

МОРФОМЕТРИЧНІ ЗМІНИ НИРКОВОГО ТІЛЬЦЯ У ДИНАМІЦІ РОЗВИТКУ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ГІПОТИРЕОЗУ

Кузьменко Ю.Ю.

Національний медичний університет імені О.О.Богомольця (Київ)

Кузьменко Ю.Ю. Морфометричні зміни ниркового тільця у динаміці розвитку експериментального гіпотиреозу // Український морфологічний альманах. – 2009. – Том 7, №4. – С. 76-79.

Морфометричні дослідження проведені на напівтонких зрізах нирки статевозрілих щурів після операції тотальної тиреоїдектомії. Встановлено, що на ранніх строках розвитку післяопераційного гіпотиреозу (14 доба) спостерігається звуження всіх компонентів НТ, при збереженні загальної кількості капілярів у ньому, що є реактивною відповіддю на операцію як стрес. Через 50 діб після тиреоїдектомії на тлі фоні зменшення стиснення ниркових клубочків відзначається збільшення загальної кількості клубочкових капілярів, що дає підставу говорити про їхнє новоутворення як прояв компенсаторних процесів. На пізніх строках (100 доби) у нирках відбувається повторне зменшення розмірів НТ, а також діаметра й загальної кількості капілярів у ньому. Часткова атрофія клубочкового апарата свідчить про зрив компенсаторно-приспосувальних процесів.

Ключові слова: гіпотиреоз, щури, нирки, морфометрія

Кузьменко Ю.Ю. Морфометрические изменения почечного тельца в динамике развития экспериментального гипотиреоза // Украинский морфологический альманах. – 2009. – Том 7, №4. – С. 76-79.

Морфометрические исследования проведены на полутонких срезах почки половозрелых крыс после операции тотальной тиреоидэктомии. Установлено, что на ранних сроках развития послеоперационного гипотиреоза (14 суток) наблюдается констрикция всех компонентов ПТ при сохранении общего количества капилляров в нем, что является реактивным ответом на операцию как стресс. Через 50 суток после тиреоидэктомии на фоне уменьшения сжатия почечных клубочков отмечается увеличение общего количества гломерулярных капилляров, которое дает основание говорить об их новообразовании как проявлении компенсаторных процессов. На поздних сроках (100 суток) в почках происходит повторное уменьшение размеров ПТ, а также диаметра и общего количества капилляров в нем. Частичная атрофия гломерулярного аппарата свидетельствует о срыве компенсаторно-приспособительных процессов.

Ключевые слова: гипотиреоз, крысы, почки, морфометрия

Kuzmenko J.J. Morphometric changes of the renal corpuscle during the course of the developing experimental hypothyroidism // Украинский морфологический альманах. – 2009. – Том 7, №4. – С. 76-79.

Morphometric issues were carried out on semithin mounts of the kidneys of the pubescent rats after the total-thyroidectomy-operation. It was established, that during early term of the developing postoperative hypothyroidism (14 days) the constriction of all components of renal corpuscle (RC) with general number of capillaries saved was observed and this was the reactive reply to the operation as the stress. After 50 days passed since the operation was done the general quantity of the glomerule capillaries increased against the background of the compression of the renal glomerules and this affords ground for saying about their neoplasm as the manifestation of the compensatory processes. During the last term (100 days) in kidneys there are recurring decrease of the RC's sizes, diameter and general quantity of the capillaries passing. Partial atrophy of the glomerule apparatus is the evidence of the breaking of the compensatory-adaptive processes.

Key words: hypothyroidism, rats, kidneys, morphometry

В основі розвитку синдрому гіпотиреозу лежить тривалий дефіцит гормонів щитовидної залози в організмі, який обумовлює порушення метаболізму білків, ліпідів та вуглеводів. Це викликає дистрофічні зміни в усіх органах та тканинах. Порушується при гіпотиреозі і функція нирок. Нирки, з одного боку, відіграють важливу роль у регуляції метаболізму та видалення тиреоїдних гормонів, а з іншого – є одним з органів-мішеней для них [1, 2]. Зменшується швидкість ниркового кровотоку, клубочкової фільтрації, що приводить до зниження діурезу, затримці рідини та натрія в організмі [3, 4]. Не дивлячись на багаточисельні роботи, присвячені клінічним та експериментальним дослідженням взаємодії тиреоїдних гормонів та нирки, залишається багато не вирішених питань щодо, зокрема, структурних основ функціональних порушень

при дефіциті цих гормонів.

У зв'язку з цим, метою дослідження було визначення кількісних характеристик ниркового тільця та його кровоносних капілярів у динаміці розвитку гіпотиреозу.

Матеріали та методи дослідження. Матеріалом для дослідження були нирки 25 статевозрілих щурів лінії Вістар: 5 тварин виважені під контролем та 20 тварин, яким хірургічно моделювали стан гіпотиреозу [5]. Із експерименту щурів виводили через 14, 35, 50 та 100 діб. Матеріал фіксували у 2,5% розчині глітарового альдегіду з дофіксацією у 1% розчині OsO₄ за Мілонінгом та обробляли згідно загально прийнятій для електронномікроскопічних досліджень методикою [6]. Морфометричні дослідження проведені на напівтонких зрізах, забарвлених за Наят, за допомогою напівавтоматичного пристрою

обробки графічних зображень. Визначалися площі ниркового тільця (НТ), капілярного клубочка (КК), щілини між зовнішнім та внутрішнім вісцеральним листком, гломерулярних капілярів, об'єм та кількість останніх у одиниці об'єму НТ. Отримані дані оцінювали статистично за параметричним коефіцієнтом Ст'юдента та непараметричним методом Колмогорова-Смірнова за допомогою програмного забезпечення Statistica for Windows 6.0 (Microsoft Corporation, USA).

Результати та їх обговорення. Морфометричний аналіз ниркового тільця (НТ) щурів контрольної групи показав, що середня площа їх зрізів дорівнює $(598,56 \pm 38,28) \cdot 10^2$ мкм². Форма тільця близька до шару або трохи витягнутого овалу, що підтверджується показником фактора форми клубочка $(0,88 \pm 0,01)$. Цю ж форму підтримує і КК $(0,88 \pm 0,01)$, що може побічно свідчити про рівномірну товщину щілини між

двома листками капсули по всьому її периметру. Кровоносні капіляри займають $(16,9 \pm 0,90)\%$ об'єму тільця, а в 1 мкм³ нараховується $(13,69 \pm 1,6) \cdot 10^{-6}$ зрізів капілярів при їх середній площі $(3,15 \pm 0,17) \cdot 10^2$ мкм². Серед капілярів переважну більшість (понад 80%) складають невеликі за площею мікросудини (рис. 1). Фактор форми капілярів дорівнює $0,73 \pm 0,01$, що свідчить про їх децю витягнуту форму.

Через 14 діб після тотальної тиреоїдектомії у нирках статистично значуще зменшується показник середньої площі зрізу НТ (табл.). Такі зміни відбуваються внаслідок того, що в цей термін експерименту зникає клас великих за розмірами НТ, які домінували у нирках контрольних тварин, і з'являється клас дрібних НТ, які не були представлені у контрольній групі (рис. 1). Таку ж спрямованість змін знають і показники площі між зовнішнім і внутрішнім листком та площі КК (табл.).

Таблиця. Морфометричні показники, які характеризують зміни клубочкового апарату нирок щурів у динаміці експерименту

	Площа НТ * 10 ² мкм ²	Площа СК, * 10 ² мкм ²	Площа щілини, * 10 ² мкм ²	Об'ємна щільність капілярів у НТ, %	Кількісна щільність капілярів у НТ * 10 ⁻⁶ мкм ³	Площа капілярів * 10 ² мкм ²	Фактор форми капілярів
контроль	598,56±38,28	524,03±41,14	74,52±6,85	16,9±0,90	13,69±1,66	3,15±0,17	0,73±0,01
14 діб гіпотир.	343,62±29,99*	290,31±22,38*	53,30±7,61*	24,15±2,42*	32,35±3,15*	2,24±0,28*	0,65±0,01*
35 діб гіпотир.	406,05±32,02**	358,90±28,91**	47,14±8,61*	21,05±2,20*	28,81±4,34*	3,31±0,31**	0,66±0,01*
50 діб гіпотир.	494,18±23,91**	429,01±20,60**	65,16±4,73	21,99±4,38	35,24±7,63*	2,17±0,19**	0,71±0,01**
100 діб гіпотир.	367,20±42,42**	325,19±39,37**	42,00±5,84**	22,02±3,06*	39,35±2,95*	1,84±0,16*	0,63±0,01

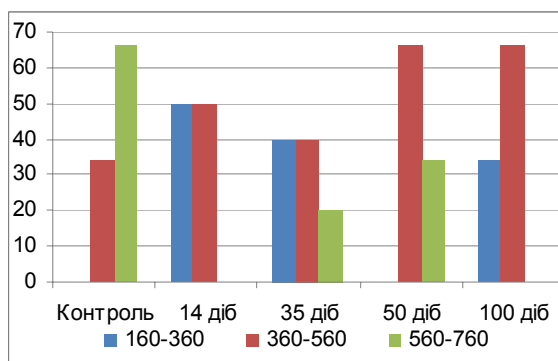


Рис. 1. Зміни розподілу НТ за площею в динаміці розвитку післяопераційного гіпотиреозу. По осі абсцис - площа НТ (10^{-2} мкм²). По осі ординат - їх кількість (%).

Показники об'ємної та кількісної щільностей капілярів у НТ щурів через 14 діб тиреоїдектомії статистично перевищують аналогічні величини у контролі (табл.). Зміни цих показників, скоріше усього, є наслідком зміни розмірів НТ, а не представництва капілярів. Це підтверджується і графіком показників, виражених у відносних величинах, де видно, що збільшення об'єму, який займають капіляри в одиниці об'єму НТ, \approx на 50% відзеркалюються у зменшення його площі на таку ж величину (рис. 2).

Зниження площі зрізу капілярів, очевидно, є наслідком загальної констрикції, яку в цей термін спостережень зазнають усі компоненти НТ. Проаналізувавши характер розподілу капілярів за цим показником можна бачити, що і в контролі, і через 14 діб після операції їх переважна кількість має площу до 450 мкм². В той же час подальший аналіз розподілу капілярів за площею у найменшому діапазоні (11-450 мкм²) показав відмінності у гістограмах (рис. 3).

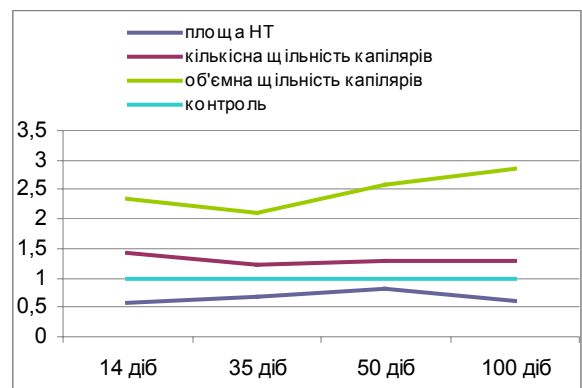


Рис. 2. Зміни морфометричних показників у динаміці експерименту. Значення параметрів подані у відносних величинах від середнього контрольного рівня (1,00).

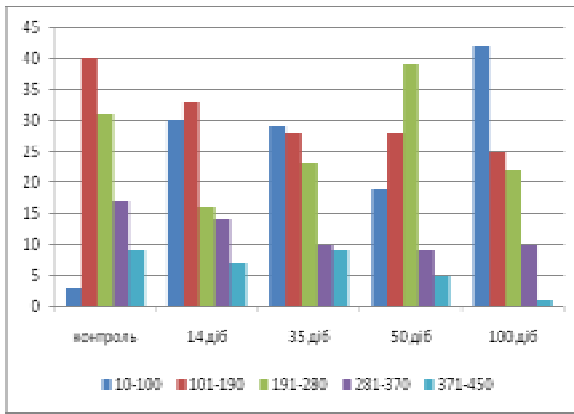


Рис. 3. Розподіл кровоносних капілярів за площею у діапазоні 10 - 450 мкм² у динаміці експерименту. По осі абсцис - площа капілярів (10⁻² мкм²). По осі ординат - кількість капілярів (%).

Це ж підтверджується і критерієм Колмогорова-Смірнова, який з високою достовірністю відхиляє Н₀-гіпотезу: $\lambda^2 = 5,88 \geq \lambda^2_{01} = 2,84$. Тобто, через 14 днів після операції більшість капілярів у НТ мають різко звужений неправильної форми просвіт (фактор форми дорівнює $0,65 \pm 0,01$ проти $0,73 \pm 0,01$ у контролі).

Через 35 днів після операції в нирках щурів відбувається обернене збільшення площі як самого НТ, так і його КК. Ці величини статистично ймовірно перевищують аналогічні показники у попередній термін спостережень, хоча й не досягають контрольних величин (табл.). Аналіз розподілу НТ за площею свідчить, що в цей період експерименту в нирках знову з'являються великі за розмірами НТ, які у контролі переважали, та зменшується кількість дрібних, у порівнянні з 14 добовим строком (рис. 1). Тобто, через 35 днів звуження НТ, яка була виражена через 14 днів, зменшується. В свою чергу, площа щілини зазнає подальшого зменшення (табл.). Об'єм та кількість капілярів у одиниці об'єму НТ залишається статистично однотипними з аналогічними показниками через 14 днів після тиреоїдектомії і меншими, ніж у контролі (табл., рис. 2). Як і у попередній термін спостережень, відмінності цих показників від контрольних пов'язані, скоріш усього, із змінами розмірів НТ, а не представництвом капілярів. Як і попередньо, ступінь зменшення площі НТ, а відповідно і його об'єму, дорівнює ступеню збільшення об'єму капілярів, які вони займають в одиниці об'єму НТ (рис. 2). Площа капілярів через 35 днів після операції статистично перебільшує величину у попередній термін та статистично однотипна з контрольним показником (табл.). Розподіл клубочкових капілярів за площею по класам та відсотковому представництву капілярів у контролі та через 35 днів після операції однотипний. В той же час, якщо проаналізувати співвідношення у класі найдрібніших капілярів, можна побачити протилежну картину:

подібність гістограм через 14 і 35 днів експерименту та їх відмінність від контролю (рис. 3). Це ж підтверджується і непараметричним критерієм Колмогорова-Смірнова. Н₀-гіпотеза про відсутність різниці між вибірками найдрібніших клубочкових капілярів у нирках щурів через 14 та 35 днів після операції приймається ($\lambda^2 = 0,05 \leq \lambda^2_{05} = 1,84$), тоді як такі ж вибірки у контролі та через 35 днів з 99% надійністю відхиляють цю гіпотезу ($\lambda^2 = 5,88 \geq \lambda^2_{01} = 2,84$). Це означає, що останні з порівнювальних вибірок не відносяться до однієї генеральної сукупності, а статистична однотипність середніх показників площі капілярів у контролі та через 35 днів після початку експерименту обумовлена тим, що на фоні збереження співвідношення дрібних капілярів на тому ж рівні, як і через 14 днів, через 35 днів у деяко збільшується кількість капілярів з великим просвітом. Тобто, через 35 днів після операції більшість клубочкових капілярів продовжує функціонувати у режимі звужених просвітів.

Через 50 днів після тиреоїдектомії середня площа НТ, його КК та щілини між листками капсули збільшується у порівнянні з попередніми строками експерименту. І хоча ці величини не досягають контрольних, за значенням вони найближчі з усіх експериментальних груп до них (табл.). Розподіл НТ за площею, свідчить, що в цей період спостережень, як і в контролі, відсутні дрібні за розмірами НТ і суттєво збільшено число великих у порівнянні з попередніми післяопераційними строками (рис. 1). Об'ємна та кількісна щільність капілярів статистично не відрізняються від аналогічних показників через 35 днів спостережень. В той же час, як було відмічено вище, площі НТ у порівнювальних групах суттєво розрізняються. Це може свідчити про те, що через 50 днів гіпотиреозу відбувається дійсне збільшення представництва капілярів у НТ, у порівнянні з попередніми термінами, внаслідок їх новоутворення. Середня площа капілярів ймовірно відрізняється від такого ж показника у контролі та попередньому терміну спостережень (табл.). І хоча, як в усіх досліджених групах, переважна більшість - це капіляри площею до $0,45 \cdot 10^2$ мкм², через 50 днів після операції у діапазоні 10-450 мкм² найбільший клас складають середні за розмірами капіляри, а їх розподіл близький до нормального, що суттєво відрізняє їх від інших гістограм (рис. 3).

Збільшення строку спостережень до 100 днів призводить до значущого ($\approx 40\%$ або більше, ніж у 1,5 рази) зменшення показників, які характеризують площі НТ, КК, щілини між листками та капілярів (табл.). Спостерігаються лише дрібні та середні за розмірами НТ, клас великих НТ, які були представлені і в контролі, і через 35, 50 днів, не спостерігається

(рис. 1). Показники об'ємної та кількісної щільності капілярів у НТ залишаються статистично однотипними з аналогічними величинами у попередній строк експерименту (табл.1). Незмінність цих показників на фоні суттєвого, статистично вірогідного зменшення розмірів НТ, у порівнянні з щурами через 50 діб після операції, можлива лише за умов пропорційного зменшення об'ємів та кількості самих капілярів. Тобто, через 100 діб після операції в НТ зменшується представництво капілярів, не дивлячись на те, що середні показники, які їх характеризують, зростають. Величина площі капілярів статистично нижче, ніж в усіх попередніх групах експерименту (табл.). Таким чином, через 100 діб розвитку гіпотиреозу у нирках відбувається зменшення розмірів НТ та КК, а також представництва та розмірів капілярів.

Підсумок. На ранніх термінах розвитку післяопераційного гіпотиреозу спостерігається констрикція всіх компонентів НТ при збереженні загальної кількості капілярів у ньому. При оцінці цих змін необхідно враховувати деякі фактори. По-перше, період напіввиведення гормонів щитовидної залози, зокрема тироксину, дорівнює 7 добам, після чого можуть виникати перші специфічні зміни [7]. По-друге, операція – це стресовий фактор для експериментальних тварин, внаслідок дії якого активізується катехоламіновий компонент, який, як відомо, є вазоконстриктором. В той же час, нестача тиреоїдних гормонів знижує чутливість до вазоконстрикторів, особливо представників симпатичної системи, яким є катехоламін [4]. Зважаючи на те, що в подальшому спостерігається обернене збільшення розмірів НТ та його капілярів, можна припустити, що стискування НТ через 14 діб після операції, в першу чергу, є реактивною відповіддю на операцію як стрес. Більш тривалі терміни дефіциту гормонів щитовидної залози викликають наближення показників розмірів НК та його складових до контрольних величин, які найбільшої виразності досягають через 50 діб після тиреоїдектомії. В цей же термін відміча-

ється збільшення загальної кількості клубочкових капілярів, що дає підставу говорити про їх новоутворення як прояв компенсаторних процесів. На пізніх строках в нирках відбувається повторне зменшення розмірів НТ, а також діаметру та загальної кількості капілярів у ньому. Часткова атрофія клубочкового апарату свідчить про зрив компенсаторно-приспосувальних процесів.

ЛІТЕРАТУРА:

1. Kaptein EM, Quion-Verde H, Massry SG. Hemodynamic effects of thyroid hormone// Contributions to Nephrology.- 1984.- N 41.- P. 151–159.
2. den Hollander JG, Wulkan RW, Mantel MJ, Berghout A. Correlation between severity of thyroid dysfunction and renal function// Clinical Endocrinology.- 2005.- N 62.- P. 423–427.
3. Montenegro J, Gonzalez O, Saracho R, Aguirre R, Gonzalez O, Martinez I. Changes in renal function in primary hypothyroidism// Am. J. Kidney Diseases.- 1996.- N 27.- P. 195–198.
4. Vargas F., Moreno J.M., Rodríguez-Gómez I., Wangenstein R., Osuna A., Álvarez-Guerra M., García-Estañ J. Vascular and renal function in experimental thyroid disorders //Eu.J. Endocrinology.-2006.- V. 154, - N 2. - P.197-212.
5. Патент №27821, Україна, МПК G09B23/28(2006.01) Спосіб моделювання гіпотиреозу у щурів// Стеченко Л.О., Петренко В.А., Бик П.А., Кузян В.Р., Куфтирева Т.П.; Національний медичний університет ім. О.О. Богомольця-№u200708689; Заявл. 30.07.2007.
6. Карупу В. Я. Электронная микроскопия. – Киев: Вища школа, 1984. – 208 с.
7. Кандорр В. И. Современные проблемы тиреоидологии// Проблемы эндокринологии. – 1999. - №1. – С.3-8.

Надійшла 27.09.2009 р.

Рецензент: проф. В.Г.Ковешніков