

© Маліков О.В.

УДК 616.61-001.17-08-091:612.08

Маліков О.В.

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ МОЗКОВОЇ РЕЧОВИНИ НИРКИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОПІКОВІЙ ТРАВМІ ШКІРИ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЇ НАЕС-LX-5%

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

ovmalikoff@i.ua

Робота є фрагментом НДР кафедри анатомії людини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Створення нових комплексних колоїдних кровозамінників поліфункціональної дії та розчинів для ресуспендування еритроцитів (лабораторно-експериментальне обґрунтування їх застосування в трансфузіології)», № державної реєстрації 0107U001132.

Вступ. Актуальною і недостатньо розробленою проблемою сучасної медицини є патогенез і лікування опіків [3].

Між тим встановлено, що застосування інфузії гіперосмолярних розчинів при експериментальному опіку шкіри II-III ступеня площею 21-23% поверхні тіла ефективно впливає на ендогенну інтоксикацію [1], яка спричиняє підвищення рівня катаболізму, деструкцію клітинних і неклітинних компонентів органів [2, 5, 6, 7] і є чинником характерних для опікової хвороби численних проявів поліорганної дисфункції.

Актуальність даного дослідження обумовлена тим, що до цього часу аналіз показників структурних змін мозкової речовини нирки при опіковій хворобі за умов її лікування шляхом інфузії колоїдно-гіперосмолярного розчину лактопротеїну з сорбітолом не був предметом окремого спеціального дослідження.

Мета дослідження - вивчити структурні змін мозкової речовини нирки при експериментальній опіковій травмі шкіри у щурів за умов внутрішньовенної інфузії розчину НАЕС-LX-5%.

Об'єкт і методи дослідження. Експериментальне дослідження морфологічних змін в мозковій речовині нирки при опіковій хворобі (через 1, 3, 7, 14, 21, 30 дб) за умов дії 0,9% розчину NaCl та інфузійних колоїдно-гіперосмолярних препаратів дезінтоксикаційної, реологічної, енергетичної, протишокової дії НАЕС-LX-5% та лактопротеїну з сорбітолом було виконано на 90 щурах-самцях лінії Вістар масою 155-160 гр.

Використаний колоїдно-гіперосмолярний розчин НАЕС-LX-5% розроблений в ДУ «Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України» (м. Львів). Препарат як колоїдну основу вміщує полі (0-2-гідроксигетил) крохмалю (середня молекулярна маса становить 130 000 Дальтон, ступінь молекулярного заміщення 0,4) – 5%, а також багатоатомний спирт ксилітол – 5%, залужнювальний компонент натрію лактат – 1,5%, натрію хлорид – 0,8%, калію хлорид – 0,03%, кальцію хлорид – 0,02%, магнію хлорид – 0,01%. Іонний склад розчину має наступну структуру: Na^+ – 270,7 ммоль/л, K^+ – 4,0 ммоль/л, Ca^{++} – 1,8 ммоль/л, Mg^{++} – 1,1 ммоль/л, Cl^- – 146,6 ммоль/л, $\text{CH}_3\text{CN}(\text{OH})\text{COO}^-$ – 133,8 ммоль/л. Теоретична осмолярність препарату, якій підлягає,

дослідженню, складає 890 мосмоль/л, що в 3 рази перевищує осмолярність ізотонічного розчину NaCl та осмолярність плазми крові [4].

Утримання та маніпуляції з тваринами проводили у відповідності до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), також керувалися рекомендаціями «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985) і положеннями «Правил доклінічної оцінки безпеки фармакологічних засобів (GLP)».

Тварини були розділені на 7 груп: I – інтактні тварини; II, III, IV – щури без термічної травми, яким проводилась окрема інфузія 0,9% розчину NaCl, НАЕС-LX-5% та лактопротеїну з сорбітолом (лактопротеїну-С) відповідно у дозі 10 мл/кг; V, VI, VII – тварини з опіком, яким за аналогічною схемою та у такому ж дозовому режимі проводили окреме введення досліджуваних речовин.

Опік (після відповідної премедикації) викликали шляхом прикладання до бічних поверхонь тулуба тварин чотирьох мідних пластинок (по дві пластинки з кожного боку), які попередньо тримали протягом шести хвилин у воді з постійною температурою 100°C. Загальна площа опіку у щурів зазначеної маси складала 21-23% при експозиції 10 сек., що є достатнім для формування опіку II ступеня – дермального поверхневого опіку (колишній III-А ступінь) та розвитку шокового стану середнього ступеня важкості.

Досліджувані розчини вводили внутрішньовенно протягом 5-6 хв. у дозі 10 мл/кг маси тіла. Інфузію проводили у нижню порожнисту вену, для чого виконували її катетеризацію в асептичних умовах через стегову вену. Катетер, встановлений у стеговій вені, підшивали під шкіру. Його просвіт по всій довжині заповнювали титрованим розчином гепарину (0,1 мл гепарину на 10 мл 0,9% розчину NaCl) після кожного введення речовин. Перше введення розчинів здійснювали через 1 годину після моделювання патологічного стану, наступні інфузії виконували щоденно загалом впродовж 7 дб.

Проведені нами попередні дослідження показали, що щури-самці без будь-якої фармакокорекції на фоні опікової травми шкіри гинули всі на 9-у добу експерименту, а на 7-у добу летальність складала 80 %.

У групі тварин з опіковою травмою шкіри, яким вводили 0,9 % розчин NaCl, виявлене прогресуюче збільшення показника летальності від 5% через 1-у добу до 11% у проміжку від 4-ї до 7-ї доби з наступним поступовим зменшенням величини даного показника до 3% у проміжку від 22-ї до 30-ї доби після опіку шкіри.

Загальний показник летальності в групі щурів-самців, яким після опіку шкіри вводили 0,9% розчин NaCl склав 43,5%. Окрема лікувальна курсова терапія щурів з опіковою травмою шкіри розчином HAES-LX-5% подібно до такої лактопротейном-С суттєво перешкождала загибелі тварин упродовж усього спостереження.

Статистичний аналіз результатів дослідження провели в пакеті STATISTICA 5.5 (належить ЦНІТ ВНМУ імені М.І. Пирогова. Ліцензійний №АХХR910A374605FA) з використанням непараметричних методів оцінки отриманих результатів. Оцінювали правильність розподілу ознак за кожним з отриманих варіаційних рядів, середні значення за кожною ознакою, що вивчалися, та стандартні відхилення. Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали за допомогою U-критерія Мана-Уїтні.

Збір матеріалу проводився під наркозом. У тварин після декапітації робили розтин черевної порожнини і вирізали за допомогою леза невеликі шматочки мозкової речовини нирки. Матеріал для морфологічних досліджень обробляли за загальноприйнятою методикою.

Ультратонкі зрізи готували на ультрамікротомі LKB, вивчали та фотографували на електронному мікроскопі ПЕМ-125К. Напівтонкі зрізи забарвлювали толуїдиновим синім та метиленовим синім – азор II Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксилін-пікрофуксином та гематоксилін-еозином. Морфометричне дослідження гістологічних препаратів було проведено із використанням мікроскопу Olympus BX 51. Отримані результати статистично обробляли з використанням t-критерію Стюдента.

Електронномікроскопічне дослідження виконано на базі відділу електронної мікроскопії (науковий керівник – професор Л.О. Стеченко) Інституту проблем патології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця.

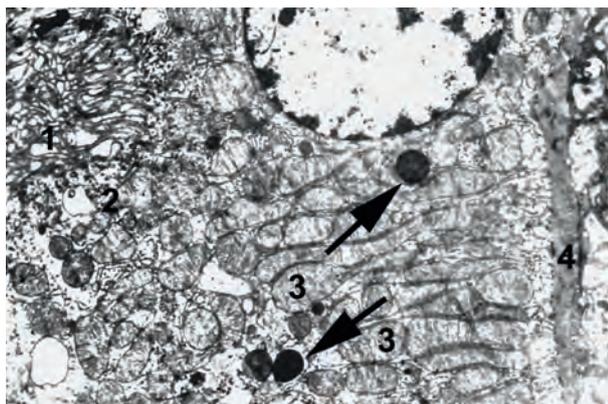


Рис. 1. Деструкція мікрворсинок щіткової облямівки та руйнація апікальної ділянки цитоплазми епітеліоцита проксимального звивистого каналця нефрона у мозковій речовині нирки щура з опіковою травмою шкіри, якому 1 раз від початку експерименту вводили розчин HAES-LX-5, через 1 добу від початку експерименту. Стрілочками позначені автофагосоми (мітофагосоми щільно заповнені вмістом високої електронної щільності). 1 – зруйновані мікрворсинки; 2 – зруйнована апікальна ділянка цитоплазми епітеліоцита; 3 – мітохондрія; 4 – базальна мембрана. Зб. 18000.

Результати досліджень та їх обговорення. Для мозкової речовини нирок щурів з опіком шкіри, яким упродовж першої та перших трьох діб вводили розчин HAES-LX-5%, через одну і через три доби від початку експерименту характерними є деструкція мікрворсинок щіткової облямівки та руйнація апікальної ділянки цитоплазми епітеліоцитів проксимальних звивистих каналців нефрона (**рис. 1**).

Ці зміни відбуваються на тлі деструкції мітохондрій, появи лізосом і автофагосом (мітофагосом). Найчастіше патологія мітохондрій виражається в осередковому просвітленні матриксу, частковому або повному зникненні крист, набуханні, порушенні цілісності внутрішньої мембрани. У деяких мітохондрій внутрішня мембрана не виявляється і органела перетворюється на вакуоль, але за величиною такі вакуолі більше первинних вакуолей (що зустрічаються в цитоплазмі епітеліоцитів у нормі), а залишки крист або внутрішньої мембрани дають можливість уточнити їх походження з мітохондрій.

Оцінюючи стан мітохондрій важливо виділити морфологічні ознаки незворотності їх змін. Перш за все до них можна віднести руйнування обмежуючих мітохондрію мембрани, що призводить до розпаду органели. Проявом незворотних змін ушкодженої мітохондрії є також злиття її з лізосоною, що призводить до гомогенізації крист і утворення автофагосоми (мітофагосоми), яка має вигляд вакуолі щільно заповненої доволі гомогенним матеріалом, що складається з осміофільних і осміофобних ділянок (**рис. 1**). В деяких мітофагосомах виявляються залишки мембранних та/або глобулярних включень високої електронної щільності, виразно видимих на тлі електроннопрозорого матриксу, оточеного збереженою зовнішньою мембраною органели.

Описане явище повністю відповідає картині селективної форми автофагії мітохондрій або мітофагії [10],

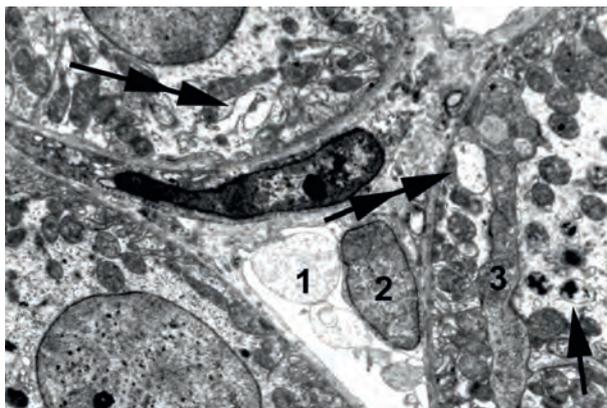


Рис. 2. Перитубулярний кровоносний капіляр і збірні ниркові каналці у мозковій речовині нирки щура з опіковою травмою шкіри, якому упродовж 3 діб вводили розчин HAES-LX-5%, через 3 доби від початку експерименту. Одинарними стрілочками позначені мітофагосоми з частково лізованим вмістом; подвійними стрілочками позначені автофагійні вакуолі. 1 – просвіт капіляра; 2 – ядро ендотеліоцита; 3 – гігантська мітохондрія в цитоплазмі епітеліоцита збірного каналця. Зб. 5000.

кінцевим етапом якої є повне (або часткове) перетравлення вмісту фагосоми та вивільнення його з цитоплазми назовні.

Слід зазначити, що доволі часто мітофагія не супроводжується деструкцією мікрроворсинок щіткової облямівки та руйнацією апікальної ділянки цитоплазми епітеліоцита (мітофагія має адаптивний характер). Але іноді мітофагія супроводжується деструкцією мікрроворсинок щіткової облямівки та руйнацією апікальної ділянки цитоплазми епітеліоцита (зрив адаптації). Зазвичай мітофагія реєструється на тлі помірного збільшення кількості та розмірів мітохондрій (компенсаторна реакція). Не виключено, що саме помірна мітофагія дозволяє повністю або частково (неушкодженою залишається базальна ділянка цитоплазми) зберегти епітеліоцит і прилеглу до нього ділянку базальної мембрани. Базальна мембрана виглядає доволі гомогенною і складається з дрібноглобулярного матеріалу середньої електронної щільності.

Вже через 3 доби після опіку шкіри в цитоплазмі епітеліоцитів ниркових каналців виявляються мітохондрії (рис. 2) різної форми і розмірів (гігантські мітохондрії, мітохондрії з перетяжками та з бруньками різної форми). Це явище відповідає усталеній точці зору [9] про новоутворення мітохондрій шляхом брунькування. Процес гіпертрофії та гіперплазії мітохондрій відбувається на тлі селективної автофагії частини з них. Автофагосоми на кінцевому етапі свого розвитку мають вигляд автофагійних вакуолей, заповнених електроннопрозорим вмістом. Форма і розміри цих вакуолей приблизно відповідають формі і розмірам мітохондрій, тому є підстави вважати, що ураженими (та лізованими внаслідок автофагії) можуть бути не тільки «старі», але й «молоді» мітохондрії на стадії «брунькування».

Стінка перитубулярних кровоносних капілярів у цей часовий проміжок спостереження зберігає свою типову будову. У просвіті кровоносних мікросудин іноді

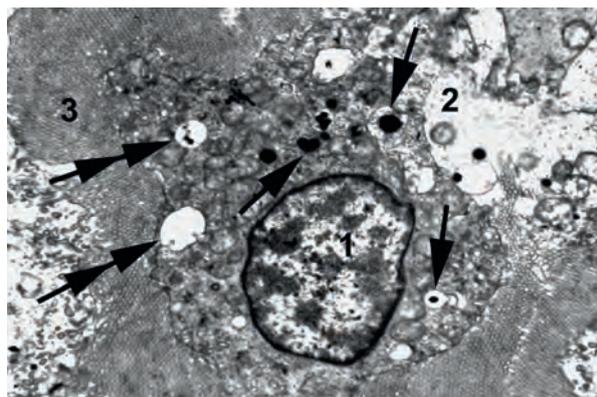


Рис. 3. Накопичення мітохондрій з ознаками деструкції, мітофагосом, автофагійних вакуолей і ділянок автофагійного лізису на апікальному полюсі епітеліоцита проксимального звивистого каналця нефрона у мозковій речовині нирки щура з опіковою травмою шкіри, якому упродовж 7 дб від початку експерименту вводили розчин HAES-LX-5%, через 7 дб від початку експерименту.

Стрілочками показані автофагійні вакуолі. 1 – структурно збережені мікрроворсинки щіткової облямівки; 2 – мітохондрія з просвітленим матриксом і з зруйнованими кристами; 3 – ділянка автофагійного лізису. Зб. 24000.

визначається клітинний детрит (найчастіше залишки лізованих еритроцитів).

Процеси мітофагії, деструкції окремих груп мітохондрій, а також гіпертрофії мітохондрій та їх новоутворення (брунькування великих мітохондрій та поява дрібних мітохондрій) є типовими для клітин мозкової речовини опечених щурів через 7 дб щодобової ін'єкції розчину HAES-LX-5%. Свідченням ефективності його застосування є те, що означені процеси є помірними та не супроводжуються апоптозною чи некротичною руйнацією клітин. За цих умов, зокрема, мікрроворсинки щіткової облямівки епітеліоцитів проксимальних звивистих каналців нефронів залишаються збереженими і структурно неушкодженими.

Є визначений градієнт руху (транспорту) автофагійних вакуолей у напрямку до апікальної ділянки цитоплазми епітеліоцитів та подібний градієнт ураження мітохондрій і формування мітофагосом. Саме цим можна пояснити резистентність базальних ділянок цитоплазми (а відтак і базальної мембрани) та схильність апікальних ділянок цитоплазми (і пов'язаних з ними мікрроворсинок щіткової облямівки) до руйнації. Навіть за умов структурної збереженості мікрроворсинок щіткової облямівки є тенденція до накопичення на апікальному полюсі цитоплазми епітеліоцитів мітохондрій з просвітленим матриксом і з зруйнованими кристами, мітофагосом, автофагійних вакуолей і ділянок автофагійного лізису (рис. 3). Подібне явище ніколи не було зареєстроване нами у нормі.

В деяких клітинах мозкової речовини нирок щурів з опіковою травмою шкіри, яким упродовж 7 дб від початку експерименту вводили розчин HAES-LX-5%, через 14 дб від початку експерименту відмічена масована автофагійна вакуолізація цитоплазми. Навіть коли така масована автофагійна вакуолізація має осередковий (ділянковий) характер, вона призводить до порушення міжклітинної кооперації. Наслідком цього є,

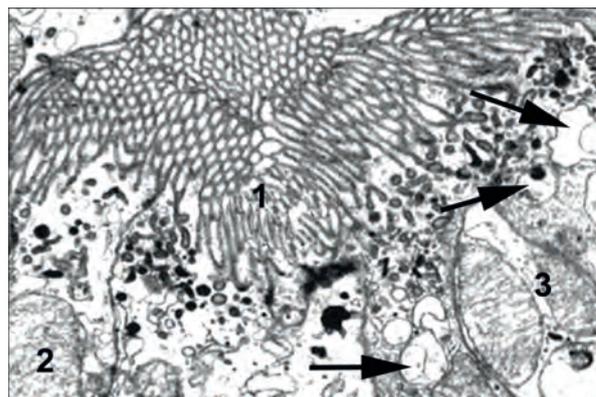


Рис. 4. Епітеліоцит з ознаками надлишкової ділянкової автофагійної вакуолізації у просвіті проксимального звивистого каналця нефрона у мозковій речовині нирки щура з опіковою травмою шкіри, якому упродовж 7 дб вводили розчин HAES-LX-5%, через 14 дб від початку експерименту. Одиначками позначені мітофагосоми; подвійними стрілочками позначені автофагійні вакуолі. 1 – ядро епітеліоцита; 2 – ділянка злиття вакуолей з мітофагосомами з формуванням локусу парціального некрозу; 3 – мікрроворсинки щіткової облямівки. Зб. 8000.

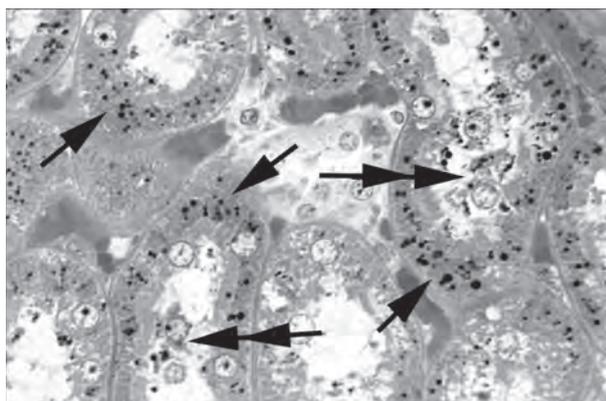


Рис. 5 Численні скупчення мітофagosом в цитоплазмі епітеліоцитів стінки каналців (позначені одинарними стрілочками) та в цитоплазмі зруйнованих епітеліоцитів (позначені подвійними стрілочками) у просвіті каналців у мозковій речовині нирки щура з опіковою травмою шкіри, якому упродовж 7 дб вводили розчин HAES-LX-5%, через 14 дб від початку експерименту. Напівтонкий зріз. Забарвлення метиленовим синім та азур II. Ок. 10, Об. 40.

зокрема, видалення (злушення) епітеліоцитів у просвіті каналців. В подібних клітинах виявлені ознаки надлишковості мітофогії (мікроавтофогія перетворюється на макроавтофогія): автофогійні вакуолі зливаються одна з одною (а також з окремими мітофогосомами) і утворюють обмежені мембраною ділянки лізису.

Виведення вмісту поодиноких вакуолей здійснюється завдяки злиттю мембрани автофогійної вакуолі з плазматичною мембраною клітини і, у такому разі, розмежувальна (із зовнішнім середовищем) функція плазмолемі зберігається. Але у випадку масованої автофогійної вакуолізації, злиття вакуолей та мітофоголізосом (на різних етапах дозрівання) призводить до «вакуольного вибуху», коли мембрана фрагментується на «уламки» і її розмежувальна функція нівелюється. Ділянки автофогійного лізису прориваються через цитолему назовні, ініціюючи таким чином розвиток некротичної руйнації клітини (**рис. 4**)

Надлишковість мітофогії в цитоплазмі епітеліоцитів ниркових каналців у зазначений часовий проміжок проявляється не тільки на рівні однієї клітини (наслідком чого є масована вакуолізація цитоплазми), але й на рівні груп епітеліоцитів (своєрідна «сумарна надлишковість» у вигляді загального збільшення мітофогосом в епітелії каналців). Це виразно реєструється на напівтонких зрізах (**рис. 5**) наявністю численних скупчень мітофогосом в цитоплазмі епітеліоцитів стінки ниркових каналців і в цитоплазмі епітеліоцитів, що є злушеними у просвіті каналців.

Процеси мітофогії а також гіпертрофії та новоутворення мітохондрій не відмічені нами в клітинах мозкової речовини нирок щурів з опіковою травмою шкіри, яким упродовж 7дб від початку експерименту вводили розчин HAES-LX-5%, через 21 та 30 дб від початку експерименту. У цей термін спостереження виявлене сегментарне, нерівномірне скорочення ділянок гіперосмосованої цитоплазми, їх клазматоз, субтотальне (а інколи – тотальне) відшарування деформованих і фрагментованих гіперосмосованих клітин від базальної мембрани

(**рис. 6**). Це явище відповідає картині анойкісу (anoikis), який Номенклатурний комітет по клітинній загибелі (The Nomenclature Committee on the Cell Death) пропонує відносити до різновиду класичного апоптозу [8].

Нині в науковій літературі [7, 8, 10] серед типів клітинної смерті розрізняють: 1) макроавтофогія (або власне автофогія); 2) мікроавтофогія або селективну автофогія, до якої, зокрема, відносять мітофогія. Пародокс явища автофогії полягає у тому, що вона може бути не тільки варіантом реалізації танатогенного сигналу, але і, навпаки, програмою виживання клітини. Після опікової травми шкіри за умов інфузії розчину HAES-LX-5% ми спостерігали два різновиди загибелі мітохондрій в клітинах мозкової речовини нирок: 1) руйнація крист та обмежуючих мембран з наступним розпадом органели (що може бути оцінено як складова некротичних змін у клітині); 2) мітофогія. Якщо перший різновид загибелі мітохондрій є, безумовно, патологічним, то мітофогія носить адаптивний характер, як фактор оновлення мітохондрій та чинник гальмування мітохондріальної трансдукції апоптозного сигналу [9]. Є певна динаміка розвитку мітофогії, яка набуває свого піку через 14 дб після опіку шкіри і стає надлишковою або, навіть, надмірною. Ознакою надлишковості мітофогії є збільшення кількості мітофоголізосом та їх інтенсивне перетворення на автофогійні вакуолі, яке закінчується масованою автофогійною вакуолізацією цитоплазми деяких епітеліоцитів. Результатом такої вакуолізації (вміст вакуолі видалається з цитоплазми назовні) стає поява численних дефектів цитолемі (наслідок «вакуольного вибуху»), руйнація клітини за типом некрозу і злушення її у просвіті каналця.

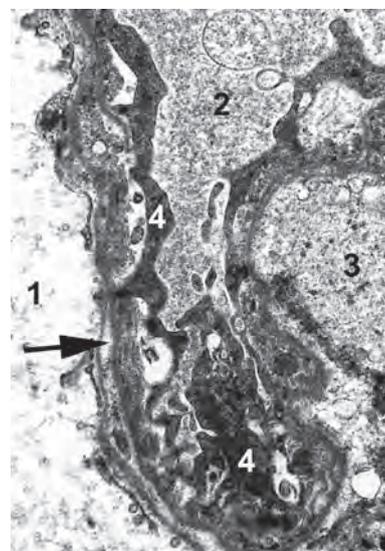


Рис. 6. Нерівномірне скорочення ділянок гіперосмосованої цитоплазми, їх клазматоз, субтотальне відшарування деформованих і фрагментованих епітеліоцитів від базальної мембрани тонкого каналця нефрона у мозковій речовині нирки щура з опіковою травмою шкіри, якому упродовж 7 дб вводили розчин HAES-LX-5%, через 21 добу від початку експерименту. Стрілочкою позначена базальна мембрана каналця. 1 – паравазальний набряк; 2 – просвіт каналця; 3 – паравазальний клітинний детрит; 4 – цитоплазма епітеліоцита. Зб. 10000.

Висновки. При експериментальному опіку шкіри II-III ступеня площею 21-23% поверхні тіла у щурів морфологічним еквівалентом позитивної дії внутрішньовенної інфузії розчину HAES-LX-5% є його виразний цитопротекторний ефект на структуру мозкової речовини нирок. Зазначений цитопротекторний ефект обумовлений індукцією гіпертрофії та гіперплазії мітохондрій, а також стимуляцією мітофагії, яка забезпечує видалення ушкоджених мітохондрій та гальмує розвиток апоптозу клітин.

Упродовж 30 діб розвитку структурних змін мозкової речовини нирок опечених щурів, яким вводили розчин HAES-LX-5%, мітофагія в цитоплазмі епітеліоцитів ниркових каналців характеризується повною часовою динамікою. Мітофагія набуває свого піку через 14 діб після опіку шкіри і стає надлишковою або, навіть, надмірною. Ознакою надлишковості мітофагії є збільшення кількості мітофаголізосом та їх інтенсивне перетворення на автофагійні вакуолі, яке закінчується масованою автофагійною вакуолізацією цитоплазми деяких епітеліоцитів. Результатом такої вакуолізації (вміст вакуолі видаляється з цитоплазми назовні) стає поява численних дефектів цитолем (наслідок «вакуольного вибуху»), руйнація клітини за типом некрозу і злуцнення її у просвіт каналця.

У віддалені терміни після останнього введення HAES-LX-5% (через 21 та 30 діб після опіку, тобто через

14 та 23 доби після останньої інфузії) нами не відмічено мітофагія в клітинах мозкової речовини нирок опечених щурів. Натомість спостерігається відшарування деформованих гіперосмолярних клітин від базальної мембрани, що морфологічно відповідає різновиду класичного апоптозу, а саме – анойкісу.

Співставлення термінів розвитку мітофагії, а також індукції гіпертрофії та гіперплазії мітохондрій в клітинах мозкової речовини опечених щурів, які одержували HAES-LX-5%, з термінами розвитку анойкісу дозволяє припустити, що у певний часовий проміжок (через 21 та 30 діб після опіку) відбувається розблокування мітохондріальної трансдукції апоптозного сигналу. Ці дані є не тільки морфологічним показником цитопротекторної дії HAES-LX-5%, але й свідченням існування часового проміжку оптимальної цитопротекторної дії препарату при його нетривалому (щодо вивчення ін'єкція впродовж перших 7 діб) застосуванні.

Перспективи подальших досліджень полягають у тому, що одержані результати є своєрідним контролем і необхідні для інтерпретації у співставленні з даними, які мають бути отримані при дослідженні змін структурних компонентів мозкової речовини нирки за умов застосування інфузії інших комбінованих гіперосмолярних розчинів.

Література

1. Динаміка змін рівня ендогенної інтоксикації в організмі щурів протягом місяця після опіку шкіри II-III ступеня площею 21-23 % поверхні тіла та їх корекція інфузійними розчинами лактопротеїну з сорбітолом та HAES-LX-5% / Гунас І. В., Кондрацький Б. О., Нурметова І. К. [та ін.] // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 10, № 4. – С. 29-34.
2. Морфологическая характеристика гистогематических барьеров в органах нейроиммуноэндокринной системы при инфузионной терапии ожоговой болезни комбинированными гиперосмолярными растворами / И.В. Дзевульская, И.В. Гунас, Э.В. Черкасов [и др.] // Хирургия. Восточная Европа. – 2014. – № 2 (10). – С. 113-124.
3. Опікова травма та її наслідки / Г.П. Козинець, С.В. Слесаренко, О.М. Сорокіна [та ін.]. - Дніпропетровськ : Преса України, 2008. – 224 с.
4. Патент 93776, Україна, МПК А 61К 9/08. Комплексний колоїдно-гіперосмолярний інфузійний препарат / Кондрацький Б. О., Новак В. Л., Кондрацький Я. Б.; заявка № а 2009 08880; заявл. 25.08.99; опубл. 10.03.2011, Бюл. № 5. – 12 с.
5. Черкасов В.Г. Ультраструктурные трансформации межклеточного вещества во внутренних органах при лечении ожоговой болезни путем инфузии комбинированных гиперосмолярных растворов / В.Г. Черкасов, И.В. Гунас, А.И. Ковальчук [и др.] / Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2015. – Т. 14, № 1(51). – С. 37-44.
6. Черкасов Э.В. Ультраструктура кровеносных сосудов органов нейроиммуноэндокринной системы при экспериментальной ожоговой болезни у крыс и ее инфузионной терапии комбинированными гиперосмолярными растворами / Э.В. Черкасов, А.И. Ковальчук, И.В. Дзевульская // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1. – С. 68-72.
7. Черкасов Э.В. Селективность автофагии в эпителиоретикулоцитах тимуса та її роль у клітинному виживанні і клітинній смерті в тимусі при опіковій хворобі / Э.В. Черкасов // Науковий вісник Ужгородського університету, серія «Медицина». – 2012. – Вип.43. – С. 122-126.
8. Classification of cell death: recommendation of the Nomenclature Committee on the Cell Death / G. Kroemer, L. Galluzzi, P. Vandenabeele [et. al.] // Cell Death Differ. 2009. – Vol. 16. – P. 1-3.
9. Shen D.F. Mitochondrial dynamics and apoptosis / D.F. Shen K.L. Noris, R.Y. Youle // Gens Dev. – 2008. – Vol. 22 (12). – P. 1577-1590.
10. Tolkovsky A.M. Mitophagy / A.M. Tolkovsky // Biophys. Acta. – 2009. – Vol. 1793. P. 1508-1515.

УДК 616.61-001.17-08-091:612.08

СТРУКТУРНІ ЗМІНИ МОЗКОВОЇ РЕЧОВИНИ НИРКИ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ ОПІКОВІЙ ТРАВМІ ШКІРИ ЗА УМОВ ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЇ HAES-LX-5%

Маліков О.В.

Резюме. В статті представлені структурні зміни мозкової речовини нирки при експериментальній опіковій травмі шкіри у щурів за умов застосування внутрішньовенної інфузії колоїдно-гіперосмолярного розчину. З'ясовано, що HAES-LX-5% діє на структуру органа, як цитопротектор, стимулятор мітофагії та інгібітор мітохондріальної трансдукції апоптозного сигналу.

Одержані результати є своєрідним контролем і необхідні для інтерпретації у співставленні з даними, які мають бути отримані при дослідженні змін структурних компонентів мозкової речовини нирки за умов застосування інфузії інших комбінованих гіперосмолярних розчинів.

Ключові слова: опік, мозкова речовина нирки, світлова та електронна мікроскопія.

УДК 616.61-001.17-08-091:612.08

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОЗГОВОГО ВЕЩЕСТВА ПОЧКИ КРЫС ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОЖОГОВОЙ ТРАВМЕ КОЖИ В УСЛОВИЯХ ПРИМЕНЕНИЯ ИНФУЗИИ HAES-LX-5%

Маликов А.В.

Резюме. В статье представлены структурные изменения мозгового вещества почки при экспериментальной ожоговой травме кожи у крыс в условиях применения внутривенной инфузии коллоидно-гиперосмолярного раствора. Выяснено, что HAES-LX-5% действует как на структуру органа как цитопротектор, стимулятор митофагии и ингибитор митохондриальной трансдукции апоптозного сигнала.

Полученные результаты являются своеобразным контролем и необходимы для интерпретации в соотношении с данными, которые должны быть получены при исследовании изменений структурных компонентов мозгового вещества почки при условии использования инфузии других комбинированных гиперосмолярных растворов.

Ключевые слова: ожог, мозговое вещество почки, световая и электронная микроскопия.

UDC 616.61-001.17-08-091:612.08

STRUCTURAL CHANGES OF RAT MEDULLA OF KIDNEY AT EXPERIMENTAL BURN TRAUMA OF SKIN UNDER THE CONDITION OF THE INFUSION OF HAES-LX-5%

Malikov A. V.

Abstract. It is set that application of infusion of hyperosmolar solutions at the experimental burn of skin of II-III of degree by an area effectively influences a 21-23% surface of body on endogenous intoxication which draws the increase of level of katabolizm, destruction of cellular and noncellular components of organs and is the factor of characteristic for burn diseases numerous displays of disfunction organs.

Actuality of this research is conditioned that to this time analysis of indexes of structural changes of cerebral matter of bud at ambustial illness at the terms of its treatment by infusion colloid-hyperosmolar with a glucitol was not solution of lactoprotein the article of the separate special research.

For the medulla kidney of rats with the burn of skin, which during the first and the first three days entered solution of HAES-LX-5%, through one and in three days from the beginning of experiment characteristic is destruction of the framing and destruction of apical area of cytoplasm of epitheliocit proximal of windings canals of nephron.

Structural changes of medulla kidney in case of experimental burn trauma of the skin of rats under the condition of the intravenous infusion of colloid-hyperosmolar solution is used are presented in this study. HAES-LX-5% has a cytoprotective influence on the organic structure. It show the sings as stimulator of mitophagus and inhibitor of mitochondrial transduction of apoptotic signal. These changes take place on a background destruction of mitochondrion, appearance of lysosomes and autophagosomes (mitofagosomes). More frequent all pathology of mitochondrion is expressed in hearth of matrice, partial or complete disappearance of crista, swelling, violation of integrity of internal membrane. At some mitochondrion an internal membrane does not appear and an organoid transforms on vacuoles, but after a size such vacuoles anymore primary vacuoles (that meet in the cytoplasm of epitheliocit in a norm), but tailings of crista or internal membrane enable to specify their origin from mitochondrion. Estimating the state of mitochondrion it is important to select the morphological signs of irreversibility of their changes. Foremost to them it is possible to take destruction of limiting mitochondrion of membrane which results in disintegration of organoid. The display of irreversible changes of damaged mitochondrion is also confluence of it with a lysosome, which results in homogenization of crista formation of autophagosome (mitophagosomes), which has the appearance of vacuole densely filled sufficiently homogeneous material.

During the experimental skin burns of 2-3 degree and with area – 21-23% of the surface of the body in rats, their morphological equivalent of affirmative action intravenous infusion of solution HAES-LX-5% is its clear cell protective effect on renal medulla structure. Mentioned cell protective effect is due to the induction of hypertrophy and hyperplasia of mitochondria, and also by stimulating mitophagus which ensures removal of damaged mitochondria and inhibits the development of cell apoptosis. During 30 days of development of structural changes o renal medulla structure in burned rats, injected with solution HAES-LX-5%, mitophagus in the cytoplasm of renal tubular epithelial cells characterized by complete temporal dynamics. Mitophagus acquire its peak 14 days after burn your skin becomes excessive. Mitophagular redundancy feature is the increase in the number mitophagolizosoma and their conversion to intensive autofagical vacuoles, which ends autofagical massive vacuolization of the cytoplasm of some epithelial cells. Vacuolization result of this is the appearance of numerous defects cytolemy, the destruction of cells by type of necrosis and exfoliation of the lumen of the tubule.

In the long term after the last drug administration (21 and 30 days after burning) we have not noted mitophagus cells medulla of rat kidneys bar. Instead there is detachment hypersomation deformed cells from the basement membrane, which corresponds morphologically variety of classic apoptosis - namely anoxia.

Comparison of terms of mitophahia and induction of hypertrophy and hyperplasia of mitochondria in the cells of the medulla Opechen rats treated with the drug, the terms of anoykis suggests that a specified time period (21 and 30 days) will be unlocked mitochondrial apoptotic signal transduction. These data are not only morphological measure cytoprotective effects of the drug, but is evidence of the existence timeframe optimal cytoprotective action in his brief use (medication every day the first 7 days).

Also the result obtained are needed to control and interhratsis in mapped data, to the structural components of kidney medulla under conditions infusion of other combined hyperosmolar solutions.

Keywords: burn, medullar of kidney, light and electronic microscopy.

Рецензент – проф. Костиленко Ю.П.

Стаття надійшла 04.06.2015