

Sirman V. M., Boris R. M., Nykytenko O. P., Zukow W., Gozhenko A. I. Гостре ураження нирок при запальних процесах і шляхи їх корекції = Acute kidney damage in inflammatory processes and ways of their correction. Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(7):11-26. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.56841> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/3653>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 755 (23.12.2015).
755 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2016;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 25.05.2016. Revised 25.06.2016. Accepted: 28.06.2016.

ГОСТРЕ УРАЖЕННЯ НИРОК ПРИ ЗАПАЛЬНИХ ПРОЦЕСАХ І ШЛЯХИ ЇХ КОРЕКЦІЇ

В. М. Сірман, Р. М. Борис, О. П. Никитенко, В. Жуков, А. І. Гоженко

**Державне підприємство «Український науково-дослідний інститут
медицини транспорту МОЗ України», м. Одеса, Україна**

Резюме

Метою дослідження було вивчення функціонального стану та механізмів порушеннями нирок при експериментальному перитоніті, а також при ад'ювантному артриті Пірсона у щурів. Для вирішення поставлених задач проведені серії експериментів in vivo. У роботі використано 189 самців білих щурів з середньою масою тіла $0,193 \pm 0,018$ кг. Дослідження проводили через 2, 4, 6 і 12 міс. після індукції ад'ювантного артриту Пірсона. При експериментальному перитоніті, проведено 7 серій експериментів на 486 самцях білих щурів з масою тіла $0,17-0,30$ кг. Встановлено, що при обох експериментальних моделях запалення виникають однотипні порушення функції нирок, які виявляються у зменшенні діурезу, зростанні екскреції білка та натрію, що пов'язано як із падінням швидкості клубочкової фільтрації, так і канальцевої реабсорбції води та натрію. Їх розвиток відрізняється у часі та залежить від строків виникнення та динаміки запального процесу.

Ключові слова: гостре ураження нирок, ХХН, ХНН, ШКФ.

ACUTE KIDNEY DAMAGE IN INFLAMMATORY PROCESSES AND WAYS OF THEIR CORRECTION

V. M. Sirman, R. M. Boris, O. P. Nykytenko, W. Zukow, A. I. Gozhenko

**SE "Ukrainian Scientific Research Institute of Transport Medicine, Ministry of Health
of Ukraine**

Resume

The aim of the study was to investigate functional status and mechanisms of disorders of the kidneys in experimental peritonitis, as well as adjuvant arthritis in rats Pearson. To solve this problem, a series of experiments in vivo. The paper used 189 male albino rats with an average body weight of $0,193 \pm 0,018$ kg. The study was conducted at 2, 4, 6 and 12 months. After induction of adjuvant arthritis Pearson. In experimental peritonitis, 7 held a series of experiments on 486 white male rats weighing $0,17-0,30$ kg. Found that in both experimental models of inflammation arising same type of renal dysfunction, which are to reduce urine output, increasing excretion of sodium and protein, which is associated with a drop in glomerular filtration rate and tubular reabsorption of water and sodium. Their development is different in time and depends on the timing of the emergence and dynamics of inflammation.

Keywords: acute kidney damage, CKD, chronic renal failure, GFR.

Вступ. Хвороби нирок різної природи спостерігаються у 1,5-2% населення і становлять близько 5,5 - 6% загальної захворюваності, характеризуються прогресуючим перебігом та високою летальністю. Причому в останній час спостерігається зростання розповсюдженості хвороб нирок, а також пацієнтів з розвитком їх фінальної стадії – хронічної ниркової недостатності (ХНН) [1].

Патологія нирок виникає внаслідок гострого чи хронічного ураження. Під гострими ураженнями нирок розуміють такі, що виникають унаслідок пошкодження

ниркових клубочків та/або канальців, які незалежно від етіології сприяють розвитку ушкодження нирок аж до появи ознак гострої ренальної недостатності.

Головними етіологічними чинниками гострого ураження нирок можуть бути порушення ниркового кровообігу, токсичні ураження канальців та клубочків, імунні та інфекційні ураження дія фізичних факторів (іонізуюче випромінювання) блокування сечовиділення на різному рівні сечовидільної системи. Треба зазначити, що морфо-функціональні особливості нирок обумовлюють виникнення інфекційного ураження з розвитком запалення у мозковій частині нирок, тоді як в кірковій виникають токсичні чи імунно-патологічні процеси.

Загальними наслідками гострого ураження нирок є функціонування пошкоджених нефронів та зменшення їх кількості, що можуть призвести у подальшому до хронізації процесу з висхідом у хронічну хворобу нирок (ХХН).

Патогенетичною основою розвитку ХХН є прогресуюче зменшення кількості функціонуючих нефронів завдяки їх загибелі. На сьогодні відомі два основних механізми прогресування хвороби нирок.

Перший – імунологічний як наслідок аутоімунного пошкодження нефронів коли внаслідок первинного етіологічно зумовленого пошкодження у нирках з'являються зміненні за структурою білки – аутоантигени, які є у подальшому об'єктом імунного пошкодження, в першу чергу, клубочків. Другий – за механізмом гіперфільтрації у діючих нефронах, яка є механізмом компенсації при зменшенні кількості нефронів, але сама по собі, внаслідок функціонального перевантаження канальцевого відділу (зростаюча реабсорбція натрію, білку то що) призводить до виснаження канальців та загибелі нефронів. Поряд з цим порушується функція діючих нефронів з розвитком тубуло-інтерстечійного синдрому котрий супроводжується дистрофічно-атрофічними явищами у ниркових канальцях поряд з розвитком сполучної тканин у інерстиції нирках, особливо у мозковій речовині [2].

Зменшення кількості та ушкодження діючих нефронів є патогенетичною основою порушення ниркових функцій. У клінічних умовах вони виявляються у розвитку ниркових синдромів.

Прогресуюче порушення ниркових функцій загалом сприяє розвитку ХХН, що закінчується виникненням ХНН.

Літературні дані свідчать, що у хворих на перитоніт вже у перші часи спостерігається підвищення складу у крові сечовини та креатиніну [3]. При цьому деякі автори розцінюють цей факт, як результат активації процесів катаболізму білка [4].

Одним з тяжких захворювань є ревматоїдний артрит (РА) – хронічний імуноопосередкований системний патологічний процес з прогресуючим ураженням суглобів за типом симетричного прогресуючого ерозивного поліартриту з деструкцією хрящової і кісткової тканини та розвитком позасуглобових (вісцеральних) проявів, зокрема, ураженням нирок. В основі патогенезу РА лежать глибокі порушення імунної відповіді з дисбалансом кількісного і якісного складу імунокомпетентних клітин, порушенням їх функціональної активності та клітинної кооперації. Результатом взаємодії макрофагів, Т- і В-лімфоцитів є вироблення антитіл, які при з'єднанні з антигеном утворюють імунні комплекси, що запускають каскад запальних реакцій [5]. Імунні комплекси, що утворюються внаслідок цих реакцій підтримують локальний запальний процес і сприяють його розвитку в інших органах і тканинах організму [6].

Метою дослідження було вивчення функціонального стану та механізмів порушеннями нирок при експериментальному перитоніті, а також при ад'ювантному артриті Пірсона у щурів.

Матеріали та методи. Для вирішення поставлених задач проведені серії експериментів *in vivo*. У роботі використано 189 самців білих щурів з середньою масою тіла $0,193 \pm 0,018$ кг. Дослідження проводили через 2, 4, 6 і 12 міс. після індукції ад'ювантного артрити Пірсона. Для моделювання артрити використовували введення повного ад'юванта Фрейнда в апоневроз правої задньої кінцівки щурів під ефірним наркозом [7,8]. Контрольну групу склали 11 щурів, яким замість повного ад'юванта Фрейнда в апоневроз правої задньої кінцівки вводили 0,1 мл вазелінового масла.

У всіх серіях досліди проводились за умов водного навантаження – під час напруги функцій нирок, спрямованих на збереження сталості внутрішнього середовища організму. Це створює умови для виявлення прихованих порушень функцій нирок і визначення резервів їх компенсації.

Водне навантаження проводили за 2 год. до евтаназії: через металевий зонд вводили у шлунок підігріту до 37°C водогінну воду в об'ємі 5% від маси тіла тварин. Сечу збирали протягом 2 год. По закінченні цього етапу досліду, здійснювали декапітацію щурів, яку проводили під ефірним наркозом. У момент декапітації тварин збирали кров в охолоджені центрифужні пробірки з гепарином, який використовувався як стабілізатор-антикоагулянт. Кров центрифугували 30 хв. при 3000 об/хв., відбирали плазму для визначення вмісту електролітів і креатиніну.

Для вирішення поставлених завдань при експериментальному перитоніті, проведено 7 серій експериментів на 486 самцях білих щурів з масою тіла 0,17-0,30 кг.

Усі операційні втручання проводились відповідно вимогам щодо гуманного відношення до лабораторних тварин в асептичних умовах під уретановим наркозом (1000 мг на 1 кг маси тіла). Після серединної лапаротомії по 1. alba моделювання стандартизованого поранення товстої кишки виконували очними ножицями, розсікаючи поперек кишкову стінку на $\frac{1}{2}$ її діаметру. Довжина розрізу становила 2 мм. Після поранення товстої кишки на розріз черевної порожнини накладали 5 швів (шовк), що запобігало тепловим втратам.

Евтаназію щурів проводили через 24 та 72 години після операції під легким ефірним наркозом. Для стабілізації крові при дослідженні функції нирок використовували гепарин, при дослідженні гемостазу – 3,8% розчин цитрату натрію (1:9).

У всіх серіях дослідження проводилось в умовах водного навантаження – в період напруженої роботи нирок, направленої на збереження постійності внутрішнього середовища організму. Форсований діурез створює умови для виявлення навіть скритих початкових порушень функції нирок та визначення резервів їх компенсації. Функціональний стан нирок вивчали кліренс-методом оцінки діяльності судинно-клубочкового апарату та функції проксимального та дистального канальцевих відділів нефрону [9,10,11,12].

Водне навантаження проводили за 2 години до евтаназії: через металічний зонд у шлунок вводили підігріту до 30 °С водогінну воду у об'ємі 5% від маси тіла тварини. Сечу збирали на протязі 2 годин. По закінченню даного етапу експерименту проводили декапітацію щурів під ефірним наркозом. У момент декапітації тварин збирали кров у охолоджені центрифужні пробірки з гепарином. Кров центрифугували 30 хвилин при 3000 об/хв, після чого відбирали плазму для визначення складу електролітів та креатиніну.

Результати. Розвиток колоногенного перитоніту супроводжувався досить високою смертністю експериментальних тварин: впродовж 24 годин після завершення оперативного втручання загинуло 15 з 40 прооперованих щурів, тобто смертність протягом першої доби після операції складала 37,5%. Отже, у дослідженні функціонального стану нирок використано 25 щурів дослідної групи. Для коректного порівняння параметрів функціонального стану нирок у роботі використано дві групи щурів: інтактні тварини (15 щурів) та щури, яких вводили в нембуталовий наркоз, робили серединну лапаротомію, однак не моделювали колоногенний перитоніт (контрольна група, 21 тварина).

Через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту порушення екскреторної функції нирок характеризується олігурією внаслідок різкого зниження швидкості клубочкової фільтрації з розвитком ретенційної гіперазотемії на тлі зниження реабсорбції води та значного збільшення екскреції білка, стандартизованої за об'ємом клубочкового фільтрату (таблиця 1).

Таблиця 1

Характеристика змін екскреторної функції нирок через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що досліджувались	Інтактні тварини, n=15	Контрольна група, n=21	Колоногенний перитоніт, n=25
Діурез, мл за 2 год	4,35±0,11	4,08±0,25 $p_i > 0,3$	2,98±0,21 $p_i < 0,001$; $p_k < 0,01$
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,795±0,054	0,844±0,046 $p_i > 0,4$	1,275±0,111 $p_i < 0,01$; $p_k < 0,01$
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	48,15±2,05	52,36±2,60 $p_i > 0,2$	122,19±6,86 $p_i < 0,001$; $p_k < 0,001$
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	576,41±28,13	560,93±30,14 $p_i > 0,7$	217,51±15,73 $p_i < 0,001$; $p_k < 0,001$
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	16,51±0,87	16,12±0,80 $p_i > 0,7$	10,43±0,59 $p_i < 0,001$; $p_k < 0,001$
Реабсорбція води, %	93,71±0,45	93,94±0,50 $p_i > 0,7$	88,58±0,97 $p_i < 0,001$; $p_k < 0,001$
Екскреція білка, мг за 2 год	0,210±0,013	0,221±0,019 $p_i > 0,6$	0,417±0,038 $p_i < 0,001$; $p_k < 0,001$
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,036±0,002	0,039±0,003 $p_i > 0,4$	0,192±0,011 $p_i < 0,001$; $p_k < 0,001$

Примітки: p_i – ступінь достовірності відмінностей показників відносно таких у інтактних тварин; p_k – ступінь достовірності відмінностей показників відносно таких у тварин контрольної групи; n – число спостережень.

Екскреція білка, підвищувалась відносно показників у інтактних і контрольних щурів відповідно на 98,6 і 88,7%. Водночас втрати білка з сечею, стандартизовані за об'ємом клубочкового фільтрату, зростали відповідно в 5,3 і 4,9 разу. Певною мірою цей факт свідчить про клубочковий характер протеїнурії, а також опосередковано вказує на переважний розвиток патологічного процесу на судинно-гломерулярному рівні організації ниркових функцій.

Основним порушенням ниркового транспорту одновалентних іонів через 24 год після операції є зниження каналцевої реабсорбції іонів натрію, що поєднується з порушенням здатності нирок відповідати на водне навантаження підвищенням кліренсу

вільної від іонів натрію води при зменшенні концентрації іонів натрію у плазмі крові. У цей період колоногенного перитоніту секреторні механізми виведення надлишків іонів калію не страждають, оскільки гіперкаліємія супроводжується значним підвищенням виведення іонів калію з кінцевою сечею.

Зниження інтенсивності ниркового транспорту іонів натрію через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту обумовлено порушенням функції судинно-клубочкового апарату нефронів, оскільки абсолютні величини проксимальної реабсорбції та дистального транспорту іонів натрію суттєво знижуються, однак після перерахунку показників ниркового транспорту іонів натрію на одиницю об'єму клубочкового фільтрату їх проксимальна реабсорбція від контролю не відрізняється, а дистальний транспорт іонів натрію навіть перевищує контрольні показники.

Інтенсивність транспорту іонів натрію на рівні проксимальних та дистальних каналців, так само як й параметри кислотовидільної функції нирок у інтактних тварин і щурів контрольної групи практично не відрізнялись (табл. 2).

Таблиця 2

Характеристика змін каналцевого транспорту іонів натрію та процесів ацидифікації сечі через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту ($\bar{x} \pm S_x$)

Показники, що досліджувались	Інтактні тварини, n=15	Контрольна група, n=21	Колоногенний перитоніт, n=25
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/хв.	9,27±0,41	8,96±0,39 p>0,5	3,25±0,30 p<0,001; pk<0,001
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль за 2 год	564,81±27,13	559,02±25,94 p>0,8	371,58±32,65 p<0,001; pk<0,001
Проксимальна реабсорбція іонів натрію, ммоль/1 мл клубочкового фільтрату	16,08±0,45	15,97±0,38 p>0,8	14,94±0,82 p>0,3; pk>0,2
Дистальний транспорт іонів натрію, мкмоль/1 мл клубочкового фільтрату	8,17±0,29	8,30±0,32 p>0,7	14,24±0,79 p<0,001; pk<0,001
pH сечі	6,04±0,03	6,14±0,07 p>0,2	5,42±0,04 p<0,001; pk<0,001
Екскреція титрованих кислот, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	12,53±0,96	10,85±0,71 p>0,1	35,62±2,13 p<0,001; pk<0,001
Екскреція амонійних солей, мкмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	19,46±0,84	22,19±0,99 p>0,05	47,10±2,33 p<0,001; pk<0,001
Амонійний коефіцієнт, од.	1,55±0,37	2,04±0,58 p>0,5	1,32±0,26 p>0,6; pk>0,2
Екскреція активних іонів водню, нмоль/100 мкл клубочкового фільтрату	0,219±0,010	0,209±0,011 p>0,5	0,425±0,053 p<0,01; pk<0,001

Примітки: pі – ступінь достовірності відмінностей показників відносно таких у інтактних тварин; pk – ступінь достовірності відмінностей показників відносно таких у тварин контрольної групи; n – число спостережень.

Через 24 год після моделювання колоногенного перитоніту у нирках відбувається активація процесів виділення кислот, як за рахунок інтенсифікації ацидогенезу, так і за рахунок виділення з сечею іонів водню у складі амонійних сполук.

Результати дослідження екскреторної функції нирок через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту представлені у таблиці 3

Таблиця 3

Характеристика змін екскреторної функції нирок через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту ($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що досліджувались	Інтактні тварини, n=15	Контрольна група, n=21	Колоногенний перитоніт, n=23
Діурез, мл за 2 год	4,35±0,11	4,08±0,25 $p_i > 0,3$	2,18±0,13 $p_i < 0,001$; $p_k < 0,001$
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	0,795±0,054	0,844±0,046 $p_i > 0,4$	1,110±0,097 $p_i < 0,02$; $p_k < 0,05$
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	48,15±2,05	52,36±2,60 $p_i > 0,2$	195,14±13,46 $p_i < 0,001$; $p_k < 0,001$
Швидкість клубочкової фільтрації, мкл/хв	576,41±28,13	560,93±30,14 $p_i > 0,7$	103,34±4,72 $p_i < 0,001$; $p_k < 0,001$
Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, од.	16,51±0,87	16,12±0,80 $p_i > 0,7$	5,69±0,37 $p_i < 0,001$; $p_k < 0,001$
Реабсорбція води, %	93,71±0,45	93,94±0,50 $p_i > 0,7$	82,25±0,66 $p_i < 0,001$; $p_k < 0,001$
Екскреція білка, мг за 2 год	0,210±0,013	0,221±0,019 $p_i > 0,6$	0,460±0,038 $p_i < 0,001$; $p_k < 0,001$
Екскреція білка, мг/100 мкл клубочкового фільтрату	0,036±0,002	0,039±0,003 $p_i > 0,4$	0,445±0,053 $p_i < 0,001$; $p_k < 0,001$

Примітки: p_i – ступінь достовірності відмінностей показників відносно таких у інтактних тварин; p_k – ступінь достовірності відмінностей показників відносно таких у тварин контрольної групи; n – число спостережень.

Через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту порушення екскреторної функції нирок характеризуються олігурією та суттєвим накопиченням креатиніну у плазмі крові через різке зменшення швидкості клубочкової фільтрації. Низький рівень діурезу при цьому поєднується зі зниженням реабсорбції води. Про ураження каналцевих структур нирок в цей період колоногенного перитоніту свідчить змішаний характер протеїнурії, різко зростаючи втрати іонів натрію з сечею та відсутність адекватної реакції нирок на водне навантаження.

Окрім того, через 72 год після операції достовірно меншою виявились

показники швидкості клубочкової фільтрації (в 2,1 разу) і каналцевої реабсорбції води (на 6,3%). Екскреція білка у тварин з колоногенним перитонітом в указані періоді спостережень була практично однаковою, проте стандартизовані за швидкістю клубочкової фільтрації втрати білка з сечею виявилися в 2,3 разу більшими через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту.

Таким чином, через 72 год після моделювання колоногенного перитоніту у порівнянні з більш раннім (24 год) післяопераційним періодом рівень діурезу підтримується виключно за рахунок зниження каналцевої реабсорбції води, що не забезпечує виведення азотистих шлаків з організму, оскільки в крові експериментальних тварин відмічається накопичення креатиніну. Спостерігається поглиблення порушень механізмів каналцевої реабсорбції іонів натрію. Більш низька, ніж через 24 год після операції, інтенсивність проксимальної реабсорбції іонів натрію, супроводжується пригніченням ацидо- та амоніогенезу, що призводить до різкого зниження виділення з кінцевою сечею нелетких кислот.

Протягом трьох діб після моделювання колоногенного перитоніту патологічний процес у нирках охоплює не лише судинно-клубочковий апарат нефронів, але й розповсюджується на проксимальні каналцеві відділи. Це підтверджується зниженням екскреції іонів натрію, стандартизованої за швидкістю клубочкової фільтрації. Активація механізму каналцево-каналцевого балансу не забезпечує підтримку натрієвого гомеостазу, а пригнічення процесів ацидифікації сечі здатне погіршити перебіг патологічного процесу за рахунок приєднання ренального ацидозу до системних порушень кислотно-лужного гомеостазу: смертність експериментальних тварин у цей період колоногенного перитоніту досягає 61,7%.

Результати дослідження змін екскреторної функції нирок у динаміці експериментального артрити Пірсона наведені у таблиці 4. Через 2 міс. після введення щурам повного ад'юванта Фрейнда рівень діурезу зменшувався відносно показників у інтактних щурів і тварин контрольної групи у 2,3 разу, що було обумовлено виключно зменшенням швидкості клубочкової фільтрації відповідно у 3,1 і 2,9 разу, оскільки відносна реабсорбція води також зменшувалась.

Зниження швидкості клубочкової фільтрації призводило до ретенційної гіперазотемії – концентрація креатиніну в плазмі крові перевищувала таку у інтактних тварин у 2,1 разу та була вдвічі більшою за показники у щурів контрольної групи.

Концентрація креатиніну в сечі також збільшувалась, будучи вищою за відповідні показники у інтактних і контрольних щурів на 55,8 і 61,1%.

Концентраційний індекс ендogenous креатиніну, навпаки, знижувався відносно такого у інтактних щурів і тварин контрольної групи відповідно на 26,7 і 19,2%, що було обумовлено переважним підвищенням вмісту креатиніну в плазмі крові.

Про ураження структур нефрону свідчило різке збільшення концентрації в сечі білка, яка у щурів з артритом була в 11,0 разів вищою за показники у інтактних тварин та в 13,7 разу перевищувала дані у щурів контрольної групи.

Таблиця 4

Динаміка змін екскреторної функції нирок у щурів з ад'ювантним артритом Пірсона

($\bar{x} \pm Sx$)

Показники, що вивчалися	Інтактні тварини n=11	Контрольна група n=20	Артрит Пірсона 2 місяці n=11 1 група	Артрит Пірсона 4 місяці n=11 2 група	Артрит Пірсона 6 місяців n=25 3 група	Артрит Пірсона 12 місяців n=25 4 група
1	2	3	4	5	6	7
Діурез, мл/100 г маси тіла за 2 год.	3,67±0,09	3,72±0,11 p>0,7	1,62±0,11 p<0,001 p _к <0,001	2,59±0,12 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	1,73±0,13 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,6 p ₂ <0,001	1,36±0,10 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05
Швидкість клубочково-вої фільтрації, мкл/ ре.	949,50±49,43	876,30±41,25 p>0,2	304,80±18,06 p<0,001 p _к <0,001	355,40±16,88 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,05	310,00±14,38 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,8 p ₂ >0,07	246,08±13,95 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,001 p ₃ <0,01
Реабсорбція води, %	96,71±0,16	96,44±0,21 p>0,3	95,57±0,14 p<0,001 p _к <0,01	93,79±0,40 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	95,35±0,42 p<0,05 p _к <0,05 p ₁ >0,7 p ₂ <0,05	95,30±0,49 p>0,06 p _к >0,05 p ₁ >0,7 p ₂ >0,06 p ₃ >0,9
Концентрація креатиніну в плазмі крові, мкмоль/л	49,58±2,47	52,71±2,64 p>0,4	104,70±4,09 p<0,001 p _к <0,001	82,99±3,11 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	100,45±4,71 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,5 p ₂ <0,05	115,60±5,14 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,1 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05
Концентрація креатиніну в сечі, ммоль/л	1,54±0,09	1,49±0,07 p>0,6	2,40±0,14 p<0,001 p _к <0,001	1,37±0,07 p>0,05 p _к >0,2 p ₁ <0,001	2,16±0,09 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,1 p ₂ <0,001	2,51±0,12 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,5 p ₂ <0,001 p ₃ <0,05

Концентрація йний індекс ендогенного реатині ну, од.	31,11±1,55	28,22±1,39 p>0,1	22,80±0,75 p<0,001 p _к <0,02	16,77±1,08 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	21,82±1,45 p<0,001 p _к <0,01 p ₁ >0,6 p ₂ <0,05	22,04±1,70 p<0,01 p _к <0,01 p ₁ >0,7 p ₂ >0,05 p ₃ >0,9
Концентрація білка в сечі, г/л	0,0036± 0,0004	0,0029± 0,0003 p>0,1	0,0396± 0,0023 p<0,001 p _к <0,001	0,0386± 0,0018 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,05	0,0423± 0,0039 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,6 p ₂ >0,5	0,0571± 0,0048 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,02 p ₃ <0,05

1	2	3	4	5	6	7
Екскреція білка, мг/2 год.	0,0131± 0,0012	0,0108± 0,0010 p>0,1	0,0626± 0,0033 p<0,001 p _к <0,001	0,1000±0,007 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,001	0,0732± 0,0036 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,07 p ₂ <0,001	0,0780± 0,0041 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,05 p ₂ <0,01 p ₃ >0,3
Екскреція білка, мкг/100 мкл клубочковог о фільтрату	1,44±0,18	1,23±0,08 p>0,2	20,90±1,38 p<0,001 p _к <0,001	28,76±2,22 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,01	23,61±1,79 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ >0,3 p ₂ >0,1	31,69±1,92 p<0,001 p _к <0,001 p ₁ <0,01 p ₂ >0,3 p ₃ <0,01

Примітки:

p – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у інтактних тварин;

p_к – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у щурів

контрольної групи;

p_{1,2,3} – ступінь достовірності різниць показників відносно таких у відповідній дослідній групі;

n – кількість тварин у групі.

Екскреція білка також суттєво зростала та набувала величин, більших за показники у інтактних і контрольних тварин відповідно у 4,8 і 5,8 разу, причому після стандартизації втрат білка з сечею за одиницею швидкості клубочкової фільтрації виявилось, що екскреція білка перевищує таку у інтактних і контрольних щурів у 14,5 і 17,0 разів.

Отже, через 2 міс. після індукції ад'ювантного артриту зміни екскреторної функції нирок у дослідних тварин в умовах водного навантаження характеризуються олігурією, яка розвивається, не дивлячись на зменшення реабсорбції води, внаслідок різкого падіння швидкості клубочкової фільтрації, що призводить до накопичення креатиніну в плазмі крові. Про ушкодження структурно-функціональної одиниці нирок свідчить суттєве підвищення концентрації білка в сечі та різке збільшення його

екскреції, особливо стандартизованої за одиницею швидкості клубочкової фільтрації.

Через 4 міс. експериментального спостереження порушення функціонального стану нирок у щурів з артритом Пірсона зберігалось: у порівнянні з показниками інтактних і контрольних тварин об'єм кінцевої сечі виявлявся меншим відповідно на 29,4 і 30,4%, швидкість клубочкової фільтрації – нижчою у 2,7 і 2,5 разу, реабсорбція води – меншою на 2,9 і 2,7%, концентрація креатиніну в плазмі крові – вищою на 67,4 і 57,4%. Водночас концентрація креатиніну в сечі достовірних змін не зазнавала, що на тлі гіперкреатиніемії обумовлювало різке зниження концентраційного індексу ендogenous креатиніну, який був меншим за показники у інтактних і контрольних щурів відповідно на 46,1 і 40,6%. Концентрація білка в сечі перевищувала таку у інтактних тварин і щурів контрольної групи відповідно у 10,7 і 13,3 разу, екскреція білка – у 7,6 і 9,3 разу, екскреція білка, стандартизована за одиницею швидкості клубочкової фільтрації – у 20,0 і 23,4 разу.

Через 6 міс. після індукції патологічного процесу у щурів з артритом діурез у порівнянні з таким у інтактних і контрольних тварин зменшувався відповідно у 2,1 і 2,2 разу, швидкість клубочкової фільтрації – у 3,1 і 2,5 разу, реабсорбція води – на 1,4 і 1,1%. Уміст креатиніну в плазмі крові зростав у 2,0 і 1,9 разу, що супроводжувалось підвищенням концентрації креатиніну і сечі на 40,3 і 45,0%. Тим не менш, концентраційний індекс ендogenous креатиніну залишався меншим за такий у інтактних і контрольних щурів відповідно на 29,9 і 22,7%. Концентрація білка в сечі перевищувала відповідні показники у інтактних тварин і щурів контрольної групи в 11,8 і 14,6 разу, екскреція білка – у 5,6 і 6,8 разу, екскреція білка, стандартизована за об'ємом клубочкового фільтрату – у 16,4 і 19,2 разу.

Наприкінці експерименту – через 12 міс. від початку розвитку патологічного процесу в суглобах щурів з артритом Пірсона діурез був меншим за такий у інтактних і контрольних тварин у 2,7 разу, швидкість клубочкової фільтрації – нижчою відповідно у 3,9 і 3,6 разу. Реабсорбція води у цей період спостереження достовірних змін не зазнавала. Концентрація креатиніну в плазмі крові перевищувала показники у інтактних щурів і тварин контрольної групи відповідно у 2,3 і 2,2 разу, концентрація креатиніну в сечі була більшою в 1,6 і 1,7 разу, концентраційний індекс ендogenous креатиніну зменшувався на 29,2 і 21,9%. Концентрація білка в сечі різко зростала і була вищою, ніж у інтактних і контрольних щурів відповідно у 15,9 і 19,7 разу, що призводило до підвищення показників загальної та стандартизованої екскреції білка відповідно у 6,0 і 7,2 та 22,0 і 25,8 разу.

Аналізуючи динаміку змін показників екскреторної функції нирок у щурів з артритом варто зазначити, що рівень діурезу, який різко зменшувався через 2 міс. спостереження, через 4 міс. зазнавав підвищення відносно попереднього періоду дослідження на 59,9%, надалі, через 6 міс., знову знижувався на 33,2% та через 12 міс. зменшувався ще на 21,4% (див. табл. 3.1). На відміну від цього, швидкість клубочкової фільтрації впродовж 6 міс. дослідження залишалась на стало низькому рівні, лише наприкінці експерименту відбувалось її додаткове зменшення на 17,2%.

У щурів з артритом Пірсона рівень індукованого водного діурезу різко зменшується через 2 міс. спостереження, через 4 міс. зазнає підвищення відносно попереднього періоду дослідження на 60%, через 6 міс. знижується на 33% та через 12 міс. зменшується ще на 21%. Швидкість клубочкової фільтрації впродовж 6 міс. дослідження залишається на низькому рівні та наприкінці експерименту відбувається її додаткове зменшення на 17%. Уміст креатиніну в плазмі крові суттєво збільшується через 2 міс., через 4 міс. зменшується у порівнянні з показниками попереднього періоду дослідження на 21%, проте через 6 міс. підвищується на 21%, а через 12 міс. зростає ще на 39%. Концентрація білка в сечі впродовж 6 міс. експерименту залишається стало високою та зазнає додаткового збільшення на 35% наприкінці спостереження. Екскреція білка, яка суттєво збільшується через 2 міс., через 4 міс. підвищується відносно показників попереднього періоду дослідження ще на 60%, зменшується на 27% через 6 міс. і надалі не змінюється. Екскреція білка, стандартизована за одиницею швидкості клубочкової фільтрації, значно зростає через 2 міс., додатково підвищується на 38% через 4 міс., залишається без змін через 6 міс. та через 12 міс. збільшується ще на 34%.

У щурів з ад'ювантним артритом виявляється певна циклічність змін ниркового транспорту іонів натрію і калію. Концентрація в сечі іонів натрію, яка різко зростає через 2 міс., через 4 міс. зменшується відносно показників попереднього періоду дослідження майже втричі, через 6 міс. знову підвищується у 2,3 рази та через 12 міс. збільшується ще на 54%. Екскреція іонів натрію, котра також значно перевищує контроль через 2 міс. спостереження, через 4 міс. зменшується на 42% і досягає контрольних величин, однак надалі, через 6 міс., збільшується на 60%, а через 12 міс. набуває максимальних величин, перевищуючи показники попереднього періоду експерименту на 21%. Концентрація в сечі іонів калію відповідає контролю через 2 міс., через 4 міс. дослідження зменшується у 2,3 рази відносно такої у попередній період спостереження, через 6 міс. зростає на 84% та через 12 міс. збільшується ще на 47% і

знову досягає контрольного рівня. Екскреція іонів калію зменшується через 2 міс. та надалі достовірних змін не зазнає і залишається низькою аж до кінця дослідження.

Уміст креатиніну в плазмі крові, який суттєво збільшувався через 2 міс., через 4 міс. зменшувався у порівнянні з відповідним показником попереднього періоду дослідження на 20,7%, проте через 6 міс. підвищувався на 21,0%, а через 12 міс. спостереження зростав ще на 39,3%.

Подібних змін зазнавала і концентрація креатиніну в сечі, дельта якої відносно попереднього періоду експерименту через 4, 6 і 12 міс. складала відповідно -42,9, +57,7 і +16,2% (див. табл. 3.1, рис. 3.5). Динаміка змін концентрації індексу ендogenous креатиніну характеризувалась зменшенням через 2 міс., додатковим зниженням через 4 міс. на 26,4%, що через 6 міс. змінювалось підвищенням цього показника на 30,1%, після чого співвідношення концентрацій креатиніну в сечі і плазмі крові вже не змінювалось.

Одже, у щурів з артритом Пірсона суттєво порушується екскреторна діяльність нирок, що триває впродовж всього дванадцятимісячного періоду експерименту і характеризується сталим зниженням індукованого водного діурезу, триразовим зменшенням швидкості клубочкової фільтрації, ретенційною гіперазотемією та протеїнурією. Окрім того, підвищення концентрації креатиніну в сечі свідчить про порушення здатності нирок розводити сечу.

У щурів з ад'ювантним артритом Пірсона впродовж 12 міс. формується стійке порушення каналцевого транспорту іонів натрію, що характеризується пригніченням їхньої проксимальної реабсорбції та, не дивлячись на зменшення фільтраційного завантаження нефронів, призводить до значного збільшення втрат цього катіону з сечею і сприяє розвитку іонного дисбалансу.

Таким чином, при обох експериментальних моделях запалення виникають однотипні порушення функції нирок, які виявляються у зменшенні діурезу, зростанні екскреції білка та натрію, що пов'язано як із падінням швидкості клубочкової фільтрації, так і каналцевої реабсорбції води та натрію. Їх розвиток відрізняється у часі та залежить від строків виникнення та динаміки запального процесу.

Висновки

1. Порушення екскреторної функції нирок через 24 год після моделювання перитоніту, що характеризується олігурією, зниженням швидкості клубочкової фільтрації та ретенційною гіперазотемією. Активация кислотовидільної функції нирок відбувається як за рахунок інтенсифікації ацидогенезу, так і за рахунок підвищення

виділення з сечею іонів водню у складі амонійних сполук.

2. Через 72 години після моделювання перитоніту у плазмі крові накопичується креатинін через різке зменшення швидкості клубочкової фільтрації. Рівень діурезу зростає виключно за рахунок зниження канальцевої реабсорбції води. Порушуються механізми канальцевої реабсорбції іонів натрію та канальцевої секреції іонів калію з розвитком гіперкаліємії. Зниження проксимальної реабсорбції іонів натрію супроводжується ацидо- та амоніогенезу, що призводить до зниженню виділення з кінцевою сечею нелетких кислот.

3. Однією з провідних причин хронічного перебігу імунного запалення є дефекти системи неспецифічного захисту організму, що призводить до виникнення надмірно інтенсивних або тривалих запальних змін в органах і тканинах, які обумовлюють загальний симптомокомплекс захворювання [6,11,13]. При РА ключова роль у таких процесах належить системі мононуклеарних фагоцитів, які ініціюють ревматоїдний синовіт після міграції до вогнища запалення. Встановлено, що вміст макрофагальних елементів у синовіальній оболонці хворих на РА збільшується до 80%, тоді як у здорових осіб їх рівень складає лише 30%. За сучасними уявленнями, імунне запалення в сполучній тканині суглобів є результатом взаємодії мононуклеарних фагоцитів, різних субпопуляцій лімфоцитів, ряду інших клітинних елементів та медіаторів запалення, які вони секретують [16,54,60].

4. У щурів з артритом Пірсона рівень індукованого водного діурезу різко зменшується через 2 міс. спостереження, через 4 міс. зазнає підвищення відносно попереднього періоду досліду на 60%, через 6 міс. знижується на 33% та через 12 міс. зменшується ще на 21%. Швидкість клубочкової фільтрації впродовж 6 міс. досліду залишається на низькому рівні та наприкінці експерименту відбувається її додаткове зменшення на 17%. Уміст креатиніну в плазмі крові суттєво збільшується через 2 міс., через 4 міс. зменшується у порівнянні з показниками попереднього періоду дослідження на 21%, проте через 6 міс. підвищується на 21%, а через 12 міс. зростає ще на 39%. Концентрація білка в сечі впродовж 6 міс. експерименту залишається стало високою та зазнає додаткового збільшення на 35% наприкінці спостереження. Екскреція білка, яка суттєво збільшується через 2 міс., через 4 міс. підвищується відносно показників попереднього періоду досліду ще на 60%, зменшується на 27% через 6 міс. і надалі не змінюється. Екскреція білка, стандартизована за одиницею швидкості клубочкової фільтрації, значно зростає через 2 міс., додатково підвищується на 38% через 4 міс., залишається без змін через 6 міс. та через 12 міс. збільшується ще

на 34%.

5. При запальних процесах різної етіології спостерігається типове ураження нирок за рахунок порушення фільтрації та реабсорбції які кореспондують у часі з динамікою запалення.

Література

1. Смирнов А.В. Хроническая болезнь почек: дальнейшее развитие концепции и классификации / А.В. Смирнов, В.А. Добронравов, И.Г. Каюков, А.М. Есаян // Нефрология. – 2007. – №11(4). – С.7–17.

2. Гоженко А.І. “Приховане” ушкодження проксимального відділу нефрону / А.І. Гоженко, Ю.Є. Роговий, О. С. Федорук // Одеський медичний журнал. – 2001. – №5. – С.16–19.

3. Хомко О.Й. Стан активності деяких гормональних та ферментних систем у хворих з різними формами гострого перитоніту: Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.01.03 / Харківський мед. ун-т. - Харків, 1996.- 25 с.

4. Фрейдлин И.С., Назаров П.Г. Регуляторные функции провоспалительных цитокинов и острофазных белков // Вестник РАМН. - 1999. - № 5. - С.28-32.

5. Кухарчук О.Л. Вплив алотрансплантації ембріональних плюрипотентних прогеніторних клітини на інтенсивність ліпопероксидації та протелізу в суглобах щурів з ад'ювантним артритом Пірсона/ О.Л. Кухарчук, В.В. Радченко, В.М. Сірман// укр. ревматол. журн.-2003,-№2(12). -С. 45-49

6. Шевченко Ю.Л. Клеточные технологии в кардиологии// Вестник РАМН. - 2003- №11. – С. 6-10.

7. Кухарчук О.Л. Вплив тканинної терапії на нестимульовану генерацію ІЛ-4, ІЛ-6, ІЛ10, ІЛ2, ІNF-γ, TNF- α, ІЛ-1β, ІЛ-12, ІЛ-1RA, Rantes лімфоцитами щурів з ад'ювантним артритом Пірсона/ О.Л. Кухарчук, В.В. Радченко, В.М. Сірман // клін. та експерим. патологія. -2004.- Т. III, №2 (ч.2) -С. 371-372.

8. Zheng Z.H., Li X.Y., Ding J. et al. Allogeneic mesenchymal stem cell and mesenchymal stem cell-differentiated chondrocyte suppress the responses of type II collagen-reactive T-cells in rheumatoid arthritis // Rheumatology (Oxford). – 2008. – Vol. 47. – P.22-30.

9. Наточин Ю.В. Клиническая и молекулярная физиология осморегулирующей функции почки (к 200-летию со дня рождения Ф.Г.Я. Генле) // Клиническая нефрология. — 2009. — № 4. — С. 25-31.

10. Giassock R. J. The global burden of chronic kidney disease: How valid are the estimates? / R. J. Giassock, C. Winearls // Nephron. Clin. Pract. – 2008. –№110. – P. 39–47.

11. Функціональний нирковий резерв: фізіологічне значення функціонального ниркового резерву та обґрунтування методики його визначення / А.І. Гоженко, А.В. Кравчук, В.М. Сірман, О.П. Никитенко, Л.В. Романів // Нирки. – 2015. - № 4 (14). – С. 7-11.

12. Хамініч А.В. Функціональний стан нирок в умовах спонтанного та індукованого діурезу у нефрологічно здорових осіб / А.В. Хамініч, А.І. Гоженко, Л.В. Романів, Т.Л. Лебедева, В.А. Жуков // Вісник морської медицини. — 2008. — № 3–4. — С. 70-75.

References

1. Smirnov A. V. Chronic kidney disease: the further development of the concept and classification / A. V. Smirnov, V. A. Dobronravov, I. G. Kayukov, A. M. Yesayan //

Nephrology. – 2007. – №11(4). – P.7–17.

2. Gozhenko A. I. "Hidden" damage proximal nephron / A. I. Gozhenko, J. E. Horn, A. Fedoruk // *Odessa Medical Journal*. – 2001. – №5. – P.16–19.

3. Khomko O. State of activity of certain hormonal and enzyme systems in patients with various forms of acute peritonitis: Author. Dis. candidate. honey. Sciences: 14.01.03 / Kharkiv Medical. Univ. - Kharkiv, 1996.- 25 p.

4. Freidlin IS, PG Nazarov Regulatory functions of pro-inflammatory cytokines and acute-phase proteins // *Bulletin of RAMN*. - 1999. - № 5. - P.28-32.

5. Kukharchuk A. L. Impact alotransplantatsiyi embryonic pluripotent progenitor cells and the intensity of lipid peroxidation protelizu in the joints of rats with adjuvant arthritis Pearson / O. L. Kukharchuk V. V. Radchenko V. M. Sirman // *Ukr. revmatol. Zh.*-2003,- №2(12). -P. 45-49

6. Shevchenko Y. L. Kletochnye technologies in Cardiology // *Journal of of RAMS*. - 2003- №11. – P. 6-10.

7. Kukharchuk A. L. Effect of Tissue Therapy in unstimulated generation IL-4, IL-6, IL10, IL2, INF- γ , TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-1RA, Rantes lymphocytes in rats with adjuvant arthritis Pearson / O. L. Kukharchuk V. V. Radchenko V. M. Sirman // *Clean. and expert. pathology*. -2004.- T. III, №2 (p.2) -P. 371-372.

8. Zheng Z.H., Li X.Y., Ding J. et al. Allogeneic mesenchymal stem cell and mesenchymal stem cell-differentiated chondrocyte suppress the responses of type II collagen-reactive T-cells in rheumatoid arthritis // *Rheumatology (Oxford)*. – 2008. – Vol. 47. – P.22-30.

9. Natochin Y. Clinical and molecular physiology of osmoregulation renal function (to the 200th anniversary of the birth F.G.YA. Henle) // *Clinical Nephrology*. — 2009. — № 4. — P. 25-31.

10. Giassock R. J. The global burden of chronic kidney disease: How valid are the estimates? / R. J. Giassock, C. Winearls // *Nephron. Clin. Pract.* – 2008. –№110. – P. 39–47.

11. Functional renal reserve: physiological significance of renal functional reserve and justify methods of its determination / A. I. Gozhenko, A. V. Kravchuk V. Sirman, A. P. Nikitenko, L. V. Romanov // *Kidneys*. – 2015. - № 4 (14). – P. 7-11.

12. A. V. Haminich Renal function in terms of spontaneous and induced diuresis in renal zdorovyhosib / A. V. Haminich, A. I. Gozhenko, L. V. Romanov, T. L. Lebedeva, V. A. Zhukov // *Journal of Maritime Medicine*. — 2008. — № 3–4. — P. 70-75.