

УДК 616.61:616-001.17:599.323.4:615.451

О.О. Яковлева¹, О.М. Семененко¹, А.С. Стратійчук²**ДИНАМІКА МОРФОМЕТРИЧНИХ ПАРАМЕТРІВ УРАЖЕННЯ НИРОК
ПРИ ОПІКОВІЙ ТРАВМІ У ЩУРІВ
ТА ЇХ КОРЕКЦІЯ ІНФУЗІЙНИМ РОЗЧИНОМ *HAES-LX-5%***

Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова¹,
м. Вінниця, Україна
Державний патологоанатомічний центр України²,
м. Хмельницький, Україна

e-mail: dr.yakovleva@inbox.ru

Резюме: На моделі експериментальної опікової хвороби у щурів проведено дослідження структурних розладів у нирках, як при їх фармакологічному захисті 0,9% розчином NaCl, так і при введенні комплексного колоїдно-гіперосмолярного розчину на основі гідроксietилкxоxмалю – *HAES-LX-5%* у ранніх термінах спостереження – 1, 3 та 7 доба. Морфометричні параметри структур каналців та судин нирок підтверджують протекторні властивості дослідженого розчину при порівнянні з NaCl. Найбільші зміни спостерігали на 3-тю добу, але вони значно покращувалися до 7-го дня терапії, коли мали місце елементи репаративно-адаптаційних реакцій у нирках. Очевидно, розчин *HAES-LX-5%* володіє цитопротекторним впливом на структурні елементи нирок у гострий період опікової хвороби.

Ключові слова: експериментальна опікова хвороба, морфометрія структурних порушень нирок, корекція інфузійним розчином *HAES-LX-5%*.

Вступ. Опікові ураження є загальною проблемою у всьому світі, призводячи щорічно більше, ніж до 300 000 смертей^{1,3}. Нирки є одним із головних органів-мішеней, які ушкоджуються відразу після масивного опіку⁴. Плазмовтрата, гіповолемія, гемоконцентрація, гіпоксемія, ішемія нирок, стрес-реакція та гострий гемоліз, що спостерігаються у перший період опікової хвороби (ОХ), створюють сприятливі умови для розвитку дегенеративно-дистрофічних змін у нирках^{5,7,9}. Інфузійна терапія ОХ, з урахуванням чисельних патогенетичних її ланок, в практичних рекомендаціях постійно удосконалюється, це привертає увагу до розробки більш досконалих комплексних інфузійних розчинів^{1,2}. Серед них слід зазначити напрямки використання розчинів на основі гідроксietилкxоxмалю (ГЕК) – *HAES-LX-5%* (Гекотон), створений у Львівському ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України». Як колоїдно-гіперосмолярний засіб, він включає в якості колоїдного компоненту гідроксietильований крохмаль (ММ 130 000), ксилітол, електроліти, що дозволяє досягти 890 мОсмоль/л. Цей показник перевищує у 3 рази осмолярність ізотонічного

0,9% розчину NaCl та осмолярність плазми крові⁸. Відомі його впливи на корекцію функцій печінки⁶, але динаміка структури нирок на тлі його застосування при експериментальній ОХ не досліджена, що визначило потребу у відповідному аналізі.

Мета дослідження: проаналізувати динаміку морфометричних ознак ураження нирок та їх корекцію на тлі використання інфузійного розчину *HAES-LX-5%* в умовах експериментальної опікової травми шкіри у щурів

Матеріали та методи дослідження. Модель ОХ базувалася на створенні опікової травми шкіри, яку викликали шляхом прикладання до бічних поверхонь тулуба тварин 4-ох мідних пластинок (по 2 пластинки з кожного боку), що попередньо нагрівали протягом 6-ти хвилин у воді з постійною температурою 100°C. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складала 21-23% при експозиції 10 сек., що було достатнім для формування опіку III-го ступеня та розвитку шокового стану середнього ступеня важкості. Інфузійну терапію (380 щурам) проводили при порівнянні 3-ох схем корекції: 0,9% NaCl, лактопротеїном із сорбітолом (референс-препарат) та препаратом на основі ГЕК, шляхом їх внутрішньо-

венного введення через катетеризовану стегнову вену, протягом 7 діб спостереження, в дозі 10 мг/кг маси тіла щурів, 1 раз/добу. Лактопротеїн із сорбітолом (ЛПС) обрано як попередньо досліджений засіб, у т.ч., з урахуванням відомого його впливу на нирки^{4,5}. Порівняння морфометричних розрахунків проводили з результатами в групі щурів без опіку, але на тлі введення їм 0,9% розчину NaCl. Застосовано методи: порівняльного аналізу, лабораторний, експериментальний, клініко-фармакологічний.

Результати дослідження та їх обговорення. Через одну добу після моделювання термічного ураження загальні ознаки морфологічних розладів були ідентичні аналізу у тварин, із використанням 0,9% розчину NaCl або ЛПС, але застосування розчину *HAES-LX-5%* їх значно зменшувало.

Діаметр проксимальних каналців у S1-сегменті коливалися від 24,56 до 35,05 мкм (із середнім значенням 28,56 мкм). Висота PAS-позитивної зони в каналцях змінювалася від 2,65 до 2,92 мкм (середнє значення 2,74 мкм). Дані параметри визначали біля клубочків нефрона. Висота епітелію в проксимальних каналцях у S1-сегменті була в межах 8,87-9,85 мкм (середнє значення 9,41 мкм), а висота PAS-позитивної зони в них коливалася від 2,31 до 2,78 мкм (тобто середнє – 2,47 мкм) (рис.1).

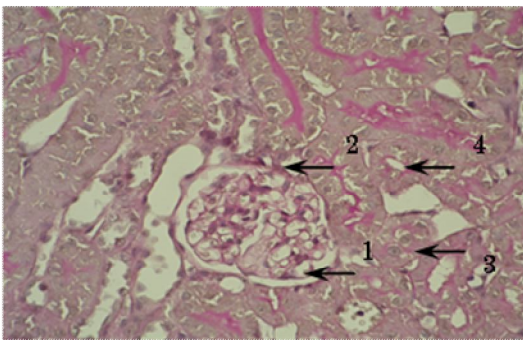


Рис. 1. Структура нирок щура з ОХ на 1-шу добу
Забарвлення гематоксилін-еозин; $\times 100$.
1 – клубочок, 2 – епітелій каналців, 3 – просвіт каналців, 4 – інтерстиціальна зона.

У процентному співвідношенні в корі інтактних тварин та з проведенням інфузійної терапії розчином *HAES-LX-5%* результати були наступні: епітелій – 54-66,7%, просвіт – 16-19,8%, інтерстицій – 7-8,6%. Співвідношення інтерстицію до епітелію знаходиться в межах 0,130.

У ділянці каналцевої зони показники діаметру проксимальних каналців в S2-сегмен-

ті складали від 35,32 до 42,18 мкм (середнє значення 38,68 мкм). Висота PAS-позитивної зони в каналцях 1,94-2,33 мкм (в середньому 2,17 мкм). У даних тварин площа ниркового тільця була від 6585,05 до 7010,45 мкм² (при середньому значенні 6858,68 мкм²). Діаметр клубочків змінювався в межах 80,45-107,46 мкм (середнє 95,43 мкм). Об'єм ниркового тільця складав 777228,7 мкм³. Діаметр гломерулярного судинного пучка 67,2-99,22 мкм (84,95 мкм).

Площа самого судинного пучка на гістологічних зрізах сягала від 4988,84 до 5456,64 мкм² (5198,56 мкм²) (рис. 2). Об'єм даного гломерула 482155,1-549197,6 мкм³, середня величина 512431,6 мкм³. Порівняння цих параметрів з інтактними тваринами, яким застосовували 0,9% розчин NaCl, свідчить про незначні відхилення між ними, але з тенденцією до їх збільшення: відповідно за середніми величинами в S1-сегменті vs 28,76; 3,10; 11,5 та 3,32 мкм на тлі фізіологічного розчину; в S2-сегменті vs 32,17; 3,69 мкм; зростання судинних розмірів до 4814,3; 75,76 та 457707,9; судинного пучка – 76,35; 4385,4 та 397375,2. Отже, приріст показників найбільше був притаманний площі ниркового тільця (+142,5%), діаметру клубочків (+125,9%) та максимально для об'єму ниркового тільця (+170,0%). Такі зміни були обумовлені розладами гемодинаміки, набряком, повнокрів'ям та стазом еритроцитів у капілярах.

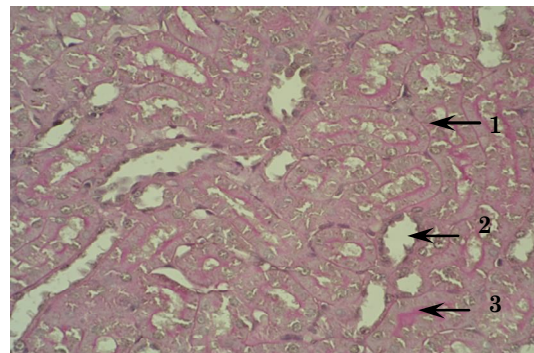


Рис. 2. Структура нирок щура з ОХ на 1-шу добу
Забарвлення гематоксилін-еозин; $\times 100$.
1 – епітелій каналців, 2 – просвіт каналців, 3 – інтерстиціальна зона.

Отримані порушення ще більше зростали до 3-ої доби спостереження. Зокрема, діаметр проксимальних каналців у S1-сегменті коливалися від 32,83 до 40,28 мкм (із середнім – 36,98 мкм). Висота PAS-позитивної зони в каналцях була 2,92-3,65 мкм (середнє – 3,28 мкм). Висота епітелію в проксимальних каналцях у S1-сегменті – 9,62-12,87 мкм (се-

редне значення 10,9 мкм), висота PAS-позитивної зони в ньому коливалася 2,35-2,95 мкм (середнє 2,65 мкм).

Співвідношення інтерстицію до епітелію знаходилось в межах 0,103 (рис. 3). У ділянці каналцевої зони показники діаметру проксимальних каналців в S2-сегменті склали 35,72-41,31 мкм (у середньому 39,34 мкм). Висота PAS-позитивної зони в каналцях досягала 1,88-3,49 мкм (2,63 мкм). У тварин із опіковою травмою з використанням розчину HAES-LX-5% на 3-ю добу площа ниркового тільця коливалася від 6296,5 до 10482,72 мкм² (середнє 8675,84 мкм²), а діаметр клубочків – від 89,03 до 134,81 мкм (середнє 104,65 мкм), об'єм ниркового тільця – 1102746 мкм³ (рис. 3).

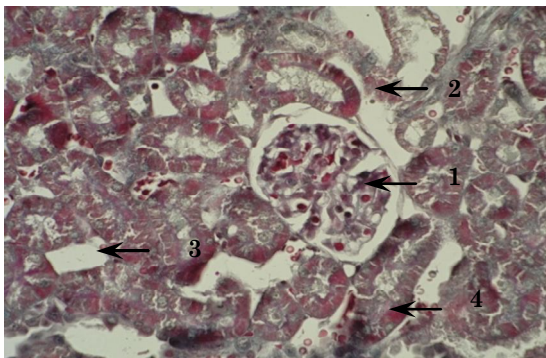


Рис. 3. Структура нирок щура з ОХ із використанням розчину HAES-LX-5% на 3-ю добу. Забарвлення гематоксилін-еозин; $\times 100$. 1 – клубочок, 2 – епітелій каналців, 3 – просвіт каналців, 4 – інтерстиціальна зона.

Діаметр гломерулярного судинного пучка коливався від 70,53 до 99,72 мкм (83,77 мкм). Площа самого судинного пучка на гістологічних зрізах від 4245,86 до 6590,88 мкм² (середнє значення якого 5421,27 мкм²). Об'єм даного гломерула між 378560,7 до 732154,4 мкм³, (середнє 546184,2 мкм³).

Така динаміка свідчить про зростаючі розміри клітинних елементів нирок у судинному просторі саме в цей термін, на висоті патологічних змін у нирках. Порівняння їх з параметрами інтактних щурів в умовах дії лише 0,9% розчину NaCl засвідчувало наступний приріст середніх величин у S1-сегменті: діаметра проксимальних каналців на +148,3%, висоти їх епітелію на +171,7%, аналогічно в зоні S2-сегменту: їх діаметр зростав на +166,8%, площа ниркового тільця на +149,5%, діаметр клубочків на +123,8%, та об'єм ниркового тільця майже вдвічі (+182,2%) (рис. 4).

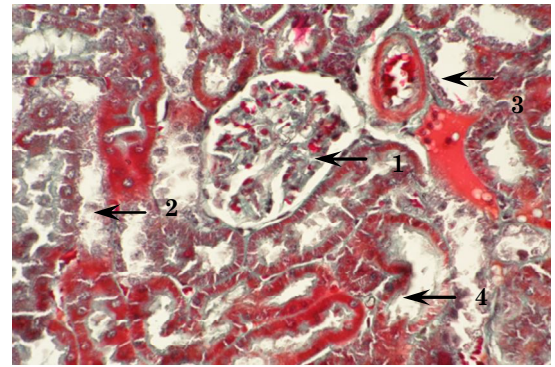


Рис. 4. Структура нирок щура з ОХ із використанням розчину HAES-LX-5% на 3-ю добу. Забарвлення гематоксилін-еозин; $\times 100$. 1 – клубочок, 2 – епітелій каналців, 3 – просвіт каналців, 4 – інтерстиціальна зона.

Наступний аналіз через 7 діб спостереження підтверджував отримані патологічні ознаки ураження нирок, але в структурі їх були помітні елементи пристосувальних адаптивних реакцій (наявність мітозів), хоча мало місце збереження односпрямованих з попередніми патологічних реакцій. Зокрема, діаметр проксимальних каналців у S1-сегменті коливався від 30,45 до 38,19 мкм (з середнім значенням 34,98 мкм), висота PAS-позитивної зони в каналцях була від 1,22 до 2,01 мкм (середнє 1,51 мкм) біля клубочків нефрона. Висота епітелію в проксимальних каналцях у цьому сегменті була від 7,43 до 10,61 мкм (8,72 мкм), висота PAS-позитивної зони в ньому складала 1,44-2,45 мкм (середні розміри 1,99 мкм) (рис. 5).

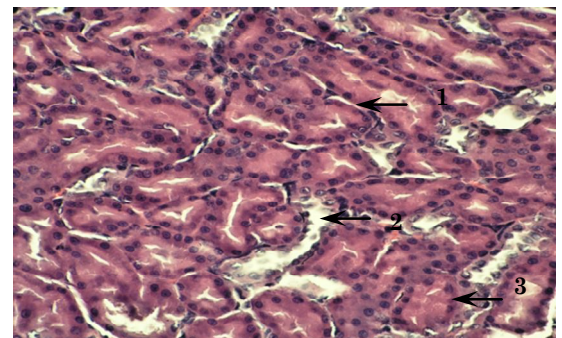


Рис. 5. Структура нирок щура з ОХ із використанням розчину HAES-LX-5% на 7-му добу. Забарвлення гематоксилін-еозин; $\times 100$. 1 – епітелій каналців, 2 – просвіт каналців, 3 – інтерстиціальна зона.

У процентному співвідношенні в корі тварин із опіковою травмою та з проведенням інфузійної терапії розчином HAES-LX-5% у цей термін результати були наступні: епітелій – 51-63,0%, просвіт – 18-22,2%, інтерсти-

цій – 8-9,9%. Співвідношення інтерстицію до епітелію знаходилось в межах 0,157. У виселці каналців явища мутного набухання (як у попередні терміни) відсутні, десквамації епітелію не спостерігається. В просвітах прямих каналців і збірних трубочок наявні компактні поодинокі зернисті маси гемоглобіну. В епітелії каналців помірна дифузна зерниста дистрофія, вогнища епітелію з мітозом (рис. 5).

У ділянці каналцевої зони показники діаметру проксимальних каналців у S2-сегменті були від 35,21 до 39,79 мкм (із середнім 37,57 мкм), висота PAS-позитивної зони в каналцях складала 1,47-2,58 мкм (середнє 2,03 мкм). У цих тварин на 7-ий день після безперервного використання розчину HAES-LX-5% площа ниркового тільця зростала до 8148,11-122585,38 мкм² (при середньому значенні 9949,33 мкм².) При цьому діаметр клубочків був від 80,44 до 153,27 мкм (середнє значення 114,43 мкм), а об'єм ниркового тільця досягав 1357933 мкм³.

Діаметр гломерулярного судинного пучка мав розміри 67,06 мкм-134,7 мкм (у середньому 91,85 мкм), площа самого судинного пучка на гістологічних зрізах у межах від 5574,84 до 8049,65 мкм² (середнє – 6494,36 мкм²). Об'єм даного гломерула зростав від 569556,4 до 988218,2 мкм³, середня величина 716131,1 мкм³.

При порівнянні з щурами на тлі 0,9% розчину NaCl, у термін через 7 дб досліду показники менше відхилялися, що визначає елементи репаративної адаптації, але вони не досягали рівнів інтактних щурів. Зокрема, в зоні S1-сегмента приріст діаметра проксимальних каналців був за середніми показ-

никами збільшений на +137,5%, у зоні S2-сегменту зберігалось збільшення площі ниркового тільця на +135,3%, діаметру клубочків на +119,3%, об'єм ниркового тільця на +157,4%, також дещо збільшені показники діаметра судинного пучка, його площі та об'єму гломерула відповідно на +112,9; +117,9 та +128,0%, які очевидно менші, ніж у терміни до 3-ох дб, що було залежно від розладів гемодинаміки (набряки, стази) (рис. 6).

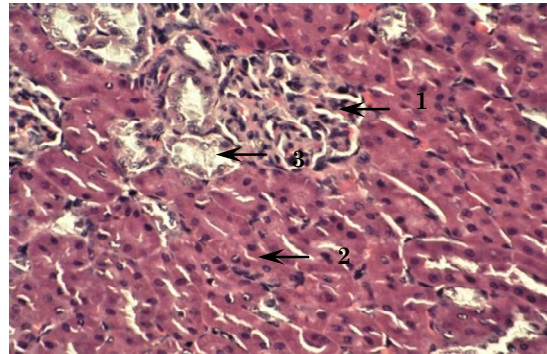


Рис. 6. Структура нирок щура з ОХ із використанням розчину HAES-LX-5% на 7-му добу.

Забарвлення гематоксилін-еозин; $\times 100$.

1 – клубочок, 2 – епітелій каналців, 3 – просвіт каналців.

Отримані результати показали, що семиденне введення комплексного розчину HAES-LX-5% на тлі опікової травми сприяло ефективній корекції дегенеративно-дистрофічних змін у нирках, забезпечувало цитопротекторну дію, що підтверджено вимірюванням низки показників структури нирок, та доказами відновлювальних процесів.

Висновки:

1. Вперше проаналізовано за морфометричними показниками, що важка термічна травма шкіри у щурів супроводжується розладами всіх структурних елементів нирок, в епітелії та судинах, навіть на тлі протекторного застосування фізіологічного 0,9% розчину NaCl, з максимальними їх проявами протягом 3-ох дб спостереження.
2. Фармакологічна корекція отриманих порушень протягом 7-ми дб інфузійним

розчином на основі гідроксипроцрохмалу – HAES-LX-5% в значній мірі нівелювала патологічні симптоми серед структур нирок.

3. Наведене може визначати розширення показань до застосування нового інфузійного розчину для захисту функцій нирок на тлі його цитопротекторних ефектів.

Література:

1. Горovenko Н.Г. Использование инфузионных препаратов для коррекции метаболического ацидоза / Горovenko Н.Г., Гуменюк Н.И., Деркач Н.Н. // Український хімотерапевтичний журнал. – 2008. – №1-2(22). – С. 29-33.
2. Вплив внутрішньовенної інфузії комбінованих гіперосмолярних розчинів на структурні зміни органів нейроімуноендокринної системи при опіковій хворобі / Гунас І.В., Дзевульська І.В., Черкасов Е.В.[та ін.] // Світ медици-

- ни та біології. – 2014. – №1(43). – С. 111-118.
3. Ермолов А.С. Синдром полиорганной недостаточности у обожженных: проблемы диагностики, профилактики и лечения / Ермолов А.С., Смирнов С.В., Герасимова Л.И. // Комбустиология. – 2009. – №1. – С. 23-27.
 4. Клінічна ефективність препарату Лактопротеїн з сорбітолом у хворих з глибокими та поширеними опіками / Козинець Г.П., Осадча О.І., Боярська Г.М. [та ін.] // Клінічна хірургія. – 2008. – № 1. – С. 31-33.
 5. Кондрацький Б.О. Вивчення впливу лактопротеїну з сорбітолом на функціональний стан нирок в умовах експерименту / Кондрацький Б.О., Волос О.П., Нектегаєв І.О. // Український журнал екстремальної медицини ім. Можаяєва Г.О. – 2010. – № 2. – С. 56-58.
 6. Вивчення специфічної активності інфузійного препарату Гекотона на моделі експериментального токсичного гепатиту / Кондрацький Б.О., Новак В.Л., Кондрацький Я.Б. [та ін.] // Український журнал гематології та трансфузіології. – 2012. – №4(д). – С. 206-209.
 7. Семененко О.Н. Оценка энергетического метаболизма и состояния оксидантно-антиоксидантного равновесия в тканях почек в условиях тяжелой термической травмы у крыс на фоне терапии HAES-LX-5% / Семененко О.Н. // Врач-аспирант. – 2015.–№2.1 (69). – С.25-29.
 8. Чепкий Л.П. Коллоидно-гиперосмолярный раствор Гекотон открывает новые возможности при проведении реанимационных мероприятий в терапии критических состояний / Чепкий Л.П. // Медицина неотложных состояний. – 2013. – №8. – С. 43-48.
 9. Яковлева О.О. Порівняльна нефропротекторна ефективність комбінованих інфузійних розчинів при опіковій хворобі в щурів в гострий період / Яковлева О.О., Семененко О.М. // Медична хімія. – 2014. – № 4(61), Том 16. – С. 115.

УДК 616.61:616-001.17:599.323.4:615.451

ДИНАМИКА МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ ПАРАМЕТРОВ ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК ПРИ ОЖГОВОЙ ТРАВМЕ У КРЫС И ИХ КОРРЕКЦИЯ ИНФУЗИОННЫМ РАСТВОРОМ HAES-LX-5%

О.А. Яковлева¹, О.Н. Семененко¹, А.С. Стратийчук²

Винницкий национальный медицинский университет им. Н.И. Пирогова¹, г. Винница, Украина
Государственный патологоанатомический центр Украины², г. Хмельницкий, Украина

Резюме: На модели экспериментальной ожоговой болезни у крыс проведено исследование структурных нарушений почек как при фармакологической защите 0,9% раствором NaCl, так и при введении комплексного коллоидно-гиперосмолярного раствора на основе гидроксиэтилкрахмала – HAES-LX-5% в ранних сроках наблюдения – через 1, 3 и 7 суток. Морфометрические параметры структур канальцев и сосудов почек подтверждают защитные свойства изученного раствора по сравнению с действием NaCl. Наиболее выраженные изменения почек наблюдались на 3-и сутки, но они значительно улучшились к 7-ому дню терапии, когда имели место элементы репаративно-адаптивных реакций в почках. Очевидно, раствор HAES-LX-5% обладает цитопротекторными влияниями на структурные элементы почек в ранний период ожоговой болезни.

Ключевые слова: экспериментальная ожоговая болезнь, морфометрия структурных нарушений почек, коррекция инфузионным раствором HAES-LX-5%.

UDC 616.61:616-001.17:599.323.4:615.451

DYNAMICS OF MORPHOMETRIC PARAMETERS OF RENAL DAMAGE IN BURN INJURY IN RATS AND THEIR CORRECTION BY HAES-LX-5% INFUSION SOLUTION

O.A. Yakovleva¹, O.N. Semenenko¹, A.S. Stratiychuk²

N.I. Pirogov Vinnitsa National Medical University¹, Vinnitsa, Ukraine
National Pathology Center of Ukraine², Khmelnytsky, Ukraine

Summary: Structural abnormalities of the kidneys were studied in rats in an experimental model of burn disease both with pharmacological protection by 0,9% solution of NaCl, and by complex colloidal hyperosmolar solution based on hydroxyethyl starch HAES-LX-5% at the early stages of observation – in 1, 3 and 7 days. Morphometric parameters of tubular structures and renal vessels prove the protective properties of the studied-solution in comparison with the effect of NaCl. The most conspicuous changes in the kidneys were observed on the third day, but they improved considerably on the seventh day of therapy, when there were elements of reparative and adaptive responses in kidneys. Therefore, the solution HAES-LX-5% has apparent cytoprotective effects on the structural elements of kidneys in the early period of burn disease.

Keywords: experimental burn disease, kidney morphometry of structural defects, correction of the HAES-LX-5% infusion solution.

Надійшла до редакції 13.06.2015 р.