

## МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НИРОК ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СУДОМНОГО СИНДРОМУ

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

Дана робота є фрагментом держбюджетної НДР за № держреєстрації 0110U004107.

**Вступ.** Епілепсія належить до поширених нервово-психічних захворювань, які характеризуються складним механізмом розвитку та синдромологічною неоднорідністю. Показник поширення цієї патології в популяції знаходиться в діапазоні 0,8-1,2%. Кількість випадків на планеті становить більше 40-50млн осіб, в Україні - близько 500 тис. В даний час спостерігається збільшення кількості хворих на епілепсію, що зумовлює необхідність поглибленого вивчення як різних ланок патогенезу судомного синдрому, так і питань його терапії [1-9].

Проте, в світовій літературі і на Україні, зокрема, практично відсутні данні щодо об'єктивізації патології життєво важливих органів, зокрема нирок, під час нападу судом і після їх перебігу. Одним з перспективних напрямків досліджень цієї патології є експериментальне відтворення судомного синдрому, на моделях котрого є можливість оцінки динаміки розвитку, зворотності патологічних процесів, встановлення морфологічних критеріїв компенсаторно-приспосувальних реакцій.

Важливість вивчення стану нирок за судомного синдрому пов'язана з їхнім значенням в регуляції водно-солевого гомеостазу в організмі. Відомо, що нефрони, з яких побудована тканина нирок, володіють високою морфо-функціональною спеціалізацією, котра обумовлена тонкою структурою та фізіологічними особливостями кожного з його відділів, патологічні процеси в яких і обумовлюють розвиток змін функціональної активності нирок та порушення гомеостазу.

**Мета дослідження.** Вивчення динаміки розвитку метаболічних та структурних змін у нирках за експериментального відтворення судомного синдрому.

**Об'єкт і методи дослідження.** Дослідження проведені на 50 щурах – самцях лінії Вістар масою 170-200 г. Судомний синдром (електросудомний шок) моделювали шляхом дії електричного струму силою 50 мА впродовж 0,5 сек. 1 раз на тиждень на протязі 1 і 3 місяців.

Гістохімічне вивчення активності окисно-відновних ферментів в міокарді проводили на кріостатних зрізах свіжозамороженої тканини нирок товщиною 10 мкм. Досліджували активність сукцинатдегідрогенази (СДГ) за Нахласом і співавт., лактатдегідрогенази (ЛДГ) за Гессом, Скарпеллі і Пірсом, а також НАД-Н ДГ та НАДФ-Н ДГ за Фарбером. Активність ферментів вивчали напівкількісним методом.

Патоморфологічні дослідження проведені за загальноприйнятими методиками.

**Результати досліджень та їх обговорення.** Патоморфологічне вивчення змін нирок за

моделювання електросудомного шоку (ЕСШ) через 1 місяць після початку його відтворення показало, що уже на цьому етапі в них розвивається комплекс структурних змін в усіх відділах нефрона. В більшій частині клубочків кори і юкстамедулярної зони петлі капілярів з нерівномірним діаметром просвітів, помірно заповнені форменими елементами крові. Ендотелій капілярів, подоцити і базальна мембрана клубочкового фільтру звичайної структури. Кількість клітин мезангіума в частині клубочків з тенденцією до збільшення. Просвіт капсули клубочків звичайного діаметру, вільний.

Епітелій каналців всіх відділів нефрона з ознаками патологічних змін. Більше за інші уражений епітелій і звивистих каналців проксимального відділу: частина клітин з ознаками зернистої дистрофії, інші - набряклі. Ядра збільшені в діаметрі набряклі. Цілісність щіткоподібної облямівки локально ушкоджена, місцями вона десквамована. Просвіти каналців нерівномірної ширини, щіленоподібні. Прямі відділи проксимальних каналців вистелені кубічним епітелієм, який має структурні ознаки ушкодження, подібні до епітелія звивистих каналців.

Низхідні та визхідні тонкі каналні вистелені плоскими епітеліоцитами з ознаками помірного набряку; в їх просвітах зрідка виявляється оксифільний пластівцеподібний матеріал.

Дистальні прямі та звивисті каналні нефрона вистелені низьким циліндричним епітелієм без суттєвих дистрофічних змін; просвіти їх досить широкі. Збиральні трубочки в кірковій та мозковій частині вистелені кубічним та низьким циліндричним епітелієм переважно звичайної структури і лише вогнищево виявляються епітеліоцити з ознаками набряку цитоплазми та ядра.

Така будова нефрона поєднується з більш виразними порушеннями енергетичного обміну його епітелію (**табл.**).

В епітелії звивистих проксимальних каналців в нормі визначається найбільш висока активність ферментів тканинного дихання, про що свідчить висока активність СДГ - 2,5 одиниць активності. При цьому темно-сині зерна диформази визначаються в базальному відділі цитоплазми епітеліоцитів. За моделювання ЕСШ кількість кінцевого продукту гістохімічної реакції зменшується і активність СДГ через 1 міс. після початку експерименту вірогідно зменшується до  $2,1 \pm 0,02$  одиниць активності.

Одночасно, гліколітичний шлях генерації енергії підсилюється з  $2,3 \pm 0,03$  одиниць активності до  $2,4 \pm 0,03$  одиниць активності. За таких енергетичних змін тканинного дихання та гліколізу рівень термінального окиснення також вірогідно знижується з  $2,6 \pm 0,01$  одиниць активності в контролі до  $2,3 \pm 0,01$

**Гістохімічний показник активності окисно-відновних ферментів в епітелії каналців нефрона за експериментального судомного синдрому ( $M \pm m; P$ ; одиниці активності)**

Група	Структура	Ферменти		
		СДГ	ЛДГ	НАД-Н ДГ
Контроль (n=7)	Ендотелій клубоч.	0,8±0,1	1,1±0,02	1,2±0,02
	Епітелій прокс. каналців	2,5±0,02	2,3±0,03	2,6±0,01
	Епітелій дист. каналців	2,3±0,03	2,2±0,02	2,5±0,02
	Епітелій петлі Генле	0,7±0,01	0,9±0,02	0,9±0,01
1 міс. (n=7)	Ендотелій клубоч.	0,7±0,01	1,0±0,02	1,1±0,02
	Епітелій прокс. каналців	2,1±0,02*	2,4±0,03*	2,3±0,01*
	Епітелій дист. каналців	1,9±0,03*	2,3±0,02*	2,2±0,02*
	Епітелій петлі Генле	0,6±0,01*	0,9±0,02*	0,8±0,01*
3 міс. (n=7)	Ендотелій клубоч.	0,65±0,01	1,0±0,02	1,15±0,02
	Епітелій прокс. каналців	* 2,0±0,02**	* 2,55±0,03**	* 2,2±0,01**
	Епітелій дист. каналців	* 1,8±0,03**	* 2,45±0,02**	* 2,1±0,02**
	Епітелій петлі Генле	0,6±0,01*	0,95±0,02*	0,7±0,01*

**Примітка:** \* -  $P < 0,05$  порівняно з контролем; \*\* -  $P < 0,05$  порівняно 1 місяць і 3 місяця.

одиниць активності, що свідчить про зменшення рівня енергетичної забезпеченості функціональної активності епітелія проксимальних каналців. Такі зміни є морфологічним базисом зниження рівня активного транспорту електrolітів, білків, глюкози і пасивного зворотного всмоктування води. Встановлені енергетичні зміни в епітелії проксимальних каналців нефрона є також метаболічним підґрунтям розвитку в ньому дистрофічних змін і функціональної неповноцінності.

Що стосується низхідного і визхідного відділів тонких каналців, то енергетичні зміни в них проявляються в меншій мірі, що очевидно, ґрунтується на тому, що в цьому відділі нефрону в нормі відбувається пасивна реабсорбція води на основі різниці осмотичного тиску між сечою в каналцях та тканинною рідиною інтерстиція. Треба зазначити, що і в нормі активність ферментів різних метаболічних шляхів в його епітелії значно нижча, ніж в проксимальних і дистальних каналцях. Так, активність СДГ в контролі становить тільки 0,7±0,01 одиниць активності, а через 1 міс. після початку моделювання судомного синдрому вона зменшується до 0,6±0,01 одиниць активності. Значення гліколітичних процесів практично не змінюються і активність ЛДГ становить через 1 міс., як і в контролі, 0,9±0,02 одиниць активності. Гістохімічні показники активності енергетичних процесів термінального окиснення зменшуються, про що свідчать величини активності НАД-Н ДГ – 0,8±0,01 одиниць активності проти 0,9±0,01 одиниць активності в контролі. Такі мінімальні вірогідні зміни енергетичної забезпеченості епітелія тонкого відділу нефрона не призводить в ньому до значущих структурних змін.

Стан окисно-відновних процесів в епітелії дистальних прямих та звивистих каналців до 1 місяця після початку експерименту змінюється за такими ж закономірностями. Так, активність СДГ знижується з 2,3±0,03 одиниць активності в контролі до 1,9±0,03 одиниць активності. Темно-синій продукт кінцевої реакції рівномірно розміщений в цитоплазмі циліндричного епітелія. Показники гліколізу, про що

свідчить підвищення з 2,2±0,02 одиниць активності в контролі до 2,3±0,02 одиниць активності, наростають. А ферменти термінального окиснення ( НАД-Н ДГ) вірогідно знижують свою активність.

Такий перебіг енергетичних процесів в епітелії всіх каналців нефрона, за якого рівень процесів тканинного дихання і термінального окиснення вірогідно знижується при паралельному підсиленні гліколізу, може відображати розвиток уже через 1 міс. в нирках тканинної гіпоксії.

Подовження строків експерименту з відтворення судомного синдрому до 3-х місяців показало подальше поглиблення як метаболічних, так і структурних змін. Дані **таблиці** свідчать, що в усіх відділах каналцевого нефрона активність процесів тканинного дихання продовжує знижуватись. Про це свідчить зменшення кількості нерівномірної величини зерен диформази в цитоплазмі епітелія особливо проксимальних і дистальних каналців. Одночасно в них виявляється подальше зниження активності НАД-Н ДГ, що свідчить про послаблення рівня термінального окиснення, незважаючи на підвищення гліколітичних процесів. В такій ситуації, коли за зниження процесів окиснення підвищуються показники гліколізу, останнє можна розцінювати як підключення одного з компенсаторно-приспосувальних процесів. Проте встановлений рівень активності ЛДГ не може повністю компенсувати зниження тканинного дихання, про що свідчить вірогідне зниження активності НАД-Н ДГ до 3-х місячного строку нагляду. Встановлена динаміка енергетичного обміну, зниження його рівня в цілому, безумовно, є підґрунтям поглиблення структурних змін в нефроні до 3-х місячного строку експерименту. Про це свідчать наші патоморфологічні дослідження, які показали подальше підсилення рівня дистрофічних змін в епітелії всіх відділів нефрона. Особливо це проявляється в епітеліоцитах звивистих і прямих проксимальних каналців, де в частині клітин на фоні зернистої дистрофії виявляються ознаки вакуольної-гідропічної дистрофії, які призводять до деструктивних змін в цих сегментах. Схожі прояви патології виявляються і в епітелії дистальних каналців, але ступінь їх дещо менша. В епітеліоцитах

тонких каналців петлі Генле встановлені ознаки нерівномірного набряку. В епітелії збиральних трубочок за моделювання судомного синдрому також виявляються дистрофічні зміни, характер яких співпадає з патологією дистальних каналців. В просвітах всіх відділів каналців нефрона через 3 місяці від початку експерименту збільшена кількість пластівцеподібних включень.

За таких експериментальних умов посилюється і патологія клубочків: наростає нерівномірність діаметрів капілярів, вогнищеve їх розширення та виповнення форменими елементами крові. Структура гломерулярного фільтру (ендотелій, подоцити, базальна мембрана) з ознаками нерівномірного набряку. В більшості гломерул виявляється гіперплазія клітин мезангіума. В 1/5 частині клубочків гіпертрофовані клітини юкстагломерулярного апарату.

До 3-го місяця нагляду в сполучній тканині кіркової і мозкової речовини нирок розвиваються помірні

склеротичні процеси, які охоплюють і частину перитубулярних капілярів.

### Висновки.

1. Експериментальне відтворення судомного синдрому показало, що в нирках розвивається комплекс метаболічних і структурних змін, які, безумовно, будуть слугувати основою для розвитку функціональних порушень і патологічних змін водно-солевого обміну, а також кислотно-лужної рівноваги і ендокринних зсувів в організмі.

2. В генезі встановлених в нирках за судомного синдрому патологічних змін одним із важливих механізмів є порушення енергетичного обміну в структурах нефрона з розвитком в них ознак тканинної гіпоксії.

**Перспективи подальших досліджень.** Ці дані в подальшому будуть слугувати для розробки патогенетично спрямованої фармакотерапії з використанням антигіпоксантів.

### Список літератури

1. Власов П. Н. Современные аспекты эпилептологии / П.Н.Власов // Неврологический журнал. — 2002. — № 5. — С. 59—63.
2. Глебов Р.Н. Молекулярные механизмы патогенеза эпилептической активности / Р.Н.Глебов, Г.Н.Крыжановский // Успехи физиологических наук. - 1983. - Т. 14. - № 1. - С. 102-109.
3. Дубенко А. Е. Состояние активности органоспецифических ферментов у больных эпилепсией / А.Е.Дубенко // Журнал психиатрии и медицинской психологии. — 1999. — № 1(5). — С. 41—46.
4. Дубенко А. Е. Роль нарушений энергетического обмена в развитии эпилептической энцефалопатии / А.Е.Дубенко // Журнал психиатрии и медицинской психологии. — 2000. — № 1(7). — С. 92—94.
5. Дубенко А. Е. Особенности мозговой гемодинамики у больных эпилепсией с сопутствующей патологией сосудистого генеза по данным ультразвуковой доплерографии / А.Е.Дубенко, Г.Ф.Череватенко, О.А. Васильева // Український вісник психоневрології. — 2009. — Т.17, вип. 2(59). — С. 80—84.
6. Дубенко А.Е. Особливості клінічної картини у хворих на епілепсію з коморбідною судинною патологією / А.Е.Дубенко, О.А.Васильєва, Г.Ф. Череватенко // Вісник епілептології. — 2010. — № 1(31-32). — С. 13—14.
7. Карлов В. А. Ключевые вопросы проблемы эпилепсии / В.А.Карлов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2003. — Т. 103, вып. 3. — 4 с.
8. Погодаева В.К. Окислительное фосфорилирование в коре и стволовой части мозга крыс по фазам электросудорожного и аудиогенного припадков / В.К.Погодаева, Л.Н. Туманова // Укр. біохімічний журнал. — 1974. — № 2. — С. 107—112.
9. Dubenko A. Changes in the condition of energetic metabolism in cases of more frequent fits in patients with epilepsy / A.Dubenko // European Journal of Neurology. — Vol 2. Sup 1. — 1995. — P. 131—132.

УДК 616.61-091:616-009.24-008.6-092.9

### МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НИРОК ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СУДОМНОГО СИНДРОМУ

Колесова Н.А., Серєда П.І., Литвиненко В.І., Сухарева Н.М.

**Резюме.** Морфологічними методами з експериментальним відтворенням судомного синдрому на щурах лінії Вістар (n=50) встановлений комплекс метаболічних і структурних змін у всіх відділах нефрона, серед яких важливим є порушення енергетичного обміну в епітелії з розвитком в ньому тканинної гіпоксії.

**Ключові слова:** структура, метаболізм, нирка, судомний синдром.

УДК 616.61-091:616-009.24-008.6-092.9

### МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НИРОК ЗА ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО СУДОМНОГО СИНДРОМУ

Колесова Н.А., Серєда П.І., Литвиненко В.І., Сухарева Н.М.

**Резюме.** Морфологічними методами после експериментального воспроизведения судорожного синдрома на крысах линии Вистар (n=50) установлен комплекс метаболіческих и структурных изменений во всех отделах нефрона, среди которых важными являются нарушения энергетического обмена в эпителии с развитием в нем тканевой гипоксии.

**Ключевые слова:** структура, метаболізм, почка, судорожный синдром.

UDC 616.61-091:616-009.24-008.6-092.9

### Morphological Changes In Ridney By The Experimental Convulsive Syndrome

Kolesova N.A., Sereda P.I., Litvinenko V.I., Suhareva N.N.

**Summary.** She complex of metabolic and structural changes were arranged at full section of nephron and the breach of energy metabolism in epithelium simultaneously with development of tissue hypoxia is important among ones.

**Key words:** structure, metabolism, Ridney, convulsive syndrome.

Стаття надійшла 15.06.2011 р.