

*Nebesna Z.M.*

**MORPHOLOGICAL AND HISTOCHEMICAL CHANGES OF THE LUNGS IN THE LATER STAGES AFTER EXPERIMENTAL THERMAL TRAUMA**

**Summary.** *In the experiment on mature white rats histological and histochemical research of the lungs was studied in the stage of late toxemia and septicotoxemia after thermal trauma, III degree. It was established that in the later stages after burn injury (14 and 21 days), occur significant vascular disorders, destructive-degenerative changes of bronchi, respiratory portion of the lungs and changes in their histochemical parameters.*

**Key words:** *lungs, histological and histochemical changes, thermal trauma, late toxemia, septicotoxemia.*

*Стаття надійшла до редакції 17.10.2014*

*Небесна Зоя Михайлівна - к.біол.н., доцент кафедри гістології та ембріології ДВНЗ "Тернопільський державний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України"; Zoyadacenko@gmail.com*

© Семененко О.М., Яковлева О.О.

УДК: 591.461: 615. 451.1

**Семененко О.М., Яковлева О.О.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І.Пирогова (вул. Пирогова, 56, м.Вінниця, 21018, Україна)

**ДОСЛІДЖЕННЯ БЕЗПЕКИ ЩОДО СТРУКТУРИ НИРОК ЩУРІВ НА ТЛІ ЗАСТОСУВАННЯ ПОЛІФУНКЦІОНАЛЬНОГО ІНФУЗІЙНОГО РОЗЧИНУ HAES-LX-5%**

**Резюме.** *В експериментальному дослідженні вивчено результати ефективності та безпеки застосування вітчизняного поліфункціонального інфузійного розчину HAES-LX-5%, який призначали протягом 7 днів внутрішньовенно в дозі 10 мг/кг щоденно. Динаміка морфологічних змін у нирках щурів свідчить про відсутність негативного впливу інфузійного розчину HAES-LX-5% на структури клубочків, канальців та капілярів. Це дозволяє пропонувати подальше використання цього розчину в умовах невідкладних станів з ризиком ураження нирок як нефропротектора.*

**Ключові слова:** *опікова хвороба, морфологічні зміни нирок, розчин HAES-LX-5%, інфузійний розчин.*

**Вступ**

Застосування нових інфузійних розчинів на основі гідроксиетилкрохмалю - сучасний напрямок фармако-терапії невідкладних станів, який в останній час удосконалюється та отримує широкий спектр варіантів препаратів на цій основі. Тому він потребує всебічного наукового дослідження можливих змін в різних органах, перш за все, в експериментальних умовах.

При плануванні проведення експериментальних досліджень щодо можливого протекторного впливу поліфункціонального розчину HAES-LX-5% на моделі опікової хвороби у щурів, попередній аналіз його властивостей вимагав проведення дослідів у інтактних щурів, що дозволило би забезпечити впевненість у відсутності його токсичних або негативних проявів, при наступному використанні на тлі опікової травми шкіри.

Створений у Львові в лабораторії технології трансфузійних препаратів ДУ "Інституту патології крові та трансфузійної медицини АМН України", вітчизняний кровозамінник має властивості комплексного поєднання колоїдної основи гідроксиетильованого крохмалю (MM130000), ксилолу, натрію лактату та солей калію, кальцію, магнію, що дозволяє досягти високої осмолярності (890 мОсмоль/л), пропонувати його перспективне застосування при шоківих станах та розладах гомеостазу.

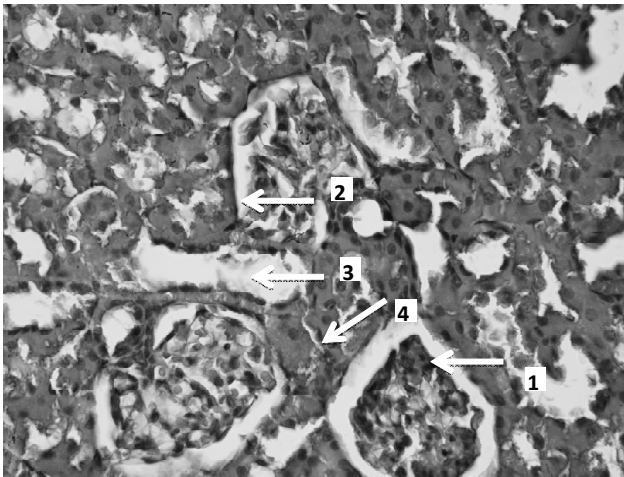
Метою роботи була оцінка динаміки морфологічних структур нирок під впливом застосування інфузійного розчину HAES-LX-5% протягом 7 днів спостереження в експерименті у щурів.

**Матеріали та методи**

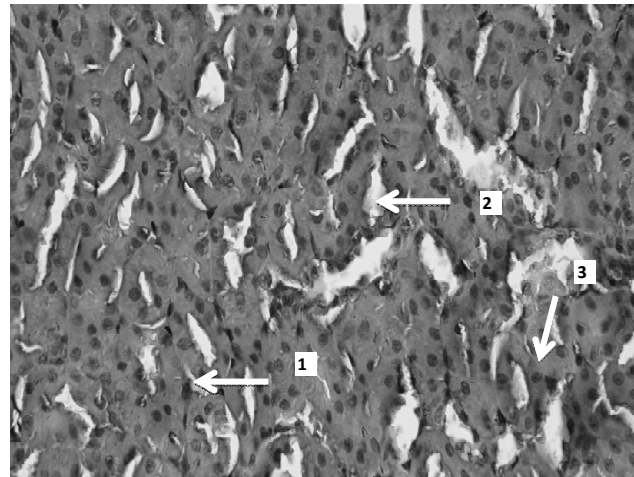
Оцінка терапевтичної дії інфузійного розчину HAES-LX-5% була проведена на 40 білих щурах-самцях, вагою 160-170 г, вони були розподілені на групи, відповідно умовам досліді: інтактні щури з катетеризацією стегнової вени (для інфузійної терапії) та щури, яким проводили внутрішньовенну інфузію досліджуваного розчину, протягом 6-8 хв, в дозі 10 мл/кг маси, тривалістю 7 днів щоденно. Тварин виводили із досліді з виконанням етичних умов - на тлі пропофолового наркозу. Морфологічні дослідження в зразках нирок та морфометричну оцінку виконували згідно загально відомих методів, зрізи товщиною 5-6 мкм фарбували гематоксилін-еозином. Оцінку можливого впливу інфузійного розчину проводили на першу, третю та сьому добу досліді в динаміці.

**Результати. Обговорення**

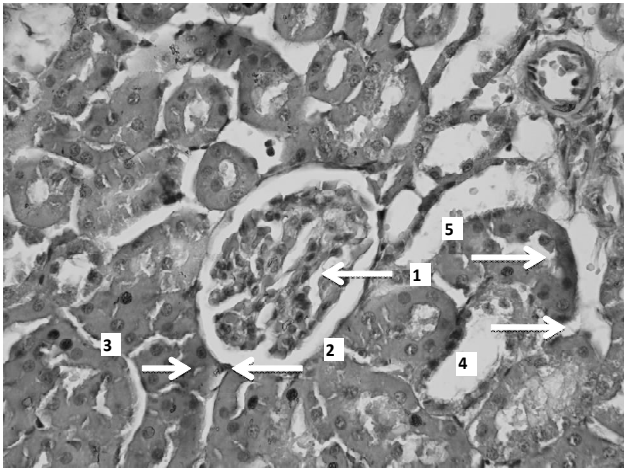
Аналізуючи гістологічні препарати нирок тварин без опікової травми після застосування щурам розчину HAES-LX-5% на ПЕРШУ ДОБУ введення, можна співставити структуру ниркової функціональної одиниці до такої, як і у інтактних тварин. Відмежування між кірковою та мозковою речовина добре збережено, кровонаповнення звичайне, малокрів'я відсутнє. В клубочках добре виражений зовнішній лист капсули, він представлений одношаровим сплосченим епітелієм, в ядрах візуалізується невелика кількість гетерохроматину. В судинних клубочках ЄК, подоцити і мезангіальні клітини ма-



**Рис. 1.** Структура нирок інтактного щура. Забарвлення гематоксилін-еозин;  $\times 100$ . 1-клубочок, 2-епітелій каналців, 3-просвіт каналці, 4-інтерстиціальна зона.



**Рис. 2.** Структура нирок інтактного щура через 3 доби введення інфузійного розчину. Забарвлення гематоксилін-еозин;  $\times 100$ . 1-епітелій каналців, 2-просвіт каналці, 3-інтерстиціальна зона.

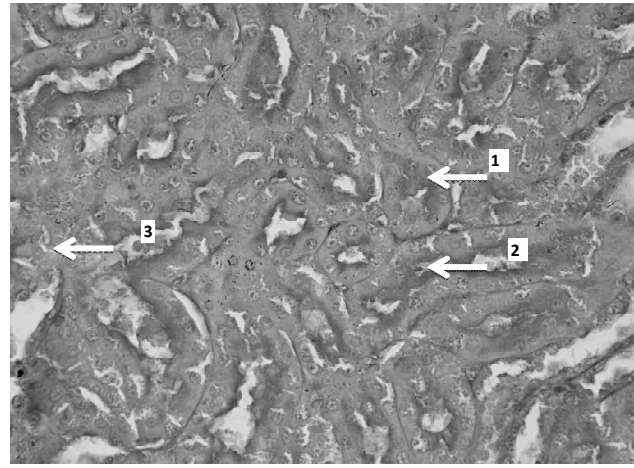


**Рис. 3.** Структура нирок інтактного щура (третя доба введення розчину HAES-LX-5%). Забарвлення гематоксилін-еозин;  $\times 100$ . 1-клубочок, 2-епітелій каналців, 3-просвіт каналці, 4-інтерстиціальна зона, 5-судина.

ють звичайну гістологічну будову (рис. 1).

Отримані дані свідчать про співставлення впливу інфузійного розчину з фізіологічними параметрами нирок у щурів. Так, просвіт кровоносних капілярів заповнений еритроцитами. Порожнина капсули клубочка чітко візуалізується. Юстагломерулярні клітини без патологічних змін. Покрівний кубічний епітелій проксимальних каналців з цитоплазматичними виростами в просвіт каналців, він містить ядра з помірною кількістю гетерохроматину, фіксується незначне розширення їх просвіту. Цитоплазма епітелію гомогенна, оксифільна. В просвіті окремих каналців визначаються залишки слідів білка. Строма розвинута звичайно, капіляри повнокрівні. В дистальних каналцях епітеліальні клітини звичайної гістологічної будови, з вираженими ядерцями. Кровоносні капіляри строми незмінені.

Результати морфометричного аналізу щодо строків спостереження наведено в таблиці, відповідно окре-



**Рис. 4.** Структура нирок інтактного щура через 7 діб введення розчину HAES-LX-5%. Забарвлення гематоксилін-еозин;  $\times 100$ . 1-епітелій каналців, 2-просвіт каналці, 3-інтерстиціальна зона.

ним клітинним структурам нирок.

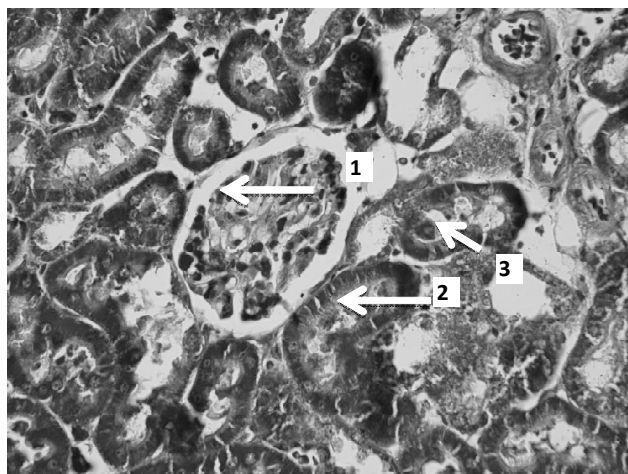
Діаметр проксимальних каналців в S1-сегменті мав середнє значення 34,55 мкм, висота PAS-позитивної зони в них із середнім значенням 3,48 мкм. Висота епітелію в проксимальних каналців в S1-сегменті складала в середньому значенні 10,57 мкм, на тлі висоти PAS-позитивної зони в цих локалізаціях в середньому до 3,84 мкм.

В процентному співвідношенні в корі нирок тварин з проведенням інфузійної терапії розчином HAES-LX-5% результати були наступні: епітелій - до 64-79%, просвіт - до 7-8,6%, інтерстицій - до 6-7,4%. Співвідношення інтерстицію до епітелію знаходиться в межах 0,094.

В ділянці каналцевої зони показники діаметру проксимальних каналців в S2-сегменті в середньому досягали 32,89 мкм, причому висота PAS-позитивної зони в них була до середнього значення 2,29 мкм, розміри площі ниркового тільця, діаметр клубочків та об'єм ниркового тільця ( $942451,1 \text{ мкм}^3$ ) наведено в таблиці, також

Таблиця 1. Динаміка ниркових структур тварин на тлі введення інфузійного розчину HAES-LX-5%.

Морфологічні ознаки	Через 1 добу			Через 3 доби			Через 7 дб		
	мін	макс	середня	мін	макс	середня	мін	макс	середня
<b>S1 - сегмент</b>									
Діаметр проксимальних канальців, мкм	33,14	35,79	34,55	28,4	28,85	28,66	35,58	43,49	40,64
Висота PAS (+) зони, мкм	3,12	3,49	3,48	2,08	2,47	2,29	2,97	4,08	3,39
Висота епітелія в проксимальних канальцях, мкм	9,68	11,49	10,57	10,39	11,83	11,02	11,53	15,01	13,22
Висота PAS (+) зони, мкм	3,46	4,29	3,84	3,49	2,56	2,87	3,32	5,02	4,09
<b>S2 - сегмент</b>									
Діаметр проксимальних канальців, мкм	31,78	34,69	32,89	35,43	38,81	36,61	30,35	34,71	32,08
Висота PAS (+) зони, мкм	1,84	2,56	2,29	2,46	3,51	3,15	2,04	2,45	2,20
Площа ниркового тільця (мкм <sup>2</sup> )	4379,76	8689,8	7799,15	4613,37	6193,51	5596,82	7374,39	7831,11	7667,76
Діаметри клубочків, мкм	77,76	121,68	97,6	69,55	90,03	80,78	81,04	110,04	100,69
Об'єм ниркового тільця (мкм <sup>3</sup> )			942451,1			572927,6			918736,0
Діаметр судинного пучка, мкм	55,34	107,38	80,57	70,61	81,55	75,67	61,95	102,2	82,37
Площа судинного пучка (мкм <sup>2</sup> )	3692,05	5888,8	4970,17	3954,48	5311,2	4474,03	4944,48	5770,47	5267,72
Об'єм гломерула (мкм <sup>3</sup> )	306964,5	618320,5	479450,7	340268,2	529635,5	409482,4	475739,1	585355,5	523144,8

Рис. 5. Структура нирок інтактного щура через 7 дб введення розчину HAES-LX-5%. Гематоксилін-еозин;  $\times 100$ . 1- клубочок, 2- епітелій канальців, 3- просвіт канальців.

як діаметр гломерулярного судинного пучка та його площа на гістологічних зрізах, середнє значення якого 4970,17 мкм<sup>2</sup>. Об'єм даного гломерула коливався від 306964,5 мкм<sup>3</sup> до 618320,5 мкм<sup>3</sup>, середня величина 479450,7 мкм<sup>3</sup>.

Ці показники слід вважати фізіологічними коливаннями структури нирок, подібних до інтактних щурів.

Через три доби після введення щурам розчину HAES-LX-5% структура нирок була подібна до такої, як і у інтатної тварини. В кірковій речовині капсули клубочків нерозширені. ЕК, подоцити і мезангіальні клітини мають незмінену структуру, в деяких клітинах наявний гетерохроматин. Зустрічаються поодинокі клубочки з розширеним просвітом між зовнішнім та внутрішнім листком капсули клубочка. Ворсинчастий кубічний епітелій проксимальних канальців містить ядра із чітко вираженими ядерцями. Значно збільшена кількість мітозів в порівнянні з інтактними тваринами. Спостерігається вогнищево набухання цитоплазми кубічних епітеліоцитів проксимальних канальців. В просвіті поодиноких ка-

нальців знаходяться поодинокі сліди білка, а також білкові і гіалінові циліндри. Строма розвинута звичайно.

В дистальних канальцях епітеліальні клітини звичайної гістологічної будови, їх цитолема утворює вирости в просвіті канальців, в цитоплазмі наявні еозинофільні гранули. Клітини юкстагломерулярного апарату без змін. Просвіт частини кровоносних капілярів заповнені еритроцитами, їх стінка в стромі незмінена (рис. 2).

Діаметр проксимальних канальців в S1-сегменті дещо зменшився до середнього значення 28,66 мкм, висота PAS-позитивної зони в них зменшилась до середніх значень 2,29 мкм. Висота епітелію в проксимальних канальцях цього сегменту досягала 11,02 мкм, а висота PAS-позитивної зони - 2,87 мкм (табл. 1).

В процентному співвідношенні в корі тварин, яким провели інфузійну терапію розчином HAES-LX-5% на ТРЕТІЙ ДЕНЬ результати були наступні: епітелій - 57-70,4%, просвіт - 13-16%, терстицій - 7-8,6%. Співвідношення інтерстицію до епітелію знаходиться в межах 0,123.

Тваринам, яким провели інфузійну терапію розчином HAES-LX-5%, на ТРЕТІЙ ДЕНЬ в ділянці канальцевої зони діаметр проксимальних канальців в S2-сегменті склав в середньому значенні 36,61 мкм, з висотою PAS-позитивної зони із середнім значенням 3,15 мкм. В даних тварин площа ниркового тільця на третю добу досягала 5596,82 мкм<sup>2</sup>. При цьому діаметр клубочків мав середнє значення 80,78 мкм, а об'єм ниркового тільця склав 572927,6 мкм<sup>3</sup>.

Діаметр гломерулярного судинного пучка, його площа на гістологічних зрізах та об'єм даного гломерула від (340268,2 мкм<sup>3</sup> до 529635,5 мкм<sup>3</sup>, середня величина 409482,4 мкм<sup>3</sup> мали дещо менші значення проти першої доби дослідження (табл. 1). Через сім дб після введення щурам лише розчину HAES-LX-5% структура нирки була схожа до структури інтактних тварин: в кірковій речовині капсули клубочків нерозширені. ЕК, подоцити і мезангіальні клітини мають незмінену структуру, наявні чіткі ядра з гетерохроматином. В просвіті поодиноких канальців знаходяться еозинофільні сліди білка,

а також одиничні білкові і гіалінові циліндри. Наявні клубочки з розширеним просвітом між зовнішнім та внутрішнім листком капсули клубочка. Базальна мембрана з незначним набряком. Ворсинчастий кубічний епітелій проксимальних каналців містить ядра з гетерохроматином. Спостерігається вогнищево набряк і набухання цитоплазми кубічних епітеліоцитів дистальних каналців. Клітини юстагломерулярного апарату звичайної структури. Просвіт частини кровоносних капілярів з поодинокими еритроцитами (Рис. 4).

Характерно, що за цей строк спостереження діаметр проксимальних каналців в S1-сегменті мав приріст проти третьої доби в 1,42 рази, висота PAS-позитивної зони в цих каналцях збільшилася в 1,48 раз, висота епітелію в цій зоні - в 1,2 рази, а висота PAS-позитивної зони в епітелії проксимального каналцю зросла в 1,43 рази (табл. 1, Рис. 5).

В процентному співвідношенні в корі тварин, яким провели інфузійну терапію розчином HAES-LX-5% на сьомий день, результати були наступні: епітелій досягав 61-75,3%, просвіт - до 10-12,3%, інтерстицій - до 6-7,4%. Співвідношення інтерстицію до епітелію знаходиться в межах 0,098.

Тваринам, яким провели інфузійну терапію розчином HAES-LX-5%, на сьомий день в ділянці каналцевої зони показники діаметру проксимальних каналців та висота PAS(+) зони в S2-сегменті дещо зменшилися (таблиця 1). Однак в цих умовах площа ниркового тільця на сьому добу, діаметр клубочків та об'єм ниркового тільця зросли відповідно в 1,37, в 1,25 та в 1,6 рази. При цьому діаметр судинного пучка та його площа збільшилися аналогічно в 1,08-1,18 рази, об'єм даного гломерула коливався від 475739,1 мкм<sup>3</sup> до 585355,5 мкм<sup>3</sup>, з середньою величиною 523144,8 мкм<sup>3</sup>, що більше в порівнянні із третьою добою в 1,27 рази.

**Семененко О.Н., Яковлева О.А.**

#### ИССЛЕДОВАНИЕ БЕЗОПАСНОСТИ ПО СТРУКТУРЫ ПОЧЕК КРЫС НА ФОНЕ ПРИМЕНЕНИЯ ПОЛИФУНКЦИОНАЛЬНЫЙ ИНФУЗИОННЫХ РАСТВОРОВ HAES-LX-5%

**Резюме.** В экспериментальном исследовании изучены результаты эффективности и безопасности применения отечественного полифункционального инфузионного раствора HAES-LX-5%, который назначали в течение 7 суток внутривенно в дозе 10 мг/кг ежедневно. Динамика морфологических изменений в почках крыс свидетельствует про отсутствие отрицательного влияния инфузионного раствора HAES-LX-5% на структуры клубочков, канальцев и капилляров. Это позволяет предлагать дальнейшее использование инфузионного раствора в условиях неотложных состояний с риском поражения почек как нефропротектора.

**Ключевые слова:** ожоговая болезнь, морфологические изменения почек, раствор HAES-LX-5%, инфузионный раствор.

**Semenenko O.M., Yakovleva O.O.**

#### ANALYSIS OF KIDNEY STRUCTURE SAFETY IN RATS AGAINST THE BACKGROUND OF THE USE OF POLYFUNCTIONAL INFUSION SOLUTION HAES-LX-5%

**Summary.** In experimental research results over of efficiency and safety of application of infusion solution HAES-LX-5% which was appointed during a 7 twenty-four hours intravenously in a dose 10 mg/kg every day. The dynamics of morphological changes in the kidneys of rats testifies in relation to absence in them negative influence on the structures of glomeruli, tubules and capillaries. It allows offering the further use of infusion solution in the conditions of the urgent states with the risk of defeat of kidneys as nephroprotection.

**Key words:** burn disease, morphological changes of kidneys, solution HAES-LX-5%, infusion solution.

Стаття надійшла до редакції 20.11.2014

Семененко Оксана Миколаївна - асистент кафедри фармації Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 067 286-78-06

Яковлева Ольга Олександрівна - д.мед.н., професор, завідувач кафедри клінічної фармації та клінічної фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І.Пирогова; +38 0432 52-96-79