

*Ю.Є. Роговий, В.Ф. Мислицький, Л.О. Філіпова, В.М. Магальяс,
Р.І.Майкан, Я.В.Косевич, В.М.Зозуля, О.А.Оленович, С.В.Нікітасєв,
К.І.Павлуник*

РОЛЬ СИСТЕМИ СПОЛУЧНОЇ ТКАНИНИ В ПАТОГЕНЕЗІ ТУБУЛО-ІНТЕРСТИЦІЙНОГО КОМПОНЕНТУ

Кафедра патологічної фізіології (Зав.- акад. В.Ф.Мислицький)
Буковинської державної медичної академії

Ключові слова: тубуло-інтерстиційний компонент, сполучна тканина.

Резюме: В огляді літератури проаналізовані ймовірні патогентичні механізми розростання сполучної тканини при формуванні тубуло-інтерстиційного компоненту. Серед можливих факторів патогенезу зосереджено увагу на колагеназостимулюючій дії вазоконстрикторних агентів, зростанні рівня трансформуючого фактору росту, зниженні протеолітичної активності і здатності до фіброзної трансформації інтерстиційних клітин ниркового сосочка.

На сьогоднішній день ведучим фактором, що визначає швидке прогресування і хронізацію захворювань нирок, є тубуло-інтерстиційний компонент (ТІК), який поєднує в собі дифузну гіалінову чи гіаліново-гідропічну дистрофію каналців нирок і зміни ниркового інтерстицію в вигляді клітинних інфільтратів, набряку і склерозу. ТІК є обов'язковою проміжною ланкою між стадіями компенсації і декомпенсації дифузних прогресуючих нефропатій і хронічного гломерулонефриту. Зниження клубочкової фільтрації і здатності нирок до осмотичної концентрації сечі при хронічному гломерулонефриті і хронічній нирковій недостатності більше залежать від ТІК, ніж від пошкодження ниркових клубочків [13, 28]. В розвитку ТІК важливе значення належить функціонально-морфологічним змінам в системі сполучної тканини, зокрема в порушенні її основних функцій: трофічної, пластичної, захисної і механічної. Не виключена роль при розвитку ТІК в порушенні функцій різних популяцій фібробластів: малодиференційованих, юних, колагенобластів, міофібробластів, фіброкластів, фіброцитів. Слід звернути увагу на можливу роль колагенобластів в підсиленні синтезу колагену при розвитку ТІК і патогенетичне значення міофібробластів, які здатні синтезувати скоротливі елементи, що може призвести до розвитку первинно і вторинно зморщеної нирки. Лужна фосфатаза виявляє максимальну активність в фібробластах, що активно продукують колаген, в цих же фібробластах виявляє високу активність сукцинатдегідрогеназа [18]. При формуванні ТІК має також місце патологія колагену базальних мембран каналців, що проявляється їх деструкцією, розщепленням [15, 23] і потовщенням [5]. Патологія базальних мембран характеризується змінами зі сторони колагену IV типу [24]. Пошкодження ниркових каналців може відбуватися за рахунок антитіл проти базальної мембрани, що характеризується відкладанням по її ходу Ig G і C₃ фракції комплекменту. В

послідує виникає лімфо-моноцитарна інфільтрація з переходом в інтерстиційний фіброз [6]. Розростання сполучної тканини при формуванні ТІК характеризується зменшенням об'єму каналців і збільшенням об'єму строми [9]. Більш виражені склеротичні зміни в інтерстиції відмічаються в умовах високобілкової дієти [26].

Разом з тим, при аналізі літератури по патології серця представляють інтерес дослідження Weber Karl T. (1994) [32]. Так показано, що ангіотензин-II, альдостерон, ендотелін, норадреналін активують процеси синтезу колагену фібробластами, стимулюють проліферацію фібробластів і пригнічують колагеназу. Це, в свою чергу, призводить до фіброзу серця. Причому вказані гормони можуть локально виділятися в зоні пошкодження тромбоцитами, моноцитами і макрофагами. Крім того в зоні некрозу паренхіматозних органів активуються фактори росту (тромбоцитарний, фібробластів), які стимулюють проліферацію фібробластів. Їх активація може регулюватися гормонами ренін-ангіотензинової системи. Передсердний натрійуретичний гормон (ПНУГ), ПГ E2, брадикінін, ендотеліальний фактор релаксації (NO) проявляють захисну дію на вказані процеси, і тим самим захищають серце від склеротичних процесів. Можна зробити припущення, що гормони з вазоконстрикторним механізмом дії будуть стимулювати розвиток сполучної тканини в інтерстиції нирок і сприяти формуванню ТІК, а гормони з вазоділятаторним механізмом дії, навпаки, будуть запобігати цим процесам. Так, при патології проксимального відділу нефрона в умовах гіпонатрієвого раціону виявлено активацію ренін-ангіотензин-альдостеронової системи [7]. В нирках показано локалізацію ангіотензин-конвертуючого ферменту в клубочках і проксимальних каналцях [30]. Довготривале примінення блокатора ангіотензін-конвертуючого ферменту еналонрілу сповільнює прогресування хронічних нефропатій, судячи по захисній дії препарату на швидкість клубочкової фільтрації [27]. Розвиток сполучної тканини в нирках при формуванні ТІК слід розглядати в динаміці таких типових патологічних процесів як запалення, регенерація і фіброз, враховуючи послідовність включення таких "дирижерів клітинних ансамблів" як тучні клітини, тромбоцити, нейтрофіли, макрофаги, фібробласти. Тромбоцити продукують фактори, які збільшують проліферацію і хемотаксис фібробластів: тромбоцитарний фактор росту (PDGF), трансформуючий фактор росту (TGF- β), фактор росту епідермісу і фібробластів (EGF), пептид, що активує сполучну тканину (СТАР-III). Нейтрофіли продукують пептид, що активує ріст фібробластів (СТАР-PMN), лейкотрієн B₄, що підсилює їх міграцію і фактор пригнічення міграції. Проліферація фібробластів гальмується як при надлишку нейтрофілів, так і їх недостатчі. Продукти розпаду колагену, що утворюються при пошкодженні тканин протеазами, стимулюють хемотаксис макрофагів. Макрофаги секретують: 1) фактори росту фібробластів: макрофагальний фактор росту (MDGF), фактор альвеолярних макрофагів (AMDGF), інтерлейкін I (IL-I), фактор некрозу пухлин або кахектин і тромбоцитарні фактори росту PDGF і TGF- β ; 2) індуктори хемотаксису фібробластів: фібронектин, PDGF, TGF- β , IL-I, кахектин; 3) індуктори синтезу колагену: макрофагальний стимулятор синтезу (SEMF), TGF- β , IL-I, кахектин; 4) інгібітор біосинтезу колагену;

5) індуктори продукції колагенази (IL-I, кахектин) В поєднанні процесів запалення, регенерації і фіброзу провідна роль належить "макрофагально-фібропластичній" взаємодії. По мірі накопичення фібробластів ріст їх тормозиться внаслідок: зупинки поділу зрілих клітин, які почали синтезувати колаген, виснаження факторів росту, синтезу фібробластами при їх контактній взаємодії кейлонів. Фібробласти секретують речовини фіброкіни, що впливають на макрофаги: колонійстимулюючий фактор, фактор росту макрофагів, фактор індукуючий диференціацію моноцитів, фактор пригнічення міграції макрофагів, інтерлейкін G [22]. В процесах склерозування при формуванні ТПК відмічено накопичення в нирках коллагену III типу [10]. Переважний синтез нестійкого колагену III типу в поєднанні з порушенням синтезу колагену I типу і еластичних волокон сприяє розвитку хронічного запального процесу [12]. Причому колаген здатний активувати згортання крові і тим самим, напевне, замикає порочне коло в розвитку ТПК [11]. Про активацію колагеногенезу в нирках може свідчити накопичення продуктів метаболізму колагену: вільного оксипроліну плазми крові, оксипроліну сечі, білковозв'язаного оксипроліну плазми крові. Це вказує на зростання синтезу колагену в основному "молодого", який чутливий до дії ферментів протеолізу, що призводить до зростання оксипроліну [2]. При розвитку ТПК має місце не тільки розростання сполучної тканини, але й виникнення в зоні фіброзу явищ вторинної деструкції, на що вказує утворення масових крововиливів, метакромазії, дегрануляції тучних клітин в рихлій волокнистій сполучній тканині мозкової речовини нирок при емоційному стресі у щурів [17].

Слід відмітити, що інтерстицій мозкової речовини нирок включає в основному глікозаміноглікани, незначну кількість колагенових волокон і інтерстиційні клітини, які виконують функції: синтезу колагену, основної речовини (глікозамінгліканів, протеогліканів), простагландинів. Інтерстиційні клітини мозкової речовини I типу крупні, мають великий об'єм цитоплазми, малу кількість відростків, в ядрі переважає еухроматин, цитоплазма електронно-прозора з великою кількістю вільних рибосом і полісом, ліпідні гранули поодинокі або відсутні, локалізовані в основному на вершині сосочка, де переважають збірні каналці. Інтерстиційні клітини мозкової речовини II типу менших розмірів, продовгатової форми, мають значну кількість відростків, розміщуються паралельно одна одній. Відростки контактують з базальними мембранами каналців і судин петель нефронів, виконують роль "диспетчера" регуляції функціональної активності навколишніх структур. Ядра клітин неправильної форми, в цитоплазмі біля ядра і в відростках значна кількість ліпідних гранул. Клітини локалізовані в центральній зоні сосочка з найбільшою концентрацією петель нефронів і прямих судин [4, 20, 21]: При порушенні кооперативної взаємодії з іншими клітинами інтерстиційні клітини мозкової речовини здатні до колагеноутворення [19] При хронічному гломеролонефриті, піелонефриті, діабетичній нефропатії, амілоїдозі нирок показано 2 стадії функціонально-морфологічного стану інтерстиційних клітин: початкової гіперфункції з дискоординацією функцій протivotочно-множинної системи і підсилення синтезу простагландинів інтерстиційними клітинами і дискоординація функцій (атрофія структур нефрону з фібропластичною трансформацією інтерстиційних клітин), що

обумовлює розвиток склерозу мозкової речовини з наступним приєднанням до патологічного процесу кіркової речовини нирок [16]. Однократне введення лазиксу стимулює продукцію простагландинів інтерстиційними клітинами мозкової речовини нирок, а довготривале на протязі 30 днів ослабляє синтез простагландинів і призводить до формування популяції інтерстиційних клітин спрямованих на синтез колагену і глікозаміногліканів, що сприяє процесам склерозування в нирковому сосочку [14]. Інтерстиційний фіброз в мозковій речовині і сосочку нирок у хворих з хронічним гломерулонефритом зв'язаний достовірною негативною залежністю з рівнем ПГ E₂ в сечі і призводить до стабілізації артеріальної гіпертензії, що може замкнути порочне коло в розвитку ТІК [3]. Фіброз вказаних зон нирок закономірно призводить до порушення концентраційної здатності нирок з розвитком поліурії і зниженням питомої густини сечі [1]. Зниження осмолярності ниркового сосочка при формуванні ТІК закономірно ставить питання про ймовірність порушення обміну внутрішньоклітинних органічних осмолітів (бетаїну, таурину, гліцерофосфорилхоліну, міоїнозиту), які в нормі захищають клітини даної зони нирки від гіперосмолярності інтерстицію, в регуляції обміну яких приймає участь вазопресин через рецептори v₁, v₂ [29].

Розвиток гломерулосклерозу і тубуло-інтерстиційного фіброзу представляє собою дисбаланс підсилення синтезу білка і зниження активності протеолітичних ферментів, що призводить до гіпертрофії клітин і збільшення об'єму позаклітинного матриксу. Три групи протеолітичних ферментів беруть участь в деградації внутрішньо- і позаклітинних компонентів: 1) цистеїнові протеїнази, 2) матриксні металопроїтеїнази (MMPs), 3) серинові протеїнази. В деградації позаклітинного матриксу фундаментальне значення відіграє активатор плазміногену (РА)/MMP-2- протеїназний каскад. Утворення плазміну також активується латентною протеїназою MMP-1 (інтерстиційна колагеназа) і латентною протеїназою MMP-3 (стромелізін). Синтез MMP-3 стимулюють: IL-1, фактор некрозу пухлин α (TN F α) відомий як фрагмент колагену IV типу, пригнічують: інтерферон макрофагів γ , IL-4, IL-10, які продукуються Th2 лімфоцитами, TGF- β . Збільшення синтезу TGF- β визивають: клубочкова капілярна гіпертензія, ангіотензин II, гіперглікемія. TGF- β стимулює синтез номерних компонентів матриксу: колагену I, III, IV, V типу, фібронектину, ламініну, протеогліканів. Зростання вмісту TGF- β в нирках відіграє важливу роль в розвитку і прогресуванні ниркового фіброзу. [25] На моделі прогресуючої ниркової недостатності визваної шляхом нефректомії 5/6 нирок показано захисний вплив на формування фіброзу в інтерстиції нирок протеазної терапії за допомогою препарату флогензиму (комбінація трипсину, бромеланіну, рутину). Даний препарат зменшує інфільтрацію інтерстицію моноцитами, запобігає розвитку інтерстиційного фіброзу, зменшує об'єм інтерстицію, підвищує активність в каналцях нирок лізосомальних ферментів катепсинів B, B+ L, H, збільшує клубочкову фільтрацію, знижує в плазмі крові концентрацію креатиніну, знижує ступінь протеїнурії і концентрацію TGF- β [31] Отже, використання ензимного препарату флогензиму головною складовою частиною якого є бромеланін (КФ 3.4.22.4), який отримують із соку зрілого ананасу перш за все виду Ananas

comusus var. Сауенне методом ультрафільтрації з послідуною сублимаційною сушкою [8] є досить перспективним в плані лікування і профілактики тубулоінтерстиційного компоненту.

Таким чином, серед можливих патогенетичних механізмів розростання сполучної тканини при формуванні тубуло-інтерстиційного компоненту можна виділити колагенезостимулюючу дію вазоконстрикторних агетів, зростання рівня трансформуючого фактору росту, зниження в нирках протеолітичної активності і здатність до фіброзної трансформації інтерстиційних клітин ниркового сосочка.

Література. 1. Агаев М.М., Зейналов Д.А., Тагиев З.М. Нарушение водного обмена и концентрационной способности почек при интерстициальном нефрите// Тубуло-интерстициальные расстройства. Тезисы докладов сателитного симпозиума XI международного нефрологического конгресса.- Иркутск, 1990.- С.4. 2. Алексеев В.А. Клиническое значение состояния метаболизма соединительной ткани, клеточного и гуморального факторов при хроническом пиелонефрите//Тер.архив.-1991.-Т.63, №6.-С.46-48. 3. Гельгиссер Л.И., Константинов Ю.В., Левицкая Ю.В. Экскреция простагландинов с мочой при различной выраженности интерстициального склероза// Тубуло-интерстициальные расстройства. Тезисы докладов сателитного симпозиума XI международного нефрологического конгресса.- Иркутск, 1990.- С. 23. 4. Зуфаров К.А., Гонтмахер В.М. Структурные основы тубуло-интерстициальных взаимоотношений во внутреннем мозговом веществе почек// Тубуло-интерстициальные расстройства. Тезисы докладов сателитного симпозиума XI международного нефрологического конгресса.- Иркутск, 1990.- С. 33. 5. Каньшина Н.Ф. Хронология тубуло-интерстициальных изменений в исходе тяжелой острой почечной недостаточности// Тубуло-интерстициальные расстройства. Тезисы докладов сателитного симпозиума XI международного нефрологического конгресса.- Иркутск, 1990.- С. 38. 6. Клиническая иммунология и аллергология. В 3 т. Т.3: Пер. с нем./ Под ред. Л.Йегера.- М.: Медицина, 1990.- 528 с. 7. Кухарчук О.Л. Патогенетическая роль та методи корекції інтегративних порушень гормонально-месенжерних систем регуляції гомеостазу натрію при патології нирок: Автореф. дис. д-ра мед. наук: 14.03.05/ Буковинська держ. мед. академ.-Одеса, 1996.- 36 с. 8. Мазуров В.И., Лил А.М., Стернин Ю.И. Системная энзимотерапия.- Спб.: Моби Дик.- 1996.- 206 с. 9. Махтин Б.И. Стромально-сосудисто-канальцевые взаимоотношения в почке в позднем фетогенезе при неосложненной беременности и гестозе// Тубуло-интерстициальные расстройства. Тезисы докладов сателитного симпозиума XI международного нефрологического конгресса.- Иркутск, 1990.- С. 56. 10. Наумова В.И., Потапова И.Н., Сергеева Т.В., Туманова Л.А., Верескова С.А., Гозалшивили Т.В. Клинико-морфо-функциональная характеристика первичного гломерулонефрита с тубуло-интерстициальным компонентом у детей // Тубуло-интерстициальные расстройства. Тезисы докладов сателитного симпозиума XI международного нефрологического конгресса.- Иркутск, 1990.- С. 61. 11. Пат. 4891359 США МКИ А 61 К 37/12. Кровоостанавливающий коллагеновый пастообразный препарат/Lowell Saferstein, Edison and Stephen J.Wolf, Manville// Публикация.- 1990.- Т.1110, N1. 12. Пауков В.С., Салтыков Б.Б., Ермакова Н.Г., Шашлов С.В. Патогенетические аспекты хронического воспаления // Архив патол.- 1998.- Т. 60, N1.- С. 34-38. 13. Ратнер М.Я., Бродский М.А., Зубкин М.Л. и др. Тубулоинтерстициальный компонент хронического гломерулонефрита: клинико-функциональная диагностика // Тер. арх.-1991.-Т.63, №6.- С.12-15. 14. Салихов Б.Н., Хамраев А. Характеристика интерстициальных клеток мозгового вещества почек при стимуляции продукции простагландинов лазиксом//Бюл. эксперим. биол. и мед.-1991.- Т.111, N1.-С.46-48. 15. Серов В.В., Варшавский В.А., Куприянова Л.А., Проскурнева Е.П. Тубуло-интерстициальный нефрит // Тер. архив.- 1985.- Т. LVII, №6.-С. 15-19. 16. Серов В.В., Пальцев М.А., Иванов А.А., Севергина Э.С. Нефрогенная артериальная гипертензия и изменения почечного интерстиция//Тубуло-интерстициальные расстройства. Тезисы докладов сателитного симпозиума XI международного нефрологического конгресса.- Иркутск, 1990.- С. 80. 17. Серов В.В., Томилина И.В., Судаков К.В. Морфофункциональная характеристика соединительной ткани при эмоциональном стрессе у крыс август и вистар// Бюл. эксперим. биол. и мед.- 1995.- Т. CXIX, №6.- С. 571-573. 18. Серов В.В., Шехтер А.Б. Соединительная ткань.- М.: Медицина, 1981.- 312 с. 19. Харланова Н.Г., Ломов Ю.М., Ткачева Т.И., Бардахчян Э.А. Ультраструктурные изменения интерстициальных клеток мозгового вещества кроликов-сосунков при экспериментальной холере // Морфология.- 1996.- Т. 109, N3.- С. 67-71. 20. Цибель Б.Н., Раевская Л.Ю. Гетерогенность медулярного интерстиция крыс и его реакция на водные и солевые нагрузки//Тубуло-интерстициальные расстройства. Тезисы докладов сателитного симпозиума XI международного нефрологического конгресса.- Иркутск, 1990.- С. 98. 21. Цибель Б.Н., Раевская Л.Ю. Структура и распределение интерстициальных клеток мозгового вещества почки // Архив анат.-1991.- Т.101, Вып. 11-12.- С. 58-62. 22. Шехтер А.Б., Серов В.В. Воспаление, адаптивная регенерация и дисрегенерация (анализ межклеточных взаимодействий) // Архив патол.- 1991.- Т. 53, N 7.- С. 7 - 14. 23. Bertani Tulio, Cutillo Franca, Zoja Carla et al. Tubulo-interstitial lesions mediate renal damage in adrimycin glomerulopathy// Kidney Int.- 1986.-V. 30, N 4.- P. 488-496. 24. Gunwar Sripad, Saus Juan, Noelken Milton E., Hudson Billy G. Glomerular basement membrane: identification of a fourth chain, $\alpha 4$, of type IV collagen// J. Biol. Chem.-1990.- V. 265, N 10.- P.

5466-5469. 25.Heidland A., Sebekova K., Paczek L. et al. Renal fibrosis: Role of impaired proteolysis and potential therapeutic strategies// *Kidney Int.*-1997.- V. 52.- P. s1-s4. 26.Hostetter Thomas H., Meyer Timothy W., Rennke Helmut G., Brenner Barry M. Chronic effects of dietary protein in the rat with intact and reduced renal mass// *Kidney Int.*-1986.- V. 30, N4.- P. 509-517. 27.Kamper Anne-Lise,Strandgaard Svend,Leysac Paul P.Angiotensin I Konverteringshaemmeren enalapril til behandling of progredierende kronisk nefropati. En aben randomiseret kontrolleret undersogelse//*Ugeskr. Laeger.*-1993.-V. 155, N31.- P. 2406-2409. 28.Klahr Saulo Chronic renal failure: management//*Lancet.*-1991.-N 8764.-P.423-427. 29.Nakanishi Takeshi, Yamauchi Atsushi, Nakahama Hajime, et al. Organic osmolytes in rat renal inner medulla are modulated by vasopressin v₁ and/or v₂ antagonists // *Amer. J. Physiol.*-1994.- V. 267, N1.- P. 146-152. 30.Omata K., Abe K., Yoshinaga K. et al. Distribution of kininase activity along the rabbit nephron// *Clin. and Exp. Hypertens.*-1987.- V. A9, N 2-3.- P.469-472. 31.Sebekova K., Paczek L.,Dammrich J. et al. Effects of protease therapy in the remnant kidney model of progressive renal failure// *Mineral and Electrolyte Metab.*-1997.-V. 23.- P. 1-6. 32.Weber Karl T. Hormones and Fibrosis: A case for lost reciprocal regulation//*News in physiological sciences.*-1994.- V. 9, June.-P.123-128.

THE ROLE OF CONNECTIVE TISSUE IN PATHOGENESIS OF TUBULO- INTERSTITIAL COMPONENT

*Yu.E.Rogovoy, V.F.Mislitskiy, L.O.Filipova, V.M.Magalyas, R.I.Maykan, Ya.V.Kosevich,
V.M.Zozula, O.A.Olenovich, S.V.Nikitayev, K.I.Pavlunik*

Abstract. The real pathogenetic mechanisms of the connective tissue growth in the forming of tubulo-interstitial components - were analysed in literature review. Among the possible factors of pathogenesis the attention was concentrated on the collagenes stimulated action of vasoconstrictive agents, the increase of level of transforming growth factor, the lowering of proteolytic activity and ability to fibrous transformation of interstitial cells of renal papilla.

Key words: tubulo-interstitial component, connective tissue

Bucovina State Medical Academy (Chernivtsi).
