



TOSHKENT TIBBIYOT AKADEMIYASI URGANCH FILIALI
JANUBIY OROLBO'YI TIBBIYOT JURNALI

1-TOM, 3-SON. 2025

14.00.00 - TIBBIYOT FANLARI ISSN: 3093-8740

УДК: 616.89-008.1

**ПАТОФИЗИОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ TNF- α ПРИ
ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ ПИЕЛОУРЕТРАЛЬНОГО СЕГМЕНТА**



Сотторов Бобур Боходирович ассистент кафедры «Анатомии и клинической анатомии»
Термезского филиала Ташкентского Государственного Медицинского Университета

bobursottorov199194@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-0385-8154>

Tel: +998 91 791 89 99



Ахмедов Камолиддин Хакимович – заведующий кафедры «Нормальной и патологической
физиологии» Термезского филиала Ташкентского Государственного Медицинского
Университета д.м.н., доцент kamoliddinahmedov6@gmail.com

<https://orcid.org/0009-0005-8376-3883>

Tel: +998991327413



Отамуродов Фуркат Абдукаримович - директор Термезского филиала Ташкентского
Государственного Медицинского Университета д.м.н., доцент

Furkatnet14@gmail.com

<https://orcid.org/0000-0003-4273-6027>

+998901856264



АННОТАЦИЯ

Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) является одним из ключевых медиаторов воспаления, участвующим в развитии как острого, так и хронического повреждения почек. TNF- α синтезируется преимущественно активированными макрофагами, эндотелиальными клетками и клетками канальцевого эпителия в ответ на ишемию, механическую обструкцию и другие повреждающие стимулы. Целью исследования является изучить в динамике патофизиологические особенности TNF- α при экспериментальной обструкции пиелоретрального сегмента. Для моделирования гидронефроза у крыс применяли метод односторонней обструкции мочеточника (UUO). Операции выполняли в асептических условиях под комбинированным наркозом. После срединного разреза в поясничной области левую почку выводили, мочеточник лигировали и пересекали. Учитывая динамику TNF- α , данный маркер может использоваться для оценки степени выраженности воспалительного процесса и тяжести течения обструктивной уропатии, а также служить основой для разработки таргетных противовоспалительных подходов в нефрологии.

Ключевые слова: обструкции пиелоретрального сегмента, крысы, TNF- α .

Sottorov Bobur Bohodirovich

Department of Anatomy and Clinic anatomy
Termez Branch of Tashkent State Medical University

Pathophysiological features of tnf- α in experimental pyeloureteral segment obstruction

ABSTRACT

Resume: tumor necrosis factor alpha (TNF- α) is one of the key mediators of inflammation involved in the development of both acute and chronic kidney injury. TNF- α is synthesized mainly by activated macrophages, endothelial cells, and tubular epithelial cells in response to ischemia, mechanical obstruction, and other damaging stimuli. The aim of the study is to investigate the pathophysiological characteristics of TNF- α in the dynamics of experimental pyeloureteral segment obstruction. To model hydronephrosis in rats, the unilateral ureteral obstruction (UUO) method was used. Surgical procedures were performed under aseptic conditions with combined anesthesia. Through a midline incision in the lumbar region, the left kidney was exposed, and the ureter was ligated and transected. Considering the dynamics of TNF- α , this marker can be used to assess the severity of the inflammatory process and the course of obstructive uropathy, as well as serve as a basis for developing targeted anti-inflammatory approaches in nephrology.

Keywords: pyeloureteral segment obstruction, rats, TNF- α .

Sottorov Bobur Bohodirovich

Anatomiya va klinik anatomiya kafedrası
Toshkent Davlat Tibbiyot Universiteti Termiz filiali

EKSPERIMENTAL PIYELOURETRAL SEGMENT OBSTRUKTSIYASIDA TNF-A NING PATOFIZIOLOGIK XUSUSIYATLARI

ANNOTATSIYA

O'smaga nekroz omili alfa (TNF- α) buyrakning ham o'tkir, ham surunkali shikastlanishining rivojlanishida ishtirok etuvchi yallig'lanishning asosiy mediatorlaridan biridir. TNF- α asosan faollashgan makrofaglar, endotelial hujayralar va naychalar epiteliy hujayralari tomonidan ishemiya, mexanik obstruktsiya va boshqa shikastlovchi ta'sirlarga javoban sintezlanadi. Tadqiqotning maqsadi — TNF- α ning patofiziologik xususiyatlarini piyelouretral segmentning eksperimental obstruktsiyasi sharoitida dinamikada o'rganishdir. Kalamushlarda gidronefrozni modellashtirish uchun bir tomonlama ureteral obstruktsiya (UUO) usuli qo'llanildi. Jarrohlik amaliyotlari aseptik sharoitda kombinatsiyalangan narkoz ostida bajarildi. Bel sohasi bo'ylab o'rta kesma orqali chap buyrak chiqarildi, ureter bog'landi va kesib tashlandi. TNF- α dinamikasini inobatga olgan holda, ushbu marker yallig'lanish jarayonining og'irlik darajasini va obstruktiv uropatiya kechishining og'irligini



baholashda, shuningdek, nefrologiyada yo‘naltirilgan yallig‘lanishga qarshi yondashuvlarni ishlab chiqishda asos bo‘lib xizmat qilishi mumkin.

Kalit so‘zlar: piyelouretral segment obstruktsiyasi, kalamushlar, TNF- α .

Актуальность: Фактор некроза опухоли альфа (TNF- α) является одним из ключевых медиаторов воспаления, участвующим в развитии как острого, так и хронического повреждения почек. TNF- α синтезируется преимущественно активированными макрофагами, эндотелиальными клетками и клетками канальцевого эпителия в ответ на ишемию, механическую обструкцию и другие повреждающие стимулы [5]. Повышение уровня TNF- α сопровождается активацией NF- κ B и каскада провоспалительных цитокинов, усилением сосудистой проницаемости и апоптозом тубулярных клеток [8].

Ряд исследований показал, что при обструктивной уропатии уровень TNF- α возрастает пропорционально продолжительности обструкции, а его пиковые значения наблюдаются на 10–14 сутки [3]. Эти изменения способствуют активации фиброгенеза, прогрессированию воспаления и нарушению функции почек. Zhang и соавт. [9] продемонстрировали, что блокада TNF- α у экспериментальных животных значительно снижает степень воспаления, что указывает на его ключевую патогенетическую роль.

Кроме того, TNF- α рассматривается как ранний биомаркер повреждения почек при гидронефрозе и может использоваться для прогностической оценки тяжести течения заболевания [6]. Таким образом, TNF- α является важным звеном патогенеза обструктивных нефропатий и перспективной мишенью для противовоспалительной терапии.

Цель исследования: Изучить в динамике патофизиологические особенности TNF- α при экспериментальной обструкции пиелoureтрального сегмента.

Материалы и методы исследования. Исследование проводилось в соответствии с общепринятыми методиками на базе центра, аккредитованного для выполнения испытаний по стандартам GLP [1,2]. В эксперимент были включены 30 крыс массой 180–240 г, разделённых на 3 группы по 10 особей. 1-ая группа – интактные крысы (10), 2-ая группа – контрольная (ложно оперированная - 10), 3-я группа – опытная (10). До начала эксперимента всем животным был предоставлен как минимум недельный период акклиматизации. Контрольная группа в это время не получала никакой профилактической терапии.

Ложно оперированным животным проводилось аналогичное хирургическое вмешательство без лигирования мочеточника (операция «фиктивная» – sham-operation), что позволяло исключить влияние самой процедуры на развитие патологического процесса. Послеоперационный уход включал наблюдение за состоянием животных, обеспечение доступа к воде и стандартному корму, соответствующему их виду [4].

На 1, 5 и 14 день у животных производили забор крови (в объёме 3–4 мл) из сердечной области в состоянии эфирного наркоза (ингаляционно) для лабораторных исследований. Кроме того, в те же сроки у животных отбирали образцы ткани почки для последующего Western Blotting анализа.

Иммуноферментные анализы проводились на сыворотке, полученной после центрифугирования образцов крови при 3000 об/мин в течение 8 минут. Сыворотка сохранялась при температуре -20°C до проведения анализа на иммуноферментные показатели Фактор некроза опухоли альфа-TNF- α (GEM0004). Для анализа иммуноферментных параметров использовался полуавтоматический прибор Elisa microplate reader «Scitek EMLR-112» и наборы для иммуноферментных показателей.

Результаты обрабатывались с помощью вариационной статистики методом ANOVA при уровне значимости $p=0,05$, используя программу GraphPad Prism версия 8.0.0 для Windows, GraphPad Software, Сан-Диего, Калифорния, США, www.graphpad.com [7]

Результаты исследования и их обсуждения.

Концентрация TNF- α в контрольной группе также оставалась постоянной во времени — $77,52 \pm 8,23$ пг/мл. В группе Л/О значения TNF- α были слегка повышены: $87,41 \pm 9,86$ на 1-й день, $90,63 \pm 16,24$ на 5-й день и $98,16 \pm 12,90$ на 14-й день. В группе О регистрировались существенно более высокие уровни TNF- α , особенно на поздних сроках: $148,70 \pm 14,55$ пг/мл на 1-й день, $165,90 \pm 11,63$ пг/мл на 5-й день и $176,66 \pm 23,78$ пг/мл на 14-й день. Таким образом, повышение TNF- α в группе с гидронефрозом демонстрирует прогрессирующее воспаление и повреждение тканей (Рисунок 2).

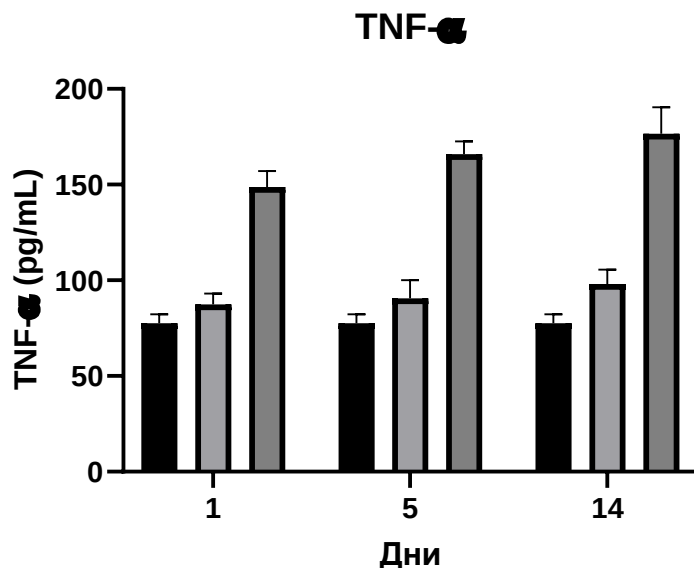


Рисунок 2. Исследование TNF- α при экспериментальном гидронефрозе у крыс. 1 столбик – крысы интактной группы; 2 столбик – крысы контрольной группы (Л/О); 3 столбик – крысы опытной группы.

Заключение.

Проведённое исследование показало, что TNF- α играет ключевую роль в формировании воспалительного ответа при экспериментальной обструкции пиелоуретрального сегмента. Резкое повышение концентрации данного цитокина наблюдается уже на 1-е сутки после формирования гидронефроза и продолжает возрастать к 14-м суткам, что указывает на его участие в каскаде повреждения почечной ткани.

Умеренные изменения TNF- α в группе ложно оперированных животных свидетельствуют о наличии операционного стресса, однако отсутствие значительного роста подтверждает ведущую роль обструкции в патогенезе воспаления. Учитывая динамику TNF- α , данный маркер может использоваться для оценки степени выраженности воспалительного процесса и тяжести течения обструктивной уропатии, а также служить основой для разработки таргетных противовоспалительных подходов в нефрологии.

Выводы:

1. Экспериментальная односторонняя обструкция пиелоуретрального сегмента у крыс вызывает значительное и прогрессирующее повышение концентрации TNF- α уже на ранних сроках эксперимента, достигая максимальных значений к 14-м суткам, что свидетельствует об активации выраженного воспалительного ответа.



2. В интактной группе уровень TNF- α оставался стабильным, тогда как у ложно оперированных животных наблюдалось лишь умеренное повышение, связанное с хирургическим вмешательством, что подтверждает специфическую роль обструкции мочевыводящих путей в индукции цитокинового ответа.

3. Рост уровня TNF- α при длительной обструкции отражает нарастающее повреждение почечной паренхимы и активацию патогенетических механизмов прогрессирования гидронефроза, что позволяет рассматривать данный цитокин как чувствительный маркер воспаления и потенциальную мишень для патогенетической терапии.

Список литературы

1. Руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ / [под общ. ред. Р. У. Хабриева]. – 2-е изд., перераб. и доп. – М.: ОАО Изд-во «Медицина», 2005. – 832 с.
2. Руководство по проведению доклинических исследований лекарственных средств. Часть первая / [под ред. А.Н. Миронова]. – М.: Гриф и К, 2012. – 944 с.
3. Chen Y., Liu X., Wang J. Dynamics of TNF- α expression in experimental hydronephrosis and renal fibrosis // *Experimental and Molecular Pathology*. — 2020. — Vol. 113. — P. 104393.
4. Fichtner J, Boineau FG, Lewy JE, Sibley RK, Vari RC, Shortliffe LMD. Congenital Unilateral Hydronephrosis in a Rat Model: Continuous Renal Pelvic and Bladder Pressures. *Journal of Urology* [Internet]. 1994 Aug 1 [cited 2025 May 1];152(2 Part 2):652–7. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(17\)32674-5](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(17)32674-5)
5. Johnson R., Lee M., Brown T. Role of TNF- α in renal inflammation and injury // *Journal of Inflammation Research*. — 2019. — Vol. 12. — P. 215–224.
6. Khan M., Patel R., Singh A. TNF- α as an early biomarker of renal injury in obstructive nephropathy // *Clinical Nephrology*. — 2023. — Vol. 99, No. 1. — P. 21–28.
7. Sokal, R. R., & Rohlf, F. J. (2012). *Biometry: The Principles and Practice of Statistics in Biological Research* (4th ed.). W. H. Freeman.
8. Santos P., Oliveira A., Gomes M. TNF- α signaling and NF- κ B activation in obstructive uropathy // *Kidney International Reports*. — 2021. — Vol. 6, No. 4. — P. 1142–1151.
9. Zhang L., Wu H., Zhao Q. TNF- α blockade attenuates renal inflammation and fibrosis in ureteral obstruction model // *American Journal of Physiology – Renal Physiology*. — 2022. — Vol. 323, No. 2. — P. F245–F254.