

© Андрощук О.В.

УДК: 615.28:599.325.4:591.461

Андрощук О.В.

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

## МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ НИРОК ЩУРІВ ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМУ УРАЖЕННІ РИФАМПІЦИНОМ ТА ІЗОНІАЗИДОМ

**Резюме.** У статті наведені дані щодо гістологічного дослідження структурних компонентів нирок статевонезрілих щурів на тлі введення протитуберкульозних препаратів (ізоніазиду та рифампіцину) та корекції кверцетином та тіотриазоліном. Установлено, що тіотриазолін, у порівнянні із кверцетином, чинить більш виразну нефропротекторну дію, зменшуючи порушення кровопостачання структур нирки та сприяє швидшому відновленню епітеліоцитів проксимальних та дистальних канальців.

**Ключові слова:** медикаментозна ураження нирок, статевонезрілі щури, протитуберкульозні препарати.

### Вступ

Медикаментозна ураження нирок займають суттєве місце у структурі захворюваності і смертності населення економічно розвинутих країн. Окремі наукові публікації свідчать, що медикаментозна нефропатія складають близько 15% всієї ниркової патології людини [Панова, 2006]. Медикаментозна ураження нирок досить часто виникають внаслідок дії низки ліків, з яких близько 60% спричинено вживанням антибіотиків [Гоженко, 2006]. Розвиток медикаментозної нефропатії обумовлений як високим нирковим кровотоком, великою швидкістю метаболічних та транспортних процесів у ниркових канальцях, особливостями виведення метаболітів медикаментозних засобів за рахунок канальцевої секреції, так і прямою нефротоксичною дією антибактеріальних препаратів [Кельманская, 2009 і ін.].

Серед усіх нефротоксичних антибактеріальних лікарських препаратів одне із перших місць займають протитуберкульозні препарати, зокрема рифампіцин та ізоніазид. Це пов'язано, з одного боку, з тяжкою епідеміологічною ситуацією щодо захворюваності на туберкульоз. Туберкульоз став глобальною, а в Україні - національною проблемою сьогодення, що пов'язано з погіршенням соціально-економічних та екологічних факторів, демографічними змінами, зростанням частки імунodefіцитних станів та розповсюдженням ВІЛ - інфекції [Білогорцева, 2010]. З іншого боку, особливий ризик розвитку токсичних уражень нирок пов'язаний зі зростанням частоти випадків мультирезистентного туберкульозу, що передбачає довготривале призначення поліхіміотерапії, зокрема, комбіноване застосування рифампіцину та ізоніазиду [Фещенко, 2008].

**Мета** - дослідити морфологічні зміни нирок статевонезрілих щурів при їх медикаментозному ураженні ізоніазидом і рифампіцином та корекції кверцетином і тіотриазоліном.

### Матеріали та методи

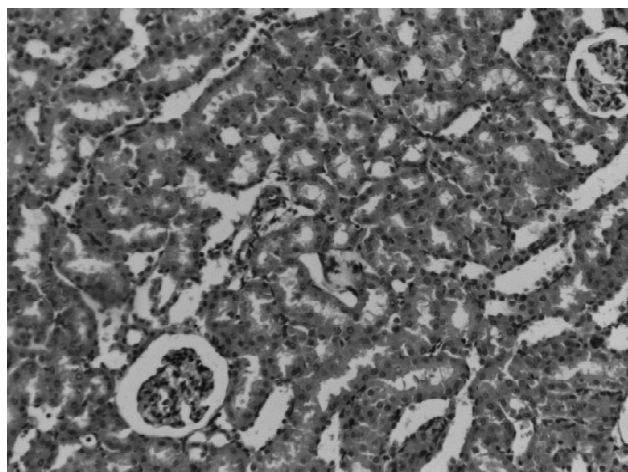
Проведено експериментальне дослідження на 50 нелінійних білих лабораторних статевонезрілих щурах-самцях початковою масою тіла 60 - 70 г для максимального наближення патології, що вивчається, у дітей. Дос-

лідження медикаментозного ураження нирок протитуберкульозними препаратами було проведено на основі експериментальної моделі хронічного медикаментозного гепатиту, розробленої за методикою [Рикало, 2012 і ін.] шляхом інтрагастрального введення рифампіцину та ізоніазиду тричі на тиждень протягом 29 днів. Експериментальні тварини були розподілені на 4 групи: 1 - інтактні тварини (n=12, контроль), 2 - модулювання ХМГ (n=14), тваринам 3 групи (n=12) паралельно із рифампіцином та ізоніазидом протягом 29 днів щоденно інтрагастрально вводили кверцетин ("Квертин", ЗАТ НВЦ "Борщагівський хіміко-фармацевтичний завод") із розрахунку 75 мг/кг, тваринам 4 групи (n=12) паралельно із рифампіцином та ізоніазидом протягом 29 днів щоденно інтрагастрально було введено тіотриазолін (АТ "Галичфарм", корпорація "Артеріум") із розрахунку 22,5 мг/кг. Перерахунок ОД50 для кверцетину та тіотриазоліну проводили за методикою Ю.Р. Риболовлева [Риболовлев, 1979]. Для здійснення гістологічного дослідження матеріал (шматочки нирок) фіксували в 10% розчині забуференого нейтрального формаліну. Подальше проведення гістологічних препаратів здійснювалося згідно загальноприйнятих методик [Сорочинников, Доросевич, 2000]. Виготовлення серійних парафінових зрізів товщиною 4-6 мкм проводилося на санному мікроскопі. Фарбування препаратів здійснювалося гематоксиліном і еозиномпікрофуксиною сумішшю за Ван Гізон. Використані нами методики дозволили ґрунтовно і всебічно вивчити патоморфологічні особливості змін нирок.

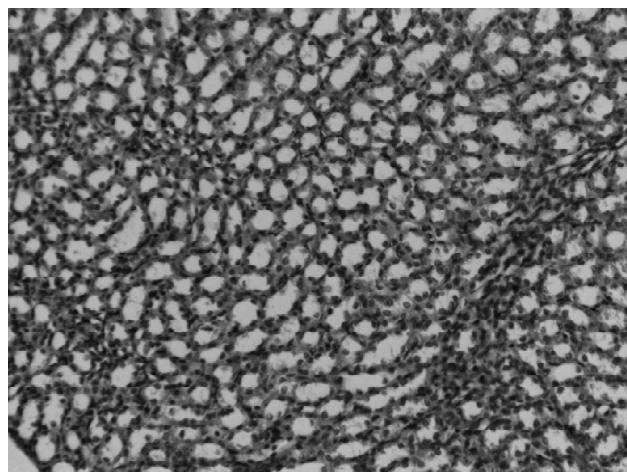
Висловлюємо подяку доценту кафедри патологічної анатомії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського Т.В. Дацко за допомогу у проведенні морфологічних досліджень.

### Результати. Обговорення

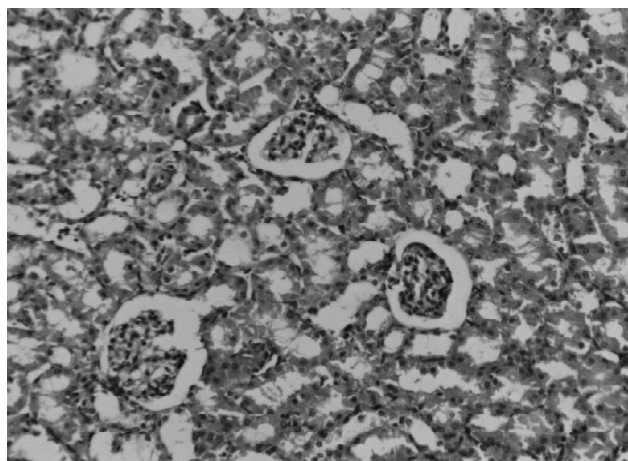
При гістологічному дослідженні структурних компонентів нирки контрольних тварин виявлено незначне венозно-капілярне повнокров'я судин як кіркової, так і мозкової речовини. Мали місце поодинокі еритростази, лейкоцитоз та плазмостази не виявлялися. Стінки ниркових артерій слабо візуалізувались, проте мав місце



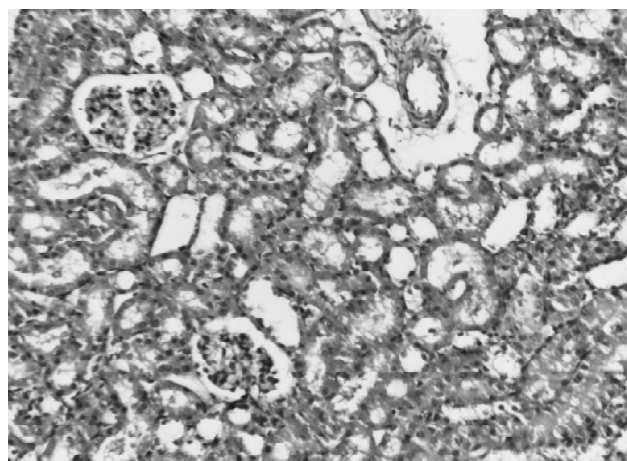
**Рис. 1.** Структура кіркового шару тканини нирки контрольної тварини. Забарвлення гематоксилином та еозином. x 100.



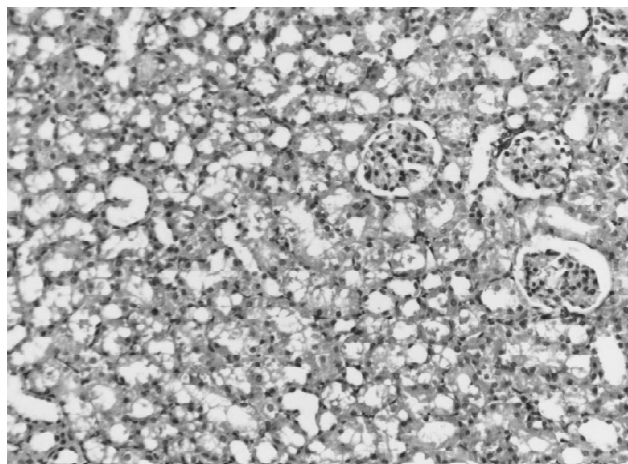
**Рис. 2.** Структура мозкового шару тканини нирки контрольної тварини. Забарвлення гематоксилином та еозином. x 100.



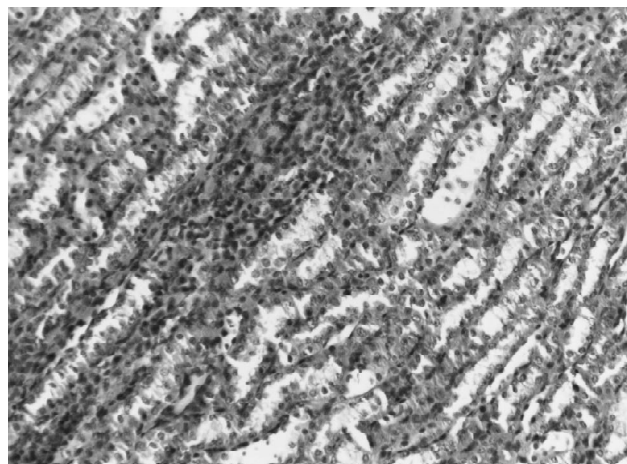
**Рис. 3.** Структура кіркового шару тканини нирки тварини при впливі ізоніазиду та рифампіцину. Забарвлення гематоксилином та еозином. x 100.



**Рис. 4.** Структура кіркової шару тканини нирки тварини при впливі ізоніазиду та рифампіцину. Забарвлення гематоксилином та еозином. x 100.



**Рис. 5.** Структура кіркового шару тканини нирки тварини при впливі ізоніазиду та рифампіцину. Забарвлення гематоксилином та еозином. x 100.

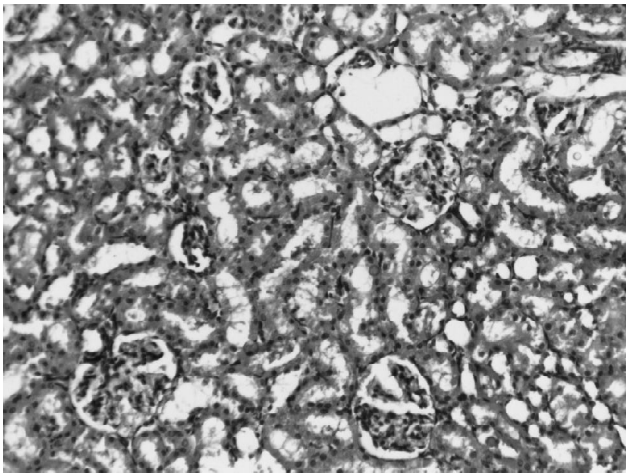


**Рис. 6.** Структура мозкового шару тканини нирки тварини при впливі ізоніазиду та рифампіцину. Забарвлення гематоксилином та еозином. x 100.

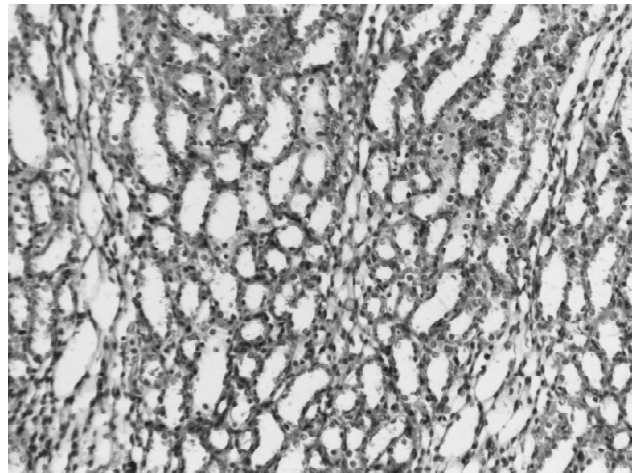
слабовиразний набряк інтерстицію. Будова клубочків була збереженою, кровонаповнення переважної

більшості - помірне (рис. 1).

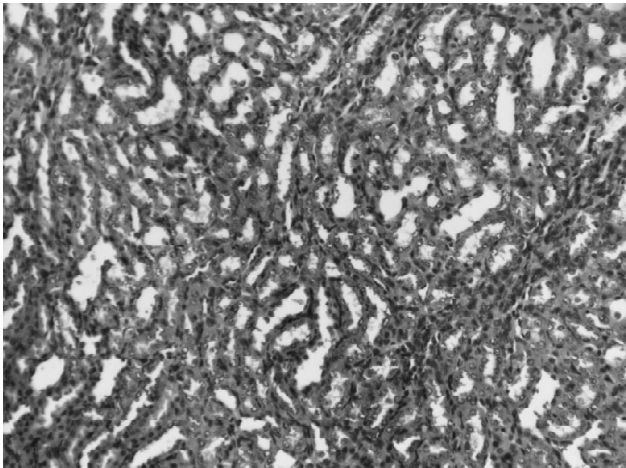
Епітелій ниркових каналців був збереженим, струк-



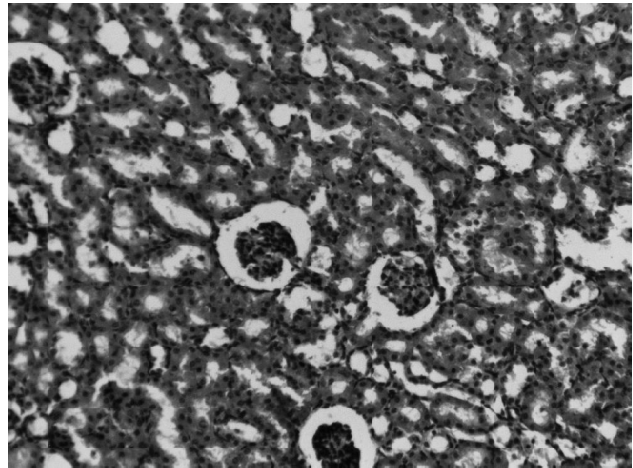
**Рис. 7.** Структура кіркового шару тканини нирки тварини при впливі ізоніазиду, рифампіцину та кверцетину. Забарвлення гематоксилином та еозином. x 100.



**Рис. 8.** Структура мозкового шару нирки тварини при дії ізоніазиду, рифампіцину та корекції кверцетином. Забарвлення гематоксилином та еозином. x 100.



**Рис. 9.** Структура мозкового шару нирки тварини при дії ізоніазиду, рифампіцину та корекції кверцетином. Забарвлення гематоксилином та еозином. x 100.



**Рис. 10.** Структура тканини нирки тварини при впливі ізоніазиду, рифампіцину та корекції тіотриазолом. Забарвлення гематоксилином та еозином. x 100.

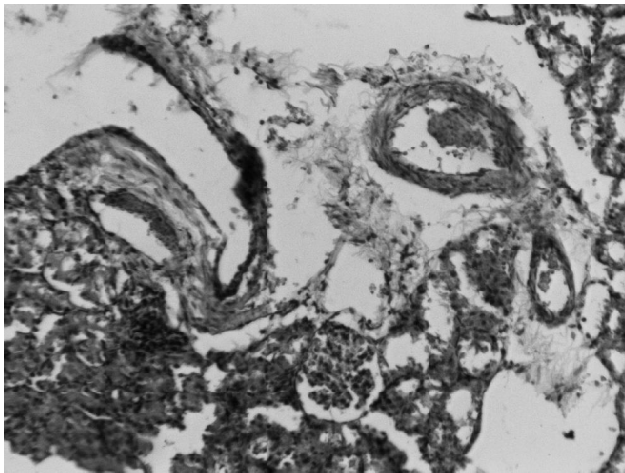
тура його однорідною (рис. 2), просвіти каналців вільні від клітинних елементів та ексудату. Структура нефроцитів дистальних звивистих каналців контрольних тварин була звичайною, вони розміщувались на базальних мембранах, усі клітини мали добре виразні ядра.

При дії на організм протитуберкульозних препаратів гістологічно встановлено, що будова ниркових клубочків залишалася збереженою, проте з'являвся виразний набряк капсул Шумлянського-Боумена, розширення капілярів судинних клубочків, набряк ендотеліоцитів, їх інтими (рис. 3). Стінки ниркових артерій потовщувалися за рахунок плазматичного просочування, що призводило до дифузного помірного набряку інтерстицію. Розвивалось дифузне венозно-капілярне повнокров'я, переважно мозкової речовини, яке поєднувалось із еритростазами. Велика кількість клітин епітеліального шару звивистих каналців зазнавали гіаліново-крапельної та гідропічної дистрофії (епітеліоцити виглядали набубнявленими, втрачали щіточкову облямівку, цитоплазма їх була ваку-

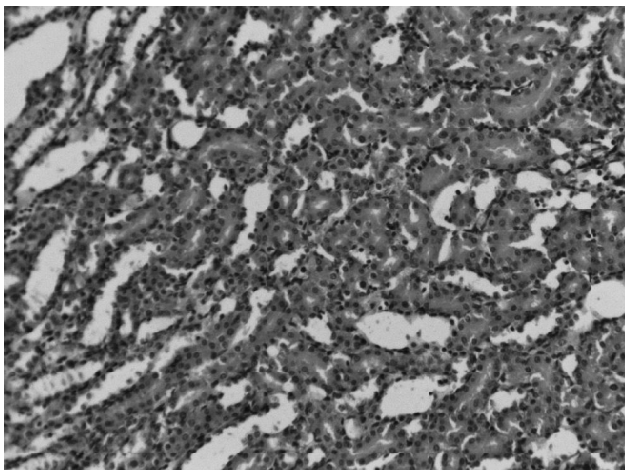
олізованою, мала пінистий вигляд та містила дрібнозернисті включення). Переважна більшість ядер ставали гіпохромними, місцями з ознаками каріорексису (рис. 4). За рахунок великих вогнищ альтерації, некрозу і десквамації нефротелію просвіт проксимальних каналців часто мав фестончастий вигляд.

У багатьох дистальних каналцях некроз набував субтотального характеру, епітелій мав вигляд гомогенних аморфних без'ядерних еозинофільних мас (рис. 4). Просвіт каналців був виповнений злущеними загиблими епітеліальними клітинами, фібриновими конгломератами, лейкоцитами та поодинокими еритроцитами (рис. 4, 5).

При застосуванні кверцетину для корекції токсичного впливу протитуберкульозних препаратів у тканині нирки виявлені наступні зміни. У кірковій та мозковій речовині нирки кровонаповнення залишалось нерівномірним, проте візуально менш виразним, ніж у попередній групі досліджень. Мало місце плазматичне



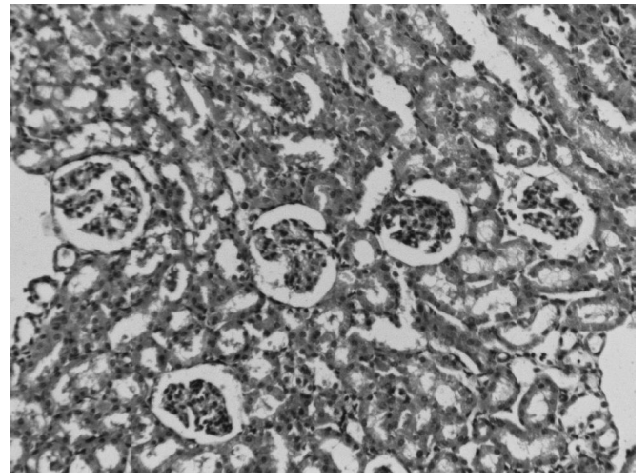
**Рис. 11.** Структура тканини нирки тварини на фоні ізоніазиду, рифампіцину та тіотриазоліну. Забарвлення пікрофуксиновою сумішшю за Ван Гізон. x100.



**Рис. 13.** Структура мозкового шару нирки тварини при впливі ізоніазиду, рифампіцину та корекції тіотриазоліном. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 100.

просякання не лише артеріального, але венозного русла та посилення набряку інтерстицію, місцями із виразним геморагічним компонентом та лімо- і гістіоцитарною інфільтрацією (рис. 7).

Окремі зміни спостерігались і у канальцевому компоненті. У просвітах проксимальних звивистих канальців візуалізувався ексудат та поодинокі клітинні компоненти. У переважній більшості епітеліоцитів спостерігалась білкова зерниста дистрофія різної ступені виразності, в окремих полях зору із розвитком великовакуольної дистрофії по всьому об'єму цитоплазми. Некротичні зміни епітеліоцитів не зменшувались, про що свідчить зменшення діаметра ядер клітин. Епітелій дистальних звивистих канальців все ще перебував у різному ступені виразності білкової дистрофії, частина із них із великовакуольною дистрофією по всьому об'єму цитоплазми. Проксимальні та дистальні канальці на гістологічних зрізах мали різну форму, тісно прилягали один до одного (місцями просвіт між ними не візуалізував-



**Рис. 12.** Структура мозкової тканини нирки на фоні ізоніазиду, рифампіцину та корекції тіотриазоліном. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 100.

ся). Базальна мембрана канальців контурувалася чітко, на всьому протязі мала звивистий вигляд, проте спостерігались поодинокі ділянки її деструкції (рис. 8, 9).

При застосуванні тіотриазоліну для корекції токсичного впливу протитуберкульозних препаратів у тканині нирки виявлені наступні зміни. У кірковій та мозковій речовині нирки кровонаповнення залишалось нерівномірним, проте візуально менш виразним, ніж у нелікованій групі тварин. Проте, як і в попередній групі досліджень, в судинах артеріального та венозного русла мало місце плазматичне просякання (рис.10), яке посилювало набряк інтерстицію, периваскулярних просторів, місцями із виразним геморагічним компонентом та лімо- і гістіоцитарною інфільтрацією. Такі зміни посилювали гіпоксію та призводили до формування сполучної тканини (рис. 11).

Значні зміни спостерігались і у канальцевому компоненті. Просвіти канальців були вільними, проте в окремих полях зору в них виявлявся ексудат та клітинні елементи. У переважній більшості епітеліоцитів спостерігалось зменшення проявів білкової зернистої дистрофії. Окремі епітеліоцити дистальних звивистих канальців все ще перебували у різній ступені виразності білкової дистрофії, частина із них крупновакуольна дистрофія по всьому об'єму цитоплазми (рис. 12).

Проксимальні та дистальні канальці на гістологічних зрізах мали різну форму, тісно прилягали один до одного (місцями просвіт між ними не візуалізувався). Базальна мембрана канальців контурувалася чітко, на всьому протязі мала звивистий вигляд, проте ще виявлялися поодинокі ділянки її деструкції (рис.13).

### Висновки та перспективи подальших розробок

1. Отже, виявлені зміни ниркових тілець та ниркових канальців можна вважати цінними морфологічними критеріями, що характеризують ураження ниркової

паренхіми в умовах токсичного ураження протитуберкульозними засобами та корекцію кверцетином а тіатриазололіном. При цьому має місце зменшення їх зовнішніх периметрів та звуження просвіту, що є наслідком дистрофічних і некротичних змін нефроте-

лію, а також його десквамації.

Таким чином, тіатриазолін зменшує порушення кровопостачання структур нирки та сприяє швидшому відновленню епітеліоцитів проксимальних та дистальних канальців.

### Список літератури

- Білогорцева О. І. Епідеміологічна ситуація з дитячого туберкульозу в Україні та завдання педіатричної та фтизіатричної служб щодо удосконалення протитуберкульозної роботи серед дітей / О. І. Білогорцева // Современная педиатрия. - 2010. - № 2. - С. 22 - 26.
- Гоженко А. І. Патогенез токсических нефропатий / А. І. Гоженко // Актуальні проблеми транспортної медицини. - 2006. - № 2. - С. 9 - 15.
- Оцінка значущості побічних реакцій протитуберкульозних препаратів при лікуванні туберкульозу / Ю. І. Феценко, С. О. Черенко, В. І. Мальцев [та ін.] // Український медичний часопис. - 2008. - № 3. - С. 117 - 125.
- Панова Л. Д. Патоморфологические изменения и состояние перекисного окисления липидов в тканях почек при экспериментальной лекарственной нефропатии / Л. Д. Панова, Р. Р. Фархутдинов // Эфферентная терапия. - 2006. - Т. 12, № 2. - С. 47 - 50.
- Побочное действие антимикобактериальных препаратов у больных туберкулезом легких с сопутствующими заболеваниями / С. И. Кельманская, С. М. Лепшина, Е. Г. Гуренко [и др.] // Питання експериментальної та клінічної медицини: зб. статей. - 2009. - Т. 1, № 13. - С. 52 - 55.
- Рикало Н. А. Экспериментальная модель хронического медикаментозного гепатита у статевозрелых шурив / Н. А. Рикало, О. Ю. Гумінська, О. В. Андрощук // Таврический медико-биологический вестник. - 2012. - Т. 15, № 3, ч. 1 (59). - С. 283 - 286.
- Рыболовлев Ю. Р. Дозирование веществ для млекопитающих по константам биологической активности / Ю. Р. Рыболовлев, Р. С. Рыболовлев // Доклады Академии Наук СССР. - Т. 247. - С. 1513 - 1516.
- Сорочинников А. П. Гистологическая и микроскопическая техника: руководство / А. П. Сорочинников, А. Е. Доросевич. - Смоленск: "САУ". - 2000. - 476 с.

**Андрощук О. В.**

### МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПОЧЕК КРЫС ПРИ МЕДИКАМЕНТОЗНОМ ПОРАЖЕНИИ РИФАМПИЦИНОМ И ИЗОНИАЗИДОМ

**Резюме.** В статье представлены данные гистологического исследования структурных компонентов почек неполовозрелых крыс на фоне введения противотуберкулезных препаратов (изониазида и рифампицина) и коррекции кверцетином и тиотриазололином. Установлено, что тиотриазолин, в сравнении с кверцетином, оказывает более выраженную нефропротекторное действие, уменьшая нарушения кровоснабжения структур почек и способствует быстрому восстановлению эпителиоцитов проксимальных и дистальных канальцев.

**Ключевые слова:** медикаментозное поражение почек, неполовозрелые крысы, противотуберкулезные препараты.

**Androshchuk O. V.**

### MORPHOLOGICAL CHANGES OF KIDNEYS OF RATS AT MEDICAMENTOUS DAMAGE BY RIFAMPICIN AND THE ISONIAZID

**Summary.** The data of histologic research of structural components of kidneys of immature of rats on the background of the introduction of the antituberculous preparations (isoniazid and rifampicin) and the correction by quercetin and tioriazolin are presented in the article. It is established that tioriazolin, in comparison with quercetin, has more expressed nephrotyre-tread effect, reducing disorder of blood supply of structures of kidneys and promotes fast restoration of epithelial cell proximal and the distal of tubules.

**Key words:** medicamentous damage of kidneys, immature of rats, antitubercular preparations.

Стаття надійшла до редакції 11.06.2014 р.

Андрощук Ольга Василівна - ст. викладач кафедри патофізіології Вінницького національного медичного університету імені М. І. Пирогова; androshuk75@mail.ru

© Власенко О.В., Гунас І.В., Шеремета Р.О., Рокунець І.Л.

УДК: 611.9:575.191:612.017.1:612:656

**Власенко О.В., \*Гунас І.В., \*\*Шеремета Р.О., Рокунець І.Л.**

Вінницький національний медичний університет імені М.І. Пирогова (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018); \*Міжнародна академія інтегративної антропології (вул. Пирогова, 56, м. Вінниця, Україна, 21018); Вінницький державний педагогічний університет імені М. Коцюбинського (вул. Острозького, 32, м. Вінниця, Україна, 21100)

### ПОКАЗНИКИ КІНЦЕВОГО ДІАСТОЛІЧНОГО І СИСТОЛІЧНОГО ОБ'ЄМІВ ЛІВОГО ШЛУНОЧКА, УДАРНОГО Й ХВИЛИННОГО ОБ'ЄМУ СЕРЦЯ, ФРАКЦІЇ ВИКИДУ ТА УДАРНОГО Й СЕРЦЕВОГО ІНДЕКСІВ У ЗДОРОВИХ ЧОЛОВІКІВ І ЖІНОК ПОДІЛЛЯ ЗА ДАНИМИ ЕХОКАРДІОГРАФІЇ

**Резюме.** У 109 практично здорових чоловіків віком від 22 до 35 років і 158 жінок віком від 21 до 35 років, мешканців Поділля, при ультразвуковому дослідженні серця встановлені межі довірчих інтервалів і процентильного розмаху кінцевого діастолі-