

УДК 616.13-004.6:611-61-61-085

О.А. Ромашкіна, Р.П. Піскун*Кафедра медичної біології (зав. – проф. Р.П. Піскун) Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова*

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ У НИРКАХ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ АТЕРОСКЛЕРОЗІ ТА ЙОГО КОРЕКЦІЇ

Резюме. В роботі представлено результати макро- і мікроморфометричних, гістологічних, електронномікроскопічних досліджень компонентів нефрону та артерій нирок малого діаметра. Виявлено при експериментальному атеросклерозі зменшення більшості показників макроморфометричних параметрів нирки, мікроморфометрично встановлено погіршення функціонального стану клітин проксимального та дистального відділів нефрону, зменшення пропускної здатності судин та погіршення кровообігу нирок, суттєві електронномікроскопічні зміни, які покращуються при корекції.

Ключові слова: експериментальний атеросклероз, нирка, корекція.

Згідно даних наукових джерел [1, 2], атеросклероз і його наслідки з боку інших органів, зокрема розвиток хронічної ниркової недостатності, є одною з причин смертності дорослого населення світу [3]. Медикаментозне лікування даної патології відзначається короткотривалим ефектом лише на час прийому препаратів [4], в зв'язку з чим актуальним є дослідження структурної організації нирок при експериментальному атеросклерозі та його корекції [5] геном аполіпопротеїну-Е (апо-Е) [6].

Мета дослідження: оцінити зміни структурних компонентів нирок при експериментальному атеросклерозі та його корекції.

Матеріал і методи. Експеримент тривав 30 діб проводили на статевозрілих білих лабораторних щурах, розподілених на 5 груп: перша – інтактні щури, які знаходились в звичайних умовах віварію; друга – щури, яким вводили 4(6)метил-2-тіоурацил в дозі 12 мг/кг для пригнічення функції щитоподібної залози; третя, четверта, п'ята – тварини, яким створювали модель експериментального атеросклерозу за методикою Анічкова шляхом внутрішньошлункового введення впродовж 30 діб холестерину на соняшниковій олії в дозі 0,5 г/кг маси тіла щура і додатково 4(6)метил-2-тіоурацил у вищевказаній дозі. Щурам четвертої групи з профілактичною метою вводили ген апо-Е по 50 мкг ДНК на тварину внутрішньом'язово один раз в перший день експерименту. Тваринам п'ятої групи з лікувальною метою ген апо-Е вводили в тій ж самій дозі в 15-ий день експерименту. Всіх піддослідних тварин виводили з експерименту шляхом декапітації під легким ефірним наркозом. Ефективність дії апо-Е оцінювали за змінами макро- і мікроморфомет-

ричних параметрів нирки, гістологічних та ультраструктурних змін компонентів нефрону та артерій нирок малого діаметра.

Результати дослідження та їх обговорення.

У другій групі щурів при вивченні всіх досліджуваних показників компонентів нефрону і артерій нирок малого діаметра суттєвих змін порівняно з тваринами першої групи не виявлено.

У третьої групи тварин було встановлено, що більшість показників макроморфометричних параметрів зменшується порівняно з першою групою: маса правої нирки – на 33,60%, лівої – на 25,82%, індекс правої нирки – на 23,40%, лівої – на 13,95%, довжина правої нирки – на 9,83%, лівої – на 3,07%, ширина правої нирки – на 5,88%, лівої – на 8,05%, товщина правої нирки – на 6,62%, лівої – на 2,3%. Мікроморфометрично встановлено також, що у кірковій речовині нирок цієї групи тварин відбувається гіпертрофія ниркових тілець на 15,9% і зморщення судинного клубочка на 16,5% за рахунок розширення просвіту капсули на 144% порівняно з тваринами першої групи. При незначному збільшенні зовнішнього діаметра проксимальних звивистих каналців (ПЗК) на 1,41%, діаметр їх просвіту зменшився на 23,8%, а площа просвіту – на 41,8%, висота епітеліальних клітин збільшалася на 25,53%, а ширина зменшилась на 25,71% порівняно з інтактною групою тварин. Зміни в параметрах клітин епітелію призводили до зменшення площі епітеліоцитів на 6,75%, площі їх ядер на 38,15% та ядерно-цитоплазматичного відношення на 38,71% порівняно з першою групою, що свідчить про погіршення функціонального стану клітин проксимального відділу нефрону в умовах змодельованої патології. У дистальних звивистих каналцях (ДЗК) при зменшенні

зовнішнього діаметра на 5,9% діаметр просвіту зменшився на 15,8%, а площа просвіту – на 28,8%, висота епітеліальних клітин збільшилася на 5%, а ширина зменшилась на 15,66% порівняно з тваринами першої групи. При зменшенні площі клітин на 11,44% розміри ядер збільшувались: діаметр ядер збільшився на 9,96%, а їх площа – на 10,46%, ядерно-цитоплазматичне відношення збільшувалося на 33,53% порівняно з інтактною групою щурів. Вищенаведені дані свідчать про наявність деструктивних змін у дистальних відділах нефрону щурів. При дослідженні артерій нирок тварин виявлено: збільшення зовнішнього діаметро на 11,60%, товщини стінки – на 54,30%, площі перерізу – на 52,92%, площі стінки – в 1,81 раза, індексу Керногана – на 38,19%, індексу Вогенворта – в 2,54 раза; зменшення внутрішнього діаметра та площі просвіту – на 32,42% та 28,70% відповідно порівняно з тваринами першої групи. Електронномікроскопічні дослідження кіркової речовини нирок цієї групи тварин встановили суттєві зміни у всіх компонентах нефрона. Для судинних клубочків ниркових тілець характерні вузькі просвіти гемокапілярів. У них значно рідше, ніж у першої групи тварин, спостерігаються форменні елементи крові. Витончені цитоплазматичні ділянки ендотеліоцитів мають збільшені за розмірами фенестри, на окремих ділянках вони нечітко контуровані. Спостерігаються набряклі ділянки цитоплазми ендотеліальних клітин, в них мало органел і піноцитозних пухирців. Базальна мембрана кровоносних капілярів значно потовщена, тришаровість її будови порушується, частина її ділянок мають гомогенну структуру. Цитоплазма подоцитів та цитотрабекул має неоднорідну електронну щільність, місцями набрякла, просвітлена. Ядра клітин невеликі, мають значні ділянки гетерохроматину у каріоплазмі, а у ядерній оболонці мало ядерних пор. Цитоподії щільно контактують з базальною мембраною, проте вони значно змінені: частина їх потовщена, коротка, частина втрачає притаманну форму і погано контурована. Кровоносні капіляри перитубулярної сітки також субмікроскопічно змінені, їх неширокі просвіти оточені ендотеліоцитами, цитоплазматичні ділянки яких погано фенестровані. Ядра клітин мають невелику площу, у каріоплазмі багато осміофільних гетерохроматинових ділянок, відзначається збільшення перинуклеарних просторів. Базальна мембрана потовщена, неоднорідної електронної щільності. Периваскулярні простори розширені за рахунок збільшення площі сполучної тканини. Результати проведених досліджень нирок тварин четвертої і п'ятої груп продемонстрували позитивні зміни масових та лінійних показників порівняно з щурами третьої групи. Так, маса правої нирки збільшується в четвертій групі на 11,38%, в п'ятій – на 6,48%, маса лівої нирки збільшується відпо-

відно на 12,63% і 8,7%, індекс правої нирки збільшується в обох групах на 16,67%, індекс лівої нирки збільшується в обох групах на 18,92%, висота воріт лівої нирки збільшується відповідно на 10,43% і 9,61%, ширина воріт правої нирки відповідно на 6,07% і 6,28%; довжина лівої нирки зменшується відповідно на 4,0% і 5,24%, ширина правої нирки зменшується відповідно на 4,77% і 1,56%, товщина правої нирки зменшується відповідно на 3,1% і 2,06%. Порівняно з щурами третьої групи у тварин четвертої і п'ятої груп спостерігались позитивні зміни в досліджуваних частинах нефрона. Так, зменшились наступні параметри: площі ниркових тілець відповідно на 11,4% і 10,8%, площі порожнини капсули на 43,38% і 41,07%; збільшились: діаметри просвітів ПЗК на 11,38% і 10,3%, ДЗК на 6,29% і 6,16%, площі просвітів ПЗК на 19,6% і 18,07%, ДЗК на 11,48% і 11,24%, площі епітеліальних клітин ПЗК на 9,92% і ДЗК на 18,07%, площі ядер епітеліальних клітин ПЗК на 43,7% і 39,59%, ядерно-цитоплазматичного відношення в ПЗК на 36,84% і 32,24%. Результати мікрометричного дослідження артерій нирок щурів свідчили про збільшення пропускної здатності судин і покращення кровообігу нирок тварин четвертої та п'ятої груп порівняно з щурами третьої групи. Так, відзначалося зменшення наступних параметрів у четвертій та п'ятій групах: площі перерізу на 25,5% і 11,89%, площі стінки – на 31,72% і 14,64%, зовнішнього діаметра – на 6,38% і 2,92%, товщини стінки – на 18,53% і 15,29%, індексу Вогенворта – на 26% і 35,51%, індексу Керногана – на 13,11% і 12,82%; та відповідно збільшення таких параметрів, як площі просвіту – на 19,81% і 8,15%, внутрішнього діаметра – на 22,29% і 26,18%. Електронномікроскопічні дослідження кіркової речовини нирок тварин четвертої та п'ятої груп встановили значно менші деструктивні зміни компонентів нефрона, ніж у третій групі, та ультраструктурні ознаки покращання їх стану. У судинних клубочках ниркових тілець спостерігаються кровоносні капіляри з помірними просвітами, що включають форменні елементи крові. Покращується ультраструктура всіх компонентів фільтраційного бар'єра. У цитоплазматичних ділянках ендотеліоцитів добре виражена фенестрація. Базальна мембрана кровоносних капілярів переважно неширока, рівномірна, добре зберігається тришаровість її будови. Від тіл подоцитів відходять широкі цитотрабекули, які закінчуються численними цитоподіями, що щільно контактують з базальною мембраною. Останні мають притаманну їм подовгасту форму та потовщене закінчення на базальній мембрані. Між такими структурами добре виражені невеликі проміжки. Електронномікроскопічні дослідження ПЗК нефронів кіркової речовини нирок тварин четвертої та п'ятої груп встановили кра-

щий стан епітеліоцитів в складі їх стінок. Не спостерігається пошкоджених та десквамованих клітин у просвітах каналців, зміни мікроворсинок на апікальній поверхні та мембранних складок у базальній частині цитоплазми незначні. Більшість епітеліоцитів мають ядра з притаманною їм круглою формою і розташовані у базальному полюсі. Мембрани каріолеми чіткі, перинуклеарні простори рівномірні. У каріоплазмі переважає еухроматин та наявні ядереця. В цитоплазмі епітеліоцитів з помірною електронною щільністю спостерігаються середні за розмірами та окремі гіпертрофовані мітохондрії, що розташовані переважно між складками плазматичної мембрани. Виявляються первинні і вторинні лізосоми у вигляді аутофагосом, що утилізують пошкоджені органели. В епітеліоцитах ДЗК базальні ділянки цитоплазми включають мембранні складки, які протяжні та

добре оконтуровані, між ними спостерігаються упорядковано розташовані мітохондрії, що орієнтовані переважно перпендикулярно до базальної мембрани. У апікальних ділянках епітеліоцитів мало органел, тому вони електронно прозорі.

Висновки. 1. Пригнічення функції щитоподібної залози не виявило суттєвих змін з боку нирок. 2. При експериментальному атеросклерозі спостерігались патологічні зміни макро- і мікроморфометричних параметрів нирки, гістологічної та ультраструктурної організації компонентів нефрону та артерій нирок малого діаметра. 3. При корекції відбулися позитивні зміни в структурних компонентах нефрону та в ниркових артеріях малого діаметра.

Перспективи подальших досліджень. Передбачається виконання морфометрії ультраструктур нефрона при експериментальних станах.

Список використаної літератури

1. University of Washington. "Gene therapy delivered once to blood vessel wall protects against atherosclerosis in rabbit studies". *ScienceDaily*. *ScienceDaily*, 20 July 2011. <www.sciencedaily.com/releases/2011/07/110719151915.htm>.
2. Vähäkangas E. Gene therapy of atherosclerosis / E. Vähäkangas, S. Ylä-Herttuala // *Handbook Experimental Pharmacology*. – 2005. – Vol. 170. – P. 785-807.
3. Relevance of Genetics and Genomics for Prevention and Treatment of Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, the Stroke Council, and the Functional Genomics and Translational Biology Interdisciplinary Working Group // *Circulation*. – 2007. – Vol. 115. – P. 2878-2901.
4. Vascular Proliferation and Atherosclerosis: New Perspectives and Therapeutic Strategies / Victor J. Dzau, C. Ruediger, Braun-Dullaes, G. Daniel // *Nature Medicine*. – 2002. – Vol. 8. – P. 428-434.
5. Wolfram Julie A. Gene Therapy to Treat Cardiovascular Disease / A. Julie Wolfram, J. Kevin Donahue // *Human Gene Therapy*. – 2008. – Vol. 6. – P. 569-578.
6. Harris J.D. ApoE gene therapy to treat hyperlipidemia and atherosclerosis / J.D. Harris, V. Evans, J.S. Owen // *J. American Heart Association*. – 2013. – Vol. 2. – P. 343-357.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ПОЧКАХ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ АТЕРОСКЛЕРОЗЕ И ЕГО КОРРЕКЦИИ

Резюме. В работе представлены результаты макро- и микроморфометрических, гистологических, электронномикроскопических исследований компонентов нефрона и артерий почек малого диаметра. Выявлено при экспериментальном атеросклерозе уменьшение большинства показателей макроморфометрических параметров почки, микроморфометрически установлено ухудшение функционального состояния клеток проксимального и дистального отделов нефрона, уменьшение пропускной способности сосудов и ухудшение кровоснабжения почек, существенные электронномикроскопические изменения, которые улучшаются при коррекции.

Ключевые слова: экспериментальный атеросклероз, почка, коррекция.

STRUCTURAL CHANGES IN KIDNEYS UNDER CONDITION OF EXPERIMENTAL ATHEROSCLEROSIS AND ITS CORRECTION

Abstract. The results of macro- and micromorphometric, histologic, and electron microscopic examination of nephron's components and renal arteries of a small diameter are presented in the article. Reducing of the majority of indicators of kidneys' macromorphometric parameters, worsening of the functional state of the cells of the proximal as well as the distal nephron's areas, reducing of the vessels flow rate capacity as well as the worsening of kidneys' blood supply, and essential electron microscopic changes have been found, which are improved under condition of their correction.

Key words: experimental atherosclerosis, kidney, correction.

M.I. Pyrohov National Medical University (Vinnytsia)

Надійшла 25.05.2015 р.
Рецензент – проф. Булик Р.Є. (Чернівці)