

ТЕРНОПІЛЬСЬКИЙ ДЕРЖАВНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені І.Я.ГОРБАЧЕВСЬКОГО

На правах рукопису

ЯВОРСЬКА СВІТЛАНА ІВАНІВНА

УДК 616.61-018-02:616.36+616.37]-092.9

МОРФОЛОГІЧНИЙ СТАН НИРКИ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНИХ  
УРАЖЕННЯХ ПЕЧІНКИ ТА ПІДШЛУНКОВОЇ ЗАЛОЗИ

14.03.01 – нормальна анатомія

Дисертація  
на здобуття наукового ступеня  
кандидата біологічних наук

Науковий керівник  
Волков Костянтин Степанович  
доктор біологічних наук,  
професор

Тернопіль – 2007

## З М І С Т

	Стор.
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ	3
ВСТУП	4
РОЗДІЛ 1 ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ	10
1.1. Сучасні дані про структуру і функцію нирок	10
1.2. Сучасні погляди на морфологічний та функціональний стан нирок при ураженнях органів травної системи	20
1.3. Сучасні погляди на порушення метаболічних процесів при дії ксенобіотиків	29
РОЗДІЛ 2 МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ	34
2.1. Постановка досліду і об'єкт досліджень	34
2.2. Методи дослідження та їх обґрунтування	35
РОЗДІЛ 3 МОРФОЛОГІЧНИЙ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ІНТАКТНИХ ТВАРИН	39
РОЗДІЛ 4 МОРФОЛОГІЧНИЙ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАНКРЕАТИТІ	51
4.1. Макроскопічні та мікроскопічні зміни нирок щурів при експериментальному панкреатиті	51
4.2. Біохімічні та імунологічні зміни в організмі тварин при експериментальному панкреатиті	74
РОЗДІЛ 5 МОРФОЛОГІЧНИЙ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ	81
5.1. Макроскопічні та мікроскопічні зміни нирок щурів при експериментальному токсичному гепатиті	81
5.2. Метаболічні та імунологічні зміни в організмі тварин за умов токсичного ураження печінки в експерименті	107
РОЗДІЛ 6 АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ	113
ВИСНОВКИ	133
СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ	136
ДОДАТКИ	162

## ПЕРЕЛІК УМОВНИХ ПОЗНАЧЕНЬ

AcAT	- аспартатамінотрансфераза
AlAT	- аланінамінотрансфераза
ДК	- дієнові кон'югати
ГП	- гострий панкреатит
ЕІ	- ендогенна інтоксикація
КТ	- каталаза
МДА	- малоновий диальдегід
МСМ	- молекули середньої маси
ПЗ	- підшлункова залоза
ПОЛ	- перекисне окиснення ліпідів
СМП	- середньо-молекулярні пептиди
ФАЛ	- фагоцитарна активність лейкоцитів
ЦК	- циркулюючі імунні комплекси
ЦП	- церулоплазмін
St	- площа ниркового тільця
Sкл	- площа судинного клубочка
S к-ли	- площа порожнини капсули
Dк	- діаметр каналця
Sк	- площа каналця
Dпр	- діаметр просвіту каналця
Sпр	- площа просвіту каналця
Hв	- висота клітини
hш	- ширина клітини
Sкл	- площа клітини
Dяд	- діаметр ядра
Sяд	- площа ядра
Sяд / Sцит	- ядерно-цитоплазматичне співвідношення

## ВСТУП

**Актуальність теми.** В останні роки науковці різних спеціальностей звернули увагу на те, що захворювання органів травлення призводять до розвитку системних уражень [43, 96, 101, 111, 113, 130, 159, 161, 171, 187, 209, 206, 230, 256]. Важка функціональна недостатність уражених органів, розвиток вторинних патологій не тільки травної системи, а й інших органів та систем організму часто є причиною інвалідизації хворих працездатного віку, що призводить до значних економічних втрат [56, 174, 177, 206].

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, захворювання органів травлення є одними з найпоширеніших у світі – займають третє місце після серцево-судинної та онкологічної патологій [192]. Згідно сучасних досліджень, і надалі прогнозується зростання рівня захворюваності на них, що залежить не стільки від рівня розвитку медицини, скільки від умов життя населення, патогенних факторів, які призводять до запуску стресових, імунологічних, метаболічних механізмів [72, 83, 122, 172, 186, 191, 204].

В Україні за 5 останніх років рівень захворюваності на хронічні гепатити зріс на 76,6 %, а їх поширеність збільшилась у 2,2 рази [48, 148]. Проте, в науковій літературі недостатньо висвітлений морфологічний стан нирок при ураженні печінки [44, 130, 206, 208, 220].

В останні роки спостерігається також значний інтерес морфологів та клініцистів до ушкоджень підшлункової залози та супутніх проявів [60, 100, 111, 112, 118, 144, 217, 227, 230,]. Очевидно, що це зумовлено високим рівнем захворюваності на гострий та хронічний панкреатит, збільшенням частоти важких форм захворювань. В Україні захворюваність на патологію підшлункової залози складає 101,5 випадків на 100 тис. населення [54, 109,]. Гострий панкреатит є однією з найбільш частих нозологічних форм і складає 3 % випадків серед ургентних захворювань органів черевної порожнини [127, 218]. У 20-30 % хворих розвиток його носить деструктивний характер, смертність при цьому досягає 30-40 % [16, 87]. Проблема уражень нирки при



гострому панкреатиті давно привернула увагу дослідників. Досліджено, що гостра ниркова недостатність при панкреатиті виникає в 7 разів частіше, ніж при інших гострих захворюваннях [17, 219, 223].

Проте, в науковій літературі недостатньо даних про морфологічні зміни нирок при ураженнях органів травної системи. Багато аспектів стану структурних компонентів нирки при дії на неї пошкоджуючих чинників залишаються ще нез'ясованими і потребують їх дослідження в умовах експерименту.

З огляду на це, актуальним є комплексне вивчення змін структурних компонентів нирки за умов змодельованого гострого панкреатиту та токсичного гепатиту. Дослідження стану усіх компонентів нефрону та перебігу метаболічних процесів допоможуть обґрунтувати патоморфогенез патологій нирки при первинних ураженнях печінки та підшлункової залози.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертація виконана відповідно до планів наукових досліджень та є частиною науково-дослідної роботи на тему “Структурно-функціональні особливості тонкої та товстої кишок при поєднаних патологіях органів панкреатогепатобіліарної зони”, № держреєстрації 0105U002719. Автор є виконавцем розділу “Динаміка морфометричних змін структур кіркової речовини нирок за умов токсичного ураження печінки в експерименті”. Тема дисертаційної роботи затверджена вченою радою Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 7 від 11.01.2005 р.) та проблемною комісією “Морфологія людини” (протокол № 67 від 29 червня 2005 р.).

**Мета дослідження.** Встановити закономірності структурних змін нирки тварин при експериментальних ураженнях печінки та підшлункової залози.

**Задачі дослідження:**

- Провести поглиблений морфологічний та морфометричний аналіз структурних компонентів нирок, дослідити біохімічні та імунологічні показники інтактних тварин;

- встановити характер макрометричних, морфометричних, гістологічних та електронномікроскопічних змін структурних компонентів нирок тварин при експериментальному ураженні підшлункової залози;

- дослідити макрометричні, гістологічні, морфометричні, електронно-мікроскопічні зміни структурних компонентів нирок тварин при токсичному ураженні печінки в експерименті;

- дослідити біохімічні показники функціонального стану нирок, стан антиоксидної та імунної систем в динаміці при експериментальних панкреатиті та гепатиті.

*Об'єкт дослідження:* нирки дослідних білих щурів з експериментальним панкреатитом та гепатитом.

*Предмет дослідження:* морфологічні зміни структурних компонентів нирок дослідних тварин при експериментальних ураженнях печінки та підшлункової залози.

*Методи дослідження:* гістологічні (світлооптичні та електронномікроскопічні), які дозволили встановити зміни на різних рівнях структурної організації нирки; макрометричні та морфометричні, які забезпечили отримання кількісних параметрів змін структур, що вивчались; біохімічні та імунологічні, які дозволили оцінити функціональний стан нирок, печінки, підшлункової залози, стан антиоксидної та імунної систем організму; статистичні, які забезпечили обробку і показали достовірність отриманих цифрових даних.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше за допомогою комплексу методів дослідження – макрометричних, мікроскопічних, електронномікроскопічних, морфометричних, біохімічних та імунологічних вивчено особливості та динаміка морфофункціональних змін нирок щурів при експериментальних ураженнях печінки та підшлункової залози у різні терміни дослідження.

Уперше встановлено особливості деструктивних змін усіх структур кіркової речовини нирки при експериментальних гострому панкреатиті та токсичному гепатиті. Доведено, що на фоні значних розладів судинної системи органу порушується структура всіх компонентів нефрона, суттєво змінюються їх морфометричні параметри у порівнянні з показниками інтактних тварин. Зростання вмісту креатиніну та сечовини в крові свідчить про порушення функціонального стану нирок.

Уперше встановлено, що суттєва активізація процесів вільнорадикального окиснення, підвищене накопичення в крові токсичних продуктів перекисного окиснення ліпідів, ослаблення ферментативних і неферментативних систем антиоксидного захисту призводять до прогресування патологічного процесу при експериментальних токсичному гепатиті та гострому панкреатиті. Одночасно виявлено зниження факторів клітинного імунного захисту та активація гуморальної ланки імунітету.

**Практичне значення одержаних результатів.** Результати комплексних досліджень розкривають особливості, характер і глибину морфологічних та функціональних змін в нирках, які розвиваються за умов експериментального токсичного гепатиту та гострого панкреатиту, що дає можливість прогнозувати спрямованість деструктивних процесів у нирках при захворюваннях органів травної системи. Результати проведеного дослідження мають істотне значення для розробки адекватних методик корекції патологічних змін у нирках при гострому панкреатиті та токсичному гепатиті.

Положення і висновки роботи про морфофункціональний стан нирки при експериментальних ураженнях печінки та підшлункової залози впроваджені в навчальний процес на кафедрах анатомії людини, патологічної анатомії з секційним курсом та судовою медициною, гістології, цитології та ембріології Тернопільського державного медичного університету ім. І. Я. Горбачевського, кафедрах нормальної анатомії Національного медичного університету імені О.О. Богомольця, Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького, Вінницького національного медичного університету імені

М.І. Пирогова, кафедрах анатомії людини Кримського державного медичного університету імені С.І. Георгієвського, Дніпропетровського державного медичного університету, Одеського державного медичного університету, кафедрі гістології, цитології та ембріології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, кафедрі медичної біології, генетики та гістології Буковинського державного медичного університету.

**Особистий внесок здобувача.** Автор самостійно провела інформаційний пошук та проаналізувала літературні першоджерела, сформулювала мету та задачі дослідження, самостійно поставила дослід із моделювання токсичного гепатиту та гострого панкреатиту, провела гістологічні, електронно-мікроскопічні, морфометричні та біохімічні дослідження. Здобувач особисто провела аналіз і узагальнення отриманих результатів, сформулювала основні положення та висновки, написала всі розділи дисертації. У наукових роботах, надрукованих у співавторстві, автору належить фактичний матеріал, отриманий ним при проведенні досліджень.

**Апробація результатів дисертації.** Результати досліджень, що включені до дисертації, оприлюднені на другій всеукраїнській морфологічній конференції “Карповські Читання” (Дніпропетровськ, 2005), XLIX підсумковій науково-практичній конференції “Здобутки клінічної і експериментальної медицини” (Тернопіль, 2006), науково-практичній конференції з міжнародною участю “ Морфологічний стан тканин і органів у нормі та при моделюванні патологічних процесів ” (Тернопіль, 2006), науково-практичній конференції “Проблемы, достижения и перспективы развития медико - биологических наук и практического здравоохранения” (Сімферополь, 2006), науково-практичної конференції “Досвід і проблеми застосування сучасних морфологічних методів досліджень органів і тканин у нормі та при діагностиці патологічних процесів ” (Тернопіль, 2007).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 8 наукових робіт, з них 3 – журнальні статті у фахових виданнях, рекомендованих ВАК України, 5 - у матеріалах наукових конгресів і конференцій.

**Структура і об'єм дисертації.** Матеріали дисертації викладено на 172 сторінках машинописного тексту, з них 133 сторінки – основного тексту. Дисертація складається із вступу, огляду літератури, розділу “Матеріали та методи досліджень”, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, додатків, переліку використаних джерел, який включає 278 бібліографічні описи. Робота ілюстрована 49 рисунками та 20 таблицями.

## РОЗДІЛ 1

### ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

#### 1.1. Сучасні дані про структуру і функцію нирок

Нирка – центральний орган сечовидільної системи, відіграє важливу роль у виведенні із організму продуктів обміну, регуляції водного балансу, у підтриманні сольової та кислотно-лужної рівноваги [ 17, 50, 147]. Саме завдяки роботі нирок організм звільняється від кінцевих продуктів обміну, а 80 % усіх шлаків виводиться із сечею. Зупинка функції нирок призводить до смерті на 4-6 добу [61, 239, 240]. Нирки – найчутливіший орган, який реагує на зміни у функціональному стані інших органів та систем. Це обумовлено функцією нирок як екскреторного органа, їх участю у водно-електролітному та інших обмінних, гуморально-ендокринних процесах, їх чутливістю до порушень імунного гомеостазу. Тому в клініці внутрішніх хвороб важливою діагностично-лікувальною проблемою є не тільки первинна патологія нирок, але й вторинні нефропатії, які за клінічним значенням, нерідко, набувають рангу основної хвороби, визначаючи прогноз патологічного стану [37, 206, 217, 220, 226, 263].

Рання і своєчасна діагностика вторинних нефропатій може мати вирішальне значення для визначення лікувальних підходів, а відтак і прогнозу. Нерідко усунення, пом'якшення ролі первинного патологічного стану сприяє сповільненню прогресування вторинної нефропатії, її зворотному розвитку.

Дослідження структурної організації нефронів, мікросудин і інтерстиціальної тканини, тобто компонентів, завдяки яким орган функціонує є предметом детального вивчення багатьох науковців як в нормі, так і при деяких патологіях [6, 15, 27,28, 39, 43, 45, 51, 55 60, 61, 62, 63, 81, 117, 144, 162, 188, 186, 207, 206, 233, 229, 239, 250, 263].

Маса кожної нирки людини становить 120 – 200 г, довжина – 10 – 12 см, ширина – 5 – 6 см, товщина – близько 4 см. Нирка має темно-червоний колір, гладку поверхню та тверду консистенцію. Зовні нирка вкрита щільною волокнистою капсулою, назовні від неї орган з усіх боків оточує жирова

капсула, яка має більшу товщину із задньоприсереднього боку нирки, а на передній поверхні її може бути відсутньою. Нирку з її жировою капсулою охоплює спереду та ззаду два листки ниркової фасції, які зливаються один з одним збоку та зверху від нирки і обмежують її рухливість у цьому напрямі. Позаду заднього листка ниркової фасції розташовується приниркове жирове тіло, яке відділяє цей листок від поперечної фасції живота. На розрізі нирки добре видно, що її речовина складається з двох шарів – поверхневого кіркового та глибокого - мозкового. Ниркова кора завтовшки близько 6 мм, світліша за нирковий мозок, має червоний колір. Кіркова речовина представлена, в основному, нирковими тільцями, проксимальними та дистальними звивистими канальцями, а мозкова – прямими канальцями петель Генле, збірними трубочками. Останні продовжуються у променисту частину ниркової кори із ниркового мозку, формуючи мозкові промені. Нирковий мозок, завтовшки близько 2,5 см, має ледь блакитний відтінок і складається з ниркових пірамід, розділених нирковими стовпами. Верхівки двох (інколи трьох) пірамід разом виступають всередину ниркових чашечок, утворюючи ниркові сосочки. Поверхня ниркового сосочка позначається як решітчасте поле, тому що на ній знаходяться 15 – 20 сосочкових отворів, крізь які у ниркову чашечку виділяється сеча [61, 132].

Багатьма дослідженнями доведено, що нирка складається з нефронів, яким притаманна висока морфо-функціональна спеціалізація, що визначається структурою та фізіологічними особливостями кожного з відділів нефрона [49, 145, 147, 82, 239, 250, 265, 249]. Паренхіма нирки складається з 1-2 мільйонів функціональних структурних одиниць – нефронів, а також системи збиральних протоків. Надзвичайно велика кількість нефронів, їх характерне розташування в тканині нирки, гетерогенна будова, своєрідне за організацією мікроциркуляторне русло, наявність специфічного ендокринного апарату регуляції гемодинаміки – все це свідчить про складну структурну організацію нирки як життєво важливого органа гомеостазу [15, 28, 38, 64, 101, 166, 207, 263, 278]. На прикладі цього органу яскраво проявляється діалектична

закономірність про відповідність між виконуваними функціями та структурною організацією. Відомо, що нирка є органом з високою чутливістю до різних регуляторних механізмів, а також до ендо- та екзогенних впливів [ 49, 257, 260, 262, 264, 271].

Нефрон побудований з ниркового тільця та ниркової трубочки. Ниркове тільце (Мальпігі), представлене судинним клубочком, що оточений глибокою чашеподібною капсулою (Шумлянського-Боумена). Від капсули бере початок перший відділ ниркової трубочки – проксимальна покручена трубочка. Вона продовжується у петлю нефрона (Генле), в якій є низхідна частина петлі та висхідна частинна петлі. Петля переходить в дистальну покручену трубочку, яка впадає у збиральну ниркову трубочку. Збиральні трубочки збирають сечу у сосочкову протоку, яка відкривається сосочковим отвором на нирковому сосочку.

Розрізняють два типи нефронів – кіркові та юкстамедулярні. Тільця перших (близько 80 % нефронів) розміщені у зовнішній частині ниркової кори, петля Генле має невелику довжину та знаходиться на межі кіркової та мозкової речовини. Тільця інших (20 %) нефронів та їхні трубочки розміщені у мозковій речовині, або на межі ниркового мозку з нирковою корою. У більшості юкстамедулярних нефронів довга петля Генле глибоко проникає в мозкову речовину аж до верхівок пірамід. Нефрон на всьому протязі охоплений сіткою кровоносних капілярів, у взаємодії з якими у нирковому тільці та трубочках формується сеча.

Поява електронного мікроскопа дала можливість проведення детального вивчення ультраструктурних компонентів нефрона: ниркового тільця, проксимальної частини каналця, петлі Генле і дистальної частини каналця [81, 128, 135, 251, 263, 275, 278] .

Тільце Мальпігі – початковий відділ нефрона, є проміжною ланкою між системою кровообігу і нирковими каналцями. Ниркове тільце складається із клубочка капілярів, що утворений розгалуженням приносячої артеріоли і капсули, що їх оточує. Тут відбувається процес фільтрації та утворення



первинної сечі. Ще у ранніх дослідженнях (Bowman, 1842; Ludwig, 1844) була дана характеристика структури клубочка і висунута гіпотеза щодо його фільтраційної функції. Тільки має два полюси: судинний (в ділянці приносної та виносної артеріол) і сечовий (в місці відходження каналця). В ниркових тільцях виділяють три різновиди клітин: ендотеліальні, епітеліальні та мезангіальні.

Судинний клубочок утворений 20-50 капілярними петлями, між якими міститься особлива сполучна тканина – мезангій. Ця тканина перебуває у тісних взаємозв'язках з усіма спеціалізованими клітинами та неклітинними компонентами юктагломерулярного комплексу. Завдяки цьому, клубочок виконує свої функції – регуляцію мікрогемодинаміки в клубочкових капілярах та ультрафільтрацію плазми крові [61, 209, 251, 264, 278]. Капіляри вистелені фенестрованим ендотелієм, що вкритий глікокаліксом. За допомогою морфометричних методів визначено, що 20-25 % капілярної поверхні клубочка зайнято порами, варіабельність яких обумовлена ступенем їх функціонального стану, віковою і видовою належністю, а також дією екстраренальних факторів, що змінюють нирковий кровотік. Деякі автори заперечують наявність пор в ендотеліальній клітині капілярів клубочка [234, 275]. Вони вважають, що у сплющеної частині ендотеліальних клітин кровоносних капілярів клубочка в нормально функціонуючому організмі є лише перекриті діафрагмою фенестри, а пори відсутні. Фенестри полегшують швидку пасивну дифузю дрібних молекул і плазми, котрі транспортуються, минаючи цитоплазму ендотеліальної вистилки. За даними інших дослідників [49, 81, 210, 251, 278] була встановлена реальність існування в ендотеліоцитах клубочкових капілярів пор і виявлена їх роль у фільтрації різноманітних речовин. Увага дослідників до будови ендотелію капілярів клубочка пояснюється бажанням встановити роль його пор в першому етапі фільтрації плазми через ендотеліальний бар'єр. Ендотелій лежить на базальній мембрані товщиною до 300 нм. Вона є загальною і для клітин вісцерального листка капсули. Мембрана виконує важливу роль у регулюванні складу клубочкового фільтрату. Не дивлячись на багаточисельні

електронномікроскопічні дослідження базальної мембрани, до цих пір продовжується дискусія відносно її ультраструктури [82, 128, 135 251]. Одні вважають, що базальна мембрана капілярів клубочка утворюється за рахунок базальної мембрани капсули, інші – що вона є продовженням мембрани приносячої і виносної судин [49]. Існують також твердження відносно її спільного походження за рахунок злиття базальної мембрани судин і капсули клубочка[49]. Довгий час базальну мембрану вважали безструктурною, гелеподібною і лише завдяки високій роздільній здатності електронного мікроскопа в ній виявлені структури фібрилярного і гранулярного характеру [49, 81, 275, 278]. Встановлено, що ця мембрана має тришарову будову: середній, найбільш широкий електроннощільний прошарок, по обидві сторони від якого розташовані вузькі світлі смуги [81, 128, 135]. Останні, фактично, відносяться до глікокаліксу і мають однотипний хімічний склад. Між капілярами, що не мають загальної з ендотелієм базальної мембрани, містяться мезангіальні клітини та міжклітинна речовина – матрикс [263, 275, 278 ].

Капсула клубочка складається з двох листків – зовнішнього (парієтального) та внутрішнього (вісцерального). Обидва листки обмежують порожнину, в яку з просвіту кровоносних капілярів поступає клубочковий фільтрат. Зовнішній листок представлений одношаровим плоским епітелієм. В ділянці капсули, яка у вигляді пояска оточує судинний полюс, виявлені особливі периполярні клітини з секреторними гранулами у цитоплазмі, вміст яких виділяється у просвіт капсули. Функція цих клітин ще не досліджена. Внутрішній листок капсули, що охоплює капіляри клубочка, утворений крупними відростчастими епітеліальними клітинами – подоцитами. Вивченню субмікроскопічної будови епітеліальних клітин клубочків – подоцитів присвячені роботи ряду авторів [188, 193, 207]. За їхніми даними, клітини вісцерального листка капсули клубочка складають основну частину фільтруючого простору між капілярами. Вони мають велике тіло, в якому розташовується кругле або овальне ядро і весь комплекс клітинних органел і включень. Від їх тіла відходять цитотрабекули у вигляді відростків, котрі

розгалужуються на більш дрібні структури – цитоподії, які безпосередньо прилягають до базальної мембрани гемокапілярів клубочка. Трабекули бідні на органели, а педикули їх практично не містять. Трабекули безпосередньо не прилягають до базальної мембрани, а піднімаються педикулами, і, переплітаючись між собою і трабекулами сусідніх клітин, утворюють підподоцитарний простір. Цитоподії вкриті шаром глікокаліксу. Фільтраційні щілини мають ширину 30-40 нм і перетнуті діафрагмами у вигляді сітки з волокнистих структур, просвіт між якими біля 10 нм. Більшість авторів вважає, що фільтраційний бар'єр складається з ендотелію капілярів та фільтраційних щілин між ніжками подоцитів. Фільтраційні щілини – головна складова частина фільтраційного бар'єру. Потік рідини крізь бар'єр забезпечується її гідростатичним тиском, який знижується завдяки онкотичному тиску білків плазми [82, 101, 119, 239, 264].

Раніше вважали, що фільтрат плазми, проходячи через простори і щілини, розмір яких визначає величину фільтрації, поступає в просвіт капсули клубочка, минаючи тіло подоцита. Деякі дослідники [187, 135, 209] довели, що в процесах фільтрації беруть участь тіло подоцита та підподоцитарний простір із великою кількістю щілин.

Третій різновид клітин клубочка – мезангіоцити, відносяться до фіброцитів і, разом з оточуючим їх матриксом, утворюють своєрідну судинну мікробрижу – мезангій, на котрому підвішені петлі клубочкових капілярів. В цитоплазмі мезангіальних клітин у великій кількості містяться мікрофіламенти, яким притаманна скорочувальна активність. Завдяки цьому клітини здатні зменшувати площу поверхні стінки капілярів, знижуючи таким чином рівень фільтрації. Мезангіоцити мають фагоцитарні властивості (поглинають макромолекули, що накопичуються при фільтрації, беруть участь в поновленні базальної мембрани), продукують матрикс мезангію, мають рецептори вазопресину, ангіотензину-II [132, 135]. Але питання про гістогенез, специфічність будови та роль мезангіальних клітин у гломерулярному фільтрі в нормі та патології до цього часу вивчена ще недостатньо.

Отже, кожен із вказаних компонентів фільтраційного бар'єру характеризується яскраво вираженими особливостями ультраструктурної організації, котрі потребують додаткових досліджень.

Клубочкова фільтрація води і низькомолекулярних компонентів плазми зумовлена різницею між гідростатичним тиском в капілярах клубочків, онкотичним тиском білків плазми крові та гідростатичним тиском фільтрату плазми у капсулі ниркового тільця. В свою чергу, величина гідростатичного тиску у капсулі визначається тим, що діаметр приносячої артеріоли на 30 % більший від діаметру виносячої артеріоли. У результаті фільтрації утворюється первинна сеча, у якій немає білка. Оскільки цей процес є пасивним, то концентрація компонентів первинної сечі близька до їх концентрації у плазмі. Реабсорбції не підлягають сечовина, сечова кислота, креатинін та інші кінцеві продукти обміну, тому визначення концентрації цих речовин у крові важливе для дослідження функціонального стану нирок [132, 136, 188, 256, 267].

В.В. Меньшиков (1987) пише про важливе значення визначення вмісту креатиніну та сечовини в крові для оцінки фільтраційної здатності нирок. Вказується, що незважаючи на те, що визначення цих речовин використовують для оцінки функціонального стану нирок, фізіологія цих сполук, а отже, і способи читання результатів аналізів дуже відрізняються. В той час, як рівень сечовини в крові реагує навіть на незначні функціональні зміни нирок, рівень креатиніну може довше залишатися в нормі. Його концентрація збільшується лише тоді, коли вичерпані функціональні резерви органу.

В літературі описано три групи причин, які можуть призвести до збільшення рівня сечовини в крові: надниркову, ниркову та підниркову. При першій мова йде про циркуляторну недостатність, в результаті якої порушується фільтрація в клубочках. Другою групою причин є захворювання, які призводять до втрати або до тимчасового виключення частини клубочків. І, нарешті, сечовина може накопичуватися внаслідок порушення відтоку сечі.

Проксимальний відділ нефрону забезпечує зворотнє всмоктування (реабсорбцію) у навколочанальцеві капіляри більше 80 % іонів натрію та хлору, а

також води, глюкози, амінокислот. Для клітин епітелію проксимального каналця характерні крупні округлі ядра, велика кількість піноцитозних пухирців, вакуолей та лізосом. Апікальна поверхня клітин вкрита чисельними мікрворсинками, що утворюють щіточкову облямівку. По всьому об'єму клітини, за винятком її апікальної частини, наявні мітохондрії, орієнтовані вздовж клітини [81, 131, 275, 278 ].

Особливий інтерес представляє ультраструктура окремих компонентів реабсорбційного бар'єру, особливо клітин проксимальної і дистальної частин каналців нефрона [50, 61, 66, 86, 278]. Крім реабсорбції, в каналцях відбувається секреція лугів, кислот, деяких пігментів. Внаслідок зворотнього всмоктування та додаткової секреції первинна сеча перетворюється на вторинну. Важливою морфологічною особливістю апікальної частини нефроцитів проксимального відділу каналців є щіточкова облямівка, яка утворена багаточисельними мікрворсинками. Мікрворсинчаста зона забезпечує діяльність могутнього мембранного фільтра, який в багато разів посилює абсорбційну можливість клітин каналця. Ряд авторів звертає увагу на будову базальних відділів клітин проксимальних каналців [95, 132]. В цитоплазматичних відсіках, що утворені складками плазматичної мембрани базального відділу клітини, розташована велика кількість мітохондрій, що розміщуються близько до клітинної оболонки, повторюючи кожен її згин. Кожна мітохондрія знаходиться в просторі, обмеженому листками плазматичної мембрани. За останні роки вдалось довести, що внутріклітинні інвагінації утворені не лише згинами плазматичної мембрани базальних відділів клітини, але і мембранами сусідніх клітин. Ці багаточисельні складки клітинної оболонки значно збільшують базальну контактну поверхню клітини і забезпечують її активну участь у метаболічних процесах [128, 135, 278]. Розвинутий мітохондріальний апарат підтверджує особливість проксимальних каналців: можливість активної реабсорбції, тобто транспорт речовин проти їх електрохімічного градієнту, що супроводжується значними затратами енергії, акумульованої у мітохондріях [49, 50].

Функціональне значення різних відділів ниркових каналців в процесі сечоутворення відрізняються. Низхідне та висхідне коліна петлі Генле беруть участь у концентруванні та розведенні сечі. Через стінку низхідного тонкого відділу петлі Генле відбувається всмоктування води за осмотичним градієнтом із просвіту каналця. При переміщенні рідини по висхідному відділу петлі відбувається реабсорбція іонів натрію та хлору. Тонка частина петлі Генле утворена плоскими епітеліальними клітинами зі слабо розвиненими органелами та невеликою кількістю мікрворсинок [ 61, 95,82, 135].

У порівнянні із проксимальними каналцями, дистальні вивчені менше. Дистальний відділ нефрону бере участь у вибірковій реабсорбції речовин, здійснює транспорт електролітів із просвіту каналця. Канальці дистального відділу вистелені одношаровим кубічним епітелієм. Ряд дослідників визначили, що по своїй структурі дистальні каналці нагадують проксимальні. Однак, існують і відмінності у їх будові, особливо в ультраструктурі їх звивистих відділів [207, 278]. Плазматична мембрана клітин дистальних каналців на апікальній поверхні, на відміну від щіткової облямівки клітин проксимальних, має короткі і небагаточисельні ворсинки [38, 49, 135].

Морфологічною ознакою, що свідчить про високу транспортну, реабсорбційну і екскреторну функції дистального відділу нефрона є наявність великої кількості міхурців (піноцитозу, секреції, транспорту), зв'язаних із цитомембранами, а також гранул, мікротілець, включень і вакуолярних компонентів, розсіяних по цитоплазмі [38, 135]. Інші відділи нефрона (висхідний і низхідний відділи петлі Генле) за своєю ультраструктурою мають більш просту будову .

Порівняння складу плазми крові та сечі свідчить про те, що речовини потрапляють із крові в сечу не простою дифузиею чи фільтрацією. У нирках відбуваються явища, що нагадують активне всмоктування поживних речовин у стінках тонкого кишечника. Таким чином, сечоутворення є результатом трьох

основних процесів, що відбуваються в нефронах: фільтрації, реабсорбції та секреції [ 49, 61, 101, 119, 120, 145, 146, 239].

В реалізації процесів обов'язкової і факультативної реабсорбції беруть участь перитубулярні капіляри, стінки котрих, як показали дослідження [55, 129, 146], мають окремі особливості тонкої будови. У витонченій периферійній зоні ендотеліальних клітин цих капілярів є більша кількість фенестр, а також наявність внутрішньоклітинних “каналів”. Функціональне значення останніх залишається до сьогодні мало з'ясованим.

За останні роки була більш детально з'ясована будова і роль юктагломерулярного апарату. Він регулює функції нефрону і тиск крові за допомогою ренін-ангіотензинової системи. Тісний морфофункціональний зв'язок юктагломерулярного комплексу з мікроциркуляторним руслом нирки забезпечує кореляцію основних процесів сечоутворення. Юктагломерулярний комплекс складається з судинного (юктагломерулярні клітини приносячої артеріоли, клітини Гурмагтіга) і каналцевого (клітини дистальної частини каналця нефрона, що прилягають до судинного полюса клубочка) компонентів [38, 101, 132, 135, 192]. В середній оболонці приносячої артеріоли розташовані особливі клітини, що в спеціальній літературі відомі під назвою юктагломерулярних, а також епітеліальних, міоепітеліальних, або гранульованих. На відміну від типових гладких міоцитів, вони характеризуються присутністю в цитоплазмі гранул різноманітної форми, величини і електронної щільності, а також добре розвинутого синтетичного апарату. В середній оболонці виносних клубочкових артеріол юктагломерулярні клітини виявляються виключно рідко. В конусоподібному просторі, обмеженому артеріолами і щільною плямою дистальної частини каналця нефрона, розташовані юктавааскулярні клітини (клітини Гурмагтіга).

Щільна пляма судинного полюса ниркового тільця представляє ділянку стінки дистального відділу нефрона з відносно високими вузькими клітинами, розташованими так, що їх ядра тісно лежать одне біля одного. Структурну

організацію цих клітин характеризує ряд особливостей. А саме, своєрідну будову мають їх мітохондрії і комплекс Гольджі [193, 207]. Останній займає в щільній плямі апікальне положення. Дискусійним залишається питання про відношення щільної плями дистальної частини каналців нефрона до клубочкових артерій. Згідно даних ряду авторів, особливо тісні зв'язки існують між щільною плямою і приносячою клубочковою артеріолою, а на думку інших між щільною плямою і виносячою артеріолою [225, 251].

Збиральні трубочки не входять до складу нефрону, але вони пов'язані з ним топографічно та функціонально, знаходяться в кірковій і в мозковій речовині. В корі та поверхневому шарі мозкової речовини вони вистелені кубічним епітелієм, а в глибокому шарі – призматичним [128, 132, 249]. У кірковій та мозковій речовині нирки, крім каналців і судин, є елементи сполучної тканини – інтерстицій, який більше розвинений у мозковій речовині. Він містить фібробласти, гістіоцити, лімфоцитоподібні клітини, веретеноподібні клітини, що лежать перпендикулярно до каналців та судин і охоплюють їх своїми відростками. У цитоплазмі веретеноподібних клітин виявляються ліпідні краплини та скорочувальні мікрофіламенти. Є припущення, що ці клітини виробляють простагландини, які беруть участь у регуляції ниркового кровотоку, і брадикінін – сильний вазодилататор [28, 71, 222].

1. 2. Сучасні погляди на морфологічний та функціональний стан нирок при ураженнях органів травної системи

За даними Всесвітньої організації охорони здоров'я, захворювання органів травлення є одними з найпоширеніших у світі – займають третє місце після серцево-судинної та онкологічної патологій [127, 142, 191, 218]. Серед них значне місце посідають захворювання печінки та підшлункової залози. Проблема хронічних гепатитів є однією з важливих в сучасній гастроентерології. Незважаючи на те, що питання нирково-печінкових співвідношень вивчаються протягом тривалого часу, вони не втратили своєї актуальності [106]. Велика увага до цієї патології спричинена не тільки високим



рівнем захворюваності, але й важкими наслідками – розвитком цирозу печінки, позапечінковими проявами [48, 121, 192].

У 1994 році у Лос-Анджелесі (США) розроблено нову класифікацію хронічних гепатитів, яка схвалена Всесвітнім конгресом гастроентерологів і рекомендована до застосування у лікарській практиці [148]. В сучасній гепатології значне місце посідають хронічні токсичні гепатити, що зумовлено участю печінки в обмінних процесах організму. Зараз відомо більше 300 лікарських засобів і біля 6 мільйонів хімічних сполук, які здатні ушкоджувати печінку. При токсичних гепатитах у результаті токсичної дії етанолу, медикаментів та інших хімічних сполук відбувається порушення метаболічних процесів не тільки в печінці, а й в організмі в цілому, що зумовлює зростання рівня різних метаболітів, продуктів їх розпаду. Ці процеси зумовлюють метаболічну інтоксикацію, яка відіграє важливу роль у розвитку поліорганної патології [33, 35, 40, 106, 113].

Значне місце в структурі захворюваності, обумовленої дією токсичних факторів, займають хімічні ураження печінки – органу, який відіграє головну роль в регуляції обміну речовин цілісного організму. Загальномедичного значення набули дослідження пошкодження клітин печінки гепатотропною отрутою – тетрахлорметаном. Не дивлячись на зусилля багатьох дослідників, ряд питань щодо механізмів пошкодження гепатоцитів та вплив токсичного ураження печінки на функціонування та морфологічний стан інших органів та систем залишилися нев'ясненими або недостатньо з'ясованими [42, 43, 115, 122, 130, 182, 190].

Тетрахлорметан належить до числа ксенобіотиків з найбільш високим ступенем вибіркової дії. Особливості молекулярних механізмів його дії на субклітинні мембрани гепатоцитів (мікросомальна активація, ПОЛ) дозволяють використовувати інтоксикацію цим ксенобіотиком як модель молекулярної патології мембранних структур. При гострій інгаляційній чи пероральній інтоксикації хлорованими вуглеводнями в людини розвивається клінічна картина важкого отруєння з переважаючим ураженням печінки та нирок за

типом токсичного гепатозу та нефрозонефриту [ 106, 130, 144, 162, 165, 168, 206, 229, 236, 237, 240, 259]. Найбільш тяжкі отруєння спостерігаються при використанні ксенобіотику per os [191].

Для характеристики одночасного ураження печінки і нирок використовувались різні терміни. Вперше “холемічний нефроз” описав К. Rokitansky (1842). Згодом довго користувались поняттям “гепатонефрит”. П.Валері-Радо (1931) стверджував існування нефритів у хворих “катаральною жовтяницею”, пов’язуючи їх розвиток з подразненням нирок жовчними пігментами [206]. Експериментальні та клінічні спостереження свідчать, що печінка здійснює безпосередній вплив на показники діяльності нирок через гуморальні та рефлекторні шляхи. Порушення функціонального стану печінки є одним з головних факторів, які викликають перебудову водно-сольового обміну та діяльності нирок [126, 145]. Сучасними дослідниками виділено такі клініко-морфологічні форми залучення нирок в патологічний процес при хронічному гепатиті:

- “печінкова нефропатія” – неспецифічне, неімунне ураження нирок, яке спричинене метаболічними, токсичними факторами;

- гломерулонефрит при гострих або хронічних гепатитах;

- нефропатія при хронічних алкогольних гепатитах;

- гепаторенальний синдром;

- ураження нирок при холестазі [205].

Із захворювань органів системи травлення ураження нирок спостерігаються найчастіше при патологічних станах печінки (цироз, хронічний гепатит з портальною гіпертензією) – гепаторенальний синдром, частота якого за наявності цирозу печінки з асцитом сягає 10%. У термінальній стадії цирозу печінки гепаторенальний синдром розвивається у 80% хворих, але причиною смерті є не ниркова недостатність, а печінкова кома. Синдром має дисфункціональний характер і обумовлений порушенням артеріальної циркуляції внаслідок дискоординації активності ендогенних систем

вазоконстрикції та вазодилатації. Вважають, що при первинному біліарному цирозі печінки може розвиватися інтерстиціальний нефрит [205, 126].

В науковій літературі описані морфологічні аспекти компонентів нефрону при моделюванні експериментального хронічного алкоголізму [126, 202, 204, 205]. Після проведених досліджень автори встановили, що хронічна алкоголізація характеризується певною стадійністю розвитку морфологічних змін у структурах клубочкового фільтра нирок. Відбувається послідовне прогресування первинно виявлених змін, а саме: збільшення ядер ендотеліоцитів клубочкових капілярів зі зміною рельєфу зовнішніх контурів завдяки інвагінаціям каріолеми. Відбувається потовщення периферійної частини ендотеліальних клітин, розширення цистерн гранулярної ендоплазматичної сітки. Також виявлені явища гіпертрофії органел у подоцитах вісцерального листка капсули ниркового тільца: ядра набрякли, профілі гранулярної ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі розширені, мітохондрії набрякли, з матриксом середньої електронної щільності і невеликою кількістю крист. При подовженні терміну експериментів дослідниками встановлені зміни, що вказують на відповідь компенсаторно-адаптаційних реакцій на алкогольну інтоксикацію: виражені інвагінації ядерної оболонки подоцитів, ендотеліоцитів клубочкових капілярів, збільшення профілів гранулярної ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі, набряк мітохондрій та зменшення кількості крист. Спостерігається збільшення кількості фенестр і пор в ендотеліоцитах, набряк базальної мембрани клубочкових капілярів. Аналіз цих морфологічних змін свідчить, що реакція нирки на введений алкоголь полягає у послідовному прогресуванні первинно виявлених змін [126, 203].

Згідно даних наукової літератури одним з важливих і небезпечних факторів, що діють на організм людини та тварин, є солі важких металів, а нирки є органом-мішенню для їх дії. Небезпеку дії сполук ртуті пов'язують з їх нефротоксичною дією, яка виявляється атрофією та дегенерацією епітелію клубочків ниркових тілець [45, 47, 59, 92, 189, 241, 270]. Серед органічних

розчинників особливо небезпечним є чотирихлористий вуглець, він належить до числа ксенобіотиків з найбільш високим ступенем вибірковості [236]. Його негативну дію пов'язують з гострою дистрофією паренхіми печінки. Особливості молекулярних механізмів його дії на субклітинні мембрани гепатоцитів (мікросомальна активація, перекисне окиснення ліпідів) дозволяють використовувати інтоксикацію цим ксенобіотиком як модель молекулярної патології мембранних структур.

Незважаючи на багаторічні дослідження по встановленню закономірностей механізмів нефротоксичності, потребує подальшого вивчення патогенез отруєння організму різного роду ксенобіотиками. Вважається, що ці чинники викликають розвиток канальцевих дисфункцій та некроз клітин епітелію канальців нирок при відносному збереженні функцій клубочкового апарату. В літературі вказується, що при дії нефротоксичних речовин відбувається ряд порушень ниркових функцій, а ураження нефрону відбувається у перші 2 години і реалізується як на клубочковому, так і на канальцевому рівні. Зниження клубочкової фільтрації в цих умовах може відбуватися по механізму канальцево-клубочкового балансу, хоча не можна заперечувати прямої пошкоджуючої дії ксенобіотиків на клубочки нирок. Актуальною є проблема дослідження впливу іонного складу внутрішнього середовища на дезінтеграцію морфофункціональної єдності нефрону [42, 45, 47, 126, 205, 208].

В науковій літературі є дані про зміни нирок щурів при отруєнні сулемою самотійно та в поєднанні з чотирихлористим вуглецем [42, 43, 45]. Авторами відзначено, що ураження нирок при отруєнні сулемою полягали в руйнуванні частини проксимальних та дистальних канальців, появи фіброзної тканини в клубочках ниркових тілець та гістіо-лімфоцитарних інфільтратів в інтерстиціальній тканині.

А.І. Гоженко з співав. (2005) через одну добу після інтоксикації щурів сулемою виділив в кірковій речовині ниркові тільця трьох видів: першого – з наявністю сферичної однорідної щільної структури на місці капілярного клубочка, різко розширеними приносячою артерією та просвітом капсули,

вираженою лімфогістіоцитарною інфільтрацією. У тільцях другого виду капілярний клубочок овальної форми, просвіт капсули середньої ширини, виражений діapedез еритроцитів. Ниркові тільця третього виду характеризуються наявністю капілярного клубочка неправильної форми, набряком та вакуолізацією ендотеліоцитів, різко розширеним просвітом капсули з відсутньою її клітинною висилкою. Автори зазначають, що при поєднаному впливі сулеми та чотирхлористого вуглецю посилюються пошкодження нирок: з'являються каналці без епітеліальної вистилки, втрачається вистилка капсули ниркового тільця, підвищується проникність судин [45]. Однак, в літературі звертається увага не лише на морфологічні аспекти, а і на зміни функціонального стану нирок при токсичному ураженні чотирхлористим вуглецем, які проявляються зниженням величини кліренсу креатиніну, підвищенням екскреції білка та осмотично активних речовин [4]. Зниження показника реабсорбції води та концентраційного індексу креатиніну є ознаками концентруючої здатності нирки, тому автори стверджують, що це свідчить про більш виражений характер порушень функціонального стану каналців нефрона порівняно зі змінами судинного клубочка [42, 45, 47]. Не заперечуючи наявності ураження паренхіми нирок при інтоксикації чотирхлористим вуглецем, в літературі вказано, що зміни носять помірний характер і зниження швидкості клубочкової фільтрації є, ймовірно, прямим наслідком ураження судинно-клубочкового апарату нефрону [45, 126]. Суперечливі дані та наявність різних точок зору на морфологічні аспекти стану компонентів нефрону при токсичних ураженнях печінки вказують на актуальність дослідження цієї проблеми.

В останні роки спостерігається значний інтерес морфологів та клініцистів до проблем ушкоджень підшлункової залози. Очевидно, що це зумовлено високим рівнем захворюваності на гострий та хронічний панкреатит, збільшенням частоти важких форм. Згідно сучасних досліджень, і надалі прогнозується зростання рівня захворюваності на ці патології, що залежить не стільки від рівня розвитку медицини, скільки від умов життя населення,

патогенних факторів, які призводять до запуску стресових, імунологічних, метаболічних механізмів [72, 223, 227]. Ураження підшлункової залози є надзвичайно складними для діагностики та лікування, щороку вони вражають одного із 10 тис. населення планети. В Україні захворюваність на патологію підшлункової залози складає 101,5 випадків на 100 тис. населення. [48, 54]. Серед захворювань підшлункової залози особливе місце посідає хронічний рецидивуючий панкреатит, який займає 9-12 % в структурі захворювань органів травлення. Перебіг цієї патології протягом двадцяти років підвищує ризик розвитку раку підшлункової залози у 5 разів [52, 54, 258]. Гострий панкреатит є однією з найбільш частих нозологічних форм і складає 3 % випадків серед ургентних захворювань органів черевної порожнини [127]. У 20-30 % хворих розвиток гострого панкреатиту носить деструктивний характер [16, 53]. Смертність при гострому панкреатиті становить 10-15 %, а при деструктивних формах досягає 30-40 % [30, 53, 258]. Важка функціональна недостатність органу, розвиток патологій не тільки органів травної системи, а й інших органів та систем організму часто є причиною інвалідизації хворих працездатного віку, що приводить до значних економічних втрат. Гостра ниркова недостатність при ГП виникає в 7 разів частіше, ніж при інших гострих захворюваннях [17, 20, 37, 56, 144,]. На актуальність і складність проблеми вказує і те, що існує ряд клінічних класифікацій цієї патології [79, 272]. Проте, в класифікаціях В.С. Савельєва і співавт. (2000) та С.А. Шалімова (1990) практично не враховані зміни, що мають місце в організмі при гострому панкреатиті [16].

Гострий та хронічний панкреатит характеризуються активізацією медіаторів запалення та мембранодеструктивних процесів [24, 56, 172, 245, 247].

Згідно сучасних досліджень, секреція підшлункового соку здійснюється за рахунок градієнта тиску в головній протоці ПЗ і дванадцятипалій кишці, при цьому вищий тиск у головній панкреатичній протоці перешкоджає рефлюксу жовчі. Таким чином, порушення моторики органів травного тракту можуть спричинити підвищення внутрішньопотокового тиску, рефлюкс вмісту дванадцятипалої кишки в протоку ПЗ, що призведе до активації ферментів і

автолізу паренхіми [87, 90, 245]. Автори стверджують, що анатомічний та функціональний зв'язок органів травлення зумовлює розвиток системних уражень.

Незважаючи на актуальність цього питання, в науковій літературі недостатньо висвітлена проблема морфологічного стану нирок при ураженні великих залоз травної системи. Проте, багатьма дослідниками проведена значна кількість експериментів по моделюванню гострого та хронічного панкреатиту та встановлено морфологічні, біохімічні, фізіологічні та ін. прояви ураження підшлункової залози. В крові тварин з ураженою підшлунковою залозою відзначається активність ферментів-маркерів деструкції ацинусів, вмісту креатиніну і глюкози [256, 267]. Максимальний рівень активності ферментів та кількість креатиніну і глюкози спостерігали на 3-14 доби після постановки досліду. Біохімічні тести, що відображають проникність мембран і стан метаболізму гепатоцитів, свідчить про раннє втягування печінки в патологічний процес при гострому панкреатиті [84, 88, 142]. Морфологічні зміни в підшлунковій залозі були встановлені вже на другій хвилині після моделювання гострого панкреатиту. Ці зміни виявлялись розвитком повнокрів'я тканини ПЗ, стазом, периваскулярним та міжацинарним набряком [96, 112]. Встановлено, що з часом ці зміни наростають. В ранні терміни дослідів в підшлунковій залозі рядом вчених виявлені глибокі зміни в гемомікроциркуляторному руслі, перші ознаки некрозу, набряки сполучнотканинної стромы, що супроводжувалися деструктивними і некротичними процесами в паренхіматозних клітинах [111, 96, 98, 174]. На початковій фазі набряку макроскопічно ПЗ бліда, склоподібна. Зазвичай, набряк розповсюджується і на сусідні тканини та органи. Таким чином, на початкових стадіях розвитку ГП в стромі залози встановлено лімфоїдно-гістіоцитарну інфільтрацію в міждолькових проміжках із розростанням у наступні терміни спостереження волокон сполучної тканини [111, 158, 174].

На основі патоморфологічних змін виділяється три фази гострого панкреатиту - гострий набряк, геморагічний набряк з ділянками некрозу,

обширний панкреонекроз. Кожна з цих фаз при моделюванні гострого панкреатиту у експериментальних тварин, а особливо остання, характеризується важкою клінічною картиною. Було встановлено лейкоцитоз, збільшення в'язкості крові, збільшення рівня амілази та ліпази, гіперглікемія. Всі тварини з обширним панкреонекрозом гинули [24, 32, 118, 149, 157, 198].

При панкреатиті порушуються як екзокринна, так і ендокринна функції підшлункової залози [109, 127, 172]. Спостерігаються деструкція і некроз паренхіми. При хронічному панкреатиті порушення ендокринної функції підшлункової залози викликає цукровий діабет, який виявляється протягом 1-16 років після появи перших проявів хронічного панкреатиту [158, 173].

Л.И.Геллер (1988) вважає, що серед механізмів ураження нирок і гострої ниркової недостатності має значення токсична дія надлишку панкреатичних протеаз, нефротоксичний вплив продуктів протеолізу, а також ряду вивільнених внутрішньоклітинних ферментів [42]. Ураження даними чинниками відноситься не тільки до нирок, а приводить до системних порушень гемодинаміки з вторинним ішемічним пошкодженням нирок і виникненням гострої ниркової недостатності. При вивченні механізмів гострої ниркової недостатності в останні роки було показано, що поряд із порушеннями внутрішньониркової гемодинаміки, значна роль належить ураженню ендотелію ниркових каналців [23, 51, 101, 252]. Різноманітність та складність функцій, виконуваних ендотелієм, в тому числі, синтез вазоактивних гормонів, таких як ендотелін, оксид азоту, простагліцилін, тромбоксан, а також факторів коагуляції та запалення, обумовлює безпосередню участь ендотелію в процесах регуляції функції нирок, запалення, а далі можливого склерозування та загибелі нефронів.

В науковій літературі звертається увага на те, що порушення структури і функцій нирок частіше зустрічаються і більш суттєво виражені у хворих на гострий панкреатит, ніж на різні форми хронічного панкреатиту [79, 127, 142, 144, 167, 223, 227]. Луговой А.О. з співав. гістологічно досліджували внутрішні органи щурів після моделювання гострого деструктивного панкреатиту і встановили в епітелії ниркових каналців виражені вакуолі, які



були особливо помітні при великому збільшенні. Вони спостерігали, що деякі вакуолізовані клітини відторглись і знаходились у просвіті каналців.

Зазначається, що у осіб з гострим важким ураженням ПЗ, зазвичай, виявляють тубулярний некроз, а менш значні зміни епітелію каналців дистрофічного типу мають місце у всіх випадках ГП. В літературі вказується на поєднання дистрофічних та некротичних змін в каналцях з вазодилатацією та набряком інтерстиційної тканини та, як правило, ознаками різного ступеню важкості ураження клубочків ниркових тілець. Електронномікроскопічні дослідження прижиттєвих біоптатів нирок хворих на ГП або при гострій фазі загострення хронічного рецидивуючого панкреатиту виявляють набряк ендотелію капілярів клубочків, відкладення фібрину між ендотелієм та базальною мембраною, нерівномірне потовщення базальної мембрани. Бобкова И.Н. та співав. (2005) зазначають, що на сьогоднішній день, із врахуванням результатів експериментальних та клінічних робіт, не викликає сумнівів важлива роль ендотеліальних механізмів в розвитку ниркових патологій. Це зрозуміло, якщо врахувати, що 30 % всього ендотелію судин організму локалізується в нирках (включаючи мікроциркуляторне русло та крупніші судини). В експериментах було показано, що морфологічні маркери пошкодження ендотелію є ранніми ознаками гломерулонефриту [23, 66, 252].

1.3. Сучасні погляди на порушення метаболічних процесів при дії ксенобіотиків

В літературі вказується, що найважливішими метаболічними змінами в гепатоцитах при хімічному ураженні печінки є нагромадження нейтральних ліпідів, порушення активності ферментів мембран ендоплазматичного ретикулуму, різке зниження детоксикаційної функції органу, біоенергетичних процесів в мітохондріях, пригнічення білкового синтезу, дисбаланс іонного складу клітини внаслідок пошкодження мембранних транспортних систем, зміни обміну внутрішньоклітинних месенджерів [92, 233, 237, 259].

Порівняльний аналіз структурних і функціональних змін тканини печінки, що спостерігаються під дією тетрахлорметану, дозволив виділити два основні типи ураження: порушення структурно-функціональної цілісності органу і дискоординація діяльності ферментних систем [40, 121].

Значна кількість досліджень показала, що кардинальні молекулярні процеси, що лежать в основі гепатотоксичності тетрахлорметану, розвиваються в мембранах ендоплазматичного ретикулулу гепатоцитів [236]. Власне, тут проходить біотрансформація ксенобіотику з утворенням вільнорадикальних продуктів його метаболізму, активно взаємодіючих з біоструктурами, у першу чергу, з фосфоліпідами мембран. При вивченні молекулярних механізмів пошкодження гепатоцитів, що розвивається при патології печінки, велика увагу надається стану ПОЛ мембран та його ролі в порушенні активності мембранозв'язаних ферментів [83, 85]. Перекисне окиснення фосфоліпідів, що протікає в мембранах субклітинних структур гепатоцитів, призводить до модифікації фізико-хімічного стану ліпідного матриксу, в якому інтегровані молекули білкових каталізаторів. Активація ПОЛ, викликана надлишком вільних радикалів може бути початковим етапом молекулярних порушень в мембрані, що призводить до розвитку патології клітини. Детоксикація гепатотоксичних речовин проходить шляхом їх ферментативного розпаду. Такий шлях призводить до утворення проміжних метаболітів, які можуть бути ще токсичніші, ніж вихідна сполука [155, 262]. Отже, утворення активних проміжних метаболітів у процесі біотрансформації ксенобіотиків є пусковим механізмом гепатотоксичної дії багатьох хімічних речовин. Ці метаболіти можуть безпосередньо діяти на макромолекули білка, модифікуючи їх, і викликати аутоімунні реакції та стимулювати реакції ліпопероксидації в мембранних структурах [47, 221, 233,].

Крім вільних радикалів та перекисів, ПОЛ викликає нагромадження в клітині малонового, пропіонового і гексанового диальдегідів, спиртів, кетонів та ін. Всі ці речовини інгібують реплікацію ДНК, синтез білка, здатність ендоплазматичної сітки зв'язувати  $\text{Ca}^{2+}$ , зменшувати вміст цитохрому P-450 у

мікросомах печінки [74, 221]. Ряд досліджень підтвердили збільшення вільних радикалів у печінці при інтоксикації тетрахлорметаном [150, 155, 180]. В чисельних публікаціях відмічена активація ПОЛ, що реєструється нагромадженням малонового диальдегіду (МДА) та утворенням дієнових кон'югатів (ДК) при інкубації мікросом печінки або ізольованих гепатоцитів з тетрахлорметаном ( $CCl_4$ ) [104, 183]. Максимум утворення в печінці продуктів окиснення вільних радикалів (ДК) приходиться на перші години після введення  $CCl_4$ . Це призводить до зниження активності ферментів антиоксидної захисної системи та цитоплазматичних ферментів, що обумовлено пригніченням білкового синтезу. Стречень С.Б., Кресюк В.И. (1992) відмітили зростання на 80 % вмісту ДК вже через 24 год після введення  $CCl_4$  тваринам. Такий високий рівень утримувався протягом 5 діб. Поряд спостерігалось збільшення вмісту МДА.

Таким чином, гепатотропні отрути, а зокрема  $CCl_4$ , викликають інтенсифікацію вільнорадикальних процесів, викликаючи посилення реакцій ліпопероксидації та утворення вторинних ендогенних токсинів. Це призводить до зміни проникності мембран і нагромадження токсичних продуктів у крові, що і викликає загальну ендогенну інтоксикацію організму.

Функціонування та розвиток клітин у кисневому середовищі не могло б бути можливим без існування захисних систем, до яких відносяться ферментативні та неферментативні антиоксиданти. Постійне утворення прооксидантів у живих організмах зрівноважено їх дезактивацією антиоксидантами, тому для підтримки гомеостазу необхідна безперервна регенерація антиоксидної здатності. В процесі еволюції в клітинах виробились спеціалізовані системи ферментативних антиоксидантів, до яких відносяться каталаза, церулоплазмін. Токсичні ураження печінки супроводжуються суттєвим пригніченням активності КТ на всіх стадіях патологічного процесу [137, 139, 176].

Стан імунної системи – один із ранніх та чутливих показників шкідливої дії на організм факторів навколишнього середовища малої інтенсивності. Різні

хімічні речовини, що застосовують в сільському господарстві, а також природнього походження можуть впливати безпосередньо або опосередковано на гомеостаз, зокрема змінювати його імунологічну реактивність. Завдяки мобілізації імунологічних, захисно-адаптивних механізмів, не дивлячись на інтенсивне надходження в організм хімічних речовин, проходить постійна нейтралізація та виведення з організму чужерідних агентів та зберігається постійність внутрішнього середовища [41, 104, 152, 186, 191].

У результаті тривалого потрапляння в організм хімічних речовин, що утворюють комплекси білок-хімічна речовина, може розвиватись аутоімунний процес [42, 80, 203]. Багато хімічних речовин, антропогенного та природнього походження, пригнічують неспецифічні фактори захисту (фагоцитоз, систему комплементу, активність лізоциму, бактерицидність сироватки крові, шкіри та слизових оболонок [197, 201, 260]. Різні хімічні сполуки, потрапивши в організм, можуть здійснити токсичний вплив на процеси імуногенезу. Особливий інтерес представляють взаємовідношення імунної системи і печінки. Порушення обмінних процесів у гепатоцитах призводять до змін функціональної активності імунокомпетентних клітин. Велике значення має порушення білоксинтезуючої функції печінки, оскільки печінка є джерелом деяких компонентів комплементу та імуноглобулінів [197, 203].

Встановлена роль печінки в транспорті IgA, який забезпечує імунореактивність у самій печінці і в слизовій оболонці шлунково-кишкового тракту та інших органів [224, 226]. При захворюваннях печінки вміст Ig A в плазмі крові зростає. Показано, що за умов активації процесів ПОЛ та зниження антиоксидного стану утворюються антитіла, які призводять до збільшення в плазмі крові вмісту ЦІК. Згадані антитіла представлені Ig A, M і G. Утворення ЦІК є захисною реакцією організму, направленою на виведення антигену шляхом з'єднання його з відповідним антитілом. Утворення імунних комплексів завжди закінчується нейтралізацією або елімінацією антигену. Швидка елімінація ЦІК з організму свідчить про сприятливий стан імунної системи, а тривала персистенція їх в організмі – про порушення імунорегуляторних

функцій [80, 104, 226]. При затрудненні елімінації надлишкови ІК негативно впливають на хід імунних процесів, викликають порушення в системі згортання, активують вироблення медіаторів запалення. У літературі є дані про зміни показників неспецифічної резистентності організму в умовах токсичного ураження печінки. Механізми дії багатьох токсичних сполук і їх участь в розвитку імунних реакцій ще не зовсім ясні і потребують подальшого вивчення.

Отже, доцільним було вивчення процесів ліпопероксидації, стан антиоксидної та імунної систем за умов токсичного ураження тварин чотирьохлористим вуглецем та змодельованого кріогенного панкреатиту і дослідження морфологічного стану центрального органу видільної системи – нирок.

Таким чином, проведений аналіз даних наукової літератури показав, що є ряд суперечливих даних та відсутні повні відомості про морфологічні зміни усіх структурних компонентів нирок в різні терміни після експериментального ураження печінки та підшлункової залози, не повністю з'ясованими є імовірні механізми морфологічних змін нирок, зустрічається порівняно мало робіт, присвячених комплексному вивченню одночасно всіх компонентів фільтраційного та реабсорбційного бар'єрів у нормі і при дії на них екстремальних факторів.

## РОЗДІЛ 2

### МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

#### 2.1 Постановка досліду і об'єкт досліджень

Дослідження виконане на 86 статевозрілих безпородних білих щурах-самцях з масою тіла 160-170 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію. Всі маніпуляції з експериментальними тваринами проводили із дотриманням правил, передбачених Європейською комісією по нагляду за проведенням лабораторних та інших дослідів з участю експериментальних тварин різних видів, а також згідно „Науково-практичних рекомендацій із утримання лабораторних тварин та роботи з ними” (Кожем'якін Ю.М., 2002). Комісією з питань біоетики Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського (протокол № 13 від 18.04.2007 р.) порушень морально-етичних норм при проведенні науково-дослідної роботи не виявлено. Експеримент проведено у центральній науково-дослідній лабораторії Тернопільського державного медичного університету імені І.Я. Горбачевського, що акредитована на право проведення вимірювань, які знаходяться в сфері державного метрологічного нагляду. Атестат акредитації № 001488 від 3.10.2003 р.

Піддослідні тварини були розділені на такі групи: інтактна - 10 голів; контрольна - 12 голів - тварини, яким проводилась лапаротомія без ураження підшлункової залози; контрольна - 12 голів - тварини, яким проводилось внутрішньошлункове введення фізрозчину; експериментальна група тварин із змодельованим гострим панкреатитом – 25 голів; експериментальна група тварин із змодельованим токсичним ураженням печінки - 27 голів.

Експериментальне ураження підшлункової залози у білих щурів моделювали шляхом локального заморожування обох її поверхонь хлоретилем згідно методики С.О. Шалімова (1989). Контрольним тваринам проводили ідентичну лапаротомію без заморожування підшлункової залози. Через 2, 7 та

14 діб з моменту кріогенного ураження підшлункової залози тварин виводили з експерименту кровопусканням в умовах тіопентал-натрієвого знечулення.

Моделлю токсичного ураження тварин служила інтоксикація тетрахлорметаном ( $CCl_4$ ). Тетрахлорметан вводили через день внутрішньошлунково у вигляді 50 % олійного розчину в дозі 2 г/кг маси тіла тварини (Короленко і співавт., 1975). Евтаназію проводили з використанням тіопенталу натрію на другу, сьому та чотирнадцяту доби від початку введення тетрахлорметану.

Експерименти і вилучення нирок для досліджень проводили в один і той же час доби між 10.00 та 12.00 годинами у спеціальному приміщенні при температурі оточуючого повітря 18–20°C.

## 2.2. Методи дослідження та їх обґрунтування

Для гістологічних досліджень матеріал забирали у попередньо зважених тварин всіх груп. Після видалення нирки, її зважували, вимірювали розміри і вирізали із середньої частини органу шматочки для мікроскопічного дослідження. Матеріал фіксували в 10 % розчині нейтрального формаліну з триразовою зміною фіксатора, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації і заливали у парафінові блоки. Зрізи товщиною 5–6 мкм, забарвлені гематоксиліном і еозином, досліджували і документували за допомогою мікроскопа ЛОМО Биолам И. Ці методи дають можливість вивчати структуру тканин у нормі, а також характер і глибину морфологічних змін, послідовність розвитку деструктивних та відновних процесів при змодельованих патологічних станах.

Забір матеріалу для електронномікроскопічного дослідження нирки проводили згідно загальноприйнятої методики. Для дослідження вибирали шматочки із середньої частини кіркової речовини. Матеріал фіксували у 2,5 % розчині глютаральдегіду з активною реакцією середовища рН 7,3-7,4, приготовленому на фосфатному буфері Міллоніга (Уіклі Б., 1975). Фіксований

матеріал через 50–60 хвилин переносили у буферний розчин і промивали протягом 20–30 хвилин. Постфіксацію здійснювали 1 % розчином чотириокису осмію на буфері Міллоніга протягом 60 хвилин, після чого проводили дегідратацію в спиртах і ацетоні та заливали в суміш епоксидних смол. Ультратонкі зрізи, виготовлені на ультрамікросомі УМПТ-7 забарвлювали 1 % водним розчином ураніацетату, контрастували цитратом свинцю згідно методу Рейнольдса та вивчали в електронному мікроскопі EM-125K.

Вагоме місце серед морфологічних досліджень посідають морфометричні методи, які дають можливість більш об'єктивно оцінювати морфофункціональний стан гістологічних структур в нормі, а також прослідкувати закономірності перебігу компенсаторних, пристосувальних та патологічних процесів в них (Автандилов Г.Г., 2002). Для об'єктивної характеристики адаптаційних та деструктивних змін стану ниркових тілець та звивистих каналців проводили їх морфометрію. Морфометричні та кількісні дослідження проводили, використовуючи систему візуального аналізу гістологічних препаратів. Зображення на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу ЛОМО Биолам И за допомогою відео-камери Vision CCD Camera і програми InterVideoWinDVR. Морфометричні дослідження проведені за допомогою програм Відео Тест 5,0 КААРА Image Base та Microsoft Exel на персональному комп'ютері.

Дослідження проводили у визначені терміни досліду в препаратах забарвлених гематоксиліном та еозином. В межах кіркової речовини нирки оцінювали площі ниркових тілець, судинних клубочків та капсул ниркових тілець нефронів, площі ниркових каналців, їх клітин та ядер.

Стан функціональної активності нирок оцінювали, досліджуючи динаміку зміни концентрації креатиніну та сечовини в крові дослідних тварин. Вміст креатиніну в сироватці крові визначали за реакцією Яффе (метод Поппера), сечовини – за кольоровою реакцією з діацетилмонооксимом [103].



Як було показано в розділі 1, у літературі є досить суперечливі дані про вплив тетрахлорметану на окиснювальні процеси в організмі тварин та стан його захисних систем. Тому обґрунтованим було вивчити процеси ліпопероксидації, показники ендогенної інтоксикації та захисно-компенсаторні системи щурів, із експериментальним кріогенним панкреатитом та отруєних тетрахлорметаном з метою подальшого їх дослідження при комплексному ураженні тварин екзогенними ксенобіотиками, які різними шляхами призводять до активації вільнорадикальних процесів та змін в системі захисних сил організму.

Дослідження вільнорадикальних процесів проводили, визначаючи вміст малонового диальдегіду та дієнових кон'югатів. Принцип методу визначення вмісту малонового диальдегіду: при високій температурі в кислому середовищі малоновий диальдегід реагує з тіобарбітуровою кислотою, утворюючи забарвлений комплекс червоного кольору з максимумом поглинання при 532 нм (Стальная И.Д.-1977).

Концентрацію дієнових (ДК) кон'югатів визначали за методом Королюка М. А. (1988), який ґрунтується на тому, що екстраговані гептан-ізопропіловою сумішшю гідроперекиси мають відповідний максимум поглинання: ДК при  $\lambda = 232$  нм.

Функціональний стан антиоксидної системи оцінювали, досліджуючи динаміку зміни активності каталази та вмісту церулоплазміну у крові тварин.

Принцип методу визначення каталази ґрунтується на здатності перекису водню утворювати з молібдатом амонію стійкий забарвлений комплекс жовтого кольору (М.А.Королюк-1988).

Вміст церулоплазміну визначали за методом Колб В.Г.(1982). Принцип методу базується на здатності п-фенілендіаміну в присутності церулоплазміну окиснюватись з утворенням забарвлених сполук рожевого кольору. Кількість церулоплазміну пропорційна інтенсивності забарвлення.

Дослідження імунореактивності організму проводили, визначаючи вміст імуноглобулінів класів А, G, М в сироватці крові (IgIg А, М, G) біохімічним методом та вміст циркулюючих імунних комплексів (ЦК) шляхом їх преципітації в поліетиленгліколі 6000.

В цільній крові визначали активність фагоцитуючої системи: фагоцитарне число (ФЧ) та відсоток фагоцитуючих лейкоцитів (% ФЛ). Принцип методу дослідження фагоцитарної активності нейтрофільних лейкоцитів ґрунтується на поглинанні мікроорганізмів нейтрофільними лейкоцитами при їх контакті з добовою культурою досліджуваного мікроба (в оптимальних умовах) (Козлюк А.С.-1987).

Токсичність плазми крові оцінювали за вмістом молекул пептидів середньої маси, їх низько- та високомолекулярних фракцій. Досліджуючи вміст середньомолукулярних пептидів (СМП), обчислювали їх коефіцієнт ( $K = \text{СМП}_2 / \text{СМП}_1$ , де  $\text{СМП}_2$  – СМП, визначені при  $\lambda = 280$  нм;  $\text{СМП}_1$  – СМП, визначені при  $\lambda = 254$  нм) за методом Оськіна В.В., Чекаліна К.І (1987). Оцінку розмірів та патогенності імунних комплексів проводили за методом Н.О. Константинової та співавт. (1989).

Отриманий в результаті експерименту цифровий матеріал був систематизований та оброблений за допомогою методів варіаційної статистики із використанням критерію Стьюдента (Автандилов Г.Г., 2002).

### РОЗДІЛ 3

## МОРФОЛОГІЧНИЙ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ІНТАКТНИХ ЩУРІВ

З метою порівняння структурних змін нирок щурів в умовах експерименту вивчались морфологічні показники нирок щурів у нормі. Права нирка лежить нижче лівої, для нирок характерна бобовидна форма і специфічний темно-червоний колір. Зовні нирка вкрита фіброзною, жировою та сполучнотканинною капсулами. У щурів репродуктивного віку маса лівої та правої нирок приблизно однакові: лівої –  $(0,63 \pm 0,01)$  г та правої –  $(0,64 \pm 0,01)$  г. (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Масові та макрометричні показники нирок інтактною групи тварин  
( $M \pm m$ )

Показник	Статевозрілі тварини
Маса тіла, г	$153,1 \pm 2,9$
Маса лівої нирки, г	$0,63 \pm 0,01$
Маса правої нирки, г	$0,64 \pm 0,02$
Довжина нирки, мм	$14,20 \pm 0,35$
Ширина нирки, мм	$8,23 \pm 0,20$
Товщина нирки, мм	$6,23 \pm 0,17$
Висота воріт, мм	$3,15 \pm 0,11$
Ширина воріт, мм	$2,80 \pm 0,07$

При вивченні лінійних розмірів нирок щурів репродуктивного віку встановлено, що довжина нирки дорівнює  $(14,20 \pm 0,35)$  мм, ширина –  $(8,23 \pm 0,20)$  мм, товщина –  $(6,23 \pm 0,17)$  мм. Латеральний край нирки випуклий, в середній вигнутій частині медіального краю лежать ворота, через які входять ниркові артерії і нерви, а виходять ниркова вена, лімфатичні судини і сечовід. Лінійні розміри воріт нирок статевозрілих щурів складають: висота воріт  $(3,15 \pm 0,11)$  мм, ширина воріт –  $(2,80 \pm 0,07)$  мм.

Гістологічні дослідження кіркової речовини нирки інтактних щурів дозволили встановити, що структура компонентів нефрону не має видових особливостей.

На світлооптичному рівні в кірковій речовині нирки спостерігаються характерні для неї структури – ниркові тільця, які являють собою круглі або кругло – овальні структури, в яких розрізняють судинний клубочок та капсулу Шумлянського – Боумена. Капсула складається з двох епітеліальних листків.

Судинний клубочок є розгалуженням капілярів між приносячою та виносячою артеріолами. Клубочки в складі ниркових тілець характеризуються мономорфною структурою з вираженим малюнком капілярних петель. Тришарова базальна мембрана з прилягаючими до неї подоцитами внутрішнього листка капсули Шумлянського – Боумена не мали виражених структурних змін. Інтерстицій та судини органа мають характерну для них будову.

Стінка звивистих каналців є сукупністю епітеліальних клітин, розташованих в один шар на базальній мембрані. Канальці мають круглу або округло-овальну форму залежно від площини перерізу.

Проксимальні каналці - це своєрідні трубочки, що звиваються, з відносно високими клітинами та вузьким просвітом. Вільна апікальна поверхня епітеліоцитів обернена в просвіт каналця та вкрита щіточковою облямівкою. Цитопlasма цих епітеліальних клітин на світлооптичному рівні мутна, тому що містить білкові включення. Ядра мають округлу форму, розташовані в базальній частині клітин, інтенсивно базофільні. Характерною особливістю

епітеліоцитів проксимального відділу є і те, що в базальних полюсах цих клітин спостерігається посмугованість цитоплазми. Інтенсивне зафарбовування щітчастої облямівки і менш інтенсивне цитоплазми епітеліоцитів проксимальних каналців свідчить про помірність функціонального стану цього відділу нефрона.

Клітини, які утворюють стінку дистального відділу нефрона, менші за висотою. Їх цитоплазма світла, особливо в апікальних ділянках. У цих клітин відсутня щітчаста облямівка, а базальна посмугованість краще виражена. Круглі ядра інтенсивно забарвлюються гематоксиліном, локалізуються в центрі клітин або ближче до базальної мембрани (рис. 3.1).

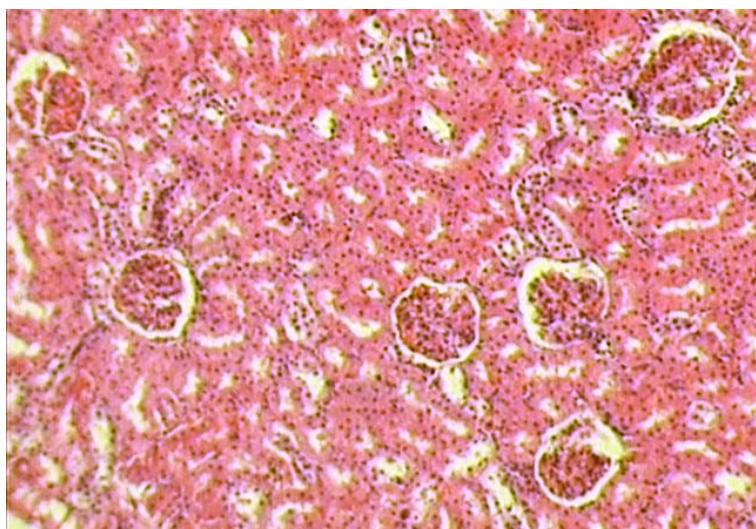


Рис. 3.1. Фрагмент кіркової речовини нирки інтактних тварин статевозрілого віку. Ниркові тільця, звивисті та прямі каналці. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 200

Строма органа представлена прошарками пухкої сполучної тканини, яка розташована між каналцями та оточує судини.

Результати морфометричних досліджень проксимальних та дистальних каналців на гістологічних препаратах показали, що є певна різниця в їх діаметрах, розмірах та площах клітин і ядер. Морфометричними підрахунками встановлено, що площа ниркового тільця нирок статево-зрілих щурів становить

(5539,2±247,0) мкм<sup>2</sup> (табл. 3.2), площа судинного клубочка — (4431,4±201,6) мкм<sup>2</sup>, а площа порожнини капсули становить (1107,8±55,4) мкм<sup>2</sup>.

Таблиця 3.2

Морфометричні показники компонентів ниркових тілець нирок інтактної групи щурів в (M ± m)

Показник	Інтактна група тварин
Площа ниркового тільця, S <sub>т</sub> , мкм <sup>2</sup>	5539,2±247,0
Площа судинного клубочка, S <sub>кл</sub> , мкм <sup>2</sup>	4431,4±201,6
Площа порожнини капсули, S <sub>к-ли</sub> , мкм <sup>2</sup>	1107,8±55,4

Проведені дослідження показали, що діаметр проксимальних звивистих каналців нирок інтактних тварин становить (43,81±1,01) мкм, а діаметр їх просвіту – (21,41±0,90) мкм, при цьому площа поперечного перерізу каналця дорівнює (1506,7±66,0) мкм<sup>2</sup>, а площа його просвіту – (362,4±30,2) мкм<sup>2</sup> (табл. 3.3). Висота клітин дорівнювала (11,20±0,50) мкм при ширині (13,14±0,43) мкм. Було проведено визначення площі епітеліальних клітин проксимальних звивистих каналців та діаметру і площі їх ядер, значення яких становлять відповідно (147,2±5,3) мкм, (6,16±0,12) мкм, (29,8±1,1) мкм<sup>2</sup>. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення епітеліоцитів дорівнює 0,254.

Аналіз морфометричних досліджень дистальних звивистих каналців показав, що діаметр дистальних звивистих каналців нирок інтактних тварин становить (31,16±0,79) мкм, а діаметр їх просвіту – (16,26±0,48) мкм, при цьому площа поперечного перерізу каналця дорівнює (762,19±30,5) мкм<sup>2</sup>, а площа його просвіту – (208,27±10,0) мкм<sup>2</sup>. Висота клітин дорівнювала (7,45±0,15) мкм при ширині (14,62±0,61) мкм (табл. 3.4).

Таблиця 3.3

Мофрометричні показники проксимальних звивистих каналців нефронів нирок інтактних білих щурів ( $M \pm m$ ).

Показник	Інтактна група тварин
Дк, мкм	43,81±1,01
Sk, мкм <sup>2</sup>	1506,7±66,0
Дпр, мкм	21,41±0,90
Sпр, мкм <sup>2</sup>	362,4±30,2
Нв, мкм	11,20±0,50
hш, мкм)	13,14±0,43
Skл, мкм <sup>2</sup>	147,2±5,3
Дяд, мкм	6,16±0,12
Сяд, мкм <sup>2</sup>	29,8±1,1
Сяд / Сцит	0,254

Було проведено визначення площі епітеліальних клітин дистальних звивистих каналців та діаметру і площі їх ядер, значення яких становлять відповідно  $(108,9 \pm 5,4)$  мкм<sup>2</sup>,  $(5,48 \pm 0,20)$  мкм,  $(23,6 \pm 0,9)$  мкм<sup>2</sup>. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення епітеліоцитів дорівнює 0,277 (табл. 3.4.).

Проведені детальні електронномікроскопічні дослідження основних структурних компонентів нефрона в кірковій речовині нирок. Спостерігалось, що внутрішній листок капсули ниркового тільця щільно охоплює з усіх боків капіляри клубочка. Він утворений плоскими, неправильної форми епітеліальними клітинами – подоцитами.

Мофрометричні показники дистальних звивистих каналців нефронів нирок інтактних білих щурів ( $M \pm m$ ).

Показник	Інтактна група тварин
Дк, мкм	31,16±0,79
Sk, мкм <sup>2</sup>	762,2±30,5
Дпр, мкм	16,26±0,48
Спр, мкм <sup>2</sup>	208,3±10,0
Нв, мкм	7,45±0,15
hш, мкм)	14,62±0,61
Скл, мкм <sup>2</sup>	108,9±5,4
Дяд, мкм	5,48±0,20
Сяд, мкм <sup>2</sup>	23,6±0,9
Сяд / Сцит	0,277

Подоцити відділяються один від одного широкими міжклітинними проміжками. Від тіл подоцитів відходять декілька довгих широких відростків – цитотрабекул, від них, у свою чергу, починаються багаточисельні дрібні структури – цитоподії, між якими наявні вузькі щілини. Цитоподії подоцитів контактують з базальною мембраною, яка має три шари: середній – більш електроннощільний, зовнішній та внутрішній – прозорі. На протилежній стороні цієї мембрани лежать ендотеліальні клітини гемокапілярів клубочка, цитоплазма яких витончена і має фенестри. В тілах подоцитів розташовуються ядра овальної форми з дрібнозернистим гетерохроматином.

Цитоплазма трабекул та тіл подоцитів відносно електроннопрозора. Ендоплазматична сітка в ній слабо розвинена. Мітохондрій небагато і вони середніх розмірів. Невеликі диктіосоми комплексу Гольджі складаються з



окремих цистерн, вакуолей і міхурців. Цитоплазма цитоподій більш щільна. В ній видно тонкі мікрофібрили. Внутрішній листок капсули та стінка кровоносних капілярів клубочка мають спільну тришарову базальну мембрану і створюють фільтраційний бар'єр (рис 3.2).

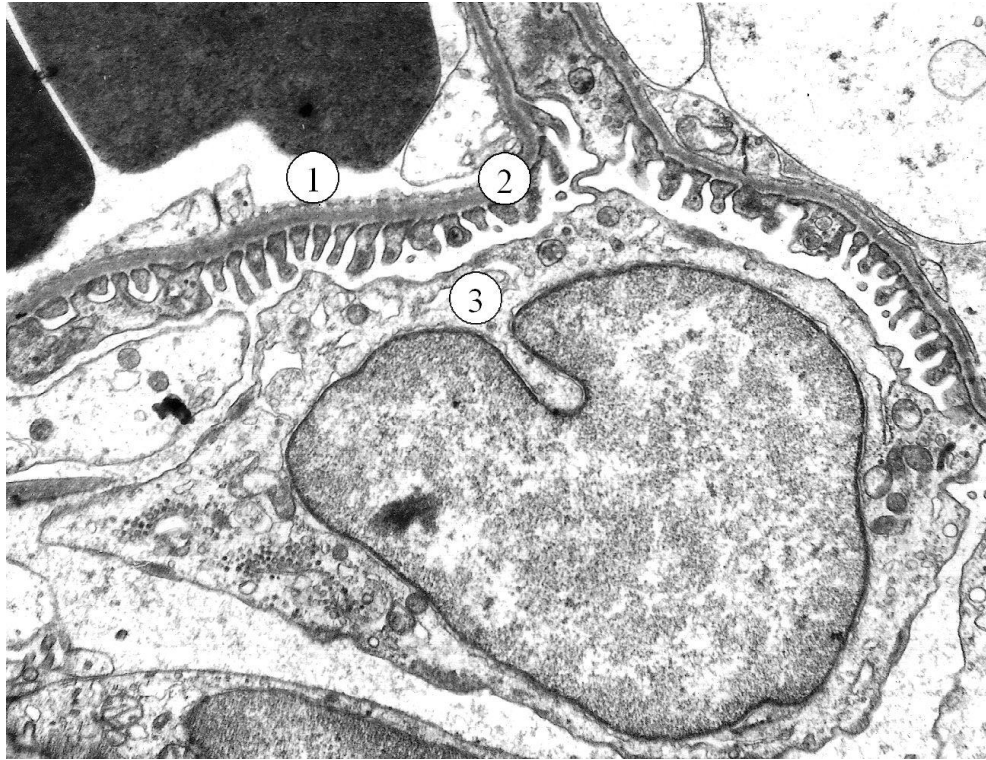


Рис. 3.2. Ультраструктура фільтраційного бар'єру в складі судинного клубочка ниркового тільця. Кіркова речовина нирки інтактної тварини . Фенестри в ендотелії (1), тришарова базальна мембрана (2), подоцит (3). x 12 000

Субмікроскопічні дослідження епітеліоцитів проксимального віділу нефрона показали що, щіточкова облямівка, яка відмічалась на апікальній поверхні при світлооптичних дослідженнях являє собою велику кількість щільно розташованих мікроворсинок, які відділені одна від одної вузькими щілинами (рис. 3.3).

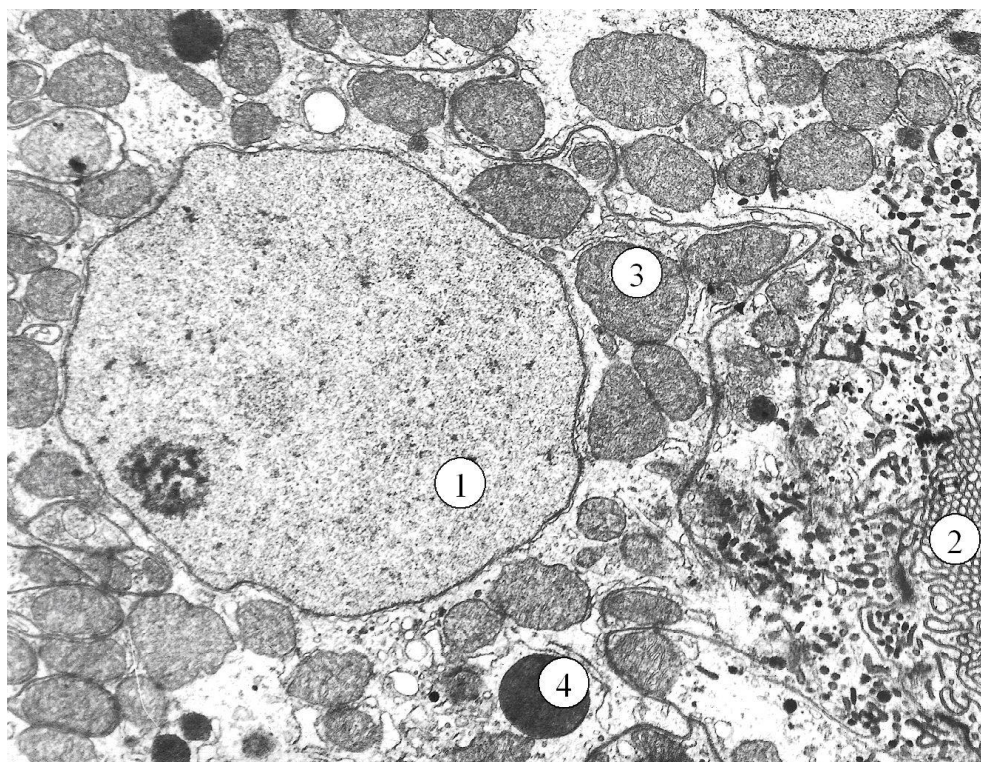


Рис. 3.3. Субмікроскопічна організація епітеліоцита проксимального відділу нефрона нирки інтактної тварини репродуктивного віку. Кругле ядро з деконденсованим хроматином (1), добре виражені мікрворсинки (2) в апікальному полюсі, мітохондрії (3), лізосоми (4). x 15 000

Біля основи мікрворсинок клітинна оболонка місцями інвагінується в цитоплазму і в цих місцях спостерігаються багаточисельні піноцитозні кавеоли, міхурці та невеликі вакуолі. Гранулярна ендоплазматична сітка в епітеліоцитах проксимального відділу нефрона розвинена слабо. Вона представлена невеликою кількістю плоских або помірно розширених цистерн. Разом з тим у цитоплазмі виявляються багаточисельні вільні рибосоми. В базальній частині клітин цитолема утворює вузькі складки, які проникають в цитоплазму. Між ними розташовуються чисельні мітохондрії, які мають вигляд округло овальних, подовгастих структур і розташовуються переважно паралельно одна до одної між складками мембран, перпендикулярно до базальної мембрани.

Гемокапіляри в складі перитубулярної сітки, що оточує звивисті каналці вісцерального типу, мають неширокі просвіти. Базальна мембрана таких судин

добре контурована, має добре сформований середній фібрилярний шар. Ендотеліоцити кровоносних капілярів переважно подовгастої форми. В ядрах наявні еухроматинові та гетерохроматинові ділянки, рибосомальні гранули та помірний, відносно рівномірний перинуклеарний простір. Витончена периферична ділянка ендотеліоцитів має фенестри, а в цитоплазмі спостерігаються піноцитозні пухирці, окремі мітохондрії, рибосоми.

Електронно-мікроскопічні дослідження епітеліоцитів дистальних каналців показали, що в нормі у різних вікових груп тварин не відмічається змін структури ядра і цитоплазми епітеліоцитів. Клітини цього відділу нефрона мають електронно світлу гіалоплазму, в апікальній частині – мало органел, в базальному полюсі спостерігаються глибокі складки плазмолемми та мітохондрії, орієнтовані паралельно до них.

У літературі є досить суперечливі дані про вплив тетрахлорметану на окиснювальні процеси в організмі тварин та стан його захисних систем. Особливої уваги заслуговує вивчення антиоксидної та імунної систем в організмі при ураженнях печінки та підшлункової залози та їх взаємодія, на що мало приділена увага дослідників. Тому для порівняння та оцінки цих показників, доцільним було вивчити процеси ліпопероксидації, показники ендогенної інтоксикації та інші біохімічні показники, що свідчать про нормальний функціональний стан організму та притаманні для інтактною групи тварин.

Результати досліджень показали, що вміст МДА і ДК становлять  $(2,45 \pm 0,08)$  мкмоль/л та  $(4,07 \pm 0,05)$  мкмоль/л відповідно (табл. 3.5). За даних умов рівень ендогенної інтоксикації дорівнює  $(42,91 \pm 2,86)$  %, а  $K_{\text{СМП}}$  -  $(0,920 \pm 0,003)$ . Ці показники є важливими для подальших досліджень, адже підвищення активності процесів ПОЛ в ураженому ксенобіотиками організмі, а також деструкція білків мембран викликає нагромадження СМП, які є маркерами ендогенної інтоксикації.

Біохімічні показники сироватки крові білих щурів в нормі (  $M \pm m$  )

Показник	Інтактна група тварин
Ендогенна інтоксикація, %	$42,91 \pm 2,86$
МДА, мкмоль / л	$2,45 \pm 0,08$
ДК, мкмоль / л	$4,07 \pm 0,05$
Церулоплазмін, г / л	$11,52 \pm 0,37$
Каталаза, мкат / л	$0,127 \pm 0,003$
АлАТ, мкат / л	$0,11 \pm 0,04$
АсАТ, мкат / л	$0,14 \pm 0,05$
Загальний білірубін, мкмоль / л	$3,27 \pm 0,05$
К <sub>СМП</sub>	$0,920 \pm 0,003$
Креатинін, мкмоль/л	$60,4 \pm 1,9$
Сечовина, ммоль/л	$2,83 \pm 0,07$

Одним з основних антиоксидних ферментів клітини є каталаза, яка знешкоджує пероксид водню. Фермент каталізує реакцію розкладання пероксиду водню до води, таким чином, блокує ланцюг перекисного окиснення. Виявлено, що вміст каталази в сироватці крові становить  $(0,127 \pm 0,003)$  мкат/л.

Особливої уваги заслуговує кількісне визначення вмісту в сироватці крові мідьвмісного білка церулоплазміну (ЦП), якому притаманні

ферментативні антиоксидні властивості. Вміст ЦП в сироватці крові у інтактних тварин даний показник становив  $(11,52 \pm 0,37)$  г / л.

Одночасно досліджено концентрації трансаміназ, а саме АлАТ та АсАТ, які становили відповідно  $(0,11 \pm 0,04)$  мккат / л та  $(0,14 \pm 0,05)$  мккат / л . Рівень загального білірубіну в крові тварин дорівнював  $(3,27 \pm 0,05)$  мкмоль/ л.

Про стан функціональної активності нирок свідчать концентрації креатиніну та сечовини в крові тварин. Встановлено, що концентрація сечовини в крові дорівнює  $(2,83 \pm 0,07)$  ммоль/л, а креатиніну –  $(60,40 \pm 1,90)$  мкмоль/л. Отримані дані підтверджують морфологічні та морфометричні дослідження, що свідчать про нормальний морфофункціональний стан нирок.

Визначення концентрацій сироваткових ІgІg А, М, G виявило, що їх значення становлять  $(0,529 \pm 0,039)$  ,  $(0,676 \pm 0,014)$  ,  $(1,96 \pm 0,081)$  г / л (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Стан імунної системи інтактних білих щурів (  $M \pm m$  )

Показник	Інтактна група тварин
ЦК, ум. од.	$44,86 \pm 2,29$
Ig A, г / л	$0,529 \pm 0,039$
Ig M, г / л	$0,676 \pm 0,014$
Ig G, г / л	$1,960 \pm 0,081$
ФАЛ: ФЧ % ФЛ	$3,45 \pm 0,04$ $40,00 \pm 0,86$

Виведення ЦК здійснюється макрофагальною системою. При затриманні елімінації надлишкові ЦК негативно впливають на хід імунних процесів, активують вироблення медіаторів запалення. Важливим фактором знешкодження ЦК є фагоцитоз, у процесі якого імунні комплекси приєднують

компоненти комплементу і фагоцитуються мононуклеарними клітинами. Результати досліджень показали, що активність фагоцитозу (фагоцитарне число і відсоток лейкоцитів, які брали участь у фагоцитозі) у досліджуваних тварин становлять  $(3,45 \pm 0,04)$  та  $(40,00 \pm 0,86) \%$ , рівень ЦК –  $(44,86 \pm 2,29)$  ум. од.

Отже, проведені макроскопічні, гістологічні та морфометричні дослідження встановили, що структурна організація нирок інтактних білих щурів має загальні закономірності її будови. Вивчення структурних компонентів нефрону необхідно для порівняння з даними, які будуть отримані при експериментальних дослідженнях.

Отримані біохімічні та імунологічні показники крові інтактних тварин знаходяться в межах норми і свідчать про нормальний фізіологічний стан та перебіг сечоутворення.

## РОЗДІЛ 4

### МОРФОЛОГІЧНИЙ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ ПАНКРЕАТИТІ

#### 4.1. Макроскопічні та мікроскопічні зміни нирок щурів при експериментальному панкреатиті

Експериментальний панкреатит моделювали у 25 білих щурів-самців масою тіла 160-170 г. За піддослідними тваринами велось постійне спостереження. У експериментальних тварин виникали в'ялість, адинамія, падав тонус м'язів, вони погано приймали їжу і втрачали природний блиск шерсті. Спостерігалось недостовірне зниження маси тіла дослідних тварин порівняно з контрольною групою.

Після виведення тварин з експерименту на другу добу було проведено визначення маси та лінійних розмірів їх нирок для порівняння їх з відповідними показниками контрольної групи. Оскільки, при порівнянні показників нирок контрольних тварин з аналогічними значеннями інтактної групи, не було виявлено достовірних відмінностей, в подальшому у якості контрольних значень були використані макрометричні та морфометричні показники інтактних тварин. Візуально нирка мала темно-червоний колір, гладку поверхню та тверду консистенцію. Маса нирок щурів зростає на 17,5 % і становить  $(0,73 \pm 0,06)$  г ( $p < 0,05$ ), довжина нирок дорівнює  $(15,57 \pm 0,45)$  мм, що на 9,6 % більше відповідного показника контролю ( $p < 0,05$ ), ширина недостовірно збільшується до  $(8,3 \pm 0,03)$  мм, а товщина становить  $(7,16 \pm 0,03)$  мм, що 14,9 % більше відповідного показника інтактних тварин ( $p < 0,05$ ). Встановлено, що висота воріт нирки експериментальної групи тварин зменшується на 14,5 % і становить  $(2,95 \pm 0,02)$  мм ( $p < 0,01$ ), а ширина ниркових воріт дорівнює  $(3,42 \pm 0,2)$  мм, що перевищує відповідний показник контролю на 24,4 % ( $p < 0,01$ ) (табл. 4. 1).

Гістологічні дослідження нирки на другу добу експерименту показали, що в структурних компонентах нефрона досліджуваного органа наявні ознаки гострих реактивних змін (рис. 4.1). Це проявлялося переважанням гіпертрофованих ниркових тілець, вираженим розширенням та повнокрів'ям судин гемомікроциркуляторного русла, стазами в капілярах з виходом формених елементів у периваскулярні простори. В цих ділянках строми спостерігалися вогнищеві скупчення лімфоцитів і нейтрофілів.

Таблиця 4. 1

Масові та макрометричні показники нирок контрольної та експериментальної груп щурів ( $M \pm m$ ).

Показник	Групи тварин			
	Контрольна	Експериментальна		
		2 доби	7 діб	14 діб
Маса тіла, г	153,1±2,9	149,6 ± 5,1	150,1±4,9	162,3 ±4,4*
Маса лівої нирки, г	0,63±0,01	0,74±0,06*	0,65±0,04	0,71±0,04**
Маса правої нирки, г	0,64±0,02	0,71±0,05*	0,68±0,04	0,73±0,04**
Довжина нирки, мм	14,20±0,35	15,57±0,45*	15,4±0,23**	15,08±0,14*
Ширина нирки, мм	8,23±0,20	8,30±0,03	8,33±0,13	7,79±0,16*
Товщина нирки, мм	6,23±0,17	7,16±0,03*	6,60±0,01*	6,97±0,13**
Висота воріт, мм	3,45±0,12	2,95±0,02**	3,28±0,12*	2,51±0,08*
Ширина воріт, мм	2,75±0,22	3,42±0,21**	2,77±0,16	2,50±0,09*

Примітка. Тут і в наступних таблицях зірочкою позначено величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у контрольній групі тварин (\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ).

Встановлено, що у кірковій речовині нирок дослідних тварин на другу добу площа ниркових тілець (St) становила ( $6400,3 \pm 300,6$ )  $\text{мкм}^2$  ( $p < 0,05$ ), що на



15,5 % більше в порівнянні з аналогічним показником у групі контрольних тварин. Площа судинного клубочка (Скл) зменшувалася на 16,1 % в порівнянні з контролем і становила  $(3718,9 \pm 171,2)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ), а площа просвіту капсули (S к-ли) зростала до  $(2681,4 \pm 122,4)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), що на 142 % більше по відношенню до контрольного показника (табл. 4.2). Мікроскопічно у просвіті капсули спостерігалися білкові депозити, наявність яких, імовірно, і могла спричинити розширення сечового простору (рис. 4.2). В окремих капілярах судинних клубочків виявлено ендотеліоцити з ознаками білкової дистрофії. Спостерігалася потовщення та набряк базальної мембрани вісцерального листка капсули Шумлянського-Боумена.

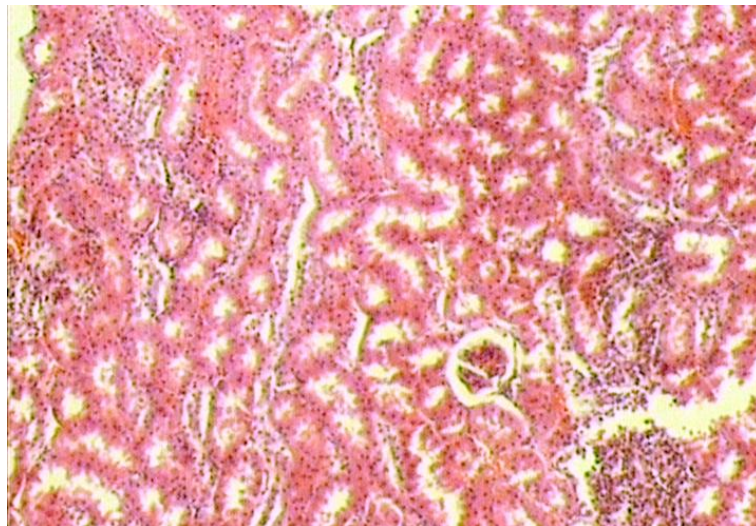


Рис. 4.1. Фрагмент кіркової речовини нирки тварини на 2 добу експериментального панкреатиту. Гіпертрофовані ниркові тільця, повнокрів'я судин, вихід формених елементів у периваскулярні простори. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 100

Для епітеліоцитів проксимальних канальців характерні ознаки гіаліново-крапельної дистрофії. Частина клітин була десквамована і спостерігалася у просвітах канальців (рис. 4.3).

Встановлено, що при незначному збільшенні зовнішнього діаметру (Dк), проксимальних звивистих канальців до  $(44,40 \pm 1,33)$  мкм, діаметр їх просвіту

(Dпр) становив  $(16,40 \pm 0,75)$  мкм, що на 23,4 % ( $p < 0,001$ ) менше від аналогічного показника контрольної групи, площа поперечного перерізу недостовірно зростала і дорівнювала  $(1547,5 \pm 67,2)$  мкм<sup>2</sup>. Поряд з цим, площа просвіту проксимальних каналців зменшувалась на 41,4 % і становила  $(211,1 \pm 10,6)$  мкм<sup>2</sup> ( $P < 0,001$ ). Висота (H) клітин епітелію зростала на 25 %, а

Таблиця 4.2

Зміни морфометричних показників компонентів ниркових тілець за умов експериментального ураження підшлункової залози ( $M \pm m$ )

Показник	Групи тварин			
	Контрольна	Експериментальні		
		2 доби	7 діб	14 діб
S <sub>T</sub> , мкм <sup>2</sup>	5539,2±247,0	6400,3±300,6**	7209,3±330,2***	7912,5±379,7***
S <sub>кл</sub> , мкм <sup>2</sup>	4431,4±201,6	3718,9±171,2***	4044,4±176,2**	4601,7±215,5*
S <sub>к-ли</sub> , мкм <sup>2</sup>	1107,8±55,4	2681,4±122,4***	3164,9±148,1***	3310,8±157,2***

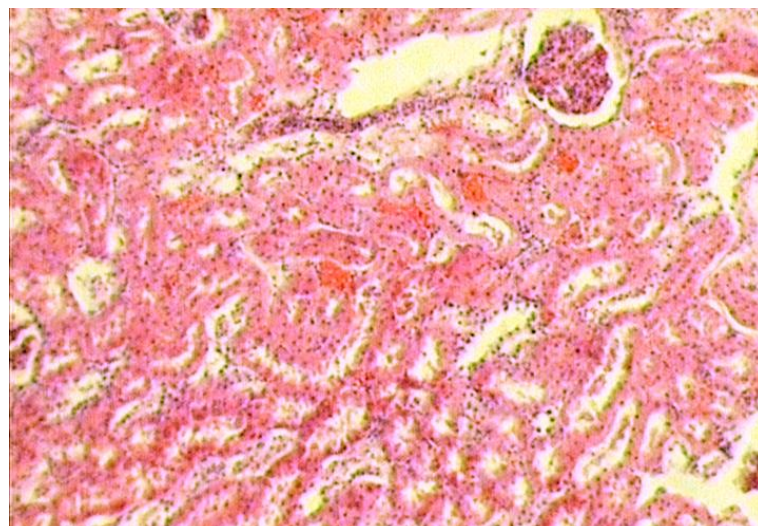


Рис. 4.2. Фрагмент кіркової речовини нирки тварини на 2 добу експериментального панкреатиту. Розширення капсул Шумлянського – Боумена, розлади кровообігу в судинах мікроциркуляторного русла. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 200.

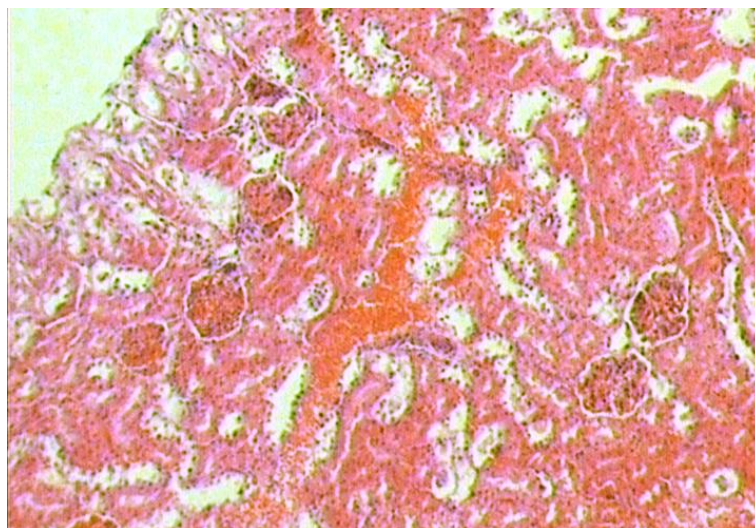


Рис. 4.3. Фрагмент кіркової речовини нирки тварини на 2 добу експериментального панкреатиту. Десквамація епітеліоцитів проксимальних канальців, білкові депозити в судинному клубочку. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 100.

ширина (h) зменшувалась на 24,7 % , що дорівнювало  $(14,0 \pm 0,41)$  мкм ( $p < 0,001$ ) та  $(9,90 \pm 0,30)$  мкм ( $p < 0,001$ ) (табл.4.3). Вказані зміни розмірів клітин призводили до того, що площа епітеліоцитів зменшувалась на 5,8 % порівняно до контрольного значення і становила  $(138,6 \pm 5,9)$  мкм<sup>2</sup> . Про погіршення функціонального стану клітин проксимального відділу нефрону свідчило зменшення площі їх ядер на 37,8 % та ядерно-цитоплазматичного відношення 39,1 % до  $(18,5 \pm 0,79)$  мкм<sup>2</sup> та 0,154 відповідно порівняно із контрольними показниками  $(29,8 \pm 1,14)$  мкм<sup>2</sup> та 0,253 ( $p < 0,001$ ).

Морфометрично встановлено, що дистальні звивисті канальці на другу добу експерименту звужені на 5,5 % по відношенню до контрольного показника. При площі перерізу  $(692,4 \pm 27,0)$  мкм<sup>2</sup>, їх зовнішній діаметр дорівнював  $(29,70 \pm 1,03)$  мкм, що було недостовірно меншим щодо контрольного показника. Діаметр просвіту дистальних канальців та його площа зазнавали більш значних змін.

Таблиця 4.3

Мофрометричні показники проксимальних звивистих каналців нефронів нирок білих щурів з експериментальним панкреатитом у різні терміни спостереження ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин			
	Контрольна	Експериментальна		
		2 доби	7 діб	14 діб
Дк, мкм	43,81±1,01	44,40±1,33	44,10±1,1	43,64±1,0
Ск, мкм <sup>2</sup>	1506,7±66,1	1547,5±67,2	1526,7±66,0	1494,9±71,1
Дпр, мкм	21,41±0,90	16,40±0,75***	16,52±0,78***	16,36±0,79***
Спр, мкм <sup>2</sup>	359,8±30,2	211,1±10,6***	214,2±10,8***	210,1±10,6***
Нв, мкм	11,20±0,50	14,00±0,41***	13,79±0,54***	13,64±0,58***
hш, мкм)	13,14±0,43	9,90±0,30***	10,95±0,35***	11,08±0,52***
Скл, мкм <sup>2</sup>	147,2±5,3	138,6±5,9	151,0±6,7	151,1±5,6
Дяд, мкм	6,16±0,12	4,86±0,10***	5,89±0,14	5,81±0,18
Сяд, мкм <sup>2</sup>	29,8±1,14	18,5±0,79***	27,2±1,27	26,5±1,60
Сяд / Сцит	0,253	0,154	0,220	0,212

Ці показники зменшувалися відповідно на 15,4 % та 28,4 % і становили (13,76±0,64) мкм і (148,6±7,5) мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). До вказаних змін могло призвести збільшення висоти клітин епітелію на 5,3 % (7,98±0,32 мкм) ( $p < 0,01$ ) та зменшення їх ширини на 16,6 % (12,20±0,38 мкм) ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Мофрометричні показники дистальних звивистих каналців нефронів нирок білих щурів з експериментальним панкреатитом у різні терміни спостереження ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин			
	Контрольна	Експериментальна		
		2 доби	7 діб	14 діб
Дк, мкм	31,16±0,79	29,70±1,03	27,90±0,94**	33,00±1,41
Ск, мкм <sup>2</sup>	762,2±30,5	692,4±27,0	611,1±23,5***	854,7±32,4***
Дпр, мкм	16,26±0,48	13,76±0,64***	13,41±0,66***	17,18±0,55
Спр, мкм <sup>2</sup>	207,5±10,0	148,6±7,5***	141,2±7,3***	231,7±11,6
Нв, мкм	7,45±0,15	7,98±0,32	7,27±0,16	7,92±0,32
hш, мкм)	14,62±0,61	12,20±0,38***	10,97±0,24***	11,26±0,28***
Скл, мкм <sup>2</sup>	108,9±5,4	97,4±3,5	79,7±2,7***	89,2±2,7***
Дяд, мкм	5,48±0,20	5,77±0,10	5,07±0,12	5,30±0,12
Сяд, мкм <sup>2</sup>	23,6±0,9	26,1±0,9	20,2±0,62***	22,1±1,0
Сяд / Сцит	0,276	0,366	0,338	0,328

Площа клітин дорівнювала (97,4±3,5) мкм<sup>2</sup>, що на 10,6 % менше від контролю. Поряд з цим, збільшувались розміри ядер. Так діаметр ядра зростав на 5,3 %, а площа – на 10,6 % (5,77±0,10) мкм та (26,1±0,9) мкм<sup>2</sup>, хоча вказані зміни не були достовірними.

Ядерно-цитоплазматичне відношення становило 0,366, що на 32,1 % перевищувало відповідне значення у контрольній групі ( $p < 0,01$ ).



Субмікроскопічні дослідження нирок на 2 добу досліду показали, що в кірковій речовині органа значно змінені і пошкоджені всі структури нефрона. В складі фільтраційного бар'єру потовщена, місцями значно потовщена базальна мембрана, яка втрачає тришарову будову і стає безструктурною (рис. 4.4).

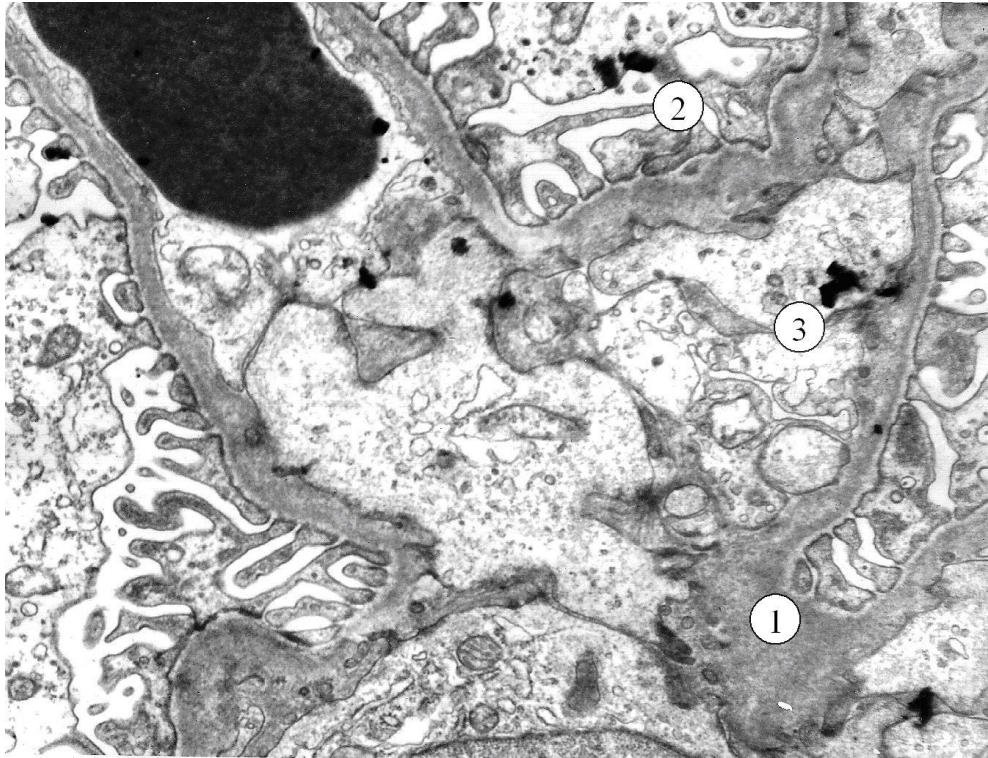


Рис. 4.4. Ультраструктура судинного клубочка ниркового тільця. Кіркова речовина нирки тварини при експериментальному панкреатиті на другу добу досліду. Потовщена, місцями значно гомогенізована базальна мембрана (1), деструктивно змінені педикולי (2), набряк, просвітлення цитоплазми ендотеліоцитів (3). x 17 000

В набряклих, з просвітленою гіалоплазмою ендотеліоцитах кровоносних капілярів клубочків погано виявляються фенестри. В цитоплазмі ендотеліальних клітин мало органел і вони деструктивно змінені. Цитопедикולי подоцитів або потовщуються, або видовжуються і витончуються, відмічається злиття окремих педикул між собою.

В судинному клубочку капіляри розташовані близько один біля одного, мають розширені або вузькі просвіти, виповнені еритроцитами. В цитоплазмі

частини подоцитів наявні зони нерівномірної електронної щільності без органел, або із залишками мітохондрій та ендоплазматичної сітки, що фрагментуються.

У проксимальному відділі нефрона наявні реактивні зміни епітеліоцитів. Субмікроскопічно спостерігаються “світлі” з електроннопрозорою гіалоплазмою клітини. В них наявні ядра, які мають округлоовальну форму, рівну каріолему, а в каріоплазмі багато рибосомальних гранул. Проте, перинуклеарний простір нерівномірно збільшений за рахунок випинань зовнішнього листка ядерної оболонки. В цитоплазмі спостерігаються окремі гіпертрофовані мітохондрії з редукованими кристами і гомогенізованим зернистим матриксом.

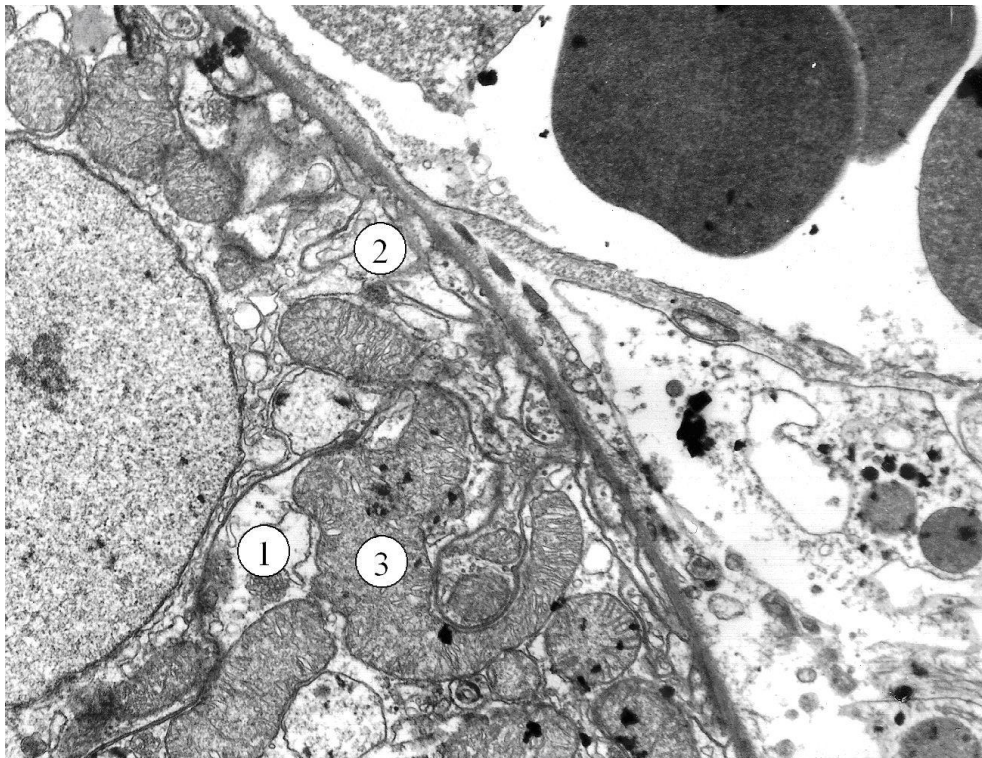


Рис. 4.5. Субмікроскопічні зміни епітеліоцитів проксимального відділу нефрона. Нирка тварини на другу добу досліду. Електроннопрозора гіалоплазма (1), деструкція базальної посмугованості (2), гіпертрофовані мітохондрії (3). x 17000

В електроннопрозорій гіалоплазмі мало органел, які нерівномірно розташовані. Значно змінені каналці ендоплазматичної сітки та комплексу

Гольджі, мало рибосом та полісом. Апікальна частина більшості епітеліоцитів має довгі витончені, або зруйновані мікроворсинки. У базальній частині зникає базальна “посмугованість” – відсутні складки плазмолемі (рис. 4.5). Кровоносні капіляри перитубулярної системи мають розширені, кровонаповнені просвіти, вузьку цитоплазматичну ділянку ендотеліоцитів, які розташовані на щільній осміофільній базальній мембрані. В набряклому інтерстиції просвітлена аморфна міжклітинна речовина.

Електронномікроскопічні дослідження епітеліоцитів дистального відділу нефрона також дозволили встановити значні деструктивні зміни. Частина епітеліоцитів мають набряклу світлу цитоплазму, зникає “посмугованість” в базальному полюсі. В ньому наявні гіпертрофовані, різко змінені мітохондрії (рис. 4.6). Окремі епітеліоцити дистального відділу нефрону мають також зруйновані апікальні ділянки.



Рис. 4.6. Субмікроскопічний стан епітеліоцитів дистального відділу нефрону та гемокапіляра. Кіркова речовина нирки тварини на другу добу дослідю. Світла гіалоплазма (1), гіпертрофовані мітохондрії (2), неглибокі складки плазмолемі (3), деструкція ендотеліоцита та базальної мембрани (4). x 17 000



Після виведення тварин з експерименту на сьому добу було проведено визначення маси тіла, маси та лінійних розмірів нирок дослідних тварин. Встановлено, що через сім днів після моделювання панкреатиту, у тварини спостерігається зменшення маси тіла на 3 г. Маса нирок щурів становить  $(0,66 \pm 0,01)$  г, що недостовірно перевищує контрольний показник, довжина зростає на 8,5 % і дорівнює  $(15,4 \pm 0,23)$  мм ( $p < 0,05$ ), ширина недостовірно збільшується до  $(8,33 \pm 0,13)$  мм, а товщина становить  $(6,6 \pm 0,01)$  мм, що перевищує відповідний показник контролю на 5,9 % ( $p < 0,05$ ). Встановлено, що висота воріт нирки експериментальної групи тварин зменшується на 4,9 % і становить  $(3,28 \pm 0,12)$  мм ( $p < 0,05$ ), а ширина недостовірно зростає до  $(2,77 \pm 0,16)$  мм (див. табл. 4.1).

На 7 добу від початку моделювання криогенного ураження підшлункової залози гістологічно спостерігались виражені зміни в судинах гемомікроциркуляторного русла, явища сладж-феномену та тромбування, а також стази та діapedезні крововиливи. При цьому встановлено помітні звуження просвіту петель капілярів, базальна мембрана яких потовщена. Виявлені дистрофічні зміни в ендотелії проявлялися різко підвищеною проникністю судинної стінки. Слід зауважити, що в просвіті капсули ниркового тільця, а також між петлями капілярів судинного клубочка виявлено фібрин. В просвітах петель судинного клубочка збільшувалася кількість мезангіального матриксу. Таким чином, пошкодження мікроциркуляторного русла носить генералізований характер і стосується як внутрішньосудинних розладів в капілярах клубочків, так і в судинах строми (рис. 4.7).

Площа гіпертрофованих ниркових тілець збільшилася на 30,1 % відповідно до контрольних вимірів і становила  $(7209,3 \pm 330,2)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). При цьому встановлено, що площа судинного клубочка дорівнювала  $(4044,4 \pm 176,2)$  мкм<sup>2</sup>, що на 8,7 % менше по відношенню до контрольної групи тварин, а площа капсули Шумлянського-Боумена зростала на 185 % і становила  $(3164,9 \pm 148,1)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ).

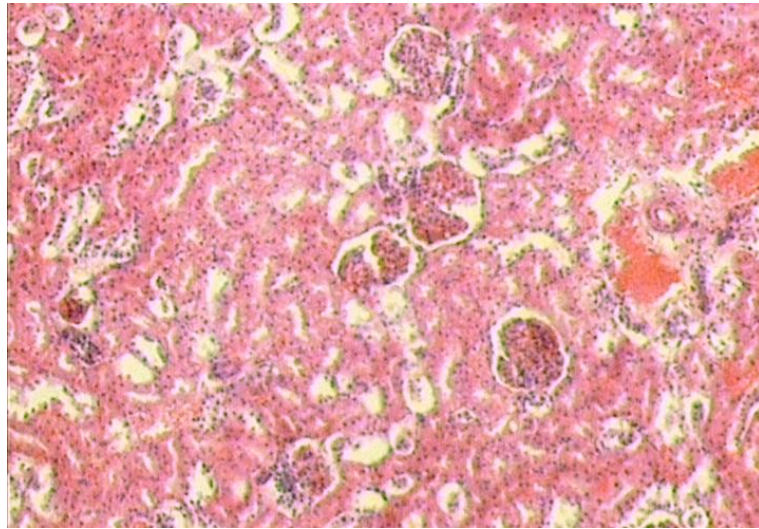


Рис. 4.7. Фрагмент кіркової речовини нирки тварини на 7 добу експериментального панкреатиту. Виражені зміни в судинах гемомікроциркуляторного русла, стази, діapedезні крововиливи. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. x 200

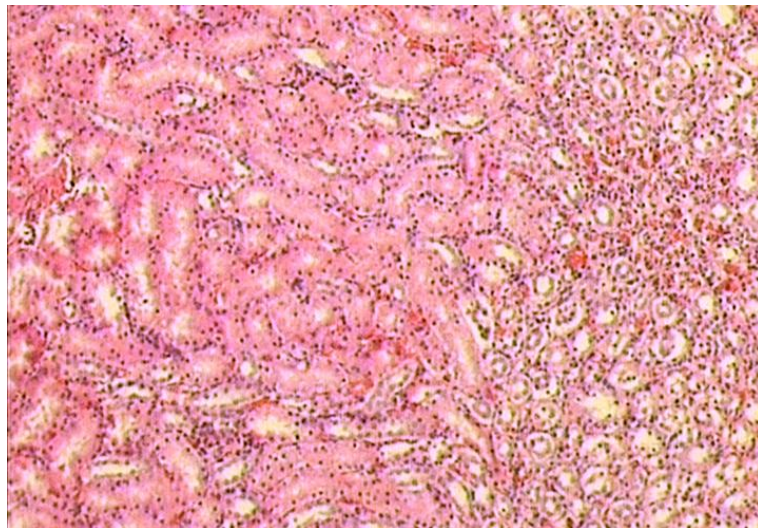


Рис. 4.8. Фрагмент кіркової речовини нирки тварини на 7 добу експериментального панкреатиту. Розширення перитубулярних просторів, дифузні діapedезні крововиливи. Зabarвлення гематоксиліном та еозином. x 200

В епітелії проксимальних та дистальних каналців спостерігалися явища балонної дистрофії, що призводило до звуження їх просвітів. Гістологічно було встановлено дифузне розширення перитубулярних просторів із множинними стазами в гемокапілярах та дифузними діapedезними крововиливами (рис. 4.8).

Морфометрично встановлено, що при недостовірному збільшенні діаметру та площі поперечного перерізу проксимальних звивистих каналців, діаметр їх просвіту зменшувався на 22,8 % і становив  $(16,52 \pm 0,78)$  мкм ( $p < 0,001$ ). Площа просвіту при цьому зменшувалась на 40,5 % до  $(214,2 \pm 10,8)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Висота клітин дорівнювала  $(13,79 \pm 0,54)$  мкм ( $p < 0,001$ ), що на 23,1 % більше відповідного показника у контрольній групі, а поперечний розмір клітин разом з цим зменшувався на 16,7 % до  $(10,95 \pm 0,35)$  мкм ( $p < 0,001$ ). Проте, вказані зміни розмірів клітин спричинили лише незначне зростання площі епітеліоцитів проксимального відділу нефрону до  $(151,0 \pm 6,7)$  мкм<sup>2</sup> порівняно з контрольним показником  $(147,2 \pm 5,3)$  мкм<sup>2</sup>. Як і в попередній термін експерименту, розміри клітинних ядер менші (діаметр на 4,4 %, а площа на 8,6 %) відповідних структур контрольної групи тварин і становили відповідно  $(5,89 \pm 0,14)$  мкм та  $(27,2 \pm 1,3)$  мкм<sup>2</sup>, але ці зміни є недостовірними. Ядерно-цитоплазматичне відношення було на 13,1 % меншим контролю і дорівнювало 0,220 (див. табл. 4.3).

Аналіз морфометричних досліджень дистальних звивистих каналців свідчить про звуження зовнішнього (на 10,5 %), і внутрішнього (на 17,5 %) діаметрів каналців, які становили відповідно  $(27,90 \pm 0,94)$  мкм ( $p < 0,01$ ) та  $(13,41 \pm 0,66)$  мкм ( $p < 0,001$ ), а також зменшення площі просвіту на 31,9 % до  $(141,2 \pm 7,3)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Площа клітин епітелію каналців зменшується на 26,8 % , що дорівнює  $(79,7 \pm 2,7)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Це відбувається за рахунок недостовірного зменшення висоти епітеліальних клітин на 2,5 % в порівнянні з контрольним показником до  $(7,27 \pm 0,16)$  мкм та зменшення ширини клітин на 25 % до  $(10,97 \pm 0,24)$  мкм ( $p < 0,001$ ). На відміну від проксимальних каналців, у дистальних спостерігається збільшення ядерно-цитоплазматичного відношення

до 0,338 (на 25 %). При цьому встановлено зменшення на 7,5 % діаметру ( $5,07 \pm 0,12$  мкм) та площі ядер на 14,4 % ( $20,2 \pm 0,6$  мкм<sup>2</sup>) ( $p < 0,001$ ) (табл. 4.4).

На ультраструктурному рівні на 7 добу досліду в паренхімі кіркової речовини нирок щурів виявлено значні деструктивні зміни, відсутні ознаки регенераторних процесів. Лише в окремих структурах нефронів наявна відносна збереженість їх субмікроскопічної організації.

У проксимальних відділах нефронів встановлені гетерогенні зміни епітеліоцитів. Спостерігаються як „світлі”, так і „темні” клітини. Для ультраструктури „світлих” клітин характерна електроннопрозора гіалоплазма зі значною деструкцією органел (рис. 4.9). Різке розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки і цистерн комплексу Гольджі супроводжується їх фрагментацією з утворенням вакуолеподібних структур неправильної форми.

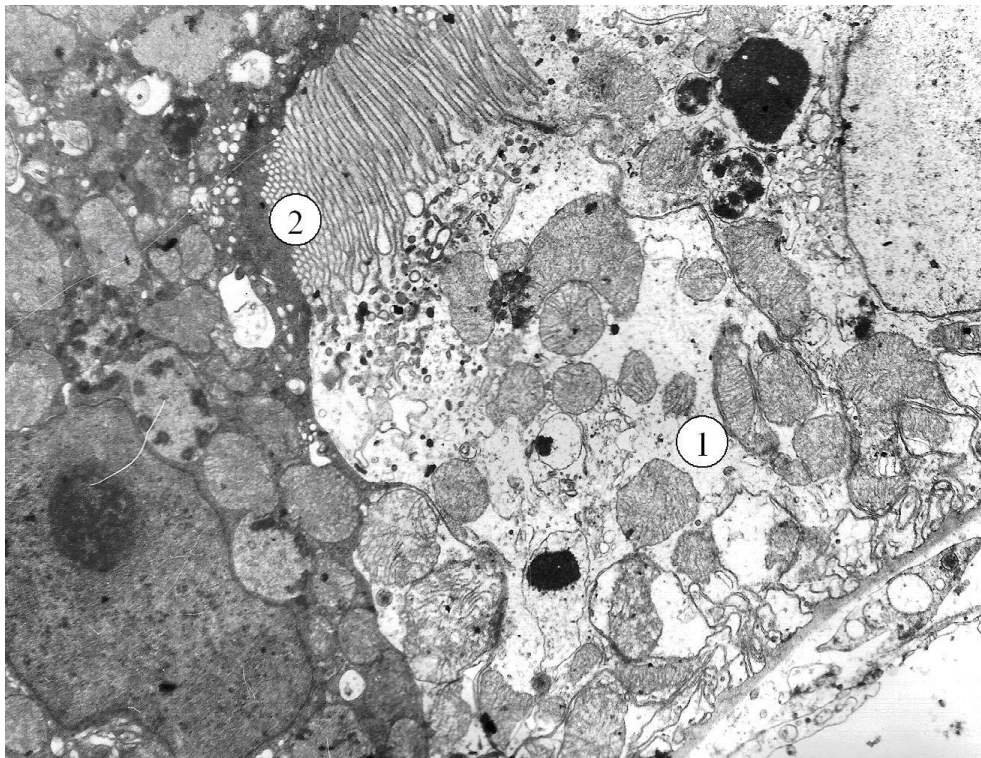


Рис. 4.9. Фрагмент проксимального звивистого каналця нефрона на 7 добу досліду. Епітеліоцити проксимального відділу нефрона з помірною щільністю органел (1) та частково пошкодженими мікроросинками (2). x 12 000



Від гомогенної, нерівномірної за товщиною базальної мембрани відходять короткі складки плазмолем, які мають змінений напрямок та утворюють неправильної форми порожнини, що охоплюють невеликі ділянки цитоплазми. У таких клітинах наявні гіпертрофовані мітохондрії, які неупорядковано розташовані у гіалоплазмі.

Ці органели мають різний ступінь змін. Спостерігаються як з помірно добре збереженими кристами мітохондрії, так і з просвітленим або гомогенним матриксом ультраструктури з пошкодженими кристами. У цитоплазмі спостерігаються також вторинні лізосоми, які мають переважно округлу форму, великі за розмірами та осміофільні, є також неоднорідної щільності округлі, вакуолеподібні структури.

„Темні” епітеліоцити проксимального відділу відрізняються осміофільною каріо- і гіалоплазмою. Зменшені за розмірами ядра мають великі інвагінації каріолеми, нечіткі контури ядерних мембран, погано виражені ядерні пори. Перинуклеарний простір спостерігається тільки на окремих ділянках ядерної оболонки. Компактне ядерце має високу електронну щільність, тому не розрізняються його фібрилярний та гранулярний компоненти (див. рис. 4.9). У цитоплазмі таких епітеліоцитів наявні глибокі деструктивні зміни. Гіпертрофовані, набряклі мітохондрії мають гомогенізований матрикс та редуковані кристи. В частини мітохондрій у матриксі є невеликі електроннощільні округлі тільця. У цитоплазмі спостерігаються вакуолеподібні світлі структури, що утворилися за рахунок розширення фрагментованих каналців гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерн комплексу Гольджі. Мікрворсинки на апікальній поверхні „темних” епітеліоцитів руйнуються, погано виявляються. В базальній частині клітин зникає посмугованість. Ендотеліоцити перитубулярної капілярної сітки мають набряклу, просвітлену цитоплазму та деструктивно змінені органели. Погано фенестрована цитоплазматична ділянка ендотеліальних клітин.

Субмікроскопічно в дистальному відділі нефрона епітеліоцити також значно змінені. Збільшення об'єму і набряк цитоплазми клітин супроводжується

їх просвітленням, руйнуванням органел. Електронно прозора гіалоплазма має залишки вакуолоподібних компонентів комплексу Гольджі та фрагментованих каналців гранулярної ендоплазматичної сітки. У базальній частині епітеліоцитів порушена базальна посмугованість, що проявляється вкороченням складок плазмолем (рис. 4.10). Мітохондрії частково гіпертрофовані, мають осміофільний матрикс та пошкоджені кристи. Базальна мембрана кровоносних капілярів перитубулярної сітки нечітко контурована. Окремі епітеліоцити мають круглі ядра з помірно інвагінацією каріолеми. У цитоплазмі клітин спостерігається розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, невелика кількість рибосом, пошкодження мітохондрій. У цитоплазматичних ділянках ендотеліоцитів погано виражені фенестри та мало піноцитозних міхурців.

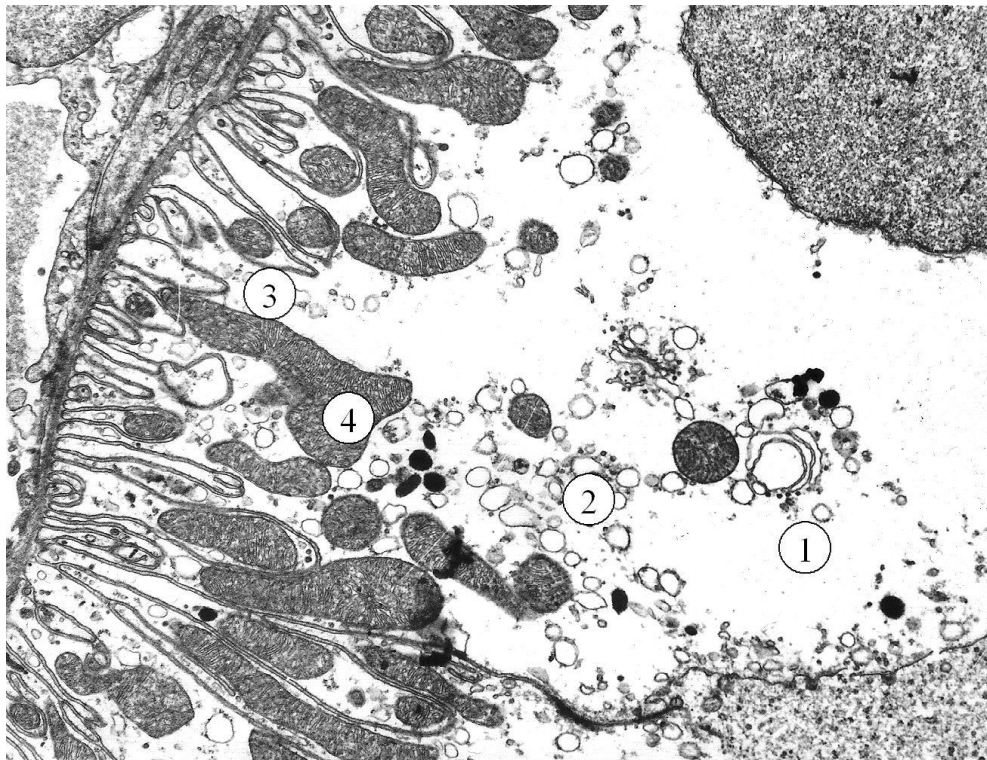


Рис. 4.10. Фрагмент епітеліоцита дистального відділу нефрона нирки тварини на 7 добу досліду. Електронно прозора цитоплазма (1), пошкоджені органи (2), неглибокі складки плазмолем (3), гіпертрофовані мітохондрії (4). x 14000

Субмікроскопічно у складі ниркового тільця в цей термін досліду встановлені значні зміни всіх його структурних компонентів. Подоцити мають збільшені за об'ємом перинуклеарні ділянки цитоплазми, а також набряклі цитотрабекули (рис. 4.11). В світлій гіалоплазмі спостерігається невисока щільність органел, поодинокі розширені каналці гранулярної ендоплазматичної сітки, мало рибосом, окремі гіпертрофовані або нечисельні скупчення дрібних мітохондрій. Мітохондріальний матрикс вогнищево просвітлений, наявна значна редукція крист.

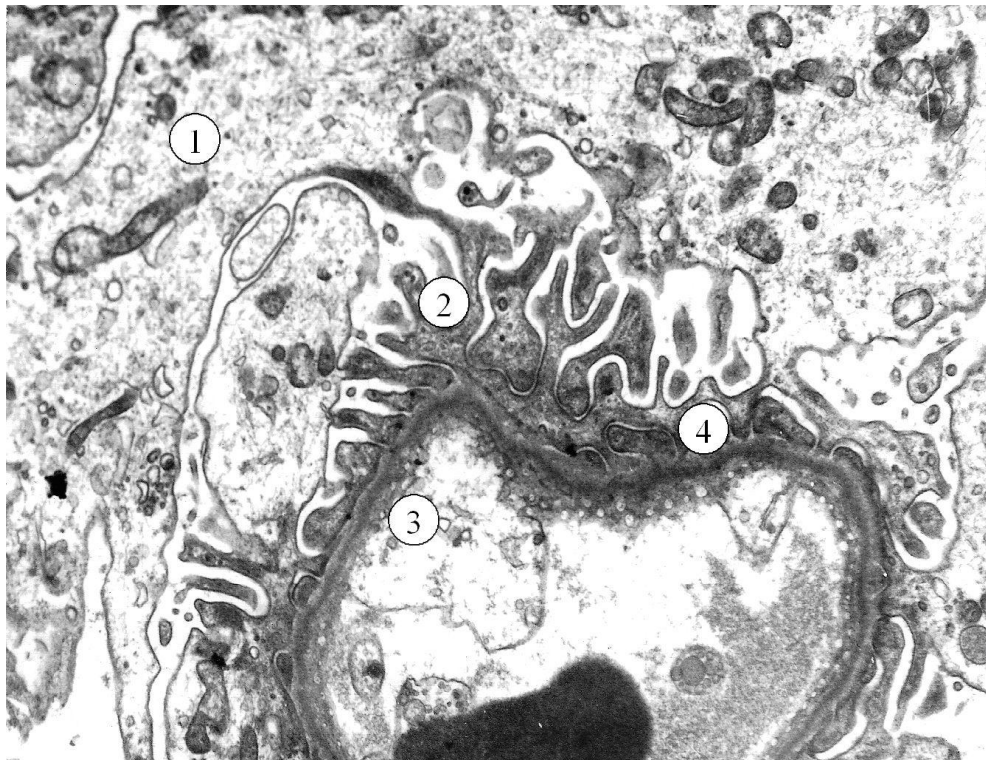


Рис. 4.11. Субмікроскопічні зміни структур ниркового тільця на 7 добу експерименту. Великі зі світлою цитоплазмою цитотрабекули (1) подоцита, осміофільні великі цитопедидули (2), набряк цитоплазми ендотеліоцита (3), щільна базальна мембрана (4). x 12 000

Цитоподії збільшених розмірів, потовщені або витягнуті, проте, їх осміофільність підвищена. Щілини між цитоподіями невеликі або погано виявляються. Базальна мембрана гемокапілярів високої електронної щільності та має нечіткі контури. Цитоплазма ендотеліоцитів неоднакової товщини, на окремих ділянках виражений значний її набряк і випинання в просвіт судини, на

інших – витончення. Фенестрація цитоплазматичних ділянок ендотеліальних клітин виявляється погано (див. рис. 4.11)

Таким чином, субмікроскопічно встановлено значні порушення компонентів фільтраційного бар'єру.

На чотирнадцяту добу експерименту було встановлено, що маса тіла тварин зростає на 6 % і становить  $(162,3 \pm 4,4)$  г ( $p < 0,05$ ) (табл. 4.1).

Після виведення тварин з експерименту було проведено визначення маси та лінійних розмірів нирок дослідних тварин. Маса нирок щурів зростала на 12,5 % порівняно з масою нирок контрольних тварин і становила  $(0,72 \pm 0,04)$  г ( $p < 0,01$ ), довжина нирок становила  $(15,08 \pm 0,14)$  мм, що на 6,2 % вище контрольного показника ( $p < 0,05$ ), а ширина нирок при цьому зменшувалась на 5,4 % і дорівнювала  $(7,79 \pm 0,16)$  мм ( $p < 0,05$ ). Товщина нирок дослідних тварин становила  $(6,97 \pm 0,13)$  мм, що перевищувало відповідний показник контролю на 11,9 % ( $p < 0,01$ ). Вимірювання розмірів ниркових воріт показало, що висота та ширина воріт нирки експериментальної групи тварин зменшувались відповідно на 27,3 % ( $p < 0,01$ ) та 9,1 % ( $p < 0,05$ ) і становили  $(2,51 \pm 0,08)$  мм та  $(2,50 \pm 0,09)$  мм (див. табл. 4.1)

На 14 добу експерименту гістологічні дослідження кіркової речовини нирок засвідчили, що у них переважали гіпертрофовані ниркові тільця (рис. 4.12). В епітелії судин проліферативний процес виражений слабо. Переважаючими були зміни в мезангіумі. Спостерігалися розсіяні, з вираженим сегментарним характером розширення зони з помірним ростом числа ядер мезангіальних клітин. При цьому встановлено помітні звуження просвіту петель капілярів, базальна мембрана яких потовщується. Дистрофічні зміни в ендотелії можуть свідчити про підвищену проникність судинної стінки.



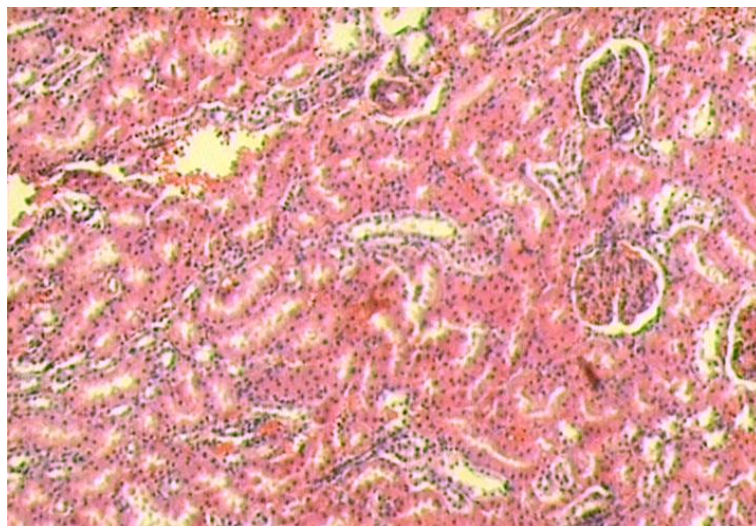


Рис. 4.12. Фрагмент кіркової речовини нирки тварини на 14 добу експериментального панкреатиту. Гіпертрофовані ниркові тільця, помірні розлади кровообігу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 200

Морфометрично встановлено значне розширення площі капсули Шумлянського-Боумена на 198,8 % до  $(3310,8 \pm 157,2)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), збільшення на 3,8 % ( $p < 0,05$ ) площі судинного клубочка  $(4601,7 \pm 215,5)$  мкм<sup>2</sup> та зростання площі ниркового тільця до  $(7912,5 \pm 379,7)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), що на 42,8 % більше відповідного показника контрольної групи тварин (див. табл. 3.2).

Інтерстиціальна тканина набрякла, в ній спостерігається різна вираженість і кількість лімфо-плазмоцитарних інфільтратів. В судинах виявлено потовщення інтими, явища еластозу і плазматичного набряку. Навколо окремих артерій м'язового типу спостерігаються ознаки периваскулярного склерозу.

Пошкодження каналців при цьому характеризується помірною гіаліново-крапельною дистрофією (рис. 4.13). В просвіті каналців виявляються поодинокі циліндри, поліморфно-нуклеарні лейкоцити. Злущення епітелію виявлено в просвітах дистальних каналців.

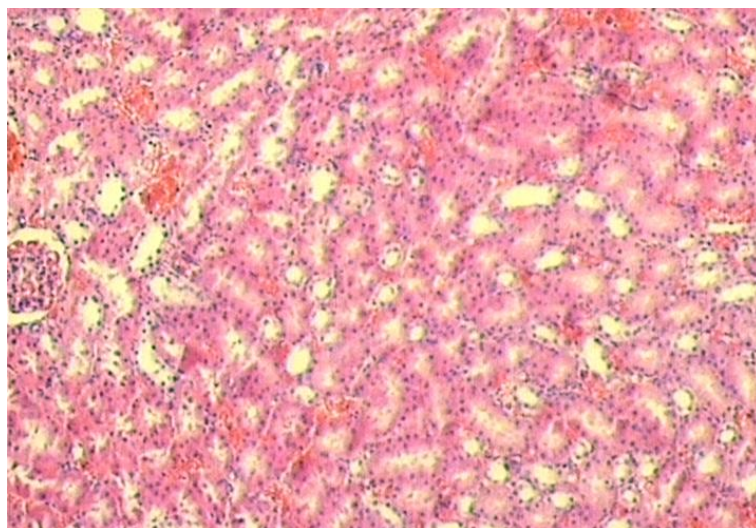


Рис. 4.13. Фрагмент кіркової речовини нирки тварини на 14 добу експериментального панкреатиту. Дистрофічні зміни епітелію дистальних звивистих каналців. Помірні крововиливи. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 200

В епітелії дистальних каналців спостерігаються явища гідропічної дистрофії з переходом у некроз, конгломерати злуценого епітелію виявляються в просвітах каналців. Базальні мембрани їх потовщені, контури нечіткі, місцями мають перфорації. Лімфоцити, що інфільтрують ці ділянки, виходять в просвіт каналців. Такі зміни є наслідком порушення кровообігу, яке виявляється у вигляді розширення гемокапілярів, дрібних периваскулярних крововиливів (рис. 4.13).

Морфометричними дослідженнями встановлено значне звуження просвіту проксимальних звивистих каналців при недостовірному зменшенні зовнішнього діаметру та площі поперечного перерізу. Виміри засвідчили, що діаметр їх просвіту зменшувався на 23,6 % і становив  $(16,36 \pm 0,79)$  мкм ( $p < 0,001$ ). Площа просвіту при цьому зменшувалась на 41,6 % до  $(210,1 \pm 10,6)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ). Висота клітин дорівнювала  $(13,64 \pm 0,58)$  мкм ( $p < 0,001$ ), що на 21,8 % більше відповідного показника у контрольній групі, а поперечний розмір клітин разом з цим зменшувався на 15,7 % до  $(11,08 \pm 0,52)$  мкм ( $p < 0,001$ ). Проте, значні зміни розмірів клітин спричинили лише незначне, недостовірне зростання площі епітеліоцитів проксимального відділу нефрону до  $(151,1 \pm 5,6)$

мкм<sup>2</sup> порівняно з контрольним показником (147,2±5,3) мкм<sup>2</sup>. В даний термін експерименту, розміри клітинних ядер недостовірно менші (діаметр на 5,7 %, а площа на 11,1 %) відповідних структур контрольної групи тварин і становили відповідно (5,81±0,18) мкм та (26,5±1,6) мкм<sup>2</sup> (p<0,05). Ядерно-цитоплазматичне відношення було на 16,2 % меншим контролю і дорівнювало 0,212 (див. табл. 4.3).

Морфометричні дослідження дистальних звивистих каналців засвідчили недостовірне розширення зовнішнього (на 5,9 %), і внутрішнього (на 5,6 %) діаметрів каналців, які становили відповідно (33,0±1,41) мкм та (17,18±0,55) мкм, а також площі поперечного перерізу та просвіту на 12,2 % і 11,6 % до (854,9±32,4) мкм<sup>2</sup> (p<0,001) та (231,7±11,6) мкм<sup>2</sup>. Площа клітин епітелію каналців зменшується на 18,1 % , що дорівнює (89,2±2,7) мкм<sup>2</sup> (p<0,001). Це відбувається за рахунок збільшення висоти епітеліальних клітин на 6,3 % в порівнянні з контрольним показником до (7,92±0,32) мкм та більш значного зменшення ширини клітин на 23 % до (11,26±0,28) мкм (p<0,001). На відміну від проксимальних каналців, у дистальних спостерігається збільшення ядерно-цитоплазматичного відношення до 0,328 (на 18,8 %). При цьому встановлено недостовірні зменшення на 3,3 % діаметру (5,30±0,12 мкм) та площі ядер на 6,5 % (22,1±1,0 мкм<sup>2</sup>) (див. табл. 4.4).

Електронно-мікроскопічно на 14 добу досліду в структурах ниркового тільця спостерігаються зміни, подібні до змін, виявлених у попередній термін експерименту, проте, є ознаки покращення структурної організації компонентів фільтраційного бар'єру. Збільшення тіл і набряк відростків цитотрабекул менше виражені, ніж на 7 добу експерименту. Деструкція органел наявна, проте, є окремі гіпертрофовані мітохондрії та інші – невеликі, у яких пошкодження крист часткове, а матрикс помірної щільності. Невеликі цитопедикולי щільно контактують з базальною мембраною, між ними чітко виявляються проміжки (рис. 4.14).



Рис. 4.14. Ультраструктурний стан компонентів нефрона на 14 добу експерименту. Неширокий просвіт (1) гемокапіляра, ділянки набряку ендотелію (2), чіткі контури базальної мембрани (3), щільно розташовані невеликі педикули (4). х 17 000

Просвіти кровоносного капіляра мають нерівні контури, тому що ділянки цитоплазми ендотеліоцитів набрякли і мають випинання. У світлій цитоплазмі таких ділянок органели деструктивно змінені. Інші, витончені цитоплазматичні ділянки, мають чіткі пори, що свідчить про активний перебіг фільтрації.

Базальна мембрана відносно рівномірної товщини, має тришарову будову. Тільки на окремих ділянках базальної мембрани втрачена характерна для неї структура, вона гомогенна і осміюфільна (див. рис. 4.14).

У проксимальному відділі нефрону спостерігаються епітеліоцити зі світлою набряклою цитоплазмою (рис. 4.15). Ядра таких клітин мають хвилясту каріолему, що утворена за рахунок дрібних інвагінацій і випинів ядерної оболонки. Перинуклеарний простір вогнищево збільшений, а на інших ділянках – вузький або відсутній.

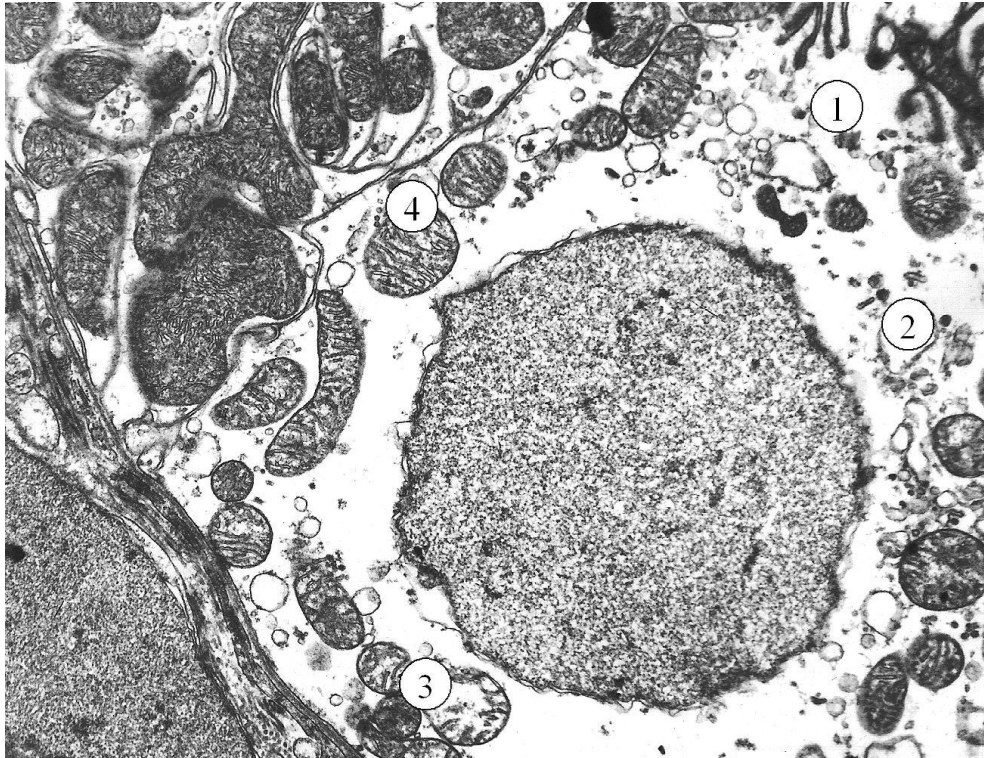


Рис. 4.15. Ультраструктура епітеліоцита проксимального відділу нефрону на 14 добу дослідю. Просвітлена цитоплазма (1), вакуолі (2), змінені (3) і незмінені (4) мітохондрії. X 17000

Ультраструктурна організація епітеліоцитів у дистальному відділі нефрону також значно змінена. набряк цитоплазми клітин проявляється її просвітленням та частковим руйнуванням органел. У світлій, електроннопрозорій гіалоплазмі встановлені вакуолеподібні структури, що утворились внаслідок фрагментації цистерн комплексу Гольджі та каналців гранулярної ендоплазматичної сітки. Наявні невеликі та гіпертрофовані мітохондрії, які мають осміофільний матрикс та частково пошкоджені кристи.

Базальна посмугованість плазмолемі епітеліоцитів порушена і проявляється укороченням складок (рис. 4.16). Епітеліоцити мають округло овальні або витягнуті ядра, каріолема помірно інвагінована зі збільшеним перинуклеарним простором. Кровоносні капіляри перитубулярної сітки мають нечітко контуровану базальну мембрану. У цитоплазмі ендотеліоцитів спостерігається нерівномірне потовщення каналців гранулярної



ендоплазматичної сітки, мала кількість рибосом, пошкоджені мітохондрії. У цитоплазматичних ділянках ендотеліоцитів погано виражені фенестри та мало піноцитозних міхурців.

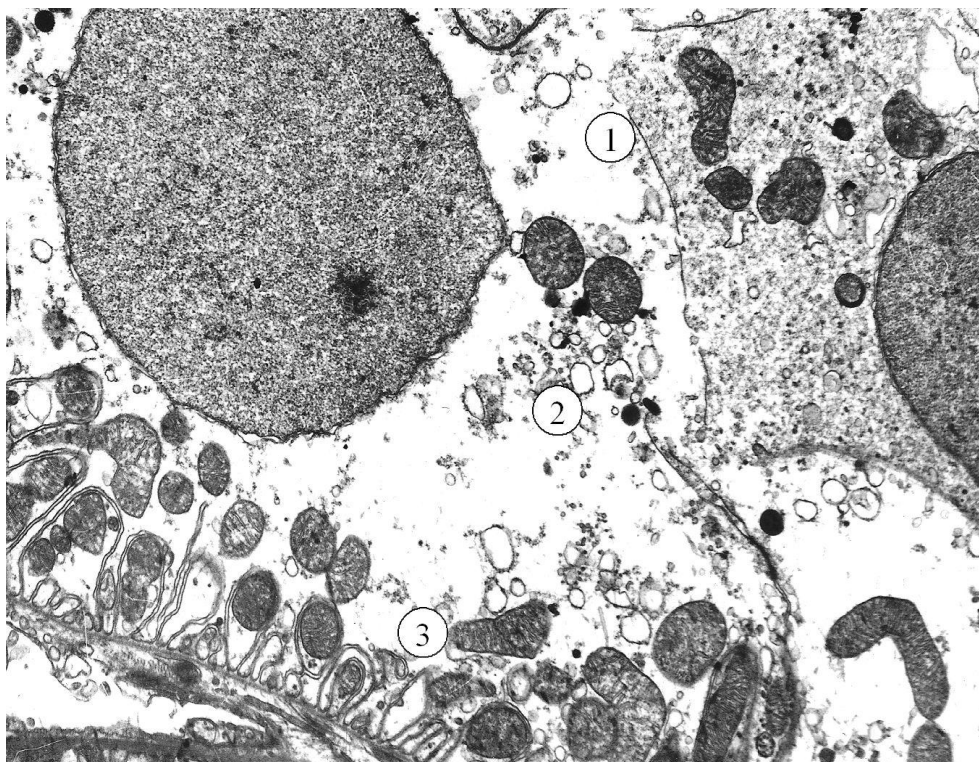


Рис. 4.16. Субмікроскопічний стан епітеліоцита дистального відділу нефрону нирки тварини на 14 добу дослідження. Електроннопрозора цитоплазма (1), деструкція органел (2), частково збережена плазма (3), що утворює складки у базальному полюсі.  $\times 12\ 000$

4.2 Біохімічні та імунологічні зміни в організмі тварин при експериментальному панкреатиті

Функціональний стан організму експериментальних тварин оцінювали за біохімічними параметрами, представленими в таблиці 4.5.

В результаті експерименту спостерігалось збільшення рівня амілази до  $(1183,6 \pm 33,7)$ ,  $(1196,7 \pm 2,4)$  та  $(638,5 \pm 17,4)$  од/л ( $p < 0,001$ ) на 2-у, 7-у та 14-у доби спостереження в сироватці крові піддослідних тварин, що у 9,8, 9,9 та у 5,3 рази більше від аналогічного показника у групі контрольних тварин  $(120,14 \pm 4,74)$  од/л, що засвідчило розвиток гострого панкреатиту в них.

Таблиця 4.5

Біохімічні показники сироватки крові білих щурів в нормі та в умовах експериментального панкреатиту різної тривалості спостереження ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин			
	Контроль	Експериментальні		
		2 доби	7 діб	14 діб
Ендогенна інтоксикація, %	$37,11 \pm 0,39$	$74,14 \pm 0,21$ ***	$66,80 \pm 0,4$ ***	$67,25 \pm 2,02$ ***
МДА, мкмоль / л	$2,56 \pm 0,06$	$3,95 \pm 0,19$ ***	$17,53 \pm 0,32$ ***	$3,54 \pm 0,26$ **
ДК, мкмоль / л	$4,28 \pm 0,06$	$13,88 \pm 0,29$ ***	$9,38 \pm 0,19$ ***	$8,97 \pm 0,25$ **
Церулоплазмін, г / л	$12,66 \pm 0,43$	$8,38 \pm 0,16$ **	$12,39 \pm 0,58$	$5,95 \pm 0,23$ **
Каталаза, мкат / л	$0,122 \pm 0,004$	$0,222 \pm 0,007$ *	$0,239 \pm 0,07$ **	$0,638 \pm 0,013$ ***
АлАТ, мкат / л	$0,108 \pm 0,004$	$0,390 \pm 0,009$ ***	$0,296 \pm 0,01$ ***	$0,181 \pm 0,004$ ***
АсАТ, мкат / л	$0,137 \pm 0,005$	$0,320 \pm 0,012$ ***	$0,272 \pm 0,008$ **	$0,125 \pm 0,005$
К <sub>СМП</sub>	$0,91 \pm 0,01$	$1,12 \pm 0,03$ **	$1,24 \pm 0,04$ ***	$0,94 \pm 0,04$
Амілаза, од / л	$120,14 \pm 4,74$	$1183,6 \pm 33,7$ ***	$1196,7 \pm 2,4$ ***	$638,5 \pm 17,4$ ***
Креатинін, мкмоль/л	$60,4 \pm 1,9$	$102,0 \pm 2,7$ ***	$127,8 \pm 8,5$ ***	$131,4 \pm 6,1$ ***
Сечовина, ммоль/л	$2,83 \pm 0,07$	$3,57 \pm 0,09$ ***	$3,95 \pm 0,15$ ***	$3,06 \pm 0,14$

При цьому виявлено суттєве збільшення концентрацій трансаміназ. Рівень АлАТ на 2-у, 7-у та 14-у доби становив  $(0,390 \pm 0,009)$ ,  $(0,296 \pm 0,01)$  та  $(0,181 \pm 0,004)$  мкат / л ( $p < 0,001$ ), що у 3,6, 2,7 та 1,7 рази перевищує контрольний показник  $(0,108 \pm 0,004)$  мкат/л. Значення рівня АсАТ в крові

піддослідних тварин на 2-у та 7-у доби експерименту дорівнювали ( $0,320 \pm 0,012$ ) мкат / л ( $p < 0,001$ ) та ( $0,272 \pm 0,008$ ) мкат / л ( $p < 0,01$ ), що у 2,3 та 1,9 рази більше контролю ( $0,137 \pm 0,005$ ) мкат/л (див. табл. 4.5). Рівень трансаміназ розглядається як індикатор функцій печінки. Суттєве підвищення їх концентрацій у крові експериментальних тварин вказувало на порушення функціональної активності цього органа та інтенсивне пошкодження клітин печінки при первинному кріогенному ураженні підшлункової залози.

Як видно з таблиці 4.5, ураження підшлункової залози експериментальних тварин призводить до суттєвого зростання вмісту МДА ( $17,53 \pm 0,32$ ) мкмоль/л на 7-у добу експерименту у 6,8 разів в порівнянні з контрольними тваринами ( $p < 0,001$ ) та вмісту ДК протягом всього експерименту. Останнє спричиняє деструкцію клітинних і цитоплазматичних мембран і порушення інтрацелюлярного гомеостазу.

Вищеописане свідчить, що за даних патологічних умов активізуються процеси вільнорадикального окиснення, що призводить до нагромадження ендогенних токсичних продуктів ПОЛ. Підвищене накопичення токсичних метаболітів ПОЛ призводить до розвитку токсемії – виходу токсинів в кров з локального осередку, що викликає генералізацію патологічного процесу та його поширення за межі первинно ураженого органа, яким за даних патологічних умов є підшлункова залоза.

Ендогенна інтоксикація є неспецифічним синдромом, характерним для багатьох захворювань, що супроводжуються посиленням вільнорадикальних процесів. Дослідження даного показника дало наступні результати: на 2-у, 7-у та 14-у доби експерименту спостерігалось достовірне зростання ендогенної інтоксикації до ( $74,14 \pm 0,21$ ) %, ( $66,80 \pm 0,4$ ) %, ( $67,25 \pm 2,02$ ) % ( $p < 0,001$ ). Отримані результати у 2, 1,8 та 1,8 рази вищі за відповідний показник контрольної групи тварин ( $37,11 \pm 0,39$ ) %. Достовірне зростання  $K_{смп}$  спостерігалось лише на 2-у та 7-у доби експерименту у 1,2 ( $p < 0,01$ ) та 1,4 ( $p < 0,001$ ) рази відповідно і становило ( $1,12 \pm 0,03$ ) і ( $1,24 \pm 0,04$ ).



Все вищеописане можна розглядати як імовірний патогенетичний механізм структурних уражень нирок за умов гострого експериментального панкреатиту.

Результати проведених досліджень свідчать, що гостре ураження підшлункової залози, яке супроводжується значною інтенсифікацією процесів вільнорадикального окиснення, спричиняє істотне порушення пристосувально-компенсаторних механізмів, особливо, стану ферментативної та неферментативної антиоксидної систем. Так, спостерігалось достовірне зростання активності каталази на 2-у , 7-му та 14-у доби експерименту на  $81,9$ ,  $95,9$  та  $423$  % відповідно до  $(0,222 \pm 0,007)$  мкат/л ( $p < 0,05$ ),  $(0,239 \pm 0,07)$  мкат/л ( $p < 0,01$ ) та  $(0,638 \pm 0,013)$  ( $p < 0,001$ ) . В результаті дослідження виявлено, що концентрація церулоплазміну в сироватці крові піддослідних тварин достовірно знижувалась на 2-у та 14-у доби експерименту до  $(8,38 \pm 0,16)$  г/л та  $(5,95 \pm 0,23)$  г/л ( $p < 0,01$ ), що у 1,5 та 2,1 рази менше відповідного показника контролю  $(12,66 \pm 0,43)$  г/л, тоді як на 7-у добу концентрація даного показника була близькою до норми  $(12,39 \pm 0,58)$  г/л. Це можна пояснити сповільненням синтезу церулоплазміну за ураження підшлункової залози, в зв'язку з чим і падає його вміст у крові.

Імунологічну реактивність організму експериментальних тварин оцінювали за станом показників гуморального імунітету (вміст IgIg A, M, G, ЦК), неспецифічну резистентність – за функціональною активністю фагоцитів крові (табл. 4.6).

Дослідження фагоцитарної активності лейкоцитів (ФАЛ) у тварин вказаної групи виявило істотне зниження двох основних параметрів даної системи: кількості фагоцитуючих лейкоцитів (% ФЛ) та їхньої поглинальної здатності (ФЧ). Факт різкого зниження ФАЛ у щурів з експериментальним панкреатитом свідчить на користь того, що при цій патології спостерігається перевищення „порогу ємності” фагоцитуючої системи, виникають дефекти в системі елімінації ЦК, внаслідок чого поглиблюються деструктивні явища як в

печінці та в інших органах травної системи, так і в нирках. Останнє підтверджувалося результатами морфологічного дослідження.

Стан функціональної активності нирок оцінювали, досліджуючи динаміку зміни концентрації креатиніну та сечовини в крові дослідних тварин. Проведені визначення рівня сечовини в крові дослідних тварин після змодельованого гострого панкреатиту показали достовірне зростання цього показника у різні терміни експерименту. Встановлено, що концентрація сечовини в крові на 2, 7, 14 доби досліду дорівнює  $(3,57 \pm 0,09)$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ),  $(3,954 \pm 0,15)$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) та  $(3,06 \pm 0,14)$  ммоль/л при значенні контрольного показника  $(2,83 \pm 0,07)$  ммоль/л (див. табл. 4.5).

Визначення концентрації креатиніну в крові дослідних тварин показали достовірне зростання його після змодельованого панкреатиту до  $(102,0 \pm 2,7)$  мкмоль/л,  $(127,8 \pm 8,5)$  мкмоль/л та  $(131,4 \pm 6,1)$  мкмоль/л (значення контролю –  $(60,40 \pm 1,90)$  мкмоль/л). Зростання концентрації креатиніну та сечовини в крові свідчить про порушення функціонального стану нирок.

Виявлено статистично достовірне зростання рівнів сироваткових IgG A, M, G у всіх тварин із змодельованою патологією. Однак, слід вказати, що досліджувані імунологічні показники змінювалися по-різному. Так, рівень Ig A зростав до  $(1,04 \pm 0,03)$  ( $p < 0,001$ ),  $(1,012 \pm 0,031)$  ( $p < 0,001$ ) і  $(0,78 \pm 0,01)$  г / л ( $p < 0,001$ ) та перевищував аналогічний показник у контрольних тварин  $(0,523 \pm 0,004)$  г / л) на 2-у, 7-у, та 14-у доби експерименту у 1,9, 1,8 та 1,5 рази відповідно (див. табл. 4.6).

Концентрація Ig M у сироватці крові зростала на 14 добу експерименту у 2,3 рази  $(1,566 \pm 0,028)$  г / л ( $p < 0,001$ ), тоді як на 2-у та 7-у доби експерименту знижувалась у 1,1 ( $p < 0,01$ ) та 1,2 рази ( $p < 0,05$ ) - відповідно  $(0,612 \pm 0,016)$  та  $(0,593 \pm 0,04)$  г / л) в порівнянні з контрольними тваринами  $(0,684 \pm 0,003)$  г/л. У 3,4 ( $p < 0,001$ ), 3,7 ( $p < 0,001$ ) та 1,5 ( $p < 0,001$ ) рази підвищувався вміст IgG у тварин з експериментальною патологією і дорівнював відповідно  $(6,33 \pm 0,08)$ ,  $(7,086 \pm 0,399)$  та  $(2,79 \pm 0,03)$  г / л на 2-у, 7-у та 14-у доби експерименту.

Приведена динаміка свідчить про напруження системи загального імунітету організму.

Таблиця 4.6

Показники імунологічної реактивності організму білих щурів при експериментальному панкреатиті різної тривалості спостереження ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин			
	контроль	панкреатит 2 доби	панкреатит 7 діб	панкреатит 14 діб
ЦК, ум.од.	$51,56 \pm 0,29$	$224,8 \pm 5,61$ ***	$192,9 \pm 2,1$ ***	$97,46 \pm 2,19$ ***
Ig A г / л	$0,523 \pm 0,004$	$1,04 \pm 0,03$ ***	$1,012 \pm 0,031$ ***	$0,78 \pm 0,01$ ***
Ig M г / л	$0,684 \pm 0,003$	$0,612 \pm 0,016$ **	$0,593 \pm 0,04$ *	$1,566 \pm 0,028$ ***
Ig G г / л	$1,884 \pm 0,038$	$6,33 \pm 0,08$ ***	$7,086 \pm 0,399$ ***	$2,79 \pm 0,03$ ***
ФАЛ: ФЧ % ФЛ	$3,54 \pm 0,02$ $34,79 \pm 0,12$	$2,3 \pm 0,06$ *** $23,06 \pm 0,96$ ***	$2,64 \pm 0,04$ *** $28,39 \pm 0,17$ ***	$2,84 \pm 0,03$ *** $28,53 \pm 0,18$ ***

У крові тварин з гострим експериментальним панкреатитом спостерігається істотне ( $p < 0,01$ ) підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів на 2-у ( $224,8 \pm 5,61$ ), 7-у ( $192,9 \pm 2,1$ ) та 14-у ( $97,46 \pm 2,19$ ) доби експерименту, тоді як аналогічний показник у групі контрольних тварин становив ( $51,56 \pm 0,29$ ) ум.од. Оцінка розмірів імунних комплексів проводилася з обчисленням коефіцієнта патогенності К ( $K = K_4/K_3$ ), як співвідношення їх рівнів при 4 % та 3 % концентрації ПЕГ 6000. У групі досліджуваних тварин встановлено значення К в межах 1,0 – 1,5, що свідчило про переважаюче накопичення імунних комплексів малого та середнього розмірів, здатних фіксувати комплемент. Власне ці комплекси, взаємодіючи з системою комплементу, калікреїн-кініновою системою згортання крові та іншими регуляторними системами організму, викликають розвиток реакції запалення і пошкодження тканин організму. Великі імунні комплекси, як правило, швидко

елімінуються з циркуляторного русла. Описана динаміка імуноморфологічних змін свідчить про напруження факторів місцевого імунного захисту, спрямованих на збереження внутрішнього гомеостазу нирки та цілісності її структурних компонентів.

Гістологічно досліджено, що на 2 добу експериментального панкреатиту в нирці розвивались зміни, які відповідають гострій реакції і проявляються збільшенням розмірів ниркових тілець та розладами кровообігу мікроциркуляторного русла.

На 7 добу експерименту порушення мікроциркуляторного русла носить генералізований характер і стосується як внутрішньосудинних розладів капілярних клубочків, так і судин строми. Світлооптичні дослідження підтверджуються електронно-мікроскопічно. Так, в цей період досліду встановлені значні зміни всіх структур фільтраційного бар'єру.

На 14 добу експерименту переважаючими були зміни в ниркових тільцях, які проявлялись дистрофією ендотелію судин, підвищенням проникності судинної стінки та проліферацією мезангіальних клітин. Як в кірковому, так і у мозковому шарах нирки спостерігались явища порушення кровообігу у вигляді розширення гемокапілярів та діapedезних периваскулярних крововиливів.

Результати проведених досліджень вказують, що експериментальне ураження підшлункової залози супроводжується суттєвими біохімічними та імунореактивними змінами в організмі експериментальних тварин. Ослаблення неспецифічних факторів імунного захисту та посилення гуморальної ланки імунітету сприяє поглибленню деструктивних змін нирки, що підтверджується морфологічними дослідженнями.

Результати досліджень цього розділу опубліковані у роботах: [123, 213, 214, 215].

## РОЗДІЛ 5

МОРФОЛОГІЧНИЙ ТА ФУНКЦІОНАЛЬНИЙ СТАН НИРОК ПРИ  
ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ УРАЖЕННІ ПЕЧІНКИ5. 1. Макроскопічні та мікроскопічні зміни нирок щурів при  
експериментальному токсичному гепатиті

Досліди проведені на 27 білих безпородних щурах-самцях масою тіла 160-170 г, які утримувались на стандартному раціоні віварію. Тварин розділено на 3 групи: 1-а група складалася з 7 особин із змодельованим гострим токсичним ураженням печінки (тривалість спостереження – 2 доби), 2-а група налічувала 10 щурів із зазначеною патологією, яких виводили з експерименту через 7 діб, тварин 3-ї групи - через 14 діб. Контрольна група складалася із 12 білих щурів, яким проводили імітацію внутрішньошлункових введень, застосовуючи фізрозчин. Моделлю токсичного ураження тварин служила інтоксикація тетрахлорметаном ( $CCl_4$ ). Тетрахлорметан вводили через день внутрішньошлунково у вигляді 50 % олійного розчину в дозі 2 г/кг маси тіла тварини. Виведення усіх тварин з експерименту здійснювали в умовах тіопентал-натрієвого знечулення.

В літературі є дані, які вказують на максимальний розвиток метаболічних порушень на 7 день після отруєння тетрахлорметаном. Для вивчення морфологічного стану нирок та процесів ліпопероксидації ми проводили дослідження саме в цей та більш ранній і пізній терміни.

За піддослідними тваринами велось постійне спостереження. У експериментальних тварин з'являлися в'ялість, адинамія, падав тонус м'язів, вони погано приймали їжу. Після виведення тварин з експерименту на другу добу було проведено визначення маси та лінійних розмірів нирок дослідних тварин. Встановлено, що маса тіла піддослідних тварин недостовірно зростає.

Маса нирок щурів зменшується на 7,9 % і становить  $(0,59 \pm 0,02)$  г ( $p < 0,05$ ), довжина нирок дорівнює  $(15,78 \pm 0,06)$  мм, що на 11,1% більше відповідного показника контролю ( $p < 0,01$ ), ширина зменшується на 10,5 % до

( $7,37 \pm 0,07$ ) мм ( $p < 0,05$ ), а товщина становить ( $6,84 \pm 0,08$ ) мм, що 9,8 % більше відповідного показника інтактних тварин ( $p < 0,05$ ) (табл. 5.1).

Таблиця 5. 1

Масові та макрометричні показники нирок контрольної та експериментальної груп щурів ( $M \pm m$ ).

Показник	Група тварин			
	Контрольна	Експериментальна		
		2 доби	7 діб	14 діб
Маса тіла, г	$153,1 \pm 2,9$	$158,0 \pm 5,0$	$157,2 \pm 4,5$	$177,3 \pm 5,4^*$
Маса лівої нирки, г	$0,63 \pm 0,01$	$0,59 \pm 0,02^*$	$0,76 \pm 0,05^{**}$	$0,75 \pm 0,03^{**}$
Маса правої нирки, г	$0,64 \pm 0,02$	$0,58 \pm 0,02^*$	$0,77 \pm 0,05^{**}$	$0,77 \pm 0,04^{**}$
Довжина нирки, мм	$14,20 \pm 0,35$	$15,78 \pm 0,06^{**}$	$16,73 \pm 0,13^{**}$	$16,69 \pm 0,11^{**}$
Ширина нирки, мм	$8,23 \pm 0,20$	$7,37 \pm 0,07^*$	$8,15 \pm 0,11$	$8,32 \pm 0,09$
Товщина нирки, мм	$6,23 \pm 0,17$	$6,84 \pm 0,08^*$	$7,05 \pm 0,12^{**}$	$7,05 \pm 0,18^{**}$
Висота воріт, мм	$3,45 \pm 0,12$	$2,82 \pm 0,05^*$	$2,84 \pm 0,06^*$	$3,08 \pm 0,06^*$
Ширина воріт, мм	$2,75 \pm 0,22$	$2,56 \pm 0,05^*$	$2,53 \pm 0,07^*$	$2,77 \pm 0,10$

Примітка. Тут і в наступних таблицях зірочкою позначено величини, які статистично достовірно відрізняються від аналогічних показників у контрольній групі тварин (\* -  $p < 0,05$ ; \*\* -  $p < 0,01$ ; \*\*\* -  $p < 0,001$ ).

Встановлено, що висота воріт нирки експериментальної групи тварин зменшується на 18,3 % і становить ( $2,82 \pm 0,05$ ) мм ( $p < 0,05$ ), а ширина ниркових воріт дорівнює ( $2,56 \pm 0,05$ ) мм, що менше відповідного показника контролю на 6,9 % ( $p < 0,05$ ) (див.табл. 5. 1).

При світлооптичному дослідженні мікропрепаратів кіркової речовини нирок експериментальних тварин дослідних груп спостерігаються явища, що відповідають гострій запальній відповіді структурно-функціональних одиниць нирки - нефронів. Гістологічні дослідження структурної організації нирок

тварин при моделюванні токсичного ураження печінки показали, що ниркові тільця зберігають свою структурованість, але спостерігається їх помірне кровонаповнення.

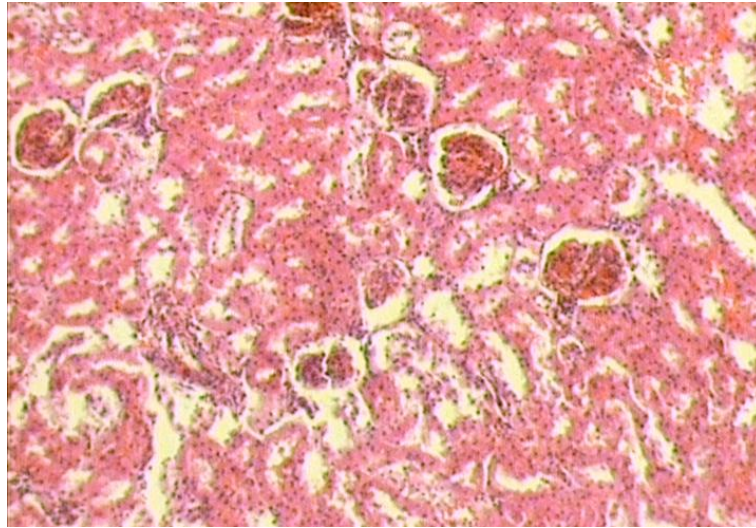


Рис. 5.1. Фрагмент кіркової речовини нирки тварини на 2 добу токсичного ураження печінки. Гіпертрофовані та гіпотрофовані ниркові тільця, повнокрів'я судин. Помірний набряк строми. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 200

У кірковій речовині встановлена наявність як гіпертрофованих, так і гіпотрофованих ниркових тілець (рис. 5.1) і порушення структури всіх компонентів фільтраційного бар'єру. Гістологічно через 48 год від початку токсичного ураження печінки тварин, виявлено, що кількість гіпертрофованих ниркових тілець становить 50,96 %, а гіпотрофованих - 49,04 %. У гіпертрофованих ниркових тілець петлі капілярів судинних клубочків виглядають набряклими, збільшуються в розмірах. При морфометричному порівнянні судинного клубочка відносно норми встановлено достовірне зростання його площі на 6,6 % до  $(4726,2 \pm 196,3)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Візуально спостерігалось накопичення фібрину між петлями цих капілярів, набряк. Морфометричні виміри виявили збільшення площі просвіту капсули ниркового тільця на 55,1 %, що дорівнювало  $(1717,5 \pm 85,9)$  мкм<sup>2</sup> в порівнянні з аналогічним показником  $(1107,5 \pm 55,4)$  мкм<sup>2</sup> у групі контрольних тварин ( $p <$

0,001), в той же час площа ниркового тільця в цілому зростала на 16,3 % по відношенню до контролю і становила  $(6443,7 \pm 302,2)$ ,  $\text{мкм}^2$  ( $p < 0,001$ ) (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Морфометричні показники структурних компонентів ниркових тілець при токсичному ураженні печінки на 2 добу експерименту ( $M \pm m$ )

Морфометричний показник	Група тварин		
	Контрольна	З токсичним гепатитом	
		Гіпертрофовані ниркові тільця	Гіпотрофовані ниркові тільця
$S_T, \text{мкм}^2$	$5539,3 \pm 247,0$	$6443,7 \pm 302,2^{***}$	$4907,1 \pm 215,4^{**}$
$S_{кл}, \text{мкм}^2$	$4431,4 \pm 201,6$	$4726,2 \pm 196,3^*$	$3525,6 \pm 146,3^{**}$
$S_{к-ли}, \text{мкм}^2$	$1107,9 \pm 55,4$	$1717,5 \pm 85,9^{***}$	$1381,5 \pm 69,1^*$

Інші судинні клубочки, в яких переважають явища дистрофії ендотелію, пошкодження базальної мембрани судин і некрозу, сплющуються, створюючи мікроскопічно картину гіпотрофованих тілець (рис. 5.2).

При цьому їх розміри зменшувалися на 11,4 % відносно норми і становили  $(4907,5 \pm 215,4)$   $\text{мкм}^2$  ( $p < 0,01$ ), площа судинного клубочка зменшувалася на 20,4 % до  $(3525,6 \pm 146,3)$   $\text{мкм}^2$  по відношенню до аналогічного показника  $(4431,4 \pm 201,6)$   $\text{мкм}^2$  у групі контрольних тварин ( $p < 0,01$ ), при цьому площа порожнини капсули збільшувалась на 24,7 % , що становило  $(1381,5 \pm 69,1)$   $\text{мкм}^2$  ( $p < 0,05$ ) (табл. 5.2).



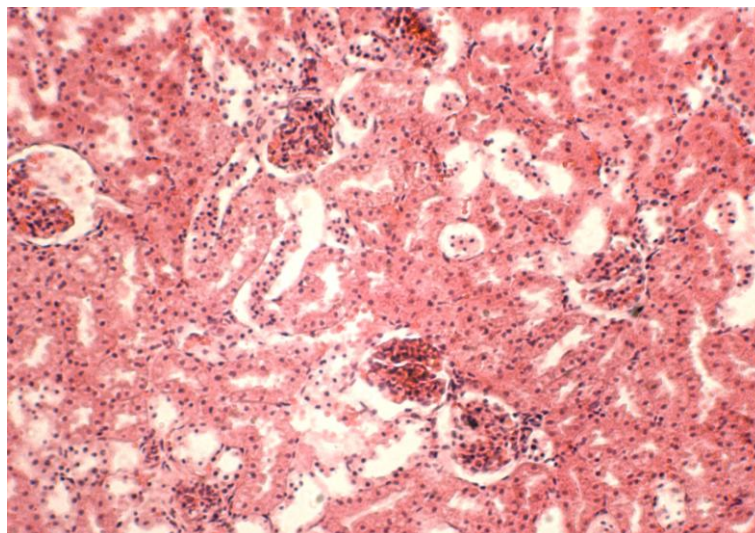


Рис. 5.2. Фрагмент кіркової речовини нирки тварини на 2 добу токсичного ураження печінки. Гіпотрофовані ниркові тільця, помірні розлади кровообігу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. х 200

В епітелії проксимальних і дистальних канальців спостерігалися помірні деструктивні зміни. Встановлено незначне зменшення зовнішнього діаметру і площі перерізу проксимальних звивистих канальців до  $(43,04 \pm 1,2)$  мкм та  $(1454,2 \pm 67,2)$  мкм<sup>2</sup>. В той же час спостерігалось істотне звуження просвіту проксимальних звивистих канальців (рис. 5.3). Так, діаметр їх просвіту зменшувався на 16,5 % ( $p < 0,01$ ), а площа просвіту – на 30,3 % ( $p < 0,01$ ) щодо відповідних показників у контрольних тварин і становили відповідно  $(17,88 \pm 0,8)$  мкм та  $(250,9 \pm 12,7)$  мкм<sup>2</sup>. Слід зазначити, що при цьому відбувається зменшення площі епітеліоцитів проксимального відділу нефрону на 5,9 % до  $(138,5 \pm 6,8)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) (табл. 5.5). Зміна площі клітин епітелію має місце за рахунок збільшення висоти клітин на 12,3 % та зменшення ширини клітин на 16,2 % до  $(12,58 \pm 0,5)$  мкм ( $p < 0,05$ ) та  $(11,01 \pm 0,5)$  мкм ( $p < 0,01$ ). На другу добу токсичного ураження печінки достовірно зменшувалися ядра клітин епітелію проксимальних канальців.

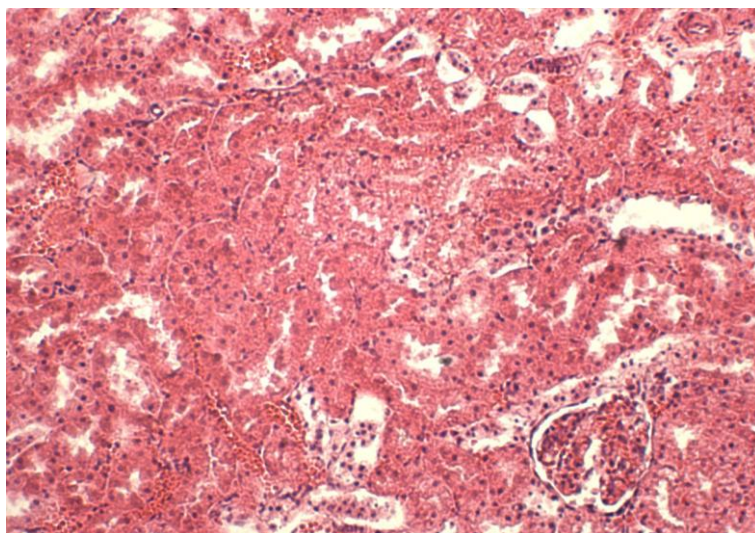


Рис. 5.3. Фрагмент кіркової речовини нирки тварини на 2 добу токсичного ураження печінки. Звуження просвіту проксимальних звивистих канальців. Забарвлення гематоксилином та еозином. x 200

Діаметр ядра зменшувався на 19,3%, площа – на 34,1 %, що становило відповідно  $(4,97 \pm 0,1)$  мкм ( $p < 0,01$ ) та  $(19,4 \pm 0,9)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). Ядерно-цитоплазматичне співвідношення при цьому було рівне 0,162 ( $p < 0,01$ ), що було на 36,2 % менше аналогічного показника у тварин контрольної групи.

Морфометрично встановлено, що зовнішній діаметр та площа поперечного перерізу дистальних звивистих канальців зменшувалися недостовірно і становили  $(31,58 \pm 1,16)$  мкм та  $(782,9 \pm 30,1)$  мкм<sup>2</sup>, а внутрішні розміри – діаметр та площа просвіту зменшувались на 13,9 % та 11,6 % до  $(14,0 \pm 0,67)$  мкм та  $(183,6 \pm 9,2)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). Висота клітин епітелію в даному випадку збільшувалась на 17,9 %, а ширина зменшувалась на 17,8 %, що становило відповідно  $(8,79 \pm 0,44)$  мкм та  $(12,02 \pm 0,60)$  мкм ( $p < 0,01$ ) (табл. 5. 6). Проте, вказані зміни розмірів епітеліоцитів не призвели до істотної зміни площі клітин – вона зменшилась лише на 3,1 % до  $(105,7 \pm 4,3)$  мкм<sup>2</sup>. На другу добу експериментального токсичного гепатиту спостерігалось незначне зростання ядер клітин епітелію дистальних канальців. Діаметр ядра зростав на 2,5 %, а площа – на 5,2 %, що становило відповідно  $(5,62 \pm 0,2)$  мкм та  $(24,8 \pm 1,16)$  мкм<sup>2</sup>. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення при цьому дорівнювало 0,306 ( $p <$

0,05), що було на 10,9 % більше аналогічного показника у тварин контрольної групи.

Електронномікроскопічні дослідження кіркової речовини нирки на 2 добу досліду показали, що структурні компоненти нефрона значно змінені. В складі судинного клубочка ниркового тільця базальна мембрана стає місцями потовщеною. В таких ділянках вона втрачає тришарову будову і стає безструктурною. Ендотеліоцити кровеносних капілярів виглядають збільшеними, в їх цитоплазматичних ділянках фенестри або розширені, або погано спостерігаються. Цитопедикули, залежно від ділянки фільтраційного бар'єру, тонкі і видовжені, або потовщені набряклі, відмічається злиття окремих педикул між собою (рис. 5.4).



Рис. 5.4. Ультраструктура судинного клубочка ниркового тільця. Кіркова речовина нирки тварини на 2 добу при експериментальному гепатиті. Потовщена гомогенна ділянка базальної мембрани (1), видовжені педикули (2). x 15 000

Просвіти капілярів судинного клубочка розширені, мають форменні елементи, вакуолоподібні структури. В світлій цитоплазмі подоцитів спостерігаються гіпертрофовані з просвітленим матриксом і частково редукованими кристами мітохондрії. Цистерни ендоплазматичної сітки нерівномірно потовщені, частково фрагментовані.

У в епітеліоцитах проксимального відділу нефрона наявні ознаки пристосувально-компенсаторних перетворень. В ядрах міститься переважно еухроматин, каріолема добре оконтурована і має неглибокі інвагінації. В цитоплазмі спостерігаються гіпертрофовані мітохондрії з відносно збереженими кристами в помірної електронної щільності матриксі. Мітохондрії частіше розташовані групами. Компонентів гранулярної ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі – небагато. По цитоплазмі ендотеліоцитів і в її апікальній ділянці спостерігаються наявні крупні округлі структури з осміофільними включеннями.

Апікальна частина більшості епітеліоцитів має довгі витончені, або частково пошкоджені мікроворсинки. У базальній частині складок плазмолемі стає менше, тому зникає базальна “посмугованість”. (рис. 5.5).

Перитубулярна сітка кровоносних капілярів має розширені, кровонаповнені просвіти, вузьку цитоплазматичну ділянку ендотеліоцитів, які розташовані на щільній базальній мембрані. Пухка сполучна тканина інтерстицію виглядає набряклою, світла її міжклітинна речовина.

Дослідження ультраструктури епітеліоцитів дистального відділу нефрона встановили наявність деструктивних змін. Цитоплазма більшості клітин має набряклу світлу гіалоплазму, не чисельні органели. В їх базальному полюсі зникає “посмугованість” за рахунок порушення складок базальної мембрани. Спостерігаються збільшені - гіпертрофовані мітохондрії, в яких матрикс підвищеної електронної щільності, а кристи частково зруйновані (рис. 5.6).



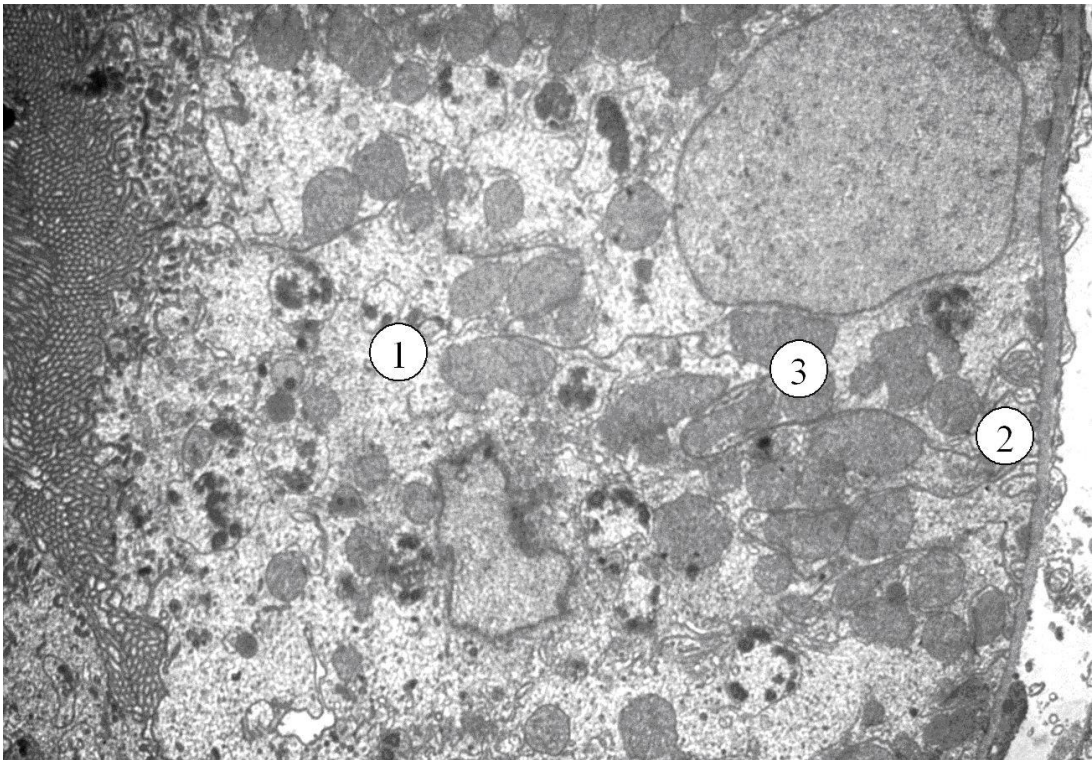


Рис. 5.5. Субмікроскопічні зміни епітеліоцитів проксимального відділу нефрона. Нирка тварини на другу добу досліду. Електронно-світла гіалоплазма (1), деструкція базальної посмугованості (2), гіпертрофовані мітохондрії (3). x 12 000

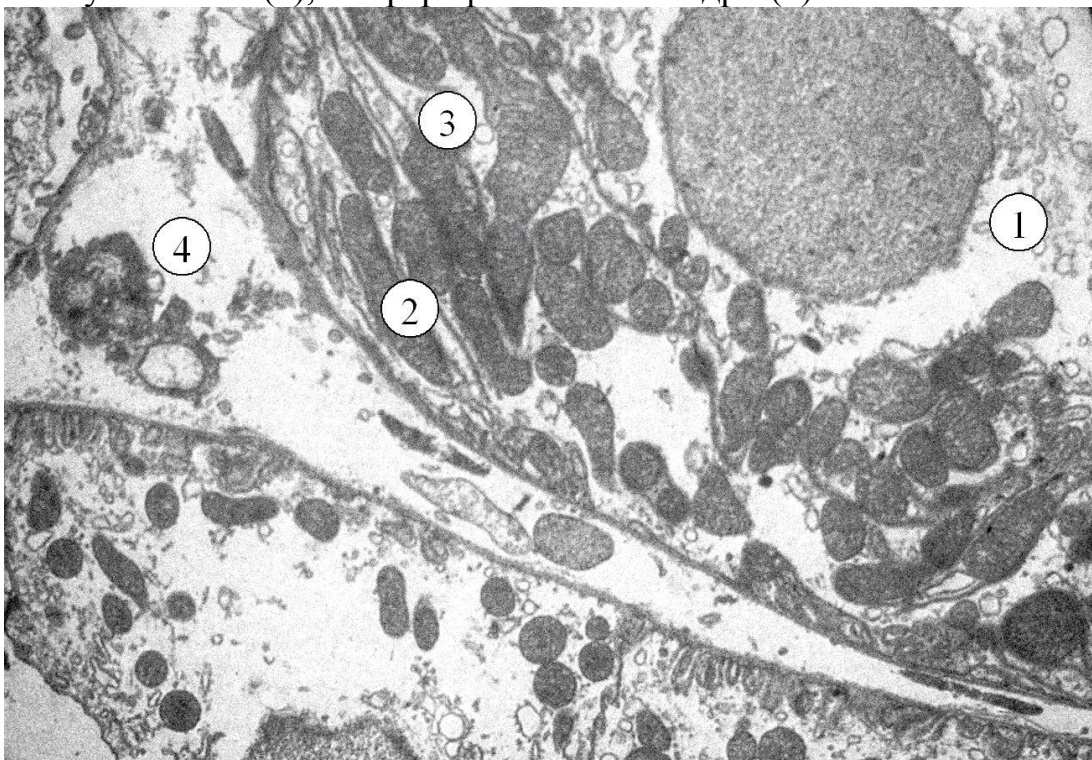


Рис. 5.6. Субмікроскопічний стан епітеліоцитів дистального відділу нефрона та гемокапіляри. Кіркова речовина нирка тварини на другу добу досліду. Світла гіалоплазма (1), гіпертрофовані мітохондрії (2), неглибокі складки плазмолемі (3), світлий матрикс міжклітинної речовини (4). x 12 000

Апікальні ділянки епітеліоцитів світлі, в їх цитоплазмі мало органел, наявні окремі міхурці і вакуолеподібні структури.

Після виведення тварин з експерименту на сьому добу було проведено зважування тварин, визначення маси та лінійних розмірів нирок дослідних тварин. В даний термін експерименту маса тварин недостовірно зростала на 2,7 % і становила 157,2 г.

Маса нирок щурів збільшувалась на 20,5 % порівняно з масою нирок контрольної групи і становила  $(0,77 \pm 0,05)$  г ( $p < 0,01$ ). Змінювались також лінійні розміри нирок. Довжина нирок зростала на 17,5 % ( $16,73 \pm 0,13$  мм) ( $p < 0,01$ ) порівняно із контрольним показником ( $14,20 \pm 0,35$ ) мм. Ширина нирок недостовірно зменшувалась до  $(7,15 \pm 0,11)$  мм, а товщина становила  $(7,05 \pm 0,12)$  мм, що перевищувало аналогічний показник контролю на 13,2 % ( $p < 0,05$ ). Встановлено, що змінюються розміри ниркових воріт порівняно із аналогічними структурами тварин контрольної групи. Так висота воріт нирки експериментальної групи тварин становить  $(2,84 \pm 0,06)$  мм, а ширина –  $(2,53 \pm 0,07)$  мм, що менше відповідних контрольних показників на 17,3 % та 8 % ( $p < 0,05$ ) (див. табл. 5.1).

При дослідженні мікропрепаратів нирок, забраних на 7 добу експерименту, встановлено, що змінюється співвідношення кількості гіпертрофованих та гіпотрофованих ниркових тілець – 61,2 % та 38,8 % відповідно. При цьому площа гіпертрофованих ниркових тілець збільшувалася на 20,4 % ( $6667,9 \pm 293,4$ ) мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), площа судинного клубочка зростала на 11,6 % до  $(4946,8 \pm 207,3)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ), а площа просвіту капсули Шумлянського-Боумена становила  $(1721,1 \pm 86,1)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), що на 55,4 % більше відносно розмірів капсул нефронів нирок інтактної групи тварин (табл. 5.3). В гемокапілярах клубочка спостерігалось переважання проліферативних змін ендотеліоцитів над альтеративними. В окремих клубочках - помірна проліферація мезангіальних клітин.

Таблиця 5.3

Морфометричні показники структурних компонентів нефрона нирок білих щурів при токсичному ураженні печінки на 7 добу експерименту ( $M \pm m$ )

Морфометричний показник	Група тварин		
	Контрольна	З токсичним гепатитом	
		Гіпертрофовані ниркові тільця	Гіпотрофовані ниркові тільця
St, мкм <sup>2</sup>	5539,3±247,0	6667,9±293,4***	4559,8±198,0**
Skл, мкм <sup>2</sup>	4431,4±201,6	4946,8±207,3**	3572,6±148,6**
S к-ли, мкм <sup>2</sup>	1107,9±55,4	1721,1±86,1***	987,2±49,4*

Спостерігаючи за динамікою змін в гіпотрофованих ниркових тільцях, виявлено, що їх площа на 7 добу експерименту дорівнювала (4559,8±198,0)мкм<sup>2</sup>, що на 17,4 % менше відносно контрольного показника ( $p < 0,01$ ). Це зумовлено зменшенням площі судинного клубочка на 19,4 % до (3572,6±148,6) мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ) та зменшенням просвіту капсули ниркового тільця на 10 % до (987,2±49,4) мкм<sup>2</sup> відносно норми ( $p < 0,05$ ). Описані зміни вказують на переважання процесів альтерації у даних клубочках над проліферацією. В інтерстиційній тканині спостерігається помірний набряк, лімфо-гістіоцитарна інфільтрація стромальних елементів, паретичне розширення гемокапілярів.

В епітелії проксимальних і дистальних каналців спостерігалися деструктивні зміни (рис. 5.7), в просвіті звужених проксимальних каналців можна було побачити злущений епітелій. Морфометрично дослідження дозволили встановити зменшення зовнішнього діаметру на 5,7 % і площі перерізу проксимальних звивистих каналців на 11,1 % до (41,32±2,0) мкм та (1340,3±66,2) мкм<sup>2</sup>. В той же час спостерігалось більш істотне звуження



просвіту проксимальних звивистих каналців, яке супроводжувалось проявами гострого порушення кровообігу (рис. 5.8).

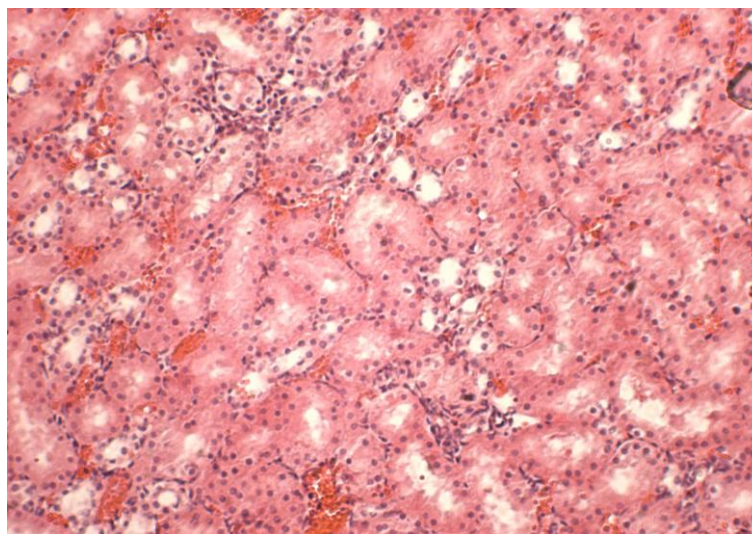


Рис. 5.7. Фрагмент кіркової речовини нирки тварини на 7 добу токсичного ураження печінки. Звуження просвіту проксимальних звивистих каналців. Забарвлення гематоксилином та еозином.  $\times 200$

Так, діаметр їх просвіту зменшувався на 29,1 % ( $p < 0,01$ ), а площа просвіту – на 49,6 % ( $p < 0,01$ ) щодо відповідних показників у контрольних тварин і становили відповідно  $(15,20 \pm 0,63)$  мкм та  $(181,4 \pm 8,8)$  мкм<sup>2</sup>. Ці зміни супроводжувались збільшенням площі епітеліоцитів проксимального відділу нефрону на 5,5 % до  $(155,3 \pm 6,6)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) (табл. 5.5). При зміні площі клітин епітелію спостерігається збільшення висоти клітин на 16,6 % та зменшення ширини клітин на 9,5 % до  $(13,06 \pm 0,44)$  мкм ( $p < 0,05$ ) та  $11,89 \pm 0,61$  мкм ( $p < 0,01$ ). На сьому добу токсичного ураження печінки достовірно зменшувалися ядра клітин епітелію проксимальних каналців. Діаметр ядра зменшувався на 19,3 %, площа – на 34,9 %, що становило відповідно  $(4,97 \pm 0,1)$  мкм ( $p < 0,01$ ) та  $(19,4 \pm 0,9)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). Ядерно-цитоплазматичне співвідношення при цьому становило 0,143 ( $p < 0,01$ ), що було на 43,6 % менше аналогічного показника у тварин контрольної групи.

Морфометрично встановлено, що зовнішній діаметр та площа поперечного перерізу дистальних звивистих каналців змінювалися



недостовірно – вони незначно збільшувались і становили  $(28,18 \pm 1,1)$  мкм та  $(623,4 \pm 30,1)$  мкм<sup>2</sup>, а внутрішні розміри – діаметр та площа просвіту при цьому недостовірно зменшувались до  $(16,19 \pm 0,65)$  мкм та  $(206,8 \pm 10,3)$  мкм<sup>2</sup>. Висота клітин епітелію в даний термін експерименту збільшувалась на 4,6 %, а ширина зменшувалась на 11,3 %, що становило відповідно  $(7,79 \pm 0,38)$  мкм та  $(12,97 \pm 0,65)$  мкм ( $p < 0,01$ ) (табл. 5.6). При вказаних змінах розмірів, площа клітин зменшилась на 7,2 % до  $(101,0 \pm 2,8)$  мкм<sup>2</sup>. На сьому добу експериментального токсичного гепатиту спостерігалось незначне зменшення ядер клітин епітелію дистальних каналців. Діаметр ядер та їх площа становили відповідно  $(5,41 \pm 0,1)$  мкм та  $(22,9 \pm 0,9)$  мкм<sup>2</sup>.

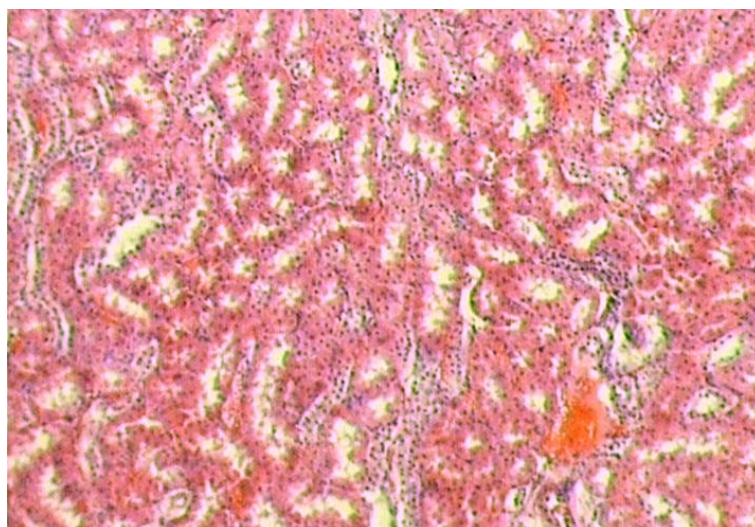


Рис. 5.8. Фрагмент кіркової речовини нирки тварини на 7 добу токсичного ураження печінки. Звуження просвіту проксимальних звивистих каналців, структура дистальних каналців змінена мало. Гострі розлади кровообігу. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 200

Ядерно-цитоплазматичне співвідношення при цьому становило 0,294 ( $p < 0,05$ ), що було на 6,6 % більше аналогічного показника у тварин контрольної групи.

Субмікроскопічні дослідження кіркової речовини нирок на 7 добу дослідження встановили зростання деструктивних змін в її паренхімі. В цей термін дослідження регенераторні процеси проявляються слабо.

Так у проксимальних відділах нефронів епітеліоцити змінені по різному. Наявні „світлі” і „темні” епітеліальні клітини. Субмікроскопічно у „світлих” епітеліоцитах відмічається електроннопрозора гіалоплазма в якій пошкоджені більшість органел. Канальні гранулярної ендоплазматичної сітки і цистерни комплексу Гольджі розширені, частково фрагментовані, утворюють вакуолеподібні структури. Від гомогенної, нерівномірної за товщиною базальної мембрани відходять короткі складки плазмолем, які мають неупорядкований напрямок. У таких клітинах спостерігаються гіпертрофовані мітохондрії з світлим матриксом і значно зруйнованими кристами.

Для „темних” епітеліоцитів проксимального відділу характерна осміофільна каріо- і гіалоплазма. Більшість ядер зменшені за розмірами, пікнотичні, мають нечасті великі інвагінації каріолеми, нечіткі контури ядерних мембран, погано виражені ядерні пори. Ядерця спостерігаються рідко, вони компактні, мають високу електронну щільність, тому не розрізняються їх фібрилярний та гранулярний компоненти. У осміофільній гіалоплазмі таких епітеліоцитів наявні деструктивно змінені органели. Збільшені, набряклі мітохондрії мають просвітлений матрикс та редуковані кристи. В частини мітохондрій руйнується зовнішня мембрана, В окремих мітохондріях вона створює вакуолеподібні, світлі випинання. У мітохондріальному матриксі є невеликі електроннощільні округлі тільця. Також у цитоплазмі спостерігаються вакуолеподібні світлі структури, що утворилися за рахунок розширення фрагментованих канальців гранулярної ендоплазматичної сітки та цистерн комплексу Гольджі. На апікальній поверхні „темних” і „світлих” епітеліоцитів мікроворсинки частково руйнуються, фрагментуються і погано виявляються. В базальній частині клітин зникають складки плазмолем (рис. 5.9).

У перитубулярній сітці гемокапілярів ендотеліоцити мають набряклу цитоплазму, світлу гіалоплазму та деструктивно змінені органели. Фенестрація цитоплазматичної ділянки ендотеліальних клітин менш виразна.

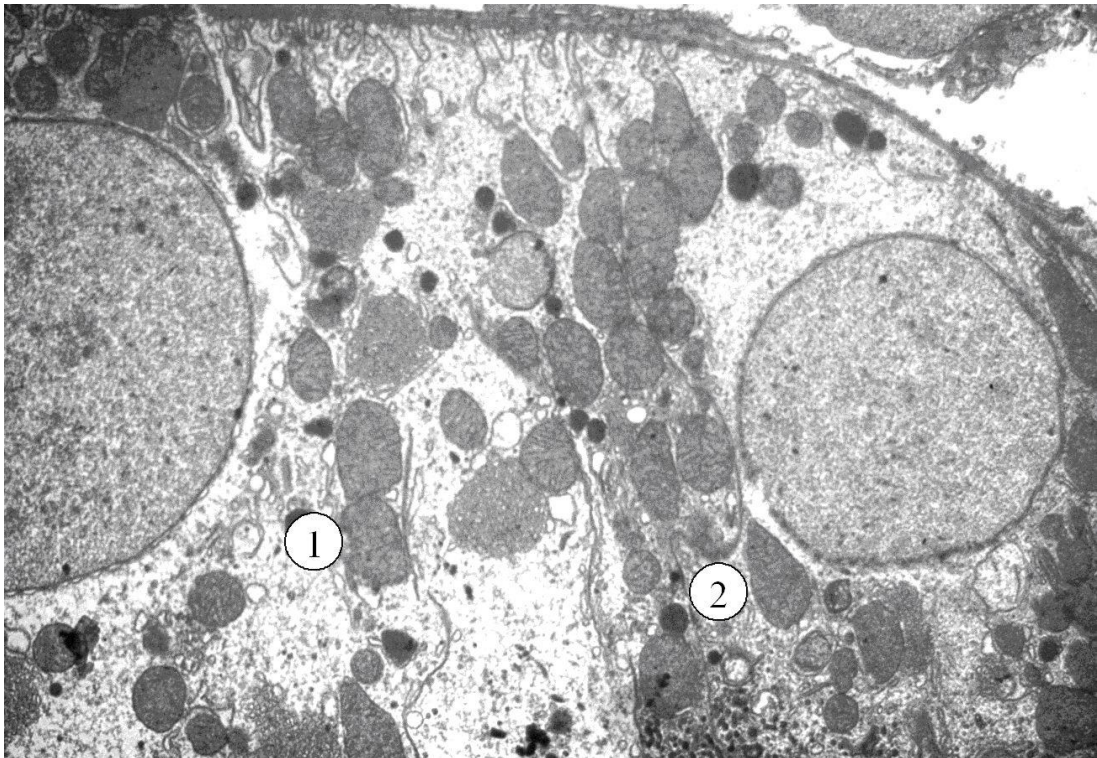


Рис. 5.9. Фрагмент проксимального звивистого каналця нефрона на 7 добу експериментального гепатиту. „Світлі” (1) і „темні” (2) епітеліоцити, деструкція органел та пошкодження мікро ворсинок. x 12 000

Дослідження ультраструктури дистального відділу нефронів встановили, що в епітеліоцитах відбуваються також значні зміни. Ядра виглядають зменшеними, їх каріоплазма дрібнозерниста. Каріолема з неглибокими інвагінаціями, нечітко контурується і в ній мало ядерних пор. набряк цитоплазми супроводжується звільненням апікальної частини епітеліоцитів від органел. У світлій цитоплазмі парануклеарної і апікальної ділянок наявні залишки органел, окремі розширені каналця гранулярної ендоплазматичної сітки, що нагадують вакуолі, невелика кількість рибосом, пошкоджені мітохондрії. Останні більше збережені і утворюють скупчення в базальних ділянках епітеліоцитів. Характерним є втрата їх упорядкованого розташування внаслідок укорочення і руйнування базальних складок плазмолем (рис. 5.10).

Електронномікроскопічно на 7 добу цього дослідження встановлені значні зміни всіх структурних компонентів ниркового тільця. Для подоцитів



характерно збільшення об'єму парануклеарних ділянок цитоплазми, а також набряклі потовщені цитотрабекули.

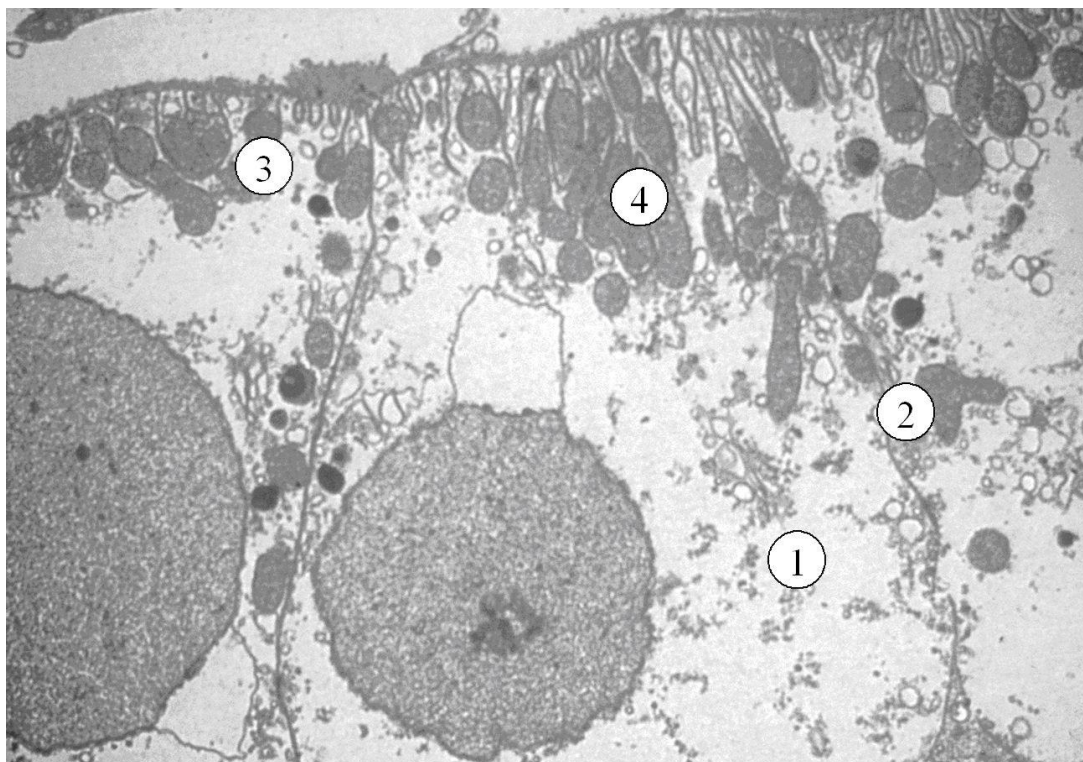


Рис. 5.10. Субмікроскопічні зміни епітеліоцитів дистального відділу нефрона. Нирка тварини на 7 добу експериментального гепатиту. Електроннопрозора цитоплазма (1), пошкоджені органели (2), неглибокі складки плазмолем (3), мітохондрії (4). x 12 000

В світлій гіалоплазмі клітин спостерігається невисока щільність органел. Канальці гранулярної ендоплазматичної сітки розширені, на поверхні їх мембран мало рибосом. Наявні окремі гіпертрофовані або нечисленні скупчення дрібних мітохондрій. Мітохондріальний матрикс вогнищево просвітлений, наявна значна редукція крист. Більшість цитоподій вузькі, видовжені, проте є потовщені або набряклі структури. Щілини між цитоподіями невеликі або погано виявляються. Базальна мембрана гемокапілярів судинного клубочка неоднакова за товщиною, на окремих ділянках втрачає тришаровість, гомогенізована та має нечіткі контури (рис. 5.11). Цитоплазма ендотеліоцитів світла має мало органел, що деструктивно змінені. На окремих ділянках виражений значний набряк цитоплазми ендотеліоцитів і випинання в просвіт

судин, на інших ділянках вона витончена. Фенестрація цитоплазматичних ділянок ендотеліальних клітин виявляється погано.



Рис. 5.11. Субмікроскопічний стан структур ниркового тільця на 7 добу експерименту. Широкі просвіти гемокапілярів (1), потовщені ділянки базальної мембрани (2), видовжені цитопедикули (3). x 12 000

На 14 добу експерименту встановлено, що тварини почали набирати вагу – маса їх тіла зроста порівняно з масою тіла контрольних тварин на 15,8 % і становила  $(177,3 \pm 5,4)$  г ( $p < 0,05$ ). Після виведення тварин з експерименту на чотирнадцяту добу було проведено визначення маси та лінійних розмірів нирок дослідних тварин (див. табл. 5. 1). Маса нирок щурів становила  $(0,76 \pm 0,04)$  г, що на 19,7 % перевищувало масу нирок інтактних тварин ( $p < 0,05$ ). Встановлено зростання розмірів нирок. Довжина дорівнювала  $(16,69 \pm 0,11)$  мм ( $p < 0,01$ ), ширина –  $(8,32 \pm 0,09)$  мм, а товщина –  $(7,05 \pm 0,18)$  мм ( $p < 0,05$ ), що перевищувало аналогічні показники контролю на 17,5 %, 1 % та 13,2 % відповідно. Встановлено, що висота воріт нирки експериментальної групи тварин зменшується на 10,3 % і становить  $(3,08 \pm 0,06)$  мм ( $p < 0,05$ ), а ширина зменшується недостовірно до  $(2,77 \pm 0,10)$  мм.

При гістологічному дослідженні структур нефронів на 14 добу розвитку токсичного гепатиту спостерігалися явища, що відповідають їх токсичному ураженню. Капсула ниркового тільця не пошкоджена, хоча помірно збільшена, очевидно, за рахунок набряку. Окремі судини клубочка повнокровні, містять невелику кількість фібрину та поодинокі еритроцити. Стінка судин клубочка незначно потовщена за рахунок набряку ендотеліоцитів. Просвіт їх змінений мало. Епітелій капсули помірно збільшений за рахунок гіпертрофії ядер. Спостерігаються явища незначної проліферації мезангіуму. Клубочок інфільтрований поодинокими лейкоцитами та лімфоцитами. Спостерігається помірна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація інтерстиціальної тканини кіркової речовини.

При дослідженні мікропрепаратів нирок на 14 добу експерименту виявлено, що змінюється співвідношення кількості гіпертрофованих та гіпотрофованих ниркових тілець – 57,6 % та 42,4 % відповідно. При цьому морфометрично встановлено, що площа гіпертрофованих ниркових тілець збільшується на 19,9 % і дорівнює  $(6645,7 \pm 310,0)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), площа судинного клубочка зростає до  $(5034,8 \pm 221,7)$  мкм<sup>2</sup>, що на 13,6 % більше від такого ж показника у контрольній групі тварин ( $p < 0,01$ ). Площа просвіту капсули Шумлянського-Боумена достовірно зростає на 45,4 % і дорівнює  $(1610,9 \pm 70,3)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) відносно розмірів структурних компонентів нефрона нирок інтактної групи тварин (табл. 5.4).

При дослідженні змін в гіпотрофованих ниркових тільцях, виявлено, що їх площа на 14 добу експерименту зменшувалася на 15,1 % по відношенню до контрольного показника і дорівнювала  $(4706,9 \pm 205,9)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). Це відбувалося, в основному, за рахунок зменшення площі судинного клубочка на 19,7 % до  $(3559,2 \pm 145,8)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). При цьому недостовірно зростала площа просвіту капсули на 3,5 % відносно контролю і становила  $(1147,7 \pm 50,1)$  мкм<sup>2</sup>.

Таблиця 5.4.

Морфометричні показники структурних компонентів ниркових тілець при токсичному ураженні печінки на 14 добу експерименту ( $M \pm m$ )

Морфометричний показник	Група тварин		
	Контрольна	З токсичним гепатитом	
		Гіпертрофовані ниркові тільця	Гіпотрофовані ниркові тільця
St, мкм <sup>2</sup>	5539,3±247,0	6645,7±310,0***	4706,9±205,9**
Скл, мкм <sup>2</sup>	4431,4±201,6	5034,8±221,7**	3559,2±145,8**
S к-ли, мкм <sup>2</sup>	1107,9±55,4	1610,9±70,3***	1147,7±50,1

Описані зміни вказують на переважання процесів альтерації у даних клубочках над проліферацією. В інтерстиційній тканині спостерігається помірний набряк, незначна лімфо-гістіоцитарна інфільтрація стромальних елементів, паретичне розширення гемокапілярів (рис. 5.12).

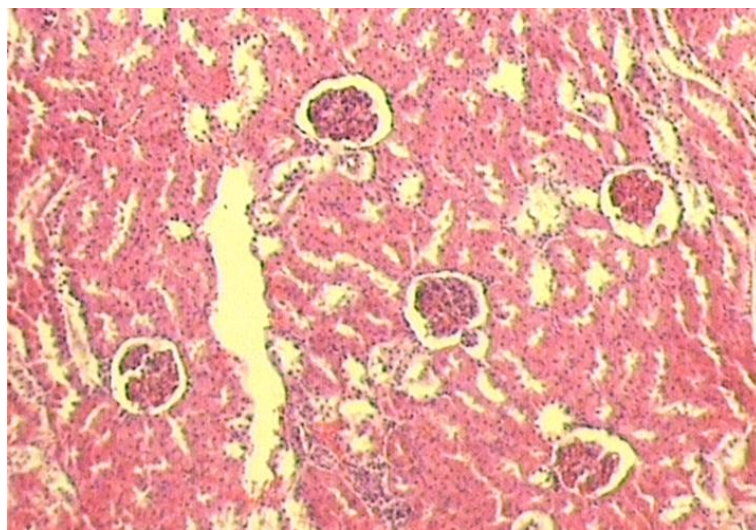


Рис. 5.12. Фрагмент кіркової речовини нирки тварини на 14 добу токсичного ураження печінки. Помірний набряк строми, лімфо-гістіоцитарна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином. x 100



Дослідження структури проксимальних та дистальних канальців показало, що базальна мембрана не уражена, в окремих ділянках спостерігається підвищена проліферативна активність епітеліоцитів.

Зустрічаються окремі поля зору із явищами гіаліново-крапельної та гідропічної білкової дистрофії епітелію, проте, переважають процеси регенерації. Ядра окремих клітин збільшені. Судини строми, особливо венули, дещо розширені, містять незначну кількість еритроцитів. Артеріоли не змінені, рідко зустрічаються поодинокі діapedезні (периваскулярні) крововиливи (рис. 5.13).

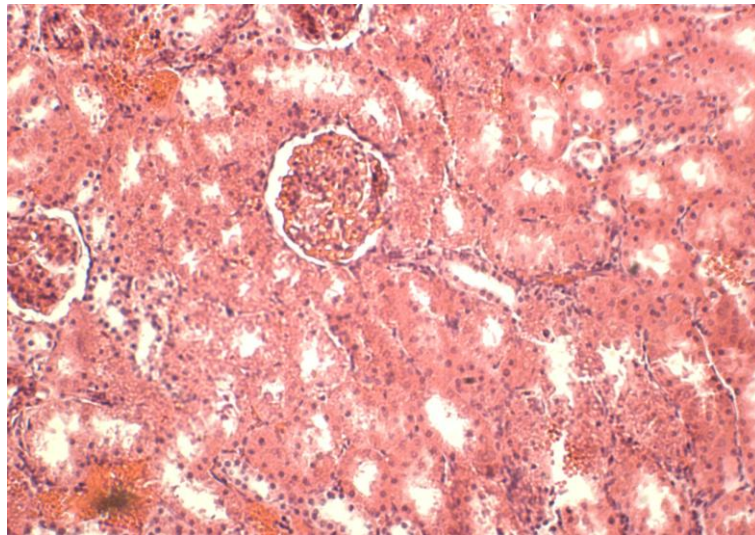


Рис. 5.13. Фрагмент кіркової речовини нирки тварини на 14 добу токсичного ураження печінки. Звуження просвіту проксимальних звивистих канальців, помірний набряк, дрібні екстравазати. Забарвлення гематоксиліном еозином.  
x 200

В епітелії проксимальних і дистальних канальців спостерігалися помірні деструктивні зміни. Встановлено зменшення зовнішнього діаметру і площі поперечного перерізу проксимальних звивистих канальців на 10,6 % та 20,2 % порівняно з розмірами аналогічних структур контрольних тварин до  $(39,15 \pm 1,4)$  мкм та  $(1203,2 \pm 63,2)$  мкм<sup>2</sup> (табл.5.5).



В той же час спостерігалось більш істотне звуження просвіту проксимальних звивистих каналців. Так, діаметр їх просвіту зменшувався на 33,2 % ( $p < 0,01$ ), а площа просвіту – на 55,4 % ( $p < 0,001$ ) щодо показників у контрольних тварин і становили відповідно  $(14,31 \pm 0,51)$  мкм та  $(160,8 \pm 8,1)$  мкм<sup>2</sup>. Слід зазначити, що при цьому відбувається зменшення площі епітеліоцитів проксимального відділу нефрону на 5,9 % до  $(132,9 \pm 4,3)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). Зміна площі клітин епітелію мала місце за рахунок збільшення висоти клітин на 12,3 % та зменшення ширини клітин на 16,2 % до  $(12,42 \pm 0,52)$  мкм ( $p < 0,05$ ) та  $(10,70 \pm 0,35)$  мкм ( $p < 0,01$ ). На апікальній поверхні цих клітин добре розрізнялась облямівка, а базальна частина цитоплазми мала посмугованість.

На чотирнадцяту добу токсичного ураження печінки достовірно зменшувалися ядра клітин епітелію проксимальних каналців. Діаметр ядра зменшувався на 16,9 %, площа – на 30,9 %, що становило відповідно  $(5,12 \pm 0,12)$  мкм ( $p < 0,01$ ) та  $(20,6 \pm 0,90)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ). Ядерно-цитоплазматичне співвідношення при цьому становило 0,183 ( $p < 0,01$ ), що було на 27,6 % менше аналогічного показника 0,253 у тварин контрольної групи (табл. 5.5).

Світлооптичні дослідження засвідчили, що розміри дистальних звивистих каналців зазнають менш виражених змін. Морфометрично встановлено, що зовнішній діаметр та площа поперечного перерізу дистальних каналців зменшувалися недостовірно і становили  $(27,67 \pm 0,80)$  мкм та  $(722,1 \pm 28,9)$  мкм<sup>2</sup>. Внутрішні розміри – діаметр та площа просвіту також зменшувались недостовірно до  $(16,25 \pm 0,84)$  мкм та  $(207,3 \pm 10,5)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ).

Проте, було встановлено, що висота клітин епітелію в даному випадку зменшувалась на 5,5 % , а ширина - на 15,9 % , що становило відповідно  $(7,04 \pm 0,36)$  мкм та  $(12,29 \pm 0,48)$  мкм ( $p < 0,01$ ) (табл. 5. 6).

Вказані зміни призвели до істотного зменшення площі клітин на 20,6 % до  $(86,5 \pm 3,5)$  мкм<sup>2</sup>. На чотирнадцяту добу експериментального токсичного гепатиту спостерігалось незначне збільшення ядер клітин епітелію дистальних каналців.

Таблиця 5.5

Мофрометричні показники проксимальних звивистих каналців нефронів нирок білих щурів при токсичному ураженні печінки у різні терміни спостереження ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин			
	Контрольна	Експериментальна		
		2 доби	7 діб	14 діб
Дк, мкм	43,81±1,01	43,04±1,20	41,32±2,00	39,15±1,40
Ск, мкм <sup>2</sup>	1506,7±66,1	1454,2±67,2	1340,3±66,2	1203,2±63,2*
Дпр, мкм	21,41±0,90	17,88±0,82**	15,20±0,63**	14,31±0,51**
Спр, мкм <sup>2</sup>	359,8±30,2	250,9±12,7**	181,4±8,8***	160,8±8,1***
Нв, мкм	11,20±0,50	12,58±0,55*	13,06±0,44**	12,42±0,52*
hш, мкм	13,14±0,43	11,01±0,52**	11,89±0,61*	10,70±0,35**
Скл, мкм <sup>2</sup>	147,2±5,3	138,5±6,8*	155,3±6,60*	132,9±4,3*
Дяд, мкм	6,16±0,12	4,97±0,14**	4,97±0,13**	5,12±0,12**
Сяд, мкм <sup>2</sup>	29,8±1,1	19,4±0,9**	19,4±0,9**	20,6±0,9**
Сяд / Сцит	0,253	0,162	0,143	0,183

Діаметр ядра зростав на 2,7 %, а площа – на 5,6 %, що становило відповідно  $(5,63 \pm 0,1)$  мкм та  $(24,9 \pm 0,9)$  мкм<sup>2</sup>. Ядерно-цитоплазматичне співвідношення при цьому становило 0,404 ( $p < 0,05$ ), що було на 46,4 % більше аналогічного показника у тварин контрольної групи (табл. 5.6).

Дослідження ультраструктурного стану ниркового тільця на 14 добу досліду, показали, що в його структурних компонентах зберігаються зміни, подібні до змін, виявлених у попередній термін експерименту. Проте

спостерігаються ознаки покращення структурної організації компонентів фільтраційного бар'єру.

Таблиця 5.6

Мофрометричні показники дистальних звивистих каналців нефронів нирок білих щурів при токсичному ураженні печінки у різні терміни спостереження ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин			
	Контрольна	Експериментальна		
		2 доби	7 діб	14 діб
Дк, мкм	31,16±0,79	31,58±1,16	31,77±0,72*	30,33±0,80
Ск, мкм <sup>2</sup>	762,2±30,5	782,8±30,1	792,3±34,9	722,1±28,9
Дпр, мкм	16,26±0,48	14,00±0,67*	16,19±0,65	16,25±0,84
Спр, мкм <sup>2</sup>	207,5±10,0	183,6±9,2*	206,8±10,3	207,3±10,5
Нв, мкм	7,45±0,15	8,79±0,44**	7,79±0,38	7,04±0,36
hш, мкм	14,62±0,61	12,02±0,60***	12,97±0,65	12,29±0,48***
Скл, мкм <sup>2</sup>	108,9±5,4	105,7±4,3	101,0±2,8	86,5±3,5***
Дяд, мкм	5,48±0,2	5,62±0,2	5,41±0,1	5,63±0,1
Сяд, мкм <sup>2</sup>	23,6±0,9	24,8±1,2	22,9±0,9	24,9±0,9
Сяд / Сцит	0,276	0,306	0,294	0,404

Деструкція подоцитів і набряк їх цитотрабекул менш виразні, ніж на 7 добу експерименту. Деструкція органел наявна, проте є окремі гіпертрофовані мітохондрії та інші – невеликі, у яких пошкодження крист часткове, а матрикс помірної щільності. Невеликі цитопедикули щільно контактують з базальною мембраною, між ними чітко виявляються проміжки (рис. 5.14).

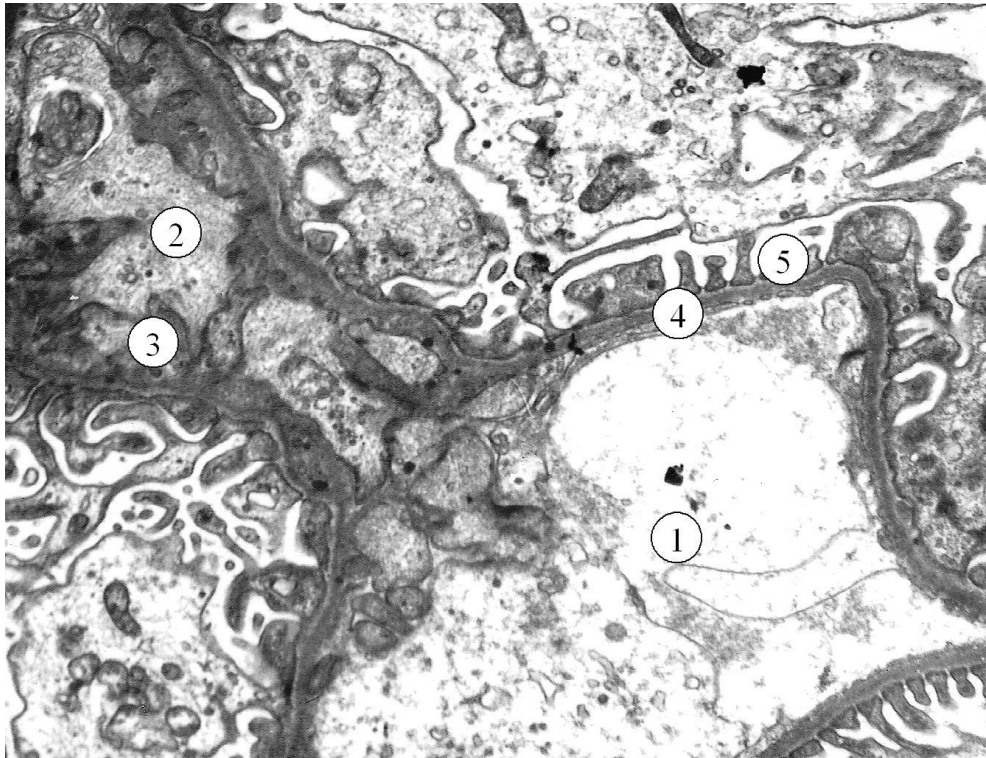


Рис. 5.14. Субмікроскопічна організація компонентів нефрона на 14 добу експерименту. Розширений (1) і вузький (2) просвіти гемокapіляра, ділянки набряку ендотелію (3), ділянки добре структурованої базальної мембрани (4), різної форми педикули (5) 10 000

Просвіти кровоносних капілярів можуть бути різні, в широких наявні нерівні контури, тому що ділянки цитоплазми ендотеліоцитів мають набряк і випинання. У світлій цитоплазмі ендотеліальних клітин наявні як деструктивно змінені, так і добре структуровані органели. Витончені цитоплазматичні ділянки мають чіткі пори, що свідчить про активний перебіг процесу фільтрації. Базальна мембрана на окремих ділянках нормалізується, має відносно рівномірну товщину та тришарову будову. На окремих ділянках базальна мембрана втрачає характерну для неї структуру, стає гомогенною і осміофільною (див. рис. 5.14).

У проксимальному відділі нефрона в цей термін спостерігаються різні за електронною щільністю цитоплазми епітеліоцити. „Темних” клітин стає менше. В епітеліоцитах зі світлою цитоплазмою наявні ознаки регенерації. В ядрах

таких клітин встановлені крупні ядерця, багато рибосомальних гранул. Ядерна оболонка відносно рівномірна і має багато ядерних пор. Перинуклеарний простір рівномірний, інвагінації каріолеми поодинокі (рис. 5.15).

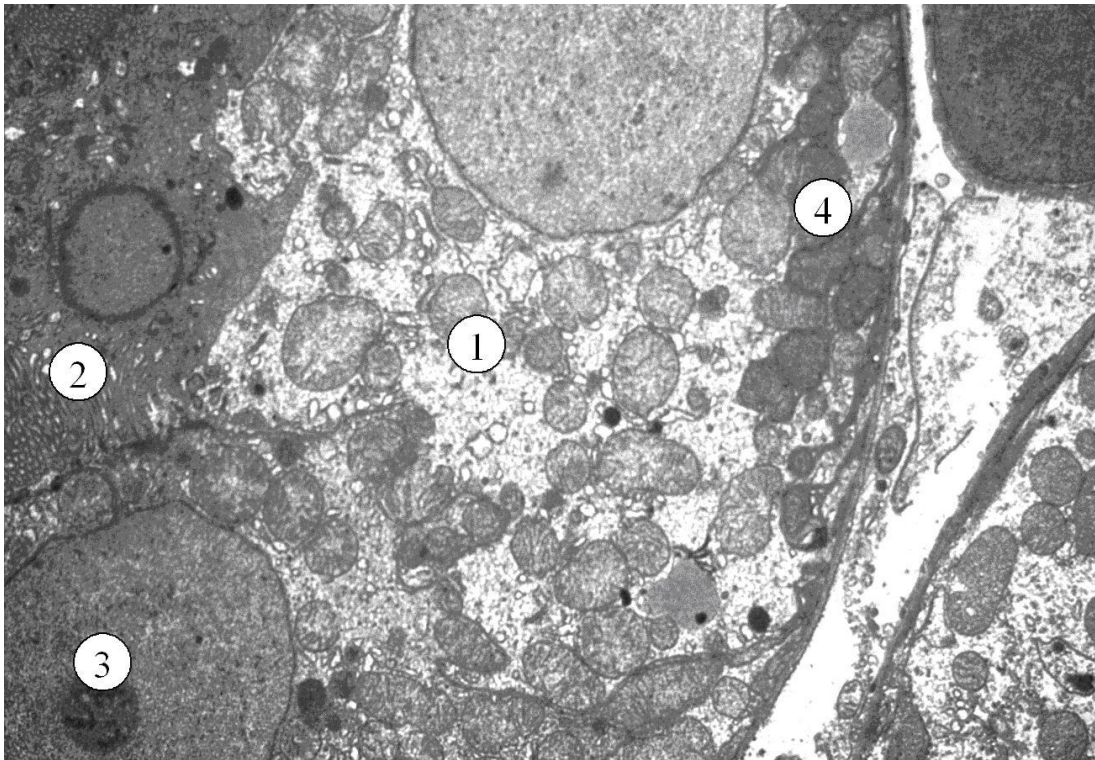


Рис. 5.15. Ультраструктурний стан епітеліоцитів проксимального відділу нефрона на 14 добу досліду. „Світлий” (1) і „темний” (2) епітеліоцит, крупне ядерце (3), гіпертрофовані мітохондрії (4). x 12 000

В цитоплазмі таких клітин багато мітохондрій, частина яких гіпертрофована і має чіткі кристи. Базальна мембрана неширока і рівномірна, покращується структура ендотеліоцитів гемокапілярів. В їх цитоплазмі відмічається піноцитозні міхурці і вакуолі, а цитолема має цитоплазматичні випинання.

Субмікроскопічно в дистальному відділі нефрона епітеліоцити ще змінені. У світлій апікальній ділянці мало органел, вони значно пошкоджені. Електронно-прозора гіалоплазма має залишки вакуолеподібних компонентів комплексу Гольджі та фрагментованих каналців гранулярної ендоплазматичної сітки.



У базальній частині епітеліоцитів частково оновлена базальна посмугованість, що проявляється оновленням складок плазмолема. В таких ділянках мітохондрії частково гіпертрофовані, мають осміофільний матрикс та орієнтовані перпендикулярно базальній мембрані (рис. 5.16).

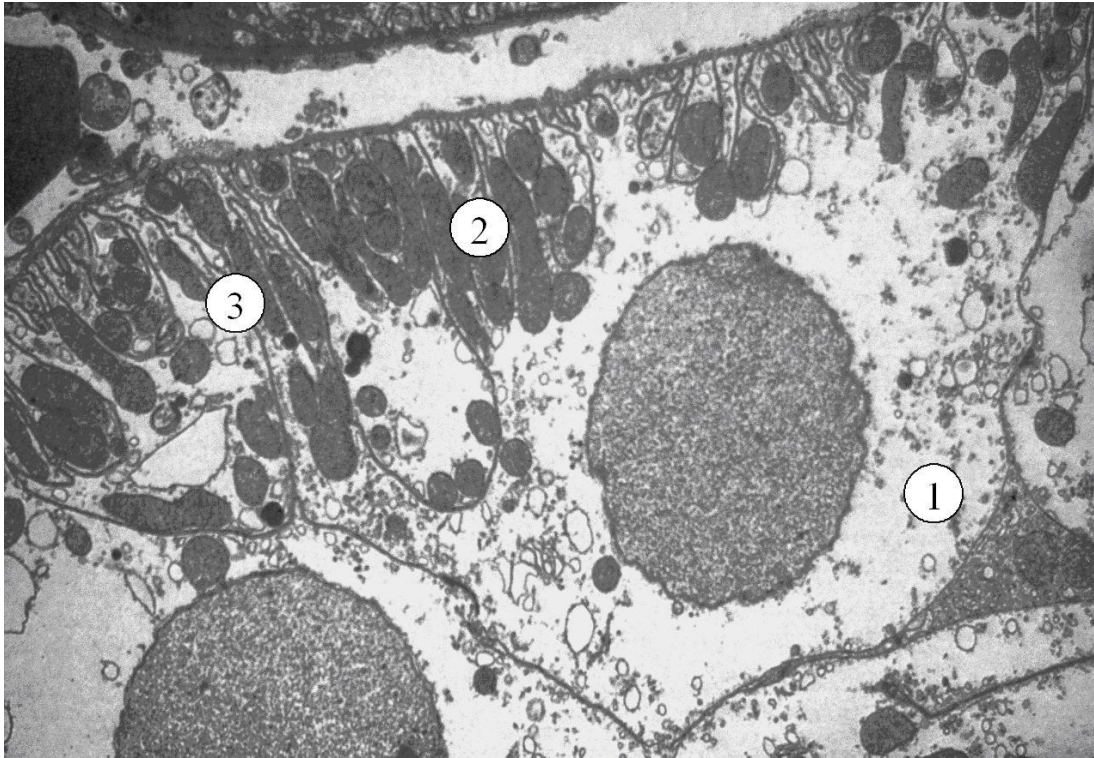


Рис.5.16. Ультраструктурні зміни еітеліоцитів дистального відділу нефрона нирки тварини на 14 добу досліду. Електроннопрозора цитоплазма (1), багато мітохондрій (2) в базальному полюсі, частково збережена плазмолема (3), що утворює складки. x 14000

Базальна мембрана кровоносних капілярів перитубулярної сітки стає краще контурованою. Ендотеліоцити мають подовгастої овальної форми ядра з помірною інвагінацією каріолеми. У цитоплазмі клітин спостерігається розширення каналців гранулярної ендоплазматичної сітки, невелика кількість рибосом, пошкодження мітохондрій. У цитоплазматичних ділянках ендотеліоцитів наявні фенестри та піноцитозні міхурці.

## 5.2 Метаболічні та імунологічні зміни в організмі тварин за умов токсичного ураження печінки в експерименті

Інтенсивність процесів ліпопероксидації оцінювали за вмістом малонового диальдегіду та дієнових кон'югатів. Дані з вивчення цих показників представлені в таблиці 5.7. та 5.8.

Результати досліджень показали, що інтоксикація тварин тетрахлорметаном супроводжується активацією вільнорадикального окиснення ліпідів, про що свідчить збільшення у сироватці крові тварин вмісту як МДА, так і ДК протягом всього експерименту, причому максимальна концентрація малонового диальдегіду спостерігалась на 7 добу після отруєння. В цей термін вміст МДА зріс в сироватці крові на 301,4 % ( $p < 0,001$ ). (Табл. 5.7). За даного ураження спостерігається достовірне зростання рівня ендогенної інтоксикації на 2-у (37 %), 7-у (54 %) та 14-у (51 %) доби дослідження порівняно з контролем, що є наслідком токсичного впливу тетрахлорметану на організм дослідних тварин.

Підвищення активності процесів ПОЛ в отруєному організмі, а також деструкція білків мембран викликає нагромадження СМП, які є маркерами ендогенної інтоксикації. Однією з причин підвищеного їх вмісту, можливо, є посилений протеоліз в пошкоджених тканинах, а також у самій сироватці крові при виході в кров протеолітичних ферментів. Утворені при цих умовах гідрофобні токсини, зокрема, продукти деградації білків, вважаються найбільш токсичними (Барабой В.А. -1991). Вони дуже швидко зв'язуються з клітинними мембранами та внутрішньоклітинними білками і найбільше модифікують їх структуру, що призводить до підвищення мембранної проникності та пригнічення ферментної активності.

Щодо токсичної дії  $CCl_4$  на організм, то він викликає значне підвищення вмісту СМП в сироватці крові, в яких переважають ланцюгові та ароматичні амінокислоти. Нагромадження СМП в ураженому організмі викликане

активацією процесів переокислення білків та ліпідів. Проведені дослідження показали, що ураження тварин  $CCl_4$  призводить до збільшення фракції СМП з більшою молекулярною масою, які, очевидно, є продуктами деградації білків-ферментів, нуклеотидів та структурних білків (табл. 5.7).

Таблиця 5.7

Біохімічні показники сироватки крові білих щурів в нормі та за умов тетрахлорметанового гепатиту різної тривалості ( $M \pm m$ )

Показник	Група тварин			
	Контрольна	З гепатитом		
		2 доби	7 діб	14 діб
Ендогенна інтоксикація, %	$36,8 \pm 1,5$	$59,0 \pm 1,9$ ***	$79,2 \pm 1,1$ ***	$75,0 \pm 4,4$ ***
МДА, мкмоль / л	$2,54 \pm 0,08$	$7,67 \pm 0,25$ ***	$10,27 \pm 0,31$ ***	$5,58 \pm 0,19$ ***
ДК, мкмоль / л	$4,14 \pm 0,18$	$8,04 \pm 0,37$ ***	$6,53 \pm 0,26$ ***	$7,03 \pm 0,36$ ***
Церулоплазмін, г / л	$12,77 \pm 0,81$	$17,51 \pm 0,32$ ***	$47,78 \pm 0,96$ ***	$8,14 \pm 0,22$ ***
Каталаза, мкат / л	$0,125 \pm 0,001$	$0,164 \pm 0,003$ ***	$0,155 \pm 0,006$ ***	$0,301 \pm 0,002$ ***
АлАТ, мккат / л	$0,11 \pm 0,04$	$1,05 \pm 0,03$ ***	$2,02 \pm 0,06$ ***	$1,91 \pm 0,03$ ***
АсАТ, мккат / л	$0,14 \pm 0,03$	$1,98 \pm 0,04$ ***	$2,19 \pm 0,08$ ***	$1,02 \pm 0,02$ ***
Заг. білірубін, мкмоль / л	$3,23 \pm 0,16$	$7,89 \pm 0,38$ ***	$9,95 \pm 0,37$ ***	$10,21 \pm 0,52$ ***
$K_{СМП}$	$0,923 \pm 0,003$	$1,161 \pm 0,029$ ***	$1,123 \pm 0,016$ ***	$1,086 \pm 0,031$ ***
Креатинін, мкмоль/л	$60,4 \pm 1,9$	$72,31 \pm 1,82$ **	$124,5 \pm 3,75$ ***	$140,2 \pm 3,93$ ***
Сечовина, ммоль/л	$2,83 \pm 0,07$	$5,024 \pm 0,31$ ***	$6,72 \pm 0,20$ ***	$6,275 \pm 0,09$ ***

Молекули з помірно високою молекулярною масою практично в уражених тварин не відрізнялись від таких у інтактних, а вміст легких молекул



майже знаходився на рівні норми, що може вказувати на те, що гормони та пігменти в останню чергу піддаються токсичній дії ксенобіотиків. Спостерігалось достовірне зростання  $K_{\text{смп}}$  на 2-у, 7-у та 14 доби експерименту у 1,3, 1,2 та 1,2 рази відповідно у порівнянні з контрольними тваринами.

Однією з причин активації вільнорадикальних процесів за даних патологічних умов може бути порушення в системі антиоксидного захисту організму. Одним з основних антиоксидних ферментів клітини є каталаза, яка знешкоджує пероксид водню. Фермент каталізує реакцію розкладання пероксиду водню до води, таким чином, блокує ланцюг перекисного окиснення. В результаті проведених досліджень виявлено, що під впливом  $\text{CCl}_4$  активність каталази в сироватці крові достовірно зростає на 2-у, 7-у та 14-у доби експерименту у 1,3, 1,2 та 2,4 рази відповідно порівняно з контрольною групою тварин. Можливо, це є результатом мобілізації захисно-компенсаторних механізмів у відповідь на інтенсифікацію вільнорадикальних процесів. З іншого боку, у пізніші терміни підвищення активності КТ за умов отруєння  $\text{CCl}_4$  є наслідком деструктивної дії гепатотоксину на мембрани гепатоцитів та виходу ферменту в позаклітинний простір. Очевидно, руйнування плазматичних мембран і мембран пероксисом, де знаходиться основна кількість каталази, супроводжується посиленням її виходом у кров. Підвищення активності каталази в печінці є компенсаторною реакцією організму на дію токсичного агента. У відповідь на його патогенний вплив активуються механізми додаткового синтезу цього ферменту в гепатоцитах.

За умов отруєння тварин хімічними токсинами особливої уваги заслуговує кількісне визначення вмісту в сироватці крові мідьвмісного білка церулоплазміну, якому притаманні ферментативні антиоксидні властивості. Відомо, що ЦП синтезується мембранозв'язаними полісомами гепатоцитів. При ураженні тетрахлорметаном відмічалось значне зростання вмісту ЦП в сироватці крові на 2-у ( $17,51 \pm 0,32$ ) та 7-у ( $47,78 \pm 0,96$ ) добу експерименту, тоді як у контрольних тварин даний показник становив ( $12,77 \pm 0,81$ ) г / л. Можна припустити, що збільшення вмісту ферменту пов'язане із зміною його

катаболізму. В нормі катаболізм його здійснюється з допомогою нейрамінідази, яка здійснює його десіалювання до асіалоцерулоплазміну, здатного виводитися з печінки. В уражених гепатоцитах десіалізація, очевидно, менш ефективна, і тому розпад ЦП печінки пригнічується, що призводить до підвищення його вмісту в сироватці крові.

Одночасно встановлено достовірне збільшення концентрацій трансаміназ, а саме АлАТ у 9,5, 18,4 та 17,4 разів на 2-у, 7-у та 14-у доби експерименту та АсАТ у відповідні доби у 14,1, 15,6 і 7,3 разів порівняно з контрольною групою тварин. Загальний білірубін достовірно зростав в крові піддослідних тварин протягом всього експерименту, що вказувало на інтенсивне пошкодження клітин печінки та вираженість патологічного процесу в досліджуваному органі.

Стан функціональної активності нирок при токсичному гепатиті оцінювали, досліджуючи динаміку зміни концентрації креатиніну та сечовини в крові дослідних тварин. Проведені визначення рівня сечовини в крові дослідних тварин після змодельованого токсичного ураження печінки показали достовірне зростання цього показника у різні терміни експерименту. Встановлено, що концентрація сечовини в крові на 2, 7, 14 доби досліду дорівнює  $(5,02 \pm 0,31)$  ммоль/л,  $(6,72 \pm 0,20)$  ммоль/л та  $(6,27 \pm 0,09)$  ммоль/л при значенні контрольного показника  $(2,83 \pm 0,07)$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ).

Визначення концентрації креатиніну в крові дослідних тварин показали достовірне зростання його після змодельованого токсичного гепатиту до  $(72,31 \pm 1,82)$  мкмоль/л,  $(124,5 \pm 3,75)$  мкмоль/л та  $(140,20 \pm 3,93)$  мкмоль/л (значення контролю –  $(60,40 \pm 1,90)$  мкмоль/л). Отримані дані про достовірне зростання концентрації креатиніну та сечовини в крові свідчать про порушення функціонального стану нирок.

Визначення концентрацій сироваткових IgG A, M, G виявило, що на фоні тетрахлорметанового ураження у всіх досліджуваних групах тварин достовірно зменшувався вміст Ig A протягом всього експерименту та істотно підвищувався вміст IgG M та G протягом всього експерименту (табл. 5.8). Виведення ЦК

здійснюється макрофагальною системою. При затриманні елімінації надлишкови ЦК негативно впливають на хід імунних процесів, викликають порушення в системі згортання, активують вироблення медіаторів запалення.

Таблиця 5.8

Стан імунної системи білих щурів при токсичному гепатиті (  $M \pm m$  )

Показник	Група тварин			
	Контрольна	З гепатитом		
		2 доби	7 діб	14 діб
ЦК, ум. од.	$51,6 \pm 1,3$	$148,2 \pm 4,0$ ***	$261,5 \pm 37,4$ ***	$202,6 \pm 22,9$ ***
Ig A, г / л	$0,54 \pm 0,01$	$0,35 \pm 0,02$ ***	$0,31 \pm 0,04$ ***	$0,34 \pm 0,06$ ***
Ig M, г / л	$0,68 \pm 0,09$	$1,72 \pm 0,05$ ***	$2,01 \pm 0,23$ ***	$2,19 \pm 0,08$ ***
Ig G, г / л	$1,96 \pm 0,08$	$2,44 \pm 0,09$ ***	$2,62 \pm 0,33$ *	$2,56 \pm 0,14$ ***
ФАЛ:				
ФЧ	$3,51 \pm 0,04$	$2,31 \pm 0,09$ ***	$2,43 \pm 0,09$ ***	$3,11 \pm 0,03$ **
% ФЛ	$34,7 \pm 0,4$	$29,5 \pm 0,6$ ***	$29,7 \pm 0,6$ ***	$30,1 \pm 0,3$ ***

Як було відмічено, порушення елімінації та тривала персистенція ЦК в організмі створюють умови для їх патогенної дії на тканини та судини гемомікроциркуляторного русла. Важливим фактором знешкодження ЦК є фагоцитоз, у процесі якого імунні комплекси приєднують компоненти комплементу і фагоцитуються мононуклеарними клітинами. Результати досліджень показали, що застосований токсичний чинник призводив до зниження активності фагоцитозу (достовірно зменшувалось і фагоцитарне число, і відсоток лейкоцитів, які брали участь у фагоцитозі) у всіх досліджуваних групах тварин. ЦК можуть захоплюватись також тканинними фагоцитами, зокрема купферовськими клітинами печінки. В ураженій печінці зменшується здатність клітин Купфера до фагоцитозу. Внаслідок цього розвивається гіперглобулінемія і збільшення вмісту ЦК у крові, що має місце в

умовах ураження тварин СС1<sub>4</sub>. Іншою причиною зниження фагоцитозу може бути перенавантаження купферовських клітин печінки через підвищений вміст ЦК у крові. Це призводить до підвищеної секреції клітинами печінки ферментів та біологічно активних речовин, що справляють саме на них токсичний вплив.

Отже, проведені дослідження, а також дані літератури дають підставу стверджувати, що між печінкою та імунною системою в організмі існують тісні зв'язки. Ураження тварин ксенобіотиками супроводжується підвищенням у сироватці крові концентрації білірубіну та жовчних кислот, які можуть негативно впливати на імуннокомпетентні клітини, пригнічувати синтез компонентів комплементу в гепатоцитах, інгібувати фагоцитарну активність макрофагів. При цьому порушується пуриновий обмін, що призводить до гальмування проліферації Т-лімфоцитів.

Таким чином, проведені дослідження показали, що токсичне ураження печінки веде до порушення функціонального стану нирки, про що свідчить підвищення рівня сечовини та креатиніну в крові тварин. Активізація процесів ПОЛ та зростання ендогенної інтоксикації, а також тривала персистенція ЦК приводять до порушень на рівні мікроциркуляції. Все це спричиняє атрофічні зміни частини ниркових тілець та компенсаторну гіпертрофію інших ниркових тілець. Виражені явища інфільтрації інтерстицію та капілярних клубочків клубочків, розладів кровообігу. Спостерігаються дистрофічні зміни епітелію ниркових каналців. Про порушення процесу сечоутворення свідчать зміни на рівні фільтраційного бар'єру та епітелію ниркових каналців, встановлені електронномікроскопічно. Вказані зміни найбільше виражені на сьому добу експерименту.

Результати досліджень за темою даного розділу висвітлені у роботах [211, 212, 215, 216].

## РОЗДІЛ 6

## АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ РЕЗУЛЬТАТІВ ДОСЛІДЖЕНЬ

До сьогоднішнього дня актуальними та дискусійними залишаються питання морфогенезу уражень печінки, підшлункової залози та їх ускладнень. Про складність вирішення цих проблем свідчить і відсутність єдиного підходу до класифікацій ГП. Це пов'язано з тим, що перебіг панкреатиту від гострого запалення до появи хронічних форм буває досить варіабельним [87, 172, 219, 223]. Суттєве значення має розвиток поліорганних патологічних змін при розвитку гострого панкреатиту або токсичного ураження печінки, що зумовлено впливом функціонування печінки та підшлункової залози на перебіг більшості метаболічних процесів у організмі. Ряд авторів стверджують, що анатомічний та функціональний зв'язок органів травлення зумовлює розвиток системних уражень [107, 117, 142, 171, 206]. В сучасних умовах вивчення впливу екстремальних факторів зовнішнього середовища на цілий організм та окремі його системи набуває особливо важливого значення. Це є необхідним для в'яснення умов, що призводять до виникнення патологічних процесів. Одним з таких екстремальних факторів є вплив ксенобіотиків. Наукові дослідження довели, що при токсичних гепатитах у результаті дії ксенобіотиків відбувається порушення метаболічних процесів не тільки в печінці, а й в організмі в цілому, що зумовлює зростання рівня різних метаболітів, продуктів їх розпаду. Ці процеси зумовлюють метаболічну інтоксикацію, яка відіграє важливу роль у розвитку поліорганної патології [121, 149, 150].

Метою цієї наукової роботи було оцінити морфофункціональні зміни структурних компонентів нефронів нирок при експериментальних ураженнях печінки та підшлункової залози, адже фільтраційна здатність нирки забезпечується на рівні її структурно-функціональної одиниці – нефрона, де тісно взаємопов'язані структурні компоненти ниркового тільця, перитубулярна кровоносна сітка та каналці нефрона. У відповідності з результатами наших досліджень та даними літератури ми встановили, що клітини всіх складових

частин нефрона щурів не мають видової специфічності, а мають як загальну так і органоспецифічну будову. Гістологічні дослідження нирок інтактної групи тварин підтверджують загальні закономірності структурної організації її компонентів, які висвітлені в доступних наукових джерелах [28, 38, 61, 81, 82, 128, 132, 135, 207, 249, 264, 278].

Отримані морфометричні дані про структурні компоненти нирок інтактних тварин стали контролем для подальших досліджень. Проведені біохімічні дослідження крові інтактних та експериментальних тварин дали показники, що свідчать про функціональний стан організму, фільтраційну здатність нирок, імунологічну реактивність організму та стан антиоксидної системи.

Особлива увага дослідників приділяється фільтраційному бар'єру нирки, де відбувається початковий етап сечоутворення – фільтрація [82, 193, 209, 234, 244, 251, 275]. Він складається із клітинних (ендотеліоцити, подоцити) та неклітинного (тришарова базальна мембрана) компонентів. Результати наших досліджень підтверджують дані літератури про субмікроскопічну будову фільтраційного бар'єру.

Встановлено, що у кірковій речовині нирок дослідних тварин після створення моделі кріогенного панкреатиту спостерігалися гіпертрофовані ниркові тільця, площа яких на 2, 7 та 14 доби експерименту зростала на 15,5, 30,1, 42,8 % і становила  $(6400,3 \pm 300,6)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ),  $(7209,3 \pm 330,2)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ),  $(7912,5 \pm 379,7)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ) в порівнянні з аналогічним показником у групі контрольних тварин (рис. 6.1). Площа судинного клубочка зменшувалася на 16,1, 8,7 % на 2 та 7 доби дослідження та збільшувалась на 3,8 % на 14 добу в порівнянні з контролем і становила  $(3718,9 \pm 171,2)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ),  $(4044,4 \pm 176,2)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,01$ ),  $4601,7 \pm 215,5$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ). У всі терміни спостереження площа просвіту капсули зростала до  $(2681,4 \pm 122,4)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ),  $(3164,9 \pm 148,1)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ),  $(3310,8 \pm 157,2)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,001$ ), що на 142, 185 та 198,8 % більше по відношенню до контрольного показника. Мікроскопічно у просвітах капсул спостерігалися білкові депозити, наявність

яких, імовірно, і могла спричинити розширення сечового простору. В окремих капілярах судинних клубочків виявлено ендотеліоцити з ознаками білкової дистрофії. Спостерігалось потовщення та набряк базальної мембрани вісцерального листка капсули Шумлянського-Боумена.

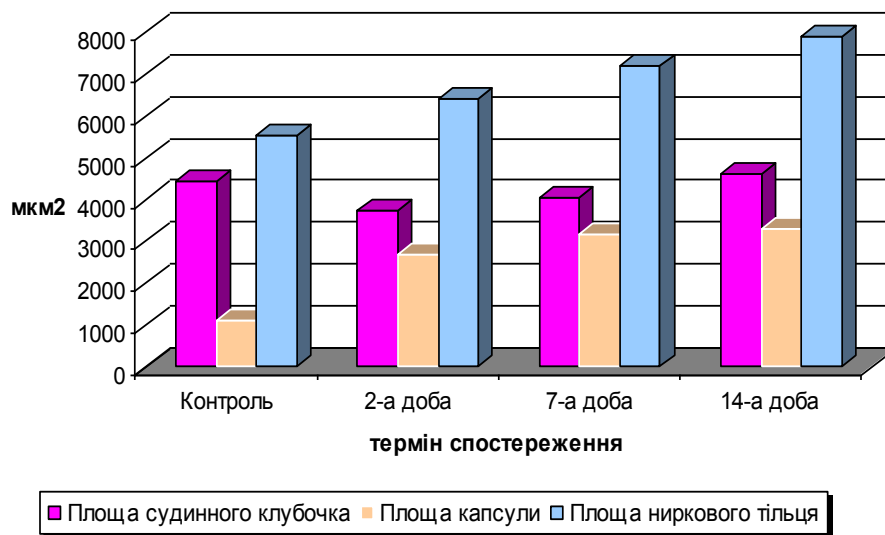


Рис. 6.1. Динаміка зміни площі компонентів ниркових тілець при гострому панкреатиті

Субмікроскопічні дослідження нирок на 2 добу досліду показали, що в кірковій речовині органа значно змінені і пошкоджені всі структури нефрона: потовщена базальна мембрана, яка втрачає тришарову будову і стає безструктурною, в набряклих ендотеліоцитах кровоносних капілярів клубочків гірше виявляються фенестри. В цитоплазмі ендотеліальних клітин мало органел і вони деструктивно змінені. Цитопедикули подоцитів або потовщуються, або видовжуються і витончуються, відмічається злиття окремих педикул між собою. На 7 добу досліду в паренхімі кіркової речовини нирок щурів встановлено значні деструктивні зміни, лише в окремих структурах нефронів наявна відносна збереженість їх субмікроскопічної організації. На 14 добу досліду в структурах ниркового тільця спостерігаються зміни, подібні до змін, виявлених у попередній термін експерименту, проте, є ознаки покращення структурної організації компонентів фільтраційного бар'єру: збільшення тіл і набряк відростків цитотрабекул менше виражені, ніж на 7 добу експерименту, чітко

виявляються проміжки між цитопедикулами. Базальна мембрана відносно рівномірної товщини, має тришарову будову, тільки на окремих ділянках вона гомогенна і осміофільна.

Зміни в канальцевій частині нефрона звичайно виражені більше, ніж в клубочковій [46, 51]. Ступінь ураження і протяжність змінених ділянок неодинакова в різних відділах канальців, що показує на асинхронне втягнення їх в патологічний процес. Очевидно, подібний розвиток патологічних зрушень залежить від факторів: морфо–функціональних особливостей різних відділів нефрона, характеру їх метаболізму, чутливості до змінених умов, послідовності включення запасних резервних нефронів у компенсаторно-приспосувальні реакції а також інших факторів, які призводять до асинхронної відповіді структур нирки на патологічні подразники [4, 14, 23, 29, 61, 62, 66, 101, 164, 165, 169, 248, 252, 264].

Всі зміни, які відбуваються в паренхімі нирки під впливом пошкоджуючих чинників можна поділити на дві групи: гіпертрофічно-гіперпластичні та дистрофічно-атрофічні [25, 49, 112, 117, 175, 184]. При тяжкому ступені ураження переважають дистрофічні зміни над компенсаторно-приспосувальними. В епітеліальних клітинах найбільш чутливими є такі органели, як ендоплазматична сітка, комплекс Гольджі та мітохондрії, що відносяться до органел, в яких протікають найважливіші метаболічні процеси і порушення доволі часто впливають на їх ультраструктуру.

Глибина і поширеність пошкодження залежать від морфофункціональної спеціалізації епітелію різних відділів нефрона і більш зміненими є проксимальні відділи як найспеціалізованіші та функціонально напружені ділянки канальцевої системи. Морфометрично це проявляється збільшенням висоти епітеліоцитів, звуженням просвіту проксимальних канальців та зменшенням їх площі.

Морфометричні дослідження проксимальних звивистих канальців засвідчили, що діаметр канальців при експериментальному панкреатиті змінюється недостовірно. Висота епітеліоцитів цього відділу нефрона



збільшується до  $(14,00 \pm 0,41)$  мкм,  $(13,79 \pm 0,54)$  мкм,  $(13,64 \pm 0,58)$  мкм що на 25, 23,1 та 21,8 % більше висоти клітин інтактних тварин, зменшується просвіт каналців до  $(16,40 \pm 0,75)$  мкм,  $(16,52 \pm 0,78)$  мкм,  $(16,36 \pm 0,79)$  мкм що на 23,4, 22,8 та 23,6 % менше відносно показників норми.

Морфометрично встановлено, що дистальні звивисті каналці на другу добу експерименту звужені незначно по відношенню до контрольного показника. Діаметр просвіту дистальних каналців зазнав більш значних змін - зменшувався відповідно на 15,4, 17,5 % та 5,6 % і становив  $(13,76 \pm 0,64)$  мкм,  $(13,41 \pm 0,66)$  мкм та  $(17,18 \pm 0,55)$  мкм. До вказаних змін могло призвести недостовірне збільшення висоти клітин епітелію та істотне зменшення їх ширини на 16,6, 25 та 23 %  $(12,20 \pm 0,38)$ ,  $(10,97 \pm 0,24)$ ,  $(11,26 \pm 0,28)$  мкм. Площа клітин дорівнювала  $(97,4 \pm 3,5)$  мкм<sup>2</sup>,  $(79,8 \pm 2,7)$  мкм<sup>2</sup>, та  $(89,2 \pm 2,7)$  мкм<sup>2</sup> що на 10,6, 26,8, 18,1 % менше від контролю.

У проксимальному відділі нефрона наявні реактивні зміни епітеліоцитів. Субмікроскопічно спостерігаються “світлі” з електроннопрозорою гіалоплазмою клітини. В них наявні ядра, які мають округлоовальну форму, рівну каріолему, а в каріоплазмі багато рибосомальних гранул. Проте, перинуклеарний простір нерівномірно збільшений за рахунок випинань зовнішнього листка ядерної оболонки. В цитоплазмі спостерігаються окремі гіпертрофовані мітохондрії з редукованими кристами і гомогенізованим зернистим матриксом.

В електроннопрозорій гіалоплазмі мало органел, які нерівномірно розташовані. Значно змінені каналці ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі, мало рибосом та полісом. Апікальна частина більшості епітеліоцитів має довгі витончені, або зруйновані мікроворсинки. У базальній частині зникає базальна “посмугованість” – відсутні складки плазмолем.

Таким чином, світлооптичні, морфометричні та електронномікроскопічні дані показують, що пошкоджується структура всього нефрона.

У доступній науковій літературі є дані про дослідження Лугового А.О. з співав. (2003), які гістологічно досліджували внутрішні органи щурів після моделювання гострого деструктивного панкреатиту і встановили в епітелії ниркових каналців виражені вакуолі, які були особливо помітні при великому збільшенні. Вони спостерігали, що деякі вакуолізовані клітини відторглись і знаходились у просвіті каналців. Зазначається, що у осіб з гострим важким ураженням ПЗ, зазвичай, виявляють тубулярний некроз, а менш значні зміни епітелію каналців дистрофічного типу мають місце у всіх випадках ГП. В літературі вказується на поєднання дистрофічних та некротичних змін в каналцях з вазодилатацією та набряком інтерстиційної тканини та, як правило, ознаками різного ступеню важкості ураження клубочків ниркових тілець. Електронномікроскопічні дослідження прижиттєвих біоптатів нирок хворих на ГП або при гострій фазі загострення хронічного рецидивуючого панкреатиту виявляють набряк ендотелію капілярів клубочків, відкладення фібрину між ендотелієм та базальною мембраною, нерівномірне потовщення базальної мембрани. Рядом досліджень при вивченні механізмів гострої ниркової недостатності в останні роки було показано, що поряд із порушеннями внутрішньониркової гемодинаміки, значна роль належить ураженню епітелію ниркових каналців. Проте, Костюк О.Г. (2004) у своїх дослідженнях вказує, що після створення моделі набрякової форми панкреатиту, значних незворотніх змін структури нирок немає, крім атрофії окремих каналців та заміщення їх сполучною тканиною на фоні гіпертрофії більшості нефронів.

Отже, проведені нами дослідження підтверджують дані літератури про характер пошкодження нирок при ГП, але при цьому дають більш повну картину про ступінь деструктивних змін у різні терміни спостереження.

Біохімічні дослідження, проведені після кріодеструкції ПЗ, показали збільшення рівня амілази в сироватці крові піддослідних тварин, що засвідчило розвиток гострого панкреатиту в них (рис. 6.2). При цьому виявлено суттєве збільшення концентрацій трансаміназ (рис. 6.3).

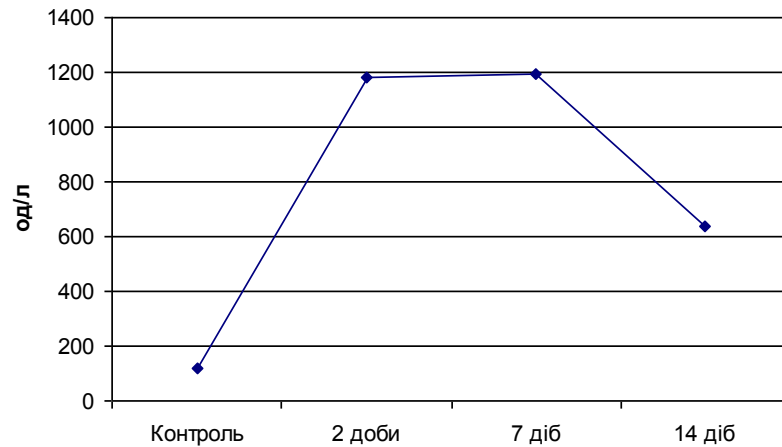


Рис. 6.2. Динаміка зміни рівня амілази в крові дослідних тварин при панкреатиті

Рівень трансаміназ розглядається як індикатор функцій печінки. Суттєве підвищення їх концентрацій у крові експериментальних тварин вказує на порушення функціональної активності цього органа та інтенсивне пошкодження клітин печінки при первинному кріогенному ураженні підшлункової залози.

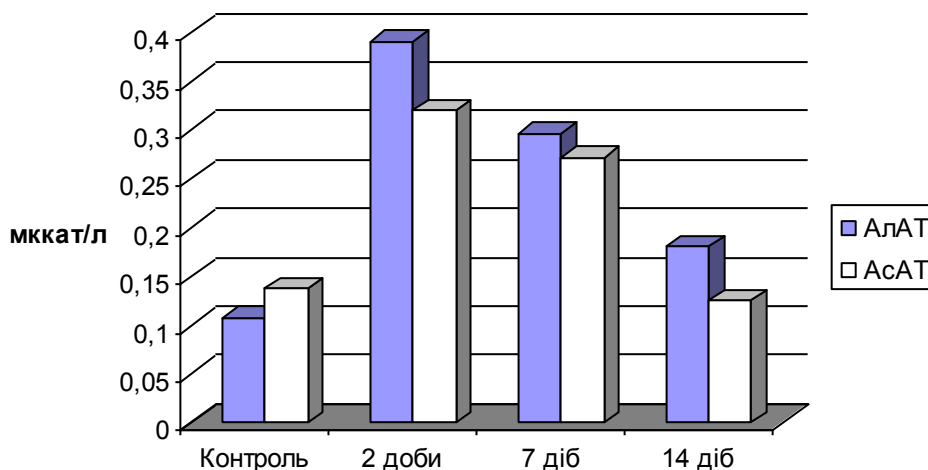


Рис. 6.3. Динаміка зміни рівня трансаміназ в крові дослідних тварин при панкреатиті

Суттєве зростання вмісту МДА та вмісту ДК протягом всього експерименту свідчить, що за даних умов активізуються процеси

вільнорадикального окиснення, що призводить до нагромадження ендогенних токсичних продуктів ПОЛ (рис. 6.4). Підвищене накопичення токсичних метаболітів ПОЛ призводить до розвитку токсемії, що викликає генералізацію патологічного процесу та його поширення за межі первинно ураженого органа. Ендогенна інтоксикація є неспецифічним синдромом, характерним для багатьох захворювань, що супроводжуються посиленням вільнорадикальних процесів.

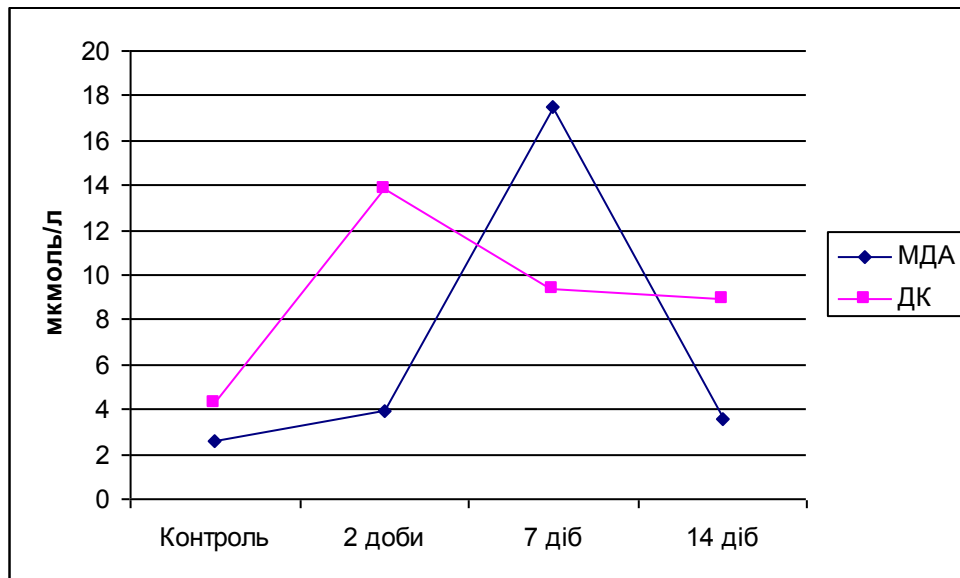


Рис. 6.4. Динаміка процесів перекисного окиснення ліпідів при гострому панкреатиті

Дослідження фагоцитарної активності лейкоцитів (ФАЛ) у тварин вказаної групи виявило істотне зниження двох основних параметрів даної системи: кількості фагоцитуючих лейкоцитів (% ФЛ) та їхньої поглинальної здатності (ФЧ). Факт різкого зниження ФАЛ у щурів з експериментальним панкреатитом свідчить на користь того, що виникають дефекти в системі елімінації ЦК, внаслідок чого поглиблюються деструктивні явища як в печінці та в інших органах травної системи, так і в нирках. Останнє підтверджувалося результатами морфологічного дослідження.

Результати проведених досліджень свідчать, що гостре ураження підшлункової залози, яке супроводжується значною інтенсифікацією процесів вільнорадикального окиснення, спричиняє істотне порушення пристосувально-

компенсаторних механізмів, особливо, стану ферментативної та неферментативної антиоксидної систем. Так, спостерігалось достовірне зростання активності каталази та зниження на 2-у та 14-у доби експерименту концентрації церулоплазмину в сироватці крові піддослідних тварин, тоді як на 7-у добу концентрація ЦП була близькою до норми ( $12,39 \pm 0,58$ ) г/л. Це можна пояснити сповільненням синтезу церулоплазмину за ураження підшлункової залози, в зв'язку з чим і падає його вміст у крові. Вважається (Карімов І. З. - 2004, Сенюк О. Ф.-1994), що зниження ЦП можливе при нефротичному синдромі, ентеропатії, важких ураженнях печінки.

Виявлено статистично достовірне зростання рівнів сироваткових IgIg A, M, G у всіх тварин із змодельованою патологією (рис. 6.5).

У крові тварин з гострим експериментальним панкреатитом спостерігається істотне підвищення вмісту циркулюючих імунних комплексів. Ці комплекси, взаємодіючи з системою комплементу, калікреїн-кініновою системою згортання крові та іншими регуляторними системами організму, викликають розвиток реакції запалення і пошкодження тканин організму.

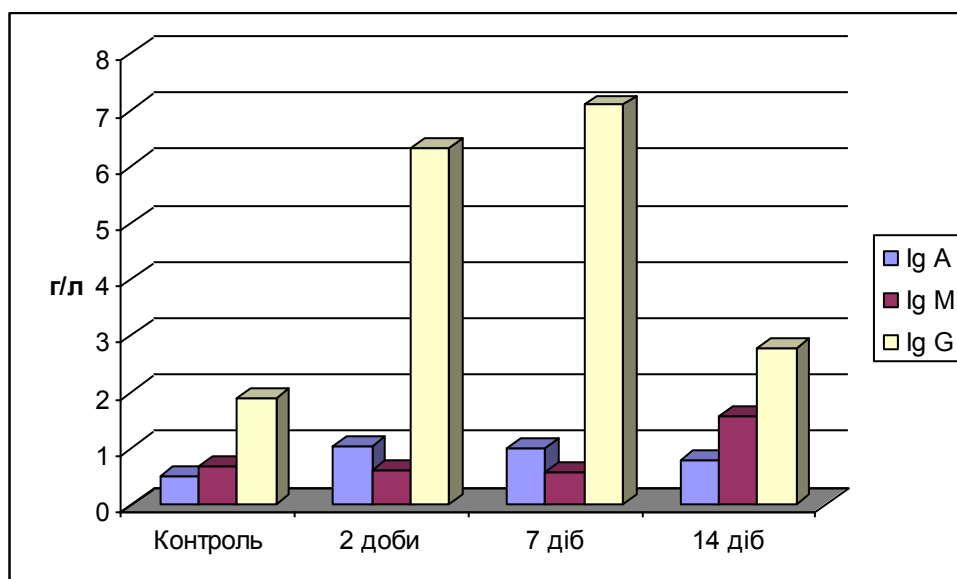


Рис. 6.5. Стан імунологічної реактивності організму білих щурів при гострому панкреатиті

Описана динаміка імунологічних змін свідчить про напруження системи загального імунітету організму та факторів місцевого імунного захисту, спрямованих на збереження внутрішнього гомеостазу нирки та цілісності її структурних компонентів.

Вищеописане можна розглядати як імовірний патогенетичний механізм структурних уражень нирок за умов гострого експериментального панкреатиту.

Експерименти А.І.Гоженко з співав. (2005р.) показали, що через одну добу після інтоксикації щурів сулемою в кірковій речовині нирки було виявлено ниркові тільця трьох видів: першого – з наявністю сферичної однорідної щільної структури на місці капілярного клубочка, різко розширеними приносячою артерією та просвітом капсули, вираженою лімфогістіоцитарною інфільтрацією. У тільцях другого виду капілярний клубочок овальної форми, просвіт капсули середньої ширини, виражений діapedез еритроцитів. Ниркові тільця третього виду характеризувалися наявністю капілярного клубочка неправильної форми, набряком та вакуолізацією ендотеліоцитів, різко розширеним просвітом капсули з відсутньою її клітинною висилкою. Автори зазначають, що при поєднаному впливі сулеми та чотирихлористого вуглецю посилювалося пошкодження нирок: з'являлись каналці без епітеліальної вистилки, втрачалась вистилка капсули ниркового тільця, підвищувалась проникність судин [43, 44].

Проведені нами гістологічні дослідження кіркової речовини нирок після моделювання токсичного гепатиту показали наявність ниркових тілець двох видів – гіпертрофованих та з ознаками гіпотрофії судинного клубочка. У гіпертрофованих ниркових тілець петлі капілярів судинних клубочків виглядають набряклими, збільшуються в розмірах. Встановлено, що кількість ниркових тілець обох видів змінюється у різні терміни експерименту (рис. 6.6).

Так через 2 доби від початку токсичного ураження печінки тварин, виявлено, що кількість гіпертрофованих ниркових тілець становить 50,96 % , а гіпотрофованих - 49,04 %. На 7 добу встановлено, що змінюється співвідношення кількості гіпертрофованих та гіпотрофованих ниркових тілець –

61,2 % та 38,8 % відповідно. На 14 добу кількість гіпертрофованих ниркових тілець становить 57,6 % , а гіпотрофованих - 42,4 % відповідно.

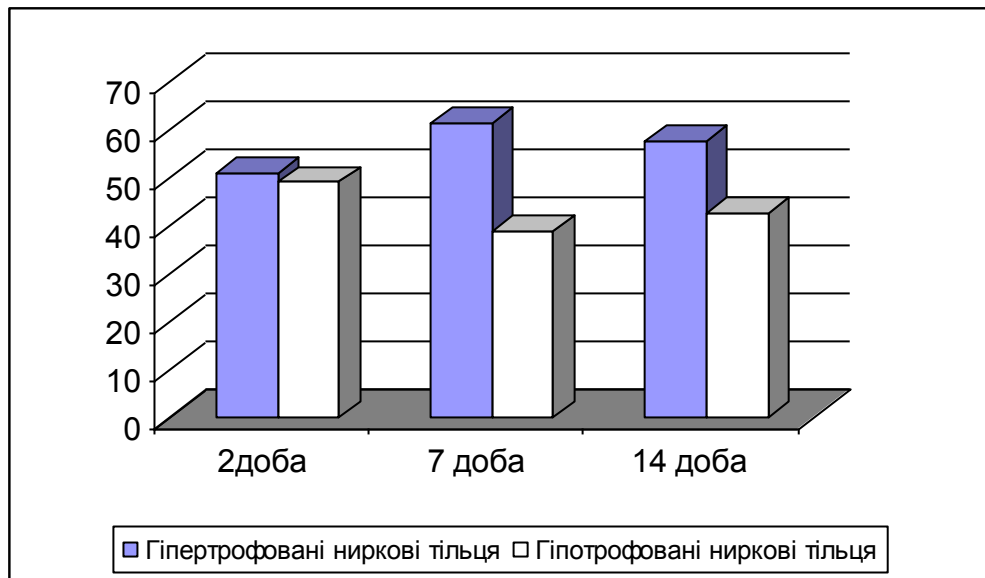


Рис. 6.6. Співвідношення кількості гіпертрофованих та гіпотрофованих ниркових тілець за умов експериментального гепатиту

При моделюванні токсичного гепатиту загальний білірубін достовірно зростав в крові піддослідних тварин протягом всього експерименту, що вказувало на інтенсивне пошкодження клітин печінки та вираженість патологічного процесу в досліджуваному органі. Суттєве, максимально – на сьому добу, підвищення концентрацій трансаміназ у крові експериментальних тварин вказувало на порушення функціональної активності та інтенсивне пошкодження клітин печінки при токсичному гепатиті (рис. 6.7).

При світлооптичному дослідженні мікропрепаратів кіркової речовини нирок експериментальних тварин дослідних груп спостерігаються явища, що відповідають гострій запальній відповіді структурно-функціональних одиниць нирки - нефронів, про що свідчать порушення структури всіх компонентів фільтраційного бар'єру.



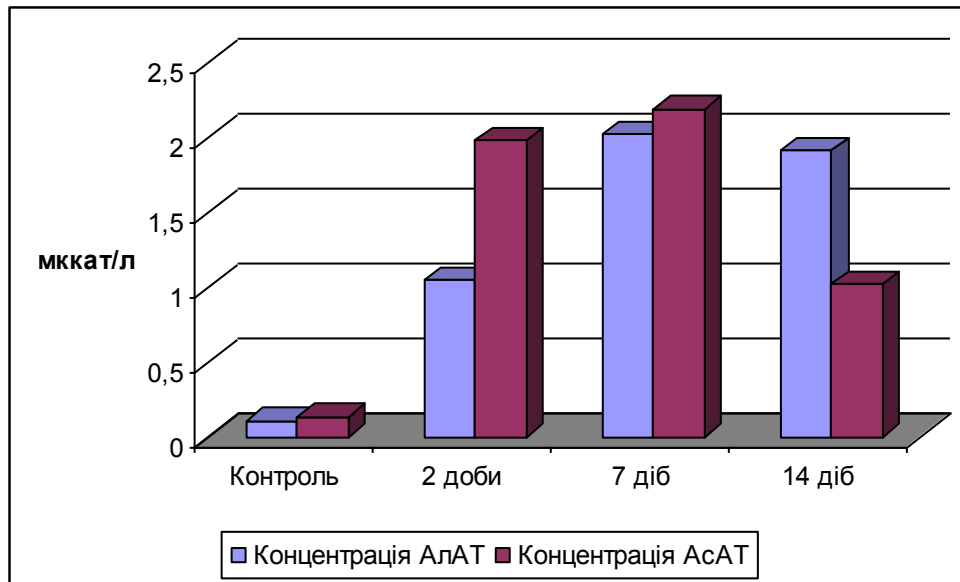


Рис. 6.7. Динаміка зміни рівня трансаміназ при токсичному гепатиті

Встановлено, що капсули ниркових тілець збільшені, окремі судини клубочка повнокровні, містять невелику кількість фібрину та поодинокі еритроцити. Стінка судин клубочка потовщена за рахунок набряку ендотеліоцитів. Просвіт їх змінений незначно. Епітелій капсули помірно збільшений за рахунок гіпертрофії ядер. Клубочок інфільтрований лейкоцитами та лімфоцитами. Спостерігається лімфо-гістіоцитарна інфільтрація інтерстиціальної тканини кіркової речовини.

В літературі звертається увага не лише на морфологічні аспекти, а і на зміни функціонального стану нирок при токсичному ураженні чотирихлористим вуглецем, які проявляються зниженням величини кліренсу креатиніну, підвищенням екскреції білка та осмотично активних речовин [43, 47]. Автори стверджують, що це свідчить про більш виражений характер порушень функціонального стану каналців нефрона порівняно зі змінами судинного клубочка [42, 66]. Не заперечуючи наявності ураження паренхіми нирок при інтоксикації чотирихлористим вуглецем, в літературі вказано, що зміни носять помірний характер і зниження швидкості клубочкової фільтрації є, ймовірно, прямим наслідком ураження судинно-клубочкового апарату нефрону.

В. В. Меньшиков (1987) вказує на важливе значення визначення вмісту креатиніну та сечовини в крові для оцінки фільтраційної здатності нирок. Проте, незважаючи на те, що визначення цих речовин використовують для оцінки функціонального стану нирок, фізіологія цих сполук дуже відрізняється - рівень сечовини в крові реагує навіть на незначні функціональні зміни нирок, а рівень креатиніну може довше залишатися в нормі. Його концентрація збільшується лише тоді, коли вичерпані функціональні резерви органу.

Проведені нами визначення рівня сечовини в крові дослідних тварин після змодельованого токсичного гепатиту показали достовірне зростання цього показника у різні терміни експерименту. Встановлено, що концентрація сечовини в крові на 2, 7, 14 доби досліді зростає у 1,8, 2,4 та 2,2 рази і дорівнює  $(5,02 \pm 0,31)$  ммоль/л,  $(6,72 \pm 0,20)$  ммоль/л та  $(6,27 \pm 0,09)$  ммоль/л при значенні контрольного показника  $(2,83 \pm 0,07)$  ммоль/л (рис. 6.8).

Визначення концентрації креатиніну в крові дослідних тварин показали достовірне зростання його після змодельованого токсичного гепатиту у 1,2, 2,1 та 2,3 рази на 2, 7, 14 доби досліді до  $(72,31 \pm 1,82)$  мкмоль/л,  $(124,50 \pm 3,75)$  мкмоль/л та  $(140,20 \pm 3,93)$  мкмоль/л (значення контролю –  $(60,40 \pm 1,90)$  мкмоль/л) (рис. 6.10). Стійке зростання креатиніну в крові є підтвердженням того, що значна частина нефронів атрофована, що призвело до порушення функціонального стану нирок.

Проведені визначення рівня сечовини в крові дослідних тварин після змодельованого гострого панкреатиту показали достовірне зростання цього показника у різні терміни експерименту. Встановлено, що концентрація сечовини в крові на 2, 7, 14 доби досліді дорівнює  $(3,57 \pm 0,09)$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ),  $(3,95 \pm 0,15)$  ммоль/л ( $p < 0,001$ ) та  $(3,06 \pm 0,14)$  ммоль/л при значенні контрольного показника  $(2,83 \pm 0,072)$  ммоль/л (рис. 6.9).

Визначення концентрації креатиніну в крові дослідних тварин показали достовірне зростання його після змодельованого панкреатиту до  $(102,0 \pm 2,7)$  мкмоль/л,  $(127,8 \pm 8,5)$  мкмоль/л та  $(131,4 \pm 6,1)$  мкмоль/л (значення контролю –

( $60,4 \pm 1,9$ ) мкмоль/л) (рис.6.9). Зростання концентрації креатиніну та сечовини в крові свідчить про порушення функціонального стану нирок.

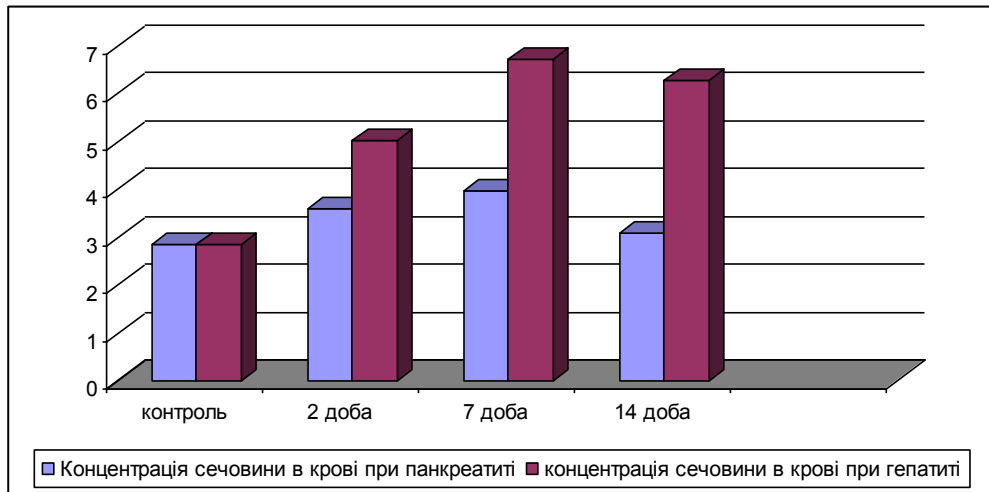


Рис. 6.8. Концентрація сечовини у крові дослідних тварин

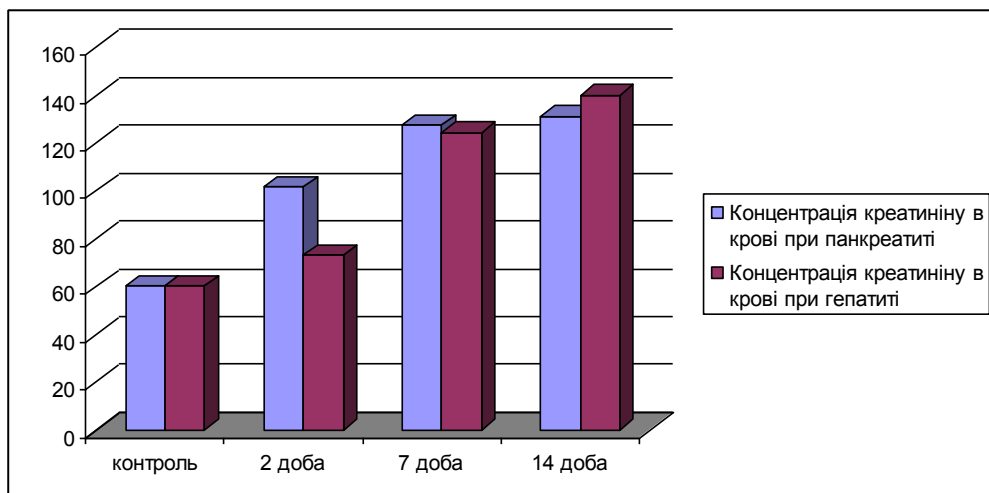


Рис. 6.9. Концентрація креатиніну в крові дослідних тварин

Наші результати підтверджують дані інших дослідників [111, 163, 168, 256, 267], які встановили зростання концентрації креатиніну в крові тварин та порушення функціональної здатності нирок у гострому періоді політрави та при експериментальному рецидивному гострому панкреатиті.

Отримані результати біохімічних досліджень свідчать про порушення фільтраційної здатності нирок, що підтверджується морфологічними дослідженнями.

В науковій літературі описані морфологічні аспекти компонентів нефрону при моделюванні експериментального хронічного алкоголізму [208, 220]. Після проведених досліджень автори встановили, що хронічна алкоголізація характеризується певною стадійністю розвитку морфологічних змін у структурах клубочкового фільтра нирок. При подовженні терміну експериментів дослідниками встановлені морфологічні зміни, що вказують на відповідь компенсаторно-адаптаційних реакцій на алкогольну інтоксикацію: виражені інвагінації ядерної оболонки подоцитів, ендотеліоцитів клубочкових капілярів, збільшення профілів гранулярної ендоплазматичної сітки та комплексу Гольджі, набряк мітохондрій та зменшення кількості крист [208, 221]. Також вказується на збільшення кількості фенестр і пор в ендотеліоцитах, набряк базальної мембрани клубочкових капілярів. Аналіз цих морфологічних змін свідчить, що реакція нирки на введений алкоголь полягає у послідовному прогресуванні первинно виявлених змін.

Наші дослідження не тільки підтвердили встановлені попередніми дослідниками тенденції, але і дозволили провести аналіз морфометричних змін усіх компонентів структурно-функціональних компонентів нирок у різні терміни експерименту. При морфометричному порівнянні судинних клубочків гіпертрофованих ниркових тілець встановлено зростання їх площі на 6,7 , 11,6 та 13,6 % до  $(4726,2 \pm 196,3)$  мкм<sup>2</sup> ,  $(4946,8 \pm 207,3)$  мкм<sup>2</sup> ,  $(5034,8 \pm 221,7)$  мкм<sup>2</sup> на 2, 7 та 14 доби після початку моделювання токсичного гепатиту (рис. 6.10). Візуально спостерігалось накопичення фібрину між петлями капілярів клубочків. Поряд з цим виявлено збільшення площі просвіту капсули ниркового тільця у ці ж терміни експерименту на 55, 55,3 та 45,4 % до  $(1717,5 \pm 85,9)$  мкм<sup>2</sup> ,  $(1721,1 \pm 86,1)$  мкм<sup>2</sup> та  $(1610,9 \pm 70,3)$  мкм<sup>2</sup> в порівнянні з аналогічним показником  $(1107,5 \pm 55,4)$  мкм<sup>2</sup> у групі контрольних тварин. в той же час площа ниркового тільця в цілому зростала на 16,3 , 20,4 та 19,9 % і становила  $(6443,7 \pm 302,2)$  мкм<sup>2</sup> ,  $(6667,9 \pm 293,4)$  мкм<sup>2</sup> ,  $6645,7 \pm 310,0$  мкм<sup>2</sup> по відношенню до контролю  $(5539,3 \pm 247,0)$  мкм<sup>2</sup>. Вказані дані показують, що площа ниркових тілець зростає як за рахунок збільшення площі судинного

клубочка, так і за рахунок розширення капсули Шумлянського-Боумена (рис.6.10)

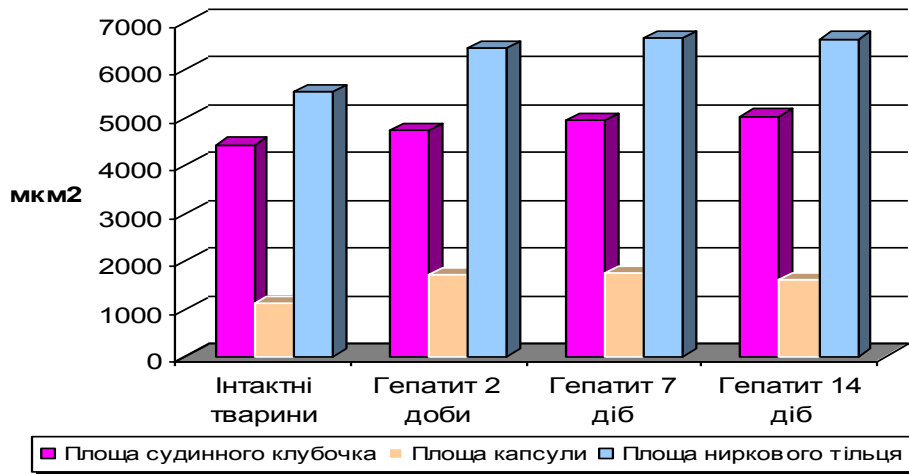


Рис. 6.10. Площа гіпертрофованих ниркових тілець при токсичному гепатиті

Інші судинні клубочки, в яких переважають явища дистрофії ендотелію, пошкодження базальної мембрани судин і некрозу, сплющуються, створюючи мікроскопічно картину гіпотрофованих тілець. При цьому їх розміри на 2, 7 та 14 доби експерименту зменшувалися на 11,4, 17,4 та 15,1 % відносно норми і становили  $(4907,5 \pm 215,4)$  мкм<sup>2</sup>,  $(4559,8 \pm 198,0)$  мкм<sup>2</sup>,  $(4706,9 \pm 205,9)$  мкм<sup>2</sup> (рис. 6.11). В цих ниркових тільцях площа судинного клубочка зменшувалася протягом відповідних термінів спостереження на 20,4, 19,4 та 19,7 % до  $(3525,6 \pm 146,3)$  мкм<sup>2</sup>,  $(3572,6 \pm 148,6)$  мкм<sup>2</sup> та  $(3559,2 \pm 145,8)$  мкм<sup>2</sup> по відношенню до аналогічного показника  $4431,4 \pm 201,6$  мкм<sup>2</sup> у групі контрольних тварин ( $p < 0,01$ ) (рис. 6.11). Поряд з цим, спостереження за змінами значень площі капсули Шумлянського-Боумена показали дещо іншу динаміку змін даного показника - збільшення на 24,7 % до  $(1381,5 \pm 69,1)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) на 2 добу, зменшенням провіту капсули ниркового тільця на 10 % до  $(987,2 \pm 49,4)$  мкм<sup>2</sup> ( $p < 0,05$ ) відносно норми на 7 добу і на 14 добу експерименту - недостовірне зростання площі капсули на 3,5 % відносно контролю, що становило  $(1147,7 \pm 50,1)$  мкм<sup>2</sup>.

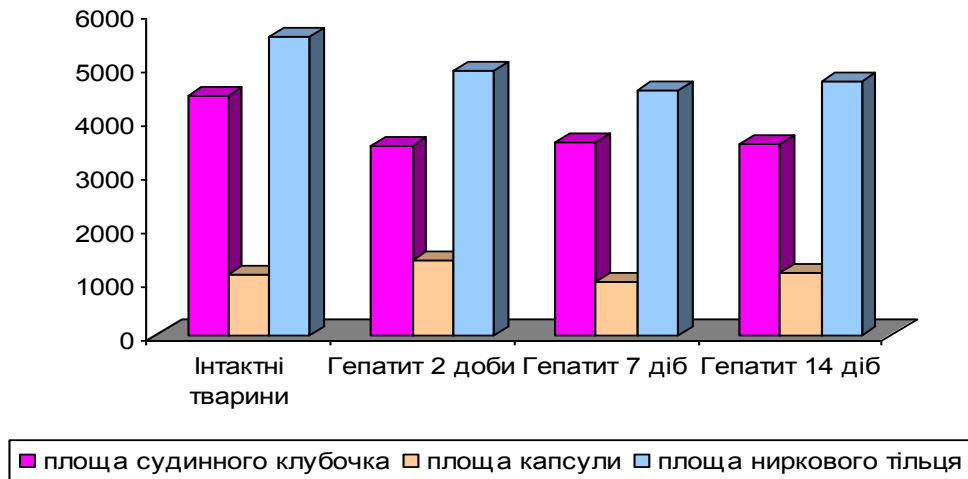


Рис. 6.11. Площа гіпорофованих ниркових тілець при токсичному гепатиті

Описані зміни свідчать про переважання процесів альтерації у даних ниркових тільцях над проліферацією. В усі терміни спостереження в інтерстиційній тканині спостерігається помірний набряк, лімфо-гістіоцитарна інфільтрація стромальних елементів, паретичне розширення гемокапілярів.

Електронномікроскопічні дослідження кіркової речовини нирки на 2 добу після токсичного ураження печінки показали значні зміни структурних компонентів нефрона. В цей період компоненти нефрона знаходяться в стані функціонального напруження, що є результатом підвищеного навантаження на нирку (про це свідчить підвищення фенестрації в ендотелії, локальне потовщення базальної мембрани та помірна гіпертрофія мітохондрій подоцитів).

Електронномікроскопічно на 7 добу цього дослідження встановлені значні зміни всіх структурних компонентів ниркового тільця. Динаміка змін в гломерулярному апараті тісно пов'язана із змінами базальної мембрани капілярів, яка по мірі впливу на неї пошкоджуючого фактору потовщується, стає гомогенною, осміюфільною, втрачає свою тришарову будову. Поступово піддаються дистрофії подоцити, ендотелій, щілини між цитоподіями невеликі або погано виявляються. Вказані зміни викликають порушення першої стадії сечоутворення – фільтрації.

Дослідження ультраструктурного стану ниркового тільця на 14 добу досліду, показали, що в його структурних компонентах зберігаються зміни, подібні до змін, виявлених у попередній термін експерименту. Проте спостерігаються ознаки покращення структурної організації компонентів фільтраційного бар'єру, а саме: менш виразні деструкція подоцитів і набряк їх цитотрабекул ніж на 7 добу експерименту. Деструкція органел наявна, проте, є окремі гіпертрофовані мітохондрії та інші – невеликі, у яких пошкодження крист часткове, а матрикс помірної щільності. Невеликі цитопедикули щільно контактують з базальною мембраною, між ними чітко виявляються проміжки. У світлій цитоплазмі ендотеліальних клітин наявні як деструктивно змінені, так і добре структуровані органели. Витончені цитоплазматичні ділянки мають чіткі пори, що свідчить про активний перебіг процесу фільтрації. Базальна мембрана на окремих ділянках нормалізується, має відносно рівномірну товщину та тришарову будову. Отже, отримані дані експериментальних досліджень підтверджують дані літератури, але дають більш повну характеристику морфологічного стану нирок у різні терміни спостереження після моделювання токсичного гепатиту.

У літературі є досить суперечливі дані про вплив тетрахлорметану на окиснювальні процеси в організмі тварин та стан його захисних систем.

Визначення концентрацій сироваткових IgIg A, M, G виявило, що на фоні тетрахлорметанового ураження у всіх досліджуваних групах тварин достовірно зменшувався вміст Ig A протягом всього експерименту та істотно підвищувався вміст IgIg M та G протягом всього експерименту (рис. 6.12). При цьому відбувається порушення елімінації ЦК(рис. 6.13), що призводить до їх патогенної дії на тканини та судини мікроциркуляторного русла.

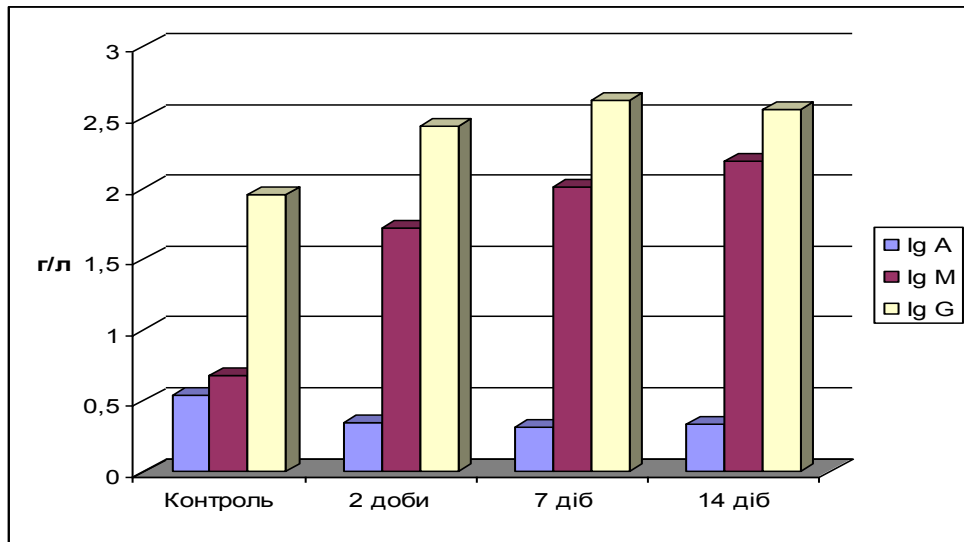


Рис. 6.12. Стан імунологічної реактивності організму білих щурів при токсичному гепатиті

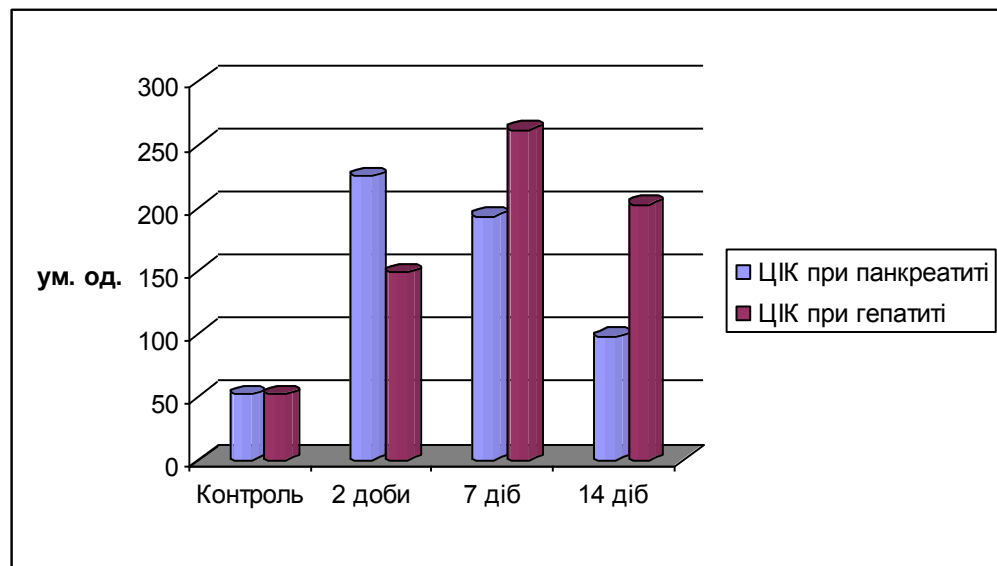


Рис. 6.13. Динаміка змін рівня циркулюючих імунних комплексів при токсичному гепатиті та гострому панкреатиті

Результати досліджень показали, що інтоксикація тварин тетрахлорметаном супроводжується активацією вільнорадикального окиснення ліпідів у сироватці крові тварин, про що свідчить збільшення в цих тканинах вмісту як МДА, так і ДК протягом всього експерименту (рис. 6.14).



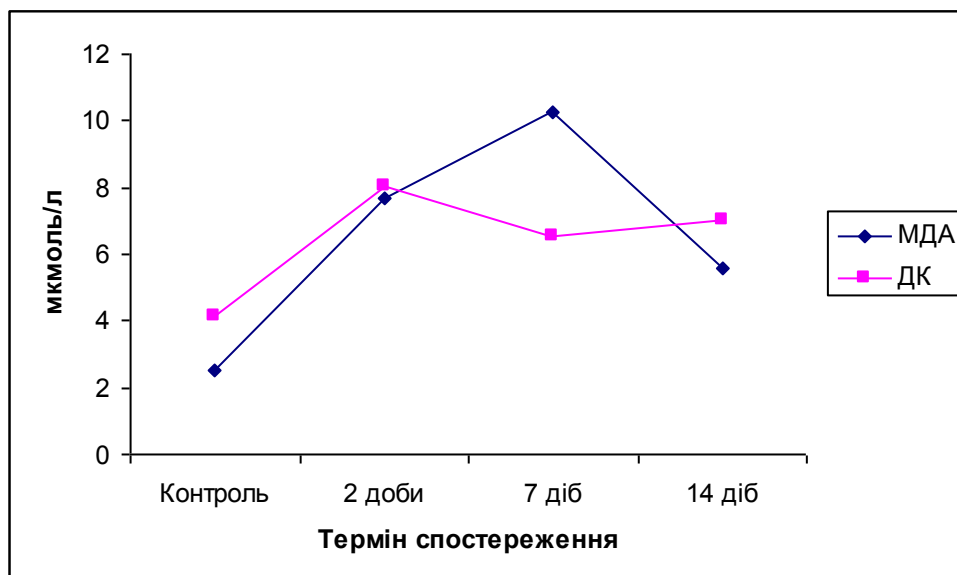


Рис. 6.14. Динаміка процесів перекисного окиснення ліпідів при токсичному гепатиті

Суттєво зростає ендогенна інтоксикація із досягненням найвищого значення на сьому добу експерименту.

Результати проведених досліджень свідчать, що гостре ураження підшлункової залози та токсичне ураження печінки супроводжуються значною інтенсифікацією процесів вільнорадикального окиснення, спричиняють істотне порушення пристосувально-компенсаторних механізмів, особливо, стану ферментативної та неферментативної антиоксидної систем.

Факт різкого зниження ФАЛ у щурів з експериментальним панкреатитом та гепатитом свідчить про те, що при цих патологіях виникають дефекти в системі елімінації ЦК, внаслідок чого поглиблюються деструктивні явища як в органах травної системи, так і в нирках. Все вищеописане можна розглядати як імовірний патогенетичний механізм структурних уражень нирок за умов гострого експериментального панкреатиту та токсичного гепатиту.

## ВИСНОВКИ

У дисертації наведено теоретичне узагальнення і нове вирішення актуальної наукової задачі, що полягає у встановленні закономірностей морфофункціональних змін структурних компонентів нирки при експериментальних ураженнях печінки та підшлункової залози. Результати проведених світлооптичних, електронномікроскопічних, морфометричних, біохімічних, імунологічних і статистичних досліджень та їх порівняльний аналіз дозволили визначити ступінь морфофункціональних змін у відділах нефрону та характер метаболічних порушень при гострому панкреатиті та токсичному гепатиті.

1. Комплексні дослідження морфологічного стану нирок білих щурів свідчать, що на світлооптичному та електронномікроскопічному рівнях структурні компоненти органу мають загальні закономірності будови. Отримані дані якісних, морфометричних, біохімічних та імунологічних досліджень можуть бути використані як контрольні показники для порівняння з результатами дослідів.

2. Змодельований кріогенний панкреатит викликає реактивні зміни всіх структурних компонентів нирки. Пристосувально-компенсаторна перебудова органу на 2 добу досліді супроводжуються розширенням просвітів і кровонаповненням судин, збільшенням розмірів ниркових тілець на 15,5 %, звуженням каналців проксимального та дистального відділів нефрона. Відбуваються зміни ультраструктури компонентів фільтраційного бар'єру, епітеліоцитів каналців нефрона.

3. При експериментальному ураженні підшлункової залози найбільш виражені деструктивні зміни встановлені на 7 добу спостереження. Гістологічно на фоні значних розладів судинної системи органу порушується структура всіх компонентів нефрона, суттєво змінюються їх морфометричні параметри у порівнянні з показниками інтактних тварин (збільшення площі

ниркових тілець на 30 %, просвіту капсул – на 185 %). Субмікроскопічно відбувається потовщення і гомогенізація базальної мембрани гемокапілярів клубочків, набряк ендотеліоцитів і порушення їх фенестр, потовщення цитотрабекул та зміни цитопедикул, що відображає порушення першої фази сечоутворення – процесу фільтрації. Зменшення просвітів проксимальних і дистальних каналців, деструкція ядер і органел епітеліоцитів, їх базальних і апікальних частин свідчить про зміни другої фази сечоутворення – процесу реабсорбції.

4. На 14 добу досліду після змодельованого криогенного панкреатиту наявні ознаки регенераторних процесів та відносної нормалізації структур кіркової речовини нирок. Менше виражене кровонаповнення судин, лімфо- і гістоцитарна інфільтрація строми органу. Покращується структура компонентів фільтраційного бар'єру, епітеліоцитів звивистих каналців. Морфометричні показники судинних клубочків та дистальних відділів нефронів менше, ніж у попередні терміни відрізняються від показників нирок інтактних тварин.

5. Токсичне ураження печінки викликає зміни всіх структурних компонентів кіркової речовини нирки. Якісні і кількісні дослідження встановили пристосувально-компенсаторну перебудову судинної системи і структур паренхіми нирок, наявність ниркових тілець з ознаками гіпер- та гіпотрофії. Мікроскопічні, ультраструктурні та морфометричні зміни на 7 добу досліду виражені найбільш істотно і відображають порушення процесу сечоутворення.

6. Порівняльний аналіз морфологічних змін та морфометричних параметрів структурних компонентів нирок тварин при токсичному гепатиті та гострому панкреатиті свідчить, що деструктивні процеси носять зворотній характер, на що вказує відносне покращення мікроскопічної будови, морфометричних показників та ультраструктури компонентів нефрону на 14 добу експерименту.

7. Біохімічно встановлено, що при первинному ураженні підшлункової залози та печінки відбувається суттєва активізація процесів вільнорадикального окиснення, підвищене накопичення в крові токсичних продуктів перекисного

окиснення ліпідів, ослаблення ферментативних і неферментативних систем антиоксидного захисту, що призводить до розвитку токсемії та, як наслідок, до генералізації патологічного процесу. Одночасно виявлене зниження факторів клітинного імунного захисту та активація гуморальної ланки імунітету, особливо на 7 добу досліду, що сприяло поглибленню деструктивних змін структурних компонентів нирки.

8. Встановлені закономірності пристосувально-компенсаторних, деструктивних та регенераторних процесів структурних компонентів нирки при експериментальних ураженнях печінки та підшлункової залози можуть бути враховані при розробці методів профілактики та корекції порушень видільної системи.

## СПИСОК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990.- 418с.
2. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
3. Аль-Шухри С.Х., Горбачев А.Г., Смирнов В.С. Иммунное состояние у больных первичным и вторичным хроническим пиелонефритом //Урология и нефрология. - 1996. - № 3. - С. 17-20.
4. Аминова М.Ш., Буниат-Заде Э.Р. Гистохимические изменения почек у белых крыс при экспериментальной дегидратации // Азерб. мед. журнал. - 1988. - № 10. - С. 41-44.
5. Андрейчин М.А., Бех М.Д., Дем'яненко В.В. Методи дослідження ендогенної інтоксикації організму: Методичні рекомендації. – Тернопіль, 1998. – С. 31.
6. Аткінс Р. К. Гломерулонефриты // Нефрология и диализ. – 2000. – Т. 2, № 4. – С. 225-229.
7. Бабанов Г.П. Механизмы и границы адаптации при действии на организм неэлектролитов как химических факторов интенсивности. —Ярославль, 1973. — 135 с.
8. Бажан К.В. Стан перекисного окислення ліпідів та антиоксидантної системи в осіб, які зазнали впливу екстремальних факторів // Лікарська справа. – 1998. – № 8. – С. 47-50.
9. Бакалюк О. Й. Вибрані питання нефрології в клініці внутрішніх хвороб. – Тернопіль: Укрмедкнига, 2000. – 344 с.
10. Бакалюк О.Й., Панчишин Н.Я., Дзига С.В. Синдром ендогенної інтоксикації, механізм виникнення, методи ідентифікації // Вісник наук. досл. – 2000. – №1. – С. 11-13.
11. Барабой В.А., Сутковой Д.А. Окислительно-антиоксидантный гомеостаз в норме и патологии. – Наукова думка, 1997. – 420 с.
12. Барабой В.А. Механизмы стресса и перекисное окисление липидов // Успехи совр. биол. – 1991. - Т. 3, вып. 6. – С. 923 – 931.

13. Барвінська А.С. Динаміка порушень зсідально-протизсідальної системи крові у хворих на набрякову форму гострого панкреатиту // Практична медицина. – 1997.- №7-8. – С.103-106.
14. Баринов Е.Ф., Карасьов І.В. Метаболічне забезпечення адаптаційних реакцій нефронів після термічної травми шкіри // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т.3., №4. – С.35-37.
15. Баринов Э. Ф., Сулаева О. Н. Морфометрическая характеристика нефрогенной зоны почек новорожденных крысят // Морфология. – 2003. – Т. 123, № 2. – С. 77-80.
16. Березницький Я.С., Яльченко Н.А., Кутовий М.О. Стандартизація та уніфікація підходів до діагностики та лікування гострого панкреатиту // Шпитальна хірургія. – 2004. - № 4. – С. 200-204.
17. Береснев А.В., Шаповал В. И., Ракивненко В. Х. Функциональное состояние почек при острой патологии органов брюшной полости. – К.: Здоров'я, 1985. – 88 с.
18. Беспалова В. М., Сапожникова Ю. А., Зафранская М. М. Иммунологические аспекты IgA- нефропатии // Нефрология и диализ. -2005. – Т. 7, № 1. – С. 32-36.
19. Быков А.А., Ревич Б.А. Оценка риска загрязнения окружающей среды свинцом для здоровья детей в России // Медицина труда и промышленная экология. —2001. —№5. —С. 6–10.
20. Бідюк Д.Н. Морфологічні та топографічні особливості ураження заочеревинного простору при деструктивному панкреатиті // Шпитальна хірургія. – 2000. - №3. – С.22-24.
21. Бикбов Б. Т., Кирхман В. В., Ушакова А. И. Предикторы летального исхода у больных на гемодиализе // Нефрология и диализ. – 2004. – Т. 6, № 2. – С. 154-163.
22. Блюгер А.Ф., Майоре А.Я. Исследование основных патогенетических линий пораженных клеток печени в условиях клинической и экспериментальной патологии и подходы к регуляции и купированию этих процессов // Упехи гепатол. – Вып. 10. – Рига, 1982. – С. 12 – 34.

23. Бобкова И. Н., Чеботарева Н. В., Рамеев В. В. Роль эндотелиальной дисфункции в прогрессировании хронического гломерулонефрита, современные возможности ее коррекции // Терапевтический архив. – 2005. - № 6. – С. 92-96.
24. Бойко Ю.Г. Актуальные аспекты острого деструктивного панкреатита // Архив гематологии. – 1988. – Т.60, №1. – С.64-66.
25. Браун А.Д., Моженко Т.П. Неспецифический адаптационный синдром клеточной системы. Ленинград, “Наука”, 1987. - 229с.
26. Буеверов А.О. Общие представления о лекарственных поражениях печени // Клинические перспективы гастроэнтерологии, гепатологии. – 2002. – № 4. – С. 7-11.
27. Бурых М.П., Падалица М.А., Шкляр А.С. Морфометрическая характеристика почечных чашечек лиц подросткового и юношеского возраста // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т.3, №3. – С. 9-12.
28. Бурых М. П. Экскреторні сектори нирки людини. Нові мікро- макроскопічні структурно-функціональні одиниці нирки // Український медичний альманах. – 2000. – т. 3, № 1 (додаток). – с. 8-9.
29. Валькович Э.И. Проявления адаптационно-приспособительных процессов в эпителии клубочкового фильтра почек // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. - 1990. - № 7. - С. 83-87.
30. Варшавский В. А., Проскурнева Е. П., Гасанов А. Б. и др., Об уточнении клинико-морфологической классификации хронического гломерулонефрита // Нефрология и диализ. – 1999. – Т. 1, № 2-3. – С. 100-106.
31. Вашурина т. В., Сергеева Т. В. Цитокины и адгезивные молекулы в патогенезе хронического гломерулонефрита // Нефрология и диализ. – 2002. – Т.4, № 3. – С. 232-239.
32. Величенко В. Острый панкреатит в эксперименте и клинике. – Мн.: Беларусь. – 1971. – 112с.,
33. Венгеровский А.И. , Саратиков А.С. Влияние гепатотоксинов на активность органеллоспецифических ферментов и метаболизм липидов печени // Вопр. мед. химии – 1989. - № 3. – С. 87 – 91.

34. Взаимодействие вирусов гепатита В и С с клетками иммунной системы макроорганизма (обзор литературы) / В.Т.Ивашкин, С.Н.Маммаев, А.О.Буеверов, Ю.О.Шульпекова // Клин. лаб. диагн. – 2001. - № 7. – С. 45 – 51.
35. Вікові особливості ліпідного статусу печінки щурів за умов токсичного ураження печінки тетрахлорметаном / Я.І.Гонський, І.М. Кліщ, Н.П.Саюк, Л.М.Рубіна, С.Р. Підручна // Здобутки клін. та експерим. медицини. – Тернопіль, 1997. – С. 539 – 542.
36. Власов А.П., Тарасова Т.В., Судакова Г.Ю. и др. О влиянии антиоксидантов на выраженность эндотоксикоза при экспериментальном перитоните // Экспериментальная и клиническая фармакология. —2000. —Т. 63, №6. —С. 58—61.
37. Вторинні нефропатії / Матер. I Нац. з'їзду нефрологів // Акт. пробл. нефрології. Вип. 6.– К., 2001.– 300 с.
38. Волкова О.В., Епецкий Ю.К. Основы гистологии с гистологической техникой. М.: Медицина, 1982.
39. Возіанов О.Ф., Люлько О.В. Урологія: Підручник. – К.: Вища школа, 1993. – 711с.
40. Виявлення метаболічних порушень в організмі щурів при поєднаній дії тетрахлорметану, нітриту натрію та рентгенівського опромінення / Л.С.Фіра, О.І.Кривокульський, С.Ю. Соснієнко, Л.В.Головатюк // Екол. та ноосферол. – 2002. – т. 11, № 1 – 2. – С. 26 – 32.
41. Гаєвська М.Ю. Циркуючі імунні комплекси за умов норми та патології // Вісн. наук. досл. – 2000. - № 4. – С. 37 – 40.
42. Геллер Л.И. Заболевания системы пищеварения, вызывающие или имитирующие нарушения других органов. – Хабаровск, 1988. – 85 с.
43. Гоженко А.И., Доломатов С.И., Гончарова Л.В., Доломатова Е.А. Нарушения функционального состояния почек крыс при введении четыреххлористого углерода // Нефрология. – 2004. – Т.8, №1. – С.67-70.



44. Гоженко А.И., Долوماتов С.И., Романив Л.В., Долوماتова Е.А. Возрастные особенности состояния почечного функционального резерва у интактных крыс // Клінічна та експериментальна патологія. – 2005. – Т. 4, № 3. – С. 42-45.
45. Гоженко А.И., Насибуллин Б.А., Гончарова А.В., Пыхтеев Д.И. Структурные последствия действия соединений ртути элиминировано и в сочетании с четыреххлористым углеродом на организм крыс // Вісник морфології. – 2005. - №1. – С.18-24.
46. Гоженко А.И., Владимірова М. П., Топор Е. А. Ренальные дисфункции у белых крыс после однократного введения гентамицина // Нефрология. – 2005. - Т. 9, № 4. –С. 75-79.
47. Голиков С.Н. Избирательное и общее в механизмах токсического действия химических веществ // Актуальные вопросы общей и корабельной токсикологии. - СПб. 1994. - С. 57-59.
48. Голубчиков М.В. Статистичний огляд захворюваності населення України на хвороби органів травлення // Сучасна гастроентеролог. і гепатол. – 2000. - № 1. – С. 17-20.
49. Гонтмахер В.М. Функциональная морфология и восстановительные процессы в почке в различном возрасте // Морфофункциональные аспекты, компенсаторно-приспособительных процессов. - Ташкент: Медицина, 1975. – С. 59-60.
50. Гончаревская О.А., Наточин Ю.В. Микропункционное изучение диапазона регуляции реабсорбции ионов и воды в дистальном канальце нефрона тритона // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. -№ 1.- С.49-52.
51. Гордиенко В.М., Гарматина С.М., Пятковский Р.П. Реакция эпителия почки на действие нитритов и нитратов // Вісник Білоцерківського державного аграрного університету. - Біла Церква, 1998. - Вип. 6, част. 2. - С. 120-122.
52. Гребенев А.Л. Хронические панкреатиты // Руководство по гастроэнтерол. – М., 1996. – Т. 3. – С. 81-113.
53. Гостищев В.К., Федоровский Н.М., Глушко В.А. Деструктивный панкреатит (основные принципы комплексной терапии) // Анналы хирургии. – 1997. - № 4.

– С. 60-65

54. Григорьев П.Я., Яковенко А.В. Клиническая гастроэнтерология. – М.: Мед. информ. агентство, 1998. - 647с.
55. Грицак Б. В. Ультраструктурні зміни компонентів юкстагломерулярного апарату ( ЮГА) нирки в пізні терміни гідронефротичної трансформації (ГТ) // Вісник морфології. – 2003. - № 2. – С. 269-270.
56. Губергриц Н.Б., Линеvский Ю.В., Лукашевич Г.М., Загоренко Ю.А. Практические возможности повышения диагностического значения традиционных лабораторных тестов при хроническом рецидивирующем панкреатите // Сучасна гастроентерологія. – 2002. - № 1 (7). – С. 28-32.
57. Гублер Е.В. Вычислительные методы анализа и распознавания патологических процессов. – Л.: Медицина, 1978. – 294 с.
58. Губский Ю.И. Коррекция химического поражения печени. —К.: Здоров'я, 1989. —168 с.
59. Губский Ю.И., Долго-Сабуров В.Б., Храпак В.В. Химические катастрофы и экология. - К.: Здоров'я, 1993. - 224 с.
60. Гумінський Ю. Й. Нормативний індивідуальний об'єм нирок у жінок дефінітивного віку // Вісник наукових досліджень. – 2000. – Т. 17, № 1. – С. 38-40.
61. Гусаков Н. И. Слово о почке: (научно-популярный очерк к учению А. М. Шумлянского). – М., 1993. – 103 с.
62. Данкович Р. С. Морфологічна характеристика клубочків нирки великої рогатої худоби, вирощеної на території забрудненій радіонуклідами // Науковий вісник Львівської державної академії ветеринарної медицини імені С. З. Гжицького. – Львів, 2002. – Том 4 (№2). – Ч. 4. – С. 25-29.
63. Дгебуадзе М. А. Морфометрическое исследование клубочков правой и левой почек человека в возрастном аспекте // Морфология. – 2001. - Т. 119, № 1. – С. 59-62.
64. Дгебуадзе М.А. Половые и возрастные особенности активности кислой и щелочной фосфатаз в стенках внутриорганных кровеносных сосудов почки // Актуальні питання морфології / II Національний конгрес АГЕТ України. -

Луганськ, 1998. - С. 83-84

65. Джаналиев Б. Р., Варшавский В. А., Лауринавичюс А. А. Первичные гломерулопатии: частота, динамика и клинические проявления морфологических вариантов // Архив патологии. - 2002. – Т. 64, № 2. – С. 32-35.

66. Дисфункция эндотелия при тяжелых формах острой почечной недостаточности. Новые подходы к патогенетической терапии / Ф.У. Дзгоева, И.М. Кутырина, С.Г. Мусселиус и др. // Терапевтический архив. – 2005. - № 6. – С.35-39.

67. Диференційна діагностика серозної та гнійної стадій гострого пієлонефриту / О.Ф. Возіанов, С.П. Пасечніков, В.М. Лісовий та ін. // Урологія. - 1997. - Т. 1, № 1. - С. 408.

68. Добротина Н.А., Рутницкий А.Ю., Кузьмина Е.И. Иммуномодулирующая активность и полифункциональность церулоплазмينا // Иммунология. – 1998. – № 5. – С. 49-50.

69. Додина Л.Г., Агамова Е.Е. Эффективность антиоксидантов и адаптогенов в повышении защитных реакций организма при воздействии факторов производственной и окружающей среды // Медицина труда и промышленная экология. - 2000. - №2. - С. 28–30.

70. Дранник Г.Н. Клиническая иммунология и аллергология. – Одесса: Астро Принт, 1999. – 604 с.

71. Дудар І. О. Вікові морфологічні, структурні та функціональні зміни у нирках здорових людей // Урологія. – 1999. – 3 3. – С. 102-106.

72. Эльштейн Н.В. Ошибки в гастроэнтерологической практике. – М.: Мед. информ. Агентство, 1998. – 224 с.

73. Ерюхин И. А., Шляпников С. А. Экстремальное состояние организма. – СПб.: Эскулап, 1997. – 304 с.

74. Ерюхин И. А., Гаврилин С. В., Демченко Н. С. Эндотоксикоз при тяжелой сочетанной травме // Вестник хирургии. – 2001. – Т. 160, № 5. – С. 120-124.

75. Жилина Н.М. Прогностический индекс эндогенной интоксикации // Вестн. новых мед. технол. – 1998. – Т. 5, № 3-4. – С. 81-84.
76. Заболотна Л.В., Кухарчук О.Л., Пішак В.П. Фотоперіодичні впливи латеральної септальної ділянки мозку на регуляцію екскреторної функції нирок // Буковинський медичний вісник. - 2000. - Т. 4, № 4. -С. 139-143.
77. Западнюк И.П., Западнюк В.И., Захария Е.А. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. - К.: Вища школа, 1974. – 304 с.
78. Зейц Г. Алкогольная болезнь печени // Росс. ж. гастроэнт., гепатол., колопроктол. –2001. – № 4. – С. 62-65.
79. Земсков В.С., Ткаченко А.А., Ковальская И.А., Крючина Е.А. Стандарты (протоколы) диагностики и лечения заболеваний поджелудочной железы. – Киев, 2000 – 32 с.
80. Значение исследования в моче молекулярных медиаторов иммунного воспаления и фиброза в почке при хроническом гломерулонефрите / Л. В. Козловская, И. Н. Бобкова, О. К. Плиева и др. // Терапевтический архив. – 2004. - № 9. – С. 84-87.
81. Зуфаров К. А. Ультраструктура юкстагломерулярного аппарата почки // Успехи современной биологии. – 1985. –Т. 79, Вып. 3. – С. 468- 479.
82. Зуфаров К.А., Гонтмахер В.М. Структурно-функциональные особенности юкстагломерулярного комплекса и сосудистых клубочков почек // Scripta Medica. -1980. - т. 53, № 3. - С. 159-165.
83. Иванов К.П. Пределы физиологической адаптации человека к последствиям современных факторов // Физиол. Чел. - 1997.-т.23,№3.-С.109-121.
84. Иванова В.Ф., Пузырев А.А. Морфофункциональные изменения в тканях и органах // Медико-экологический мониторинг. - СПб, изд. СПбМА, 1993.-С. 33-46.
85. Иванова В.Ф., Пузырев А.А., Корнева ГС. Закономерности стадийного развития адаптационных процессов при воздействии экзогенных и эндогенных факторов // Медико-биологические проблемы адаптации. -СПб, изд. СПбМА,

1994. -С. 11-14.

86. Иванова Л.Н. Физиология почки и водно-солевого обмена: основные направления исследований в России // Успехи физиол. наук. —1995. —Том 26, №3. —С. 3–13.

87. Ивашкин В. Т., Миносян Г. А. Лечение хронического панкреатита // Рос. журн. гастроэнтерол., гематол., колопроктологии. – 1996. - № 4. – С. 10-17.

88. Ивашкин В.Т. Клеточная и молекулярная биология воспаления печени // Рос. журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1998. – № 5. – С. 13-17.

89. Игнатова М. С., Дегтярева Э. М. Наследственная предрасположенность к заболеваниям органов мочевой системы и почечный дисэмбриогенез – основа развития нефропатий у детей // Педиатрия – 1993. - №.1. – С. 80-84.

90. Изменения в структуре поджелудочной железы при остром и хроническом панкреатите / Г.Я. Костюк, Г.В. Терентьев, Т.А. Кадошук, С.П. Жученко // Морфология. – К., 1984 – Вып.9 – С. 54-57.

91. Изменения почечного кровотока у детей с различными морфологическими вариантами гломерулонефрита / М. В. Добрынина, А. И. Клембовский, В.В. и др. // Нефрология и диализ. – 2005. – Т. 7, № 1. – С. 37- 41.

92. Іутинська Г.О., Петруша З.В., Іваниця В.А. та ін. Токсичність і мутагенна активність важких металів — забруднювачів ґрунту // Соврем. пробл. токсикол. —2000. —№2. —С. 53–56.

93. Камышников В. С. Справочник по клинико-биохимической лабораторной диагностике. Минск. – 2000. – Т. 1. – 495 с.

94. Капштір Ю.Г. Інволютивні морфологічні передумові розвитку гострих гнійно-запальних захворювань нирок // Урологія. - 2000. - № 4. - С. 34-38.

95. Карасев И.В., Баринев Э.Ф. Транспорт ионов в проксимальных канальцах нефронов у крыс после термического повреждения // Таврический медико-биологический вестник. -2004. – Т.7, №4. – С.234-236.

96. Каримов Х. Я., Хайрулло Угли Муродулло. Динамика морфологических изменений в тканях поджелудочной железы, печени и слизистой оболочки

тонкой кишки при отром панкреатите // Лікарська справа. – 2002. - № 1. – С. 105-106.

97. Каримов И. З. Роль некоторых позитивных белков острой фазы в патологии (лекция). // Таврический медико-биологический вестник. – 2004. – Т.7, № 4. – С. 16-24.

98. Капштур Ю.Г. Инволютивні морфологічні передумови розвитку гострих гнійно-запальних захворювань нирок // Урологія. - 2000. - № 4. - С. 34-38.

99. Карякина Е.В., Белова С.В. Молекулы средней массы как интегральный показатель метаболических нарушений (обзор литературы) // Клини. лаб. диаг. - 2004. - № 3. - С. 4-8.

100. Квятковський Е. А., Хархота В. С. Становище ниркової динаміки єдиної нирки за даними ультразвукової доплерометрії // Урологія. – 2000. - № 4. – С. 41-44.

101. Клар С. Почка и гомеостаз в норме и при патологии: Пер. с англ.. – М., 1987. -102 с.

102. Келина Н.Ю., Шикунова Л.Г., Василькова В.Г. и др. К вопросу о параметрической оценке развития интоксикационного синдрома у больных с деструктивно-воспалительными заболеваниями органов брюшной полости в раннем послеоперационном периоде // Материалы I съезда анестезиологов и реаниматологов Юга России. —Ростов-на-Дону, 2001. —328 с.

103. Клінічна та лабораторна діагностика. Нормативні директивні правові документи. - Київ: МВЦ «Медінформ» - 2003. – 856 с.

104. Клиническая иммунология и аллергология / Под ред А.В. Караулова.- М.: Медицинское информационное агентство, 2002.- 651 с.

105. Кліщ І.М., Заграйчук О.П., Кравчук Л.О. Вплив молекул середньої маси плазми крові щурів на вільно радикальні процеси в нормі та при токсичному ураженні печінки // Медична хімія. – 1999. – Т. 1, № 1. – С. 82-85.

106. Колесник М.О., Лапчинська І.І. Гепатореральний синдром: сучасні погляди на діагностику, етіопатогенез та лікування // Сімейна медицина.– 2000.– № 1–2.– С. 77–82.

107. Кожем'якін Ю.М., Хромов О.С., Філоненко М.А., Сайфетдінова Г.А. Науково-практичні рекомендації з утримання лабораторних тварин та роботи з ними.- Київ: Авіцена, 2002 р. - 156 с.
108. Козлюк А.С., Анисимов Л.А., Шройт И.Г. Иммунологические методы в гигиенических исследованиях . – Кишинев: Штиинца, 1987. – 115 с.
109. Комаров Ф.И., Ивашкин В.Т. Отечественная гастроэнтерология – прошлое, настоящее и будущее // Клиническая Медицина. – 1997. - № 11. – С.4-7.
110. Корякова Н. Н. Патогенетические особенности различных клинимоρφологических вариантов хронического гломерулонефрита // Нефрология. – 2005. – Т. 9, № 1. – С. 58-62.
111. Костюк Г.Я. Морфофункциональный и математический анализ изменений поджелудочной железы при экспериментальном остром панкреатите и его коррекции (экспериментальное исследование): Автореф. дис. д-ра мед. наук. – Киев, 1988. – 37с.
112. Костюк О.Г. Морфологічні зміни в нирках при експериментальному рецидивному гострому панкреатиті (набрякова форма) // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004. – Т.3., №1. – С.17-18.
113. Костюк В.А., Потапович А.И., Маслова Г.Т. Состояние антиокислительной защитной системы печени крыс при воздействии четыреххлористого углерода // Укр. биохим. журн. – 1992. - № 3. – С. 11 – 115.
114. Концентрация в крови и биологическая активность молекул средней массы при критических состояниях организма / Н.А. Беляков, А.С. Владыка, М.Я. Малахова и др. // Анестезиология и реаниматология. – 1987. - №3. – С.41-44.
115. Коршун М. М. Проблема комбінованої дії на організм пріоритетних забруднювачів ґрунту (огляд вітчизняної літератури і результати особистих досліджень) // Довкілля та здоров'я. – 2002. - № 4. – С. 51-56.
116. Кришталь М.В., Трофімова І.М. Реактивність нирок при метаболічному ацидозі та її гормональні механізми // Фізіол. журн. —1996. —Том 42, №3–4. — С. 84–85.

117. Крылов А. А., Зуев Б. А., Похис К. А. Морфологические изменения почек при острой почечной недостаточности, вызванной острым панкреатитом // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1986. - № 10. – С. 489-491.
118. Кузин Н. М. Диагностика острого панкреатита // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. – 1999. –Т. 9, № 5. – С. 6-9.
119. Кузнецова А. А., Наточин Ю. В. Осморегулирующая функция почки в естественных условиях: Соотношение индекса осмотического концентрирования и реабсорбции осмотически свободной воды // Физиология человека. -1997. – Т. 23, № 2. – С. 115-123.
120. Лазарев К.Л., Нестерев Е.Н., Белокуренько С.П., Шпак С.И., Кашель А.Ф. Некоторые показатели морфофункционального состояния почки в норме и после нарушения лимфооттока // Архив АГЭ.-1979.-№ 2.-С. 39-44.
121. Лейдерман И.Н. Синдром полиорганной недостаточности (ПОН). Метаболические основы // Вестник интенсивной терапии. - 1999. - №3. - С. 19-20.
122. Лісничук Н.Є. Морфологічний аналіз структурної перебудови стінки клубової кишки за умов токсичного ураження печінки в експерименті // Вісник проблем біології і медицини. – 2005. – Вип. 3. – С. 85-87.
123. Лісничук Н.Є., Яворська С.І., Андрійшин О.П. Гемомікроциркуляторні розлади в стінці тонкої кишки та нирках при гострому експериментальному панкреатиті // Здобутки клінічної і експериментальної медицини. Матеріали XLIX підсумкової науково-практичної конференції. - Тернопіль, 2006. - С. 160-161.
124. Лобода В.Ф. Динамика маркеров эндогенной интоксикации у детей, больных на хронический гастродуоденит // Педиатр., акуш. і гinek. – 1997. – № 2. – С. 33-35.
125. Лобода О.Ю. Зміни в нирках щурів різних вікових груп при загальному зневодненні організму // Вісник наукових досліджень. -2002. - № 1.- С. 113-115.
126. Лопаткина Т.Н., Косминкова Э.Н., Николаев А.Ю. Варианты поражения почек при хронических диффузных заболеваниях печени вирусной и



- алкогольной этиологии // Практическая нефрология. - 1997. - № 2.- С. 14-21.
127. Луговой А. О., Заринская С. А., Владимиров В. Г. и др. Моделирование острого деструктивного панкреатита в эксперименте // Клінічна анатомія та оперативна хірургія – 2003 - Т. 2., № 2. – С. 75—77.
128. Луцик О. Д., Иванова, А. Й., Кабак Н. С. Гістологія людини. – Львів: «Мир», 1993. – 398 с.
129. Люлько О. В., Стусь В. П., Шпонка І. С., Дорохова О. В. Морфологічні та морфометричні зміни в нирках експериментальних тварин при дії шкідливих факторів гірничодобувної промисловості // Медичні перспективи. – 2002. – Т.7, № 2. – С. 4-17.
130. Майер К-П. Гепатит и последствия гепатита: Практическое руководство: Пер.с нем./ Под ред. А.А.Шептулина. - М.: Гэотар медицина, 1999.-432с.
131. Маймулов В.Г., Иванова В.Ф., Пузырев А.А. Структурный гомеостаз некоторых органов при действии антропогенных факторов // Гиг. и сан. - 1994. - № 1. - С. 30-32.
132. Мардар Г. І. Анатомія, гістофізіологія та методи дослідження функції нирок: Навч. Посіб. – Чернівці, 2000. – 52 с.
133. Меерсон Ф.З. Адаптация, стресс и профилактика. - М.: Наука, 1981.-278с.
134. Меерсон Ф.З., Пшенникова М.Г. Адаптация к стрессорным ситуациям и физическим нагрузкам. - М.: Медицина, 1988. -256 с.
135. Мельман Е.П., Шутка Б.В. Морфология почки. - К.: Здоров'я, 1988.-152с.
136. Меньшиков В. В. Лабораторные методы исследования в клинике. М.: Медицина. – 1987, 576 с.
137. Метод определения активности каталазы / М.А.Королюк, Л.И.Иванова, И.Г.Майорова, В.Е.Токарев // Лаб. дело. – 1988. - № 1. – С. 16 – 19.
138. Мещишен І.Ф. Метод визначення окислювальної модифікації білків плазми (сироватки) крові // Буковинський мед.вісн. – 1998. – 2, № 1. – С.156-158.

139. Мжельская Т.И. Биологические функции церулоплазмينا и их дефицит при мутации генов, регулирующих обмен меди и железа // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 2000. – Т. 130, № 8. – С. 124-133.
140. Мирошников В. М. Важнейшие проблемы урологии (избранные лекции). – Астрахань: АГМА, 2000. – 238 с.
141. Міщенко К.М., Болгов Д.М., Коробков О.А. Сучасні уявлення про патогенез гострої ниркової недостатності при краш-синдромі // Тези доповідей VIII конгресу Світової Федерації Українських лікарських товариств. —Львів-Трускавець, 2000. —С. 395.
142. Мозжелин М. Е., Венгеровский А. И., Суходоло И. В., Поражение печени при экспериментальном остром панкреатите // Бюлетень экспериментальной биологии и медицины. – 2001. – Т. 132, № . – С. 45-47.
143. Морфологические изменения в паренхиме почек неполовозрелых крыс при тяжелой степени обезвоживания / Микула Е.М., Лобода О.Ю., Федонюк Л.Я. и др.. // Биомедицинские и биосоциальные проблемы интегр. антропологии / Ст. мат. конф. -С.-Петербург, 1999. - В. 3, Т. 3. - С. 201-203.
144. Морфологические изменения почек при острой почечной недостаточности, вызванной острым панкреатитом / А. А. Крылов, Б. А. Зуев, К. А. Похис, С. Г.. Боровой // Бюлл. эксперим. биол. И медицины. – 1986. - № 10. – С. 489-491.
145. Наточин Ю. В. Основы физиологии почки. Л.: Медицина, 1982. – 208 с.
146. Наточин Ю. В. Функциональная нефрология. – СПб.: Лань, 1997. – 304с.
147. Наточин Ю.В. Архитектура физиологических функций: тот же фундамент, новые грани // Российский физиологический журнал им. И.П. Сеченова. —2002. – Т. 88, № 2. —С. 129–143.
148. Нейко Є.М., Скробач Н.В. Гепатити // Галицький лікарський вісник.- 2005.- Т.12, № 1, ч.2. - С. 83-96.
149. Немченко Н. С. Биохимические механизмы патогенеза тяжелой сочетанной политравмы // Клиническая медицина и патофизиология. -1997. - № 2. – С.85-92.
150. Немченко Н. С., Гончаров А. В., Борисов М. Б. Метаболические основы патогенеза тяжелой сочетанной травмы // Вестник хирургии. -2001. – Т. 160,

№ 5. – С.119.

151. Непомнящих Л. М., Рушникова Е. Л., Семенова Д. Е. Паренхиматозно-стромальные отношения в миокарде. Альтеративная недостаточность кардиомиоцитов и морфогенез очагового кардиосклероза // Бюлл. Экспериментальной биологии и медицины. – 2002. – Т. 134, № 8. – С. 210-226.

152. Новиков В.С. Иммунофизиологические механизмы адаптации человека к экстремальным воздействиям // Физиол. Чел.- 1997. -Т.22, №3. - С25-34.

153. Новый метод определения общей активности комплемента и его клиническое значение / А.П.Еськов, Р.И.Каюмов, М.И.Леви и др. // Клин. лаб. диагностика. – 2002. - № 1. – С. 50 – 52.

154. Особенности характера изменений уровня молекул средней массы плазмы крови при хронических панкреатитах у детей / М.С. Суровкина, С.И. Полякова, Н.И. Урсова, Е.Н. Ананьева // Клин. лабор. диагностика. – 2001. –№ 11. – С. 7-8.

155. Панасюк М.Т., Тимочко М.Ф. Значення перекисного окислення ліпідів в нормі та при адаптації до експериментальних впливів // Експерим. та клін. фізіол. – 1997. - № 2. – С. 92 – 98.

156. Пасиешвили л. М., Моргулис М. В. Прогностическое значение оценки состояния цитокинового звена иммунитета при хроническом панкреатите // Український терапевтичний журнал. – 2005. - № 4. – С. 57-61.

157. Патогенетическое, клиническое и диагностическое значение фосфолипазы А<sub>2</sub> в патогенезе панкреатитов (обзор литературы) / Н.Б.Губергриц, Г.М.Лукашевич, Ю.А.Загоренко и др. // Клин. лаб. диагн. – 2000. - № 5. – С. 3 – 8.

158. Патогенез, основные принципы моделирования и хирургического лечения панкреатита / С.А. Шалимов, А.В. Кейсевич, Е.Б. Медвецкий и др. // Клиническая хирургия.- 1986.- №11.- С.43-46.

159. Пиріг Л.А. Цукровий діабет і нирки // Журн. практ. лікаря.– 2000.– № 5.– С. 11–14.

160. Піскун Р.П. Морфологічне дослідження токсичності ін'єкційної форми вінборону в умовах хронічного експерименту // Український медичний альманах. – 2000. – Т. 3. - № 1. – С. 45-46.
161. Піскун Р.П., Савицька С.О., Полесья Т.Л. Морфофункціональна оцінка внутрішніх органів при зворотньому розвитку атеросклерозу в експерименті. // “Актуальні питання морфології” – Матеріали III наукової конференції АГЕТ – Київ – Тернопіль, 2002. – С. 239-240.
162. Пишак В.П., Кухарчук А.Л., Павлуник К.И. и др. Эмбриотоксическое, тератогенное и нефротоксическое сочетанное действие хлористых соединений кадмия, свинца и таллия /Праці наукової конференції "Актуальні питання медичної допомоги населенню". —Чернівці, 1996. —С. 43–46.
163. Пишак В.П., Коган А.О. Характеристика функціонального стану нирок у гострому періоді експериментальної політравми // Клінічна анатомія та оперативна хірургія. – 2004, -Т.3, №1. – С.40-44.
164. Потапова А.В., Дзгоева Ф.У., Кутырина И.М. и др. Тубуло-интерстициальные нарушения при нефротоксическом действии антибиотиков. Урол. и Нефрол. – 1995. - № 3. – С. 11-14.
165. Пузырев А.А., Иванова В.Ф., Маймулов В.Г. Адаптация организма к действию экологических факторов на клеточном и субклеточном уровнях // Морфология. - 1997. - Т. 112, вып. 4. - С. 23-28.
166. Ревич Б. А. Загрязнение окружающей среды и здоровье населения. – М.: МНЭПУ, 2001.
167. Руководство по болезням почек / Под редакцией Дж.А. Витворта, Дж.Р.Лоренса // Textbook of renal disease. Ed.J.A.Whitworth, J.R. Lawrence. - London, Churchill Livingstone, 1994. - 485 с.
168. Руководство по клинической лабораторной диагностике / Под ред. В. В. Меньшикова. – М.: Медицина, 1987. - 576 с.
169. Р.П. Пискун, В.А. Савицкая, Т.Л. Полесья. Структурно-функциональное состояние почек при экспериментальном атеросклерозе в условиях интоксикации фосфамидом // Таврический медико-биологический вестник. – 2002. – Т. %. –

№ 3 – С. 136-137.

170. Рябов С.И., Наточин Ю.В. Функциональная нефрология. —СПб: Лань, 1997. —298 с.

171. Рябцев В.Г., Куцик Ю. Б., Ковалишин В.І. Печінково-ниркова недостатність при гострій кишковій непрохідності // Вісник морської медицини. - 2001. - №2 (14). С. 68-71.

172. Рязанов Д. Ю. Изменение внешне- и внутрисекреторной функции поджелудочной железы при панкреатите // Клінічна хірургія. – 2005. - № 10. С.19-22.

173. Савченко Р.П., Сторожук И.К. Клинико-лабораторная оценка компенсаторных возможностей при церрозах печени с использованием высокоинформативных тестов // Клин. лаб. диагностика. – 2001. – № 11–С. 5.

174. Садоков В.М. Клиническое течение алкогольного панкреатита // Терапевтический архив. 2003. №2. С. 45-48

175. Саркисов Д. С. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций. – М.: Медицина, 1997. – 448 с.

176. Сенюк О. Ф., Скоробогатько О. В., Тарасенко П. Д. Исследование физиологических функций церулоплазмينا человека. Влияние церулоплазмينا на имуноциты в норме и при патологии // Биохимия. – 1994. – Т.59, Вып. 10. – С. 1503-1510.

177. Сидоренко Г.И., Новиков С.М. Экология человека и гигиена окружающей среды на пороге XXI века // Гигиена и санитария. —1999. —№5. —С. 3–6.

178. Сократов Н. В. Состояние систем гемостаза, калликреина и комплемента при заболеваниях почек // Нефрология – 2004. – т. 8, № 2. – С. 40-43.

179. Справочник по нефрологии / под. ред. И. Е. Тареевой, Н. А. Мухина. – М.: 1986. – 432 с.

180. Способ диагностики эндогенной интоксикации / А.А.Тогайбаев, А.В.Кургузкин, И.В.Рикун, Р.М.Карибжанова // Лаб. дело. – 1988. - № 9. – С. 22 – 24.

181. Стальная И.Д., Гаришвили Т.Г. Метод определения малонового диальдегида с помощью тиобарбитуровой кислоты // В кн.: Современные методы в биохимии. Под ред. В.Н.Ореховича. – М. : Медицина, 1977. – С. 66 – 68.
182. Стрес-обмежуючі ефекти фізичних чинників / К.Д.Бабов, О.С.Павлова, А.А.Крокос, І.К.Бабова // Медичні перспективи. – 2001. – Т.У1, № 2. – С. 4 – 9.
183. Стречень С.Б., Кресюк В.И. Механизмы гепатопротекторного действия новых производных никотиновой кислоты при экспериментальном поражении печени четыреххлористым углеродом // Бюл. эксперим. биол. и мед. – 1992. - № 7. – С. 58 – 61.
184. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций: Руководство / АМН СССР; Л.И. Аруин, А.Г. Бабаева, В.Б. Гельфанд и др. / Под ред Д.С. Саркисова. - М.: Медицина, 1987. -448с.
185. Сухотник Р.Г., Кухарчук О.Л., Чіпко Т.М., Фролов А.В. Вплив моноприлу на функціональний стан нирок у щурів з гострим інфарктом міокарда //Український медичний альманах. - 1999. -Т. 2, №2.-С. 140-143.
186. Тарасенко А.И., Смолягин В.А., Кубышкин В.А. Особенности иммунного статуса при остром панкреатите // Хирургия. – 2000. - №8. – С. 51-56.
187. Тинькова И.О., Щеголев А.И, Мишнев О.Д, Сердобинцева Т.С. Морфометрическая характеристика почек при перитоните // Урология. – 2005. - №2. – С.7-9.
188. Титова В. А. Роль подоцитов в развитии гломерулосклероза // Нефрология. – 1999. – Т. 3, № 2. – С. 7-18.
189. Томилина Н. А., Бикбов Б. Т. Эпидемиология хронической почечной недостаточности и новые подходы к классификации и оценке тяжести хронических прогрессирующих заболеваний почек // Терапевтический архив. – 2005. - № 6. – С. 87-92.
190. Умбетов Т.Ж. Морфофункциональные преобразования в почках при нарушении лимфооттока // Архив АГЭ. -1989. - № 6. - С. 72-78.

191. Фіра Л.С., Гонський Я.І. Стан імунної та антиоксидної системи щурів, отруєних тетрахлорметаном, після застосування тималіну // Мед. хімія. – 2000. - № 1. – С. 77 – 80.
192. Филипов Ю.А., Шмигель З.Н., Петречук Л.Н., Скирда И.Ю. Уровень распространенности заболеваемости болезнями органов пищеварения у городских жителей // Гастроэнтерология. – 1999. – Вип.. 28. – С. 7-9.
193. Хем А., Кормак Д. Гистология: пер. с англ. – М.: Мир, 1989. – Т. 5. –348с.
194. Хесин Л. Е. Размеры ядер и функциональное состояние клеток. – М.: Медицина. – 1967. – 423 с.
195. Циркулюючі імунні комплекси при експериментальному панкреатиті / Н. Є. Лісничук, Л. П. Масловська, С. І. Яворська, О.Я. Шутурма // Друга всеукраїнська морфологічна конференція Карповські Читання. Матеріали конференції (збірник наукових робіт) . - Дніпропетровськ, 2005. - С. 38-39.
196. Чарыков А. В. Математическая обработка результатов химического анализа. – Л.: Химия, 1984. – 184 с.
197. Чернушенко Е.Ф., Когосова Л.С. Иммунологические методы исследования в клинике. – К.: Здоров'я, 1978. – 159 с.
198. Шалимов С.А., Радзиховский Ф.П., Кейсевич Л.В. Руководство по экспериментальной хирургии. – М.: Медицина. - 1989. – 272 с.
199. Шалимов А.А., Гайко Г.В., Рошин Г.Г. и др. Концептуальные аспекты оказания неотложной помощи пострадавшим с травмой // Клінічна хірургія. — 1998. —№7. —С. 44—55.
200. Шапо В.П., Несторенко А.Н., Джоджуа Т.В. Эндогенная интоксикация и синдром системного воспалительного ответа при критических состояниях // Біль, знеболювання і інтесівна терапія. —2000. —№1 (Д). —С. 75—77.
201. Шварцман Я.С., Хазенсон Я.Б. Местный иммунитет.- М.: Медицина, 1978.- 223 с.
202. Швецов М. Возможности современных лучевых методов диагностики заболеваний почек // Врач . – 2005. - №6. - С.45-52.

203. Шевелев А.С. Территориальные проблемы иммунной системы // Иммунология.- 1991.- № 4.- С. 68-72.
204. Штабский Б.М., Гжегодский М.Р. Ксенобіотики, гомеостаз і хімічна безпека людини. -Львів: Видавничий Дім "Наутілус", 1999. - 308 с.
205. Шулуток Б.И. Воспалительные заболевания почек //СПб.: Ренкор.-2002. - 56с.
206. Шулуток Б.И. Вторичные нефропатии: клинико-морфологические исследования. – Л.: Медицина, 1987. – 207 с.
207. Шутка Б.В., Мельман Е. П. Морфология почки. – К., 1998. – 150 с.
208. Шутка Б.В., Іваночко В.М. Морфологічні аспекти стану компонентів клубочкового фільтра нирок при алкоголізації міцними алкогольними напоями та сурогатами спирту // Клінічна анатомія та оперативна хірургія – 2004, Т.3, №3. – С. 25-28.
209. Шутка Б.В., Іваночко В.М. Структурна організація кровоносної системи і мікроциркуляторного русла нирки // Український медичний альманах. -2000. – Т. 3, № 1(Додаток). – С. 67.
210. Шутка Б.В, Шутка А.Б. Мікро-, ультраструктурні зміни компонентів судинного полюса ниркового тільця при компенсаторній гіпертрофії // Український медичний альманах. – 1998. - № 3. – С. 179- 181.
211. Яворська С. І. Динаміка морфометричних змін структур кіркової речовини нирок за умов токсичного ураження печінки в експерименті // Вісник проблем біології і медицини. – 2006. – Вип. 4. – С. 55-58.
212. Яворська С. І., Волков К. С. Характеристика морфологічного стану нирок при токсичному ураженні печінки // Таврический медико-биологический вестник. - 2006. – Т. 9, № 3. - С.228-230.
213. Яворська С.І., Волков К.С. Морфологічні та морфометричні зміни нирок і динаміка рівня циркулюючих імунних комплексів у крові білих щурів при експериментальному панкреатиті // Вісник морфології. – 2007.– № 13(1). –С.1-3.
214. Яворська С. І. Морфологічні зміни в нирках при експериментальному ураженні підшлункової залози // Труды Крымского государственного



медицинского университета им. С. И. Георгиевского. - Симферополь, 2006. - т. 142, ч.І. - С. 135.

215. Яворська С. І. Аналіз морфометричних змін структурних компонентів ниркових тілець нирок білих щурів при експериментальних ураженнях печінки та підшлункової залози// Збірник матеріалів науково-практичної конференції «Досвід і проблеми застосування сучасних морфологічних методів досліджень органів і тканин у нормі та при діагностиці патологічних процесів». – Тернопіль, 2007. - С. 98-100.

216. Яворська С. І., Дацко Т. В. Особливості морфологічних змін в нирках при моделюванні токсичного гепатиту у щурів // Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «Морфологічний стан тканин і органів у нормі та при моделюванні патологічних процесів» . – Тернопіль, 2006. - С. 163-165.

217. Яковцова А. Ф., Сорокина И. В., Наумова О. В. Патоморфология почек плодов от матерей, страдающих поздним гестозом, сахарным диабетом I типа и хроническим гломерулонефритом // Архив патологии – 1998. - № 6. – С. 33-36.

218. Acute pancreatitis in chronic renal failure / C.S. Pitchumoni, P.Arguello, N. Agarwal, J.Yoo // Am. J. Gastroenterol. – 1996. – Vol. 91, №12. – P.2477-2482.

219. Acute renal failure as a complication of acute pancreatitis / D. Ljusic, T. Piplovic-Vukovic, V. Raos, P. Andrews // Ren. Fail. – 1996. – Vol.18, №4. P.629-633.

220. Alarson-Segovia D., Sances-Cuerreroy J. Atherosclerotic ischemic renal and alcoholic nephropaty disease. // J. Rheumatol. – 1992. – Vol.9. – P.1359-1366.

221. Alcohol-induced toxic hepatitis – a free radical associated disease. Lowering fatality by adjuvant antioxidant therapy / G. Wenzel, B. Kuklinski, C. Ruhlmann, D. Ehrhardt // Z. Gesamte. Inn. Med. – 1993. – 48, № 10. – P. 490 – 496.

222. Allen T. J., Cao Z. Role of angiotensin II and bradykinin in experimental diabetic nephropathy // Functional and structural studies. – Diabetes. – 1997. – Vol.46, № 10. – P. 1612-1618.

223. Ammann R.W., Heits P.U., Kluppel H.G. Course of alcoholic chronic pancreatitis: a prospective clinicomorphological long-term study // *Gastroenterology*. – 1996. – Vol.111. – P.224-231.
224. Amore A., Cirina P., Conti G. et al. Glycosylation of circulation IgA in Patients with IgA Nephropathy Modulates Proliferation and Apoptosis of Mesangial Cell // *J Am Soc .* – 2001. – Vol. 12. – P. 1862-1871.
225. Arima S., Ito S. Isolated juxtaglomerular apparatus as a tool for exploring glomerular hemodynamics : application of microperfusion techniques // *Exp. Nephrol.* – 2000. – Vol. 8, № 4-5. – P. 304-311.
226. Barratt J., Feebally J., Smith A. C. Pathogenesis of IgA nephropathy. // *Seminar in Nephrology*. – 2004. – Vol. 24, № 3. – P. 197-217.
227. Becker V. Morphology of chronic pancreatitis. – Berlin, 1981. – P.161-171.
- Behrend T., Miller S. B. Acute renal failure in the cardiac care unit: etiologies, outcomes, and prognostic factors // *Kidney Int.* – 1999. – № 56. – P. 238-243.
228. Bennett G.L., Hann L.E/ Pancreatic ultrasonography // *Surg. Clin. North. Am.* – 2001. – Vol.81(2). – P.259-281.
229. Bernardt W. O. Potential involvement of renal transport mechanisms in nephrotoxicity// *Toxicol. Lett.* – 1989. 1- V. 46. – P. 77-78.
230. Body composition, physiological function and psychological changes in patients with predicted severe acute pancreatitis / R. Gupta, R. Rajani, J.N. Primrose, C.D. Johnson // *Pancreatology*. – 2001. – Vol. 1, №1. – P.58-62.
231. Brenner B. M. Kidney development // *The Kidney, New York*. – 1996. – Vol. 1. – P. 632-695.
232. Breen J.G., Nelson E., Miller K.K. Cellular adaptation to chronic cadmium exposure: intracellular localization of metallothionein in human trophoblast cells (Saar) // *Teratology*. - 1995. - V. 51, № 4. - P. 266-272.
233. Brent J.A., Rumack B.H. Role of free radicals in toxic hepatic injury. I. Free radical biochemistry // *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* – 1993. – 31, № 1. – P. 139 – 171.
234. Brown E. A., Markandu N. D., Sagnella G. A. Recent advances in renal morphology // *Nephron*. – 1982. – Vol. 32. – P. 102-107.

235. Cameron J.S. Miscellaneous renal conditions // Oxford Textbook of clin. Nephrology / Ed. by S.Cameron et al. V.3.– Oxford-N.Y.-Tokyo, 1992.– P. 2275–2290.
236. Carbon tetrachloride / I.F.H.Purchase, D.G.Farrar, A.Whitaker et al. // *Alta.* – 1987. – 214, № 3. – P. 183 – 195.
237. Caldwell J., Gardner J., Swales N. An introduction to drug disposition: the basic principles of absorption, distribution, metabolism and excretion // *Toxicol. Pathol.*– 1995.-V. 23, № 2. - P. 102-114.
238. Coons A.H., Kaplan M.H. Localization of antigen in tissue cells improvement in a method for the detect of antigen by means of fluorescent antibody//*J. Exp. Med.* – 1950.- V.91, N 1.- P. 1-13.
239. Deetjen P., Boylan J. W., Kramer K. Physiology of the Kidney and of Water Balance. New York. – 1975. – 130 p.
240. Development and validation of new screening tests for nephrotoxic effects / Price R. G., Taylor S. A., Chives L. et al. // *Human and Exper. Toxicol.* – 1996. – V. 15, Suppl. – p. 10-19.
241. Difference in cadmium cytotoxicity two kidney cell lines with special reference to metallothioneine / Zhang B., Suzuki S. et al. // *Toxicol. In vitro/* - 1995. – V. 9, № 5. – P. 765-772.
242. Differential upregulation of rat Na-K-Cl cotransporter, rBSC1, mRNA in the thick ascending limb of Henle in different pathological conditions. //Marumo R; Kaizuma S; Nogae S; Kanazawa M; Kimura T., Saito T; Ito S; Matsubara M. /*Kidney Int* 1998 Sep; 54(3), P.877-888.
243. Elevated intra-abdominal pressure and renal function / P.K. Harman, I.L. Kron, H.D. Helachlan et al. // *Ann. Surg.* – 1982. - №196. – P.594-597.
244. Exocytosis and endocytosis in juxtaglomerular cells / Friis U., Jensen B., Hansen P., Andreasen D., Scott O. // *Acta Phesiol. Scand.* – 2002. – Vol. 168, № 1. – P. 95-99.
245. Functional Disorders of the Biliary Tract and the Pancreas / E. Corazziari, E.A. Shatter, W.J. Hogan et al. // Rome II. The functional Gastrointestinal Disorders.

- Diagnosis, Pathophysiology and Treatment, Second Edition. – 1999. – P.433-481.
246. Gerritsma J. S., van Kooten C. Production of inflammatory mediators and cytokine responsiveness of an SV40- transformed human proximal tubular epithelial cell line // *Exp. Nephrol.* – 1998. – V. 6, № 3. – P. 208-216.
247. Gough A.C., Palmer K.-J., Slade D.A. et al. Inherited susceptibility to pancreatitis // *First Combined Meeting of the European Pancreatic Club and the International Association of Pancreatology.* – Mannheim (Germany), 1996. – P. 97.
248. Hunter MG, Hurwitz S, Bellamy CO, Duffield JS. Quantitative morphometry of lupus nephritis: the significance of collagen, tubular space, and inflammatory infiltrate. *Kidney Int.* 2005 Jan;67(1):94-102.
249. Hering Smith K. S. Metabolic support of collecting duct transport // *Kidney Int.* – 1998. – V 53, № 2. – P. 408-415.
250. Holloway C.I., Brunner G., Schmidt E. Hemoperfusion: Kidney and Liver Support and Detoxication / Ed.S. Sideman, T.M.S. Chang. – Washington, 1980. – P. 139 – 148.
251. Jasutami K., Shigeru F. Electron-microscopic studies of the glomerulus // *Acta med. et biol.* – 1963. II. - № 1. – P. 15-40.
252. Kang D. H., Kanellis J., Hugo C. Role of microvascular endothelium in progressive renal disease // *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2002. – Vol. 13. – P. 806-816.
253. Kararti Tugrul T. Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals // *Biopharm. and Drug Dispos.* – 1995. – Vol. 16. – P.351-380.
254. Kretzschmar M. Regulation of hepatic glutathione metabolism and its role in hepatotoxicity // *Exp. Toxicol. Pathol.* - 1996. - V. 48. - № 5. - P. 439-446.
255. Lazzeroni E., Picano E. Prognostic markers of hypertrophic cardiomyopathy // *Cardiol. Rev.* – 2000. – V. 17, № 3. – P. 47-51.
256. Levey A. S., Bosch J. P., Lewis J. B. et al. A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation // *Ann. Intern. Med.* – 1999. – Vol. 130. – P. 461-470.

257. Locatelli F., Carbarns I. R., Maschio G. et al. Long-term progression of chronic renal insufficiency in the AIPRI Extension Study. The Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor in Progressive Renal Insufficiency Study Group. // *Kidney Int.* – 1997. – Vol. 52. – P. 63-66.
258. Lovenfels A.B., Maisoneuve P., Cavallini G. et al. Pancreatitis and the rise of pancreatic cancer // *New. Engl. J. Med.* – 1993. – V. 328. - № 350 (9088). – P. 1433-1437.
259. Lown K.S. Drug-induced liver disease // *Current Opin in Gastroenterol.* - 1998. - Vol.14, No3. - P.208-214.
260. Metabolic requirements for induction of contact hypersensitivity to immunotoxic polyaromatic hydrocarbons / Anderson C., Herz A., Robbins R. et al. // *J. Immunol.* - 1995. - V. 155. - № 7. - P. 3530-3537.
261. Miller P.R., Munn D.D., Meredith J.M., et al. Systemic inflammatory response syndrome in trauma intensive care unit: who is infected? // *J. Trauma.* – 1999. – Vol.47, №6. – P.1004-1008.
262. Monks T.J., Lau S.S. Reactive intermediates and their toxicological significance // *Toxicology.* - 1998. - V. 14. - № 1-2. - P. 1-53.
263. Nuyts G. D. New occupational risk factors for chronic renal failure // *Lancet* – 1995. – V. 346. – P. 7-11.
264. Pfoeller W. Structure, function, correlation in rat kidney. Berlin, Heidelberg, New York. – 1982. – 170 p.
264. Rantala I. S., Helin H. J. Age-related appearance of amyloid P component in human renal glomeruli // *Nephron.* – 1997. – Vol. 77, № 4. – P. 339-403.
265. Rayat CS. Ultrastructural morphometry using dual axes tangential scale: a technical revelation. // *Indian J Pathol Microbiol.* – 2005. - № 48(2) P. 194-196.
266. Ronco P.M. Paraneoplastic glomerulopathies: New insights into an old entity // *Kidn. Int.*– 1999.– V.56, № 1.– P. 355–377.
267. Shemesh O., Golbetz H., Kriss J. P., Myers B. D. Limitations of creatinine as a filtration marker in glomerulopathic patients // *Kidney Int.* – 1985. – Vol. 28. – P. 830-838.

268. Shima M., Nakao K., Kato Y. et al. Comparative study of C- reactive protein in chronic hepatitis B and chronic hepatitis C // *Tohoku J. Exp. Med.* – 1996. – Vol. 178, №3. – P.287-297.
269. Shinzato T., Nakai S., Akiba T. et al. Report on the annual statistical survey of the Japanese Society for Dialysis Therapy in 1996 // *Kidney Int.* – 1999. – Vol. 55. – P. 700-712.
270. Skoczynska A., Smolik R., Millian A. The effect of combined exposure of lead and cadmium on contraction of zinc and cooper in rat tissues // *Int. J. Occup. Med. And Environ/ Health.* -1994. – Vol. 7, № 1. – P. 41-49.
271. Structural changes in the renal proximal tubular cells induced by iodinated contrast media. //Tervahartiala P, Kivisaari L, Kivisaari R, Vehmas T, Virtanen I. / *Nephron* 1997; 76(1), P.96-102.
272. The pancreatitis classification of Marscilles – Rome 1988 / H. Sarles, G. Adler, R. Dani et al. // *Seand. J. Gastroenterol.* – 1989. – Vol.24, №6. – P.641-642.
273. Valderrama F., Babia T. Actin microfilaments are essential for the cytological positioning and morphology of the Golgi complex // *Eur. J. Cell Biol.* – 1998. – Vol. 76, № 1. – P. 9-17.
274. Verban H., Widell A., Bondeson L. et al. Factors associated with cirrhosis development in chronic hepatitis C patients from an area of low prevalence // *J. Viral. Hepat.* – 1998. – Vol.5, №1. – P.43-51.
275. Verlander J. W. Normal ultrastructure of the kidney and lower urinary tract // *Toxicol/ Pathol.* – 1998. – V. 26, № 1. – P. 1-18.
276. Winearls C.G. Haematology and renal disorders // *Oxford Textbook of clin. Nephrology* / Ed. by S.Cameron et al. V.3.– Oxford-N.Y.-Tokyo, 1992.– P. 2340–2348.
277. Working party report: Guidelines for the management of acute pancreatitis / J. Toouli, M. Brooke- Smith, C. Bassi et al. // *J. Gastroenterol. Hepatol.* – 2002. – Vol.17. – P.1.
278. Yamada E. The fine structure of the renal glomerulus of the mouse // *Biophys. Biochem. Cytol.* – 1995. – V. 1, № 6. – P. 551-552.

