

МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ
ТЕРНОПІЛЬСЬКА ДЕРЖАВНА МЕДИЧНА АКАДЕМІЯ
ІМЕНІ І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО

ІВАНОЧКО ВАСИЛЬ МИХАЙЛОВИЧ

616.89-008.441.13 + 611.611. + 612.46

**МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН
СТРУКТУРНИХ КОМПОНЕНТІВ
ФІЛЬТРАЦІЙНО-РЕАБСОРБЦІЙНОГО БАР'ЄРУ
НИРОК У НОРМІ І ПРИ ХРОНІЧНІЙ АЛКОГОЛІЗАЦІЇ
НАПОЯМИ РІЗНОЇ ЯКОСТІ ТА МІЦНОСТІ**

14.03.01 – нормальна анатомія

Автореферат
дисертації на здобуття наукового ступеня
кандидата медичних наук

Тернопіль – 2003

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана у Івано-Франківській державній медичній академії МОЗ України.

Науковий керівник: доктор медичних наук, заслужений діяч науки і техніки України, професор
Шутка Богдан Васильович,
Івано-Франківська державна медична академія, завідувач кафедри анатомії людини

Офіційні опоненти:

Доктор медичних наук, професор **Федонюк Ярослав Іванович,**
Тернопільська державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського, завідувач кафедри анатомії людини

Доктор медичних наук, професор **Ахтемійчук Юрій Танасович,**
Буковинська державна медична академія, завідувач кафедри оперативної хірургії та топографічної анатомії (м. Чернівці).

Провідна установа:

Національний медичний університет ім. О.О.Богомольця МОЗ України, кафедра нормальної анатомії, м. Київ

Захист відбудеться 26 травня 2003 р. о 14.00 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради К 58.601.01 у Тернопільській державній медичній академії ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, вул. Руська, 12).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Тернопільської державної медичної академії ім. І.Я.Горбачевського МОЗ України (46001, м. Тернопіль, Майдан Волі, 1).

Автореферат розісланий 23 квітня 2003 р.

Вчений секретар
спеціалізованої вченої ради,
доктор медичних наук, професор

Я.Я. Боднар

ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

Актуальність теми. На сьогодні алкоголізм є одним із поширених медико-соціальних захворювань. Зловживання алкоголем часто обумовлює розвиток соматичних пошкоджень і нерідко призводить до інвалідності і смерті хворих (Пауков В.С., Угрюмов А.И., Беляєва Н.Ю., 1991; Нужный В.П. и соавт., 1998; Schenker S., 1997).

Вивченню морфологічних змін внутрішніх органів при алкоголізмі присвячено багато робіт. Зокрема, проведено фундаментальні дослідження печінки (Серов В.В., 1999; Гельмут Зейтц, 2001), підшлункової залози (Лебедев Б.А. и соавт., 1991; Мухин Н.А., Моисеев С.Ю., Балкаров И.О., 1998), нервової системи (Манвелов Л.Л., Смирнов В.Б., 1998; Nagata N., 1998), серця (Головата Т.К., 1996; Автандилов Г.Г., 1998; Gaziano J.M. et al., 1991) як на основі клінічного перебігу у людини, так і у експериментальних тварин (Біловицький О.В., 1999; Ishigami M. et al., 1997). Здебільшого, ці дослідження проводились без урахування виду алкогольних напоїв. Великий вибір алкогольних напоїв, що різняться вихідною речовиною, відсотковим вмістом спирту, технологією виробництва обумовлює у людини різні прояви алкогольної хвороби. В залежності від виду алкогольного напою, зловживання яким приводить до алкогольної хвороби, розглядають горілчаний, обумовлений зловживанням горілкою, сурогатний (при зловживанні алкогольними сурогатами), винний, пивний алкоголізм (Филатов А.Т., 1986; Иванец Н.Н., Валентик Ю.В., 1988; Лисицын Ю.П., Сидоров П.И., 1990). Найпоширенішим на сьогоднішній день на території України є так званий сурогатний алкоголізм, викликаний зловживанням самогонним сурогатом і міцними винами.

Вивченню морфофункціонального стану фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирок при алкоголізмі на світлооптичному і ультраструктурному рівнях присвячено ряд робіт (Луговец Л.Е., 1993; Crowe A.V., 2000). Нирки за частотою пошкодження при даній хворобі займають провідне місце після ураження печінки, підшлункової залози, серця, але, знову ж таки, дослідниками вивчались зміни в них, обумовлені дією етилового спирту і його метаболітів. Вивченню впливу складових різних алкогольних сурогатів, зокрема, самогону і міцних вин, належна увага не надавалась. Враховуючи такий стан даних літератури, ми вирішили, в межах доступних нам можливостей, доповнити наукові пізнання щодо встановлення морфологічного стану структурних компонентів фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирки при алкоголізмі, обумовленому зловживанням алкоголем різної міцності та якості.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Тема дисертації затверджена проблемною комісією МОЗ і АМН України "Морфологія людини" 22.10.02 р., протокол № 52. Дисертація виконана відповідно до плану Івано-Франківської державної медичної академії і є частиною науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини ВНОЗ.01/087.02 "Морфофункціональний стан мікроциркуляторного русла (МЦР) і клітинних елементів органів і

тканин після дії загальної глибокої гіпотермії та алкогольної інтоксикації". У її виконанні автор особисто провів дослідження морфології структурних компонентів фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирки за умов впливу алкоголю різної якості та міцності.

Мета дослідження: встановити закономірності стану фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирок у тварин на етапах експериментального алкоголізму, відповідно до стадійності клінічного перебігу алкогольної хвороби у людини.

Задачі дослідження:

1. Розробити модель експериментального алкоголізму (ЕА) відповідно до стадійності клінічного перебігу алкогольної хвороби у людини.

2. Встановити закономірності фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирок у нормі, використовуючи світлооптичні, електронномікроскопічні та морфометричні методи дослідження.

3. Дослідити на гістологічному та ультраструктурному рівнях морфологічні закономірності стану фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирок при алкоголізації 40% об. горілкою, 40% об. самогоном, 50% об. самогоном, 17% об. міцним вином відповідно до стадій клінічного перебігу алкоголізму: формування і розвитку алкогольної мотивації, розвитку толерантності, фізичної залежності.

4. Провести порівняльний морфологічний аналіз морфологічних змін, які виникають у структурних компонентах фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирки при дії алкогольних напоїв, які різняться якістю і міцністю.

Об'єкт дослідження: нирки безпородних білих статевозрілих щурів.

Предмет дослідження: морфологія фільтраційно-реабсорбційного бар'єру в нормі та при хронічній алкоголізації.

Методи дослідження: для визначення закономірностей морфологічного стану фільтраційно-реабсорбційного бар'єру в нормі та на етапах експериментального алкоголізму у щурів використовували гістологічні (забарвлення гематоксиліном і еозином), електронномікроскопічні та морфометричні методи дослідження.

Наукова новизна одержаних результатів. Вперше отримано нові дані про характер морфологічних змін у структурних компонентах фільтраційно-реабсорбційного бар'єру, які виникають на різних етапах ЕА при алкоголізації напоями різної якості і міцності (40% об. горілка, 40% об. і 50% об. самогонний сурогат, 17% об. міцне вино).

Вперше експериментально доведено, що вираженість морфологічних проявів у структурних компонентах фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирки на етапах хронічної алкогольної інтоксикації залежить від якості та міцності алкогольного напою. При цьому якісні зміни зі сторони вище згаданих компонентів підтверджуються кількісними гістометричними методами дослідження.

Встановлено, що при хронічній алкоголізації 40% об. горілкою, 40% об. самогоном, 17% об. міцним вином, на період формування потягу до алкоголю, морфологічний стан структурних компонентів фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирки відповідає такому в контролі. Алкогольна інтоксикація 50% об. самогоном на цей період обумовлює первинні явища морфологічних змін, що характеризуються ознаками гіпертрофії та гіперплазії внутрішньоклітинних структур клубочкового фільтру та реабсорбційного бар'єру.

Вперше встановлено, що на період розвитку толерантності до алкоголю введення 17% об. міцного вина обумовлює появу у структурних компонентах фільтраційно-реабсорбційного бар'єру первинних морфологічних змін, які на ультраструктурному рівні характеризуються ознаками гіпертрофії компонентів клубочкового фільтру та реабсорбційного бар'єру. Алкоголізація 40% об. горілкою на цей час обумовлює виражені ознаки гіпертрофії і гіперплазії внутрішньоклітинних структур фільтраційно-реабсорбційного бар'єру. Введення 40% об. самогону на період розвитку толерантності викликає морфологічні ознаки функціонального напруження компонентів фільтраційно-реабсорбційного бар'єру. На цей час введення 50% об. самогонного сурогату призводить до перенапруження адаптаційно-захисних механізмів, морфологічним еквівалентом якого буде часткова фрагментація внутрішньоклітинних структур фільтраційно-реабсорбційного бар'єру.

На основі світлооптичного та ультраструктурного аналізу встановлено, що хронічна алкоголізація 40% об. і 50% об. самогонним сурогатом на період розвитку фізичної залежності призводить до виснаження адаптаційно-захисних механізмів компонентів клубочкового фільтру і реабсорбційного бар'єру, з декомпенсацією і розвитком у них деструктивних змін. Введення 40% об. горілки і 17% об. міцного вина на цей період обумовлює появу ознак функціонального перенапруження, що супроводжується явищами гіпертрофії внутрішньоклітинних компонентів клубочкового фільтру та реабсорбційного бар'єру.

Вперше проведений морфологічний та гістометричний аналіз стану компонентів фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирок після хронічної алкоголізації різними алкогольними напоями вказує на залежність між рівнем вираженості морфологічних змін і етапами експериментального алкоголізму як проградієнтного процесу.

Практичне значення одержаних результатів. Результати дослідження розширюють і поглиблюють знання про патогенетичні основи розвитку ниркової форми алкогольної хвороби.

У процесі виконання роботи оформлено раціоналізаторську пропозицію "Спосіб моделювання хронічної алкогольної інтоксикації в експерименті" (свідоцтво № 22/2480, видане Івано-Франківською державною медичною академією 16.05.2002 р.).

Практичні рекомендації, які впливають з отриманих результатів, використовуються в курсах лекцій та при проведенні практичних занять на кафедрах патологічної фізіології та

патологічної анатомії Івано-Франківської державної медичної академії. Розроблена модель експериментального алкоголізму, яка відтворює періодичність його клінічного перебігу у людини при зловживанні різноякісними алкогольними напоями, використовується в науково-дослідницькій роботі при вивченні морфологічних змін і в інших органах при хронічній алкогольній інтоксикації, на кафедрі топографічної анатомії та оперативної хірургії Буковинської державної медичної академії.

Особистий внесок здобувача. Автором особисто проведено аналіз наукової літератури по даній проблемі, здійснено патентно-інформаційний пошук за допомогою системи Медлайн та Інтернету, визначено мету і завдання, розроблено метод експерименту, вибір методів дослідження. Самостійно проведено експериментальне дослідження, здійснено обробку отриманих цифрових даних, сформульовано висновки, написані розділи дисертації. Аналіз та узагальнення результатів дослідження, обґрунтування та співставлення отриманих результатів проведено разом з науковим керівником. У п'яти роботах, опублікованих у співавторстві, використано фактичний матеріал автора, а узагальнення та висновки проведені сумісно. У тій частині актів впровадження, що стосуються наукової та практичної новизни, використано основні положення досліджень дисертанта.

Апробація результатів дисертації. Матеріали дисертації оприлюднено на засіданнях Івано-Франківського обласного товариства анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів (Івано-Франківськ, 2000-2002); Всеукраїнській науковій конференції "Актуальні питання морфогенезу", присвяченій пам'яті та 60-річчю від дня народження професора В.І.Проняєва (Чернівці, 2001); II-й Міжнародній науковій конференції "Мікроциркуляція та її вікові зміни" (Київ, 2002); III-му конгресі анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів (Київ, 2002). Апробація дисертаційної роботи відбулася у грудні 2002 року на розширеному засіданні наукової комісії Івано-Франківської державної медичної академії та Івано-Франківського обласного товариства анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів (протокол № 9 від 30 грудня 2002 р.).

Публікації. Основний зміст дисертаційної роботи висвітлено у 9 наукових працях, з них 3 – у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 1 – у науковому журналі, 5 – у матеріалах конференцій, чотири роботи опубліковано самостійно.

Структура та обсяг дисертації. Матеріали дисертації викладено на 178-ми сторінках машинописного тексту. Робота включає вступ, 5 розділів, висновки, рекомендації щодо наукового та практичного використання здобутих результатів, список використаних джерел, додатки. Дисертаційна робота ілюстрована 83 рисунками, 4 графіками та 4 таблицями. Перелік використаних літературних джерел містить 298 найменувань вітчизняних і зарубіжних авторів. Бібліографічний опис літературних джерел, ілюстрації та додатки викладені на 44-х сторінках.

ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

Матеріали та методи дослідження. Морфологічне вивчення закономірностей стану фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирки в нормі і на етапах експериментального алкоголізму (ЕА), відповідно до клінічних стадій алкоголізму в людини, викликаного зловживанням алкоголем різної якості та міцності, проводилось на 147-ми безпородних статевозрілих білих щурах-самцях, масою 180-260г, 15 із яких були контролем.

Експериментальне дослідження здійснювалось у відповідності з Правилами проведення робіт з експериментальними тваринами (1977р.).

Вивчення фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирок здійснювали комплексними методами. Для вирішення поставлених завдань були використані наступні методи дослідження:

1. Моделювання експериментального алкоголізму відповідно до стадійності клінічного перебігу його в людини.

2. Гістологічні та електронномікроскопічні методи дослідження морфологічного стану компонентів фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирки в нормі і на етапах експериментального алкоголізму, відповідно до клінічного перебігу алкоголізму в людини, при алкоголізації алкогольними напоями різної якості та міцності.

3. Кількісний аналіз результатів морфометричного дослідження зі статистичною обробкою даних.

Піддослідні тварини були поділені на 4 групи, по 33 тварини в кожній, які були розділені на три підгрупи по 11 тварин, відповідно до першого, другого і третього етапів експериментального алкоголізму (табл. 1).

I етап експерименту - період формування алкогольної мотивації, що відповідає першій-п'ятій добі алкоголізації;

II етап – період вираженого потягу до алкоголю, формування толерантності, відповідає шостій-дев'ятій добі алкоголізації;

III етап – період розвитку фізичної залежності – десята-дванадцята доба алкоголізації.

Таблиця 1

Розподіл тварин за характером експерименту

Група	Вид алкогольного напою	Термін алкоголізації	Кратність введення алкоголю	Разова доза алкоголю (мл) у перерахунку на чистий алкоголь

				з 1-ї по 5- ту добу	з 6-ї по 9- ту добу	з 10-ї по 12- ту добу
I-а	40% об. горілка	5 діб	8-14 год 18-22 год	2,4	-	-
I-б	-//-	9 діб	-//-	2,4	2,6	-
I-в	-//-	12 діб	-//-	2,4	2,6	3,0
II-а	40% об. самогон	5 діб	8-14 год 18-22 год	1,9	-	-
II-б	-//-	9 діб	-//-	1,9	2,1	-
II-в	-//-	12 діб	-//-	1,9	2,1	2,4
III-а	50% об. самогон	5 діб	8-14 год 18-22 год	1,8	-	-
III-б	-//-	9 діб	-//-	1,8	1,9	-
III-в	-//-	12-діб		1,8	1,9	2,2
IV-а	17% об. міцне вино	5 діб	8-14 год 18-22 год	3,9	-	-
IV-б	-//-	9 діб	-//-	3,9	4,2	-
IV-в	-//-	12 діб	-//-	3,9	4,2	4,9

Алкоголізацію здійснювали з урахуванням функціонування етанол-окислюючих систем тварин, шляхом дошлункового введення алкоголю че-рез металевий зонд.

Після закінчення експерименту здійснювали евтаназію шляхом пере-дозування ефірного наркозу.

Забір матеріалу для світлооптичного та електронноскопічного до-слідження проводили за загальноприйнятими методиками.

Для об'єктивної характеристики пошкоджуючої дії алкоголю на компоненти клубочкового фільтру та каналцевої реабсорбції проводили їх гістометрію.

Матеріали було оброблено за допомогою ПЕОМ варіаційно-статистичними методами, з використанням статистичного пакету Microsoft Excel – 2000.

Результати дослідження та їх аналіз. У період формування алкогольної мотивації, при алкоголізації 40% об. горілкою, структура компонентів фільтраційно-реабсорбційного бар'єру відповідає такій як у контролі. Цитоплазма ендотеліоцитів клубочкових капілярів в навколядерній

зоні розширена, у периферійній вона стоншена, містить велику кількість фенестр і пор. Ядро ендотеліоцитів овальної форми, контури його рівні, місцями наявні невеликі інвагінації. На поперечному зрізі капіляра ядромістка зона ендотеліоцита виступає в просвіт судини, обумовлюючи, таким чином, його звуження. Основна маса органел міститься в навколоядерній зоні. Гранулярна ендоплазматична сітка складається з системи тонких, вузьких каналців і цистерн, що обмежені мембранами, на яких розміщені рибосоми. Апарат Гольджі складається з дещо видовжених і зігнутих трубочок, навколо яких групуються дрібні пухирці і вакуолі. Мітохондрії овальної форми, з поперечно розміщеними кристами. Капіляри ниркового тільця оточені епітеліальними клітинами вісцерального листка капсули - подоцитами. Від тіла подоцита у різні боки відходять 2-3 первинних відростки - цитотрабекули. Вони дають початок вторинним дрібним і тонким ніжкоподібним виростам – цитоподіям, що прилягають своєю розширеною основою до капілярів. Ядро подоцитів круглої або овальної форми, з дрібногранулярним, рівномірно розміщеним хроматином. Каріолема містить невеликі вип'ячування та інвагінації, добре контурується. Мітохондрії дрібні, круглої або овальної форми, рівномірно розміщені по всій цитоплазмі, мають невелику кількість крист. Апарат Гольджі утворений великою кількістю дрібних круглих пухирців, не має постійної локалізації. У цитотрабекулах є велика кількість цистерн і вакуолей.

Клубочкова базальна мембрана має трьохшарову будову. Для неї характерними є неперервність і фібрилярність. Середній шар найширший, електроннощільний, прилеглі до нього з обох боків шари вузькі, слабкої електронної щільності.

Проксимальний відділ звивистого каналця вкритий зсередини простим кубічним епітелієм з щітковою облямівкою. Щіткова облямівка представлена мікроворсинками, які щільно прилягають одна до одної, розміщені паралельно між собою і йдуть прямолінійно, ближче до основи розширюючись у діаметрі.

Під щітковою облямівкою в апікальній цитоплазмі, серед вакуолей, розміщуються гетерогенні, електроннощільні, овальної форми, цитосоми. Ядро овальної форми, розміщене у проміжній зоні клітини. У навколоядерній зоні визначається добре розвинута гранулярна ендоплазматична сітка та пластинчастий апарат Гольджі.

У базальній зоні клітини міститься велика кількість мітохондрій. Вони мають вигляд довгих паличок, обмежених щільними зовнішніми і внутрішніми мембранами. Кристи розміщені перпендикулярно до осі мітохондрій, обмежені щільним гранулярним мітохондріальним матриксом з дрібними гранулами.

Базальна мембрана проксимального каналця представлена середнім електроннощільним шаром, оточеного з обох боків світлими шарами. Вона має однакову товщину на всьому протязі і дещо хвилясті контури.

Дистальні каналці нефронів вкриті зсередини епітеліоцитами кубічної форми. На поверхні клітин, поверненій до просвіту, міститься невелика кількість мікроворсинок, розміщених неупорядковано. Ядро клітини круглої або овальної форми. Нуклеоплазма заповнена еухроматином. Апарат Гольджі представлений дрібними вакуолями і пухирцями. У базальній частині клітин під ядром розміщується велика кількість видовженої форми мітохондрій.

Стінку перитубулярних капілярів утворюють ендотеліальні клітини і базальна мембрана. Ядро ендотеліоцитів еліпсоїдної форми, з чіткими контурами, нерівним рельєфом і інвагінаціями. У цитоплазмі ділянки перикаріона знаходиться невелика кількість органел.

Периферійна частина ендотеліоцита представлена сплосченими короткими ділянками цитоплазми, яка дає тонкі вирости, що розмежовують їх між собою, обумовлюючи наявність фенестр. Базальна мембрана відділена від каналців вузькою щілиною, заповненою основною речовиною сполучної тканини.

При збільшенні терміну алкоголізації до 9-ти діб, що відповідає періоду розвитку толерантності до алкоголю, наявні початкові явища морфологічних змін структур фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирки. Спостерігається набрякання сплосненої периферійної частини ендотеліоцитів клубочкових капілярів, з появою на окремих ділянках внутрішньої плазмолемі випинань у вигляді невеликих острівців, повернутих у просвіт капіляра. Ядра ендотеліоцитів збільшуються за розмірами, у каріолемі невеликі інвагінації. Мітохондрії набрякли, з просвітленим матриксом. Базальна мембрана клубочкових капілярів нерівномірно потовщується. На цьому етапі алкоголізації спостерігається вакуолізація цитоплазми подоцитів. Ядра подоцитів неправильної форми, з вираженими інвагінаціями, що обумовлює нерівності каріолеми. У цитоплазмі подоцитів і цитотрабекул гранулярна ендоплазматична сітка представлена розширеними цистернами і каналцями.

У структурі реабсорбційного бар'єру, наявні явища морфологічних змін, які характеризуються появою зернистої дистрофії епітеліоцитів проксимальних і дистальних частин каналців нефрона, початковими явищами ультраструктурної дезорганізації, що проявляються деформацією мікроворсинок щіткової облямівки епітеліоцитів проксимального каналця нефрона, набряком мітохондрій гомогенізацією їх матриксу. Для епітеліоцитів дистальної частини каналців характерна наявність в їх апікальній частині невеликої кількості неупорядковано розміщених мікроворсинок. Їх мітохондрії збільшені за розмірами, з просвітленим матриксом. Гістометрично встановлено достовірне зменшення діаметру просвіту дистальних каналців до $8,75 \pm 0,35 \text{ мкм}^2$ (у контролі $10,67 \pm 0,44 \text{ мкм}^2$), товщина стінки достовірно збільшується до $32,81 \pm 1,31 \text{ мкм}^2$ (у контролі $28,48 \pm 0,99 \text{ мкм}^2$). Для ендотеліоцитів перитубулярних капілярів характерна поява виростів внутрішньої плазмолемі ендотеліоцитів у просвіт капіляра.

На період розвитку фізичної залежності (алкоголізація 40% об. горілкою протягом 12 діб) спостерігається прогресування морфологічних змін у компонентах клубочкового фільтру. Збільшується товщина базальної мембрани клубочкових капілярів, вона стає гомогенною, розмитою, наявне злиття окремих цитоподій подоцитів, що приводить до порушення фільтраційних щілин у периферійній частині ендотеліоцитів. Внутрішньоклітинні структури подоцитів та ендотеліоцитів клубочкових капілярів знаходяться у стані функціонального напруження, що проявляється вираженими інвагінаціями ядерної оболонки, збільшенням профілів гранулярної ендоплазматичної сітки і апарату Гольджі, набряком мітохондрій і зменшенням кількості крист.

Алкоголізація 40% об. горілкою протягом 12-ти діб має більш токсичну пошкоджуючу дію на компоненти реабсорбції, морфологічним проявом якої є ознаки деструкції внутрішньоклітинних компонентів епітеліоцитів проксимальної, дистальної частини каналця нефрона. Гістологічно в епітеліоцитах проксимальної частини каналця переважають явища зернистої дистрофії; для дистальної частини каналця характерний розвиток гідропічної дистрофії. Ендотеліальні клітини перитубулярних капілярів набрякли, їх ядра збільшені, з глибокими інвагінаціями каріолеми. Мітохондрії набрякли, з редукованими кристами. Кількість фенестр у периферійній частині збільшується, місцями з'являються пори. Таким чином, прослідковується проградієнтне прогресування морфологічних змін у компонентах фільтраційно-реабсорбційного бар'єру, зумовлених впливом етилового спирту і його метаболітів.

Алкоголізація 40% об. самогонним сурогатом на першому етапі експерименту, після п'яти діб алкоголізації, (період формування алкогольної інтоксикації) виражених морфологічних змін у структурних компонентах клубочкового фільтру та реабсорбційного бар'єру не викликає. Морфологічний стан складових фільтраційного бар'єру, подібний з таким, спостерігаємо на даному етапі експерименту і при введенні 40% об. горілки. Це дозволяє припустити, що на початковому етапі розвитку алкогольної хвороби добре виражені адаптаційно-захисні механізми нирки на введений алкоголь. Таким чином, на цьому етапі експерименту, незалежно від якості напою, яким здійснюється алкоголізація, змін з боку компонентів фільтраційно-реабсорбційного бар'єру не виявлено.

З продовженням терміну алкоголізації 40% об. самогоном до 9-ти діб, (період формування толератності до алкоголю) прослідковуються морфологічні зміни у структурі фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирки. Внутрішньоклітинні структури подоцитів та ендотеліоцитів клубочкових капілярів перебувають у стані функціонального напруження, морфологічним еквівалентом якого є гіпертрофічні та гіперпластичні процеси компонентів клубочкової фільтрації. Ядра збільшені, з вираженими інвагінаціями каріолеми. Мітохондрії набрякли, з гомогенним матриксом і поодинокими кристами. Діаметр пор і фенестр у периферійній частині ендотеліоцитів

розширений. У клітинах проксимальної та дистальної частин каналців нефрона виникають явища зернистої дистрофії, у дистальній частині каналця - явища гідропічної дистрофії. Внутрішньоклітинні ультраструктурні зміни проявляються напруженням синтетичного апарату. У цитоплазмі епітеліоцитів проксимальних і дистальних каналців збільшується кількість вауолей. Гранулярна ендоплазматична сітка містить розширені цистерни. Мітохондрії набрякли, з гомогенізованим матриксом, причому зміни з боку дистального каналця більш виражені. Алкоголізація у цей термін призводить до ультраструктурної перебудови перитубулярних капілярів. Ядра ендотелоцитів набрякли, з вираженими інвагінаціями каріолеми. Збільшується кількість цитоплазматичних острівців.

У подальшому, з продовженням терміну алкоголізації 40% об. самогоном до 12-ти діб (період розвитку фізичної залежності), у структурних компонентах фільтраційно-реабсорбційного бар'єру відмічаються явища функціонального перенапруження, які морфологічно проявляються ознаками дезінтеграції органел і розвитком деструктивних змін. Морфометрично встановлено достовірне збільшення площі ниркових тілець до $7035,25 \pm 211,06$ мкм² (у контролі $6315,80 \pm 202,10$ мкм²) та недостовірне збільшення площі ниркових клубочків до $4455,67 \pm 142,58$ мкм² (у контролі $4008,50 \pm 140,30$ мкм²). Порівняльний аналіз одержаних результатів після алкоголізації 40% об. горілкою і 40% об. самогонним сурогатом вказує на те, що морфологічні зміни структурних компонентів реабсорбційного бар'єру каналців нефрона і перитубулярних капілярів більш виражені при хронічній інтоксикації 40% об. самогоном. Визначаючим фактором нефротоксичності алкогольного напою у цьому випадку є його якісний склад.

Хронічна алкогольна інтоксикація 50% об. самогонним сурогатом супроводжується розвитком морфологічних змін у структурі фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирки. Динаміка їх розвитку характеризується стадійністю.

На першому етапі експерименту (5 діб алкоголізації) для ендотеліоцитів клубочкових капілярів характерний набряк цитоплазми з наявністю в ній мікропіноцитозних пухирців, розширення пор і фенестр у периферійній частині. У подоцитах і цитотрабекулах наявні ознаки гіперплазії і гіпертрофії органел. Введення алкоголю на цьому етапі призводить до внутрішньоклітинних змін у структурних компонентах реабсорбційного бар'єру нирки, які проявляються напруженням функціонального стану. Хронічна алкогольна інтоксикація 50% об. самогонним сурогатом уже на початкових термінах алкоголізації обумовлює явища зернистої дистрофії у проксимальній і дистальній частині каналців нефрона.

Подальша алкоголізація (другий етап експерименту, 9 діб введення 50% об. самогону) обумовлює прогресування морфологічних проявів. Відмічається розмитість базальної мембрани ендотеліоцитів клубочкових капілярів, деформація цитотрабекул і цитоподій вісцерального листка капсули клубочка. Морфометрично встановлено достовірне збільшення площі ниркових тілець –

7025,75 ± 210,77 мкм² та площі клубочкових капілярів (4635,57 ± 139,06 мкм²). Наявний розвиток дезінтеграції цитоплазматичних структур і ядерного апарату епітеліоцитів проксимального і дистального звивистих каналців. Для епітеліоцитів дистальної частини каналця нефронів є характерним розвиток коліквацийного некрозу. Морфометрично прослідковується зменшення внутрішнього просвіту та збільшення товщини стінки проксимальної та дистальної частин каналців. У перитубулярних капілярах відбуваються інтенсивні гіпертрофічні та гіперпластичні процеси, морфологічним проявом яких є збільшення ядер ендотеліоцитів, розширення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки. На окремих ділянках периферійної частини ендотеліоцити відшаровуються від базальної мембрани.

Після 12-ти діб (третій етап експерименту) алкоголізації у компонентах клубочкового фільтру і епітеліоцитах проксимальної та дистальної частин каналця нефрона, а також у ендотеліоцитах перитубулярних капілярів переважають деструктивні зміни внутрішньоклітинних структур.

Співставивши результати, отримані після алкоголізації 40% об. і 50% об. самогонами сурогатами, відмічаємо більш виражені морфологічні зміни у структурі компонентів фільтраційно-реабсорбційного бар'єру при введенні 50% об. самогону. Це вказує на те, що важкість алкогольної інтоксикації при введенні одноякісного напою залежить від концентрації в ньому етилового спирту.

Динаміка розвитку морфологічних змін у структурі фільтраційно-реабсорбційного бар'єру при хронічній алкогольній інтоксикації 17% об. вином характеризується певною стадійністю. Так, в період формування потягу до алкоголю (перший етап експерименту, алкоголізація 5 діб), реакція як на клітинному, так і субклітинному рівнях на введенний алкоголь відсутня, морфологічних змін у структурі фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирки не спостерігається.

Алкоголізації протягом 9-ти діб відповідає період первинної реакції на субклітинному рівні. При світловій мікроскопії морфологічних змін у структурі фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирок не виявляється. Електронномікроскопічно у внутрішньоклітинних структурах компонентів клубочкових капілярів прослідковуються незначні морфологічні ознаки гіпертрофії та гіперплазії органел компонентів фільтраційно-реабсорбційного бар'єру.

На третьому етапі експерименту (12 діб алкоголізації 17% об. міцним вином), внаслідок алкогольної інтоксикації, спостерігаються виражені гіпертрофічні зміни внутрішньоклітинних структур у подоцитах та ендотеліоцитах клубочкових капілярів. Відмічаються цитоплазматичні відростки у просвіт капіляра, базальна мембрана розширена, гомогенна. Гістометрично встановлено достовірне зростання площі клубочків ниркових тілець до 4475, 25 ± 134,36 мкм² (у контролі 4008,50 ± 140,30 мкм²) і недостовірне - площі самих ниркових тілець – 6955,35 ± 208,67 мкм² (у контролі 6315,80 ± 202,10 мкм²). Внаслідок алкогольної інтоксикації спостерігаються зміни

компонентів реабсорбційного бар'єру як на субклітинному, так і на світлооптичному рівнях. Виникають виражені гіпертрофічні процеси органел проксимальної та дистальної частин каналців нефрона.

Гістологічно переважають явища зернистої дистрофії. Гістометрично встановлено достовірне зменшення діаметру просвіту та збільшення товщини стінки дистальної частини каналця, у порівнянні з попереднім терміном алкоголізації. Для проксимальної частини каналця збільшення товщини стінки є недостовірним і становить $43,25 \pm 1,73 \text{ мкм}^2$ (у контролі $38,92 \pm 1,36 \text{ мкм}^2$). Спостерігаються морфологічні прояви вираженого функціонального перенапруження органел перитубулярних капілярів.

Таким чином, на пізньому етапі алкоголізації 17% об. міцним вином виникають морфологічні зміни компонентів фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирок, які здебільшого відповідають таким, що спостерігаються на відповідному етапі алкоголізації 40% об. горілкою і 40% об. самогонним сурогатом.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота присвячена теоретичному узагальненню структурних змін нирки при впливі екзогенної інтоксикації та вирішенню наукової задачі – встановити закономірності стану фільтраційно-реабсорбційного бар'єру в нормі і при хронічній алкоголізації напоями різної якості та міцності шляхом застосування світлооптичних, субмікроскопічних, морфометричних методів дослідження.

1. Хронічна алкогольна інтоксикація 40% об. горілкою, 40% об. самогонним сурогатом, 17% об. міцним вином протягом 5-ти діб, що у клінічному аспекті відповідає періоду формування потягу до алкоголю, виражених морфологічних змін з боку структурних компонентів фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирок не обумовлює. Введення 50% об. самогону протягом 5-ти діб викликає функціональне напруження компонентів фільтрації та реабсорбції, морфологічним проявом якого будуть ознаки гіпертрофії внутрішньоклітинних компонентів фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирки. На гістологічному рівні для звивистих каналців нефрона характерний розвиток явищ зернистої дистрофії.

2. Алкоголізація 40% об. горілкою протягом 9-ти діб викликає виражені ознаки гіпертрофії і гіперплазії внутрішньоклітинних структур фільтраційно-реабсорбційного бар'єру, перебудову у базальних мембранах клубочкових і перитубулярних капілярів, що вказує на напруження адаптаційно-захисних механізмів. Введення 40% об. самогону на цей період викликає початкові явища деструкції компонентів фільтраційно-реабсорбційного бар'єру. Гістологічно, в епітеліоцитах проксимальної частини каналців нефрона спостерігаються явища зернистої дистрофії, для епітеліоцитів дистальної частини каналців нефрона характерний розвиток

гідропічної дистрофії. Після 9-ти діб введення 17% об. міцного вина у структурних компонентах фільтраційно-реабсорбційного бар'єру виникають первинні морфологічні зміни, які на ультраструктурному рівні проявляються ознаками гіпертрофії компонентів клубочкового фільтру та реабсорбційного бар'єру.

3. На дев'яту добу хронічної алкоголізації розвивається метаболічна толерантність організму до алкоголю. На цей час введення 50% об. самогонного сурогату викликає перенапруження адаптаційно-захисних механізмів, морфологічним еквівалентом якого буде часткова фрагментація внутрішньоклітинних структур фільтраційно-реабсорбційного бар'єру. У базальних мембранах клубочкових, перитубулярних капілярів та каналців нефронів наявні подібні зміни, які проявляються потовщенням, гомогенізацією, набряком і дезорганізацією. На гістологічному рівні в епітеліоцитах проксимальної і дистальної частин каналців нефрона виражені явища гідропічної та гіаліново-крапельної дистрофії.

4. Хронічна алкоголізація 40% об. і 50% об. самогонним сурогатом протягом 12-ти діб (відповідає розвитку фізичної залежності) приводить до виснаження адаптаційно-захисних механізмів компонентів клубочкових капілярів і звивистих каналців нефрона з декомпенсацією і розвитком у них виражених деструктивних змін. Гістометрично встановлено, що площа клубочкових капілярів та ниркових тілець збільшується відповідно до попередніх етапів алкоголізації. Введення 40% об. горілки і 17% об. міцного вина на цей період обумовлює появу ознак деструкції внутрішньоклітинних структур фільтраційно-реабсорбційного бар'єру, з переважанням ознак функціонального перенапруження, що проявляється явищами гіпертрофії цитоплазматичних структур клубочкового фільтру та реабсорбційного бар'єру. При гістологічному дослідженні встановлено розвиток деструктивних змін в епітеліоцитах проксимальної та дистальної частин каналців нефрона.

5. Важкість пошкодження органел (ядра, мітохондрії, апарат Гольджі, гранулярна ендоплазматична сітка) клітинних компонентів фільтраційно-реабсорбційного бар'єру на етапах хронічної алкогольної інтоксикації різна. Найбільш чутливими до токсичної дії алкоголю внутрішньоклітинними структурами є гранулярна ендоплазматична сітка і мітохондрії.

6. За характером морфологічної реакції на введений алкоголь, нирки відносяться до органів, реакція яких полягає у послідовному прогресуванні первинно виявлених морфологічних змін. Вираженість морфологічних проявів у структурних компонентах фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирки на етапах хронічної алкогольної інтоксикації залежить від якості та міцності алкогольного напою.

РЕКОМЕНДАЦІЇ ЩОДО НАУКОВОГО І ПРАКТИЧНОГО ВИКОРИСТАННЯ ЗДОБУТИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

1. Рекомендуємо розглядати алкогольну нефропатію, домінуючим чинником якої було зловживання самогонним сурогатом як токсичну нефропатію, морфологічний еквівалент якої буде визначати характер лікування.

2. Рекомендуємо для морфологічного аналізу результатів дослідження нирок з метою встановлення ступеня алкогольного пошкодження брати до уваги вид алкогольного напою.

3. Рекомендуємо кафедрам патологічної анатомії і патологічної фізіології при вивченні реакцій клітинних органел на екзогенні пошкоджуючі чинники, зокрема, алкоголь, звернути увагу на мембранотропні ефекти алкоголю при хронічній інтоксикації. При цьому акцентувати, що найбільш чутливими цитоплазматичними структурами до дії алкоголю є гранулярна ендоплазматична сітка і мітохондрії, структурні перебудови в яких корелюють зі стадіями розвитку хронічного алкоголізму, насамперед, з толерантністю до алкоголю і фізичною залежністю від нього.

4. Рекомендуємо, досліджуючи стан внутрішніх органів при алкогольній інтоксикації в експерименті, враховувати нейробиологічні особливості розвитку та прояву алкогольної хвороби.

СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ

1. Іваночко В.М. Модель експериментального хронічного алкоголізму // Буковинський медичний вісник. - Чернівці, 2001. - № 1-2. - С. 73-75.

2. Іваночко В.М., Пастух М.Б.. Морфофункціональний стан прокси-мальних і дистальних звивистих каналців нефрона при хронічній алкоголізації // Буковинський медичний вісник. – Чернівці, 2001. - Т.5, № 3-4. - С. 135-136.

3. Іваночко В.М. Ультраструктурна організація реабсорбційного бар'єру нирки при хронічній алкоголізації // Таврический медико-биологический вестник. - 2002. – Т.5, № 3. – С. 86-87.

4. Шутка Б.В., Перцович В.М., Юрах О.М., Пастух М.Б., Клипич Я.І., Шутка Л.А., Іваночко В.М. Характеристика морфофункціональних змін структурних компонентів артеріальних судин нирки у середні терміни після дії холодового фактора // Буковинський медичний вісник. – Чернівці, 2001. - Т.5, № 3-4. - С. 187-189.

5. Шутка Б.В., Іваночко В.М. Морфофункціональное состояние структурных компонентов фильтрационного барьера почки при хронической алкоголизации // Материалы IV Международного Конгресса по интегративной антропологии. - Санкт-Петербург, 2002. - С. 425-426.

6. Іваночко В.М. Морфофункціональное состояние реабсорбционного барьера почки при хронической алкоголизации // Сборник статей молодых учёных и специалистов “Науки о человеке”. – Томск: СГМУ, 2002. - С.169-170.

7. Шутка Б.В., Іваночко В.М., Клипич Я.І. Морфофункціональний стан перитубулярних капілярів нирки при хронічній алкоголізації // Матеріали II Міжнародної наукової конференції “Мікроциркуляція та її вікові зміни”. – Київ, 2002. – С. 339-340.

8. Іваночко В.М. Ультраструктурна організація перитубулярних капілярів нирки при хронічній алкоголізації // Матеріали III Національного конгресу анатомів, гістологів, ембріологів і топографоанатомів України. – Київ, 2002. – С. 134.

9. Шутка А.Б. Іваночко В.М. Структурна організація кровоносної системи і мікроциркуляторного русла нирки // Український медичний альманах. - 2000. - Т. 3, № 1 (додаток). - С. 67.

Анотація

Іваночко В.М. Морфологічний стан структурних компонентів фільтраційно-реабсорбційного бар'єру нирок у нормі і при хронічній алкоголізації напоями різної якості та міцності. - Рукопис.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 - нормальна анатомія. - Тернопільська державна медична академія ім. І.Я.Горбачевського, Тернопіль, 2003.

Дисертація присвячена експериментальному вивченню загальних закономірностей морфологічного стану компонентів клубочкового фільтру та каналцевої реабсорбції у нормі та при хронічній алкоголізації напоями різної якості та міцності. Встановлено, що хронічна алкоголізація 40% об. горілкою, 40% об. самогоном та 17% міцним вином, протягом терміну, що в клінічному аспекті алкогольної хвороби відповідає періоду розвитку мотивації до алкоголю, виражених змін з боку компонентів клубочкового фільтру та каналцевої реабсорбції не викликає. На цей час алкоголізація 50% об. самогоном обумовлює розвиток ознак функціонального напруження. На момент розвитку толерантності алкоголізація 40% об. горілкою і 17% об. міцним вином обумовлює гіпертрофію та гіперплазію компонентів фільтрації та реабсорбції. Алкоголізація 40% об. самогоном на цей період викликає початкові явища деструкції. Введення 50% об. самогону протягом цього часу обумовлює перенапруження адаптаційно-захисних механізмів. На період розвитку фізичної залежності введення 40% об. і 50% об. самогону приводить до виражених деструктивних змін. Алкоголізація 40% об. горілкою і 17% об. міцним вином на цей період призводить до розвитку ознак функціонального перенапруження.

Ключові слова: нирки, фільтраційний бар'єр, реабсорбційний бар'єр, хронічний алкоголізм, самогонний сурогат.

Аннотация

Иваночко В.М. Морфологическое состояние структурных компонентов фильтрационно-реабсорбционного барьера почек в норме и при хронической алкоголизации напитками разного качества и крепости. – Рукопись.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 – нормальная анатомия. - Тернопольская государственная медицинская академия им. И.Я.Горбачевского, Тернополь, 2003.

Диссертация посвящена экспериментальному изучению общих закономерностей морфологического состояния компонентов клубочкового фильтра и канальцевой реабсорбции в норме и при хронической алкоголизации напитками разного качества и крепости.

Выявление закономерностей состояния фильтрационно-реабсорбционного барьера в норме и на этапах экспериментального алкоголизма 40% об. водкой, 40% и 50% об. самогоном, 17% об. крепким вином соответственно клиническим стадиям алкоголизма у человека, вызванного злоупотреблением алкоголем разного качества и крепости, проводилось на 147-ми беспородных половозрелых белых крысах-самцах, массой 180-260 г, 15 из которых служили контролем.

Для решения поставленных в работе задач мы использовали разные способы экспериментально-морфологического анализа с применением сочетанного гистологического, электронномикроскопического и морфометрического методов исследования.

Экспериментальное моделирование хронической алкогольной интоксикации осуществлялось на 132-х белых половозрелых беспородных крысах-самцах в четырех группах: в I-й группе проводилась алкоголизация 40% оборотной водкой; во II-й – 40% об. самогонным суррогатом; в III-й – 50% об. самогонным суррогатом; в IV – 17% об. крепким вином.

Установлено, что хроническая алкоголизация 40% об. водкой, 40% об. самогомом и 17% об. крепким вином на I-м этапе эксперимента в клиническом аспекте протекания алкогольной болезни соответствует периоду развития алкогольной мотивации, выраженных морфологических изменений со стороны компонентов клубочковой фильтрации и канальцевой реабсорбции не вызывает. Введение 50% об. самогона в это время сопровождается функциональным напряжением компонентов клубочковой фильтрации, морфологическим эквивалентом которой будут явления гипертрофии и гиперплазии внутриклеточных структур. Наблюдаются отек ядер эндотелиоцитов клубочковых капилляров, нарушение целостности люменальной плазмолеммы с появлением цитоплазматических отростков в просвет капилляров. В проксимальных и дистальных канальцах нефрона превалируют явления зернистой дистрофии.

На момент развития толерантности к алкоголю (II-й этап эксперимента) алкоголизация 40% об. водкой и 17% об. крепким вином обуславливает развитие явлений функционального напряжения. Алкоголизация 40% об. самогомом на этот момент сопровождается начальными

явлениями деструкции компонентов клубочкового фильтра и канальцевой реабсорбции. Введение 50% об. самогона на этом этапе вызывает перенапряжение адаптационно-защитных механизмов. Наблюдается фрагментация мембран органелл эндотелиоцитов клубочковых капилляров, утолщение и размытость их базальных мембран. Для эпителиоцитов проксимальной и дистальной части канальцев нефрона характерно развитие гиалиново-капельной дистрофии.

На период развития физической зависимости от алкоголя (III-й этап эксперимента) алкогольная интоксикация 40% и 50% об. самогонными суррогатами приводит к истощению защитно-адаптационных реакций структурных компонентов клубочкового фильтра и канальцевой реабсорбции с декомпенсацией и развитием в них деструктивных изменений. Алкоголизация 40% об. водкой и 17% об. крепким вином сопровождается явлениями функционального перенапряжения с гипертрофией цитоплазматических структур клубочкового фильтра и реабсорбционного барьера.

Ключевые слова: почки, фильтрационный барьер, реабсорбционный барьер, хронический алкоголизм, самогонный суррогат.

Annotation

Ivanochko V.M. Morphological condition of structural components of kidneys filtrate-reabsorption barrier at norm and at chronical alcoholization with drinks of different qualities and strenghts. – Manuscript.

A dissertation to obtain the scientific degree of candidate of science (medicine) in speciality 14.03.01 – Human Anatomy. - Ternopil State Medical Academy named after I.Y.Horbachevskiy, Ternopil, 2003.

A dissertation is dedicated to the experemental studing of general regularities of morphological condition of glomerular filter components and tubular reabsorption at norm and at chronical alcoholization with drinks of different qualities and strenghts. It was established, that chronic alcoholization with 40% vodka, 40% home-drew, 17% stong wine doesn't cause any expressive changes of glomerular filters and tubular reabsorption components during the therm, that in clinical aspect of the alcoholism corresponds to the period of development of motivation to the alcohol. At this time, alcoholisation with 50% home-drew causes the development of symptoms of functional tension. At the moment of development of the tolerance alcoholization with 40% vodka and 17% stong wine causes the hypertrophy and hyperplazia of the filtration and reabsorption components. Alcoholization with 40% home-drew causes first symptoms of destruction at this period. Introduction of 50% home-drew caused the restrain of adaptational-protectional mechanism during this time. At the period of development of physical depending the introduction of 40% and 50% home-drew causes expressive destruction changes.

Alcoholization with 40% vodka and 17% strong wine results in the development of symptoms of functional restraint at this period.

Key words: kidneys, filtration barrier, reabsorption barrier, chronic alcoholism, home-drew substitute.