

Міністерство охорони здоров'я України
Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я.Горбачевського МОЗ України
Тернопільський національний медичний університет
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України

Кваліфікаційна наукова
праця на правах рукопису

Корицький Анатолій Григорович

УДК: 616/61-091/8-02:616-099:547.587.1]-092.9

ДИСЕРТАЦІЯ
МОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ У НИРКАХ ЩУРІВ ЗА УМОВ
ГОСТРОГО ТА ХРОНІЧНОГО ОТРУЄННЯ
АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ

222 – Медицина

22 Охорона здоров'я

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії.

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів мають посилання на відповідне джерело

_____ А.Г. Корицький

Науковий керівник: Герасимюк Ілля Євгенович, доктор медичних наук,
професор

Тернопіль – 2021

АНОТАЦІЯ

Корицький А.Г. Морфологічні зміни у нирках щурів за умов гострого та хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії за спеціальністю 222 «Медицина» (22 Охорона здоров'я). – Тернопільський національний медичний університет імені І.Я. Горбачевського МОЗ України, Тернопіль, 2020.

Тернопільський національний медичний університет імені І.Я.Горбачевського МОЗ України, Тернопіль 2021.

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання щодо встановлення особливостей морфологічних змін у кровоносному руслі та клітинних і тканинних елементах нирок щурів за умов експериментального моделювання гострого та хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою з врахуванням стану кислотно-основної рівноваги та в'язкості крові.

Експерименти проведено на 84 білих безпородних лабораторних статевозрілих щурах-самцях з масою тіла 160-180 г і віком 2,5-3 місяці. З них 12 тварин склали контрольну групу. Ще 12 щурам одноразово дошлунково вводили ацетилсаліцилову кислоту з розрахунку 500 мг на 1 кг маси тіла для моделювання важкого ступеня токсичності. У іншій експериментальній групі ще 30 щурам щоденно дошлунково вводили ацетилсаліцилову кислоту з розрахунку 150 мг на 1 кг маси тіла для моделювання хронічної інтоксикації. Забій тварин цієї експериментальної групи проводили через 1, 3, 7, 14 і 28 діб від початку експерименту.

У роботі використано такі методи дослідження: макроскопічний – для візуального встановлення форми, розмірів та топографії нирок; органометричний – для кількісного визначення лінійних параметрів органу; рентгенангіографічний – для встановлення динаміки просторового

ремоделювання кровоносних судин нирок; гістологічний – для вивчення особливостей перебудови структурних компонентів нирок та проведення їх кількісного морфометричного аналізу на клітинному рівні; ультраструктурний – для дослідження структурної організації нирок на субклітинному рівні; статистичний – для обробки цифрових даних.

В результаті проведених досліджень встановлено, що нирки у щурів розташовані на задній стінці черевної порожнини і проєктуються на поперекову та підреберну ділянки на рівні від 1-го до 4-го поперекових хребців (або 12-13 ребер). Серозною оболонкою нирки покриті інтраперитонеально. Ліва нирка має незначно виражену брижу. Паренхіма нирок складається з коркової і мозкової речовини. Ниркова миска виражена слабо, у неї відкривається єдиний сосочок, який утворюється в результаті злиття пірамід. Коркова речовина нирки являє собою сукупність дистальних і проксимальних звивистих каналців, між якими розташовані чисельні ниркові тільця, а також міжчасточкові і дугові кровоносні судини та нерви. Основну масу мозкової речовини складають петлі нефронів і збиральні трубочки. Тут проходять міжчасткові артерії і вени, а також наявні в невеликій кількості юкстамедулярні нефрони.

При проведенні морфометричних досліджень структурних компонентів нирок встановлено, що площа клубочків зом з капсулою Шумлянського-Боумана в середньому складає $(5596,22 \pm 214,87)$ мкм², площа капілярних петель клубочка $(3960,89 \pm 253,42)$ мкм² і відповідно до цього площа сечового простору в нирковому тільці – $(1635,33 \pm 72,83)$ мкм². За даними морфометричних досліджень середня товщина м'язової оболонки і індекс Вогнворта у міжчасткових артеріях нирок складають $(24,67 \pm 0,33)$ мкм і $148,76 \pm 2,49$, дугових – $(13,33 \pm 0,25)$ мкм і $169,16 \pm 2,16$ та міжчасточкових – $(8,17 \pm 0,38)$ мкм і $197,46 \pm 3,71$ відповідно. Отримані кількісні морфометричні показники структурних компонентів нирок можуть використовуватися як основа для об'єктивної оцінки змін, які виникають при експериментальному

моделюванні патологічних процесів на даному виді тварин.

При важкому ступені гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою у нирках щурів виникають структурні зміни в основі механізму розвитку яких лежать розлади органного кровообігу, що полягають у застійному венозному повнокров'ї, рефлекторному підвищенні тонуусу міжчасточкових артерій (зростання індекса Вогенворта на 14,3 %, при $p < 0,05$) та артеріол і компенсаторному розширенні просвіту дугових (зниження індекса Вогенворта на 14,5 %, при $p < 0,05$) та міжчасткових (зниження індекса Вогенворта на 9,1 %, при $p < 0,05$) артерій. Розлади органного кровообігу приводять до капіляростазів із розширенням площі зрізу капілярних петель клубочка (на 37,0 %, при $p < 0,05$) та одночасним значним звуженням площі сечового простору ниркових тілець (на 80 %, при $p < 0,05$), а також супроводжуються дистрофічними змінами в епітеліоцитах ниркових тілець і каналців та ендотеліоцитах капілярів особливо у субкапсулярних ділянках кори нирок.

Хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою також приводить до виражених розладів органного кровообігу у нирках з розвитком ішемії тканин та прогресуванням функціональних і дистрофічних змін у структурних компонентах органу, у перебігу яких можна виділити декілька періодів:

– раннє ураження (1 доба): розвиток гідропічної дистрофії епітеліоцитів і ендотеліоцитів капілярів клубочків на тлі підвищення тонуусу міжчасточкових артерій (зростання індекса Вогенворта на 8,7 %, при $p < 0,05$) та артеріол і розширенні просвіту дугових (зниження індекса Вогенворта на 8,1 %, при $p < 0,05$) та міжчасткових (зниження індекса Вогенворта на 4,7 %, при $p > 0,05$) артерій при одночасній тенденції до збільшення площі капілярних петель клубочка на 3,4 % при $p > 0,05$ та зниження площі сечового простору в нирковому тільці на 5,5 % при $p > 0,05$;

– період відносної компенсації і стабілізації (3-7 доба);

– період повторного прогресування структурних змін з розвитком периваскулярного та інтерстиціального фіброзу (14-28 доба): відбувалося вже

поступове підвищення тонуусу як міжчасточкових артерій (зростання індекса Вогенворта на 20,4 %, при $p < 0,05$) так і дугових (зростання індекса Вогенворта на 10,2 %, при $p < 0,05$) просвіт міжчасткових артерій помітно розширювався (зниження індекса Вогенворта на 12,9 %, при $p < 0,05$) при одночасному достовірному зменшенні площі капілярних петель клубочка на 19,8 % при $p < 0,05$ та збільшення площі сечового простору в нирковому тільці на 22,8 % при $p < 0,05$.

Гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою у токсичних дозах приводило до суттєвого зниженням рН крові: до $6,67 \pm 0,04$ при $7,31 \pm 0,03$ у контрольних тварин ($p < 0,05$), а також в'язкості крові до $1,36 \pm 0,01$ при $1,42 \pm 0,01$ у контролі ($p < 0,05$). При хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою через 1 добу також спостерігалася тенденція до зниження рН і в'язкості крові, хоча ступінь їх зниження був значно меншим. Через 3 доби хронічного отруєння спостерігался відносна стабілізація показників і навіть часткове відновлення рН. Однак, у подальшому рівень рН прогресивно знижувався до рівня у $6,94 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), при цьому в'язкість крові, навпаки, набувала тенденції до зростання, сягаючи рівня $1,45 \pm 0,02$ ($p > 0,05$). Динаміка цих показників свідчить, що вони також є важливими морфогенетичними ланками в ураженні нирок.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертації вперше проведено комплексне дослідження особливостей морфофункціональної перебудови нирок білих лабораторних щурів та їх кровоносного русла на органному, клітинному і субклітинному рівнях при моделюванні гострого та хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою, дано морфометричну характеристику їх ремоделювання. Доповнено дані щодо особливостей структурної організації нирок та їх топографії у інтактних щурів.

Встановлено, що в результаті отруєння ацетилсаліциловою кислотою у венозному відділі кровоносного русла нирок виникають гемодинамічні зміни застіного характеру які можуть складати основу порушення обмінних

процесів із розвитком дистрофічно-деструктивних змін у клітинних елементах і як наслідок – розвиток ниркової недостатності. Найбільш виражені зміни виникають при гострому отруєнні великими дозами ацетилсаліцилової кислоти. При хронічному отруєнні зміни дещо менш виражені. У їх перебігу можна виділити декілька етапів: етап раннього ураження, етап відносної компенсації із стабілізацією структурної організації та період повторного прогресування.

Також встановлено, що однією із ланок морфогенезу патологічних змін є порушення кислотно-основної рівноваги із зсувом рН у кислу сторону ступінь якого залежить від величини токсичної дози і тривалості отруєння.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані органометричні, морфологічні, морфометричні та ультраструктурні дані дозволяють дати комплексну об'єктивну характеристики змінам у паренхімі та судинах нирок при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. Результати дослідження доповнюють та уточнюють наукові дані про деякі механізми розвитку ниркової недостатності при токсичному ураженні нирок.

Основні тези та висновки дисертаційного дослідження впроваджені в навчальний процес на кафедрі нормальної анатомії, кафедрі оперативної хірургії і топографічної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедрі анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; кафедрі анатомії людини, кафедрі топографічної анатомії та оперативної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; кафедрі анатомії людини Одеського національного медичного університету.

Ключові слова: ацетилсаліцилова кислота, отруєння, нирки, ішемія, повнокров'я, дистрофія.

SUMMARY

Korytskyi A.G. Morphological Changes in Rats' Kidneys under Conditions of Acute and Chronic Acetylsalicylic Acid Poisoning.

Thesis for the degree of Doctor of Philosophy in the specialty 222 «Medicine» (22 «Health Care»). – Ivan Gorbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, 2020.

Ivan Gorbachevsky Ternopil National Medical University Ministry of Health of Ukraine, Ternopil, 2021.

In the thesis paper there is given theoretical generalization and new solution of the current scientific problem to establish the features of morphological changes in the bloodstream and cellular and tissue elements of rats' kidneys under experimental modelling of acute and chronic acetylsalicylic acid poisoning, taking into account the state of acid-base balance and blood viscosity.

The experiments were performed on 84 white outbred laboratory adult male rats weighing 160-180 grams and aged 2.5-3 months, where 12 animals formed a control group. Another 12 rats were injected with acetylsalicylic acid at a rate of 500 mg per 1 kg of body weight directly into stomach once to simulate severe toxicity. In another experimental group, another 30 rats were injected daily with acetylsalicylic acid at a rate of 150 mg per 1 kg of body weight directly into stomach to simulate chronic intoxication. Slaughter of animals in this experimental group was performed at the 1st, 3rd, 7th, 14th and 28th days from the experiment beginning.

The following research methods were used in the thesis: macroscopic – for visual establishment of the shape, size and topography of the kidneys; organometric – to quantify the linear parameters of the body; X-ray – to establish the dynamics of spatial remodelling of the blood vessels of kidneys; histological – to study the peculiarities of restructuring of the structural components of kidneys and their quantitative morphometric analysis at the cellular level; ultrastructural – to study the structural organization of the kidneys at the subcellular level;

statistical – for digital data processing. As a result of studies, it was found that the rats' kidneys are located on the posterior wall of the abdominal cavity and are projected on the lumbar and subcostal areas at the level of the 1st to 4th lumbar vertebrae (or the 12th-13th ribs). The kidneys are covered with the serous membrane intraperitoneally. The left kidney has a slightly pronounced mesentery. The renal parenchyma consists of cortical and cerebral matters. The renal pelvis is weakly expressed. It opens a single papilla, which is formed by merging the pyramids. The cortical substance of the kidney is a set of distal and proximal convoluted tubules, between which numerous renal corpuscles, as well as interparticle and arcuate blood vessels and nerves are located. The bulk of the cerebral substance consists of nephron loops and collecting tubules. Here are the interparticle arteries and veins, as well as a small number of juxtamedullary nephrons.

When conducting morphometric studies of the structural components of kidneys, it was found that the area of the glomeruli with Shumlyansky-Bowman's capsule in average makes $(5596.22 \pm 214.87) \mu\text{m}^2$, the area of the capillary loops of the glomerulus makes $(3960.89 \pm 253.42) \mu\text{m}^2$ and accordingly the area of the urinary space in the renal corpuscle makes $(1635.33 \pm 72.83) \mu\text{m}^2$. According to morphometric studies, the average thickness of muscular membrane and Wentworth index in the interparticle arteries of kidneys is $(24.67 \pm 0.33) \mu\text{m}$ and 148.76 ± 2.49 , arcuate arteries of $(13.33 \pm 0.25) \mu\text{m}$ and 169.16 ± 2.16 and interparticle of $(8.17 \pm 0.38) \mu\text{m}$ and 197.46 ± 3.71 , respectively. The obtained quantitative morphometric parameters of the structural components of the kidneys can be used as a basis for an objective assessment of changes that occur at the experimental modelling of pathological processes in this species.

At the severe acute acetylsalicylic acid poisoning in the rats' kidneys there emerge structural changes in the mechanism of the development of which there lays disorders of organ circulation, consisting of stagnant venous plethora, reflex increase in tone of the interparticle arteries (Wentworth index growth by 14.3 % at $p < 0.05$) and arterioles and compensatory dilation of the lumen of arcuate arteries (Wentworth

index decrease by 14.5 % at $p < 0.05$) and interparticle ones (Wentworth index decrease by 9.1 % at $p < 0.05$). Disorders of organ circulation lead to capillarostasis with increase of the glomerulus capillary loops area (by 37.0 % at $p < 0.05$) and simultaneous significant narrowing of the area of urinary space of the renal corpuscles (by 80 % at $p < 0.05$), and also accompanied by dystrophic changes in the epitheliocytes of the renal corpuscles as well as tubules and capillary endotheliocytes, especially in the subcapsular areas of the renal cortex.

Chronic acetylsalicylic acid poisoning also leads to severe disorders of organ circulation in the kidneys with the development of tissue ischemia and progression of functional and dystrophic changes in structural components of the organ, during which there can be found several periods:

- early lesion (the 1st day): development of hydropic dystrophy of epitheliocytes and endotheliocytes of the glomerular capillaries on the background of the increased tone of interparticle arteries (Wentworth index increase by 8.7 % at $p < 0.05$) and arterioles as well as dilation of the arcuate lumens (Wentworth index decrease by 8.1 % at $p < 0.05$ %) and interparticle arteries (Wentworth index decrease by 4.7 % at $p > 0.05$) at simultaneous tendency to increase in the area of capillary loops of a glomerulus by 3,4 % at $p > 0.05$ and decrease in the area of urinary space in the renal corpuscles by 5.5 % at $p > 0.05$;

- period of relative compensation and stabilization (the 3rd-7th day);

- period of repeated progression of structural changes with the development of perivascular and interstitial fibrosis (the 14th-28th day): there was seen gradual increase in tone of both interparticle arteries (Wentworth index increase by 20.4 % at $p < 0.05$) and arcuate arteries (Wentworth index increase by 10.2 % at $p < 0.05$) lumen of the interparticle arteries is significantly dilated (Wentworth index decrease by 12.9 % at $p < 0.05$), while significantly reducing the area of the glomerulus capillary loops by 19.8 % at $p < 0.05$ and increasing the area of urinary space in the renal corpuscle by 22.8 % at $p < 0.05$.

Acute poisoning with acetylsalicylic acid in toxic doses led to significant

decrease in blood pH: up to 6.67 ± 0.04 at 7.31 ± 0.03 at control animals ($p < 0.05$), as well as blood viscosity up to 1.36 ± 0.01 at 1.42 ± 0.01 in control ($p < 0.05$). At chronic acetylsalicylic acid poisoning after 1 day, there was also a tendency to pH and blood viscosity decrease, although the degree of their reduction was much smaller. After 3 days of chronic poisoning, relative stabilization of the indicators and even partial restoration of pH were seen. However, in future the pH level progressively decreased to the level of 6.94 ± 0.03 ($p < 0.05$), while blood viscosity, on the contrary, tended to increase, reaching the level of 1.45 ± 0.02 ($p > 0.05$). The dynamics of these indicators shows that they are also important morphogenetic links in kidney damage.

Scientific novelty of the obtained results. In the thesis the complex research of kidneys morphofunctional reorganization features at white laboratory rats and their circulatory bed at organ, cellular and subcellular levels at modelling of acute and chronic poisoning with acetylsalicylic acid is carried out for the first time, the morphometric characteristic of their remodelling is given. Data on the features of the kidneys structural organization and their topography at intact rats have been updated.

It was established that as a result of poisoning with acetylsalicylic acid in venous department of kidneys circulatory bed there are hemodynamic changes of stagnant nature, which can form a basis of metabolic processes disturbance with the development of dystrophic and destructive changes in the cellular elements and as a consequence – the development of renal failure. The most pronounced changes occur at acute poisoning with large doses of acetylsalicylic acid. At chronic poisoning changes are a little less expressed. There are several stages in their course: the stage of early affect, the stage of relative compensation with the stabilization of the structural organization and the period of re-progression.

It was also found that one of the components in morphogenesis of pathological changes is violation of the acid-base balance with shunting of pH to the acidic side, the degree of which depends on the magnitude of toxic dose and duration of poisoning.

Practical significance of the results. The obtained organometric, morphological, morphometric and ultrastructural data allow giving complex objective characteristics of changes in parenchyma and vessels of the kidneys at acute and chronic acetylsalicylic acid poisoning. The results of the study supplement and clarify the scientific data on some mechanisms of the development of renal failure at toxic kidney disease.

The main theses and conclusions of the thesis are introduced into the educational process at the Department of Normal Anatomy, Department of Operative Surgery and Topographic Anatomy of Danylo Halytsky Lviv National Medical University; Department of Anatomy, Topographic Anatomy and Operative Surgery of the Higher State Educational Institution of the Ministry of Health of Ukraine “Bukovinian State Medical University”; Department of Human Anatomy, Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery of Vinnitsa National Pirogov Medical University; Department of Human Anatomy of Odessa National Medical University.

Key words: acetylsalicylic acid, poisoning, kidneys, ischemia, plethora, dystrophy.

СПИСОК ПУБЛІКАЦІЙ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, в яких опубліковані основні наукові результати дисертації:

1. Герасимюк І. Є., Корицький А. Г. Особливості морфофункціональної перебудови кровоносних судин нирок за умов гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 3. С. 125–129.

2. Herasymiuk I. Ye., Korytskyu A. H. Character and features of morphofunctional reaction of renal vessels in rats at chronic poisoning with acetylsalicylic acid. *Reports of morphology*. 2018. Vol. 24. P. 27–32.

3. Herasymiuk I. Ye., Korytskyu A. H., Herasymiuk N. I. The peculiarities of structural changes of kidneys under conditions of acute acetylsalicylic acid poisoning. *Fundamentalis scientiam*. 2018. № 18 (1). P. 18–22.

4. Кланца М. П., Герасимюк І. Є., Корицький А. Г. Стан кислотно-основної рівноваги та в'язкості крові у щурів при гострому і хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою та їх вплив на структурну організацію печінки і нирок. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 1. С. 68–73.

Наукові праці, які засвідчують апробацію матеріалів дисертації:

5. Корицький А. Г. Особливості морфологічних змін у нирках щурів при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 14 червня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 303–304.

6. Герасимюк І. Є., Корицький А. Г. Особливості структурних змін у нирках щурів при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присв'яченої 60-річчю від дня народження професора Ю.Т. Ахтемійчука, 13–15 вересня 2018 р. Чернівці, 2018. С. 84–86.

7. Корицький А. Г. Вплив хронічної інтоксикації ацетилсаліциловою кислотою на морфофункціональний стан нирок щурів. *Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології* : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 20–21 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 66–67.

8. Корицький А. Г. Ультраструктурна організація нирок щурів при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Зб. тез доповідей VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, 2–4 жовтня 2019 р. Одеса, 2019. С. 220–221.*

ЗМІСТ

	С.
Перелік умовних скорочень	15
Вступ	16
Розділ 1 Застосування ацетилсаліцилової кислоти у медичній практиці, її вплив на організм та наслідки передозування (огляд літератури)	22
1.1 Ацетилсаліцилова кислота як лікарський засіб, поширеність та загальний вплив на організм	22
1.2 Біохімічні та фармакологічні механізми впливу великих доз ацетилсаліцилової кислоти на гомеостаз, терапевтичні ефекти та ускладнення при застосуванні	25
1.3 Особливості клінічних проявів та структурних змін у нирках під впливом різноманітних нефротоксичних речовин	32
Розділ 2 Матеріал і методи дослідження	47
2.1 Матеріал дослідження	47
2.2 Методи дослідження	49
Розділ 3 Особливості структурної організації нирок інтактних щурів	54
Розділ 4 Особливості структурних змін у нирках при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою	63
4.1 Особливості структурних змін у паренхімі нирок при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою	63
4.2 Особливості морфофункціональної перебудови кровоносних судин нирок за умов гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою	67

Розділ 5 Особливості структурних змін у нирках при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою	73
5.1 Характер та особливості морфофункціональної перебудови структурних компонентів нирок щурів при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою	73
5.2 Кількісна характеристика перебудови ниркових судин у щурів при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою	79
Розділ 6 Стан ультраструктурної організації нирок щурів при гострому і хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою	86
Розділ 7 Стан кислотно-основної рівноваги та в'язкості крові у щурів при гострому і хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою та їх вплив на структурну організацію нирок	100
Розділ 8 Аналіз та узагальнення результатів дослідження	105
Висновки	124
Список використаних джерел	127
Додатки	147

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ

АСК – ацетилсаліцилова кислота

НПЗП – нестероїдні протизапальні препарати

ЦОГ – циклооксигеназа

АК – арахідонова кислота

ПГ – простагландини

АПФ – ангіотензинперетворюючий фермент

ВСТУП

Актуальність теми. Ацетилсаліцилова кислота (АСК), як лікарський засіб, використовується ще з 1899 р., але зберігає важливе значення і до сьогодні. Щороку у світі виробляється понад 40000 тон цього препарату, а 35 тон щоденно споживається, зокрема, в США [52, 169]. Близько 25 відсотків людей старших за 40 років без серцево-судинних захворювань приймають АСК з метою профілактики, з них 1/5 самостійно, без рекомендації лікаря [72, 131].

Як і інші нестероїдні протизапальні засоби, ацетилсаліцилова кислота здійснює вплив на запалення, виникнення та проведення больового імпульсу, агрегацію формених елементів крові, апоптоз клітин, стимулює ангіогенез та діє на інші процеси в організмі. Саме такий широкий спектр дії обумовлює сферу застосування цього препарату. Тому найчастіше АСК призначають для профілактики тромбозів та лікування запальних і дегенеративних захворювань [20, 22, 24, 37, 42-45].

Поширеність аспіринвмісних продуктів нерідко робить ці агенти, наявні практично у кожному домогосподарстві, загальними джерелами ненавмисного та самогубського прийому [51, 55, 124, 139, 154].

Інтоксикація легкого та середнього ступеня виникає при прийомі препарату у дозі 150 мг/кг, важка інтоксикація в дозі 300-500 мг/кг, потенційно летальна більше 500 мг/кг. При пероральному прийомі LD50 для людей, котів та собак становить 1,0 г/кг, щурів-альбіносів – 0,92 – 1,48 г/кг, морських свинок – 1, 19 г/кг, мишей – 1,1 г/кг та на кроликових моделях – 1,8 г/кг. [1, 5] Отруєння ацетилсаліциловою кислотою, в основному, відбувається шляхом перорального вживання препарату.

Відомо, що АСК впливає на ниркове запалення, водний транспорт, баланс калію та натрію, приводить до дисфункції нирок та гіпертонії [75, 108, 161]. Як наслідок відбувається перерозподіл крові від кори нирки до нефронів

у інтрамедулярному просторі [89, 184], зменшується загальна ниркова перфузія, відбувається перерозподіл крові у напрямку кори з подальшим гострим звуженням судин та медулярною ішемією та, як наслідок, розвитком ниркової недостатності.

У літературі зустрічаються суперечливі відомості про здатність аспірину як єдиного агента викликати гостру або хронічну ниркову недостатність у експериментальних тварин. Хронічне введення АСК протягом 18 – 68 тижнів у дозах від 120 до 500 мг/кг/ добу викликає папілярний некроз у щурів. Однак, не завжди можливо отримати нирковий папілярний некроз у інших видів експериментальних тварин або у щурів, які отримували менші дози порівняно з терапевтичними дозами, які застосовуються у людей. Гостра аспіринова інтоксикація (> 300 мг / кг) часто викликає гостру ниркову недостатність, а дози 500 мг / кг можуть бути летальними. Як повідомляється, хронічна інтоксикація саліцилатом викликає оборотну або незворотну гостру ниркову недостатність у зв'язку з синдромом псевдосепсису [65].

Такий стан речей потребує детального вивчення морфогенезу структурних змін у різних органах і, зокрема, у нирках, які належить до органів, що першочергово підлягають токсичним впливам. Водночас, на сьогоднішній день, ще остаточно не встановлено особливостей структурної реорганізації нирок в залежності від дозування і тривалості впливу ацетилсаліцилової кислоти чи її препаратів.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є частиною науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України на тему “Особливості структурної реорганізації кровоносних русл внутрішніх органів за умов впливу екзо- і ендогенних негативних чинників у експерименті” (№ державної реєстрації 0118U000360), в якій дисертант є виконавцем одного із фрагментів зазначеної НДР.

Мета дослідження: встановити особливості морфологічних змін у кровоносному руслі та клітинних і тканинних елементах нирок щурів за умов експериментального моделювання гострого та хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою.

Завдання дослідження

1. Встановити особливості структурної організації нирок інтактних білих лабораторних щурів на органному, тканинному, клітинному та субклітинному рівнях.

2. Дослідити особливості перебудови структурних компонентів нирок білих лабораторних щурів при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою на різних рівнях їх організації.

3. Дослідити особливості перебудови структурних компонентів нирок білих лабораторних щурів при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою на різних рівнях їх організації.

4. Дати кількісну характеристику ремоделювання кровоносного судинного русла і клітинних елементів нирок білих лабораторних щурів при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою.

5. Вивчити стан кислотно-основної рівноваги та в'язкості крові у білих лабораторних щурів при гострому і хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою.

Об'єкт дослідження: структурні зміни у клітинах і тканинах нирок білих лабораторних щурів при отруєнні ацетилсаліциловою кислотою.

Предмет дослідження: особливості структурної перебудови кровоносного русла, клітинних компонентах нирок білих лабораторних щурів за умов гострого і хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою.

Методи дослідження: макроскопічний – для візуального встановлення форми, розмірів та топографії нирок; органометричний – для кількісного визначення лінійних параметрів органу; рентгенангіографічний – для встановлення динаміки просторового ремоделювання кровоносних судин

нирок; гістологічний – для вивчення особливостей перебудови структурних компонентівнирок та проведення їх кількісного морфометричного аналізу на клітинному рівні; ультраструктурний – для дослідження структурної організації нирок на субклітинному рівні; статистичний – для обробки цифрових даних.

Наукова новизна отриманих результатів. У дисертації вперше проведено комплексне дослідження особливостей морфофункціональної перебудови нирок білих лабораторних щурів та їх кровоносного русла на органному, клітинному і субклітинному рівнях при моделюванні гострого та хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою, дано морфометричну характеристику їх ремоделювання. Доповнено дані щодо особливостей структурної організації нирок та їх топографії у інтактних щурів.

Встановлено, що в результаті отруєння ацетилсаліциловою кислотою у венозному відділі кровоносного русла нирок виникають гемодинамічні зміни застійного характеру які можуть складати основу порушення обмінних процесів із розвитком дистрофічно-деструктивних змін у клітинних елементах і як наслідок – розвиток ниркової недостатності. Найбільш виражені зміни виникають при гострому отруєнні великими дозами ацетилсаліцилової кислоти. При хронічному отруєнні зміни дещо менш виражені. У їх перебігу можна виділити декілька етапів: етап раннього ураження, етап відносної компенсації із стабілізацією структурної організації та період повторного прогресування.

Також встановлено, що однією із ланок морфогенезу патологічних змін є порушення кислотно-основної рівноваги із зсувом рН у кислу сторону ступінь якого залежить від величини токсичної дози і тривалості отруєння.

Практичне значення отриманих результатів. Отримані органометричні, морфологічні, морфометричні та ультраструктурні дані дозволяють дати комплексну об'єктивну характеристики змінам у паренхімі та судинах нирок при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою

кислотою. Результати дослідження доповнюють та уточнюють наукові дані про деякі механізми розвитку ниркової недостатності при токсичному ураженні нирок.

Отримані результати можуть бути використані при написанні підручників чи посібників з токсикології, а також при проведенні занять і читанні лекцій з нормальної анатомії, патологічної анатомії, судової медицини, реаніматології.

Матеріали дисертаційного дослідження впроваджено у навчальний процес на кафедрі нормальної анатомії, кафедрі оперативної хірургії і топографічної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького; кафедрі анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України «Буковинський державний медичний університет»; кафедрі анатомії людини, кафедрі топографічної анатомії та оперативної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова; кафедрі анатомії людини Одеського національного медичного університету.

Особистий внесок здобувача. Дисертант самостійно провів інформаційно-патентний пошук, здійснив аналіз наукової літератури за темою дисертації, розробив стратегію і тактику дослідження. Разом із науковим керівником було сформульовано мету і завдання роботи, розроблено методику дослідження морфофункціональних змін нирок при гострому та етнічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. Всі експерименти проведені дисертантом самостійно із забором матеріалу та подальшим проведенням його досліджень. Статистична обробка отриманих даних, їх аналіз та узагальнення результатів, висновки та оформлення дисертації також проведені дисертантом самостійно.

Апробація результатів дослідження. Основні положення та результати дисертаційної роботи оприлюднені на XXI Міжнародному медичному конгресі студентів та молодих вчених, присвяченому 60-річчю

Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (Тернопіль, 2017), підсумковій LXI науково-практичній конференції «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (Тернопіль, 2018), науково-практичній конференції з міжнародною участю «Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі», присвяченій 60-річчю від дня народження професора Ю.Т. Ахтемійчука (Чернівці 2018), VII конгресі анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України (Одеса, 2019).

Публікації. За матеріалами дисертаційної роботи опубліковано 8 наукових праць, з яких 3 статті у фахових виданнях України, 1 – в іноземному періодичному виданні, 4 публікації у матеріалах наукових конгресів і конференцій. Подано заявку № а201705586 на патент України.

Обсяг і структура дисертації. Дисертаційну роботу викладено на 156 сторінках комп'ютерного друку (з них 126 сторінок основного обсягу). Складовими частинами роботи є вступ, огляд літератури, матеріали і методи дослідження, п'ять розділів власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів дослідження, висновки, список використаних джерел (що нараховує 190 бібліографічних описів, із них 50 – кирилицею, 140 – латиницею) та додатки. Дисертація ілюстрована 34 рисунками, 4 таблицями.

РОЗДІЛ 1

ЗАСТОСУВАННЯ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЇ КИСЛОТИ У МЕДИЧНІЙ ПРАКТИЦІ, ЇЇ ВПЛИВ НА ОРГАНІЗМ ТА НАСЛІДКИ ПЕРЕДОЗУВАННЯ (огляд літератури)

1.1 Ацетилсаліцилова кислота як лікарський засіб, поширеність та загальний вплив на організм

Здоров'я населення, його збереження та профілактика захворювань становить головне завдання системи охорони здоров'я. З кожним роком відмічається збільшення випадків гострого та хронічного, випадкового та навмисного отруєння різноманітними лікарськими засобами [51, 55, 124, 139].

Серед найбільш поширених фармакологічних речовин, що зустрічаються у сотнях рецептурних та безрецептурних препаратів є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Щодня понад 30 млн. людей приймають ці препарати, з них 40 % – це пацієнти старші за 60 років, а ще 20 % – пацієнти стаціонару. У розвинених країнах смертність внаслідок гострого отруєння нестероїдними протизапальними препаратами (НПЗП) займає чільне місце, щороку у світі реєструється 200 тис. випадків захворювань спричинених неправильним вживанням НПЗП, з них 20 тис. госпіталізуються. 2,5 млн. американців щорічно відчують ниркові ефекти від прийому НПЗП [1, 51, 183].

Серед НПЗП одним з найпоширеніших фармпрепаратів є ацетилсаліцилова кислота (*Acidum acetylsalicylicum*), яка також, широко застосовується як антитромботичний засіб. Природними джерелами саліцилатів є верба та мирт. В історичному аспекті ліки, виготовлені з цих рослин здавна використовувались для боротьби з болем та гарячкою. Вже у 1828 році з кори верби було виділено речовину саліцин, а ще пізніше

досліджено її структуру та встановлено будову саліцилової кислоти. 1897 року шляхом ацетилювання було штучно синтезовано ацетилсаліцилову кислоту (АСК), що мала менше побічних ефектів [11]. Тому ацетилсаліцилова кислота, як лікарський засіб, використовується ще з 1899 р., але зберігає важливе значення і до сьогодні. У чистому вигляді – це білі кристали, розчинні у воді, спирті, ефірі, хлороформі, лугах і важкорозчинні у бензолі. Саліцилати доступні для прийому всередину як таблетки, капсули та рідини. Саліцилати також доступні для місцевого застосування у кремах або лосьонах [52, 154].

Щороку у світі виробляється понад 40000 тон цього препарату, а 35 тон щоденно споживається, зокрема, в США [52, 169]. Близько 25 відсотків людей старших за 40 років без серцево-судинних захворювань приймають АСК з метою профілактики, з них 1/5 самостійно, без рекомендації лікаря [1, 5].

Поширеність аспіринвмісних продуктів робить ці агенти, наявні практично у кожному домогосподарстві, загальними джерелами ненавмисного та самогубського прийому [51, 55, 124, 139].

Згідно з формуляром лікарських засобів в Україні зареєстровано та дозволено використання ацетилсаліцилової кислоти під наступними торговими назвами АСПЕКАРД, ТОВ "Стиролбіофарм", м. Горлівка, Донецька обл., Україна; АЦЕКАРДИН, ВАТ "Фітофарм", м. Артемівськ, Донецька обл., Україна; АЦЕКОР КАРДІО, ТОВ "НВФ "Мікрохім", м. Рубіжне, Луганська обл., Україна; ЛОСПИРИН®, КУСУМ ХЕЛТХКЕР ПВТ. ЛТД./ТОВ "КУСУМ ФАРМ", м. Суми, Індія/Україна; ТРОМБОЛІК-КАРДІО, ЗАТ "Технолог", м. Умань, Черкаська обл., Україна; АСПИРИН КАРДІО, Байер АГ/Байер Біттерфельд ГмбХ/Кіміка Фармасьютика Байер С.А./Байер Шерінг Фарма АГ, Німеччина/Німеччина/Іспанія/Німеччина; ГОДАСАЛ®, Др. Р. Пфлегер Хімічна фабрика ГмбХ, Німеччина; ЕКОРИН, ЮСВ ЛІМІТЕД, Індія; РЕОКАРД®, Юніфарм, Інк., США; ТЕРАПІН, Сагмел, Інк., США; ТРОМБО АСС 50 мг, ТРОМБО АСС 75 мг, ТРОМБО АСС 100 мг, Ланнахер Хейльміттель ГмбХ,

Австрія; ТРОМБОГАРД, АДІФАРМ ЕАТ, Болгарія [15].

Як і інші нестероїдні протизапальні засоби, ацетилсаліцилова кислота здійснює вплив на запалення, виникнення та проведення больового імпульсу, агрегацію формених елементів крові, апоптоз клітин, стимулює ангиогенез та діє на інші процеси в організмі. Саме такий широкий спектр дії обумовлює сферу застосування цього препарату. Тому найчастіше АСК призначають для профілактики тромбозів та лікування запальних і дегенеративних захворювань [20, 22, 24, 37, 42-45].

Терапевтичний ефект ацетилсаліцилової кислоти пов'язаний якраз з її антипіретичною, анальгезуючою, протизапальною та антиагрегантною дією. В основі цієї дії – порушення вироблення простагландину E2 у всьому організмі шляхом блокування циклооксигенази 1 та 2, що веде до розширення артеріол у вогнищі запалення, зменшення утворення простагландину E2а, Тромбоксану A2, що у свою чергу веде до зменшення проникності судинної стінки для плазми крові та формених елементів. Ацетилсаліцилова кислота переважно та незворотно інгібує ЦОГ 1 (у дозі меншій за 300 мг на добу), наслідком чого є зменшення агрегації тромбоцитів на 7-10 днів (середній термін життя тромбоцита), а також з цим пов'язані й інші побічні ефекти [20, 40, 80, 129, 164, 176, 177]. Для інгібування ЦОГ 2 потрібна більш висока доза АСК (понад 300 мг на добу) [1, 121].

Абсорбція ацетилсаліцилової кислоти при пероральному прийомі швидка і повна, частково залежить від лікарської форми та вмісту шлунку. Неіонізована ацетилсаліцилова кислота проходить крізь оболонку шлунка шляхом пасивної дифузії. Максимальне всмоктування відбувається в межах рН 2,15-4,10. Кишкова абсорбція швидша і більш повна. Половина поглинутої дози гідролізується до саліцилової кислоти. Пікова концентрація настає через 1-2 години. Екскреція саліцилатів, в основному, відбувається через нирки шляхом клубочкової фільтрації та каналцевої екскреції у вигляді вільної саліцилової кислоти, а також саліцилурової кислоти. Саліцилат

виявляється у сечі майже одразу після прийому, повне виведення його відбувається через 48 годин. Швидкість виведення залежить від рН: кисле середовище сприяє реабсорбції, а лужне – екскреції.

АСК доступна для перорального прийому у вигляді декількох форм: звичайна добре розчинна форма, мікрокристалічна форма, кишково розчинна та буферна форми. Незахищені форми АСК швидко всмоктуються, але пошкоджують слизову оболонку шлунка та сприяють ульцерогенезу. Мікрокристалічні форми являють собою АСК, що покрита оболонкою з полівінілацетату з якої по мірі просування по шлунково-кишковому тракту (ШКТ) препарат поступово всмоктується, підтримуючи необхідну концентрацію у крові, і менше подразнює слизові оболонки. Абсорбція кишковорозчинної форми також залежить від рівня рН. Руйнування таблетки починається при рН 6,0-7,0, що забезпечує всмоктування препарату у тонкій кишці. Буферна форма забезпечує утворення буферного середовища, що локально зменшує кислотність [1, 91, 129].

Інтоксикація легкого та середнього ступеня виникає при прийомі препарату у дозі 150 мг/кг, важка інтоксикація в дозі 300-500 мг/кг, потенційно летальна більше 500 мг/кг. При пероральному прийомі LD50 для людей, котів та собак становить 1,0 г/кг, щурів-альбіносів – 0,92 – 1,48 г/кг, морських свинок – 1,19 г/кг, мишей – 1,1 г/кг та на кроликових моделях – 1,8 г/кг.

Отруєння Ацетилсаліциловою кислотою, в основному, відбувається шляхом перорального вживання препарату.

1.2 Біохімічні та фармакологічні механізми впливу великих доз ацетилсаліцилової кислоти на гомеостаз, терапевтичні ефекти та ускладнення при застосуванні

Фармакологічна дія ацетилсаліцилової кислоти (АСК) полягає у пригніченні ферментативної активності циклооксигеназ (ЦОГ) і, як наслідок,

подальшому зниженні метаболізму арахідонової кислоти (АК). Відомі ізоформи циклооксигеназ ЦОГ-1 і ЦОГ-2. Перша є конститутивною і відповідає за синтез простагландинів (ПГ), які опосередковують різні функції гомеостазу: захист шлунка, регуляція ниркового кровотоку, агрегацію тромбоцитів. На відміну від ЦОГ-1, ізоформа ЦОГ-2 здебільшого проявляється як відповідь на запалення, має мітогенні властивості, діє як фактор росту і бере участь у синтезі простагландинів, що забезпечують больову сигналізацію, мають пірогенні властивості та забезпечують відновлення тканин, хоча вона також конститутивно визначається у нирці, сприяючи регуляції функцій останньої. Незворотне ацетилювання ЦОГ-1 низькими дозами АСК знижує біосинтез Тромбоксану А₂ у тромбоцитах, що зменшує агрегацію тромбоцитів сприяючи кардіпротекції. У високих дозах АСК також блокує активність ЦОГ-2 – цим досягається знеболюючий, антипіретичний та протизапальний ефект. Блокада ЦОГ-2 зменшує синтез простацикліну (PGI₂), що має вазодилатуючі властивості та інгібує агрегацію тромбоцитів та інших ПГ, в тому числі простагландин Е₂ (PGE₂), які беруть участь у контролі артеріального тиску та функції нирок [68, 75, 78, 101, 122, 123, 136, 178].

Досліджено, що АСК пригнічує вивільнення інтерлейкіну 7 (IL-7) тромбоцитами. У здорових пацієнтів, що приймають АСК, значно нижчий рівень IL-7 у плазмі [133]. Цей протизапальний цитокін відіграє ключову роль у дозріванні В-клітин та Т-клітин [61, 83]. Також показано, що IL-7 має як пропухлинну, так і протипухлинну дію [130]. Тромбоцити також є джерелом проангіогенних факторів, і повідомлення, що дозволяють припустити, що регулярне вживання АСК зменшує концентрацію обох факторів у плазмі крові. Це підтверджується клінічним дослідженням, в якому виявилось, що терапія аспірином сприяє загальному антиангіогенному балансу у жінок з раком молочної залози [78, 111].

Як відомо, окислювальний стрес є сприяючим фактором у розвитку гіпертонічної хвороби. Зв'язок між окислювальним стресом та процесами запалення може сприяти антиоксидантним властивостям АСК і тим самим кардіопротекторним її властивостям. Експериментально показано, що вживання АСК сповільнює прогресування гіпертензії, сприяє вазодилатації та зменшує гіпертрофію міокарду. Ці властивості залежать безпосередньо від дози. Крім того АСК та інші саліцилати знижують периферичний опір судин і, отже, артеріальний тиск через механізми не пов'язані з блокуванням цикооксигенгазу, а шляхом прямого впливу на гладку мускулатуру. Аспірин та саліцилат послабляє вже звужені судини. Це відбувається у більш високих дозах, ніж необхідні для блокування ЦОГ. Для НПЗП характерна кореляція з гіпертонічною хворобою. Оскільки АСК теж блокує ЦОГ, як і інші НПЗП, то ймовірно, його унікальний вазодилатуючий ефект не пов'язаний з блокуванням вище згаданих ферментів. Зокрема, АСК інгібує нерцепторну типрозинкіназу та тирозинкіназу 2 у гладкій мускулатурі, [70, 115, 145, 157, 158, 179, 150, 187, 190].

Крім того, за результатами клінічних досліджень припускають, що аспірин у низькій дозі покращує ендотелію-залежну вазодилатацію, шляхом стимуляції вивільнення NO із судинного ендотелію [157].

Що стосується температурного гомеостазу, то антипіретичні властивості АСК є наслідком пригнічення синтезу простагландинів у гіпоталамусі.

Незважаючи на антикоагулянтну дію АСК, прийом великих доз рідко викликає генералізовані кровотечі, окрім випадків пацієнтів із коагулопатіями. Ризик великих інтракраніальних та екстракраніальних кровотеч важко проаналізувати, у зв'язку з їх низькою частотою [67, 142, 164].

Щодо механізмів впливу на згортальні властивості крові, то встановлено, що на поверхні тромбоцитів наявні різноманітні рецептори, з

допомогою яких відбувається взаємодія з різноманітними білками крові, ендотелієм, збудниками хвороб. Поверхневі рецептори мають вирішальне значення для адгезії тромбоцитів до пошкодженої судинної стінки, формування тромбу і активації обміну речовин. Взаємодія між тромбоцитами та білками крові має вирішальне значення для реакції згортання крові. Багато з цих білків теж модифікуються аспірином.

Відомо також, що мішенями ацетилювання АСК є фібриноген та альбумін. Фібриноген – розчинний білок у плазмі, та внутрішньоклітинний мембранний білок у тромбоцитах. На фібриноген припадає 3-10 % всього білка тромбоцитів і він вивільняється при активації тромбоцитів. Ацетильований фібриноген підвищує сприйнятливість згустків фібрину до лізису [46]. Альбумін сироватки крові також впливає на механізми згортання тромбоцитів, шляхом регуляції кальцію [137, 167].

Гемоглобін також піддається аспіринзалежному ацетилюванню *in vitro* та *in vivo*. Дослідження ацетилювання гемоглобіну аспірином показують зниження глікації білка, а за наявності високих концентрацій глюкози ацетилювання гемоглобіну АСК збільшується ефект. АСК здатна ацетилювати різноманітні залишки лізину в ланцюгах гемоглобіну, не впливаючи на його здатність зв'язувати і транспортувати кисень. Відносно низькі концентрації гемоглобіну також здатні викликати агрегацію тромбоцитів, хоча вплив ацетилювання гемоглобіну аспірином на взаємодію між гемоглобіном та тромбоцитами залишається невідомим [102, 106].

Блокування циклооксигеназ з одночасним зменшенням синтезу тромбоксану веде до зменшення агрегації тромбоцитів, експресії Р-селектину та зниження функції згортання. Окрім зменшення агрегації тромбоцитів, також досліджено, що аспірин змінює профіль протеїнів у тромбоцитах. Багато з цих білків є посередниками у реакціях згортання крові та міграції імунних клітин до місця пошкодження. Проте деякі з білків, виявлених у тромбоцитах, можуть сприяти ангіогенезу та росту пухлин [113].

АСК один з найбільш вивчених препаратів з НПЗП. Він впливає на ниркове запалення, водний транспорт, баланс калію та натрію, приводить до дисфункції нирок та гіпертонії. ЦОГ-1 бере участь у контролі ниркової гемодинаміки та швидкості клубочкової фільтрації. ЦОГ-2 бере участь у виділенні солей та води. Блокування одного чи обох ферментів матиме різний вплив на ниркову функцію [75, 108, 161]. Простациклін, простагландин E2, протсагландин D2 – гомеостатичні простагландини, що утворюються у різних ділянках нирки під дією ЦОГ-1. Вони здатні розширювати судини, зменшувати судинний опір, посилювати перфузію органу. Як наслідок відбувається перерозподіл крові від кори нирки до нефронів у інтрамедулярному просторі [89, 185].

При блокуванні цих механізмів зменшується загальна ниркова перфузія, відбувається перерозподіл крові у напрямку кори з подальшим гострим звуженням судин та медулярною ішемією та, як наслідок, розвитком ниркової недостатності. Крім того простагландин E2 та простагландин F2 мають сечогінний та натрійуретичний ефект, а простагландин E2 і простагландин I2 є антагоністами вазопресину. Вони утворюються в клубочках та сприяють підтримці швидкості клубочкової фільтрації. Ці простагландини складають саморегулюючий механізм ниркової перфузії, як при серцевій недостатності та стані гіповолемії. У відповідь на зменшення ниркового кровотоку та ниркові гемодинамічні зміни включається стимуляція ренін-ангіотензин-альдостерон системи, внаслідок чого виникає спазм судин та затримка натрію і води, а також відбувається стимуляція симпатичної нервової системи, що сприяє подальшому підвищенню тону судин. За таких умов простагландини сприяють вазодилатації ниркових судин, що покращує ниркову гемодинаміку та зменшує ризик гострого функціонального розладу нирки. Також зменшується виділення норадреналіну, що теж сприяє вазодилатації. АСК, особливо у високих дозах,

як і інші НПЗП погіршують механізми саморегуляції судинного тону, внаслідок чого сприяють виникненню ниркових розладів [66, 125].

До несприятливих наслідків впливу АСК належить затримка натрію та води, що проявляється набряками. Проте вони незначно виражені [185]. Симптоматичний набряк проявляється лише у 3-х % пацієнтів [89]. Ще один несприятливий наслідок дії АСК – гіперкаліємія, що є наслідком зменшення, опосередкованого простагландінами, виділення реніну та альдостерону. Крім того при зменшенні клубочкової фільтрації АСК може збільшити резорбцію води та натрію у ниркових канальцях [86].

Ниркові ускладнення, що виникли внаслідок прийому НПЗП, в т.ч. АСК, у більшості випадків зворотні при низьких дозах та з припиненням дії цих препаратів. Проте в окремих випадках, при великих дозах, виникає гостра дисфункція нирок, нефротичний синдром, інтерстиціальний нефрит та нирковий сосочковий некроз. Тривале використання АСК може викликати збільшення від 5 до 6 мм р.ст. середнього артеріального тиску, особливо в осіб з гіпертензією і можуть перешкоджати гіпотензивному впливу діуретиків, бета-блокаторів та ангіотензинперетворюючий фермент (АПФ) інгібіторів. Однак існує велика розбіжність щодо результатів, отриманих при дослідженні препаратів та серед клінічних випробувань. В цілому при вживанні АСК, прояв ниркових ускладнень має пряму залежність від дози [53].

У літературі зустрічаються суперечливі відомості про здатність аспірину як єдиного агента викликати гостру або хронічну ниркову недостатність у експериментальних тварин. Хронічне введення АСК протягом 18 – 68 тижнів у дозах від 120 до 500 мг/кг/ добу викликає папілярний некроз у щурів. Однак, не завжди можливо отримати нирковий папілярний некроз у інших видів експериментальних тварин або у щурів, які отримували менші дози порівняно з терапевтичними дозами, які застосовуються у людей. У різних штаммах щурів АСК, що вводиться у

вигляді однієї високої дози внутрішньовенно або перорально, викликає гострий тубулярний некроз проксимальних каналців, який рідко супроводжується нирковим папілярним некрозом у сприйнятливих штамах. Кілька досліджень на людях стосувалися хронічної нефротоксичності лише аспірину або відносного ризику захворювання нирок у кінцевій стадії у зв'язку з використанням аспірину після корекції інших анальгетиків. У здорових дорослих осіб короточасне введення аспірину в терапевтичних дозах не впливає на кліренс креатиніну, об'єм сечі, осмолярний кліренс або екскрецію натрію і калію. Однак у схильних осіб з гломерулонефритом, цирозом та хронічною нирковою недостатністю, а також у дітей із застійною серцевою недостатністю короточасне застосування аспірину в терапевтичних дозах може викликати оборотну гостру ниркову недостатність. Гостра аспіринова інтоксикація (> 300 мг / кг) часто викликає гостру ниркову недостатність, а дози 500 мг / кг можуть бути летальними. Як повідомляється, хронічна інтоксикація саліцилатом викликає оборотну або незворотну гостру ниркову недостатність у зв'язку з синдромом псевдосепсису [65].

Найчастішим негативним наслідком прийому АСК, що також прямо залежить від дози препарату, є ускладнення зі сторони шлунково-кишкового тракту, що у сучасній літературі носить назву НПЗП-гастропатія. Під НПЗП-гастропатією розуміють пошкодження слизової оболонки шлунка та 12-палої кишки з розвитком ерозій, виразок, кровотеч та перфорацій. Встановлено, що половина всіх шлунково-кишкових кровотеч спровокована прийомом НПЗП, в т.ч. АСК. У 10-15 % гастропатія є причиною відміни препарату, 25 % пацієнтів скаржаться на біль у животі при тривалому прийомі АСК, навіть у невеликих дозах. Пропорційно до збільшення дози збільшується кількість гастропатій [1, 47].

Окрім блокування ЦОГ у клітинах слизової оболонки шлунка та 12-палої кишки, як це характерно для інших НПЗП, АСК також проявляє пряму

дію на слизову оболонку шлунка. Вважається, що АСК безпосередньо або з допомогою прозапальних цитокінів викликає апоптоз епітеліоцитів у шлунку [1, 12, 33, 67, 86, 162].

Непереносимість АСК, що поєднується з бронхіальною астмою та поліпозом носа у літературі носить назву “Аспіринової тріади” або синдрому Відаля. Відому ще з 1911 р. непереносимість АСК пояснюють не імунологічними механізмами, а здатністю впливати на обмін арахідонової кислоти, внаслідок чого відбувається надмірний синтез лейкотрієнів, що мають бронхоконстрикторну та еозинофіломобілізуєчу дію [1, 5, 7, 29, 34, 38, 69].

За останні роки проводяться дослідження щодо впливу АСК на профілактику злоякісних новоутворень [121]. У загальному АСК впливає на сигнальні шляхи раку, іноді індуюючи гени-супресори пухлин [77, 121]. Результати різних досліджень свідчать, що тривале вживання АСК позитивно впливає на профілактику деяких видів раку, зокрема раку шлунка, печінки, підшлункової залози, колоректального раку [160, 179]

1.3 Особливості клінічних проявів та структурних змін у нирках під впливом різноманітних нефротоксичних речовин

Нефротоксичність – це властивість хімічних речовин, діючи на організм немеханічним способом, викликати структурно-функціональні порушення нирок. Нефротоксичність може бути наслідком прямої дії хімічних речовин чи їхніх метаболітів на нирки або опосередкованої дії – через вплив на гемодинаміку, кислотно-основний стан, масивне утворення продуктів руйнування клітинних елементів (гемоліз, рабдоміоліз), які блокують каналцевий апарат нирок [35].

Кількість токсичних речовин та їхня дія в організмі становить велику частку тем для досліджень в теоретичній та практичній медичній науці.

Нирка, завдяки своїй морфологічній організації, особливо чутлива до токсичного ушкодження. Гостре та хронічне токсичне пошкодження нирок, викликане отруйними, і в першу чергу, нефротоксичними речовинами, виникає внаслідок потрапляння у внутрішнє середовище організму пероральним, інгаляційним та парентеральним шляхами. У повсякденному житті людина зустрічається з нефротоксичними речовинами різної етіології, наприклад, нефротоксичні речовини рослинного походження, отрути тварин, ліки, хімічні речовини, в т.ч. наркотичні. Також, епідеміологія токсичного ушкодження нирок, залежить від країни, регіонів у межах країни, соціально-економічного статусу та розвитку системи охорони здоров'я [60].

Основною особливістю патофізіології гострого ураження нирок є швидке зниження видільної та метаболічної функцій і, як наслідок, накопичення продуктів метаболізму азоту, таких як сечовина і креатинін. Також відзначається анурія або олігоурія. Патофізіологічно гостре ураження нирок буває преренальне, ренальне та постренальне. Епідеміологічно виділяють ураження нирок внаслідок прийому нефротоксичних препаратів, нозокоміальне та ураження нирок у важкохворих пацієнтів (після лікування у відділеннях інтенсивної терапії з використанням нефротоксичних медичних препаратів) [119, 152].

Згідно з даними Американської асоціації центрів контролю отруєнь (American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System) з 16,8 млн. повідомлених про випадки отруєнь було відмічено 16444 речовин з вираженою нефротоксичною дією. Також відмічається зменшення випадків легкого ураження нирок та збільшення більш важких уражень [51, 110].

Токсичне пошкодження нирок значною мірою залежить від географії. В одному з індійських досліджень, що проводилось на 2405 пацієнтах та описувало мінливу епідеміологію набутого токсичного ураження нирок протягом 26 років, виявило зростання загальної захворюваності на гостре

ушкодження нирок на 1,95 (перші 13 років) та 4,14 (другий 13 років) на 1000 прийомів. В іншому великому китайському багатоцентровому ретроспективному когортному дослідженні 659945 госпіталізованих дорослих пацієнтів із широкого спектру клінічних випадків частота токсичного гострого ушкодження нирок склала 2,5 % для випадків самовільного прийому нефротоксичного препарату та 9,1 %, коли призначався нефротоксичний медичний препарат в стаціонарі. Фітотерапія є традиційним методом лікування у багатьох країнах Азії, проте у цьому випадку фармакологія є недостатньо керована, і ліки призначаються за відсутності медичної бази та точних знань про несприятливі наслідки. Існують цікаві відмінності між Сходом і Заходом і між країнами з низьким рівнем доходу та з високим рівнем доходу. В цілому пацієнти з гострим ураженням нирок у Південній Азії значно молодші, ніж у Східній Азії та країнах Заходу з менш відомими супутніми захворюваннями. Крім токсичності традиційної фітотерапії, існують токсини навколишнього середовища, такі як отрути змій, комах, а також вплив важких тропічних захворювань (малярія, геморагічна лихоманка, дизентерія та лептоспіроз) [81, 84, 92, 94, 141, 189].

Окремо слід відзначити медикаментозно індуковані пошкодження нирок. Дуже часто його спричинюють препарати для антимікробної терапії під час підвищеної фармакологічної резистентності при важких бактеріальних інфекціях. Багато видів бактерій синтезують ферменти, необхідні для самозахисту, але це призводить до стійкої резистентності та прогресування критичних станів із розвитком септичного ураження нирок. Окрім антибіотиків, багато імунодепресантів та знеболюючих препаратів мають значну нефротоксичність з розвитком різних патофізіологічних механізмів. Відомі побічні реакції на препарати, як правило, діляться на дві групи:

- непередбачувані, які є імунологічно опосередкованими та незалежними від дози і складають приблизно 1/5 усіх реакцій (наприклад, реакції β -лактами, пеніциліни),

- передбачувані, що залежать від дози і становлять до 4/5 всіх випадків (наприклад, наслідки прийому ванкоміцину, гентаміцину).

Перший тип реакції описується як гіперчутливість до медичного препарату, що може проявлятися від легких форм до важких анафілактичних реакцій. Поширеність алергій на лікарські засоби складає в середньому 1,95 подій на пацієнта. Найбільш поширені алергічні реакції на антибіотики, а саме пеніциліни (12,8 %) та сульфонамід (7,4 %), опіати (6,8 %) та НПЗЗ (3,5 %). Жінки та білі пацієнти більш схильні до побічних реакцій на медикаменти. Гострий тубулоінтерстиціальний нефрит з різними стадіями ниркової недостатності (із зниженням клубочкової фільтрації), еозинофілія, гематурія, легка протеїнурія (<1,0 г / добу), алергічні шкірні висипання та лихоманка після впливу лікарських препаратів є типовим клінічним проявом імунологічних реакцій. У єдиному китайському проспективному когортному дослідженні, яке включало пацієнтів з біопсійним підтвердженням інтерстиціального нефриту будь-якої етіології, індукований препаратом інтерстиціальний нефрит був діагностований у 50 % пацієнтів. Крім того, за допомогою багатовимірного аналізу незалежними факторами ризику поганого тривалого ниркового результату були жіноча стать, старший вік, гіпертонія та рецидивуюча ниркова недостатність. Фармакологічні групи препаратів, що викликають пошкодження нирки, обширні і включають антибіотики (β – лактами, хлорамфенікол, доксициклін, рифампін, сульфонаміди, фторхінолони, макроліди), діуретики, антигіпертензивні засоби (АПФі, антагоністи рецепторів ангіотензину II), НПЗЗ, інгібітори протонної помпи, інгібітори імунної контрольної точки, антиретровірусні засоби [92].

Нефротоксична дія циклоспорину пов'язана з індукцією аутофагії клітин ниркових каналців з окислювальним та ендоплазматичним напруженням ретикулуму, збільшення вироблення мітохондрій реактивних видів кисню та активацію різноманітних сигнальних шляхів, що призводять до мембранного перекисного окислення ліпідів. Пов'язана з дозою та передбачувана побічна реакція може викликати важке ураження ниркової паренхіми з патологічним проявом у вигляді гострого каналцевого некрозу, апоптозу, окисного стресу або аутофагії [125, 143].

Глікопептидний антибіотик ванкоміцин є потужним бактерицидним засобом, що використовується для лікування стійких штамів золотистого стафілококу і застосовується парентерально. Нейротоксичність ванкоміцину, може бути від легкої до важкого пошкодження нирок, яке потребуватиме замісної терапії. Нейротоксичність ванкоміцину залежить від супутнього призначення інших нефротоксичних препаратів, нефротоксичного лікування, віку пацієнта, дозування. При концентрації ванкоміцину 15 мкг / мл або більше повідомляється про виникнення захворюваності 8,1 % тільки при використанні ванкоміцину. Експериментальні дослідження *in vitro* показали основні патофізіологічні принципи нефротоксичності ванкоміцину у клітинах проксимальних каналців, що індуковані деполаризацією мітохондріальної мембрани з подальшим вивільненням мітохондріальної реактивної форми кисню та перекисненням мітохондріального фосфоліпідного кардіоліпіну. Активація каспази-9 та каспази-3/7 супроводжується смертю клітини. [82, 127, 170, 175].

Аміноглікозидні антибіотики антибактеріальні засоби, ефективні проти грамнегативних бактерій, а при поєднанні з β – лактамними антибіотиками активні проти стафілокока та ентерокока. Аміноглікозидом індуковане ураження нирок приблизно 33 % залежно від наявності шоку у важко хворих літніх пацієнтів та тривалості терапії. Приблизно у третини літніх пацієнтів при тривалому застосуванні аміноглікозидів спостерігається пошкодження

нирок [182]. Нефротоксичність гентаміцину, проявляється шляхом прямої дії на каналці, клубочки, судинну токсичність та активацію окислювального стресу. Гентаміцин виводиться головним чином клубочковою фільтрацією, і невеликі кількості активно реабсорбуються та накопичуються, що в подальшому веде до взаємодії з клітинними мембранами та органелами. Нагромадження гентаміцину в лізосомах викликає фосфоліпідоз та некроз клітин. Гентаміцин може знизити клубочкову фільтрацію за рахунок скорочення проліферації мезангіальних клітин та зменшення ниркового кровотоку через збільшення опору судин [98, 182].

Цисплатин – хіміотерапевтичний засіб, що використовується для лікування злоякісних новоутворень різного типу. Механізми нефротоксичності цисплатину складні, полягають у депонуванні препарату в клітинах епітелію каналців, активацію їхнього апоптозу та стресу ендоплазматичного ретикулуму і затримку циклу клітин [109, 117].

Відносно недавно спостережено новий клінічний синдром у пацієнтів, що приймали варфарин в якості антикоагуляційної терапії. Цей синдром отримав назву нефропатії, пов'язаної з варфарином (WRN) та виникає при передозуванні. Пацієнти з хронічною хворобою нирок є більш чутливими до виникнення цього синдрому. Дана нефропатія визначається як гостре збільшення міжнародного нормалізованого співвідношення (INR) до $> 3,0$ з подальшим підтвердженням гострого ураження нирок протягом 1 тижня після збільшення INR. Гостре пошкодження нирок визначали як стійке збільшення креатиніну в сироватці крові, що перевищує або дорівнює $0,3$ мг/дл з подальшим виникненням інтестиціального нефриту, васкуліту, крововиливів та гематурії. При біопсії нирок відзначаються клубочкові крововиливи з тубулярною непрохідністю еритроцитами. Крім гострого ураження нирок, WRN є важливим фактором ризику смертності протягом перших 2 місяців після встановлення діагнозу, а також прискорює прогресування хронічної ниркової недостатності.[116, 180, 181, 188].

Контраст-індукована нефропатія виникає після внутрішньосудинної ін'єкції рентгенографічного середовища з високо осмолярним йодом і характеризується із збільшенням абсолютного рівня креатиніну через 24–72 год після рентгенконтрастного препарату. Приблизно у 5 % пацієнтів, яким вводився контраст, виникає нефропатія, клінічні прояви якої залежать від супутніх захворювань, стану гідратації та функцій нирок перед обстеженням. Контрастно-індукованої нефропатії виникає за ряду патофізіологічних факторів: прямої токсичної дії на клітини ниркових канальців, вивільнення реактивних іонів кисню, низький приплив крові до мозкової речовини нирок, підвищення периваскулярного гідростатичного тиску та зміни концентрації вазоактивних речовин (таких, як оксиду азоту, аденозину) [74, 186].

З прадавніх часів рослини з рослинної сировини люди виготовляли лікарські засоби для лікування великої кількості патологічних станів. Багато сучасних лікарських препаратів рослинного походження: дигоксин, виготовлений з *Digitalis lanata*, морфін та кодеїн з *Papaver somniferum*, хіміотерапевтичні препарати *Paclitaxel* – алкалоїд з *Taxus brevifolia*, вінка-алкалоїди (вінбластин, вінкрестин) з рослини оцвітини *Catharanthus roseus*, важливий гепатопротекторний засіб силімарин, що витягується з *Silybum marianum* або молочниці та хініну з *Cinchona pubescens* [63, 74, 95].

У деяких країнах, в основному з недостатнім економічним розвитком, широке використання лікарських препаратів рослинного походження є важливою частиною лікування захворювання та профілактики. Деякі з цих засобів мають тисячолітню історію. За останні роки фітотерапія набуває популярності як альтернативна медицина у країнах західної Європи та Північної Америки. Проте деякі фармакологічні середники рослинного походження, такі, як флаваноїди, аристохолева кислота, продукти окислювальної деградації, гліцирретинова кислота, ефедрин та колхіцин є нефротоксичними. Аристохолева кислота – токсична сполука *Aristolochia* sp. і викликає прогресуючий хронічним тубулоінтестиційним фіброз зі швидкою

втратою функції нирок. Щодо флавоноїдів, то інформація про їх вплив на нирки є суперечливою. Флавоноїди можуть проявляти нефроротекторні властивості, шляхом антиоксидантної та протизапальної дії, зниженню артеріального тиску та збільшенню концентрації оксиду азоту, що у свою чергу протидіє шкідливим наслідкам ураження нирок. Різні типи флавоноїдів також можуть мати протипухлинну активність відносно ниркових ракових клітин, викликаючи зупинку клітинного циклу, апоптоз та пригнічення проліферації. Проте у літературі описано випадки розвитку гострої ниркової недостатності, спричинену *Sciadopitysin*, складника *Taxus celebica*, що є типом флавоноїда. Пацієнти спочатку скаржились на гарячку та розлади шлунково-кишкового тракту, що виникали після прийому однієї великої дози або довготривалого прийому малих доз. Протягом 2–9 тижнів виникав гемоліз, холестатичний гепатит та внутрішньосудинна коагулопатія. У нирках виникав гострий інтерстиціальний нефрит з гострим канальцевим некрозом. [96, 120].

Серед тваринних отрут, що спричинюють ниркові ускладнення слід відзначити отрути змій. Одним з найбільш серйозних ускладнень укусів отруйних змій у всьому світі в основному через сім'ї *Viperidae*, *Colubridae*, *Elapidae*, *Hydrophiidae* та *Atractaspididae* є гостра ниркова недостатність. Зміїні отрути містять велику кількість активних токсинів, що викликати гостре ушкодження нирок [57, 128]. Наприклад, на Японських островах змія *Protobothrops flavoviridis*, що належить до сімейства *Viperidae*, є однією з найважливіших отруйних змій з точки зору її токсичності та гемотоксичності та наслідків, спричинених її укусом. Патофізіологічно виникає рабдоміоліз [57]. У мишей, яким в експерименті вводили отруту *Hypnale* з родини *Viperidae*, спостерігали петехіальні крововиливи в різних тканинах та гострий канальцевий некроз з неушкодженою базальною мембраною у нирках [88]. Гіпнале – дуже отруйна змія, що зустрічається в Шрі-Ланці та Індії. У перспективному дослідженні спостерігали 465 пацієнтами, що потсраждали

від укусу, у 9,5 % виникло ушкодження нирок. Клінічно спостерігалася тромбоцитопенічна пурпура, гемолітичний уремічний синдром [146].

Бджоли та оси широко поширені у всьому світі. Їх укуси можуть викликати набрякові місцевій реакції, анафілактичний шок, опосередкований Ig-E та наступними розвитком серцево-судинних або поліорганних ускладнень. Реакція гіперчутливості може призвести до рабдоміолізу з пошкодженням клітин скелетних м'язів та наступним розвитком ушкодження нирки. Інший патофізіологічний механізм ґрунтується на активації дисемінованої внутрішньосудинної коагулопатії з тубулоінтерстиціальною та гострою травмою клітин клітин [173].

Гліфосат (фосфометил) гліцин – активний компонент гербіцидів гліфосат-ПАР, який широко застосовуються у всьому світі, особливо в країнах Азії та країнах Мезоамериканського регіону. В умовах *in vitro* є слабким інгібітором ацетихолінестерази. Гостре самоотруєння після навмисного або випадкового перорального прийому може бути смертельним, а причиною смерті є гостра ниркова недостатність, а також виникають такі ускладнення як гострий респіраторний дистрес, неврологічні розлади, розлади шлунково-кишкового тракту, гіповолемічний шок. Гістологічно спостерігається некротичне та апоптотичне пошкодження епітелі.. каналців у висхідному кінці петлі Генле [151, 168, 174].

Параквату (1,1'-диметил-4,4 'біпіридиній дихлорид) – сильний нефротоксичний гербіцид. Основними оргапнами мішенями є нирки та легені. Гістопатологічні зміни прямор пропорційні дозі і проявляються у вигляді коагуляційного некрозу. [132, 138, 174].

1,2-дибромо-3-хлоропропан – пестицид – фумігант з нематоцидною активністю що використовується у сільському господарстві. Має доведено канцерогену активність а також спричиняє гострий каналцевий некроз [141].

Важкі метали, такі як кадмій, уран, свинець, ртуть, внаслідок широкого використання в промисловості потрапляють у внутрішнє середовище

організму. Гостра інтоксикація виникає при проникненні іонізованих форм металів та супроводжується некрозом каналців. При хронічному отруєнні виникає безпосереднє ураження нирок зв'язаних з білками металів. [56, 90, 93, 100].

Гостре отруєння етиленгліколем може бути випадковим та навмисним, та супроводжується типовим метаболічним ацидозом і клінічно проявляється неврологічною, серцево-судинною та нирковою фазами. Гістологічно у нирках виявляється каналцевий некроз, у епітеліоцитах цитоплазматична вакуолізація. Отруєння ізопропіловим спиртом супроводжується нормальним кислотно-лужним балансом. Причиною цього є печінковий обмін ізопропілового спирту з метаболізмом алкогольдегідрогеназою до ацетону, при цьому жоден з метаболітів не є органічною кислотою [126, 144].

Синтетичні канабіоїди, відомі як спайси, є препаратами з психоактивною дією, які зв'язуються з тими ж рецепторами типу 1 (CB1R) та типом 2 (CB2R) як ендогенні канабіоїди – ліпідні ліганди (наприклад, анандамід та 2-арахідоноілгліцерол) та Δ^9 -тетра -гідроканабінол – психоактивні компоненти канабісу. Спочатку були розроблені для уточнення принципу біохімії канабіоїдів, але завдяки їх значним психоактивним ефектам вони швидко з'явилися на ринку наркотиків як більш дешеві та ефективні альтернативи каннабісу. Проте їх вплив на організм є непередбачуваний та є значною мірою токсичними. Рецептори CB1R розташовані у центральній та периферичній нервовій системі, що впливає на метаболізм. Проте обидва типи рецепторів локалізуються у нирках, включаючи проксимальні клітини та клубочки. При гострому отруєнні синтетичними канабіоїдами спостерігається зміна гемодинамики нирок [64, 79, 163, 165]. Гістологічно спостерігається тубулярний некроз, дилатація проксимальних відділів каналців, вакуолізація епітеліоцитів та фокальна втрата останніх [62, 118].

Гостре ураження нирки спричинене алкалоїдом тропану є наслідком

патологічних процесів: рабдоміоліз з порушенням клітин м'язової тканини скелета через ішемію та звуження судин гострий інтерстиціальний нефрит, інфаркт нирки внаслідок вазоконстрикції і тромбозу, тромботична мікроангіопатія та злоякісна гіпертензія внаслідок ендотеліальної травми з активацією тромбоцитів [87, 158]. Гістологічно у нирках виявляється прямий цитотоксичний вплив [158].

Щодо морфологічних змін при гострому токсичному ураженні нирок, то вони вивчалися при моделюванні даної патології шляхом експериментального внутрішньом'язового введення гліцерину на щурах. Гостре ураження нирок при цьому проявлялося значним розширенням кровоносних судин нирок за рахунок переповнення їх кров'ю. При цьому нерідко спостерігалися периваскулярні крововиливи, епітелій канальців нирок перебував у стані зернистої дистрофії, ядра епітелію втрачали чіткість контурів. Внаслідок цього просвіт канальців значно звужувався, а то й був майже відсутній. Частина епітеліоцитів перебувала у стані коагуляційного некрозу з ущільненням цитоплазми та каріопікнозом. У просвіті канальців виявлялися рештки зруйнованих клітин. Базальні мембрани канальців місцями були оголені від клітин епітелію, що є свідченням некротичного нефрозу. У частини клітин епітелію канальців спостерігалася гідропіча дистрофія. Межі між окремими клітинами досить часто були розмитими. Про некробіотичні процеси у таких клітинах свідчила відсутність у них ядер. Просвіти в дистальних і проксимальних канальців містили злущений епітелій. Спостерігалися їх закупорка міоглобіновими циліндрами, що приводило до локальних розширень просвітів дистальних і проксимальних канальців [13].

Характерні морфологічні ознаки гострого токсичного ураження нирок у вигляді альтерації та деструкції тубулярного епітелію відмічені і іншими дослідниками-клініцистами [46, 35]. Ппри цьому пошкодження епітеліоцитів насамперед проявляється порушенням полярності розташування ядер та

інших органел клітин, дегенерацією та некрозом епітеліоцитів. Токсичний вплив викликає набухання епітеліоцитів та їх вакуолізацію з утворенням так різного виду циліндрів (гіалінових, пігментних, еозинофільних, клітинних). Пігментні циліндри у таких випадках свідчать про гемоліз чи рабдоміоліз [35].

В цілому тубулярні пошкодження проявляються наступними морфологічними змінами:

- пошкодженням із дегенерацією та коагуляційними некрозами тубулярних епітеліальних клітин (втрата ядер при частковому збереженні контура клітин), каріорексисом та/або каріопікнозом;

- набуханням тубулярного епітелію (що є типовим для дії багатьох нефротоксинів та патологічних станів, котрі призводять до тривалої гіпокаліємії);

- відставанням тубулярних епітеліоцитів від основної мембрани каналців;

- руйнуванням чи втратою облямівки тубулярних епітеліоцитів;

- дилатацією каналців;

- інтерстиціальним набряком із відокремленням каналців один від одного;

- наявністю циліндрів (гіалінових, пігментних, еозинофільних, клітинних чи з гранулярного детриту) (сильно пігментовані циліндри можуть свідчити про відкладання гемоглобіну чи міоглобіну);

- наявністю в тубулярному просвіті живих і мертвих епітеліоцитів, лейкоцитів і продуктів розпаду клітин;

- руйнуванням базальної мембрани (тубулорексисом);

- пізніше, на етапі репарації та регенерації – базофільним забарвленням цитоплазми тубулярних епітеліоцитів, збільшенням гіперхромних ядер, мітотичних фігур та ін. [35].

Гістологічні та електронно-мікроскопічні дослідження кіркової речовини нирок при їх токсичному ураженні у пізні терміни після опікової травми шкіри за умов інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду показали, що у тварин реєструються пристосувально-компенсаторні та деструктивні змін у судинному руслі, стромі і паренхімі органу, а також у компонентах клубочкового (фільтраційного) та трубчаткового (реабсорбційного) апаратів мозаїчного характеру. Більшість таких змін стосується кровоносних судин. Виявлена дилатація або колапс повнокровних або запустілих просвітів судин перитубулярної кровоносної сітки, а також кровоносних капілярів клубочка. Відмічено явища інтерстиційного набряку та діapedезу еритроцитів. Реєструвалася локальна руйнація судинної стінки, утворення перивазальних набряків та крововиливів.

Мозаїчні зміни відмічені також у трубчатках нефронів, одна частина з яких набуває розширеного просвіту, інша – звуженого. Відзначено дистрофічні зміни епітеліоцитів у вигляді просвітлення і зернистості цитоплазми. У частини епітеліоцитів відмічено вакуолізацію та некроз з утворенням клітинного детриту. Нерівномірний набряк окремих епітеліоцитів у стінці проксимальних трубочок приводить до майже повного закриття їх просвіту. Інтерстиціальний набряк має переважно периваскулярну локалізацію. Місцями відмічено майже повну, а то й повну руйнацію стінки поодиноких перитубулярних кровоносних капілярів, що супроводжується формуванням паравазальних крововиливів. Ядерні оболонки окремих подоцитів у багатьох місцях інвагіновані, хроматин у стані маргінальної агрегації. Відмічена певна гетероморфність мітохондрій, розташованих поблизу базального полюса епітеліоцитів. Серед великих мітохондрій стовпчастої форми візуалізуються менші за розміром мітохондрії овальної та круглої форми [30, 46].

Однією із найважливіших ланок морфогенезу у більшості наявних досліджень відмічаються все таки розлади органного кровообігу. Зокрема,

дослідження структурної організації тканини нирок молодих щурів за комбінованої дії солей важких металів та фосфорорганічних пестицидів також показало наявність суттєвих патоморфологічних порушень як стромальних, так і паренхіматозних компонентів. Водночас тут маніфестували розлади кровообігу, причому активно реагувало гемомікроциркуляторне русло, судини якого розширилися та були переповнені кров'ю. До цього приєднувалися стаз та складж еритроцитів. Однак ці прояви не були системними. У межах одного органа ділянки повнокров'я чергувалися з ділянками зниженого кровонаповнення. Розлади гемодинаміки набували характеру шоккових: судини кіркового шару ставали різко малокровними, судини мозкового шару, зокрема пірамід, – різко повнокровними. Такі гемодинамічні порушення супроводжувалися вираженим стромальним набряком. Клубочки мали різний розмір, що було зумовлено рівнем їх кровонаповнення і станом мезангіуму. Клубочки з повнокровними капілярами та розширеним набряком мезангіуму займали весь простір капсули Шумлянського – Боумена. Інші клубочки колабували. Найбільші структурні зміни відмічено зі сторони паренхіматозного компонента нефронів як результат поєднання безпосереднього токсичного впливу та опосередкованого гіпоксичного ураження. Але навіть у межах одного органа ці зміни різнилися за своєю інтенсивністю [16].

Таким чином, аналіз даних наукової літератури свідчить про те, що ацетилсаліцилова кислота і її препарати на даний час ще досить широко застосовуються у медичній практиці для лікування різноманітних захворювань. Разом з тим, поширеність цієї хімічної сполуки у побуті сприяє її безконтрольному використанню, причому нерідко у вигляді передозування, а то і з суїцидальною метою. Такий стан речей потребує детального вивчення морфогенезу структурних змін у різних органах і особливо зокрема у нирках, які є екскреторним органом, що відіграє важливу роль у виведенні токсичних продуктів з організму і разом з тим належить до органів, які першочергово

підлягають токсичним впливам. Водночас, на сьогоднішній день, незважаючи на значну кількість досліджень, присвячених морфологічним змінам у нирках під впливом різноманітних токсичних речовин, порівняно мало є даних, що стосуються саме ацетилсаліцилової кислоти. Не встановлено особливостей структурної реорганізації цього органу в залежності від дозування і тривалості впливу ацетилсаліцилової кислоти чи її препаратів. Крім того, детальне вивчення морфогенетичних механізмів, що складають підґрунтя таких змін дозволить розробити ефективні засоби їх корекції і застосовувати адекватні антидоти.

РОЗДІЛ 2

МАТЕРІАЛ І МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

2.1 Матеріал дослідження

Експерименти проведено на 84 білих безпородних лабораторних статевозрілих щурах-самцях з масою тіла 160-180 г і віком 2,5-3 місяці (табл. 2.1). З них 12 тварин склали контрольну групу. Ще 12 щурам одноразово дошлунково вводили ацетилсаліцилову кислоту з розрахунку 500 мг на 1 кг маси тіла для моделювання важкого ступеня токсичності [155, 166]. Забій тварин цієї експериментальної групи проводили на завершення 1-ї доби від початку експерименту шляхом швидкої декапітації під кетаміновим знечуленням.

Таблиця 2.1 – Розподіл тварин за експериментальними групами та термінами спостереження

Вид експерименту	Тривалість спостереження					Разом
	1 доба	3 доби	7 діб	14 діб	28 діб	
Контроль	12	-	-	-	-	12
Гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою	12	-	-	-	-	12
Хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою	12	12	12	12	12	60
Всього	24	12	12	12	12	84

Для постановки даного експерименту нами був застосований спосіб перорального дозозалежного введення препарату за допомогою полімерних матеріалів. Раніше найбільш поширеною процедурою введення біологічно активних речовин у практиці наукових досліджень із використанням лабораторних тварин була пероральна внутрішньошлункова техніка. Ще і на даний час для цього широко застосовуються пристрої (зонди), що з'єднані із шприцом. Хоча цей метод добре відомий, у нього є недоліки, які полягають в ускладненнях, що можуть привести до швидкого виснаження тварини, а також підвищений ризик летальності як результат невдало проведеної процедури. Крім того, для введення біологічно активних речовин їх попередньо необхідно розвести у рідинах, що інколи є неможливим унаслідок хімічної специфікації сполуки. З метою профілактики ускладнень та вирішення питання хімічної специфікації різноманітних біологічно активних речовин нами був застосований метод виготовлення полімерних ємностей для перорального введення ацетилсаліцилової кислоти. Для цього за основу беруть підходящого розміру пластинку 100 % целюлози на яку насипається ацетилсаліцилова кислота у дозі відповідній до поставленої мети експерименту. Зверху наноситься розігрітий до рідкого стану природній полімер (желатин) до складу якого додаються ароматизатори, що стимулюють апетит у піддослідної тварини. Після застигання ємність з поміщеною у неї біологічно активною речовиною готова до використання. Тварини самостійно і активно споживають її (подано заявку № а201705586 на патент України).

У іншій експериментальній групі ще 30 щурам щоденно дошлунково вводили ацетилсаліцилову кислоту з розрахунку 150 мг на 1 кг маси тіла для моделювання хронічної інтоксикації [155, 166]. Забій тварин цієї експериментальної групи проводили через 1, 3, 7, 14 і 28 діб від початку експерименту також шляхом швидкої декапітації під кетаміновим знечуленням.

Усі дослідження проводили у першу половину доби з 8.00 до 12.00 години (для запобігання впливу часового фактора на функціональний стан тварин). Піддослідні тварини утримувались у стандартних умовах віварію на стандартному раціоні.

Всі експериментальні дослідження проводилися з дотриманням «Правил проведення робіт з використанням експериментальних тварин». Матеріал науково-дослідної роботи розглянуто комісії з біоетики Тернопільського національного медичного університету імені І.Я. Горбачевського МОЗ України (протокол засідання № 58 від 24.03.2020 р.). Члени комісії дійшли узгодженої думки, що надані для експертизи матеріали науково обґрунтовані. Утримання тварин та експериментальні дослідження проводилися відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментів та інших наукових цілей» (Страсбург, 1985), «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», ухвалених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), Хельсинської декларації Генеральної асамблеї Всесвітньої медичної асоціації (2000). При проведенні експериментів на лабораторних тваринах (кролі) були дотримані вимоги, затверджені наказом № 1045-73 МОЗ СРСР від 06.04.1973 р., Мінвузу СРСР № 742 ВІД 13.11.1984 р., а також методичні рекомендації «Доклінічні дослідження лікарських засобів» (Київ, 2001).

Із методик дослідження використовували препарування, контрастну рентгенангіографію, гістологічні методики, макро- і мікроморфометрію, електронну мікроскопію та статистичну обробку отриманих даних.

2.2 Методи дослідження

Загальну оцінку кровоносного русла нирок проводили по контрастних рентгенангіограмах. Для цього проводили ін'єкцію системи черевної аорти

рентгенконтрастною речовиною (дрібнодисперсною суспензією свинцевого сурика). Через лівобічний торакотомний доступ у відпрепаровану грудну частину аорти вводили поліхлорвініловий катетер. Далше за допомогою 20,0 мл скляного шприца з'єднаного з катетером вводили 5 % розчин аміаку для промивання судинного русла. Після цього вводили підігріту водну суспензію дрібнодисперсного свинцевого сурика до відчуття опору поршня [31]. Після цього проводили серединну лапаротомію і видаляли з черевної порожнини органи травлення. Отримані препарати промивали під проточною водою для усунення залишків свинцевого сурика. Для рентгенографії використовували апарат Koch&Sterzel. Знімки виконувались у передне-задній проекції. Тип апарату – двопівперіодний, тип рентгенівської трубки – ДВ-100. Рентгенівська зйомка проводилась за наступних налаштувань: напруга на трубці – 42 кВ; сила струму – 200 мА; фокусна відстань до об'єкта – 55 см; час експозиції – 0,04 секунди. Рентгенівські знімки виготовлялись на рентгенографічній медичній плівці “КРОВЛЕКС ОРГС-4”. Рентгенівські знімки виготовлялись на рентгенографічній медичній плівці “КРОВЛЕКС ОРГС-4”. Замість екрануючих касет для плівки використовували звичайні картонні пакети.

Матеріал для гістологічного дослідження (шматочки печінки) після забору фіксували у 10 % нейтральному формаліні. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином та за Ван Гізон.

Перед фіксацією забрані шматочки тканини нирок промивали у теплому фізіологічному розчині. Матеріал фіксували у свіжо приготовленому 10 % розчині нейтрального формаліну. Після фіксації шматочки промивали у проточній воді впродовж однієї доби. Зневоднення здійснювали у етиловому спирті наростаючої концентрації також впродовж 24 годин. Просвітлення проводили у ксилолі: у 2-х порціях по 1 годині у кожній .

Просочування парафіном проводили у термостаті при температурі 56° протягом 2 годин після чого шматочки заливали у парафінові блоки і

виготовляли гістологічні зрізи товщиною 5-7 мкм на санному мікроскопі МС-1. Гістологічні зрізи забарвлювали гематоксиліном і еозином, а також за ван Гізона. Після забарвлення препарати заключали у канадський бальзам і висушували у витяжній шафі.

Візуальну оцінку препаратів проводили під мікроскопом МБС-15. Мікроморфометричні дослідження проводили із застосуванням окуляра з вимірювальною лінійкою.

Морфометричні дослідження включали визначення:

- площі клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена (мкм²),
- площі капілярних петель клубочка (мкм²)
- площі сечового простору в нирковому тільці (мкм²) [39],
- визначення показника функціональної активності стінок артерій – індекса Вогенворта (ІВ) [19], як відношення площі середнього шару артерій до площі їх просвіту:

$$- \text{ІВ} = (\text{SM} / \text{СПр}) 100 \%,$$

де SM – площа медії,

СПр – площа просвіту судини.

Для цього за допомогою окуляр-мікрометра МОВ-1-15× визначали величини зовнішнього (Д зовн.) і внутрішнього (Д внутр.) діаметрів та розраховували товщину м'язової оболонки (ТМ).

Для морфометричного вивчення внутрішньоорганних галузей ниркові артерії за калібром і топографічним розміщенням були розділені на три групи: міжчасткові (МЧА), дугові (ДА) та міжчасточкові (МЧТА) або артерії крупного, середнього і дрібного калібрів. Подібні градації судинних русел ми знаходимо і в інших авторів [50].

Забір матеріалу для електронномікроскопічного вивчення структурних компонентів печінки проводили згідно загальноприйнятих правил через 1, 3, 7, 14 і 28 діб тривалості експерименту [41, 48]. Відпрепаровані маленькі шматочки печінки фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду з активною

реакцією середовища рН 7,2–7,4, приготовленому на фосфатному буфері. Фіксований матеріал через 60 хвилин переносили у буферний розчин і промивали протягом 20-30 хвилин. Постфіксацію здійснювали в 1 % розчині чотириокису осмію на фосфатному буфері протягом 60 хвилин, після чого проводили його дегідратацію у спиртах зростаючої концентрації, пропіленоксиді та заливали в суміш епоксидних смол з аралдитом.

Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікросомі LKB-3 (Швеція), контрастували 1 % водним розчином ураніацетату та цитратом свинцю згідно метода Рейнольдса і вивчали в електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

Із функціональних методик використовували визначення в'язкості сироватки крові за допомогою віскозиметра ВК-4, принцип дії якого заснований на порівнянні швидкостей протікання крові і дистильованої води в строго однакових за внутрішнім перетином капілярах, за однакової температури і тиску.

Рівень рН крові визначали за допомогою іономіра універсального ЭВ-74. При експлуатації приладу для його калібрування застосовуються контрольні свіжоприготовлені стандартні буферні розчини. Перед зануренням у розчин електроди промивають дистильованою водою і видаляють її залишки фільтрувальним папером. Відлік показників роблять після їх встановлення. Час встановлення показів триває до 10 хв.

В'язкість сироватки крові визначали за допомогою віскозиметра ВК-4. Рівень рН крові визначали за допомогою іономіра універсального ЭВ-74.

Статистичну обробку отриманих результатів здійснювали методом варіаційної статистики з використанням програми «Microsoft Excel». Визначали середнє значення (M), стандартне відхилення (δ) та похибку середнього (m). Статистичний аналіз результатів дослідження проводили пакетом Excel 97 на комп'ютері Intel Pentium 550 VX 256.

Програма дозволяє одержати результати досліджень у вигляді наступних прогнозованих значень:

- середнє прогнозоване значення досліджуваного параметру (M);
- прогнозоване значення стандартної похибки (відхилення) досліджуваного параметру (m);
- середнє квадратичне відхилення (δ);
- достовірність оцінювали коефіцієнтом Стьюдента (t) при $p < 0,05$.

РОЗДІЛ 3

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ НИРОК ІНТАКТНИХ ЩУРІВ

Експериментальні дослідження відіграють дуже важливу роль у процесі пізнання людиною навколишнього світу. Слово “експеримент” (від лат. *experimentum* – проба, дослід) означає науково поставлений дослід, проведений у цілком певних умовах, що дає змогу стежити за перебігом відповідного процесу та відтворювати його при повторенні цих умов.

Експеримент – особливий вид діяльності дослідника, здійснюваної ним з метою наукового пізнання (відкриття) певних характеристик об’єктів або систем чи пов’язаних з ними закономірностей. При цьому дослідник діє на об’єкт з допомогою спеціальних методів, інструментів або приладів і може планомірно змінювати і варіювати різні умови, потрібні йому для одержання остаточного результату. Спостерігач – розглядає зовні явище (форму). Експериментатор – заглиблюється в середину і розглядає суть явища.

Однією із основ експериментальної інформатики є контроль. Контроль – це відображення відповідності між станом об’єкта і заданою нормою відповідним висновком. Контроль параметрів – відображення співвідношення між контрольованим параметром та нормою [36].

Тому, перед тим, як розпочинати наші експериментальні дослідження з вивчення модельованої патології, ми вивчили особливості структурної організації і встановили основні морфометричні параметри у контрольній групі до якої увійшли інтактні тварини без ознак патологічних змін і співставимих з експериментальною групою за віком, статтю, масою тіла і умовами утримування та харчування.

За результатами досліджень, проведеними у контрольній інтактній групі тварин було встановлено, що топографічно нирки у щурів розташовані

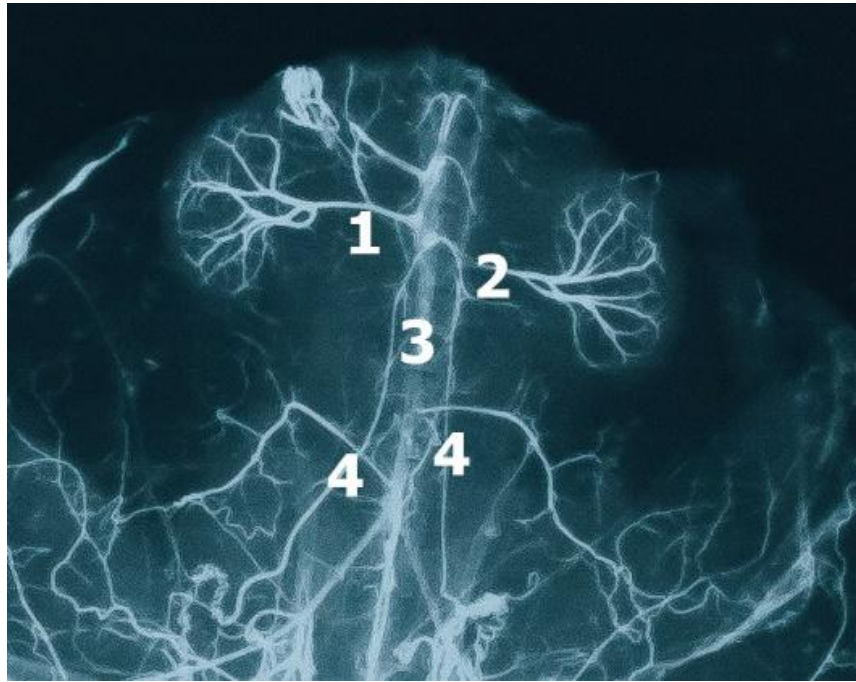
на задній стінці черевної порожнини і проектується на поперекову та підреберну ділянки на рівні від 1-го до 4-го поперекових хребців (або 12-13 ребер). Права нирка розташована майже на одному рівні з лівою і до печінки не дотикається. Форма органу традиційно бобоподібна, розміри в середньому складають 8 x 5 x 3 мм. Крім фіброзної, нирки мають ще слабо виражену жирову, фасціальну і серозну капсули. Серозна оболонка на відміну від людей покриває нирки з усіх сторін, тобто інтраперитонеально. Причому ліва нирка навіть має незначно виражену брижу, що робить її більш мобільною за праву.

На розрізі нирки можна віддиференціювати її коркову і мозкову речовину. Ниркова миска виражена слабо. В неї входить єдиний сосочок, який утворюється в результаті злиття пірамід. В усіх досліджених випадках у щурів були однососочкові нирки.

Кровообіг нирок здійснюється нирковими артеріями, які відходять безпосередньо від черевного відділу аорти на рівні 2-3 поперекових хребців (рис. 3.1).

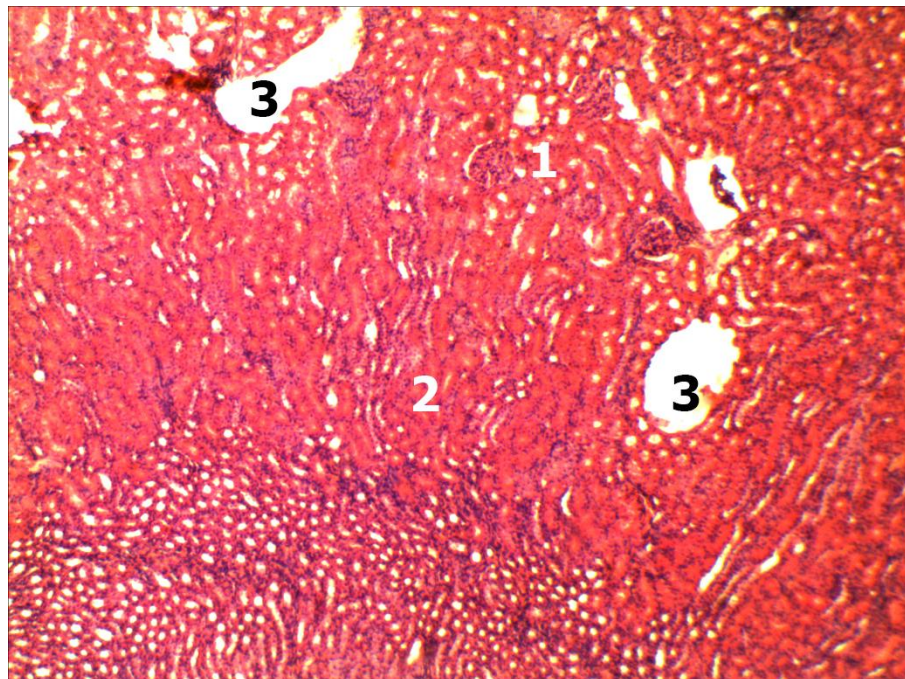
На гістологічних препаратах коркова речовина нирки являє собою сукупність дистальних і проксимальних звивистих каналців, між якими розташовані чисельні ниркові тільця, а також порівняно багато кровоносних судин невеликого калібру (міжчасточкові і дугові) та нервів. Самі ж ниркові тільця складаються з капілярного клубочка, оточеного капсулою (рис. 3.2). Між двома листками капсули визначається незначної величини простір. Іноді у зріз попадають як приносні, так і виносні артеріоли.

Основну масу мозкової речовини складають петлі нефронів і збиральні трубочки (рис. 3.3). Тут зустрічаються судини більшого калібру (міжчасткові артерії і вени), а також так звані юкстамедулярні нефрони. Питома кількість юкстамедулярних нефронів мозкової речовини помітно менша від кількості ниркових тілець у кірковій речовині.



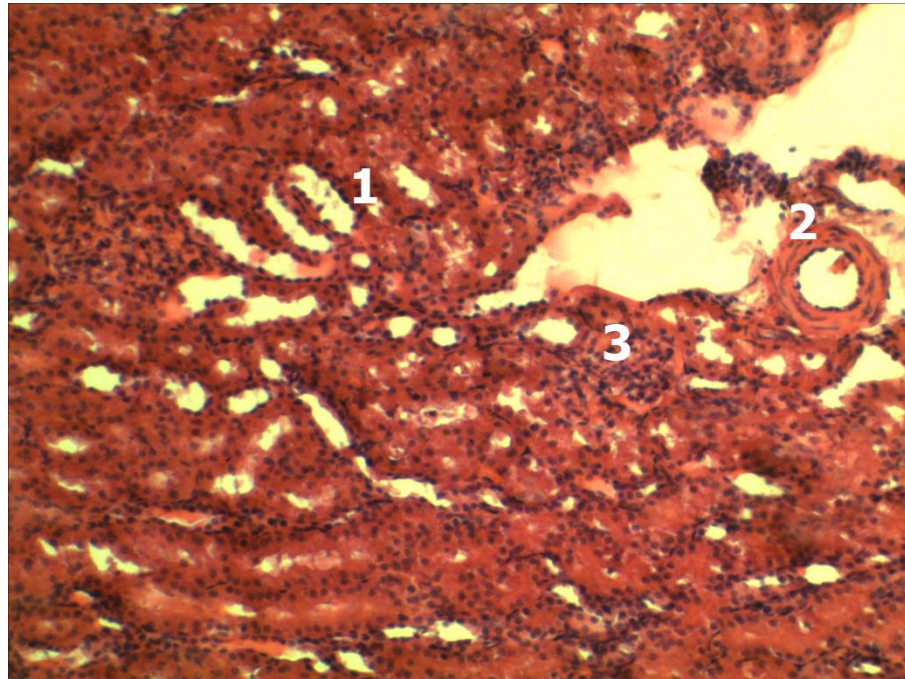
Умовні позначки: 1 – права ниркова артерія, 2 – ліва ниркова артерія, 3 – черевний відділ аорти, 4 – яєчкові артерії.

Рисунок 3.1 – Рентгенангіограма гілок черевного відділу аорти інтактного щура. Фото з рентгенограми



Умовні позначки: 1 – ниркові тільця, 2 – звивисті канальці, 3 – просвіт внутрішньоорганних вен.

Рисунок 3.2 – Гістологічний зріз кіркової речовини нирки інтактного щура. Забарвлення гематоксиліном і еозином. x 140



Умовні позначки: 1 – петлі нефронів і збиральні трубочки, 2 – часткова артерія, 3 – юкстамедулярний нефрон.

Рисунок 3.3 – Гістологічний зріз мозкової речовини нирки інтактного щура.

Забарвлення гематоксилином і еозином. х 140

При проведенні морфометричних досліджень структурних компонентів паренхіми судин нирок різного рівня галуження, було отримано наступні дані, представлені у табл 3.1 і 3.2.

Таблиця 3.1 – Кількісна характеристика структурних компонентів ниркових тілець інтактних щурів ($M \pm m$)

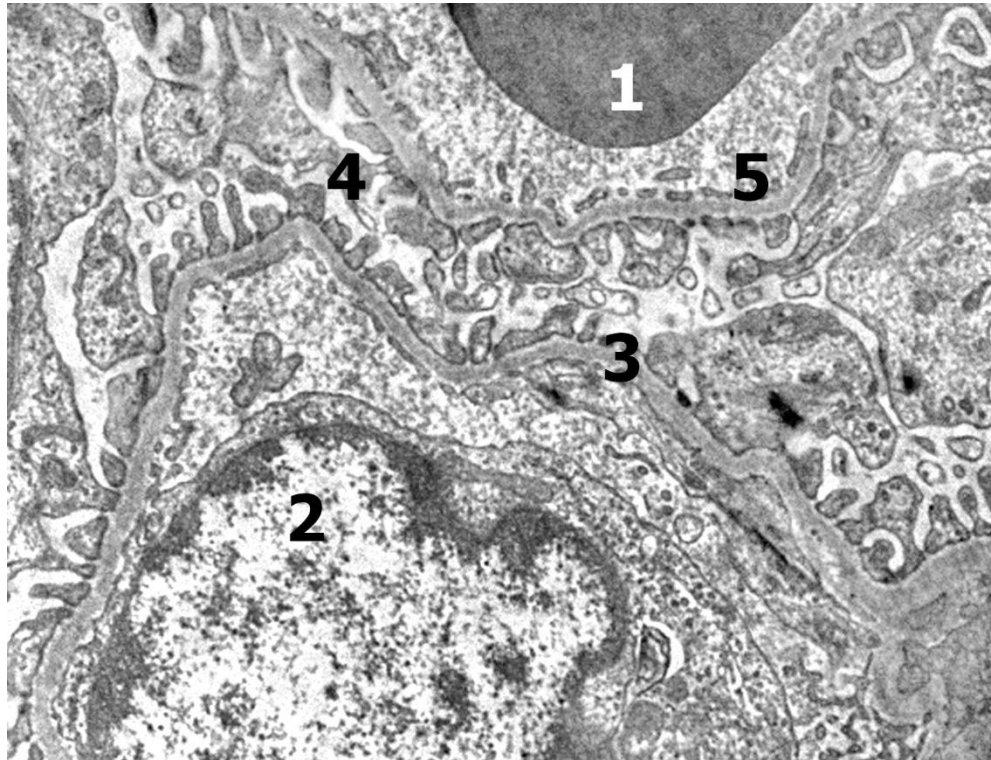
	Показник		
	Площа клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена (мкм ²),	Площа капілярних петель клубочка (мкм ²)	Площа сечового простору в нирковому тілці (мкм ²),
Контроль	5596,22 ± 214,87	3960,89 ± 253,42	1635,33 ± 72,83

Таблиця 3.2 – Морфометрична характеристика галужень ниркових артерій у інтактної групи тварин ($M \pm m$)

	Контроль		
	Д зовн.	ТМ (мкм)	ІВ
Міжчасткові артерії	134,83 ± 1,17	24,67 ± 0,33	148,76 ± 2,49
Дугові артерії	68,33 ± 1,45	13,33 ± 0,25	169,16 ± 2,16
Міжчасточкові артерії	38,83 ± 1,51	8,17 ± 0,38	197,46 ± 3,71

Щодо ультраструктурної організації ниркового тільця, то в інтактних щурів внутрішній листок його капсули досить щільно прилягає до стінок капілярів самого судинного клубочка (рис. 3.4). Цей листок утворений клітинами-подоцитами які мають переважно сплющену форму і які утворюють чисельні відростки-цитоподії.

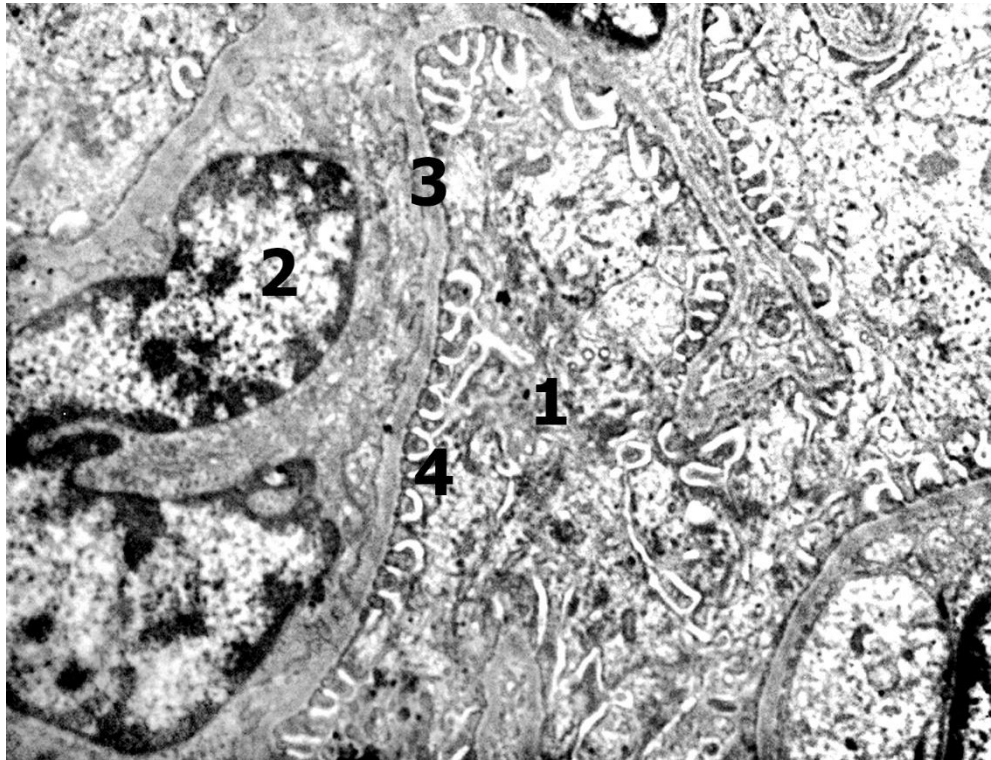
При ультраструктурному дослідженні стінок мікросудин ниркових тілець було встановлено, що вони мають типову будову, характерну для гемокапілярів вісцерального типу. Тобто, їх стінка утворена одношаровим ендотелієм, розташованим на сполучнотканинній базальній мембрані. Про приналежність їх до капілярів вісцерального типу свідчить наявність фенестр, тобто щілин, які нерідко наскрізь пронизують цитоплазму, особливо її потоншені периферичні ділянки. Ядра таких клітин мають переважно округлу форму і розташовані у середній частині клітини, що робить її потовщеною у той час як периферійні відділи клітини потоншені. Малочисельні органели мають переважно біляядерне розташування. Самі ендотеліоцити переважно досить щільно контактують між собою, хоча іноді між ними можуть утворюватися щілини, які заповнені різних розмірів аморфною гомогенною речовиною. У їх цитоплазмі можна спостерігати чисельні фенестри.



Умовні позначки: 1 – еритроцит у просвіті гемокапіляра, 2 – ядро подоцита, 3 – базальна мембрана, 4 – цитотрабекули і цитоподії, 5 – фенестри у цитоплазмі ендотеліоцита.

Рисунок 3.4 – Електронограма компонентів ниркового тільця інтактного щура. x 19 000

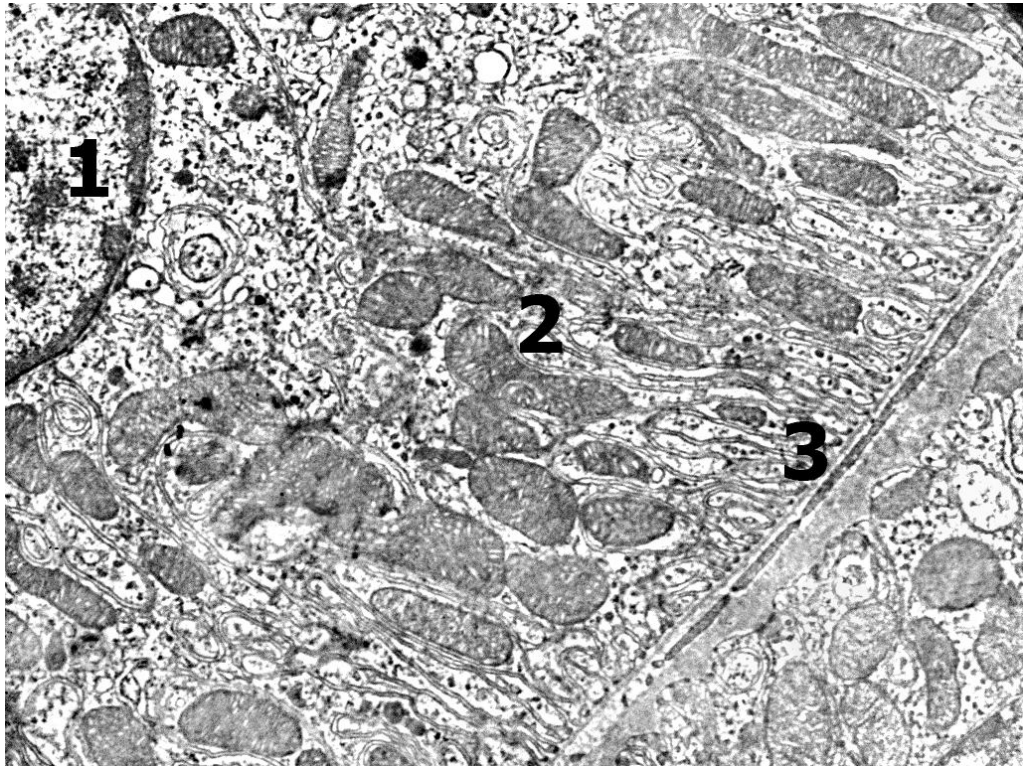
Довкола гемокапілярів розташовані подоцити – клітини неправильної форми і порівняно великих розмірів. Самі подоцити тісно контактують з базальною мембраною. Подоцити мають досить світлу цитоплазму в якій є невелика кількість каналців і цистерн ендоплазматичної сітки і комплексу Гольджі, середніх розмірів мітохондрії мають чітко виражені кристи. Місцями виявляються невеликі вакуолі і мікропіноцитозні міхурці. Базальна мембрана досить чітко візуалізується з її трьохшаровою пластинкою контактують ендотеліоцити капілярного клубочка. Характерною особливістю подоцитів є наявність відростків – цитоподій і цитотрабекул (рис. 3.5).



Умовні позначки: 1 – подоцит, 2 – ядро ендотеліоцита, 3 – базальна мембрана, 4 – цитоподії.

Рисунок 3.5 – Ультраструктурна організація ниркового тільця. x 19000

Що стосується клітин епітелію проксимальних відділів ниркових каналців, то вони містять округлої форми ядра, які оточені ядерною оболонкою з вузьким перинуклеарним простором. Каріоплазма таких епітеліоцитів містить переважно еухроматин, який досить рівномірно розподілений по усій каріоплазмі. Ще однією їх відмінністю є наявність досить значної кількості як округлої, так і видовженої форми мітохондрій, які щільно і дифузно розміщені у цитоплазмі. За рахунок щільного прилягання між епітеліоцитами практично відсутні щілини. У базальних відділах їх цитоплазми формуються мембранні складки перпендикулярної орієнтації з їх зануренням у цитоплазму. Між складками мембран розташовуються стовпчиками округло-овальної або подовгастої форми мітохондрії (рис. 3.6).



Умовні позначки: 1 – кругле ядро епітеліоцита, 2 – мітохондрії, 3 – мембранні складки.

Рисунок 3.6 – Електронограма епітеліоцита проксимального відділу нефрона нирки інтактного щура. x 21 000

Таким чином результати проведеного дослідження свідчать, що морфологічна будова нирок білих лабораторних щурів має певні видові особливості які відрізняють їх від людей і які потрібно враховувати при експериментальному моделюванні різних патологічних процесів для подальшого можливого їх екстрапольовання у клінічну практику. До таких особливостей можна віднести: топографічне розташування даних органів (проектування на поперекову ділянку на рівні від 1-го до 4-го поперекових хребців або на підреберну ділянку на рівні 12-13 ребер), що може бути обумовлене особливостями будови і розташування печінки при горизонтальному положенні тіла, їх відношення до очеревини (інтраперитонеальне положення органа), відмінності в макроструктурі (однососочкова будова пірамідок).

Крім того, отримані кількісні морфометричні показники структурних компонентів нирок можуть бути взяті за основу для об'єктивної оцінки змін, які виникають при експериментальному моделюванні патологічних процесів на даному виді тварин.

Результати даного розділу опубліковані у наукових працях автора [8, 9, 103].

РОЗДІЛ 4

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ ЗМІН У НИРКАХ ПРИ ГОСТРОМУ ОТРУЄННІ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ

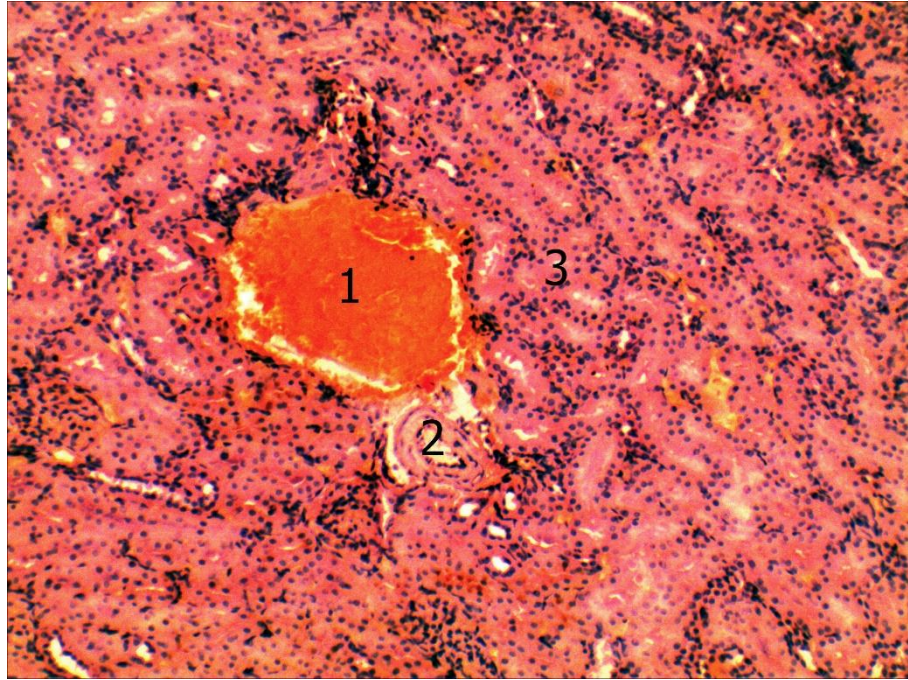
4.1 Особливості структурних змін у паренхімі нирок при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою

Через 1 добу після моделювання важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою у нирках піддослідних тварин відмічалися суттєві структурні зміни, які виникали на тлі виражених ознак розладів органного кровообігу. Розлади органного кровообігу полягали, у першу чергу, в значному розширенні просвіту галужень ниркових вен усіх порядків за рахунок щільного заповнення їх форменими елементами крові, які у буквальному значенні «нафаршировували» дані судини (рис. 4.1). Значні скупчення еритроцитів зустрічалися також і у просвітах артерій, особливо середнього і крупного калібрів.

Ознаками суттєвих розладів органного кровообігу були й чисельні капіляростазис. Просвіт капілярів при цьому значно розширювався (рис. 4.2). Місцями виявлялися пердіapedезні крововиливи.

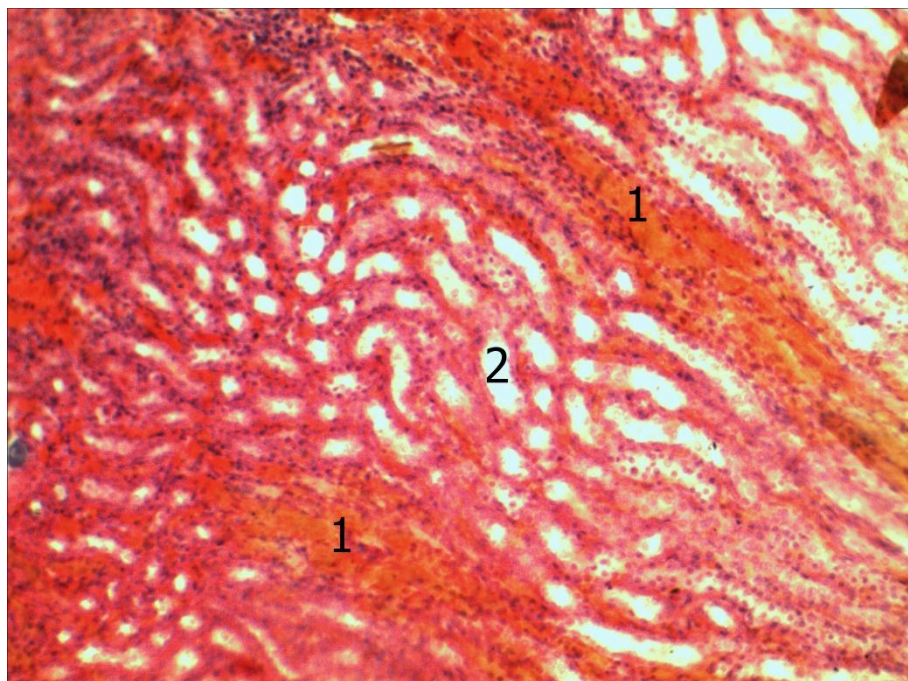
На тлі виявлених морфологічних ознак розладів органної гемодинаміки у паренхімі нирок визначалося деяке збільшення площі ниркових тілець з капсулою Шумлянського-Боумена з одночасним значним збільшенням площі клубочків капілярних петель. У результаті цього відчутно звужувалася площа сечового простору, а нерідко її візуалізація була взагалі дуже затрудненою (рис.4.3).

Така структурна реорганізація ниркових тілець за умов модельованої патології мала своє об'єктивне кількісне підтвердження. Особливості змін кількісних параметрів структурних компонентів ниркових тілець наведені у таблиці 4.1.



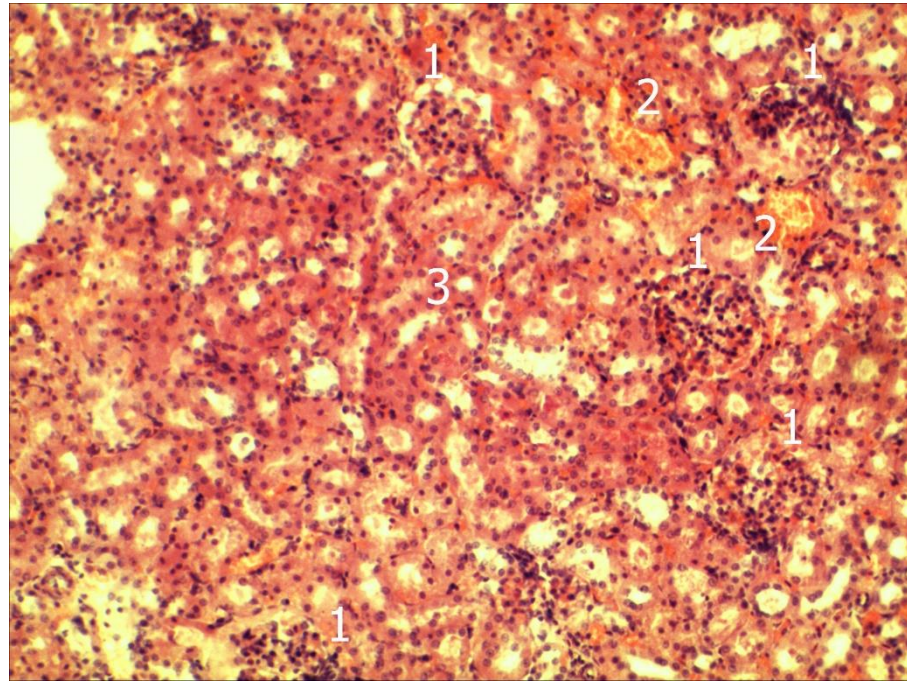
Умовні позначки: 1 – повнокровна розширена гілка ниркової вени, 2 – дугова артерія, 3 – ниркові канальці.

Рисунок 4.1 – Гістологічний зріз нирки щура через 1 добу після важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 120$



Умовні позначки: 1 – капілярстази, 2 – ниркові канальці.

Рисунок 4.2 – Гістологічний зріз нирки щура через 1 добу після важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 140$



Умовні позначки: 1 – ниркові тільця, 2 – повнокровні венули, 3 – ниркові каналці.

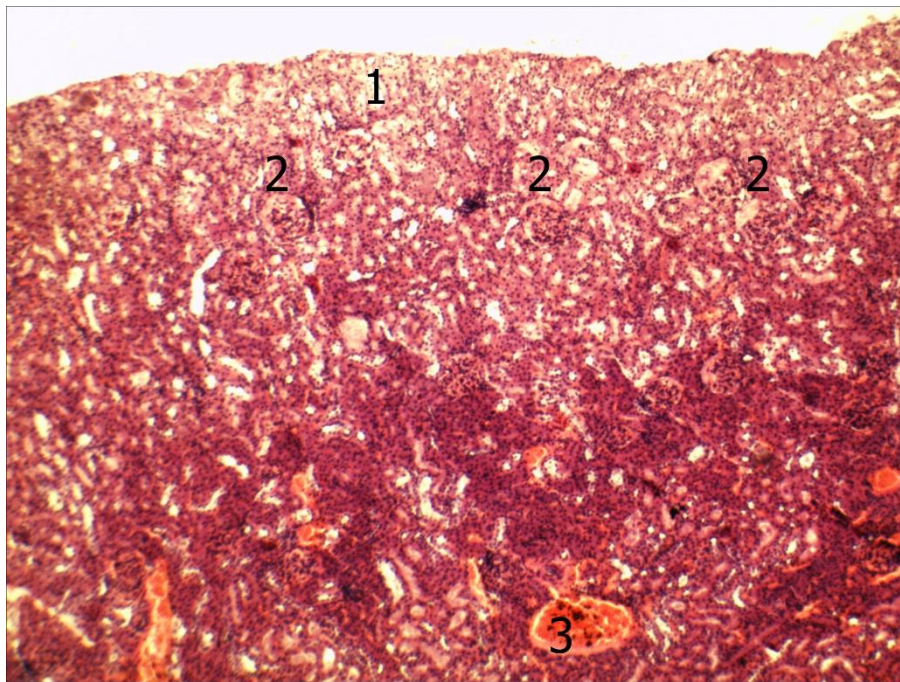
Рисунок 4.3 – Гістологічний зріз нирки щура через 1 добу після важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 120$

Таблиця 4.1 – Кількісна характеристика змін параметрів структурних компонентів ниркових тілець щурів при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою важкого ступеня ($M \pm m$)

Показник	Площа клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена (мкм ²),	Площа капілярних петель клубочка (мкм ²)	Площа сечового простору в нирковому тільці (мкм ²)
Контроль	5596,22 \pm 214,87	3960,89 \pm 253,42	1635,33 \pm 72,83
Гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою	5754,22 \pm 242,21	5427,62 \pm 274,66*	326,60 \pm 62,64*
Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з контролем.			

Як видно із таблиці 4.1, при тенденції до збільшення на 2,8 % площі клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена достовірно на 37,0 % збільшувалася площа капілярних петель клубочка з одночасним достовірним зменшенням на 80,0 % площі сечового простору ниркового тільця.

Крім того, у результаті виявлених виражених розладів органного кровообігу вже через 1 добу експерименту у субкапсулярних зонах кори нирок виявлялися вогнища дистрофії, які характеризувалися просвітленням цитоплазми епітеліоцитів ниркових канальців нерідко з їх дезорганізацією (рис. 4.4).



Умовні позначки: 1 – субкапсулярні вогнища дистрофії епітеліоцитів ниркових канальців, 2 – ниркові тільця, 3 – повнокровні венули.

Рисунок 4.4 – Гістологічний зріз нирки щура через 1 добу після важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 90$

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що при важкому ступені гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою у

нирках щурів виникають структурні зміни, основу яких складають розлади органного кровообігу, що проявляються у вигляді вираженого венозного і помірного артеріального повнокров'я, капіляростазів. Останні приводять до значного розширення площі зрізу капілярних петель клубочка з одночасним майже повним звуженням площі сечового простору ниркових тілець, що може значно утруднювати фільтрацію сечі. Крім того, порушення органного кровообігу приводять до ішемічних дистрофічних змін у епітелії ниркових каналців особливо субкапсулярних ділянок кори нирок, що в сукупності може бути причиною розвитку гострої ниркової недостатності і цілком узгоджується із сучасними уявленнями [49].

4.2 Особливості морфофункціональної перебудови кровоносних судин нирок за умов гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою

Гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою важкого ступеня суттєво впливало на морфофункціональний стан органного кровоносного русла нирок експериментальних тварин. Виражена структурна реорганізація кровоносних судин відмічалася як на органному, так і на тканинному рівнях. При рентгенангіографії звертало на себе увагу розширення просвіту магістральних ниркових артерій, а також їх міжчасткових і дугових гілок з одночасним посиленням звивистості та величини кутів галужень судинних біфуркацій (рис. 4.5).

На світлооптичному рівні звертало на себе увагу виражене повнокров'я вен, у багатьох місцях виявлялися капіляростазі. В артеріях, особливо на рівні міжчасткових і дугових, також визначалися значні скупчення еритроцитів (рис. 4.6). У результаті цього просвіт артерій виглядав розширеним (рис. 4.7).

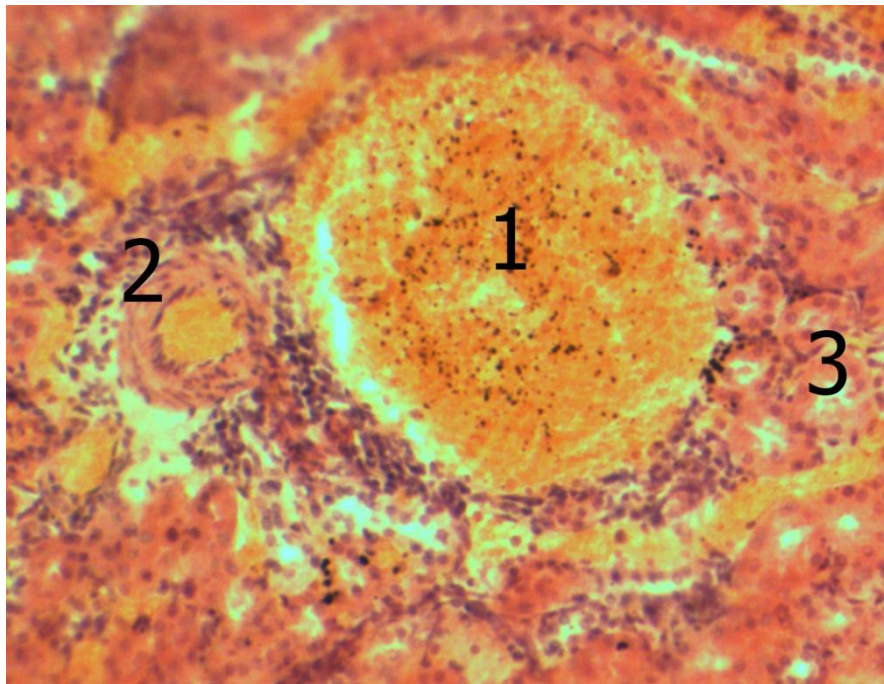


а



б

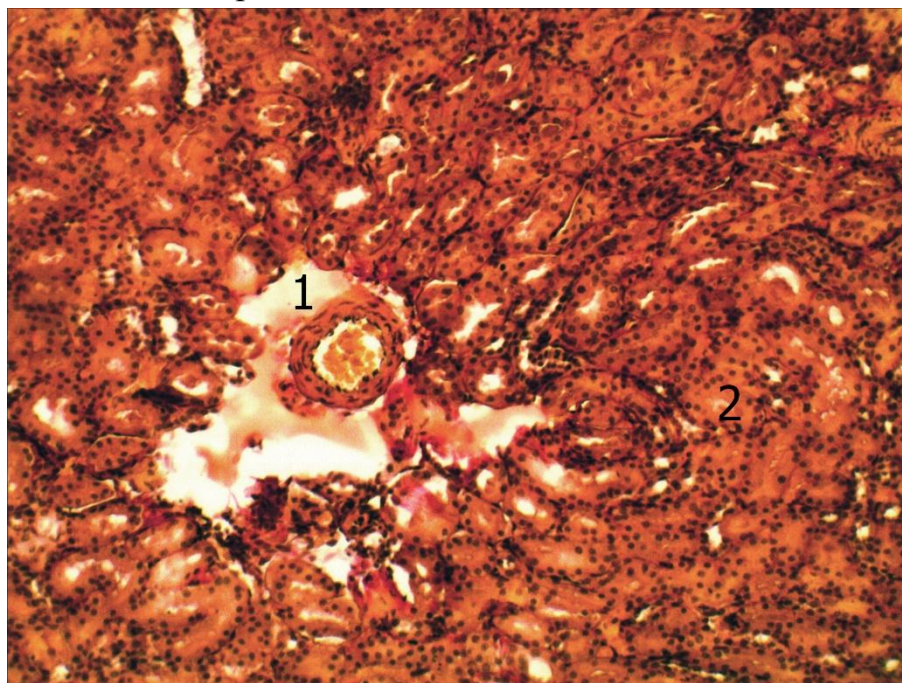
Рисунок 4.5 – Рентгенангіограма артерій нирок інтактного щура – а;
рентгенангіограма артерій нирок щура через 1 добу після важкого ступеня
гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою – б



Умовні позначки: 1 – повнокровна розширена вена нирки, 2 – дугова артерія, 3 – ниркові канальці.

Рисунок 4.6 – Гістологічний зріз нирки щура через 1 добу після важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою.

Забарвлення за ван Гізон. $\times 140$

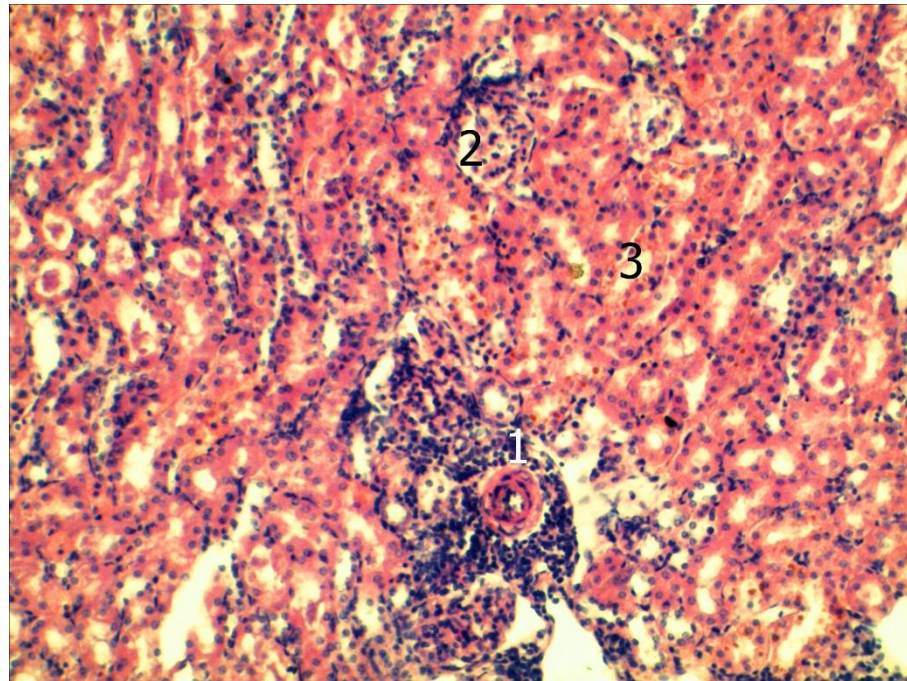


Умовні позначки: 1 – повнокровна розширена дугова артерія нирки, 2 – ниркові канальці.

Рисунок 4.7 – Гістологічний зріз нирки щура через 1 добу після важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою.

Забарвлення за ван Гізон. $\times 120$

Щодо міжчасточкових артерій і особливо артеріол, то їх просвіт нерідко, навпаки, виглядав звуженим, а стінки дещо потовщеними (рис. 4.8).



Умовні позначки: 1 – звуження просвіту міжчасточкової артерії нирки, 2 – ниркове тільце, 3 – ниркові каналці.

Рисунок 4.8 – Гістологічний зріз нирки щура через 1 добу після важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою.

Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 120$

Виявлені на світлооптичному рівні морфофункціональні особливості реакцій кровоносних судин мали своє кількісне морфометричне підтвердження (табл. 4.2). Так, при вираженій тенденції до зниження товщини середньої оболонки індекс Вогенворта у міжчасткових і дугових артеріях порівняно із контрольними тваринами достовірно знижувався на 9,1 % і 14,5 % відповідно, у той час як у міжчасткових артеріях при потовщенні середньої оболонки він достовірно зростав на 14,3 %.

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать про те, що при важкому ступені гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою у нирках виникають виражені морфофункціональні ознаки розладів органного кровообігу, які проявляються значним застійним венозним повнокров'ям.

Таблиця 4.2 – Морфометрична характеристика галужень ниркових артерій у нормі та за умов важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою ($M \pm m$)

Параметр	Міжчасткові артерії			Дюгові артерії			Міжчасточкові артерії		
	Д зовн.	ТМ	ІВ	Д зовн.	ТМ	ІВ	Д зовн.	ТМ	ІВ
Контроль	134,83 ± 1,17	24,67 ± 0,33	148,76 ± 2,49	68,33 ± 1,45	13,33 ± 0,25	169,16 ± 2,16	38,83 ± 1,51	8,17 ± 0,38	197,46 ± 3,71
Гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою	134,17 ± 1,45	23,33 ± 0,44	135,20 ± 3,09*	69,33 ± 1,74	12,50 ± 0,34	144,70 ± 2,86*	38,17 ± 0,83	8,50 ± 0,18	225,69 ± 5,73*
Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з контролем									

У відповідь на це артеріальний відділ кровоносного русла рефлекторно реагує підвищенням тону́су міжчасточкових артерій та артеріол із зменшенням їх пропускної здатності, що може бути захисною реакцією для попередження гемодинамічного перевантаження гемомікроциркуляторної ланки і у науковій літературі описується як рефлекс Китаєва [17]. При цьому одночасно спостерігається компенсаторне розширення просвіту із збільшенням ємності дугових і міжчасткових артерій. Виявлені судинні реакції можуть бути причиною розвитку функціональних і дистрофічних змін в структурних компонентах паренхіми органу як морфологічного підґрунтя ниркової недостатності, що цілком узгоджується із сучасними уявленнями [49, 50].

Висновки.

1. При важкому ступені гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою у нирках щурів виникають структурні зміни в основі механізму розвитку яких лежать розлади органного кровообігу, які полягають у застійному венозному повнокров'ї, рефлекторному підвищенні тону́су міжчасточкових артерій та артеріол і компенсаторному розширенні просвіту дугових та міжчасткових артерій.

2. Розлади органного кровообігу приводять до капіляростазів із розширенням площі зрізу капілярних петель клубочка та одночасним значним звуженням площі сечового простору ниркових тілець, а також супроводжуються дистрофічними змінами в епітеліоцитах ниркових каналців особливо у субкапсулярних ділянках кори нирок.

3. Виявлені судинні реакції можуть бути причиною розвитку функціональних і дистрофічних змін в структурних компонентах паренхіми органу як морфологічного підґрунтя ниркової недостатності.

Результати даного розділу опубліковані у наукових працях автора [8, 27, 104].

РОЗДІЛ 5

ОСОБЛИВОСТІ СТРУКТУРНИХ ЗМІН У НИРКАХ ПРИ ХРОНІЧНОМУ ОТРУЄННІ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ

5.1 Характер та особливості морфофункціональної перебудови структурних компонентів нирок щурів при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою

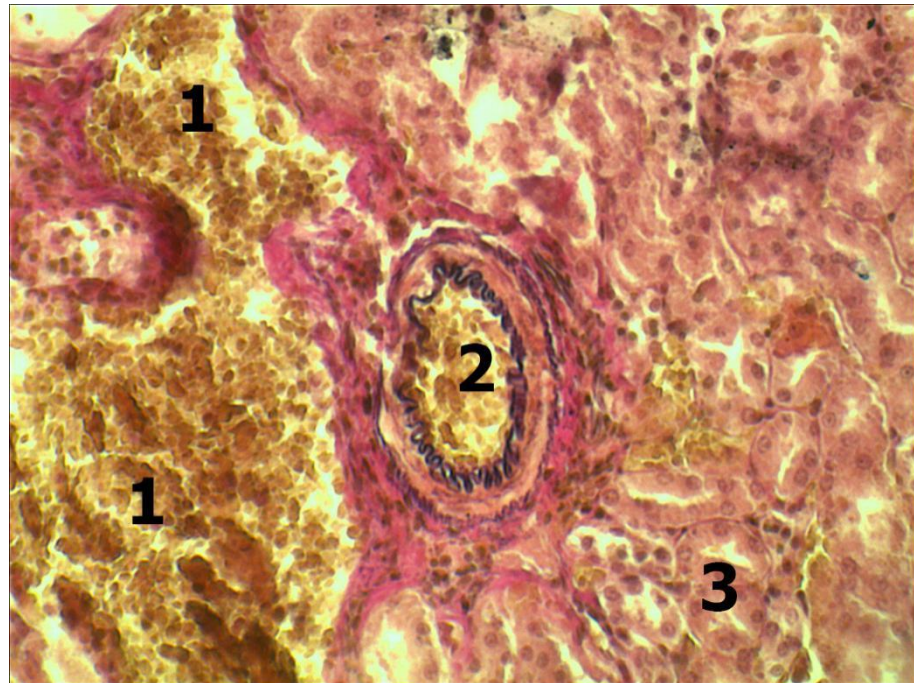
За результатами проведеного дослідження було встановлено, що вже через 1 добу після дошлункового введення ацетилсаліцилової кислоти у структурних компонентах нирок щурів виникали певні морфофункціональні зміни, основу яких складали розлади органного кровообігу. Останні проявлялися у вигляді помірного венозного і частково артеріального повнокров'я, капіляростазів. На тлі застійного повнокров'я спостерігалось підвищення тонуусу стінок дрібних артерій, що підтверджувалося посиленням звивистості їх внутрішніх еластичних мембран з одночасним зниженням пропускної здатності артеріол за рахунок звуження їх просвіту (рис. 5.1).

При цьому відмічалось деяке розширення площі перерізу капілярних петель клубочків з одночасним незначним звуженням площі сечових просторів ниркових тілець, що також було як наслідком, так і проявом застійних явищ у кровоносному руслі органу (табл. 5.1).

Такі гемодинамічні зміни супроводжувалися помірним набряком епітелію ниркових каналців, особливо в субкапсулярних ділянках кори нирок, що проявлялося просвітленням цитоплазми епітеліоцитів з одночасним збільшенням площі їх поперечного перерізу.

Через 3 доби експерименту відбувалася часткова компенсація виявлених попередньо змін з ознаками нормалізації органного кровотоку. Дещо знижувався тонус стінок дрібних артерій і артеріол, зникали ознаки гіпергідратації епітеліоцитів стінок ниркових каналців. Проте у просвіті як

артерій і особливо вен продовжували виявлятися різної величини скупчення еритроцитів.



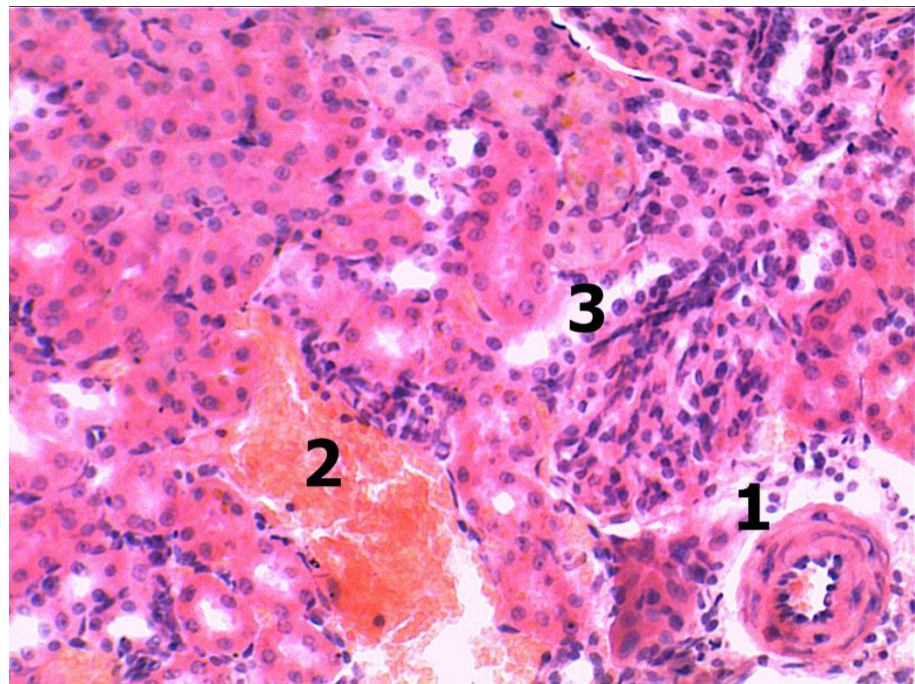
Умовні позначки: 1 – повнокровні вени, 2 – еритроцити у просвіті артерії з підвищеним тонусом стінки і складчастою внутрішньою еластичною мембраною, 3 – ниркові каналці з просвітленою цитоплазмою епітеліоцитів.

Рисунок 5.1 – Структурна організація нирки щура через 1 добу після введення ацетилсаліцилової кислоти. Забарвлення за Вейгертом. х 140

Однак, уже через 7 діб експериментального спостереження характерним було відновлення і прогресування виявлених попередньо судинних реакцій, які полягали у повторному підвищенні тону артеріол і дрібних артерій з одночасним потовщенням їх стінок і звуженням просвіту та зниженням пропускної здатності. Причому, потовщення стінок судин відбувалося як за рахунок підвищення їх тону, так і за рахунок набряку, що підтверджувалося просвітленням цитоплазми лейоміоцитів середньої оболонки і збільшенням відстані між ядрами сусідніх шарів гладком'язових клітин (рис. 5.2). Ендотелій таких артерій виглядав набряклим про що свідчило випинання його ядер у просвіт судин у вигляді «частоколу».

Таблиця 5.1 – Кількісна характеристика змін параметрів структурних компонентів ниркових тілець щурів при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою ($M \pm m$)

Показник		Площа клубочка з капсулою Шумлянського-Боумена (мкм ²)	Площа капілярних петель клубочка (мкм ²)	Площа сечового простору в нирковому тільці (мкм ²)
Контроль		5596,22 ± 214,87	3960,89 ± 253,42	1635,33 ± 72,83
Хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою	1 доба	5640,73 ± 217,41	4094,54 ± 272,41	1546,19 ± 61,58
	3 доби	5484,57 ± 192,56	3872,27 ± 270,52	1612,29 ± 85,65
	7 діб	5290,18 ± 196,78	3582,99 ± 250,27	1707,20 ± 59,80
	14 діб	5187,42 ± 234,35	3179,42 ± 177,35	2008,00 ± 67,35*
	28 діб	5249,60 ± 218,29	2892,49 ± 203,31*	2357,11 ± 32,18**
Примітка. * – $p < 0,05$; ** – $p < 0,01$ порівняно з контролем.				

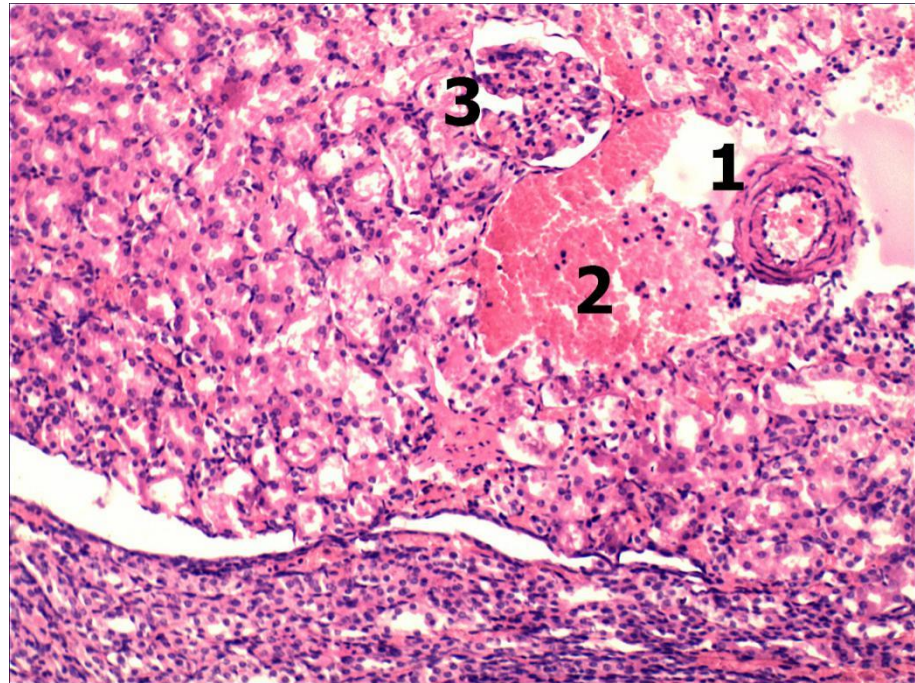


Умовні позначки: 1 – артерія із потовщеною стінкою, звуженим просвітом і набряклим ендотелієм, 2 – еритроцити у просвіті вени, 3 – ниркові тільця.

Рисунок 5.2 – Структурна організація нирки щура через 7 діб введення ацетилсаліцилової кислоти. Забарвлення гематоксиліном і еозином. х 140

Артерії середнього, і більшого калібру, а також вени були розширеними і повнокровними. При цьому помірно розширеними ставали просвіти сечових просторів ниркових тілець. В епітелії ниркових канальців повнлювалися ознаки гідропічної дистрофії.

Через 14 діб від початку експерименту зміни, що були виявлені у 7-добовий термін, прогресивно наростали. В результаті висхідної вазоконстрикції підвищувався тонус вже не тільки дрібних, але й артерій середнього калібру (рис. 5.3).

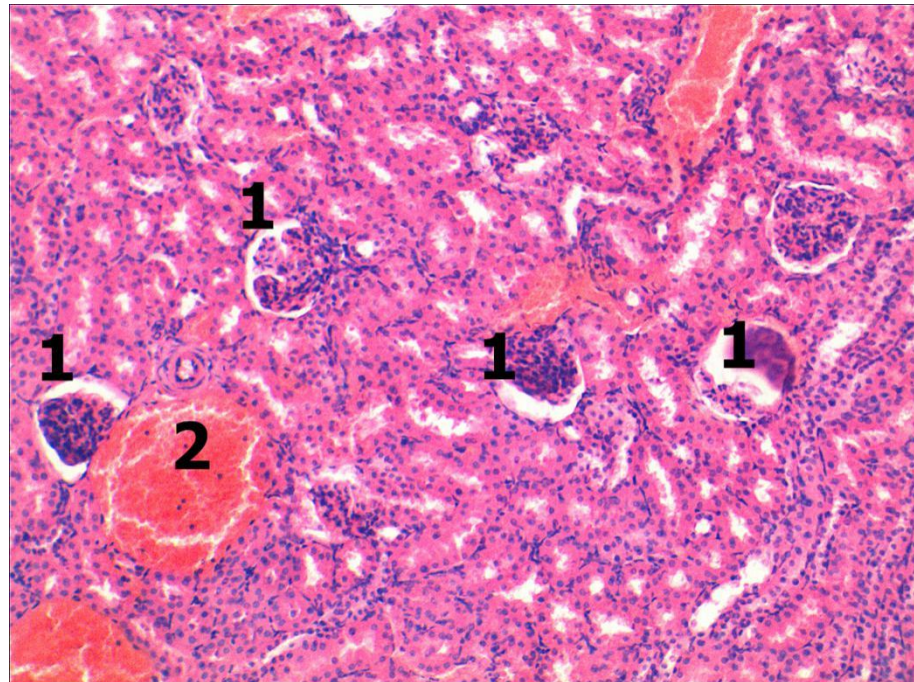


Умовні позначки: 1 – внутрішньоорганна артерія з потовщеною стінкою, 2 – повнокровна вена, 3 – ниркове тільце.

Рисунок – 5.3 Структурна організація нирки щура через 14 діб після введення ацетилсаліцилової кислоти. Гематоксилін-еозин. x 100

Вени і артерії крупного калібру залишалися розширеними і повнокровними. Унаслідок порушення гемомікроциркуляції розвивався периваскулярний і інтерстиціальний набряк.

Зміни клубочкового апарату у цей термін спостереження полягали у зменшенні загальної площі нефронів з одночасним зменшенням площі капілярних клубочків. Причому, зменшення площі капілярних клубочків відбувалося більш інтенсивно, що приводило до достовірного ($p < 0,05$) розширення сечових просторів капсул Шумлянського-Боумена (рис. 5.4).



Умовні позначки: 1 – зменшення площі капілярних клубочків з розширенням сечових просторів, 2 – повнокровна вена.

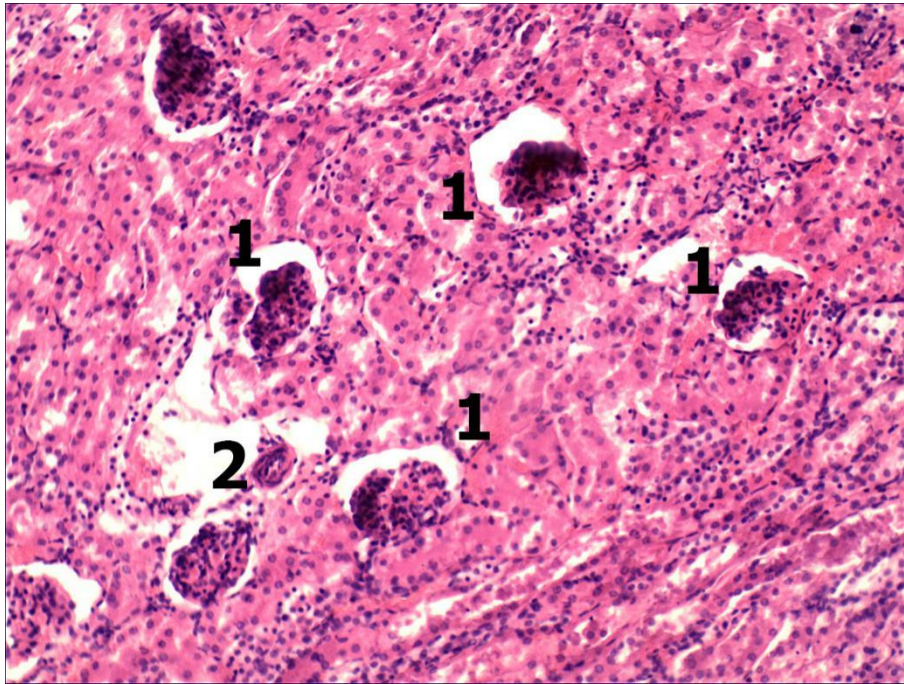
Рисунок 5. 4 – Структурна організація нирки щура через 14 діб після введення ацетилсаліцилової кислоти. Гематоксилін-еозин. x 100

Епітелій проксимальних і дистальних канальців перебував у стані гідропічної дистрофії інтенсивність якої наростала. Просвіти канальців нерівномірно розширювалися, деякі з них містили клітинний детрит і циліндри. У мозковій речовині нирок також спостерігались осередки дистрофії, місцями з поліморфноклітинними інфільтратами.

28-денний термін спостереження характеризувався ознаками подальшого прогресування розладів органної гемодинаміки ішемічного

спрямування. Підвищувався тонус, збільшувалася товщина стінок і знижувалася пропускна здатність внутрішньоорганних артерій уже всіх досліджуваних порядків. Вени залишалися виражено повнокровними.

У ниркових тільцях за рахунок зниження кровонаповнення капілярних петель клубочків відбувалося виражене достовірне ($p < 0,05$) розширення сечових просторів капсул Шумлянського-Боумена, при цьому самі капілярні клубочки нерідко перебували у колаптоїдному стані: їх розміри значно зменшувалися (на 25-30 %), а контури ставали нерівномірно-горбистими (рис. 5.5).

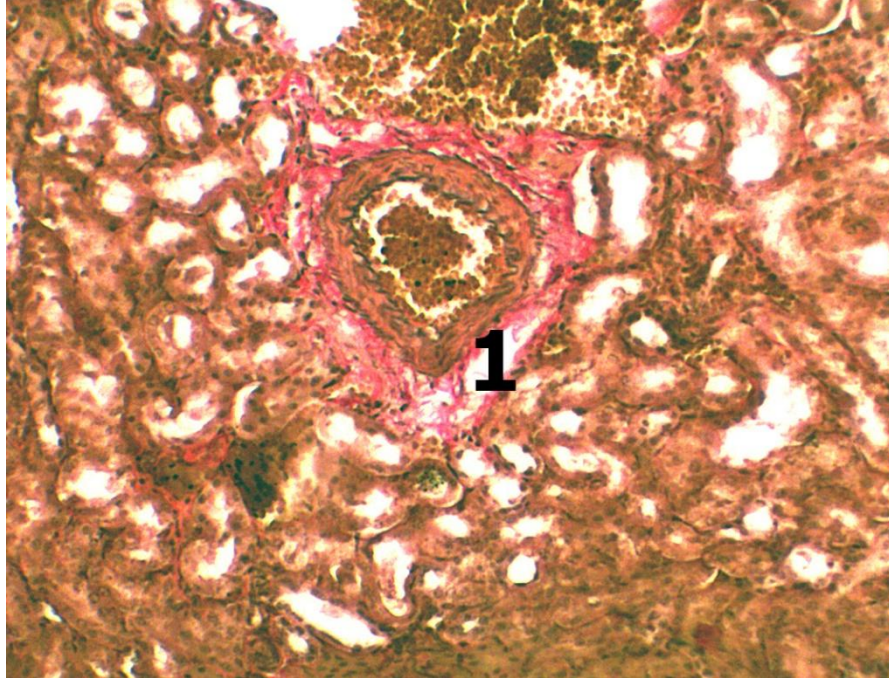


Умовні позначки: 1 – розширені сечові простори ниркових тілець, 2 – артеріола.

Рисунок 5.5 – Структурна організація нирки щура через 28 діб після введення ацетилсаліцилової кислоти. Гематоксилін-еозин. x100

Водночас, на даний термін спостереження виявлялися ознаки периваскулярного та інтерстиціального склерозу, які могли бути наслідком, як

ішемії, так і результатом плазматичного просочування тканин у попередні терміни (рис. 5.6).



Умовні позначки: 1 – периваскулярне розростання сполучної тканини.

Рисунок 5.6 – Структурна організація нирки щура через 28 діб після введення ацетилсаліцилової кислоти. Ван Гізон. x100

5.2 Кількісна характеристика перебудови ниркових судин у щурів при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою

Виявлені при гістологічному дослідженні зміни в структурній організації складових кровоносного русла нирок щурів як при гострому, так і при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою мали своє кількісне підтвердження при їх морфометричному дослідженні. Зокрема, при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою всі зміни відбувалися протягом першої доби, так як за цей термін при даному дозуванні вказаної речовини всі тварини гинули із зовнішніми ознаками серцево-судинної недостатності.

Тому найбільші зміни виявлялися якраз у внутрішньоорганних судинах. Вони полягали у відчутному розширенні просвіту судин більшого калібру (особливо міжчасткових, а також і дугових артерій) з депонуванням у них крові при одночасному звуженні просвіту за рахунок підвищення тону артерій дрібного калібру (міжчасточкові артерії) і артеріол.

Кількісно це підтверджувалося зміною величини індекса Вогенворта і товщини середньої оболонки артерій. Так, у міжчасточкових артеріях товщина їх середньої оболонки тенденційно зменшувалася на 5,5 %, ($p > 0,05$) а індекс Вогенворта – достовірно на 9,1 % ($p < 0,05$), що свідчило про збільшення ємнісних характеристик судин даного рівня галуження. Подібно, і навіть дещо інтенсивніше відбувалися аналогічні зміни у дугових артеріях: товщина середньої оболонки зменшувалася на 6,3 % ($p > 0,05$) при достовірному зниженні рівня індекса Вогенворта на 14,5 % ($p < 0,05$). Щодо міжчасточкових артерій, то тут навпаки, досліджувані показники зростали: товщина середньої оболонки – на 4,0 % ($p > 0,05$), а індекс Вогенворта – на 14,3 % ($p < 0,05$), що свідчило про зниження їх пропускної здатності за рахунок підвищення тону стінки і відповідного звуження просвіту (табл. 5.2). Виявлені якісні і кількісні зміни в артеріях відбувалися на тлі вираженого венозного повнокров'я і були проявом відомої вено-артеріальної реакції або рефлексу Китаєва [17].

Подібні зміни, але дещо меншого ступеня вираженості спостерігалися через 1 добу від початку хронічного отруєння. Вони також полягали у відчутних проявах розладів органної гемодинаміки застійного характеру із венозним повнокров'ям та збільшенням ємнісних характеристик міжчасткових і дугових артерій з одночасним зниженням пропускної здатності міжчасточкових артерій. Однак, при зменшенні товщини середньої оболонки міжчасточкових артерій лише на 3,4 % величина індекса Вогенворта також знижувалася лише на 4,7 % (в обох випадках $p > 0,05$).

Таблиця 5.2 – Морфометрична характеристика галузень ниркових артерій у нормі та за умов хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою ($M \pm m$)

Параметр		Міжчасткові артерії			Дугові артерії			Міжчасточкові артерії		
		Д зовн.	ТМ	ІВ	Д зовн.	ТМ	ІВ	Д зовн.	ТМ	ІВ
Контроль		134,83 ± 1,17	24,67 ± 0,33	148,76 ± 2,49	68,33 ± 1,45	13,33 ± 0,25	169,16 ± 2,16	38,83 ± 1,51	8,17 ± 0,38	197,46 ± 3,71
Гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою		134,17 ± 1,45	23,33 ± 0,44	135,20 ± 3,09*	69,33 ± 1,74	12,50 ± 0,34	144,70 ± 2,86*	38,17 ± 0,83	8,50 ± 0,18	225,69 ± 5,73*
Хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою	1 доба	133,67 ± 0,95	23,83 ± 0,38	141,75 ± 3,60	69,00 ± 1,13	12,92 ± 0,27	155,44 ± 1,79*	37,83 ± 0,79	8,25 ± 0,21	214,63 ± 4,87*
	3 доби	134,67 ± 1,05	24,33 ± 0,42	145,43 ± 4,12	68,50 ± 0,96	13,17 ± 0,21	163,96 ± 2,18	38,50 ± 0,62	8,17 ± 0,11	202,14 ± 4,54
	7 діб	134,83 ± 1,17	23,83 ± 0,28	139,41 ± 2,69	68,67 ± 1,05	13,25 ± 0,21	165,21 ± 1,48	38,17 ± 0,70	8,33 ± 0,21	215,20 ± 5,11*
	14 діб	135,17 ± 1,14	23,50 ± 0,34	135,18 ± 3,03*	68,67 ± 0,84	13,50 ± 0,18	171,59 ± 1,13	39,50 ± 0,89	8,75 ± 0,21	222,66 ± 5,06*
	28 діб	135,33 ± 0,67	23,00 ± 0,13	129,59 ± 1,90*	68,83 ± 0,95	14,08 ± 0,24	186,47 ± 1,89*	37,67 ± 0,61	8,58 ± 0,15	237,71 ± 3,35*
Примітка. * – $p < 0,05$ порівняно з контролем.										

Зниження показників у дугових артеріях складало 3,1 % ($p > 0,05$) і 8,1 % ($p < 0,05$) відповідно. Менш інтенсивно реагували також і дрібні міжчасточкові артерії. У них товщина середньої оболонки зростала лише на 1 % ($p > 0,05$), а індекс Вогенворта хоча і достовірно збільшувався, але також лише на 8,7 % ($p < 0,05$), тобто, зниження їх пропускної здатності також відбувалося менш інтенсивно, ніж у тварин при гострому отруєнні.

Через 3 доби від початку хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою спостерігалось часткове відновлення морфофункціонального стану внутрішньоорганних судин нирок експериментальних тварин. І хоча їх морфометричні показники ще зберігали тенденції до змін, що були виявлені через 1 добу експериментального дослідження на всіх рівнях галуження, однак статистично достовірно вже не відрізнялися від контрольних цифр.

Через 7 діб від початку експерименту відмічалось повторне наростання гемодинамічних розладів з відновленням динаміки морфометричних показників, що була виявлена при 1-денному терміні спостереження. Проте і на даний термін спостереження статистично достовірно на 9,0 % ($p < 0,05$) зростав лише індекс Вогенворта на рівні міжчасточкових артерій.

Спостереження у 14- добовий термін дозволило встановити подальше прогресування змін за морфометричними показниками на рівні міжчасточкових і міжчасточкових артерій. На рівні міжчасточкових артерій зниження товщини середньої оболонки на 4,8 % ($p > 0,05$) супроводжувалося достовірним зниженням індекса Вогенворта на 9,1 % ($p < 0,05$), що свідчило про подальше наростання їх емнісних характеристик. У міжчасточкових артеріях приріст товщини середньої оболонки порівняно з контролем складав 7,1 % ($p > 0,05$), а приріст індекса Вогенворта – 12,8 % ($p < 0,05$), тобто їх опірня функція наростала. Щодо дугових артерій, то на відміну від гострого отруєння та попередніх термінів спостереження від початку хронічного отруєння спостерігалася інверсія вектора їх морфометричних показників. Тобто, замість зменшення товщини середньої оболонки і зниження рівня індекса Вогенворта на їх рівні спостерігалася тенденція до зростання даних

показників. Така висхідна вазоконстрикція може бути наслідком посилення гемодинамічних розладів застійного характеру із потенціюванням дуговими артеріями морфофункціонального стану міжчасточкових артерій.

Виявлена у 14-денний термін динаміка морфометричних показників внутрішньоорганних артерій нирок зберігалася і відчутно прогресувала у 28-денний термін. На тлі вираженого венозного повнокров'я відмічалася досить виражене розширення просвіту і повнокров'я міжчасточкових артерій. Товщина їх середніх оболонок зменшувалася на 6,8 % ($p > 0,05$), а індекс Вогенворта при цьому достовірно знижувався на 12,9 % ($p < 0,05$). У дугових і часточкових артеріях ці показники, навпаки, відчутно зростали, що свідчить про їх співдружне посилення судинного опору і зниження пропускної здатності на тлі венозного застою для запобігання перевантаження гемомікроциркуляторного русла. У дугових артеріях товщина середньої оболонки порівняно з контролем зростала на 5,6 % ($p > 0,05$), а індекс Вогенворта – на 10,2 % ($p < 0,05$). У міжчасточкових артеріях приріст даних показників складав 5,0 % ($p > 0,05$) і 20,4 % відповідно ($p < 0,05$).

Таким чином, результати проведеного нами дослідження свідчать про те, що хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою приводить до виражених розладів органного кровообігу у нирках, які проявляються у вигляді застійного венозного повнокров'я з розвитком реактивної висхідної вазоконстрикції артеріального відділу кровоносного русла органу та зменшення його пропускної здатності, морфологічним проявом яких є потовщення стінок артерій, складчастість їх внутрішніх еластичних мембран та звуження просвіту.

Отримані результати є співзвучними із іншими проведеними у даному напрямку дослідженнями згідно з якими основною ланкою в патогенезі гострої ниркової недостатності, зумовленої гострим отруєнням речовинами, що викликають стан токсичного шоку і супроводжуються змінами тканинного метаболізму, якраз і є порушення ниркового кровообігу [49, 59, 105].

Встановлені нами структурні зміни у ниркових судинах можуть розглядатися, як захисна реакція, що дозволяє частково запобігати гемодинамічному перевантаженню гемомікроциркуляторного русла при венозному застої, що у науковій літературі відоме як вено-артеріальна реакція, або рефлекс Китаєва [17].

Однак, у процесі хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою цей механізм повної компенсації органного ниркового кровообігу не забезпечує. Крім того, тривала вазоконстрикція веде до ішемії тканин, що може бути причиною розвитку та прогресування функціональних і дистрофічних змін у структурних компонентах паренхіми органу як морфологічного підґрунтя ниркової недостатності, що також цілком узгоджується із сучасними уявленнями [49, 50].

Однією із ланок у морфогенезі структурних змін у нирках може бути розвиток ацидозу, який притаманний у тому числі при передозуванні, зокрема, саліцилових препаратів [2, 32]. Продукти метаболізму, що викликають ацидоз, є реальною небезпекою, так як здатні не тільки порушувати функції, але і приводити до морфологічних змін у різних органах і тканинах [2]. Негативний вплив ацидозу на стан судин проявляється збільшенням проникності капілярної стінки та зміною реакції судинних сфінктерів, артеріол, венул, що також сприяє розвитку гіпоксії тканин і їх дистрофічній трансформації [14, 18]. Тому подальше детальне вивчення структурних змін у нирках і їх кровоносному руслі після застосування токсичних доз ацетилсаліцилової кислоти та її препаратів може сприяти поглибленню розуміння патогенезу отруєнь і мати значення при розробці нових комплексних методів їх корекції.

Висновки.

1. Хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою приводить до застійних розладів органної гемодинаміки у нирках, яке проявляється капіляростазами, венозним і артеріальним повнокров'ям.

2. На венозний застій артеріальний відділ кровоносного русла нирок реагує висхідною вазоконстрикцією з підвищенням тону (посилення складчастості внутрішніх еластичних мембран), потовщенням стінок (за рахунок набряку і гіпертрофії гладком'язових клітин середньої оболонки) та звуженням просвіту спочатку артеріол і дрібних артерій, а у подальшому – внутрішньоорганних артерій середнього і великого діаметра.

3. Внаслідок тривалої вазоконстрикції розвивається ішемія органу, яка приводить до дистрофічних змін у структурних компонентах паренхіми: гідропічної дистрофії епітелію проксимальних і дистальних канальців, плазматичного просочування тканин з наступним розвитком периваскулярного та інтерстиціального склерозу.

Результати даного розділу опубліковані у наукових працях автора [9, 26, 28].

РОЗДІЛ 6

СТАН УЛЬТРАСТРУКТУРНОЇ ОРГАНІЗАЦІЇ НИРОК ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ І ХРОНІЧНОМУ ОТРУЄННІ АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ

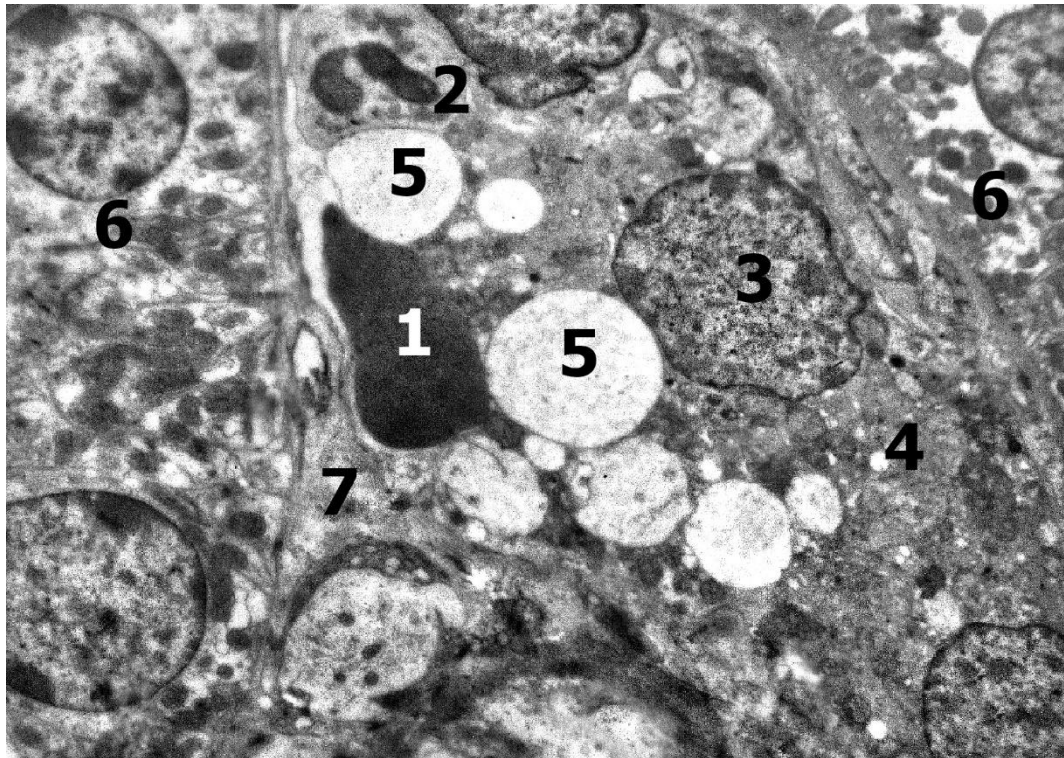
Методу електронної мікроскопії належить одне із чільних місць при дослідженні різних за призначенням та структурою об'єктів, у тому числі і біологічних. Він дозволяє отримати більш повну, цікаву і достатньо достовірну інформацію, яка сприяє глибшому розумінню процесів, що відбуваються. Роздільна здатність електронного мікроскопа дозволяє дати функціональну оцінку тих структурних змін, які виникають внаслідок певних біологічних процесів.

При гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою вже протягом 1-ї доби в структурних компонентах нирок щурів розвивалися глибокі структурні зміни, які полягали, у першу чергу, в грубих порушеннях гемомікроциркуляції. Останні проявлялися агрегацією, сладжем еритроцитів, а нерідко і утворенням мікротромбів у просвіті гемокапілярів. Набряклі ендотеліоцити при цьому виглядали просвітленими внаслідок гідратації і вакуолізації їх цитоплазми. У результаті вираженого набряку розміри ендотеліоцитів значно збільшувалися майже повністю перекриваючи просвіт капілярів. Спостерігалася значна деструкція органел з утворенням на їх місці великих розмірів вакуолів та гомогенізація цитоплазми. Втрачалася характерна для цих клітин фенестрація (рис. 6.1).

Внаслідок таких змін просвіт гемокапілярів ставав нерівномірним – розширеним у місцях агрегації еритроцитів і звуженим на інших ділянках. Базальні мембрани при цьому виглядали розволоknеними, а нерідко і фрагментованими.

Наслідком таких гемодинамічних зрушень були глибокі деструктивні зміни у клітинах ниркового епітелію. Ядра епітеліоцитів проксимальних

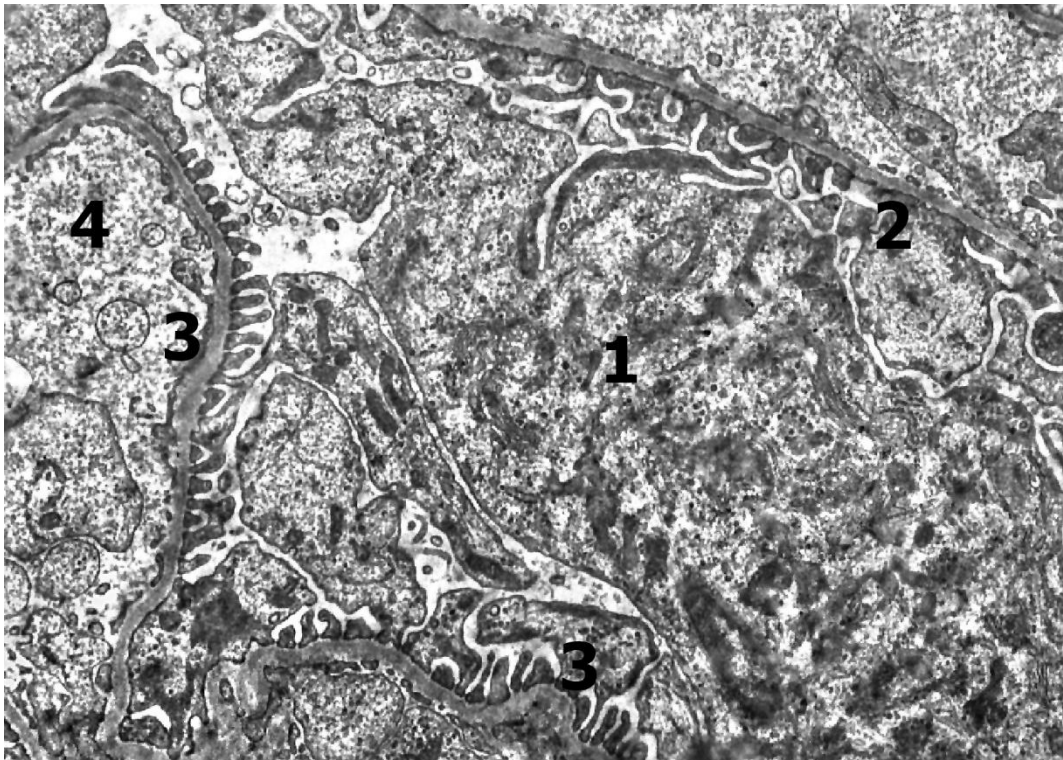
відділів ниркових канальців збільшувалися у розмірах, для них була характерна виражена конденсація і маргінація хроматину.



Умовні позначки: 1 – еритроцит у просвіті гемокапіляра, 2 – нейтрофіл, 3 – ядро ендотеліюцита, 4 – цитоплазма ендотеліюцита, 5 – вакуолі у цитоплазмі ендотеліюцита, 6 – епітеліюцити, 7 – розволокнення базальної мембрани.

Рисунок 6.1 – Електронограма гемокапіляра і епітеліюцитів щура через 1 добу після гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. x 12 000

Цитоплазма ставала гомогенізованою за рахунок масової деструкції органел. Втрачалася їх базальна посмугованість. Виражені зміни також реєструвалися в подоцитах, які проявлялися набряком цитоплазми, деструктивними змінами їх цитоподій і цитотрабекул, що проявлялися їх деформацією. Базальна мембрана, яка відділяла їх від ендотеліюцитів, мала нерівномірну товщину і нерідко ставала неконтурованою за рахунок ропушення (рис. 6.2).



Умовні позначки: 1 – цитоплазма подоцита з дезорганізованими цитотрабекулами, 2 – дезорганізація і деормація цитотрабекул, 3 – набряк базальної мембрани, 4 – цитоплазма ендотеліюцита.

Рисунок 6.2 – Електронограма гемокапіляра і епітеліюцитів щура через 1 добу після гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. x 12 000

При хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою ультраструктурні зміни в структурних компонентах ниркових тілець мали подібний характер, хоча були менш вираженими і мали свою специфічну динаміку та наслідки у часі. Зокрема, 1-ша доба після початку експерименту також характеризувалася наявністю ознак порушення гемомікроциркуляції застійного характеру з відповідними наслідками набрякового та дистрофічного характеру як для ендотеліюцитів, так і клітин ниркового епітелію. Однак ступінь таких змін був помітно меншими порівняно з тваринами, які піддавалися гострому отруєнню. Просвіт капілярів також ставав нерівномірним за рахунок різної кількості формених елементів крові, які їх заповнювали. При цьому скупчення еритроцитів також нерідко утворювали «монетні стовпчики» за рахунок складжу. У результаті цього

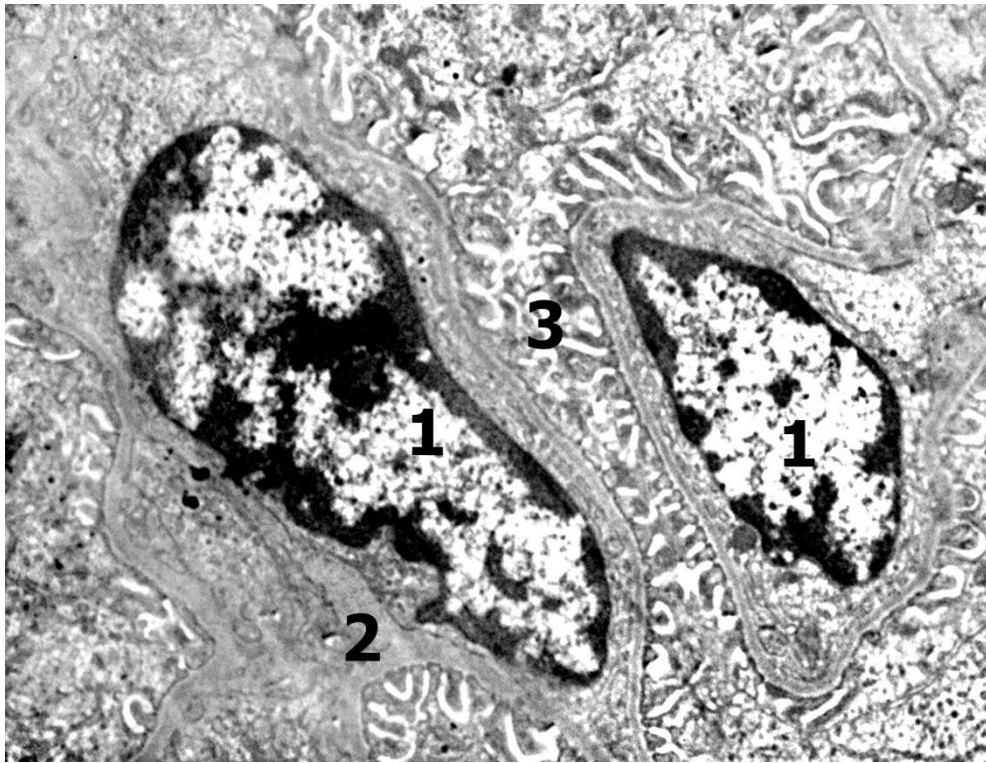
периферійні частини ендотеліоцитів виглядали потоншеними і видовженими. Їх ядра набували овальної форми з нерівними контурами і чіткою маргінацією хроматину. У біляядерній зоні зменшувалася кількість органел (рис. 6.3).



Умовні позначки: 1 – еритроцити у просвіті капіляра, 2 – ядро ендотеліоцита, 3 – цитоплазма ендотеліоцита, 4 – ядро подоцита.

Рисунок 6.3 – Електронограма капіляра нирки щура через 1 добу при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. х 6 000

Дистрофічні зміни відбувалися також і у подорцитах. В їх ядрах також спотерігалася конденсація грудочок хроматину з їх переважною периферійною локалізацією. Форма ядер ставала неправильною, їх каріолема утворювала окремі випинання і інвагінації. Каріоплазма при цьому виглядала просвітленою. Відмічалася нерівномірність товщини базальних мембран та їх локальні розволокнення. Втрачали свою чіткість цитоподії, які мали неоднакові розміри і товщину (рис. 6.4).



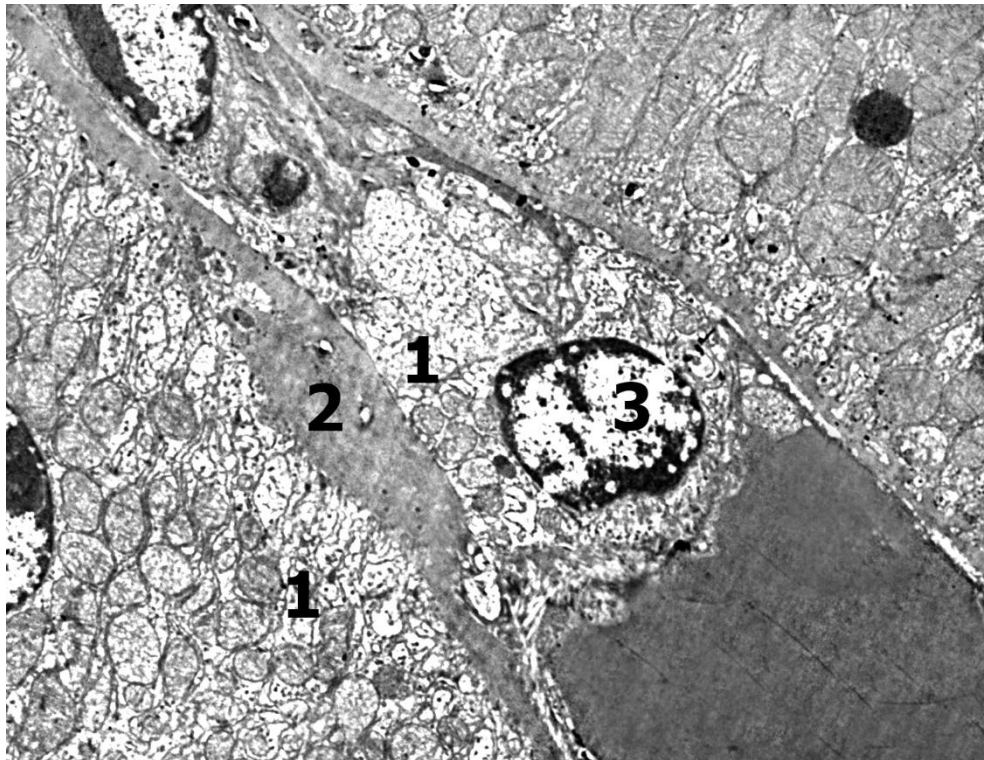
Умовні позначки: 1 – ядра подоцитів, 2 – базальна мембрана, 3 – цитоподії.

Рисунок 6.4 – Електронограма капіляра нирки щура через 1 добу при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. $\times 14\ 000$

В епітеліюцитах проксимальних відділів ниркових канальців також відмічалися деструктивні зміни у мітохондріях у вигляді дезорганізації їх крист, особливо у периферійних зонах клітини (рис. 6.5). В ядрах відбувалася конденсація хроматину з його переважною білякаріолемною локалізацією. У базальних частинах клітин втрачали свою структуру мембранні складки, зменшувалася кількість канальців ендоплазматичної сітки.

Через 3 доби експериментального спостереження відбувалося часткове відновлення ультраструктури компонентів ниркової тканини на тлі відносної нормалізації гемомікроциркуляції. У просвіті гемокапілярів на даний термін спостереження виявлялися окремі еритроцити. Сам просвіт ставав більш рівномірним. В біляядерних зонах ендотеліоцитів збільшувалася кількість органел. У цитоплазмі активувався піноцитоз. У епітеліюцитах проксимальних відділів ниркових канальців поряд із структурно

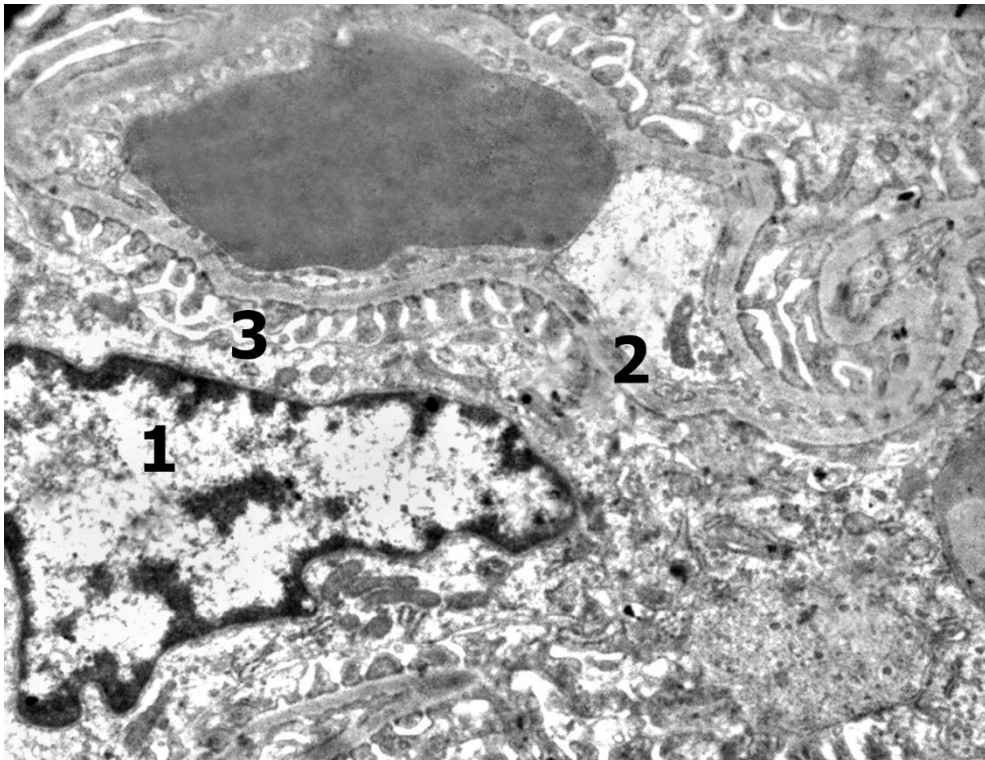
дезорганізованими мітохондріями можна було спостерігати новоутворені мітохондрії з чіткими, рівномірно упакованими кристами.



Умовні позначки: 1 – цитоплазма і мітохондрії епітеліоцита, 2 – базальна мембрана, 3 – ядро.

Рисунок 6.5 – Електронограма капіляра нирки щура через 1 добу при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. x 14 000

Через 7 діб експериментального спостереження відмічалось відновлення дистрофічно-деструктивних змін у всіх досліджуваних клітинних компонентах ниркової тканини. Відновлювалися ознаки застою у гемомікроциркуляторному руслі. Просвіт гемокапілярів нерідко виглядав розширеним, містив формені елементи крові. Цитоплазма ендотеліоцитів, особливо їх периферійних частин була потоншеною і просвітленою. У подоцитах ядра набували неправильної форми, містили гетерохроматин, їх каріолема ствала нерівномірною за рахунок утворення випинань та заглиблень (рис. 6.6).

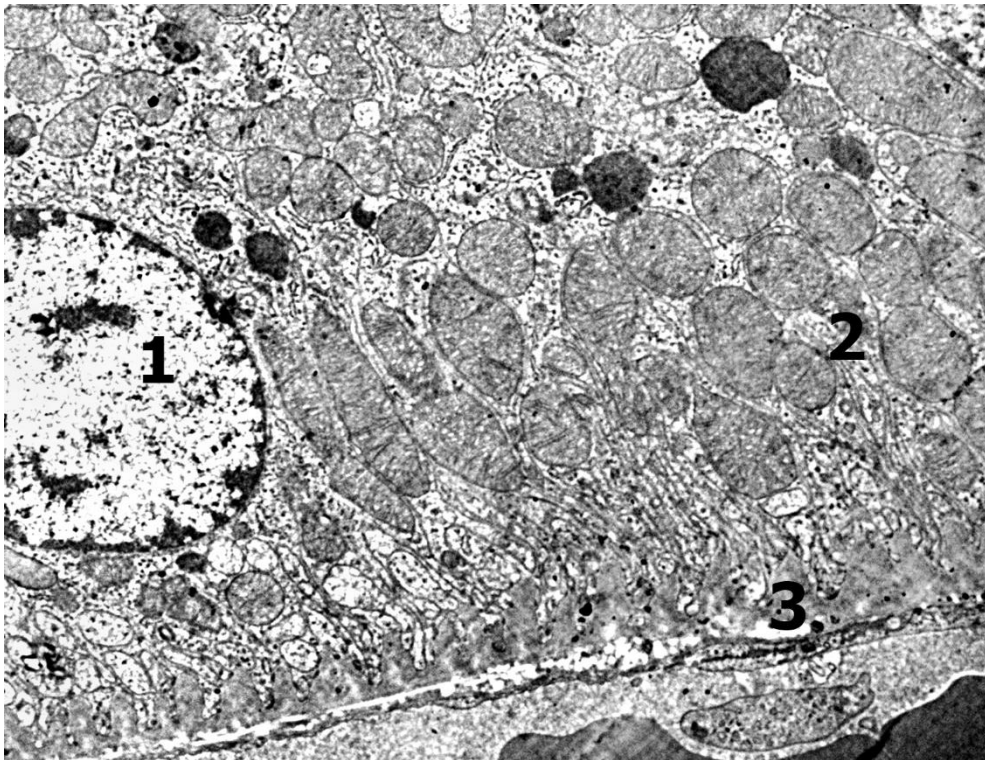


Умовні позначки: 1 – ядро подоцита, 2 – базальна мембрана, 3 – цитоподії.

Рисунок 6.6 – Електронограма капіляра нирки щура через 7 днів при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. $\times 12\ 000$

Щодо епітеліоцитів проксимальних відділів ниркових канальців, то для них характерним було просвітлення каріоплазми із зменшенням у ній питомого вмісту хроматину. У периферійних відділах збільшувалася кількість мітохондрій із зруйнованими кристами, а також утворювалися гомогенізовані ділянки за рахунок повної деструкції органел (рис. 6.7).

Через 14 днів тривалості хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою виявлені у 7-денний термін зміни продовжували прогресивно наростати.

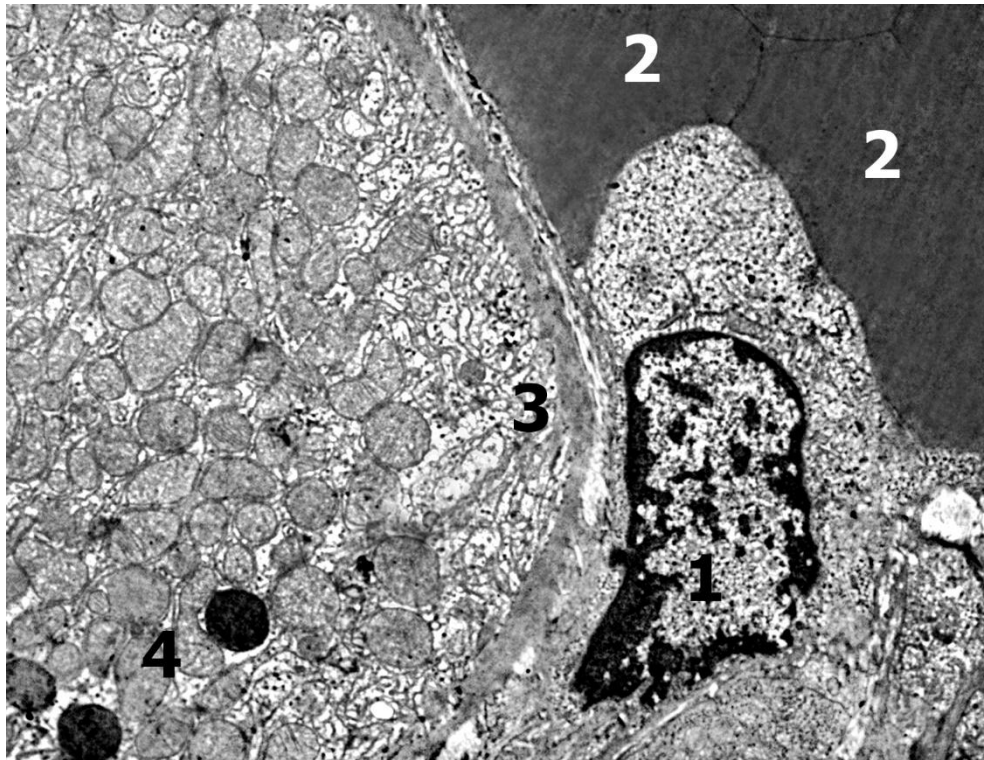


Умовні позначки: 1 – ядро епітеліоцита, 2 – мітохондрії із зруйнованими кристами, 3 – ділянки гомогенізації цитоплазми.

Рисунок 6.7 – Електронограма капіляра нирки щура через 7 діб при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. $\times 12\ 000$

Просвіт гемокапілярів при цьому нерідко був заповнений еритроцитами, які через свою щільність втрачали округлість форми і набували полігонального вигляду. У результаті їх тиску на ендотеліоцити периферійні частини цих клітин значно потоншувались, а цитоплазма відтискала до біляядерної зони. В самих ядрах відмічалася чітка маргінація грудочок конденсованого хроматину (рис. 6.8). При цьому у цитоплазмі відмічалася різке зменшення кількості органел.

Зміни дистрофічного характеру прогресували і у подоцитах. Неправильної форми ядра клітин містили гетерохроматин. Канальці ендоплазматичного ретикулулу і цистерни комплексу Гольджі виглядали розширеними, цитоплазма набувала крупнозернистого вигляду.

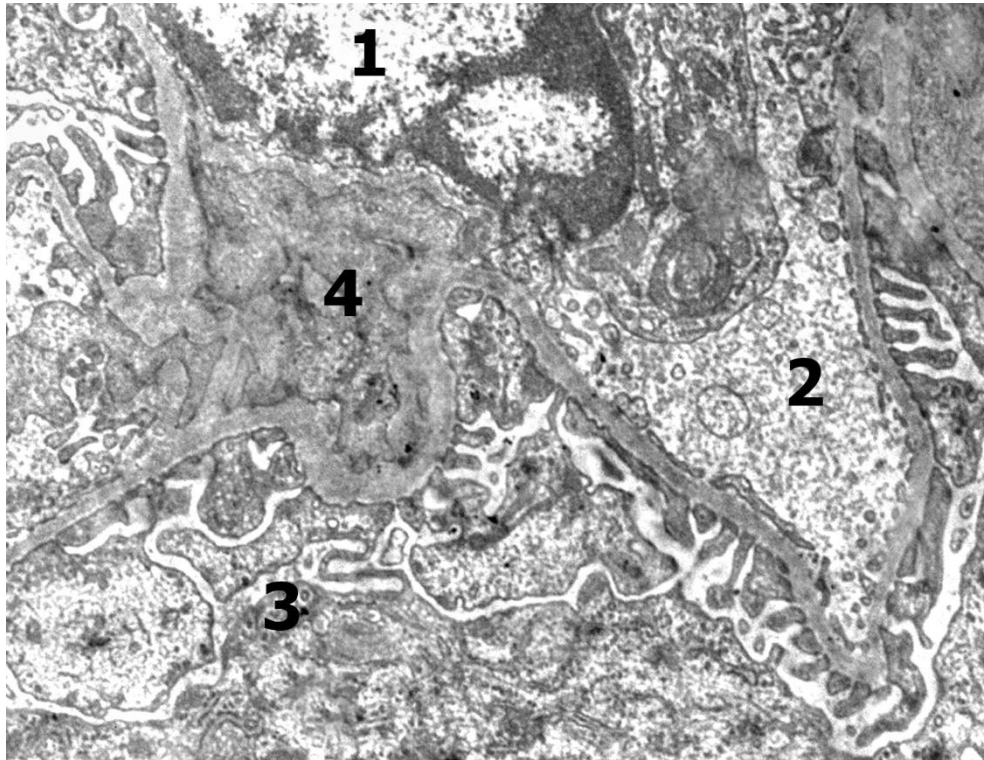


Умовні позначки: 1 – ядро ендотеліоцита, 2 – скупчення еритроцитів у просвіті гемокапіляра, 3 – периферійна частина епітеліоцита, 4 – ліпофусцинові включення епітеліоцита.

Рисунок 6.8 – Електронограма капіляра нирки щура через 14 діб при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. x 11 000

Базальні мембрани були нерівномірної товщини і щільності, утворюючи іноді цілі конгломерати у вигляді полів різної форми і розмірів. Цитоподії і цитотрабекули значно деформувалися, а то й іноді на окремих ділянках були відсутніми зовсім (рис. 6.9).

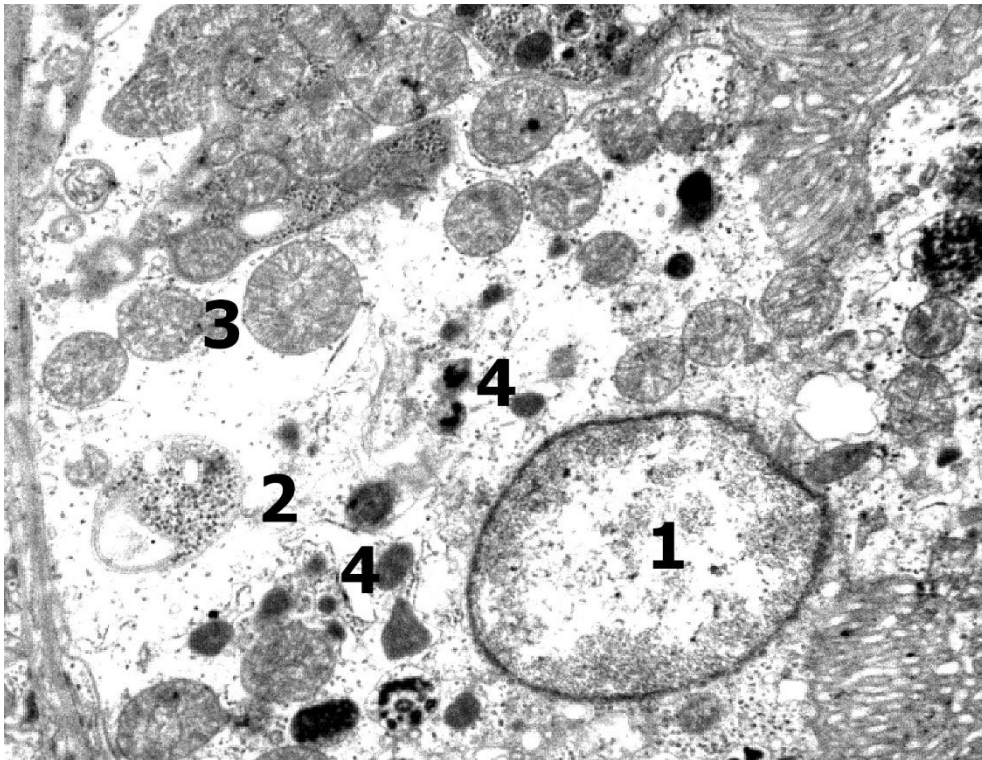
Для епітеліоцитів проксимальних відділів ниркових каналців також були характерними подальші дистрофічно-деструктивні зміни із руйнуванням органел і утворенням досить широких просвітлених гомогенізованих зон цитоплазми, а також збільшенням кількості ліпофусцинових включень і вакуолей (рис. 6.10). Каріоплазма ядер таких епітеліоцитів виглядала просвітленою із зменшеним вмістом хроматину та потоншенням каріолеми. Базальні відділи клітин втрачали притаманну їм посмугованість.



Умовні позначки: 1 – ядро подоцита, 2 – цитоплазма ендотеліоцита, 3 – каналці ендоплазматичного ретикулуму, 4 – базальна мембрана у вигляді конгломерату.

Рисунок 6.9 – Електронограма капіляра нирки щура через 14 днів при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. $\times 14\ 000$

Ще більш вираженими ставали морфологічні ознаки порушень гемомікроциркуляції і пов'язаних з цим дистрофічних змін у клітинних елементах нирок через 28 днів експериментального хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою. Просвіт гемокapілярів ставав помітно розширеним. У ньому виявлялися не тільки еритроцити, але й клітини лімфоїдного ряду. Ендотелій виглядав набряклим і локально потовщеним. Цитоплазма ендотеліоцитів була просвітленою, нерідко містила різних розмірів вакуолі.

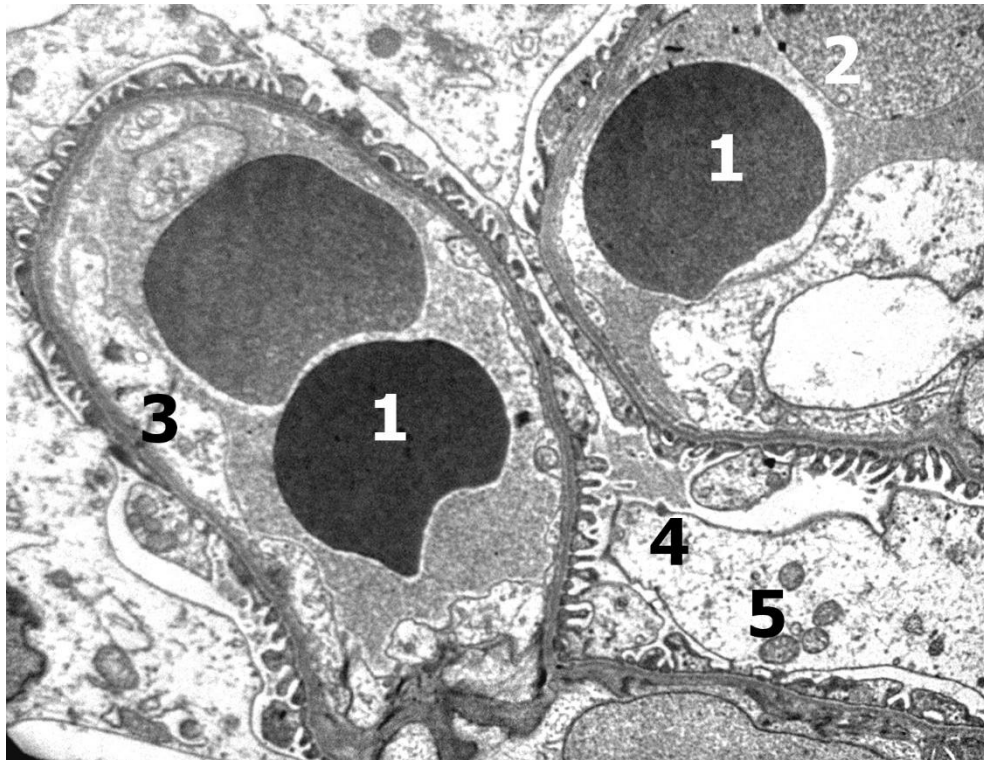


Умовні позначки: 1 – ядро епітеліоцита, 2 – просвітлена і гомогенізована цитоплазма епітеліоцита, 3 – мітохондрії, 4 – ліпофусцинові включення.

Рисунок 6.10 – Електронограма капіляра нирки щура через 14 діб при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. х 21 000

У цитолемі були відсутні фенестри, які характерні для цих клітин у нормі. Базальні мембрани виглядали потоншеними за рахунок розтягування розширеними мікросудинами. Цитоподії і цитотрабекули подоцитів були вкороченими, а то й місцями відсутніми зовсім. Цитоплазма цих клітин була просвітленою і містила поодинокі невеликих розмірів мітохондрії (рис. 6.11).

З виявленими гемодинамічними змінами були співзвучні зміни дистрофічного характеру в епітеліоцитах. Їх ядра втрачали свою правильну округлу форму, а каріоплазма гомогенізувалася. Більшість мітохондрій втрачали свої кристи внаслідок їх деструкції. А на місці повністю зруйнованих мітохондрій утворювалися вакуолі різних розмірів (рис. 6.12).

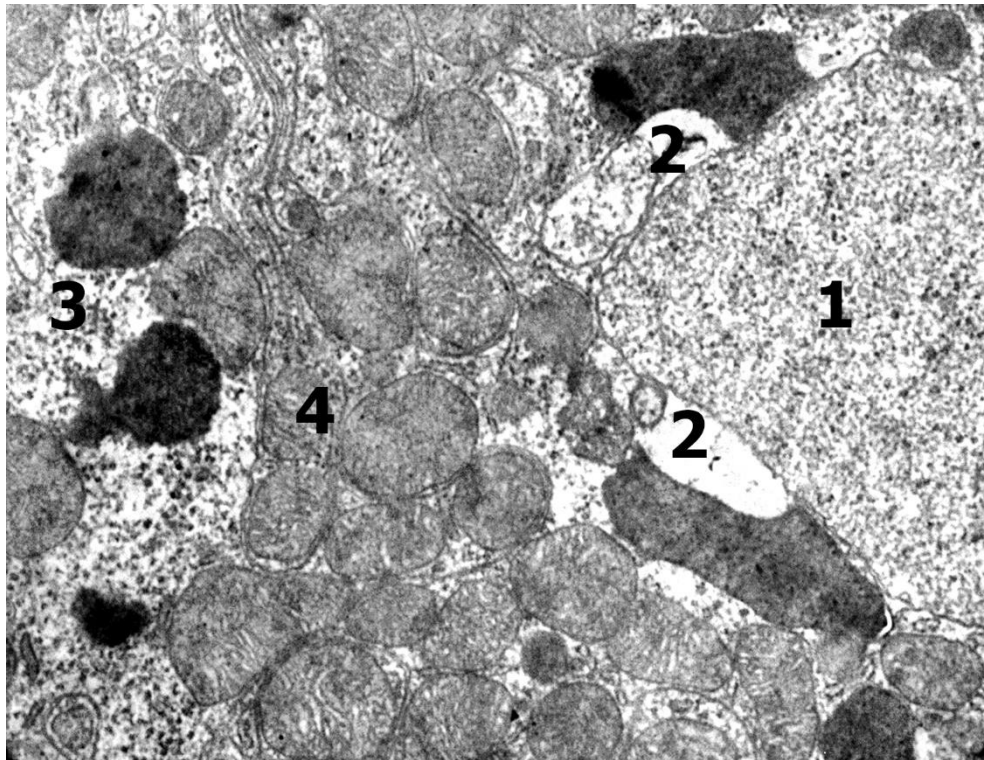


Умовні позначки: 1 – еритроцити, 2 – лімфоцит, 3 – цитоплазма ендотеліюцита, 4 – цитоплазма подоцита, 5 – мітохондрії у цитоплазмі подоцита.

Рисунок 6.11 – Електронограма капіляра нирки щура через 28 діб при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. $\times 9\ 000$

Таким чином, проведені ультраструктурні дослідження свідчать про значні морфологічні зміни в структурних компонентах нирок у результаті введення в організм щурів значних доз ацетилсаліцилової кислоти. Причому ступінь таких змін залежить як від кількості одноразового введення даного препарату, так і від тривалості застосування його токсичних доз. Найбільш вираженими були деструктивні зміни у клітинних компонентах ниркової тканини при гострому отруєнні великими дозами ацетилсаліцилової кислоти. При цьому у першу чергу звертали на себе увагу ознаки порушення гемомікроциркуляції у вигляді стазів і мікротромбозів з одночасним вираженим набряком цитоплазми ендотеліюцитів та деструкцією їх органел. На цьому тлі відмічалися значні дистрофічні і деструктивні зміни як у подоцитах, так і ендотеліюцитах епітелію проксимальних відділів ниркових

каналців, що і могло являти собою морфологічне підґрунтя гострої ниркової недостатності, яка і приводила до гибелі тварин.



Умовні позначки: 1 – ядро епітеліоцита, 2 – вакуолі, 3 – цитоплазма епітеліоцита, 4 – мітохондрії.

Рисунок 6.12 – Електронограма капіляра нирки щура через 28 днів при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. $\times 21\ 000$

Аналогічними за характером були зміни і при хронічному введенні токсичних доз ацетилсаліцилової кислоти, хоча ступінь їх вираженості був значно меншим і вони не приводили до гибелі тварин. При цьому у їх динаміці спостерігалася певна періодичність. Аналогічними до гострого отруєння були зміни через 1 добу експерименту. Потім, через 3 доби спостереження відмічалася часткове тимчасове відновлення гемомікроциркуляції. Однак, починаючи з 7 і до 28 доби спостереження відмічалася прогресивне наростання як гемодинамічних розладів, так і співзвучні з цим дистрофічно-деструктивні процеси у клітинних елементах ниркової тканини.

Висновки.

1. Виявлені ультраструктурні зміни у кровоносному руслі і паренхімі нирок є морфофункціональним підтвердженням змін, які були встановлені при гострому і хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою на світлооптичному рівні.

2. При важкому ступені гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою у нирках щурів виникають глибокі ультраструктурні зміни дистрофічного характеру в основі механізму розвитку яких лежать розлади гемомікроциркуляції і які можуть бути причиною розвитку ниркової недостатності.

4. Внаслідок тривалої ішемії органу при хронічній інтоксикації виникають поступові дистрофічні зміни у структурних компонентах паренхіми нирок: гідропічна дистрофія епітелію проксимальних і дистальних каналців, плазматичне просочування тканин з наступним розвитком периваскулярного та інтерстиціального склерозу.

Результати цього розділу опубліковані у наукових працях автора [28]

РОЗДІЛ 7

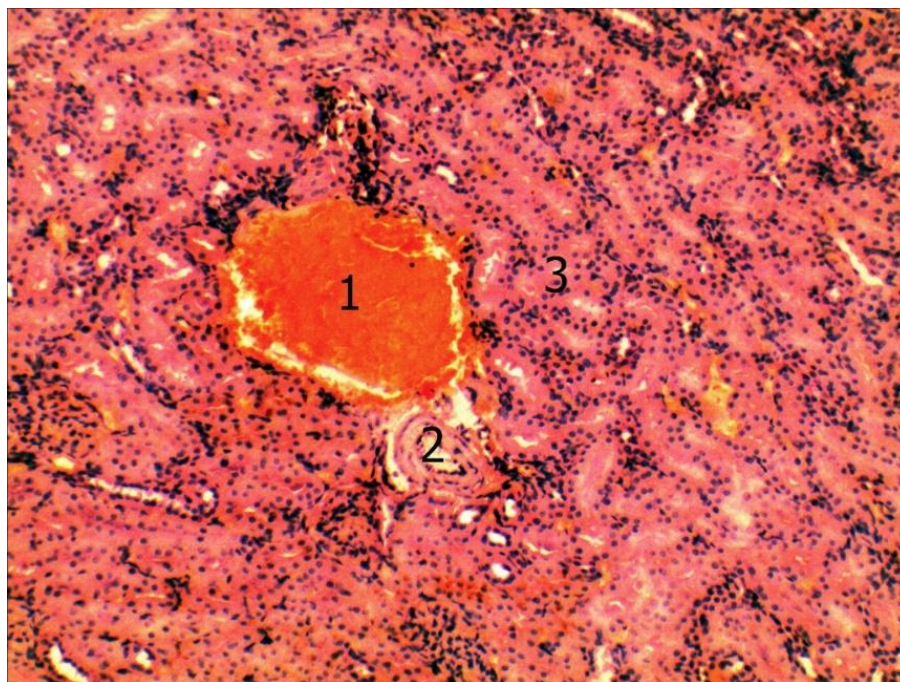
**СТАН КИСЛОТНО-ОСНОВНОЇ РІВНОВАГИ ТА В'ЯЗКОСТІ КРОВІ
У ЩУРІВ ПРИ ГОСТРОМУ І ХРОНІЧНОМУ ОТРУЄННІ
АЦЕТИЛСАЛІЦИЛОВОЮ КИСЛОТОЮ ТА ЇХ ВПЛИВ
НА СТРУКТУРНУ ОРГАНІЗАЦІЮ НИРОК**

За результатами проведеного дослідження було встановлено, що у контрольної групи тварин в'язкість крові перебувала у межах 1,41-1,45 (в середньому $1,42 \pm 0,01$), а рівень рН – у межах 7,24-7,39 (в середньому $7,31 \pm 0,03$).

Гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою призводило до суттєвого наростання ацидозу з одночасним відчутним зниженням рівня в'язкості крові. Так, рівень рН у експериментальних тварин протягом першої доби достовірно знижувався до $6,67 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), тобто на 8,8 %. При цьому в'язкість крові також знижувалася до $1,36 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Вказані зміни приводили до загибелі тварин вже протягом першої доби. При гістологічному дослідженні органів щурів цієї експериментальної групи виявлялися ознаки суттєвих розладів органного кровотоку застійного характеру (рис. 7.1).

Хронічна інтоксикація ацетилсаліциловою кислотою також приводила до змін досліджуваних функціональних показників. Однак, ступінь їх вираженості був порівняно меншим і для них спостерігалася певна часова динаміка (табл. 7.1).

Зокрема, щодо в'язкості крові, то від початку експерименту і до 3-ї доби спостереження відмічалася досить чітка тенденція до її поступового зниження (на 5,0 %, при $p > 0,05$). На 7-у добу процес дещо стабілізувався, після чого спостерігалася інверсія динаміки даного показника з його тенденцією до зростання. Тому на завершальній стадії експерименту ступінь в'язкості крові вже на 2,1 % перевершувала контрольні показники ($p > 0,05$).



Умовні позначки: 1 – повнокровна розширена гілка ниркової вени, 2 – дугова артерія, 3 – ниркові каналці.

Рисунок 7.1 – Гістологічний зріз нирки щура через 1 добу після важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. Забарвлення гематоксиліном і еозином. $\times 120$

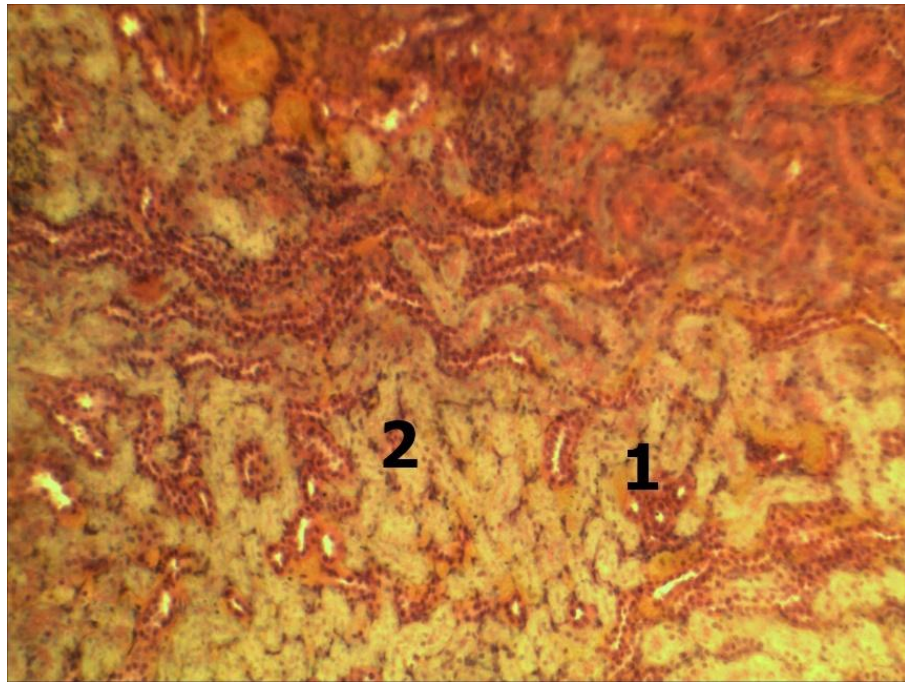
Таблиця 7.1 – Рівень в'язкості та рН крові щурів при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою ($M \pm m$)

Тривалість спостереження		Параметр	
		В'язкість крові	рН крові
Контроль		$1,42 \pm 0,01$	$7,31 \pm 0,03$
Гостре отруєння		$1,36 \pm 0,01^*$	$6,67 \pm 0,04^*$
Хронічне отруєння	1 доба	$1,39 \pm 0,03$	$7,19 \pm 0,04$
	3 доби	$1,35 \pm 0,02$	$7,23 \pm 0,02$
	7 діб	$1,38 \pm 0,02$	$7,18 \pm 0,02^*$
	14 діб	$1,42 \pm 0,03$	$7,04 \pm 0,03^*$
	28 діб	$1,45 \pm 0,02$	$6,94 \pm 0,03^*$
Примітка. * – $p < 0,05$.			

Більш суттєві зміни спостерігалися із показником кислотно-основної рівноваги, тобто з рН крові. Через 1 добу від початку експерименту, тобто перорального введення ацетилсаліцилової кислоти спостерігалася тенденція до його зниження (на 1,7 %, при $p > 0,05$). Однак, на 3-ю добу відбувалося його часткове відновлення. Проте, починаючи з 7-ї доби і до кінця експерименту, рівень рН прогресивно достовірно зменшувався, доходючи на 28-му добу експерименту до $6,94 \pm 0,03$, тобто ставав на 5,1 % меншим від контрольного показника ($p < 0,05$).

Така динаміка показників в'язкості крові і її кислотно-основної рівноваги супроводжувалася суттєвою перебудовою органного кровоносного русла нирок, що проявлялося венозним повнокров'ям з реактивною висхідною вазоконстрикцією артерій досліджуваного органа. Тривале порушення кровообігу у кінцевому результаті приводило до дистрофічних змін у їх паренхімі. У нирках це проявлялося зменшенням розмірів капілярних клубочків аж до їх колапсоїдного стану з одночасним розширенням сечових просторів ниркових тілець, а також набряком і просвітленням цитоплазми епітелію ниркових каналців, особливо у субкапсулярних ділянках кори (рис. 7.2).

Таким чином, результати проведеного дослідження свідчать, що гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою у великих токсичних дозах супроводжується суттєвим зниженням рН і в'язкості крові у щурів, що приводить до виражених розладів органного кровообігу у нирках, які проявляються у вигляді застійного венозного повнокров'я, капіляростазів з реактивною висхідною вазоконстрикцією артеріального відділу кровоносного русла нирок із зменшенням його пропускної здатності, а також застійним венозним повнокров'ям. Ступінь таких гемодинамічних розладів була несумісна із життям піддослідних тварин.



Умовні позначки: 1 – артеріоли, 2 – дистрофічні зміни із просвітленням і гомогенізацією цитоплазми епітелію ниркових канальців.

Рисунок 7.2 – Гістологічний зріз нирки щура після хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою тривалістю 28 діб. Забарвлення за Ван Гізон.

×120

У процесі хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою через 1 добу експерименту також спостерігалася тенденція до зниження досліджуваних показників крові, проте ступінь її вираженості був значно меншим порівняно із гострим отруєнням, що безпосередньо залежало від дози препарату. Через 3 доби від початку хронічної інтоксикації відбувалася стабілізація показників і навіть часткова компенсація рН. Проте, у подальшому рівень рН знову продовжував прогресивно знижуватися, не сягаючи, однак, рівня, що був зареєстрований при гострому отруєнні. На відміну від цього в'язкість крові, навпаки, набувала тенденції до зростання, що могло сприяти погіршенню кровообігу.

Виявлені тривалі розлади органного кровотоку приводили до дистрофічних змін тканин нирок, які можуть бути причиною розвитку ниркової недостатності, що цілком узгоджується із сучасними уявленнями

згідно з якими при ацидозі спостерігається зміна гемостатичних і реологічних властивостей крові, посилюється гіпоксія тканин і зменшуються функція енергоутворення внаслідок роз'єднання гліколізу і циклу Кребса. Причому, характер і ступінь порушень залежить від рівня ацидозу. Так, при рН крові 7,2-7,0 відбувається гіперкоагулемія, скорчується час згортання крові, знижується антикоагулянтна активність крові. Зниження рН крові нижче 7,0 і збільшенні тривалості ацидозу супроводжується гіпокоагуляцією, коагулопатією споживання, значним зниженням фібриногену і появою продуктів деградації фібрину. Для зсуву рН до 7,0-6,5 характерними є агрегація формених елементів, тромби, набряк судинної стінки, десквамація ендотеліоцитів [2, 3, 4, 25, 76, Кордіяк]. Негативний вплив ацидозу на стан ендотелію судин проявляється збільшенням проникності капілярної стінки та зміною реакції судинних сфінктерів, артеріол, венул, наслідком чого є розвиток гіпоксії тканин [14, 18].

Висновки.

1. Гостре отруєння великими дозами ацетилсаліцилової кислоти приводить до суттєвого наростання рівня ацидозу з одночасним відчутним зниженням в'язкості крові, які можуть бути важливими ланками патогенезу розвитку несумісних з життям розладів гемодинаміки.

2. Хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою також приводить до поступового розвитку ацидозу, ступінь якого менш виражений, ніж при гострому отруєнні і впливає на динаміку в'язкості крові.

3. Розлади органного кровотоку, які виникають при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою менш виражені, ніж при гострому отруєнні і приводять до дистрофічних змін у нирках, які можуть бути причиною розвитку ниркової недостатності.

Результати даного розділу опубліковані у наукових працях автора: [10]

РОЗДІЛ 8

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕННЯ

Розпочинаючи наше дослідження, ми виходили з того, що з кожним роком у світі відмічається збільшення випадків гострого та хронічного, випадкового та навмисного отруєння різноманітними лікарськими засобами [51, 55, 124, 139, 154].

Серед найбільш поширених фармакологічних речовин, що зустрічаються у сотнях рецептурних та безрецептурних препаратів є нестероїдні протизапальні засоби (НПЗЗ). Щодня понад 30 млн. людей приймають ці препарати, з них 40 % – це пацієнти старші за 60 років, а ще 20 % – пацієнти стаціонару. У розвинених країнах смертність внаслідок гострого отруєння нестероїдними протизапальними препаратами займає чільне місце, щороку у світі реєструється 200 тис. випадків захворювань спричинених неправильним вживанням НПЗП, з них 20 тис. госпіталізуються. 2,5 млн. американців щорічно відчувають ниркові ефекти від прийому НПЗП [51, 183].

Серед НПЗП одним з найпоширеніших фармпрепаратів є саме ацетилсаліцилова кислота (*Acidum acetylsalicylicum*), яка як лікарський засіб, використовується ще з 1899 р., але зберігає важливе значення і до сьогодні. Щороку у світі виробляється понад 40000 тон цього препарату, а 35 тон щоденно споживається, зокрема, в США [52, 169]. Близько 25 відсотків людей старших за 40 років без серцево-судинних захворювань приймають АСК з метою профілактики, з них 1/5 самостійно, без рекомендації лікаря.

Поширеність аспіринвмісних продуктів робить ці агенти, наявні практично у кожному домогосподарстві, загальними джерелами ненавмисного та самогубського прийому [51, 55, 124, 139, 154].

Як відомо, інтоксикація легкого та середнього ступеня виникає при прийомі препарату у дозі 150 мг/кг, важка інтоксикація в дозі 300-500 мг/кг, потенційно летальна більше 500 мг/кг. При пероральному прийомі LD50 для

людей, котів та собак становить 1,0 г/кг, щурів-альбіносів – 0,92 – 1,48 г/кг, морських свинок – 1, 19 г/кг, мишей – 1,1 г/кг та на кроликових моделях – 1,8 г/кг. [1] Отруєння Ацетилсаліциловою кислотою, в основному, відбувається шляхом перорального вживання препарату.

Щодо токсичної дії на нирки, то АСК впливає на ниркове запалення, водний транспорт, баланс калію та натрію, приводить до дисфункції нирок та гіпертонії. При цьому ЦОГ-1 бере участь у контролі ниркової гемодинаміки та швидкості клубочкової фільтрації. ЦОГ-2 бере участь у виділенні солей та води. Блокування одного чи обох ферментів може мати різний вплив на ниркову функцію [75, 108, 161]. Простациклін, простагландин E2, протсагландин D2 – гомеостатичні простагландини, що утворюються у різних ділянках нирки під дією ЦОГ-1. Вони здатні розширювати судини, зменшувати судинний опір, посилювати перфузію органу. Як наслідок відбувається перерозподіл крові від кори нирки до нефронів у інтрамедулярному просторі [89, 185]. При блокуванні цих механізмів зменшується загальна ниркова перфузія, відбувається перерозподіл крові у напрямку кори з подальшим гострим звуженням судин та медулярною ішемією та, як наслідок, розвитком ниркової недостатності. Крім того простагландин E2 та простагландин F2 мають сечогінний та натрійуретичний ефект, а простагландин E2 і простагландин I2 є антагоністами вазопресину. Вони утворюються в клубочках та сприяють підтримці швидкості клубочкової фільтрації. Ці простагландини складають саморегулюючий механізм ниркової перфузії, як при серцевій недостатності та стані гіповолемії. У відповідь на зменшення ниркового кровотоку та ниркові гемодинамічні зміни включається стимуляція ренін-ангіотензин-альдостерон системи, внаслідок чого виникає спазм судин та затримка натрію і води, а також відбувається стимуляція симпатичної нервової системи, що сприяє подальшому підвищенню тону судин. За таких умов простагландини сприяють вазодилатації ниркових судин, що покращує ниркову гемодинаміку та зменшує ризик гострого функціонального розладу нирки. Також

зменшується виділення норадреналіну, що теж сприяє вазодилатації. АСК, особливо у високих дозах, як і інші НПЗП погіршують механізми саморегуляції судинного тонуусу, внаслідок чого сприяють виникненню ниркових розладів [66, 125].

До несприятливих наслідків впливу АСК належить також затримка натрію та води, що проявляється набряками. Проте вони незначно виражені [185]. Симптоматичний набряк проявляється лише у 3-х % пацієнтів [86]. Ще один несприятливий наслідок дії АСК – гіперкаліємія, що є наслідком зменшення, опосередкованого простагландінами, виділення реніну та альдостерону. Крім того при зменшенні клубочкової фільтрації АСК може збільшити резорбцію води та натрію у ниркових канальцях [89].

Однак переважна більшість наявних наукових робіт на предмет впливу АСК на нирки мають функціональний характер, або є результатами клінічних досліджень. В той час, як всебічні морфологічні дослідження можуть дозволити більш глибоко розкрити морфогенез токсичного впливу АСК на структурну організацію нирок і тим самим створити підґрунтя для покращення діагностики, лікування і прогнозування ниркової недостатності при гострому і хронічному отруєнні АСК в динаміці. Тому метою нашого дослідження було: встановити особливості морфологічних змін у кровоносному руслі та клітинних і тканинних елементах нирок щурів за умов експериментального моделювання гострого та хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою.

Для реалізації поставленої мети і сформульованих до неї завдань нами було проведено експерименти на 84 білих безпородних лабораторних статевозрілих щурах-самцях з масою тіла 160-180 г і віком 2,5-3 місяці. З них 12 тварин склали контрольну групу. Ще 12 щурам одноразово дошлунково вводили ацетилсаліцилову кислоту з розрахунку 500 мг на 1 кг маси тіла для моделювання важкого ступеня токсичності [155, 166]. Забій тварин цієї експериментальної групи проводили на завершення 1-ї доби від початку експерименту шляхом швидкої декапітації під кетаміновим знечуленням.

Для постановки даного експерименту нами був застосований спосіб перорального дозозалежного введення препарату за допомогою полімерних матеріалів. Раніше найбільш поширеною процедурою введення біологічно активних речовин у практиці наукових досліджень із використанням лабораторних тварин була пероральна внутрішньошлункова техніка. Ще і на даний час для цього широко застосовуються пристрої (зонди), що з'єднані із шприцом. Хоча цей метод добре відомий, у нього є недоліки, які полягають в ускладненнях, що можуть привести до швидкого виснаження тварини, а також підвищений ризик летальності як результат невдало проведеної процедури. Крім того, для введення біологічно активних речовин їх попередньо необхідно розвести у рідинах, що інколи є неможливим унаслідок хімічної специфікації сполуки. З метою профілактики ускладнень та вирішення питання хімічної специфікації різноманітних біологічно активних речовин нами був застосований метод виготовлення полімерних ємностей для перорального введення ацетилсаліцилової кислоти. Для цього за основу беруть підходящого розміру пластинку 100 % целюлози на яку насипається ацетилсаліцилова кислота у дозі відповідній до поставленої мети експерименту. Зверху наноситься розігрітий до рідкого стану природній полімер (желатин) до складу якого додаються ароматизатори, що стимулюють апетит у піддослідної тварини. Після застигання ємність з поміщеною у неї біологічно активною речовиною готова до використання. Тварини самостійно і активно споживають її (подано заявку № а201705586 на патент України).

У іншій експериментальній групі ще 30 щурів щоденно дошлунково вводили ацетилсаліцилову кислоту з розрахунку 150 мг на 1 кг маси тіла для моделювання хронічної інтоксикації [155, 166]. Забій тварин цієї експериментальної групи проводили через 1, 3, 7, 14 і 28 діб від початку експерименту також шляхом швидкої декапітації під кетаміновим знечуленням.

Усі дослідження проводили у першу половину доби з 8.00 до 12.00 години (для запобігання впливу часового фактора на функціональний стан

тварин). Піддослідні тварини утримувались у стандартних умовах віварію на стандартному раціоні.

Для встановлення особливостей структурної перебудови кровоносного русла, клітинних компонентах нирок білих лабораторних щурів за умов гострого і хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою було застосовано наступні методи дослідження: макроскопічний – для візуального встановлення форми, розмірів та топографії нирок; органометричний – для кількісного визначення лінійних параметрів органу; рентгенангіографічний – для встановлення динаміки просторового ремоделювання кровоносних судин нирок; гістологічний – для вивчення особливостей перебудови структурних компонентів нирок та проведення їх кількісного морфометричного аналізу на клітинному рівні; ультраструктурний – для дослідження структурної організації нирок на субклітинному рівні; статистичний – для обробки цифрових даних.

Перед тим, як розпочинати наші експериментальні дослідження з вивчення модельованої патології, ми встановили деякі особливості структурної організації і основні морфометричні параметри у контрольній групі до якої увійшли інтактні тварини без ознак патологічних змін і співставимих з експериментальною групою за віком, статтю, масою тіла і умовами утримування та харчування.

За результатами досліджень, проведеними у контрольній інтактній групі тварин було встановлено, що морфологічна будова нирок білих лабораторних щурів має певні видові особливості які відрізняють їх від людей і які потрібно враховувати при експериментальному моделюванні різних патологічних процесів для подальшого можливого їх екстраполювання у клінічну практику. До таких особливостей можна віднести: топографічне розташування даних органів (проектування на поперекову ділянку на рівні від 1-го до 4-го поперекових хребців або на підреберну ділянку на рівні 12-13 ребер), що може бути обумовлене особливостями будови і розташування печінки при горизонтальному положенні тіла, їх відношення до очеревини

(інтраперитонеальне положення органа), відмінності в макроструктурі (однососочкова будова пірамідок).

Крім того, отримані кількісні морфометричні показники структурних компонентів нирок, які були взяті за основу для об'єктивної оцінки змін, які виникали при експериментальному дослідженні модельованої патології.

Зокрема, при проведенні морфометричних досліджень структурних компонентів нирок було встановлено, що площа клубочків разом з капсулою Шумлянського-Боумена в середньому складає $(5596,22 \pm 214,87)$ мкм², площа капілярних петель клубочка $(3960,89 \pm 253,42)$ мкм² і відповідно до цього площа сечового простору в нирковому тільці – $(1635,33 \pm 72,83)$ мкм². За даними морфометричних досліджень також було встановлено, що середня товщина м'язової оболонки і індекс Вогнворта у міжчасткових артеріях нирок складають $(24,67 \pm 0,33)$ мкм і $148,76 \pm 2,49$, дугових – $(13,33 \pm 0,25)$ мкм і $169,16 \pm 2,16$ та міжчасточкових – $(8,17 \pm 0,38)$ мкм і $197,46 \pm 3,71$ відповідно.

При ультраструктурному дослідженні стінок мікросудин ниркових тілець інтактних тварин було встановлено, що вони мають типову будову, характерну для гемокапілярів вісцерального типу. Тобто, їх стінка утворена одношаровим ендотелієм, розташованим на сполучнотканинній базальній мембрані. Про приналежність їх до капілярів вісцерального типу свідчить наявність фенестр, тобто щілин, які нерідко наскрізь пронизують цитоплазму, особливо її потоншені периферичні ділянки.

Довкола гемокапілярів розташовані подоцити – клітини неправильної форми і порівняно великих розмірів. Самі подоцити тісно контактують з базальною мембраною. Базальна мембрана досить чітко візуалізується з її трьохшаровою пластинкою контактують ендотеліоцити капілярного клубочка.

Що стосується клітин епітелію проксимальних відділів ниркових каналців, то вони містять округлої форми ядра, які оточені ядерною оболонкою з вузьким перинуклеарним простором. Їх відмінністю є наявність

досить значної кількості як округлої, так і видовженої форми мітохондрій, які щільно і дифузно розміщені у цитоплазмі.

При моделюванні важкого ступеня гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою було встановлено, що у нирках щурів виникають структурні зміни, основу яких складають розлади органного кровообігу, які проявляються у вигляді вираженого венозного і помірного артеріального повнокров'я, капіляростазів. Останні приводять до значного розширення площі зрізу капілярних петель клубочка з одночасним майже повним звуженням площі сечового простору ниркових тілець, що може значно утруднювати фільтрацію сечі. Крім того, порушення органного кровообігу приводять до ішемічних дистрофічних змін у епітелії ниркових каналців особливо субкапсулярних ділянок кори нирок, що в сукупності може бути причиною розвитку гострої ниркової недостатності і цілком узгоджується із сучасними уявленнями [50].

Кількісно це підтверджувалося зміною величини індекса Вогенворта і товщини середньої оболонки артерій. Так, у міжчасточкових артеріях товщина їх середньої оболонки тенденційно зменшувалася на 5,5 %, ($p > 0,05$) а індекс Вогенворта – достовірно на 9,1 % ($p < 0,05$), що свідчило про збільшення ємнісних характеристик судин даного рівня галуження. Подібно, і навіть дещо інтенсивніше відбувалися аналогічні зміни у дугових артеріях: товщина середньої оболонки зменшувалася на 6,3 % ($p > 0,05$) при достовірному зниженні рівня індекса Вогенворта на 14,5 % ($p < 0,05$). Щодо міжчасточкових артерій, то тут навпаки, досліджувані показники зростали: товщина середньої оболонки – на 4,0 % ($p > 0,05$), а індекс Вогенворта – на 14,3 % ($p < 0,05$), що свідчило про зниження їх пропускної здатності за рахунок підвищення тонуусу стінки і відповідного звуження просвіту (табл. 5.2). Виявлені якісні і кількісні зміни в артеріях відбувалися на тлі вираженого венозного повнокров'я і були проявом відомої вено-артеріальної реакції або рефлексу Китаєва [17].

Певні особливості морфофункціональної перебудови структурних компонентів нирок щурів були встановлені при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою.

Вже через 1 добу після дошлункового введення ацетилсаліцилової кислоти у структурних компонентах нирок щурів виникали певні зміни, основу яких також складали розлади органного кровообігу. Останні аналогічно проявлялися у вигляді помірного венозного і частково артеріального повнокров'я, капіляростазів, хоча були менш виражені, ніж при гострому отруєнні важкого ступеня. На тлі застійного повнокров'я спостерігалось підвищення тонуусу стінок дрібних артерій, що підтверджувалось посиленням звивистості їх внутрішніх еластичних мембран з одночасним зниженням пропускної здатності артеріол за рахунок звуження їх просвіту. Однак, при зменшенні товщини середньої оболонки міжчасткових артерій лише на 3,4 % величина індекса Вогенворта також знижувалась лише на 4,7 % (в обох випадках $p > 0,05$). Зниження показників у дугових артеріях складало 3,1 % ($p > 0,05$) і 8,1 % ($p < 0,05$) відповідно. Менш інтенсивно реагували також і дрібні міжчасточкові артерії. У них товщина середньої оболонки зростала лише на 1 % ($p > 0,05$), а індекс Вогенворта хоча і достовірно збільшувався, але також лише на 8,7 % ($p < 0,05$), тобто, зниження їх пропускної здатності також відбувалося менш інтенсивно, ніж у тварин при гострому отруєнні.

Такі гемодинамічні зміни супроводжувалися помірним набряком епітелію ниркових каналців, особливо в субкапсулярних ділянках кори нирок, що проявлялося просвітленням цитоплазми епітеліоцитів з одночасним збільшенням площі їх поперечного перерізу.

При цьому відмічалось деяке розширення площі перерізу капілярних петель клубочків з одночасним незначним звуженням площі сечових просторів ниркових тілець, що також було яка наслідком, так і проявом застійних явищ у кровоносному руслі органу.

Через 3 доби експерименту відбувалася часткова компенсація

виявлених попередньо змін з ознаками нормалізації органного кровотоку. Дещо знижувався тонус стінок дрібних артерій і артеріол, зникали ознаки гіпергідратації епітеліоцитів стінок ниркових каналців. Проте у просвіті як артерій і особливо вен продовжували виявлятися різної величини скупчення еритроцитів. І хоча їх морфометричні показники ще зберігали тенденції до змін, що були виявлені через 1 добу експериментального дослідження на всіх рівнях галуження, однак статистично достовірно вже не відрізнялися від контрольних цифр.

Однак, уже через 7 діб експериментального спостереження характерним було відновлення і прогресування виявлених попередньо судинних реакцій, які полягали у повторному підвищенні тонусу артеріол і дрібних артерій з одночасним потовщенням їх стінок і звуженням просвіту та зниженням пропускної здатності. Причому, потовщення стінок судин відбувалося як за рахунок підвищення їх тонусу, так і за рахунок набряку, що підтверджувалося просвітленням цитоплазми лейоміоцитів середньої оболонки і збільшенням відстані між ядрами сусідніх шарів гладком'язових клітин. Ендотелій таких артерій виглядав набряклим про що свідчило випинання його ядер у просвіт судин у вигляді «частоколу». Проте і на даний термін спостереження статистично достовірно на 9,0 % ($p < 0,05$) зростав лише індекс Вогенворта на рівні міжчасточкових артерій.

Артерії середнього, і більшого калібру, а також вени були розширеними і повнокровними. При цьому помірно розширеними ставали просвіти сечових просторів ниркових тілець. В епітелії ниркових каналців повнлювалися ознаки гідропічної дистрофії.

Через 14 діб від початку експерименту зміни, що були виявлені у 7-добовий термін, прогресивно наростали. В результаті висхідної вазоконстрикції підвищувався тонус вже не тільки дрібних, але й артерій середнього калібру.

На рівні міжчасточкових артерій зниження товщини середньої оболонки на 4,8 % ($p > 0,05$) супроводжувалося достовірним зниженням індекса

Вогенворта на 9,1 % ($p < 0,05$), що свідчило про подальше наростання їх емнісних характеристик. У міжчасточкових артеріях приріст товщини середньої оболонки порівняно з контролем складав 7,1 % ($p > 0,05$), а приріст індекса Вогенворта – 12,8 % ($p < 0,05$), тобто їх опірна функція наростала. Щодо дугових артерій, то на відміну від гострого отруєння та попередніх термінів спостереження від початку хронічного отруєння спостерігалася інверсія вектора їх морфометричних показників. Тобто, замість зменшення товщини середньої оболонки і зниження рівня індекса Вогенворта на їх рівні спостерігалася тенденція до зростання даних показників. Така висхідна вазоконстрикція може бути наслідком посилення гемодинамічних розладів застійного характеру із потенціюванням дуговими артеріями морфофункціонального стану міжчасточкових артерій.

Вени і артерії крупного калібру залишалися розширеними і повнокровними. Унаслідок порушення гемомікроциркуляції розвивався периваскулярний і інтерстиціальний набряк.

Зміни клубочкового апарату у цей термін спостереження полягали у зменшенні загальної площі нефронів з одночасним зменшенням площі капілярних клубочків. Причому, зменшення площі капілярних клубочків відбувалося більш інтенсивно, що приводило до достовірного ($P < 0,05$) розширення сечових просторів капсул Шумлянського-Боумена.

Епітелій проксимальних і дистальних каналців перебував у стані гідропічної дистрофії інтенсивність якої наростала. Просвіти каналців нерівномірно розширювалися, деякі з них містили клітинний детрит і циліндри. У мозковій речовині нирок також спостерігались осередки дистрофії, місцями з поліморфоноклітинними інфільтратами.

28-денний термін спостереження характеризувався ознаками подальшого прогресування розладів органної гемодинаміки ішемічного спрямування. Підвищувався тонус, збільшувалася товщина стінок і знижувалася пропускна здатність внутрішньоорганних артерій уже всіх досліджуваних порядків. Вени залишалися виражено повнокровними.

На тлі вираженого венозного повнокров'я відмічалось досить виражене розширення просвіту і повнокров'я міжчасткових артерій. Товщина їх середніх оболонок зменшувалася на 6,8 % ($p > 0,05$), а індекс Вогенворта при цьому достовірно знижувався на 12,9 % ($p < 0,05$). У дугових і часточкових артеріях ці показники, навпаки, відчутно зростали, що свідчить про їх співдружне посилення судинного опору і зниження пропускної здатності на тлі венозного застою для запобігання перевантаження гемомікроциркуляторного русла. У дугових артеріях товщина середньої оболонки порівняно з контролем зростала на 5,6 % ($p > 0,05$), а індекс Вогенворта – на 10,2 % ($p < 0,05$). У міжчасточкових артеріях приріст даних показників складав 5,0 % ($p > 0,05$) і 20,4 % відповідно ($p < 0,05$).

У ниркових тільцях за рахунок зниження кровонаповнення капілярних петель клубочків відбувалося виражене достовірне ($P < 0,05$) розширення сечових просторів капсул Шумлянського-Боумена, при цьому самі капілярні клубочки нерідко перебували у колаптоїдному стані: їх розміри значно зменшувалися (на 25-30 %), а контури ставали нерівномірно-горбистими.

Водночас, на даний термін спостереження виявлялися ознаки периваскулярного та інтерстиціального склерозу, які могли бути наслідком, як ішемії, так і результатом плазматичного просочування тканин у попередні терміни.

Проведені ультраструктурні дослідження підтвердили характер і динаміку змін, виявлених на світлооптичному рівні. Дані електронномікроскопічного дослідження свідчили про значні морфологічні зміни в структурних компонентах нирок у результаті введення в організм щурів значних доз ацетилсаліцилової кислоти. Причому ступінь таких змін залежала як від кількості одноразового введення даного препарату, так і від тривалості застосування його токсичних доз. Найбільш вираженими були деструктивні зміни у клітинних компонентах ниркової тканини при гострому отруєнні великими дозами ацетилсаліцилової кислоти. При цьому у першу чергу звертали на себе увагу ознаки порушення гемомікроциркуляції.

Останні проявлялися агрегацією, сладжем еритроцитів, а нерідко і утворенням мікротромбів у просвіті гемокапілярів. Набряклі ендотеліоцити при цьому виглядали просвітленими внаслідок гідратації і вакуолізації їх цитоплазми. У результаті вираженого набряку розміри ендотеліоцитів значно збільшувалися майже повністю перекриваючи просвіт капілярів. Спостерігалася значна деструкція органел з утворенням на їх місці великих розмірів вакуолів та гомогенізація цитоплазми. Втрачалася характерна для цих клітин фенестрація.

Внаслідок таких змін просвіт гемокапілярів ставав нерівномірним – розширеним у місцях агрегації еритроцитів і звуженим на інших ділянках. Базальні мембрани при цьому виглядали розволоknеними, а нерідко і фрагментованими.

Результатом таких гемодинамічних зрушень були глибокі деструктивні зміни у клітинах ниркового епітелію. Ядра епітеліоцитів проксимальних відділів ниркових каналців збільшувалися у розмірах, для них була характерна виражена конденсація і маргінація хроматину. Цитоплазма ставала гомогенізованою за рахунок масової деструкції органел. Втрачалася їх базальна посмугованість. Виражені зміни також реєструвалися в подоцитах, які проявлялися набряком цитоплазми, деструктивними змінами їх цитоподій і цитотрабекул, що проявлялися їх деформацією. Базальна мембрана, яка відділяла їх від ендотеліоцитів, мала нерівномірну товщину і нерідко ставала неконтурованою за рахунок ропушення.

Аналогічними за характером були зміни і при хронічному введенні токсичних доз ацетилсаліцилової кислоти, хоча ступінь їх вираженості був значно меншим і вони не приводили до гибелі тварин. При цьому у їх динаміці спостерігалася певна періодичність.

Зокрема, 1-ша доба після початку експерименту також характеризувалася наявністю ознак порушення гемомікроциркуляції застійного характеру з відповідними наслідками набрякового та дистрофічного характеру як для ендотеліоцитів, так і клітин ниркового

епітелію. Однак ступінь таких змін був помітно меншими порівняно з тваринами, які піддавалися гострому отруєнню. Просвіт капілярів також ставав нерівномірним за рахунок різної кількості формених елементів крові, які їх заповнювали. При цьому скупчення еритроцитів також нерідко утворювали «монетні стовпчики» за рахунок складжу. У результаті цього периферійні частини ендотеліоцитів виглядали потоншеними і видовженими. Їх ядра набували овальної форми з нерівними контурами і чіткою маргінацією хроматину. У біляядерній зоні зменшувалася кількість органел.

Дистрофічні зміни відбувалися також і у подорцитах. В їх ядрах також спотерігалася конденсація грудочок хроматину з їх переважною периферійною локалізацією. Форма ядер ставала неправильною, їх каріолема утворювала окремі випинання і інвагінації. Каріоплазма при цьому виглядала просвітленою. Відмічалася нерівномірність товщини базальних мембран та їх локальні розволокнення. Втрачали свою чіткість цитоподії, які мали неоднакові розміри і товщину.

В епітеліоцитах проксимальних відділів ниркових каналців також відмічалися деструктивні зміни у мітохондріях у вигляді дезорганізації їх крист, особливо у периферійних зонах клітини. В ядрах відбувалася конденсація хроматину з його переважною білякаріолемною локалізацією. У базальних частинах клітин втрачали свою структуру мембранні складки, зменшувалася кількість каналців ендоплазматичної сітки.

Через 3 доби експериментального спостереження відбувалося часткове відновлення ультраструктури компонентів ниркової тканини на тлі відносної нормалізації гемомікроциркуляції. У просвіті гемокапілярів на даний термін спостереження виявлялися окремі еритроцити. Сам просвіт ставав більш рівномірним. В біляядерних зонах ендотеліоцитів збільшувалася кількість органел. У цитоплазмі активувався піноцитоз. У епітеліоцитах проксимальних відділів ниркових каналців поряд із структурно дезорганізованими мітохондріями можна було спостерігати новоутворені мітохондрії з чіткими, рівномірно упакованими кристами.

Через 7 днів експериментального спостереження відмічалось відновлення дистрофічно-деструктивних змін у всіх досліджуваних клітинних компонентах ниркової тканини. Відновлювалися ознаки застою у гемомікроциркуляторному руслі. Просвіт гемокапілярів нерідко виглядав розширеним, містив формені елементи крові. Цитоплазма ендотеліоцитів, особливо їх периферійних частин була потоншеною і просвітленою. У подоцитах ядра набували неправильної форми, містили гетерохроматин, їх каріолема ствала нерівномірною за рахунок утворення випинань та заглиблень.

Щодо епітеліоцитів проксимальних відділів ниркових каналців, то для них характерним було просвітлення каріоплазми із зменшенням у ній питомого вмісту хроматину. У периферійних відділах збільшувалася кількість мітохондрій із зруйнованими кристами, а також утворювалися гомогенізовані ділянки за рахунок повної деструкції органел.

Через 14 днів тривалості хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою виявлені у 7-денний термін зміни продовжували прогресивно наростати. Просвіт гемокапілярів при цьому нерідко був заповнений еритроцитами, які через свою щільність втрачали округлість форми і набували полігонального вигляду. У результаті їх тиску на ендотеліоцити периферійні частини цих клітин значно потоншувались, а цитоплазма відтискала до біляядерної зони. В самих ядрах відмічалася чітка маргінація грудочок конденсованого хроматину. При цьому у цитоплазмі відмічалось різке зменшення кількості органел.

Зміни дистрофічного характеру прогресували і у подоцитах. Неправильної форми ядра клітин містили гетерохроматин. Канальці ендоплазматичного ретикулуму і цистерни комплексу Гольджі виглядали розширеними, цитоплазма набувала крупнозернистого вигляду. Базальні мембрани були нерівномірної товщини і щільності, утворюючи іноді цілі конгломерати у вигляді полів різної форми і розмірів. Цитоподії і

цитотрабекули значно деформувалися, а то й іноді на окремих ділянках були відсутніми зовсім.

Для епітеліоцитів проксимальних відділів ниркових каналців також були характерними подальші дистрофічно-деструктивні зміни із руйнуванням органел і утворенням досить широких просвітлених гомогенізованих зон цитоплазми, а також збільшенням кількості ліпофусцинових включень і вакуолей. Каріоплазма ядер таких епітеліоцитів виглядала просвітленою із зменшеним вмістом хроматину та потоншенням каріолеми. Базальні відділи клітин втрачали притаманну їм посмугованість.

Ще більш вираженими ставали морфологічні ознаки порушень гемомікроциркуляції і пов'язаних з цим дистрофічних змін у клітинних елементах нирок через 28 діб експериментального хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою. Просвіт гемокapілярів ставав помітно розширеним. У ньому виявлялися не тільки еритроцити, але й клітини лімфоїдного ряду. Ендотелій виглядав набряклим і локально потовщеним. Цитоплазма ендотеліоцитів була просвітленою, нерідко містила різних розмірів вакуолі. У цитолемі були відсутні фенестри, які характерні для цих клітин у нормі. Базальні мембрани виглядали потоншеними за рахунок хз розтягування розширеними мікросудинами. Цитоподії і цитотрабекули подоцитів були вкороченими, а то й місцями відсутніми зовсім. Цитоплазма цих клітин була просвітленою і містила поодинокі невеликих розмірів мітохондрії.

З виявленими гемодинамічними змінами були співзвучні зміни дистрофічного характеру в епітеліоцитах. Їх ядра втрачали свою правильну округлу форму, а каріоплазма гомогенізувалася. Більшість мітохондрій втрачали свої кристи внаслідок їх деструкції. А на місці повністю зруйнованих мітохондрій утворювалися вакуолі різних розмірів.

Враховуючи те, що досліджувана хімічна сполука належить до кислот, то її масивне введення в організм повинне приводити до зміни стану кислотно-основної рівноваги і тим самим впливати на гомеостаз з відповідним впливом

на морфофункціональний стан внутрішніх органів, зокрема нирок, а також на реологічні властивості крові. Тому нами паралельно було проведено дослідження стану і зміни рН, а також в'язкості крові щурів при гострому і хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою.

За результатами проведеного дослідження було встановлено, що у контрольної групи тварин в'язкість крові перебувала у межах 1,41-1,45 (в середньому $1,42 \pm 0,01$), а рівень рН – у межах 7,24-7,39 (в середньому $7,31 \pm 0,03$).

Гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою призводило до суттєвого наростання ацидозу з одночасним відчутним зниженням рівня в'язкості крові. Так, рівень рН у експериментальних тварин протягом першої доби достовірно знижувався до $6,67 \pm 0,04$ ($p < 0,05$), тобто на 8,8 %. При цьому в'язкість крові також знижувалася до $1,36 \pm 0,01$ ($p < 0,05$). Вказані зміни приводили до загибелі тварин вже протягом першої доби.

Хронічна інтоксикація ацетилсаліциловою кислотою також приводила до змін досліджуваних функціональних показників. Однак, ступінь їх вираженості був порівняно меншим і для них спостерігалася певна часова динаміка.

Зокрема, щодо в'язкості крові, то від початку експерименту і до 3-ї доби спостереження відмічалася досить чітка тенденція до її поступового зниження (на 5,0 %, при $p > 0,05$). На 7-у добу процес дещо стабілізувався, після чого спостерігалася інверсія динаміки даного показника з його тенденцією до зростання. Тому на завершальній стадії експерименту ступінь в'язкості крові вже на 2,1 % перевершувала контрольні показники ($p > 0,05$).

Більш суттєві зміни спостерігалися із показником кислотно-основної рівноваги, тобто з рН крові. Через 1 добу від початку експерименту, тобто перорального введення ацетилсаліцилової кислоти спостерігалася тенденція до його зниження (на 1,7 %, при $p > 0,05$). Однак, на 3-ю добу відбувалося його часткове відновлення. Проте, починаючи з 7-ї доби і до кінця експерименту, рівень рН прогресивно достовірно зменшувався, доходючи на 28-му добу

експерименту до $6,94 \pm 0,03$, тобто ставав на 5,1 % меншим від контрольного показника ($p < 0,05$).

Така динаміка показників в'язкості крові і її кислотно-основної рівноваги супроводжувалася суттєвою перебудовою органних кровоносних русел печінки і нирок, що проявлялося венозним повнокров'ям з реактивною висхідною вазоконстрикцією артерій досліджуваних органів. Тривале порушення кровообігу у кінцевому результаті приводило до дистрофічних змін у їх паренхімі. У нирках це проявлялося зменшенням розмірів капілярних клубочків аж до їх колапсоїдного стану з одночасним розширенням сечових просторів ниркових тілець, а також набряком і просвітленням цитоплазми епітелію ниркових каналців, особливо у субкапсулярних ділянках кори.

Таким чином, результати проведеного нами дослідження свідчать про те, що хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою приводить до виражених розладів органного кровообігу у нирках, які проявляються у вигляді застійного венозного повнокров'я з розвитком реактивної висхідної вазоконстрикції артеріального відділу кровоносного русла органу та зменшення його пропускної здатності, морфологічним проявом яких є потовщення стінок артерій, складчастість їх внутрішніх еластичних мембран та звуження просвіту.

Отримані результати є співзвучними із іншими проведеними у даному напрямку дослідженнями згідно з якими основною ланкою в патогенезі гострої ниркової недостатності, зумовленої гострим отруєнням речовинами, що викликають стан токсичного шоку і супроводжуються змінами тканинного метаболізму, якраз і є порушення ниркового кровообігу [59, 105, 50].

Встановлені нами структурні зміни у ниркових судинах можуть розглядатися, як захисна реакція, що дозволяє частково запобігати гемодинамічному перевантаженню гемомікроциркуляторного русла при венозному застої, що у науковій літературі відоме як вено-артеріальна реакція, або рефлекс Китаєва [17].

Однак, у процесі хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою цей механізм повної компенсації органного ниркового кровообігу не забезпечує. Крім того, тривала вазоконстрикція веде до ішемії тканин, що може бути причиною розвитку та прогресування функціональних і дистрофічних змін у структурних компонентах паренхіми органу як морфологічного підґрунтя ниркової недостатності, що також цілком узгоджується із сучасними уявленнями [49, 50].

Однією із ланок у морфогенезі структурних змін у нирках може бути розвиток ацидозу, який притаманний у тому числі при передозуванні, зокрема, саліцилових препаратів [2, 32]. Продукти метаболізму, що викликають ацидоз, є реальною небезпекою, так як здатні не тільки порушувати функції, але і приводити до морфологічних змін у різних органах і тканинах [3, 4]. Негативний вплив ацидозу на стан судин проявляється збільшенням проникності капілярної стінки та зміною реакції судинних сфінктерів, артеріол, венул, що також сприяє розвитку гіпоксії тканин і їх дистрофічній трансформації [14, 18].

Нами встановлено, що гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою у великих токсичних дозах приводить до суттєвого зниження рН і в'язкості крові у щурів, що супроводжується до вираженими розладами органного кровообігу у нирках, які проявляються у вигляді застійного венозного повнокров'я, капіляростазів з реактивною висхідною вазоконстрикцією артеріального відділу кровоносного русла нирок із зменшенням його пропускної здатності, а також застійним венозним повнокров'ям у системі ворітної вени печінки. Ступінь таких гемодинамічних розладів була несумісна із життям піддослідних тварин.

У процесі хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою через 1 добу експерименту також спостерігалася тенденція до зниження досліджуваних показників крові, проте ступінь її вираженості був значно меншим порівняно із гострим отруєнням, що безпосередньо залежало від дози препарату. Через 3 доби від початку хронічної інтоксикації відбувалася

стабілізація показників і навіть часткова компенсація рН. Проте, у подальшому рівень рН знову продовжував прогресивно знижуватися, не сягаючи, однак, рівня, що був зареєстрований при гострому отруєнні. На відміну від цього в'язкість крові, навпаки, набувала тенденції до зростання, що могло сприяти погіршенню кровообігу.

Виявлені тривалі розлади органного кровотоку приводили до дистрофічних змін тканин нирок, які можуть бути причиною розвитку ниркової недостатності, що цілком узгоджується із сучасними уявленнями згідно з якими при ацидозі спостерігається зміна гемостатичних і реологічних властивостей крові, посилюється гіпоксія тканин і зменшуються функція енергоутворення внаслідок роз'єднання гліколізу і циклу Кребса. Причому, характер і ступінь порушень залежить від рівня ацидозу. Так, при рН крові 7,2-7,0 відбувається гіперкоагулемія, скорчується час згортання крові, знижується антикоагулянтна активність крові. Зниження рН крові нижче 7,0 і збільшенні тривалості ацидозу супроводжується гіпокоагуляцією, коагулопатією споживання, значним зниженням фібриногену і появою продуктів деградації фібрину. Для зсуву рН до 7,0-6,5 характерними є агрегація формених елементів, тромби, набряк судинної стінки, десквамація ендотеліоцитів [2-4, 25, 76]. Негативний вплив ацидозу на стан ендотелію судин проявляється збільшенням проникності капілярної стінки та зміною реакції судинних сфінктерів, артеріол, венул, наслідком чого є розвиток гіпоксії тканин [14, 18].

Тому подальше детальне вивчення структурних змін у нирках і їх кровоносному руслі після застосування токсичних доз ацетилсаліцилової кислоти та її препаратів може сприяти поглибленню розуміння патогенезу отруєнь і мати значення при розробці нових комплексних методів їх корекції.

ВИСНОВКИ

У дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення актуального наукового завдання щодо встановлення особливостей морфологічних змін у кровоносному руслі та клітинних і тканинних елементах нирок щурів за умов експериментального моделювання гострого та хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою з врахуванням стану кислотного-основної рівноваги та в'язкості крові.

1. Нирки у щурів розташовані на задній стінці черевної порожнини і проектується на поперекову та підреберну ділянки на рівні від 1-го до 4-го поперекових хребців (або 12-13 ребер). Серозною оболонкою нирки покриті інтраперитонеально. Ліва нирка має незначно виражену брижу. Паренхіма нирок складається з коркової і мозкової речовини. Ниркова миска виражена слабо, у неї відкривається єдиний сосочок, який утворюється в результаті злиття пірамід. Коркова речовина нирки являє собою сукупність дистальних і проксимальних звивистих каналців, між якими розташовані чисельні ниркові тільця, а також міжчасточкові і дугові кровоносні судини та нерви. Основну масу мозкової речовини складають петлі нефронів і збиральні трубочки. Тут проходять міжчасткові артерії і вени, а також наявні в невеликій кількості юкстамедулярні нефрони.

2. При проведенні морфометричних досліджень структурних компонентів нирок встановлено, що площа клубочків разом з капсулою Шумлянського-Боумена в середньому складає $(5596,22 \pm 214,87)$ мкм², площа капілярних петель клубочка $(3960,89 \pm 253,42)$ мкм² і відповідно до цього площа сечового простору в нирковому тільці – $(1635,33 \pm 72,83)$ мкм². За даними морфометричних досліджень середня товщина м'язової оболонки і індекс Вогнворта у міжчасткових артеріях нирок складають $(24,67 \pm 0,33)$ мкм і $148,76 \pm 2,49$, дугових – $(13,33 \pm 0,25)$ мкм і $169,16 \pm 2,16$ та міжчасточкових – $(8,17 \pm 0,38)$ мкм і $197,46 \pm 3,71$ відповідно. Отримані кількісні морфометричні показники структурних компонентів нирок можуть

використовуватися як основа для об'єктивної оцінки змін, які виникають при експериментальному моделюванні патологічних процесів на даному виді тварин.

3. При важкому ступені гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою у нирках щурів виникають структурні зміни в основі механізму розвитку яких лежать розлади органного кровообігу, що полягають у застійному венозному повнокров'ї, рефлексорному підвищенні тону міжчасточкових артерій (зростання індекса Вогенворта на 14,3 %, при $p < 0,05$) та артеріол і компенсаторному розширенні просвіту дугових (зниження індекса Вогенворта на 14,5 %, при $p < 0,05$) та міжчасткових (зниження індекса Вогенворта на 9,1 %, при $p < 0,05$) артерій. Розлади органного кровообігу приводять до капіляростазів із розширенням площі зрізу капілярних петель клубочка (на 37,0 %, при $p < 0,05$) та одночасним значним звуженням площі сечового простору ниркових тілець (на 80 %, при $p < 0,05$), а також супроводжуються дистрофічними змінами в епітеліоцитах ниркових тілець і каналців та ендотеліоцитах капілярів особливо у субкапсулярних ділянках кори нирок.

4. Хронічне отруєння ацетилсаліциловою кислотою також приводить до виражених розладів органного кровообігу у нирках з розвитком ішемії тканин та прогресуванням функціональних і дистрофічних змін у структурних компонентах органу, у перебігу яких можна виділити декілька періодів:

–раннє ураження (1доба): розвиток гідропічної дистрофії епітеліоцитів і ендотеліоцитів капілярів клубочків на тлі підвищення тону міжчасточкових артерій (зростання індекса Вогенворта на 8,7 %, при $p < 0,05$) та артеріол і розширенні просвіту дугових (зниження індекса Вогенворта на 8,1 %, при $p < 0,05$ %) та міжчасткових (зниження індекса Вогенворта на 4,7 %, при $p > 0,05$) артерій при одночасній тенденції до збільшення площі капілярних петель клубочка на 3,4 % при $p > 0,05$ та зниження площі сечового простору в нирковому тільці на 5,5 % при $p > 0,05$.

–період відносної компенсації і стабілізації (3-7 доба);

–період повторного прогресування структурних змін з розвитком периваскулярного та інтерстиціального фіброзу (14-28 доба): відбувалося вже поступове підвищення тонуусу як міжчасточкових артерій (зростання індекса Вогенворта на 20,4 %, при $p < 0,05$) так і дугових (зростання індекса Вогенворта на 10,2 %, при $p < 0,05$) просвіт міжчасткових артерій помітно розширювався (зниження індекса Вогенворта на 12,9 %, при $p < 0,05$) при одночасному достовірному зменшенні площі капілярних петель клубочка на 19,8 % при $p < 0,05$ та збільшення площі сечового простору в нирковому тільці на 22,8 % при $p < 0,05$.

5. Гостре отруєння ацетилсаліциловою кислотою у токсичних дозах приводило до суттєвого зниженням рН крові: до $6,67 \pm 0,04$ при $7,31 \pm 0,03$ у контрольних тварин ($p < 0,05$), а також в'язкості крові до $1,36 \pm 0,01$ при $1,42 \pm 0,01$ у контролі ($p < 0,05$). При хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою через 1 добу також спостерігалася тенденція до зниження рН і в'язкості крові, хоча ступінь їх зниження був значно меншим. Через 3 доби хронічного отруєння спостерігалася відносна стабілізація показників і навіть часткове відновлення рН. Однак, у подальшому рівень рН прогресивно знижувався до рівня у $6,94 \pm 0,03$ ($p < 0,05$), при цьому в'язкість крові, навпаки, набувала тенденції до зростання, сягаючи рівня $1,45 \pm 0,02$ ($p > 0,05$). Динаміка цих показників свідчить, що вони також є важливими морфогенетичними ланками в ураженні нирок.

СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. «Аспіринова тріада» як метаболічне захворювання / В. І. Попович, Л. Є. Ковальчук, Г. М. Ерстенюк та ін. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2009. № 2. С. 76–85.
2. Альфонсова Е. В. Влияние экспериментального лактат-ацидоза на гемостаз и морфологию печени. *Фундаментальные исследования*. 2013. № 12 (3). С. 417–422.
3. Альфонсова Е. В. Функциональная морфология селезенки при респираторном ацидозе. *Современные проблемы науки и образования*. 2012. № 2. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=5911>.
4. Альфонсова Е. В., Забродина Л. А. Структурная организация миокарда при метаболическом ацидозе. *Кубанский научный медицинский вестник*. 2013. № 1 (136). С. 27–30.
5. Антоненко А. В., Берегова Т. В., Свінцицький А. С. Особливості перебігу гастропатії, індукованої застосуванням нестероїдних протизапальних препаратів у хворих на остеоартроз. *Український ревматологічний журнал*. 2014. № 3 (57). С. 68–72.
6. Викторов А. П. Нестероидные противовоспалительные препараты: от коры и листьев ивы и мирта к кокситам. *Therapia*. 2009. № 1. URL: <http://therapia.ua/therapia/2009/01/nesteroidnye-protivovospalitelnye-preparaty-ot-kory-i-listev-ivy-i-mirta-k-koksibam>.
7. Гасюк Ю. А. Сучасні погляди на етіопатогенез і патоморфологію поліпозного риносинуситу. *Світ медицини та біології*. 2013. № 1. С. 150–156.
8. Герасимюк І. Є., Корицький А. Г. Особливості морфофункціональної перебудови кровоносних судин нирок за умов гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 3. С. 125–129.
9. Герасимюк І. Є., Корицький А. Г. Особливості структурних змін у нирках щурів при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою.

Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присв'яченої 60-річчю від дня народження професора Ю.Т. Ахтемійчука, 13–15 вересня 2018 р. Чернівці, 2018. С. 84–86.

10. Герасимюк І., Кланца М., Корицький А. Стан кислотно-основної рівноваги та в'язкості крові у щурів при гострому та хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою та їх вплив на структурну організацію печінки та нирок. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 1. С. 68–73.

11. Герболка Н. Л. Нестероїдні протизапальні та протиревматичні лікарські засоби у вітчизняній та світовій медичній практиці. *Фармацевтичний журнал*. 2005. № 5. С. 64–70.

12. Гончарук Л. М., Федів О. І., Коханюк Ю. В. Оксидантно-протиоксидантний гомеостаз пр гастродуоденопатіях, індукованих нестероїдними протизапальними препаратами, у хворих на остеоартроз з урахуванням патогених штаміїв *Helicobacter pylori*. *Гастроентерологія*. 2016. № 3. С. 25–29

13. Горошко О. М., Драчук В. М., Заморський І. І. Морфологічні зміни у нирках при їх експериментальному гострому пошкодженні за умов застосування ліпосомальних препаратів. *Вісник проблем біології і медицини*. 2016. № 2 (129). С. 53–57

14. Гулієва А. В. Определение линейных и объёмных параметров сердца у доношенных новорожденных в неонатальном периоде при гипоксическом ишемическом поражении ЦНС. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2013. № 4. С. 108–112.

15. Державний формуляр лікарських засобів / під ред. В. Т. Чумака. Київ, 2010. Вип. другий. URL: https://www.who.int/selection_medicines/country_lists/ukr_formulary_2010.pdf?ua=1.

16. Дмухальська Є. Б. Морфологічні зміни в органах щурів за комбінованої дії солей важких металів та фосфорорганічних пестицидів.

Медична та клінічна хімія. 2019. Т. 21, № 1. С. 68–79.

17. Есипова И. К., Кауфман О. А., Крючкова Т. С. Очерки по гемодинамической перестройке сосудистой стенки. М. : Медицина, 1971. 312 с.

18. Иванова Л. М., Мироненко Т. В. Роль перекисного окислення ліпідів та антиокисдантного захисту в патогенезі синдрому подразненого кишечника у сполученні з гіпертонічною хворобою. *Український журнал клінічної та лабораторної медицини*. 2013. № 4. С. 76–78.

19. Изменение активности нейрокининовой системы в слизистой оболочке верхних дыхательных путей крыс при моделировании хронического табакокурения / Ю. Б. Лепейко, В. А. Невзорова, Е. А. Гилицанов и др. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2015. № 35 (1). С. 19–20.

20. Іваницька Л. М. Оптимізація НПЗП-терапії в ревматології: сучасний погляд на проблему. *Внутрішня медицина*. 2011. № 1. С. 163–168.

21. Каратеев А. Е. Нестероидные противовоспалительные препараты в ревматологической практике: симптоматическое средство или патогенетическая терапия? *Русский медицинский журнал*. 2007. № 8. С. 629–633.

22. Каратеев А. Е. Применение НПВП: схематический подход. *Острые и неотложные состояния в практике врача*. 2012. № 2/3. С. 14–16

23. Кланца М. П., Герасимюк І. Є., Корицький А. Г. Стан кислотно-основної рівноваги та в'язкості крові у щурів при гострому і хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою та їх вплив на структурну організацію печінки і нирок. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 1. С. 68–73.

24. Коваленко В. Н., Борткевич О. П., Проценко Г. А. Нестероидные противовоспалительные препараты: роль и место в современной ревматологической практике на основе данных доказательной медицины. *Український ревматологічний журнал*. 2006. № 1. С. 17–29.

25. Кордіяк О. Й. Морфологічна оцінка впливу метаболічного ацидозу та його медикаментозної корекції на стан судин мікроциркуляторного русла ясен щурів. *Український морфологічний альманах*. 2011. Т. 9, № 3 (додаток). С. 13–14.

26. Корицький А. Г. Вплив хронічної інтоксикації ацетилсаліциловою кислотою на морфофункціональний стан нирок щурів. *Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології* : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 20–21 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 66–67.

27. Корицький А. Г. Особливості морфологічних змін у нирках щурів при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 14 червня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 303–304.

28. Корицький А. Г. Ультраструктурна організація нирок щурів при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Зб. тез доповідей VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, 2–4 жовтня 2019 р.* Одеса, 2019. С. 220–221.

29. Кошель І. В. Інформативна цінність методів діагностики непереносимості аспіріну у хворих на назальний поліпоз. *Журнал вушних, носових і горлових хвороб*. 2016. № 2. С. 39–45.

30. Лахтадир Т. В. Структурні зміни кіркової речовини нирок щурів у пізні терміни після опікової травми шкіри за умов інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду. *Вісник морфології*. 2017. № 2 (23). С. 211–218.

31. Левків М. О., Шульгай А. Г. Структурно-просторова перебудова артеріального русла привушної залози при експериментальній механічній жовтяниці. *Вісник наукових досліджень*. 2012. № 2. С. 73–76.

32. Лисенко О. В. Кислотно-основний стан організму як діагностичний, прогностичний, патогенетичний маркер формування клітинного резерву при патологічних станах. *Зб. наук. праць співробіт. НМАПО імені П.Л. Шупика*. 2016. Вип. 25. С. 623–629.

33. Оптимізація лікування НПЗП-гастропатії у ревматологічних хворих / В.М. Ждан, М.Ю. Бабаніна, Є.М. Кітура та ін. *Актуальні проблеми сучасної медицини*. 2014. Т. 14, вип. 4 (48). С. 69–73.
34. Охотнікова О. М., Дуда Л. В., Шклярська Г. В. Аспіринова астма у дітей нерідкісна форма захворювання. *Современная педиатрия*. 2015. № 8 (72). С. 99–106.
35. Пентюк О. О., Волощук Н. І., Машевська О. В. Нефротоксичність лікарських засобів: клінічні прояви, патофізіологічні механізми та підходи до лікування. *Раціональна фармакотерапія*. 2009. № 1 (10). С. 21–27.
36. Петрук В. Г., Володарський Є. Т., Мокін В. Б. Основи науково-дослідної роботи. Навчальний посібник / під ред. д.т.н., проф. В. Г. Петрука. Вінниця : ВНТУ, 2005. 143 с.
37. Подплетня О. А. Еволюція уявлень про вплив НПЗЗ на метаболізм арахідонової кислоти. *Фармакологія та лікарська токсикологія*. 2011. № 1. С. 3–12.
38. Попович В. І., Островський М. М., Варунків О. І., Кошель І. В. Спосіб діагностики аспіринової гіперчутливості у хворих на бронхіальну астму шляхом визначення функціонального стану метаболізму арахідонової кислоти : пат. № 100487 Україна, МПК А61В 10/00, G01N 33/50. № а 2012 00631 ; заявл. : 20.01.2012 ; опубл. 25.12.2012, Бюл. № 24.
39. Результаты морфометрических исследований ткани почек экспериментальных животных / Н. Ю. Коломеец, Н. И. Аверьянова, Н. Ю. Зарницына, П. В. Косарева. *Фундаментальные исследования*. 2010, № 11. С. 9–12.
40. Савельєва-Кулик Н. О. Застосування ацетилсаліцилової кислоти: ризику та переваги профілактики. *Український медичний часопис*. 2019. URL: <https://www.umj.com.ua/article/160103/zastosuvannya-atsetilsalitsilovoyi-kisloti-riziki-ta-perevagi-profilaktiki>.
41. Саркисов Д. С., Пальцев М. А., Хитров Н. К. Общая патология человека. М. : Медицина, 1997. 608 с.

42. Свінціцький А. С. Механізми терапевтичної ефективності та побічної дії нестероїдних протизапальних препаратів. *Практикуючий лікар*. 2012. № 4. С. 5–12.

43. Свінціцький А. С. Больовий синдром при ревматичних захворюваннях і його лікування в амбулаторних умовах. *Практикуючий лікар*. 2012. № 1. С. 5–11.

44. Свінціцький А. С. Механізми терапевтичної ефективності та побічної дії нестероїдних протизапальних препаратів. *Практикуючий лікар*. 2012. № 4. С. 5–12.

45. Свінціцький А. С. Нестероїдні протизапальні препарати в діагностиці і лікуванні суглобового синдрому. *Мистецтво лікування*. 2011. № 3. С. 11–16.

46. Слученко О. М., Насібуллін Б. А., Вернидуб І. В. Морфологічні та функціональні зміни у нирках щурів з токсичною нефропатією при вагітності. *Актуальні проблеми транспортної медицини*. 2006. № 2. С. 49–53.

47. Тарловская Е. И. Формы выпуска и дозы ацетилсалициловой кислоты: значение для клинической практики. *Кардиология*. 2018. № 58(S5). С. 4–12.

48. Уикли Б. Электронная микроскопия для начинающих. М. : Мир, 1975. 336 с.

49. Ультроструктура і функціональні особливості нирок щурів при моделюванні токсичної гострої ниркової недостатності / Т. М. Юрченко, Т. П. Говоруха, Л. М. Марченко та ін. *Експериментальна і клінічна медицина*. 2012. № 3. С. 49–53.

50. Шорманов И. С. Сосудистая система почек при стенозе легочного ствола с различным уровнем компенсации кровообращения. *Бюлетень експериментальної біології і медицини*. 2004. Т. 137, № 3. С. 332–335.

51. 2016 Annual Report of the American Association of Poison Control Centers' National Poison Data System [NPDS]: 34th Annual Report /

D. D. Gummin, J. B. Mowry, D. A. Spyker et al. *Clin. Toxicol* (Phila). 2017. Vol. 55, № 10. P. 1072–1252.

52. A critical review of the literature to conduct a toxicity assessment for oral exposure to methyl salicylate / T. Greene, S. Rogers, A. Franzen, R. Gentry. *Crit. Rev. Toxicol.* 2017. Vol. 47, № 2. P. 98–120.

53. A prospective observational study of the clinical toxicology of glyphosate-containing herbicides in adults with acute self-poisoning / D. M. Roberts, N. A. Buckley, F. Mohamed et al. *Clin. Toxicol.* (Phila). 2010. Vol. 48, № 2. P. 129–136.

54. Aburto-Murrieta Y., Bonifacio-Delgadillo D., Marquez J. Aspirin in Neurology. *International Scholarly Research Notices*. 2011. Vol. 2011. Article ID 912820. 9 p.

55. Acetylsalicylic acid as a potential pediatric health hazard: legislative aspects concerning accidental intoxications in the European Union / M. E. Mund, C. Gyo, D. Brüggmann et al. *J. Occup. Med. Toxicol.* 2016. Vol. 11. P. 32.

56. Acute CdMT injection is not a good model to study chronic Cd nephropathy: comparison of chronic CdCl₂ and CdMT exposure with acute CdMT injection in rats / J. Liu, S. S. Habeebu, Y. Liu et al. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 1998. Vol. 153, № 1. P. 48–58.

57. Acute kidney injury and rhabdomyolysis after Protobothrops flavoviridis bite: a retrospective survey of 86 patients in a tertiary care center / H. Nishimura, H. Enokida, S. Kawahira et al. *Am. J. Trop. Med. Hyg.* 2016. Vol. 94, № 2. P. 474–479.

58. Acute kidney injury during warfarin therapy associated with obstructive tubular red blood cell casts: a report of 9 cases / S. V. Brodsky, A. Satoskar, J. Chen et al. *Am. J. Kidney Dis.* 2009. Vol. 54, № 6. P. 1121–1126.

59. Acute salicylate self-poisoning in 177 consecutive patients treated in ICU / B. Thisted, T. Krantz, J. Strøm, M. B. Sørensen. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 1987. Vol. 31, № 4. P. 312–316.

60. Acute toxic kidney injury / N. Petejova, A. Martinek, J. Zadrzil, V. Teplan. *Ren. Fail.* 2019. Vol. 41, № 1. P. 576–594.

61. Akashi I., Kondo M., Weissman I. L. Role of interleukin-7 in T-cell development from hematopoietic stem cells. *Immunological Reviews.* 1998. Vol. 165. P. 13–28.

62. AKI associated with synthetic cannabinoids: a case series / G. K. Bhanushali, G. Jain, H. Fatima et al. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2013. Vol. 8, № 4. P. 523–526.

63. Alamgir A. N. M. Therapeutic use of medicinal plants and their extracts. Vol. 1. Pharmacognosy. Cham : Springer International Publishing AG, 2017. P. 105–125.

64. Anandamide and its metabolites: what are their roles in the kidney? / J. K. Ritter, G. Li, M. Xia et al. *Front. Biosci. (Schol Ed).* 2016. Vol. 8. P. 264–277.

65. Anil Kumar Mahto. Comparison of different doses of aspirin on renal function in elderly patients. *International Journal of Medical and Health Research.* 2017. Vol. 3, № 11. P. 146–148.

66. Antiplatelet Drugs / C. Patrono, C. Baigent, J. Hirsh, G. Roth. *Chest.* 2008. Vol. 133, № 6. P. 199S–233S.

67. Antiplatelet drugs: Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / J. W. Eikelboom, J. Hirsh, F. A. Spencer et al. *Chest.* 2012. Vol. 141 (2 Suppl.). P. e89S-e119S.

68. Aspirin and blood pressure: Effects when used alone or in combination with antihypertensive drugs / A. C. Costa, M. Reina-Couto, A. Albino-Teixeira, T. Sousa. *Rev. Port. Cardiol.* 2017. Vol. 36, № 7–8. P. 551–567

69. Aspirin Exacerbated Respiratory Disease / L. M. Teran, S. T. Holgate, H.-S. Park, A. P. Sampson. *J. Allergy (Cairo).* 2012. Vol. 2012. Article ID 473863, 2 p.

70. Aspirin induces nitric oxide release from vascular endothelium: a novel mechanism of action / D. Taubert, R. Berkels, N. Grosser et al. *Br. J. Pharmacol.* 2004. Vol. 143, № 1. P. 159–165.

71. Aspirin mediated acetylation of haemoglobin increases in presence of high glucose concentration and decreases protein glycation / F. Finamore, F. Priego-Capote, S. Nolli et al. *EuPA Open Proteomics*. 2015. Vol. 8. P. 116–127.

72. Aspirin. American Society of Health-System Pharmacists. Archived from the original, 2016–2017. URL: <https://www.drugs.com/monograph/aspirin.html>.

73. Atrignani P., Patrono C. Aspirin and Cancer. *Journal of the American College of Cardiology*. 2016. Vol. 68, № 9. P. 967–976.

74. Barrett B. J., Parfrey P. S. Clinical practice. Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N. Engl. J. Med.* 2006. Vol. 354, № 4. P. 379–386.

75. Bautista L. E., Vera L. M. Antihypertensive effects of aspirin: what is the evidence? *Curr. Hypertens. Rep.* 2010. Vol. 12, № 4. P. 282–289.

76. Behmanech S., Kempinski O. Mechanisms of endothelial cell swelling from lactoacidosis studied in vitro. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol.* 2000. Vol. 4, № 279. P. 1512–1517.

77. Beyond COX-1: the effects of aspirin on platelet biology and potential mechanisms of chemoprevention / A. Ornelas, N. Zacharias-Millward, D. G. Menter et al. *Cancer Metastasis Rev.* 2017. Vol. 36, № 2. P. 289–303.

78. Bleeding risk with long-term low-dose aspirin: a systematic review of observational studies / L. A. G. Rodríguez, M. Martín-Pérez, C. H. Hennekens et al.. *PLoS One*. 2016. Vol. 11, № 8. P. e0160046

79. Blockade of cannabinoid CB1 receptors improves renal function, metabolic profile, and increased survival of obese Zucker rats / P. Janiak, B. Poirier, J. P. Bidouard et al. *Kidney Int.* 2007. Vol. 72, № 11. P. 1345–1357.

80. Blood levels of long-chain polyunsaturated fatty acids, aspirin, and the risk of colorectal cancer / M. N. Hall, H. Campos, H. Li et al. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2007. Vol. 16, № 2. P. 314–321.

81. Bouchard J., Mehta R. L. Acute kidney injury in Western countries. *Kidney Dis. (Basel)*. 2016. Vol. 2, № 3. P. 103–110.

82. Burgess L. D., Drew R. H. Comparison of the incidence of vancomycin-induced nephrotoxicity in hospitalized patients with and without concomitant piperacillin-tazobactam. *Pharmacotherapy*. 2014. Vol. 34, № 7. P. 670–676.

83. Capitini C. M., Chisti A. A., Mackrall C. L. Modulating T cell homeostasis with IL-7: preclinical and clinical studies. *Journal of Internal Medicine*. 2009. Vol. 262, № 2. P. 141–153.

84. Changing epidemiology of community-acquired acute kidney injury in developing countries: analysis of 2405 cases in 26 years from eastern India / J. Prakash, T. B. Singh, B. Ghosh et al. *Clin. Kidney J.* 2013. Vol. 6, № 2. P. 150–155.

85. Clinical implications of prostaglandin and thromboxane A₂ formation / J. A. Oates, G. A. FitzGerald, R. A. Branch et al. *N. Engl. J. Med.* 1998. Vol. 319, № 12. P. 761–767.

86. Clinical Risk Factors for Gastroduodenal Ulcer in Romanian Low-Dose Aspirin Consumers / Negovan Anca, Mihaela Iancu, Valeriu Moldovan et al. *Gastroenterol. Res. Pract.* 2016. Vol. 2016. Article ID 7230626. 8 p.

87. Cocaine-induced kidney toxicity: an in vitro study using primary cultured human proximal tubular epithelial cells / M. J. Valente, R. Henrique, V. Vilas-Boas et al. *Arch. Toxicol.* 2012. Vol. 86, № 2. P. 249–261.

88. Comparative in-vivo toxicity of venoms from South Asian hump-nosed pit vipers (Viperidae: Crotalinae: Hypnale) / A. Silva, P. Gunawardena, D. Weilgama et al. *BMC Res. Notes*. 2012. Vol. 5. P. 471.

89. D'Agati V. Does aspirin cause acute or chronic renal failure in experimental animals and in humans? *Am. J. Kidney Dis.* 1996 Jul. Vol. 28 (Suppl. 1). P. S24–29.

90. Deliberate overdose of uranium: toxicity and treatment / N. Pavlakis, C. A. Pollock, G. McLean et al. *Nephron*. 1996. Vol. 72, № 2. P. 313–317.

91. Determination of acetylsalicylic acid and its major metabolite, salicylic acid, in human plasma using liquid chromatography – tandem mass spectrometry: application to pharmacokinetic study of Astrix® in Korean healthy volunteers / S. K. Bae, K. A. Seo, E. J. Jung et al. *Biomedical Chromatography*. 2008. Vol. 22, № 6. P. 590–595.

92. Drug allergies documented in electronic health records of a large healthcare system / L. Zhou, N. Dhopeswarkar, K. G. Blumenthal et al. *Allergy*. 2016. Vol. 71, № 9. P. 1305–1313.

93. Effect of heavy metals on, and handling by, the kidney / O. Barbier, G. Jacquillet, M. Tauc et al. *Nephron Physiol*. 2005. Vol. 99, № 4. P. 105–110.

94. Epidemiology and clinical correlates of AKI in Chinese hospitalized adults / X. Xu, S. Nie, Z. Liu et al. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol*. 2015. Vol. 10, № 9. P. 1510–1518.

95. Expression analysis of cell wall invertase under abiotic stress conditions influencing specialized metabolism in *Catharanthus roseus* / M. J. Nishanth, S. A. Sheshadri, S. S. Rathore et al. *Sci. Rep*. 2018. Vol. 8, № 1. P. 15059.

96. Flavonoids in kidney health and disease / F. Vargas, P. Romecín, A. I. García-Guillén et al. *Front. Physiol*. 2018. Vol. 9. P. 394.

97. Flower R. What are all the things that aspirin does? *BMJ*. 2003. Vol. 327, № 7415. P. 572–573.

98. Gentamicin nephrotoxicity in animals: current knowledge and future perspectives / P. Randjelovic, S. Veljkovic, N. Stojiljkovic et al. *Excli. J*. 2017. Vol. 16. P. 388–399.

99. Goel N., Pullman J. M., Coco M. Cocaine and kidney injury: a kaleidoscope of pathology. *Clin. Kidney J*. 2014. Vol. 7, № 6. P. 513–517.

100. Haley D. P. Morphologic changes in uranyl nitrate-induced acute renal failure in saline- and water-drinking rats. *Lab. Invest*. 1982. Vol. 46, № 2. P. 196–208.

101. Hao C. M., Breyer M. D. Physiological regulation of prostaglandins in the kidney. *Annu. Rev. Physiol*. 2008. Vol. 70. P. 357–377.

102. Hemoglobin interaction with GP1ba induces platelet activation and apoptosis: a novel mechanism associated with intravascular hemolysis / R. Singhal, G. K. Annarapu, A. Pandey et al. *Haematologica*. 2015. Vol. 100, № 12. P. 1526–1533.
103. Herasymiuk I. Ye. Korytskyy A. H. Character and features of morphofunctional reactions of renal vessels in rats at chronic poisoning with acetylsalicylic acid. *Reports of Morphology*. 2018. Vol. 24, № 2. P. 27–32.
104. Herasymiuk I. Ye., Korytskyy A. H., Herasymiuk N. I. The peculiarities of structural changes of kidneys under conditions of acute acetylsalicylic acid poisoning. *Fundamentalis scientiam*. 2018. № 18 (1). P. 18–22.
105. Hernandez-Diaz S., Varas-Lorenzo C., Garcia Rodriguez L. A. Non-steroidal anti-inflammatory drugs and the risk of acute myocardial infarction. *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* 2006. Vol. 98, № 3. P. 266–274.
106. Herter J. M., Rossaint J., Zarbock A. Platelets in inflammation and immunity. *J. Thromb. Haemost.* 2014. Vol. 12, № 11. P. 1764–1775.
107. Hryciw D. H., McAinch A. J. Cannabinoid receptors in the kidney. *Curr. Opin. Nephrol. Hypertens.* 2016. Vol. 25, № 5. P. 459–464.
108. Immunolocalization of cyclooxygenase-2 in the macula densa of human elderly / F. Nantel, E. Meadows, D. Denis et al. *FEBS Lett.* 1999. Vol. 457, № 3. P. 475–477.
109. Incidence of severe nephrotoxicity with cisplatin based on renal function eligibility criteria: indirect comparison meta-analysis / A. Dahal, B. K. Bellows, G. Sonpavde et al. *Am. J. Clin. Oncol.* 2016. Vol. 39, № 5. P. 497–506.
110. Indicators for serious kidney complications associated with toxic exposures: an analysis of the National Poison Data System / A. M. Vilay, C. S. Wong, R. M. Schrader et al. *Clin. Toxicol. (Phila)*. 2013. Vol. 51, № 2. P. 96–105.

111. Initiation of aspirin therapy modulates angiogenic protein levels in women with breast cancer receiving tamoxifen therapy / C. E. Holmes, J. Jasielc, J. E. Levis et al. *Clinical and Translational Science*. 2013. Vol. 6, № 5. P. 386–390.

112. Interactions between the Cyclooxygenase Metabolic Pathway and the Renin-Angiotensin-Aldosterone Systems: Their Effect on Cardiovascular Risk, from Theory to the Clinical Practice / J. Gawrys, K. Gawrys, E. Szahidewicz-Krupska et al. *BioMed. Research International*. 2018. Vol. 2018. Article ID 7902081. 10 p.

113. Interleukin-7-mediated inflammation in unstable angina: possible role of chemokines and platelets / J. K. Damas, T. Waehre, A. Yndestad et al. *Circulation*. 2003. Vol. 107, № 21. P. 2670–2676.

114. John L. Wallace NSAID gastropathy and enteropathy: distinct pathogenesis likely necessitates distinct prevention strategies. *British Journal of Pharmacology*. 2012. Vol. 165, № 1. P. 67–74.

115. Johnson A. G., Nguyen T. V., Day R. O. Do nonsteroidal anti-inflammatory drugs affect blood pressure? A meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 1994. Vol. 121, № 4. P. 289–300.

116. Kapoor K. G., Bekaii-Saab T. Warfarin-induced allergic interstitial nephritis and leucocytoclastic vasculitis. *Intern. Med. J.* 2008. Vol. 38, № 4. P. 281–283.

117. Karasawa T., Steyger P. S. An integrated view of cisplatin-induced nephrotoxicity and ototoxicity. *Toxicol. Lett.* 2015. Vol. 237, № 3. P. 219–227.

118. Kazory A., Aiyer R. Synthetic marijuana and acute kidney injury: an unforeseen association. *Clin. Kidney J.* 2013. Vol. 6, № 3. P. 330–333.

119. Khwaja A. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Nephron. Clin. Pract.* 2012. Vol. 120. P. 179–184.

120. Lin J. L., Ho Y. S. Flavonoid-induced acute nephropathy. *Am. J. Kidney Dis.* 1994. Vol. 23, № 3. P. 433–440.

121. Long-term use of low-dose aspirin for cancer prevention: A 10-year population cohort study in Hong Kong / K. K. F. Tsoi, J. M. W. Ho, F. C. H. Chan, J. J. Y. Sung. *Int. J. Cancer*. 2019. Vol. 145, № 1. P. 267–273.

122. Low-dose acetylsalicylic acid and blood pressure control in drug-treated hypertensive patients / V. M. Leinonen, J. Varis, R. Vesalainen et al. *Eur. J. Cardiovasc. Prev. Rehabil*. 2011. Vol. 18, № 1. P. 136–140.

123. Low-dose aspirin for the prevention of atherothrombosis / C. Patrono, L. A. Garcia Rodriguez, R. Landolfi et al. *N. Engl. J. Med*. 2005. Vol. 353, № 22. P. 2373–2383.

124. Madan R. K., Levitt J. A review of toxicity from topical salicylic acid preparations. *J. Am. Acad. Dermatol*. 2014. Vol. 70, № 4. P. 788–92.

125. Mechanism of cyclosporine A nephrotoxicity: oxidative stress, autophagy, and signalings / Q. Wu, X. Wang, E. Nepovimova et al. *Food Chem. Toxicol*. 2018. Vol. 118. P. 889–907.

126. Meehan S. M. Ethylene glycol toxicity In: Colvin RB, Chang A editors. *Diagnostic pathology: kidney diseases*. 2nd ed. Philadelphia, USA : Elsevier, 2016. P. 664–666.

127. Mitochondrial superoxide production contributes to vancomycin-induced renal tubular cell apoptosis / Y. Arimura, T. Yano, M. Hirano et al. *Free Radic. Biol. Med*. 2012. Vol. 52, № 9. P. 1865–1873.

128. Mohamed F., Endre Z. H., Buckley N. A. Role of biomarkers of nephrotoxic acute kidney injury in deliberate poisoning and envenomation in less developed countries. *Br. J. Clin. Pharmacol*. 2015. Vol. 80, № 1. P. 3–19.

129. Molecular targets of aspirin and cancer prevention / L. Alfonso, G. Ai, R. C. Spitale, G. J. Bhat. *Br. J. Cancer*. 2014. Vol. 111, № 1. P. 61–67.

130. Nadar S., Blann A. D., Lip G. Y. Effects of aspirin on intra-platelet vascular endothelial growth factor, angiopoietin-1, and p-selectin levels in hypertensive patients. *American Journal of Hypertension*. 2006. Vol. 19, № 9. P. 970–977.

131. National Toxicology Program. 1,2-Dibromo-3-chloropropane. *Rep. Carcinog.* 2011. Vol. 12. P. 134–135.
132. Nephrotoxicity of paraquat in man / N. D. Vaziri, R. L. Ness, R. D. Fairshter et al. *Arch. Intern. Med.* 1979. Vol. 139, № 2. P. 172–174.
133. Niu N., Qin X. New insights into IL-7 signaling pathways during early and late T-cell development. *Cell Molecular Immunology.* 2013. Vol. 10, № 3. P. 187–189.
134. O'Brien C. W., Juraschek S. P., Wee C. C. Prevalence of Aspirin Use for Primary Prevention of Cardiovascular Disease in the United States: Results From the 2017 National Health Interview Survey. *Ann. Intern. Med.* 2019. Vol. 171, № 8. P. 596–598.
135. Ope J. E., Anderson J. J., Felson D. T. A meta-analysis of the effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on blood pressure. *Arch. Intern. Med.* 1993. Vol. 153, № 4. P. 477–484.
136. Paez Espinosa E. V., Murad J. P., Khasawneh F. T. Aspirin: pharmacology and clinical applications. *Thrombosis.* 2012. Vol. 2012. P. 173124.
137. Paradoxical Effect of Aspirin / C. Doutremepuich, O. Aguejouf, V. Desplat, F. X. Eizayaga. *Thrombosis.* 2012. Vol. 2012. Article ID 676237. 4 p.
138. Paraquat poisonings: mechanisms of lung toxicity, clinical features, and treatment / R. J. Dinis-Oliveira, J. A. Duarte, A. Sánchez-Navarro et al. *Crit. Rev. Toxicol.* 2008. Vol. 38, № 1. P. 13–71.
139. Pearlman B. L., Gambhir R. Salicylate intoxication: a clinical review. *Postgrad Med.* 2009. Vol. 121, № 4. P. 162–168.
140. Pedersen O. S., Kase B. F., Reichelt K. L. Influence of human plasma or serum albumin on ADP- or vasopressin-induced calcium increases in human platelets. *Scandinavian Journal of Clinical and Laboratory Investigation.* 1994. Vol. 54, № 1. P. 67–74.
141. Petejova N., Martinek A. The basic principles of critical care nephrology. New York : Nova Science Publisher, Inc, 2018. P. 1–218.

142. Primary and Secondary Prevention of Cardiovascular Disease / P. O. Vandvik, A. M. Lincoff, J. M. Gore et al. *Chest*. 2012. Vol. 141, № 2. P. e637S–e668S.
143. Protective Effects of Aspirin from Cardiac Hypertrophy and Oxidative Stress in Cardiomyopathic Hamsters / R. Wu, D. Yin, N. Sadekova et al. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2012. Vol. 2012. Article ID 761710. 8 p.
144. Pseudorenal insufficiency with isopropyl alcohol ingestion / C. Killeen, T. Meehan, J. Dohnal et al. *Am. J. Ther.* 2011. Vol. 18, № 4. P. 113–116.
145. RAFTK/Pyk2-mediated cellular signalling / H. Avraham, S. Y. Park, K. Schinkmann et al. *Cell Signal*. 2000. Vol. 12, № 3. P. 123–133.
146. Rathnayaka R., Ranathunga P., Kularatne S. Kidney injury following envenoming by hump-nosed pit viper (Genus: *Hypnale*) in Sri Lanka: proven and probable cases. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.* 2019. Vol. 113, № 3. P. 131–142.
147. Reappraisal of the clinical pharmacology of low-dose aspirin by comparing novel direct and traditional indirect biomarkers of drug action / P. Patrignani, S. Tacconelli, E. Piazuolo et al. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2014. Vol. 12, № 8. P. 1320–1330.
148. Renal biomarkers predict nephrotoxicity after paraquat / K. Wunnapuk, X. Liu, P. Peake et al. *Toxicol. Lett.* 2013. Vol. 222, № 3. P. 280–288.
149. Renal changes induced by a cyclooxygenase-2 inhibitor during normal and low sodium intake / F. Rodriguez, M. T. Llinas, J. D. Gonzalez et al. *Hypertension*. 2000. Vol. 36, № 2. P. 276–281.
150. Rho kinase-mediated vasoconstriction is important in severe occlusive pulmonary arterial hypertension in rats / M. Oka, N. Homma, L. Taraseviciene-Stewart et al. *Circ. Res.* 2007. Vol. 100, № 6. P. 923–929.
151. Roberts L. J., Morrow J. D. Analgesic-antipyretic and antiinflammatory agents and drugs employed in the treatment of gout. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics* ; J. G. Hardman, L. E.

Limbird, A. G. Gilman, editors. Columbus, Ohio, USA : The McGraw-Hill Companies, 2001. P. 687–731.

152. Ronco C., Bellomo R., Kellum J. A. Critical care nephrology. 2nd ed. Philadelphia, USA : Saunders, Elsevier, 2009. 1848 p.

153. Safety and toxicity of silymarin, the major constituent of milk thistle extract: an updated review / V. Soleimani, P. S. Delghandi, S. A. Moallem et al. *Phytother. Res.* 2019. Vol. 33, № 6. P. 1627–1638.

154. Salicylate intoxication from teething gel in infancy / G. D. Williams, E. P. Kirk, C. J. Wilson et al. *Med. J. Aust.* 2011. Vol. 194, № 3. P. 146–148.

155. Salicylate poisoning: an evidence-based consensus guideline for out-of-hospital management / P. A. Chyka, A. R. Erdman, G. Christianson et al. *Clinical Toxicology Philadelphia.* 2007. Vol. 45, № 2. P. 95–131.

156. Salicylate-Induced Proximal Tubular Dysfunction / V. Simihodimos, N. Psychogios, V. Kakaidi et al. *American Journal of Kidney Diseases.* 2007. Vol. 50, № 3. P. 463–467.

157. Salicylates dilate blood vessels through inhibiting PYK2-mediated RhoA/Rho-kinase activation / Z. Ying, F. R. Giachini, R. C. Tostes et al. *Cardiovasc. Res.* 2009. Vol. 83, № 1. P. 155–162.

158. Salicylates dilate blood vessels through inhibiting PYK2-mediated RhoA/Rho-kinase activation / Zhekang Ying, F. R.C. Giachini, R. C. Tostes, R. C. Webb. *Cardiovasc. Res.* 2009. Vol. 83, № 1. P. 155–162.

159. Sandhu G. K., Heyneman C. A. Nephrotoxic potential of selective cyclooxygenase-2 inhibitors. *Ann. Pharmacother.* 2004. Vol. 38, № 4. P. 700–704.

160. Sang Koo Lee, Min Seon Park, Myeong Jin Nam. Aspirin Has Antitumor Effects via Expression of Calpain Gene in Cervical Cancer Cells. *Journal of Oncology.* 2008. Vol. 2008. Article ID 285374. 5 p.

161. Schermann J., Briggs J. P. The macula densa is worth its salt. *J. Clin. Inves.* 1999. Vol. 104, № 8. P. 1007–1009.

162. Sostres C., Gargallo C. J., Lanas A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and upper and lower gastrointestinal mucosal damage. *Arthritis Research & Therapy*. 2013. Vol. 15 (Suppl. 3). P. S3.

163. Synthetic cannabinoid and marijuana exposures reported to poison centers / M. B. Forrester, K. Kleinschmidt, E. Schwarz et al. *Hum. Exp. Toxicol.* 2012. Vol. 31, № 10. P. 1006–1011.

164. Systematic Review and Meta-Analysis of Randomised Trials to Ascertain Fatal Gastrointestinal Bleeding Events Attributable to Preventive Low-Dose Aspirin: No Evidence of Increased Risk / P. C. Elwood, G. Morgan, J. Galante et al. *PLoS One*. 2016. Vol. 11, № 11. P. e0166166.

165. Tam J. The emerging role of the endocannabinoid system in the pathogenesis and treatment of kidney diseases. *J. Basic Clin. Physiol. Pharmacol.* 2016. Vol. 27, № 3. P. 267–276.

166. Temple A. R. Acute and chronic effects of aspirin toxicity and their treatment. *Archives of Internal Medicine*. 1981. Vol. 141. P. 364–369.

167. The acetylation of hemoglobin by aspirin. In vitro and in vivo / K. R. Bridges, G. J. Schmidt, M. Jensen et al. *The Journal of Clinical Investigation*. 1975. Vol. 56, № 1. P. 201–207.

168. The herbicide glyphosate is a weak inhibitor of acetylcholinesterase in rats / K. E. Larsen, A. L. Lifschitz, C. E. Lanusse et al. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 2016. Vol. 45. P. 41–44.

169. The prognostic utility of tests of platelet function for the detection of “aspirin resistance” in patients with established cardiovascular or cerebrovascular disease: a systematic review and economic evaluation / J. Dretzke, R. D. Riley, M. Lordkipanidzé et al. *Health Technology Assessment*. 2015. Vol. 19, № 37. P. 1–366.

170. Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of

Infectious Diseases Pharmacists / M. J. Rybak, B. M. Lomaestro, J. C. Rotschafer et al. *Pharmacotherapy*. 2009. Vol. 29, № 11. P. 1275–1279.

171. Thrombotic Events Associated to Aspirin Therapy / C. Doutremepuich, O. Aguejoui, V. Desplat et al. *Thrombosis*. 2012. Vol. 2012. Article ID 247363. 5 p.

172. Tumor-preventing activity of aspirin in multiple cancers based on bioinformatic analyses / D. Li, P. Wang, Y. Yu et al. *PeerJ*. 2018. Vol. 6. P. e5667.

173. Unusual reactions to hymenoptera stings: what should we keep in mind? / E. Ç. Mingomataj, A. H. Bakiri, A. Ibranzi et al. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 2014. Vol. 47, № 1. P. 91–99.

174. Use of a glyphosate-based herbicide-induced nephrotoxicity model to investigate a panel of kidney injury biomarkers / K. Wunnapuk, G. Gobe, Z. Endre et al. *Toxicol. Lett.* 2014. Vol. 225, № 1. P. 192–200.

175. Vancomycin induces reactive oxygen species-dependent apoptosis via mitochondrial cardiolipin peroxidation in renal tubular epithelial cells / Y. Sakamoto, T. Yano, Y. Hanada et al. *Eur. J. Pharmacol.* 2017. Vol. 800. P. 48–56.

176. Vane J. R., Bakhle Y. S., Botting R. M. Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 1998. Vol. 38. P. 97–120.

177. Vane J. R., Botting R. M. The mechanism of action of aspirin. *Thromb. Res.* 2003. Vol. 110, № 5–6. P. 255–258.

178. Walsh S. W. Low-dose aspirin: treatment for the imbalance of increased thromboxane and decreased prostacyclin in preeclampsia. *Am. J. Perinatol.* 1989. Vol. 6, № 2. P. 124–132.

179. Wang Z., Brecher P. Salicylate inhibits phosphorylation of the nonreceptor tyrosine kinases, proline-rich tyrosine kinase 2 and c-Src. *Hypertension*. 2001. Vol. 37, № 1. P. 148–153.

180. Warfarin therapy that results in an International Normalization Ratio above the therapeutic range is associated with accelerated progression of chronic

kidney disease / S. V. Brodsky, M. Collins, E. Park et al. *Nephron Clin. Pract.* 2010. Vol. 115, № 2. P. 142–146.

181. Warfarin-related nephropathy occurs in patients with and without chronic kidney disease and is associated with an increased mortality rate / S. V. Brodsky, T. Nadasdy, B. H. Rovin et al. *Kidney Int.* 2011. Vol. 80, № 2. P. 181–189.

182. Wargo K. A., Edwards J. D. Aminoglycoside-induced nephrotoxicity. *J. Pharm. Pract.* 2014. Vol. 27. P. 573–577.

183. Weir M. R. Renal effects of nonselective NSAID and coxibs. *Cleve. Clin. J. Med.* 2002. Vol. 69 (Suppl. 1). P. SI53-SI58.

184. Whelton A. Nephrotoxicity of nonsteroidal anti-inflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am. J. Med.* 1999. Vol. 106, № 5B. P. 13S–24S.

185. Whelton A. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs: effects on kidney function. *Primer on kidney diseases* ; A. Greenberg (ed.). San Diego, CA : Academic Press. 1994. P. 163–7

186. Wilhelm-Leen E., Montez-Rath M. E., Chertow G. Estimating the risk of radiocontrast-associated nephropathy. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2017. Vol. 28, № 2. P. 653–659.

187. Wilson S. L., Poulter N. R. The effect of non-steroidal anti-inflammatory drugs and other commonly used non-narcotic analgesics on blood pressure level in adults. *J. Hypertens.* 2006. Vol. 24, № 8. P. 1457–1469.

188. Wysowski D. K., Nourjah P., Swartz L. Bleeding complications with warfarin use: a prevalent adverse effect resulting in regulatory action. *Arch. Intern. Med.* 2007. Vol. 167, № 13. P. 1414–1419.

189. Yang L. Acute kidney injury in Asia. *Kidney Dis.* (Basel). 2016. Vol. 2, № 3. P. 95–102.

190. Yuxiang Dai, Junbo Ge. Clinical Use of Aspirin in Treatment and Prevention of Cardiovascular Disease. *Thrombosis.* 2012. Vol. 2012. Article ID 245037. 7 p.

ДОДАТОК А

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА:

1. Герасимюк І. Є., Корицький А. Г. Особливості морфофункціональної перебудови кровоносних судин нирок за умов гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою. *Вісник наукових досліджень*. 2018. № 3. С. 125–129.
2. Herasymiuk I. Ye., Korytskyu A. H. Character and features of morphofunctional reaction of renal vessels in rats at chronic poisoning with acetylsalicylic acid. *Reports of morphology*. 2018. Vol. 24. P. 27–32.
3. Herasymiuk I. Ye., Korytskyu A. H., Herasymiuk N. I. The peculiarities of structural changes of kidneys under conditions of acute acetylsalicylic acid poisoning. *Fundamentalis scientiam*. 2018. № 18 (1). P. 18–22.
4. Кланца М. П., Герасимюк І. Є., Корицький А. Г. Стан кислотно-основної рівноваги та в'язкості крові у щурів при гострому і хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою та їх вплив на структурну організацію печінки і нирок. *Здобутки клінічної і експериментальної медицини*. 2019. № 1. С. 68–73.
5. Корицький А. Г. Особливості морфологічних змін у нирках щурів при гострому отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Здобутки клінічної та експериментальної медицини* : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 14 червня 2017 р. Тернопіль, 2017. С. 303–304.
6. Герасимюк І. Є., Корицький А. Г. Особливості структурних змін у нирках щурів при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Індивідуальна анатомічна мінливість органів та структур організму в онтогенезі* : матеріали наук.-практ. конф. з міжнародною участю, присв'яченої 60-річчю від дня народження професора Ю.Т. Ахтемійчука, 13–15 вересня 2018 р. Чернівці, 2018. С. 84–86.

7. Корицький А. Г. Вплив хронічної інтоксикації ацетилсаліциловою кислотою на морфофункціональний стан нирок щурів. *Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології* : зб. матеріалів наук.-практ. конф. з міжнародною участю, 20–21 вересня 2018 р. Тернопіль, 2018. С. 66–67.

8. Корицький А. Г. Ультраструктурна організація нирок щурів при хронічному отруєнні ацетилсаліциловою кислотою. *Зб. тез доповідей VII конгресу наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України, 2–4 жовтня 2019 р. Одеса, 2019. С. 220–221.*

ДОДАТОК Б

Апробація результатів дослідження:

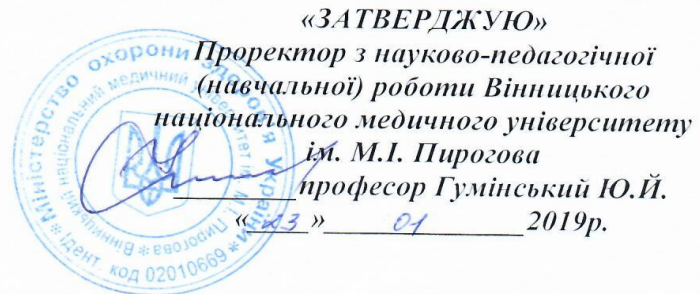
- науково-практична конференція з міжнародною участю «Здобутки клінічної та експериментальної медицини» (м. Тернопіль, 14 червня 2017 р.) *(публікація, доповідь)*;

- науково-практична конференція з міжнародною участю, присв'ячена 60-річчю від дня народження професора Ю.Т. Ахтемійчука (м. Чернівці, 13–15 вересня 2018 р.) *(публікація, доповідь)*;

- науково-практична конференція з міжнародною участю «Актуальні питання морфогенезу та ремоделювання тканин і органів у нормі та патології» (м. Тернопіль, 20–21 вересня 2018 р.) *(публікація, доповідь)*;

- VII конгрес наукового товариства анатомів, гістологів, ембріологів, топографоанатомів України (м. Одеса, 2–4 жовтня 2019 р.) *(публікація, доповідь)*.

ДОДАТОК В.1



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Морфологічні зміни у нирках щурів за умов гострого та хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор:** аспірант кафедри анатомії людини Корицький Анатолій Григорович.
4. **Джерела інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:
 - 4.1. Герасимюк І.Є. Особливості морфофункціональної перебудови кровоносних судин нирок за умов гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою / І.Є. Герасимюк, А.Г. Корицький // Вісник наукових досліджень. – 2018. - № 3 (92). – С. 125-129.
 - 4.2. Herasymiuk I.Ye. Character and features of morphofunctional reactions of renal vessels in rats ad chro ning poisoning with acetylsalicylic acid / I.Ye. Herasymiuk, Korytskyu A.H. // Reports of Morphology. – 2018. – Vol. 24, № 2. – P. 27-32.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини.
7. **Термін впровадження:** січень-березень 2019 року.


Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 10 від 01 верес 2019р.)

*Завідувач кафедри
 анатомії людини Вінницького
 національного медичного
 університету ім. М.І. Пирогова
 доктор медичних наук, професор*

В.О. Тихолаз

ДОДАТОК В.2

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

В.о проректора з науково – педагогічної роботи
Одеського національного
медичного університету,
д.мед.н., проф.  Васьнянов Р. С.

« 18 »  2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Морфологічні зміни у нирках шурів за умов гострого та хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор:** аспірант кафедри анатомії людини Корицький Анатолій Григорович.
4. **Джерела інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:
 - 4.1. Герасимюк І.Є. Особливості морфофункціональної перебудови кровоносних судин нирок за умов гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою / І.Є. Герасимюк, А.Г. Корицький // Вісник наукових досліджень. – 2018. - № 3 (92). – С. 125-129.
 - 4.2. Herasyimiuk I.Ye. Character and features of morphofunctional reactions of renal vessels in rats ad chro ning poisoning with acetylsalicylic acid / I.Ye. Herasyimiuk, Korytskyu A.H. // Reports of Morphology. – 2018. – Vol. 24, № 2. – P. 27-32.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Одеського національного медичного університету.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії.
7. **Термін впровадження:** січень-березень 2019 року.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 8 від 15.02.2019 р.)

Завідувач кафедри анатомії людини ОНМедУ,
д.мед.н., професор



О.Л. Аппельханс

ДОДАТОК В.3

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Перший проректор

з науково-педагогічної роботи

Львівського національного

медичного університету

імені Данила Галицького

д.м.н, професор



[Signature] Гжегоцький М.Р.
« 03 » 2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Морфологічні зміни у нирках щурів за умов гострого та хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор:** аспірант кафедри анатомії людини Корицький Анатолій Григорович.
4. **Джерела інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:
 - 4.1. Герасимюк І.Є. Особливості морфофункціональної перебудови кровоносних судин нирок за умов гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою / І.Є. Герасимюк, А.Г. Корицький // Вісник наукових досліджень. – 2018. - № 3 (92). – С. 125-129.
 - 4.2. Herasyimiuk I.Ye. Character and features of morphofunctional reactions of renal vessels in rats ad chro ning poisoning with acetylsalicylic acid / I.Ye. Herasyimiuk, Korytskyu A.H. // Reports of Morphology. – 2018. – Vol. 24, № 2. – P. 27-32.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії і топографічної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з оперативної хірургії і топографічної анатомії.
7. **Термін впровадження:** січень-березень 2019 року.


Затверджено на засіданні кафедри (протокол №10 від 04.03.2019р.)

Завідувач кафедри
оперативної хірургії і
топографічної анатомії
Львівського національного
медичного університету
імені Данила Галицького
доктор медичних наук, професор

[Signature]

З.З. Масна

ДОДАТОК В.4

Затверджую
Проректор з науково-педагогічної роботи
Вищого державного навчального
закладу України “Буковинський державний
медичний університет”
доц.  І.В. Геруш
« 17 » 03 2019 р.



АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

Пропозиція для впровадження: «Морфологічні зміни у никах шурів за умов гострого та хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою».

Установа-розробник: Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського, кафедра анатомії людини, аспірант Корицький Анатолій Григорович.

Джерела інформації:

1. Герасимюк І.Є. Особливості морфофункціональної перебудови кровоносних судин нирок за умов гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою / І.Є. Герасимюк, А.Г. Корицький // Вісник наукових досліджень. – 2018. - № 3 (92). - С. 125-129.
2. Herasymiuk I.Ye. Character and features of morphofunctional reactions of renal vessels in rats at chronic poisoning with acetylsalicylic acid / I.Ye. Herasymiuk, A.H. Korytskyu // Reports of Morphology. – 2018. – Vol 24, № 2. – P. 27-32.

Базова установа, яка проводить впровадження: кафедра анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії Вищого державного навчального закладу України “Буковинський державний медичний університет”.

Термін впровадження: січень-березень 2019 р.

Форми впровадження: введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії, топографічної анатомії та оперативної хірургії. Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 16 від 07.03.2019 р.).

**Завідувач кафедри анатомії,
топографічної анатомії та оперативної
хірургії Вищого державного
навчального закладу України
“Буковинський державний
медичний університет”,
доктор медичних наук, професор**

О.М. Слободян

ДОДАТОК В.5

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
 Перший проректор
 з науково-педагогічної роботи
 Львівського національного
 медичного університету
 імені Данила Галицького
 член-кореспондент НАМН України
 доктор медичних наук, професор



Гжегоцький М.Р.
 « 15 » 03 2019р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Морфологічні зміни у нирках щурів за умов гострого та хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор:** аспірант кафедри анатомії людини Корицький Анатолій Григорович.
4. **Джерела інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:
 - 4.1. Герасимюк І.Є. Особливості морфофункціональної перебудови кровоносних судин нирок за умов гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою / І.Є. Герасимюк, А.Г. Корицький // Вісник наукових досліджень. – 2018. - № 3 (92). – С. 125-129.
 - 4.2. Herasymiuk I.Ye. Character and features of morphofunctional reactions of renal vessels in rats ad chro ning poisoning with acetylsalicylic acid / I.Ye. Herasymiuk, Korytskyu A.H. // Reports of Morphology. – 2018. – Vol. 24, № 2. – P. 27-32.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії.
7. **Термін впровадження:** січень-березень 2019 року.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол №7 від 13 березня 2019 р.).

Завідувач кафедри
 нормальної анатомії Львівського національного
 медичного університету імені Данила Галицького
 доктор медичних наук, професор



Л.Р. Матешук-Вацеба

ДОДАТОК В.6

«ЗАТВЕРДЖУЮ»
Перший проректор
ДВНЗ «Івано-Франківський
національний медичний
університет»


професор Ерстенюк Г.М.
« 18 » 03 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** матеріали кандидатської дисертації «Морфологічні зміни у нирках щурів за умов гострого та хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою».
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор:** аспірант кафедри анатомії людини Корицький Анатолій Григорович.
4. **Джерела інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:
 - 4.1. Герасимюк І.Є. Особливості морфофункціональної перебудови кровоносних судин нирок за умов гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою / І.Є. Герасимюк, А.Г. Корицький // Вісник наукових досліджень. – 2018. - № 3 (92). – С. 125-129.
 - 4.2. Herasymiuk I.Ye. Character and features of morphofunctional reactions of renal vessels in rats ad chro ning poisoning with acetylsalicylic acid / I.Ye. Herasymiuk, Korytskyu A.H. // Reports of Morphology. – 2018. – Vol. 24, № 2. – P. 27-32.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра анатомії людини ДВНЗ «Івано-Франківський національний медичний університет».
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з анатомії людини.
7. **Термін впровадження:** січень-березень 2019 року.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол № 3 від 15.03 2019р.)

Завідувач кафедри анатомії людини
ДВНЗ «Івано-Франківський національний
медичний університет»
доктор медичних наук, професор



О.Г. Попадинець

ДОДАТОК В.7

«ЗАТВЕРДЖУЮ»

Проректор з наукової роботи
Вінницького національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
професор Власенко О.В.



« 24 » 03 2019 р.

АКТ ВПРОВАДЖЕННЯ

1. **Пропозиція для впровадження:** Морфологічні зміни у нирках щурів за умов гострого та хронічного отруєння ацетилсаліциловою кислотою.
2. **Установа-розробник:** Тернопільський державний медичний університет імені І.Я. Горбачевського.
3. **Автор:** аспірант кафедри анатомії людини Корицький Анатолій Григорович.
4. **Джерела інформації:** наукові роботи у фахових виданнях:
 - 4.1. Герасимюк І.Є. Особливості морфофункціональної перебудови кровоносних судин нирок за умов гострого отруєння ацетилсаліциловою кислотою / І.Є. Герасимюк, А.Г. Корицький // Вісник наукових досліджень. – 2018. - № 3 (92). – С. 125-129.
 - 4.2. Herasymiuk I.Ye. Character and features of morphofunctional reactions of renal vessels in rats ad chro ning poisoning with acetylsalicylic acid / I.Ye. Herasymiuk, Korytskyu A.H. // Reports of Morphology. – 2018. – Vol. 24, № 2. – P. 27-32.
5. **Базова установа, яка проводить впровадження:** кафедра оперативної хірургії та топографічної анатомії Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.
6. **Форми впровадження:** введено у навчальний процес – у матеріали лекцій та практичних занять з топографічної анатомії та оперативної хірургії.
7. **Термін впровадження:** січень-березень 2019 року.

Затверджено на засіданні кафедри (протокол №3 від 26 березня 2019р.)

Завідувач кафедри
топографічної анатомії та
оперативної хірургії Вінницького
національного медичного
університету ім. М.І. Пирогова
доктор медичних наук, професор

В.І. Півторак