.
12. Ushenko A.G. Polarization correlometry and wavelet analysis of dynamics of changes in orientation-phase structure of tissue architecture // Proc. SPIE.- 2002.- V. 4900.- P. 1323-1326.

ВЛИЯНИЕ ПРЕПАРАТА GA-40 НА ОРИЕНТАЦИОННОЕ СТРОЕНИЕ И ФАЗОВЫЙ СДВИГ КРИСТАЛЛИЧЕСКОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧЕК ПРИ УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ ТУБУЛО-ИНТЕРСТИЦИАЛЬНОГО СИНДРОМА

В.П.Пишак, Ю.Е.Роговой, В.Г.Савка, Л.Г.Архипова

Резюме. В опытах на 40 белых нелинейных крысах-самцах массой 0,16-0,18 кг установлено, что применение препарата GA-40 приводит к нормализации характеристик ориентационного строения и фазового сдвига кристаллического вещества: средней, дисперсии, асимметрии, эксцесса в корковом, мозговом веществе и сосочке почек, что предупреждает развитие тубуло-интерстициального синдрома на 30-е сутки сулемовой нефропатии. Более чувствительными критериями для оценки антинефросклеротического влияния препарата GA-40 при тубуло-интерстициальном синдроме за степенью влияния на содержание кристаллического вещества как маркера коллагена являются А - асимметрия и Е - эксцесс нежели М - средняя и Д - дисперсия.

Ключевые слова: почки, тубуло-интерстициальный синдром, препарат GA-40, ориентационное строение, фазовый сдвиг.

THE INFLUENCE OF THE GA-40 AGENT ON THE ORIENTATION STRUCTURE, PHASE SHIFT OF THE CRYSTALLINE SUBSTANCE OF THE KIDNEYS UNDER CONDITIONS OF THE DEVELOPMENT OF TUBULO-INTERSTITIAL SYNDROME

V.P.Pishak, Yu.Ye.Rohovyi, V.G.Savka, L.G.Arkipova

Abstract. In experiments on 40 albino nonlinear male rats, weighing 0,16 – 0,18 kg, it has been established that the use of the GA-40 medication normalizes the orientation structure and a phase shift of a crystalline substance: median value, dispersion, asymmetry, excess in the cortical, medullary substance and renal papilla, preventing the development of tubulo-interstitial syndrome on the 30th day of sublimate nephropathy. More sensitive criteria for an evaluation of the antinephrosclerotic effect of the GA-40 medication in case of tubulo-interstitial syndrome based on the degree of an influence on the content of a crystalline substance as a marker of collagen, are A – asymmetry, E – excess rather than M – medium and D – dispersion.

Key words: kidneys, tubulo-interstitial syndrome, GA-40 medication, orientation structure, phase shift.

Bukovinian State Medical University (Chernivtsi)

Yu. Fedkovych State University (Chernivtsi)

Buk. Med. Herald. – 2007. – Vol.11, №2.- P.116-119

Надійшла до редакції 29.01.2007 року

Рецензент – проф. В.М. Коновчук