

**МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ  
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ  
імені О.О. БОГОМОЛЬЦЯ**

**ЛАХТАДИР ТЕТЯНА ВАЛЕРІЇВНА**

УДК 611.611:57.012:57.08:616.5-001.17

**СТРУКТУРНІ ЗМІНИ КІРКОВОЇ РЕЧОВИНИ  
НИРОК ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНІЙ  
ОПШКОВІЙ ТРАВМІ ШКІРИ ТА ЗА УМОВ  
ЗАСТОСУВАННЯ ІНФУЗІЙНИХ РОЗЧИНІВ**

14.03.01 – нормальна анатомія

**АВТОРЕФЕРАТ**  
дисертації на здобуття наукового ступеня  
кандидата медичних наук

**Київ – 2018**

Дисертацією є рукопис.

Робота виконана на кафедрі анатомії людини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України.

**Науковий керівник**

заслужений діяч науки і техніки України,  
доктор медичних наук, професор  
**Черкасов Віктор Гаврилович,**  
Національний медичний університет  
імені О.О. Богомольця МОЗ України,  
завідувач кафедри анатомії людини

**Офіційні опоненти:**

доктор біологічних наук, доцент  
**Небесна Зоя Михайлівна,**  
ДВНЗ «Тернопільський державний медичний університет  
імені І.Я. Горбачевського МОЗ України»,  
професор кафедри гістології та ембріології

доктор медичних наук, професор  
**Шепітько Володимир Іванович,**  
ВДНЗ України «Українська медична стоматологічна  
академія» МОЗ України,  
завідувач кафедри гістології, цитології та ембріології

Захист відбудеться « 18 » жовтня 2018 р. о 13.30 годині на засіданні спеціалізованої вченої ради Д 26.003.06 при Національному медичному університеті імені О.О. Богомольця МОЗ України (03680, Україна, м. Київ, пр. Перемоги, 34, морфологічний корпус, конференц-зал кафедри анатомії людини).

З дисертацією можна ознайомитись у бібліотеці Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України (03057, м. Київ, вул. Зоологічна, 1).

Автореферат розісланий « 11 » вересня 2018 р.

**Вчений секретар  
спеціалізованої вченої ради,  
кандидат медичних наук, доцент**

**М.А. Безштанько**

## ЗАГАЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА РОБОТИ

**Актуальність теми.** При глибоких та значних за площею ураження опіках шкіри відбуваються структурно-функціональні порушення практично в усіх органах і системах, що призводить до розвитку опікової хвороби [Козинець Г.П., 2012; Кеск М., 2009]. Серед чинників зазначених змін клітин, тканин, органів та систем опеченого організму є дисбаланс водно-сольового гомеостазу та ендогенна інтоксикація [Мартусевич А.К., 2009]. Тому для оптимального лікування та профілактики наслідків термічних травм цілком обґрунтованим є застосування інфузійних розчинів для зменшення рівня токсинів в організмі та нормалізації водно-сольового обміну [Коваленко О.М., 2014; Serghio M.A., 2016].

Серед колоїдних розчинів на перше місце претендують препарати групи гідроксиетильованих крохмалів [Кондрацький, Б.О., 2015; Westphal M., 2009; Treib J., 2009; Aubron C., 2013], але щодо доцільності застосування окремих з них в певних клінічних ситуаціях йдуть дебати [Treib J., 2009; Aubron C., 2013]. Саме тому є потреба у розробці нових колоїдних розчинів цієї групи і у порівняльному вивченні структурних проявів їхньої дії на внутрішні органи опечених. Між тим, в науковій літературі відсутні дані про структурні зміни кіркової речовини нирок (КРН) і перебіг в ній регенераторних процесів в пізні терміни після опікової травми шкіри за умов інфузії Лактопротеїну з сорбітолом (ЛС) та нового колоїдно-електролітно-гіперосмолярного препарату “Гекотон” (РГ), створеного в ДУ “Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України” (м. Львів), на основі гідроксиетилкрохмалю третьої генерації. Варто зауважити, що на етапах доклінічного дослідження Гекотон мав робочу назву “HAES-LX-5%”.

Усе вищесказане дозволяє зробити висновок, що встановлення структурних особливостей перебігу пристосувально-компенсаторних і регенеративних процесів у КРН (зважаючи на її роль в підтримці водно-сольового гомеостазу) в пізні терміни після експериментальної опікової травми (ЕОТ) шкіри та застосуванні комбінованих гіперосмолярних розчинів (ЛС та РГ) є актуальним для теоретичної та практичної медицини.

**Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами.** Дисертаційне дослідження є складовою науково-дослідної роботи кафедри анатомії людини Національного медичного університету імені О.О. Богомольця «Морфологічні зміни функціонально різних органів в умовах експериментальної опікової травми» (номер державної реєстрації 0115U000010), а також виконане у межах спільної науково-дослідної роботи (запланованої у відповідності до угоди про наукову співпрацю між Національним медичним університетом імені О.О. Богомольця та Вінницьким національним медичним університетом імені М.І. Пирогова) «Експериментальне обґрунтування ефективності комплексних інфузійних препаратів на моделі опікової хвороби у тварин», що є фрагментом планової

науково-дослідної роботи «Створити нові комплексні колоїдні кровозамінники поліфункціональної дії та розчини для ресуспендування еритроцитів (лабораторно-експериментальне обґрунтування їх застосування в трансфузіології)» (КПКВ6561040, номер державної реєстрації 0107U001132).

Автор є співвиконавцем зазначених робіт. Тема дисертаційної роботи затверджена вченою радою медичного факультету №1 Національного медичного університету імені О.О. Богомольця (протокол №4 від 08.12.2011) та Проблемною комісією МОЗ і НАМН України «Морфологія людини» (протокол №11 від 25.11.2011).

Дослідження проводилося при дотриманні принципів біоетики у відповідності з положенням Європейської конвенції щодо захисту хребетних тварин (протокол №67 засідання комісії з етики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України від 28.11.2012 р. та протокол №110 засідання комісії з питань біоетичної експертизи та етики наукових досліджень Національного медичного університету імені О.О. Богомольця МОЗ України від 10.04.2018 р.).

#### **Мета і завдання дослідження.**

*Метою* роботи є встановлення структурних особливостей пошкодження та компенсаторно-приспосувальних змін у КРН щурів в пізні терміни після ЕОТ шкіри за умов застосування внутрішньовенної інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду та комплексних гіперосмолярних розчинів (ЛС і РГ).

*Завдання дослідження:*

1. Визначити особливості структурних змін у КРН щурів через 14, 21, 30 діб після ЕОТ шкіри II – III ступеня за умов застосування протягом перших 7 діб щодобової внутрішньовенної інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду.

2. Встановити особливості структурних змін у КРН щурів через 14, 21, 30 діб після ЕОТ шкіри II – III ступеня за умов застосування протягом перших 7 діб щодобової внутрішньовенної інфузії ЛС.

3. З'ясувати особливості структурних змін у КРН щурів через 14, 21, 30 діб після ЕОТ шкіри II – III ступеня за умов застосування протягом перших 7 діб щодобової внутрішньовенної інфузії РГ.

4. Оцінити та порівняти структурні прояви компенсаторно-приспосувальних змін у КРН щурів після ЕОТ шкіри II – III ступеня за умов внутрішньовенного введення різних інфузійних розчинів (ізотонічного розчину натрію хлориду, ЛС, РГ) з метою виявлення ефективності їхнього коригуючого впливу.

*Об'єкт дослідження:* структурні прояви альтераційних, компенсаторно-приспосувальних та регенеративних процесів у КРН щурів після ЕОТ шкіри у залежності від застосованої фармакотерапії різними інфузійними розчинами.

*Предмет дослідження:* показники гістологічних та ультраструктурних змін КРН щурів через 14, 21, 30 діб після ЕОТ шкіри за умов застосування внутрішньовенної інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду та гіперосмолярних розчинів ЛС і РГ.

*Методи дослідження:* макроскопічні – для первинного візуального оцінювання стану нирок; гістологічні – для дослідження мікроструктурних змін у КРН щурів; електронномікроскопічний – для з'ясування ультраструктурних проявів реактивних змін функціонально різних клітин у КРН щурів; морфометричний – для визначення кількісних параметрів змін компонентів КРН щурів; статистичного аналізу – для реалізації процедур описової статистики, визначення достовірності розбіжностей між групами, порівняння отриманих результатів.

**Наукова новизна одержаних результатів.** Уперше встановлені структурні особливості пошкодження та компенсаторно-приспосувальних змін у КРН щурів у пізні терміни після ЕОТ шкіри II-III ступеня, за умов застосування внутрішньовенної інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду та комплексних гіперосмолярних розчинів (ЛС та РГ). За умов інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду відбуваються, головним чином, некротичні зміни клітини, які супроводжуються розвитком інтерстиціального набряку, появою крововиливів та лімфоцитарних інфільтратів. За умов інфузії ЛС та РГ поширення деструктивних змін в КРН печених щурів є загальмованим та змістовно зміненим як у часовому, так і у просторовому вимірах. Уперше доведено, що інфузія застосованих гіперосмолярних розчинів забезпечує гальмування некрозу клітин, пригнічує таким чином запальну реакцію і сприяє обмеженому, локальному характеру некротичних та апоптозних змін. Уперше з'ясовано, що у щурів без ЕОТ шкіри відбувається мітоптоз поодиноких мітохондрій епітеліоцитів нефронів. Такий мітоптоз можна визначити як базовий (нестимульований) механізм внутрішньоклітинного контролю якості структур шляхом видалення старих і дефектних мітохондрій. Уперше описаним є масований мітоптоз в епітеліоцитах трубочок нефронів у щурів з ЕОТ, який є формою відповіді на дію чинників опікової хвороби на клітини; такий мітоптоз може бути визначений як індукований. Уперше встановлено, що стабільність розмірів і розподілу мітохондрій в цитоплазмі епітеліоцитів трубочок нефронів щурів з ЕОТ є порушеною. Мітохондрії підлягають мітоптозу; відбувається утворення нових мітохондрій шляхом брунькування та відокремлення; мітохондрії зливаються одна з одною, формуючи окремі та об'єднані в мережу велетенські розгалужені “мітохондріальні комплекси”. Цей процес має дуалістичне значення: з одного боку – це вияв компенсаторно-приспосувальної реакції, що сприяє підвищенню опірності мітохондрій; з іншого боку – це призводить до деформації та повного зникнення основно-бічної складчастої облямівки, що має суттєво впливати на стан реабсорбції. Уперше виявлені дві форми мітоптозу в епітеліоцитах трубочок нефронів щурів з ЕОТ, що пов'язані з: 1) пошкодженням зовнішньої мітохондріальної перетинки; 2) збереженням зовнішньої мітохондріальної перетинки та залученням автофагійних (мітофагійних) механізмів. Вперше встановлені морфометричні дані вказують на мозаїчні зміни статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) різних за розмірами гіпертрофованих і атрофованих ниркових тілець (через 14 діб після ЕОТ їхня

середня площа за умов інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду дорівнює відповідно:  $8453 \pm 203$  мкм<sup>2</sup> та  $4687 \pm 128$  мкм<sup>2</sup>). Порівняння розмаху коливань розмірів середньої площі гіпертрофованих і атрофованих ниркових тілець у різні терміни дослідження після ЕОТ (через 14, 21, 30 діб) демонструє суттєве збільшення середньої площі гіпертрофованих ниркових тілець ( $p < 0,001$ ), розмірів середньої площі клубочка ( $p < 0,01$ ) та середньої площі сечового простору капсули ниркового тільца ( $p < 0,01$ ) за умов інфузії ЛС та РГ, що є підтвердженням виразної (у порівнянні з впливом ізотонічного розчину натрію хлориду) позитивної дії гіперосмолярних розчинів на компенсаторно-приспосувальні процеси в нирці опечених щурів.

**Практичне значення одержаних результатів.** Проведене дослідження дозволило розкрити одну із ланок патогенезу ускладнень опікової травми шкіри, з'ясувати особливості морфологічних змін КРН щурів та виявити позитивний вплив проведення своєчасної внутрішньовенної інфузії комбінованих гіперосмолярних розчинів на структуру одного з головних органів щодо виведення з організму токсинів, яким є нирка. Уперше з використанням комплексу гістологічних, електронномікроскопічного та морфометричного досліджень доведено, що (на відміну від ізотонічного розчину натрію хлориду) ЛС і РГ чинять специфічний цитопротекторний вплив на структуру КРН щурів з ЕОТ, виявляючи таким чином нефропротекторні властивості. Специфічна, притаманна тільки ЛС дія полягає у маніфестації вперше встановленого ультраструктурного ефекту посилення структуралізації мітохондрій епітеліоцитів за рахунок підвищення товщини і електронної щільності усіх складових мітохондріальної оболонки. Укріплення мітохондріальної оболонки у частини мітохондрій є регулятором і запобіжником масованого мітоптозу. Максимально цей ефект проявляється в більшості мітохондрій через 14 днів після ЕОТ і поступово зникає, охоплюючи все меншу частину мітохондрій, через 21 добу та через 30 діб після ЕОТ (у міру покращення показників структурних змін в КРН щурів і загального клінічного стану опечених). Таким чином, він є структурним виразом і маркером “напруженої ситуації” в клітині, а також свідомством “покращення цієї ситуації” (у цьому випадку ЛС виявляє свої вперше з’ясовані властивості мітохондріального протектора).

Основні положення і висновки наукової роботи впроваджені в навчальний процес на кафедрах: нормальної анатомії Львівського національного медичного університету імені Данила Галицького (акт впровадження від 23.11.2017); анатомії людини, топографічної анатомії та оперативної хірургії Запорізького державного медичного університету (акт впровадження від 18.10.2017); анатомії людини та гістології медичного факультету Ужгородського національного університету (акт впровадження від 16.11.2017); анатомії людини Одеського національного медичного університету (акт впровадження від 30.10.2017); анатомії людини Буковинського державного медичного університету (акт впровадження від 20.11.2017); анатомії людини Вінницького національного медичного

університету імені М.І. Пирогова (акт впровадження від 09.11.2017); патологічної анатомії, судової медицини та права Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (акт впровадження від 26.10.2017); топографічної анатомії та оперативної хірургії Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (акт впровадження від 18.10.2017); гістології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова (акт впровадження від 24.10.2017).

Отримані результати досліджень можуть бути використані при написанні посібників, атласів і монографій з нормальної і клінічної анатомії, цитології, та при читанні лекцій і на практичних заняттях.

**Особистий внесок здобувача.** Дисертант сформулювала мету і завдання дослідження, самостійно провела інформаційний пошук та проаналізувала літературні джерела. Дисертант приймала участь у проведенні експериментальних досліджень, зборі матеріалу для світлової та електронної мікроскопії та його обробці. Здобувачем самостійно здійснений аналіз гістологічних препаратів та електронограм. Самостійно проведене морфометричне дослідження та опрацьовані статистичні показники. Самостійно написані всі розділи дисертації. Висновки сформульовані разом із науковим керівником. У статтях, опублікованих у співавторстві, автор здійснювала обробку даних щодо дослідження КРНЩ, написання тексту та підготовку матеріалу до друку.

**Апробація результатів дисертації.** Основні положення дисертації оприлюднені на VII Міжнародному конгресі з інтегративної антропології (м. Вінниця, 2013); науково-практичній інтернет-конференції “Актуальні проблеми функціональної морфології”, (м. Полтава, 2014); науково-практичній конференції з міжнародною участю «Youth nanobiotech-2014. Молодіжний форум з нанобіотехнологій» (м. Київ, 2014); науково-практичній конференції “Прикладні аспекти морфології” (м. Вінниця, 2017). Дисертація апробована на спільному міжкафедральному науковому засіданні з апробаційною радою «Морфологія» при НМУ імені О.О. Богомольця 30.03.2018р. (протокол №3).

**Публікації.** За матеріалами дисертації опубліковано 14 наукових робіт, 9 статей у фахових наукових виданнях, які включені до переліку міжнародних наукометричних баз (з них 3 одноосібних), та 5 тез у матеріалах наукових конгресів і конференцій.

**Структура та обсяг дисертації.** Дисертація викладена українською мовою на 278 сторінках машинописного тексту і складається із анотації, вступу, огляду літератури, матеріалів та методів дослідження, трьох розділів власних досліджень, аналізу та узагальнення результатів дослідження, висновків, переліку використаних літературних джерел (239 джерел: 105 викладені кирилицею, 134 – латиницею), та двох додатків. Робота ілюстрована 108 рисунками та 10 таблицями.

## ОСНОВНИЙ ЗМІСТ РОБОТИ

**Матеріали та методи дослідження.** Визначення структурних змін КРН щурів після експериментального опіку шкіри за умов внутрішньовенного введення інфузійних препаратів, а саме: ізотонічного розчину натрію хлориду (0,9% розчину NaCl) та гіперосмолярних розчинів (ЛС та РГ) було виконано в межах спільних угод про наукове співробітництво: 1) між Вінницьким національним медичним університетом імені М.І. Пирогова і Державною установою “Інститут патології крові та трансфузійної медицини НАМН України” (м. Львів); 2) між Національним медичним університетом імені О.О. Богомольця та Вінницьким національним медичним університетом імені М.І. Пирогова. Дослідження здійснене на 105 білих щурах-самцях масою 155-160 г, отриманих із віварію Державної установи “Інститут фармакології та токсикології НАМН України”.

Експеримент з нанесення опікової травми, інфузії розчинів та низкою пов'язаних з цим процедур дослідження здійснювали на базі проблемної науково-дослідної лабораторії функціональної морфології та генетики розвитку науково-дослідного центру Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, яка сертифікована ДФЦ МОЗ України (посвідчення № 003/10 від 11.01.2010 року) та лабораторії кафедри фармакології Вінницького національного медичного університету імені М.І. Пирогова, яка сертифікована ДФЦ МОЗ України (посвідчення № 000679 від 11.01.2008 року).

Утримання та всі маніпуляції з тваринами проводили у повній відповідності до настанов “Загальних етичних принципів експериментів на тваринах”, затверджених Першим національним конгресом з біоетики (Київ, 2001), з неухильним дотриманням вимог “Європейської конвенції про захист хребетних тварин, які використовуються для експериментальних та інших наукових цілей” [Concil of Europe, Strasburg, 1986], положень методичних рекомендацій “Доклінічного вивчення лікарських засобів” [Стефанов А.В., 2001]. За позитивним висновком комісії з біоетики Національного медичного університету імені О.О. Богомольця виконане дослідження проведене з дотриманням існуючих етичних норм та стандартів щодо досліджень з використанням лабораторних тварин (протокол №67 від 28.11.2012 року).

Досліджували ефекти дії на структуру КРН щурів з ЕОТ шкіри інфузії нового колоїдно-електролітно-гіперосмолярного розчину “Гекотон” РГ та порівнювали їх з ефектами дії референс-препарату, а саме – Лактопротеїну з сорбітолом (ЛС) виробництва Київського ЗАТ “Біофарма” (як аналога РГ за трансфузійним потенціалом). Препарат “Гекотон” (РГ) зареєстрований в Україні в 2013 році (Реєстраційне посвідчення NUA/13224/01/01, Інструкція для медичного застосування затверджені наказом МОЗ України №771 від 02.09.2013 р.) та впроваджений у виробництво ТОВ “ЮРІЯ – ФАРМ”. Обидва досліджувані розчини використовували в дозі 10 мл/кг маси тіла,



оптимальність якої обґрунтована розробниками РГ та ЛС, а також підтверджена співвиконавцями зазначених вище комплексних тем.

Виходячи з наведених вище обставин, піддослідні тварини були розподілені у 7 груп (по 15 щурів у кожній): I група – інтактні тварини; II, III, IV групи – щури без ЕОТ, які одержували окрему внутрішньовенну інфузію ізотонічного розчину натрію хлориду, РГ та ЛС у відповідній дозі 10 мл/кг; V, VI, VII групи – тварини з ЕОТ, яким за цією ж самою схемою здійснювали інфузію досліджуваних розчинів.

У виконаному нами дослідженні застосована базова модель ЕОТ шкіри F.C. Regas, H.P. Ehrlich [Regas F.C., 1992], у модифікації I. Gunas et al. [Gunas I., 1997]. ЕОТ шкіри була здійснена співвиконавцями нашої спільної НДР на базі НДЦ Вінницького національного медичного університету шляхом притискання упродовж 10 секунд до попередньо поголених бічних поверхонь тулуба щура чотирьох нагрітих мідних пластинок (по 2 пластинки з кожного боку, площа кожної 13,86 см<sup>2</sup>), які попередньо тримали протягом 6 хвилин у воді з постійною температурою 100°C. Для з'ясування тяжкості ураження при ЕОТ застосовували індекс тяжкості ушкодження, який враховує параметри площі і глибини опіків, а також загальну площу шкіри піддослідного. Результати обрахунку показали, що ЕОТ охоплювала 21-23 % поверхні тіла тварини, що є цілком достатнім для утворення опіку II-III ступеня та ініціації опікового шоку середнього ступеня важкості [Гусак В.К., 2000].

Для контролю результативності ЕОТ та її відповідності поставленим у дослідженні завданням у рамках загальної частини комплексної наукової роботи з'ясовували рівень зростання ендогенної інтоксикації у опечених піддослідних тварин. Темпи розвитку інтоксикації визначали за рівнем молекул середньої маси [Нетюхайло Л.Г., 2005] та лейкоцитарним індексом, який розраховується за формулою Я. Кальф-Каліфа [Гусак В.К., 2000].

Динаміка показників ендогенної інтоксикації у піддослідних щурів свідчать, що здійснена за умов експерименту термічна травма шкіри викликає типову для опікової хвороби каскадну ендогенну інтоксикацію [Гунас, І.В. та співавт., 2002], найвищі, статистично значимі темпи зростання якої відбуваються через 14 діб після ЕОТ. Саме виходячи з цих даних ми зосередилися на вивченні структурних змін КРН щурів через 14, через 21 та через 30 діб після ЕОТ.

Інфузію розчинів у дозі 10 мл/кг проводили упродовж 5 хвилин у каудальну порожнисту вену після її введення катетера в асептичних умовах через стегнову вену. Курс інфузійної терапії тривав 7 діб (першу інфузію виконували через 1 годину після моделювання ЕОТ, наступні введення здійснювали 1 раз на добу).

Гоління тварин, нанесення ЕОТ, катетеризацію магістральних судин проводили за умов пропофолового наркозу (60 мг/кг в/о).

Вилучення матеріалу від щурів для морфологічного дослідження нирок проводилось за умов глибокого тіопенталового внутрішньоочеревинного наркозу через 14, 21, 30 діб після нанесення ЕОТ шкіри. Для гістологічного

дослідження невеликі шматочки ниркової тканини фіксували в 10% розчині нейтрального формаліну. Після фіксації матеріал промивали, зневоднювали в спиртах зростаючої концентрації, проводили через хлороформ та заливали у парапласт. Зрізи тканини товщиною 7-8 мкм виготовляли на ротаційному мікротомі, розміщували на склі, забарвлювали гематоксиліном та еозином і заливали в канадський бальзам. Гістологічне дослідження препаратів КРН щурів виконували на мікроскопі Olympus BX51.

При одержанні матеріалу для електронномікроскопічного дослідження щурам під глибоким тіопенталовим внутрішньочеревним наркозом здійснювали розтин черевної порожнини. Шматочки з КРН щурів подрібнювали на невеликі блоки та фіксували в розчині глютарового альдегіду. Після стандартної проводки матеріал заливали в суміш аралдиту з епоном [Уикли Б., 1975].

Наступні етапи щодо електронномікроскопічного дослідження були здійснені на базі відділу електронної мікроскопії (науковий керівник – професор Л.О. Стеченко) Інституту проблем патології Національного медичного університету імені О.О. Богомольця. Напівтонкі та ультратонкі зрізи виготовляли за допомогою ультрамікротому LKB-3 (Швеція). Одержані напівтонкі зрізи забарвлювали толуїдиновим синім та метиленовим синім – азор II. Ультратонкі зрізи контрастували на мідних опорних сіточках уранілацетатом і цитратом свинцю за Рейнольдсом. Фотографування під час проведення електронномікроскопічного дослідження здійснювали на електронному мікроскопі ПЕМ-125К.

Для інтегральної об'єктивної оцінки перебігу компенсаторних, пристосувальних та деструктивних процесів в кірковій речовині печених щурів було здійснене морфометричне дослідження [Автандилов Г.Г., 2002]. Оцінювали: площі ниркових тілець, судинних клубочків, площі сечового просвіту капсули ниркових тілець; площі ниркових трубочок та площі їхніх просвітів, площі клітин та ядер епітеліоцитів трубочок, а також їхнє ядерно-цитоплазматичне співвідношення.

Зображення з гістологічних препаратів, забарвлених гематоксилін-еозином на монітор комп'ютера виводили з мікроскопу MICROmedSEOSCAN та за допомогою відеокамери Vision CCD Camera. Морфометричні дослідження проведені за допомогою програм ВидеоТест-5.0, КАРА Image Base та Microsoft Excel на персональному комп'ютері.

Статистична обробка отриманих кількісних даних проведена з використанням статистичного пакету IBM SPSS v. 22.0. for Windows. Для всіх показників розраховували значення середньої арифметичної (M), похибки середньої арифметичної (m) і стандартне відхилення ( $\sigma$ ). Достовірність різниці значень між незалежними кількісними величинами визначали при нормальному розподілі (оцінку виду розподілу перевіряли за критерієм  $\chi^2$  – Пірсона) за t-критерієм Стьюдента (при порівнянні більше двох груп використовували поправку Бонферроні), а в інших випадках – за допомогою

U-критерія Мана-Уїтні. Для порівняння якісних ознак використано критерій  $\chi^2$ . Достовірними вважаються відмінності при  $p < 0,05$ .

**Результати дослідження та їх обговорення.** Проведені дослідження засвідчили безумовні позитивні переваги внутрішньовенної інфузії гіперосмолярних розчинів над інфузією ізотонічного розчину натрію хлориду, що підтверджено і об'єктивізовано даними морфометричного дослідження. Є також відмінності впливу на структуру КРН опечених щурів ЛС та РГ.

Завдяки гіперосмолярності, ЛС і РГ спричиняють перехід надлишкової рідини (що утворилась у результаті запальної відповіді на опікову травму) із міжклітинного сектора в судинне русло. Це поліпшує мікроциркуляцію і перфузію в нирках, що морфологічно засвідчено та гісто-фізіологічно обґрунтовано при виконанні даного дослідження.

Виявлена певна динаміка і вибірковість клітинної смерті в КРН опечених піддослідних щурів. Нами встановлено, що за умов інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду частина усіх клітин КРН щурів гине шляхом некрозу; частина епітеліоцитів трубочок нефрону, епітеліоцитів пристінкового шару клубочкової капсули та ендотеліоцитів кровоносних мікросудин гине шляхом апоптозу; частина мезангіоцитів гине шляхом апоптозу; в епітеліоцитах трубочок нефрона відбувається мітоптоз. Застосування гіперосмолярних колоїдних розчинів гальмує некроз клітин і модифікує решту незворотніх змін клітин. Варто зауважити, що у всіх випадках найбільш стійкими клітинами щодо дії шкідливих наслідків опікової травми шкіри є подоцити. Подоцити підтримують структурну збереженість основної перетинки і таким чином стабілізують ендотеліоцити кровоносних капілярів клубочка, які виявляють більший ступінь опірності у порівнянні з ендотеліоцитами судин перитубулярної сітки. Реактивні зміни подоцитів полягають у варіабельності клітинних перекладок та клітинних ніжок. Їхня деформація зумовлює зміни фільтраційних щілин та щілинних діафрагм, впливаючи таким чином на стан фільтрації.

Нами відзначено, що в деяких клітинах КРН щурів з ЕОТ відбуваються структурні зміни мітохондрій за механізмом "out membrane mitoptosis". У цьому випадку мітохондрія спочатку конденсується, після чого відбувається набухання її матриксу і фрагментація гребенів за рахунок руйнації з'єднань гребенів. Нарешті, зовнішня мітохондріальна перетинка розривається і залишки гребенів (у вигляді пухирців) виходять у цитоплазму. Як правило, мітохондрії епітеліоцитів трубочок нефрона мають видовжену паличкоподібну форму, а при набуханні вони фрагментуються і набувають округлу (овоїдну або кулясту) форму. В більшості епітеліоцитів трубочок нефронів щурів з ЕОТ, однак, зареєстрований змішаний тип мітоптозу. У цьому випадку, мітохондрія конденсується, відбувається пухирчаста фрагментація гребенів, але розриву зовнішньої мітохондріальної перетинки не відбувається і мітохондрія поглинається автофаголізосою (або перетворюється на автофаголізосому). Отже, кінцевим етапом трансформації автофаголізосоми стає утворення вакуолі з прозорим вмістом (ефективне

перетравлення вмісту автофаголізосоми), яка шляхом екзоцитозу вивільнює свій вміст із клітини назовні. Таким чином, мітоптоз може здійснюватися як із залученням автофагійних (мітофагійних) механізмів, так і без їхньої участі.

У контексті динаміки типів клітинної загибелі зрозуміло, що мітофагія ушкоджених мітохондрій епітеліоцитів трубочок нефронів гальмує мітохондріальний шлях активації апоптозу, забезпечуючи “cross talk between autophagy and apoptosis” [Карку О., 2013]. З іншого боку, руйнація мітохондрій та інтенсивна мітофагія сприяє клітинній загибелі шляхом випадкового і нерегульованого або запрограмованого некрозу [Van den Bergh T., 2014] із залученням лізосомних ферментів. Морфологічно обидва типи такої клітинної смерті супроводжуються набряком клітини, руйнацією плазмолемі й вивільненням вмісту клітини в позаклітинний простір.

Стабільність форми мітохондрій в базальних відділах епітеліоцитів проксимальних трубочок нефронів щурів з ЕОТ є втраченою, основно-бічна складчаста облямівка є деформованою. У цьому випадку мітохондрії щільно прилягають одна до одної. Цей процес можна трактувати як злиття мітохондрій і формування велетенських розгалужених або кільцеподібних мітохондрій. Не виключено, що, насправді, ми спостерігаємо як велетенські розгалужені мітохондрії фрагментуються, а їхні фрагменти зливаються своїми кінцями, утворюючи мітохондрії кільцеподібної форми. Тобто відбувається “mitochondrial fusion and fission” [Chan D.C., 2006], наслідком яких стає утворення окремих та об’єднаних у мережу “мітохондріальних комплексів”. Ці “мітохондріальні комплекси” варто розглядати як прояв компенсаторно-приспосувального процесу, що сприяє підвищенню опірності мітохондрій щодо дії несприятливих наслідків опікової травми.

У щурів з ЕОТ, яким вводили ізотонічний розчин натрію хлориду, відмічені суттєві зміни основної перетинки в усіх без виключення компонентах КРН: розпушення та локальна руйнація основної перетинки; втрата її характерної структурованості та електронної щільності. Зазначені структурні зрушення відбуваються в основній перетинці стінки кровоносних мікросудин, пристінкового і нутрощового шарів клубочкової капсули, трубочок нефронів. Динаміка цих перетворень знаходиться у відповідності до виразності деструктивних змін клітин, для яких основна перетинка є підлеглим позаклітинним матриксом. У зареєстрованих нами найгірших варіантах розвитку подій ушкоджені клітини злущуються у відповідні простори, а основна перетинка стає оголеною.

На тлі описаних змін найбільш яскраво виявляється мембранопластична дія інфузії ЛС, структурний ефект якої полягає у стабілізації нормальної будови основної перетинки, а також (репарація суттєво ушкоджених ділянок?) у гіперплазії основної перетинки, яка, іноді, набуває характеру надлишкової і нерівномірної. Останнє, особливо, стосується основної перетинки у стінці трубочок проксимальних відділів (в окремих локусах товщина основної перетинки збільшується у 3-6 разів). Продуцентом компонентів основної перетинки є прилеглі клітини, в яких відмічені структурні ознаки активізації

білок-синтезуючого апарату клітин (у першу чергу – розширення трубочок гранулярної сітки, які є заповненими дрібногранулярним вмістом середньої електронної щільності).

Зазначені вище перетворення основної перетинки є відображенням істотних порушень матриксно-цитоплазматичних взаємин в нирці щурів з ЕОТ. Втрата адгезивних зв'язків призводить до автофагійних (за найгіршим сценарієм – некротичних) або апоптозних (аноікісних) змін клітин та їхнього злущування у просвіті порожнистих утворів.

У відповідності до зазначеного вище, одержані нами дані про автофагійні, некротичні та апоптозні зміни клітин КРН щурів з ЕОТ свідчать, що селективна стимульована мікроавтофагія (і, зокрема, мітофагія) дозволяє виживати клітинам, коли вони на деякий час втратили нормальний рівень зв'язку із позаклітинним матриксом, а потім знову прикріплюються до нього. Найкращим чином останнє проявляється в епітеліоцитах трубочок проксимальних відділів нефронів щурів з ЕОТ, коли цитоплазматичні відростки (складки) основно-бічної складчастої облямівки деформуються, а поновлення її типової архітекtonіки (як прояв позитивної дії ЛС та РГ) супроводжується налагодженням матриксно-цитоплазматичних контактів (встановлення певної кількості контактів і поновлення або збільшення площі стикування плазмолемми та основної перетинки).

Отже, селективна мікроавтофагія у вигляді мітофагії в клітинах КРН щурів з ЕОТ є проявом компенсаторно-приспосувальної реакції, баланс якої має певні межі. Якщо мікроавтофагія не адекватно посилюється, то це призводить до макроавтофагії і може закінчитися некрозоподібною загибеллю надлишково вакуолізованої клітини. Якщо мікроавтофагія не адекватно гальмується, то це може призвести до апоптозних змін клітини. Нами встановлено, що застосовані інфузійні розчини обумовлюють різні варіанти перебігу деструктивних змін в клітинах. За умов інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду відбуваються, головним чином, некротичні зміни клітини, які супроводжуються розвитком інтерстиціального набряку, появою крововиливів та лімфоцитарних інфільтратів. За умов інфузії ЛС та РГ поширення деструктивних змін в КРН опечених щурів є загальмованим та змістовно зміненим як у часовому, так і у просторовому вимірах. Інфузія застосованих гіперосмолярних розчинів забезпечує гальмування некрозу клітин, пригнічуючи таким чином запальну реакцію, змінює форму мітоптозу (“out membrane mitoptosis” або мітоптоз із широким залученням автофагійних процесів) і сприяє обмеженому, локальному характеру автофагійних та апоптозних змін. Механізми впливу складових застосованих комбінованих гіперосмолярних розчинів на мітохондрії потребують додаткового вивчення, але не викликає сумнівів те, що регуляція мітоптозу є “ключом” для запобігання тих незворотних змін клітин КРН, які є наслідком дії чинників опікової хвороби при ЕОТ шкіри.

Специфічна, притаманна тільки ЛС, дія полягає у маніфестації вперше встановленого ультраструктурного ефекту посилення структуралізації

мітохондрій епітеліоцитів трубочок нефронів за рахунок підвищення товщини і електронної щільності усіх складових мітохондріальної оболонки. Укріплення мітохондріальної оболонки у частини мітохондрій є регулятором і запобіжником масованого мітоптозу. Цей ефект не є результатом безпосередньої дії ЛС, а є результатом дії ЛС за умов розвитку опікової хвороби. Максимально цей ефект проявляється в більшості мітохондрій через 14 днів після ЕОТ і поступово зникає, охоплюючи все меншу частину мітохондрій, через 21 добу та через 30 діб після ЕОТ (у міру покращення показників структурних змін в КРН і загального клінічного стану опечених).

Дані гістологічних, електронномікроскопічного та морфометричного досліджень свідчать, що (на відміну від ізотонічного розчину натрію хлориду) ЛС і РГ чинять цитопротекторний вплив на структуру КРН щурів з ЕОТ, виявляючи таким чином нефропротекторні властивості. Морфометричні дані вказують на мозаїчні зміни статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) різних за розмірами гіпертрофованих і атрофованих ниркових тілець (через 14 діб) після ЕОТ їхня середня площа за умов інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду дорівнює відповідно:  $8453 \pm 203$  мкм<sup>2</sup> та  $4687 \pm 128$  мкм<sup>2</sup>. Порівняння розмаху коливань розмірів середньої площі гіпертрофованих і атрофованих ниркових тілець у різні терміни досліду після ЕОТ (через 14, 21, 30 діб) демонструє суттєве збільшення середньої площі гіпертрофованих ниркових тілець ( $p < 0,001$ ), розмірів середньої площі клубочка ( $p < 0,01$ ) та середньої площі сечового простору капсули ниркового тільця ( $p < 0,01$ ) за умов інфузії ЛС та РГ, що є підтвердженням виразної (у порівнянні з впливом ізотонічного розчину натрію хлориду) позитивної дії гіперосмолярних розчинів на компенсаторно-приспосувальні процеси в нирці опечених щурів.

Одержані нами дані свідчать про нефропротекторні властивості нового (створеного на основі HES 130/0.4) збалансованого плазмозамінника РГ, який чинить цитопротекторний вплив на структуру КРН щурів з ЕОТ шкіри. Ці дані є узгодженими з даними інших дослідників [Черкасов В.Г. та співавт., 2017] щодо позитивних ефектів дії РГ. Усе це дає підстави погодитися з твердженням клініцистів [Чепкий Л.П., 2013; Черній В.І. та співавт., 2015] про те, що колоїдно-гіперосмолярний РГ відкриває нові можливості в терапії критичних станів.

## ВИСНОВКИ

В дисертаційній роботі наведено теоретичне узагальнення та нове вирішення наукового завдання щодо встановлення структурних особливостей пошкодження та компенсаторно-приспосувальних змін у КРН щурів у пізні терміни після ЕОТ шкіри II-III ступеня за умов застосування внутрішньовенної інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду та комплексних гіперосмолярних розчинів (ЛС та РГ):

1. Структурні особливості пошкодження та компенсаторно-приспосувальних змін у КРН щурів після ЕОТ шкіри II-III ступеня та розвитку

опікової хвороби за умов застосування інфузійних розчинів проявляються у певній динаміці та вибірковості загибелі клітин. За умов інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду частина усіх клітин КРН гине шляхом некрозу; частина епітеліоцитів трубочок нефрону, частина епітеліоцитів пристінкового шару клубочкової капсули та ендотеліоцитів кровоносних мікросудин гине шляхом аноікісу; частина мезангіоцитів гине шляхом апоптозу; в епітеліоцитах трубочок нефронів відбувається мітоптоз.

2. За умов застосування інфузійної терапії у всіх випадках найбільш стійкими клітинами щодо дії шкідливих наслідків ЕОТ є подоцити. Подоцити підтримують структурну збереженість основної перетинки і, таким чином, стабілізують ендотеліоцити кровоносних капілярів клубочків, які виявляють більший ступень опірності у порівнянні з ендотеліоцитами судин перитубулярної сітки. Реактивні перетворення подоцитів полягають у варіабельності форми і розмірів клітинних перекидок, клітинних ніжок та підшвів прикріплення клітинних ніжок. Їхня деформація, в сукупності із змінами основної перетинки, поєднується із підвищенням структуралізації розташованих в цитоплазмі фібрил та мікротрубочок і зумовлює зміни фільтраційних щілин та фільтраційних діафрагм, впливаючи таким чином на стан фільтрації.

3. Мітоптоз в епітеліоцитах трубочок нефронів щурів з ЕОТ проявляється у вигляді двох форм, що пов'язані з: 1) пошкодженням зовнішньої мітохондріальної перетинки; 2) збереженням зовнішньої мітохондріальної перетинки та залученням автофагійних (мітофагійних) механізмів. У першому випадку мітохондрія спочатку конденсується, після чого відбувається набухання її матриксу і фрагментація гребенів за рахунок руйнації з'єднань гребенів. Нарешті, зовнішня мітохондріальна перетинка розривається і залишки гребенів (у вигляді пухирців) виходять у цитоплазму. У другому випадку мітохондрія конденсується, відбувається пухирчаста фрагментація гребенів, але розриву зовнішньої мітохондріальної перетинки не відбувається і мітохондрія поглинається автофагосою (або перетворюється на автофагосому). Далі відбувається злиття автофагосом з лізосомами і утворення автофаголізосом, які, за умов ефективного перетравлення вмісту, трансформуються у вакуолі. Останні випорожнюються шляхом екзоцитозу і забезпечують вивільнення клітини від деградованого матеріалу.

4. Застосовані інфузійні розчини обумовлюють різні варіанти перебігу деструктивних змін в клітинах КРН щурів з ЕОТ. За умов інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду відбуваються, головним чином, некротичні зміни клітини, які супроводжуються розвитком інтерстиціального набряку, появою крововиливів та лімфоцитарних інфільтратів. За умов інфузії ЛС та РГ поширення деструктивних змін в КРН щурів з ЕОТ є загальмованим та змістовно зміненим як у часовому, так і у просторовому вимірах. Інфузія застосованих гіперосмолярних розчинів забезпечує гальмування некрозу клітин, пригнічує таким чином запальну реакцію і сприяє обмеженому, локальному характеру мітоптичних та апоптозних змін. Селективна

мікроавтофагія у вигляді мітофагії в клітинах КРН щурів з ЕОТ є проявом компенсаторно-приспосувальної реакції, баланс якої має певні межі. Якщо мікроавтофагія не адекватно посилюється, то це призводить до макроавтофагії і може закінчитися некрозоподібною загибеллю надлишково вакуолізованої клітини. Якщо мікроавтофагія не адекватно гальмується, то це може призвести до апоптозних змін клітини.

5. У щурів без ЕОТ шкіри відбувається мітоптоз поодиноких мітохондрій епітеліоцитів нефронів. Такий мітоптоз можна визначити як базовий (нестимульований) механізм внутрішньоклітинного контролю якості структур шляхом видалення старих і дефектних мітохондрій. Масований мітоптоз в епітеліоцитах трубочок нефронів у щурів з ЕОТ є формою відповіді на дію чинників опікової хвороби на клітини; такий мітоптоз може бути визначений як індукований. Проявами його морфологічної відмінності є: 1) наявність великої кількості структурно спотворених конденсованих мітохондрій; 2) накопичення автофагосом (в результаті пригнічення їхнього злиття з лізосомами та виснаження запасу наявних лізосом); 3) асоціація вакуолей з прозорим вмістом (що утворилися в результаті ефективного гідролітичного перетравлення вмісту автофаголізосом) із значною кількістю гетероморфних автофаголізосом з вмістом різного ступеня структурної деградації (неефективне гідролітичне перетравлення).

6. В цитоплазмі епітеліоцитів трубочок нефронів щурів з ЕОТ стабільність форми, розмірів і розподілу мітохондрій є порушеною. Мітохондрії підлягають мітоптозу; відбувається утворення нових мітохондрій шляхом брунькування та відокремлення; мітохондрії зливаються одна з одною, формуючи окремі та об'єднані в мережу велетенські розгалужені "мітохондріальні комплекси". Цей процес має дуалістичне значення: з одного боку – це вияв компенсаторно-приспосувальної реакції, що сприяє підвищенню опірності мітохондрій; з іншого боку – це призводить до деформації та повного зникнення основно-бічної складчастої облямівки, що має суттєво впливати на стан реабсорбції.

7. Дані гістологічних, електронномікроскопічного та морфометричного досліджень свідчать, що (на відміну від ізотонічного розчину натрію хлориду) ЛС і РГ чинять цитопротекторний вплив на структуру КРН щурів з ЕОТ, виявляючи таким чином нефропротекторні властивості. Морфометричні дані вказують на мозаїчні зміни статистично достовірно ( $p < 0,001$ ) різних за розмірами гіпертрофованих і атрофованих ниркових тілець (через 14 діб після ЕОТ їхня середня площа за умов інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду дорівнює відповідно:  $8453 \pm 203$  мкм<sup>2</sup> та  $4687 \pm 128$  мкм<sup>2</sup>). Порівняння розмаху коливань розмірів середньої площі гіпертрофованих і атрофованих ниркових тілець у різні терміни дослідження після ЕОТ (через 14, 21, 30 діб) демонструє суттєве збільшення середньої площі гіпертрофованих ниркових тілець ( $p < 0,001$ ), розмірів середньої площі клубочка ( $p < 0,01$ ) та середньої площі сечового простору капсули ниркового тільця ( $p < 0,01$ ) за умов інфузії ЛС та РГ, що є підтвердженням виразної (у порівнянні з впливом ізотонічного



розчину натрію хлориду) позитивної дії гіперосмолярних розчинів на компенсаторно-приспосувальні процеси в нирці опечених щурів.

8. Специфічна, притаманна тільки ЛС, дія полягає у маніфестації вперше встановленого ультраструктурного ефекту посилення структуралізації мітохондрій епітеліоцитів трубочок нефронів за рахунок підвищення товщини і електронної щільності усіх складових мітохондріальної оболонки. Укріплення мітохондріальної оболонки у частини мітохондрій є регулятором і запобіжником масованого мітоптозу. Цей ефект не є результатом безпосередньої дії ЛС, а є результатом дії ЛС за умов розвитку опікової хвороби. Максимально цей ефект проявляється в більшості мітохондрій через 14 днів після ЕОТ і поступово зникає, охоплюючи все меншу частину мітохондрій, через 21 добу та через 30 діб після ЕОТ (у міру покращення показників структурних змін в кірковій речовині нирок і загального клінічного стану опечених). Таким чином, він є структурним виразом і маркером “напруженої ситуації” в клітині, а також свідомством “покращення цієї ситуації” (у цьому випадку ЛС виявляє свої властивості мітохондріального протектора).

### **СПИСОК ОПУБЛІКОВАНИХ ПРАЦЬ ЗА ТЕМОЮ ДИСЕРТАЦІЇ**

1. Лахтадир, Т.В. (2017). Структурні зміни кіркової речовини нирок щурів у пізні терміни після опікової травми шкіри за умов інфузії ізотонічного розчину натрію хлориду. Вісник Морфології, 23(2), 211-218.

2. Лахтадир, Т.В. (2017). Структурні зміни кіркової речовини нирок щурів у пізні терміни після опікової травми шкіри за умов інфузії лактопротеїну з сорбітолом. Biomedical and biosocial anthropology, 28, 81-87.

3. Лахтадир, Т.В. (2017). Структурні зміни кіркової речовини нирок щурів у пізні терміни після опікової травми шкіри за умов інфузії HAES-LX-5%. Світ медицини та біології, №3 (61), 120-127.

4. Черкасов, В.Г., Ковальчук, А.И., Дзевульская, И.В., Черкасов, Э.В., Маликов, А.В., Титаренко, В.Н., Лахтадыр, Т.В., Маткивская, Р.М. (2014). Структурные особенности адаптации и компенсации нарушенных функций внутренних органов при инфузионной терапии ожоговой болезни. Світ медицини та біології, №4 (46), 165-170. *(Особисто здобувачем проведено дослідження щодо структурних змін кіркової речовини нирок при експериментальній опіковій травмі шкіри за умов застосування інфузійних розчинів).*

5. Ковальчук, А.И., Черкасов, Э.В., Дзевульская, И.В., Черкасов, В.Г., Маликов, А.В., Титаренко, В.Н., Лахтадыр, Т.В., Маткивская, Р.М. (2014). Влияние комбинированных гиперосмолярных растворов на нанопроцессы в стенке кровеносных капилляров и в интерстициальном матриксе внутренних органов при ожоговой болезни. Український науково-медичний молодіжний журнал, 2 (81), 5-10. *(Особисто здобувачем проведено дослідження щодо*

*структурних змін кіркової речовини нирок при експериментальній опіковій травмі шкіри за умов застосування інфузійних розчинів).*

6. Ковальчук, А.И., Черкасов, Э.В. Дзевульская, И.В., Черкасов, В.Г., Маликов, А.В., Титаренко, В.Н., Лахтадыр, Т.В., Маткивская, Р.М. (2014). Структурные механизмы цитопротекции во внутренних органах при инфузионной терапии ожоговой болезни. *Biomedical and biosocial anthropology*, 23, 6-12. *(Особисто здобувачем проведено дослідження щодо структурних змін кіркової речовини нирок при експериментальній опіковій травмі шкіри за умов застосування інфузійних розчинів).*

7. Черкасов, В.Г., Дзевульская, И.В., Ковальчук, А.И., Черкасов, Э.В., Маликов, А.В., Лахтадыр, Т.В., Титаренко, В.Н., Маткивская Р.М. (2015). Ультраструктурные изменения эндотелия кровеносных капилляров во внутренних органах при лечении ожоговой болезни путем инфузии комбинированных гиперосмолярных растворов. *Вісник морфології*, 21(1), 96-102. *(Особисто здобувачем проведено дослідження щодо структурних змін кіркової речовини нирок при експериментальній опіковій травмі шкіри за умов застосування інфузійних розчинів).*

8. Черкасов, В.Г., Гунас, И.В., Ковальчук, А.И., Дзевульская, И.В., Черкасов, Э.В., Маликов, А.В., Лахтадыр, Т.В., Титаренко, В.Н., Маткивская, Р.М. (2015). Ультраструктурные трансформации межклеточного вещества во внутренних органах при лечении ожоговой болезни путем инфузии комбинированных гиперосмолярных растворов. *Клінічна анатомія та оперативна хірургія*, 14, №1(51), 37-44. *(Особисто здобувачем проведено дослідження щодо структурних змін кіркової речовини нирок при експериментальній опіковій травмі шкіри за умов застосування інфузійних розчинів).*

9. Черкасов, В.Г., Гунас, И.В., Ковальчук, А.И., Дзевульская, И.В., Черкасов, Э.В., Маликов, А.В., Лахтадыр, Т.В., Титаренко, В.Н., Маткивская, Р.М. (2015). Роль эндогенной интоксикации в морфогенезе изменений во внутренних органах при инфузионной терапии ожоговой болезни. *Biomedical and biosocial anthropology. Scientific journal*, 24, 30-36. *(Особисто здобувачем проведено дослідження щодо структурних змін кіркової речовини нирок при експериментальній опіковій травмі шкіри за умов застосування інфузійних розчинів).*

10. Ковальчук, О.І., Дзевульська, І.В., Черкасов, Е.В., Маликов, О.В., Титаренко, В.М., Лахтадыр, Т.В., Матківська, Р.М. (2013, 17-18 жовтня). Вплив інфузійної терапії на клінічний стан організму та структурні зміни внутрішніх органів при експериментальній опіковій хворобі у щурів. *Матеріали VII Міжнародного конгресу з інтегративної антропології*. Вінниця, Україна, 85-86. *(Особисто здобувачем проведено дослідження щодо структурних змін кіркової речовини нирок при експериментальній опіковій травмі шкіри за умов застосування інфузійних розчинів).*

11. Ковальчук, О.І., Гунас, І.В., Дзевульська, І.В., Черкасов, Е.В., Маликов, О.В., Титаренко, В.М., Лахтадыр, Т.В., Матківська, Р.М. (2014, 16-18

жовтня). Структурні прояви коригуючого впливу інфузійної терапії на зміни внутрішніх органів щурів при експериментальній опіковій травмі. Тези доповідей XV з'їзду СФУЛТ. Чернівці. Українські міжнародні вісті. 11(1-4) (80-83), 406. *(Особисто здобувачем проведене дослідження щодо структурних змін кіркової речовини нирок при експериментальній опіковій травмі шкіри за умов застосування інфузійних розчинів).*

12. Ковальчук, О.І., Дзевульська, І.В., Черкасов, Е.В., Маліков, О.В., Титаренко, В.М., Лахтадир, Т.В., Матківська, Р.М. (2014, 21-22 травня). Вплив лактопротеїну-С на перебіг природних нанопроцесів в стінці кровоносних капілярів внутрішніх органів при опіковій хворобі. Український науково-медичний молодіжний журнал. Матеріали науково-практичної конференції з міжнародною участю «YOUTHNANOBIOTECH-2014. Молодіжний форум з нанобіотехнологій», Київ, Україна, №3(80), 56-57. *(Особисто здобувачем проведене дослідження щодо структурних змін кіркової речовини нирок при експериментальній опіковій травмі шкіри за умов застосування інфузійних розчинів).*

13. Черкасов, В.Г., Ковальчук, О.І., Дзевульська, І.В., Черкасов, Е.В., Маліков, О.В., Титаренко, В.М., Лахтадир, Т.В., Матківська, Р.М. (2014, 21-22 листопада). Структурні особливості адаптації та компенсації порушених функцій внутрішніх органів при інфузійній терапії опікової хвороби. Науково-практична конференція «Медична наука в практику охорони здоров'я» присвячена 110 річниці з дня народження Е.Д. Бромберг. Полтава, Україна, 44. *(Особисто здобувачем проведене дослідження щодо структурних змін кіркової речовини нирок при експериментальній опіковій травмі шкіри за умов застосування інфузійних розчинів).*

14. Черкасов, В.Г., Лахтадир, Т.В. (2017, 21-22 вересня). Структурні прояви мітоптозу в епітеліоцитах трубочок нефронів у щурів з експериментальним опіком шкіри за умов застосування інфузійних розчинів. Матеріали науково-практичної конференції «Прикладні аспекти морфології. Вінниця. 165-168. *(Особисто здобувачем проведено дослідження, здійснено обробку та аналіз одержаних результатів щодо структурних змін кіркової речовини нирок при експериментальній опіковій травмі шкіри за умов застосування інфузійних розчинів).*

## АНОТАЦІЯ

*Лахтадир Т.В.* Структурні зміни кіркової речовини нирок щурів при експериментальній опіковій травмі шкіри та за умов застосування інфузійних розчинів. – Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня кандидата медичних наук за спеціальністю 14.03.01 – нормальна анатомія. – Національний медичний університет імені О.О. Богомольця МОЗ України, Київ, 2018.

В дисертаційному дослідженні доведено, що (на відміну від ізотонічного розчину натрію хлориду) Лактопротеїн з сорбітолом і Гекотон

чинять специфічний цитопротекторний вплив на структуру кіркової речовини нирки опечених щурів, виявляючи таким чином нефропротекторні властивості. Специфічна, притаманна тільки лактопротеїну з сорбітолом дія полягає у маніфестації вперше встановленого ультраструктурного ефекту посилення структуралізації мітохондрій епітеліоцитів за рахунок підвищення товщини і електронної щільності усіх складових мітохондріальної оболонки. Укріплення мітохондріальної оболонки у частини мітохондрій є регулятором і запобіжником масованого мітоптозу. Максимально цей ефект проявляється в більшості мітохондрій через 14 днів після опіку і поступово зникає, охоплюючи все меншу частину мітохондрій, через 21 добу та через 30 днів після опіку (у міру покращення показників структурних змін в кірковій речовині нирок і загального клінічного стану опечених). Таким чином, він є структурним виразом і маркером “напруженої ситуації” в клітині, а також свідомством “покращення цієї ситуації” (у цьому випадку Лактопротеїн з сорбітолом виявляє свої вперше з’ясовані властивості мітохондріального протектора).

**Ключові слова:** опік, інфузійні розчини, структурні зміни, кіркова речовина нирок.

## АННОТАЦІЯ

*Лактадыр Т.В.* Структурные изменения коркового вещества крыс почек при экспериментальной ожоговой травме кожи и при условиях применения инфузионных растворов. – Квалификационный научный труд на правах рукописи.

Диссертация на соискание ученой степени кандидата медицинских наук по специальности 14.03.01 – нормальная анатомия. – Национальный медицинский университет имени А.А. Богомольца МЗ Украины, Киев, 2018.

В диссертационном исследовании установлено, что (в отличие от изотонического раствора натрия хлорида) Лактопротеин с сорбитолом и Гекотон оказывают специфическое цитопротекторное влияние на структуру коркового вещества почек обожженных крыс, проявляя таким образом нефропротекторные особенности. Специфическое, присущее только Лактопротеину с сорбитолом действие заключается в манифестации впервые установленного ультраструктурного эффекта усиления структурализации митохондрий эпителиоцитов за счет повышения толщины и электронной плотности всех составляющих митохондриальной оболочки. Укрепление митохондриальной оболочки у части митохондрий является регулятором и предохранителем массового митоптоза. Максимально этот эффект проявляется у большинства митохондрий через 14 дней после ожога и постепенно исчезает, охватывая все меньшую часть митохондрий, через 21 сутки и через 30 суток после ожога (в меру улучшения показателей структурных изменений в корковом веществе почек и общего клинического состояния обожженных). Таким образом, он является структурным

выражением и маркером “напряженной ситуации” в клетке, а также свидетельством “улучшения этой ситуации” (в этом случае Лактопротеин с сорбитолом проявляет свои впервые установленные свойства митохондриального протектора).

**Ключевые слова:** ожог, инфузионные растворы, структурные изменения, корковое вещество почек.

## ANNOTATION

*Lachtadyr T.V.* Structural changes in renal cortex animals in experimental skin burn injury and under the conditions of use of infusion solutions. – Qualifying scientific work on the manuscript.

Thesis for a candidate's degree by specialty 03.14.01 – normal anatomy. – National Medical University of O.O. Bogomolets Ministry of Health of Ukraine, Kyiv, 2018.

Research to establish the structural features of damages and compensatory-adaptive changes in the renal cortex of rats in the later stages after experimental burn the skin under the conditions of the intravenous infusion of isotonic NaCl solution and integrated hyperosmolar solutions (Lactoproteinum with sorbitol and Gecoton) was conducted 105 white male rats weighing 155-160 g

Skin burn injury modeled by sprinkle during ten seconds before the pre-shaved rat body side surfaces 4 hot copper plates (two on each side, each area – 13.86 cm<sup>2</sup>). The plates were heated by immersing them for 6 minutes in water at a constant temperature of 100°C. Total area of burn injuries amounted to 21-23% of body surface experimental rats, which is sufficient for the formation of burns II-III, accompanied by shock moderate severity.

The experimental animals were divided into 7 groups (fifteen animals per group): I – intact animals; II, III, IV – rats without thermal injury who underwent single intravenous infusion of isotonic NaCl solution, Gecoton and Lactoproteinum with sorbitol and once daily for the first 7 days, respectively, at a dose of 10 ml/kg; V, VI, VII – animals with burns, which, along similar lines, and the dose in the same mode conducted separate investigational solutions.

Using light and electron microscopy and morphometry followed by statistical processing obtained indices for the first time established the structural features of damages and compensatory-adaptive changes in the cortex of the kidneys of rats in the later stages after experimental burn of skin II-III degree, provided the use of an intravenous infusion of isotonic NaCl solution and hyperosmolar solutions (Lactoproteinum with sorbitol and Gecoton). Given the infusion of isotonic NaCl solution there mainly necrotic changes in cells that are accompanied by the development of interstitial edema, hemorrhage appearance and lymphocytic infiltrates. Given infusion Lactoproteinum with sorbitol and Gecoton spread destructive changes in renal cortex of rats is inhibited burned and substantially altered both in time and in spatial dimensions. Proved that the infusion of hyperosmolar solutions applied braking provides necrotic cells, thus inhibits the

inflammatory response and promotes limited, local nature of necrotic and apoptotic changes. It was found that in rats without burn of the skin occurs mitoptosis of isolated mitochondria in epithelial cells of nephrons. This mitoptosis can be defined as basic (unstimulated) mechanism of intracellular quality control structures by removing old and defective mitochondria. For the first time described a massive mitoptosis in epitheliocytes of tubules of nephrons in burned rats, which are a form of response to factors of burn disease on cells; a mitoptosis can be defined as induced. Manifestations of its morphological differences are: 1) the large number of structurally distorted condensed mitochondria; 2) accumulation of autophagosome; 3) association with a transparent vacuoles containing a large number heteromorphous of autophagosome containing varying degrees of structural degradation. For the first time found that the stability of the size and distribution of mitochondria in the cytoplasm of epithelial cells in tubules of nephrons of burned rats is impaired. Mitochondria are subject mitoptosis; the formation of new mitochondria by kidney formation and separation; mitochondria fuse with one another, forming a separate and integrated into the network giant branched "mitochondrial complexes". This process is dualistic meaning: on the one hand – this is a manifestation of compensatory-adaptive reactions thereby increasing the resistance of mitochondria; on the other – this leads to distortion and extinction primary-side folded rim that has a significant impact on the state of reabsorption.

It is proved that (unlike isotonic NaCl solution) Lactoproteinum with sorbitol and Gecoton do specific cell protective effect on structure in renal cortex of burned rats, thus showing nephroprotective properties. Specifically, Lactoproteinum with sorbitol peculiar is newly ultrastructural demonstration effect of strengthening strukturalisation of mitochondria in epithelial cells by increasing the thickness and density of electronic components all of the mitochondrial membrane. Strengthening of the mitochondrial membrane in some mitochondria is a regulator and protector of massive mitoptosis. The maximum effect is that most of the mitochondria within 14 days after the burn and gradually disappears, covering all of the smaller mitochondria, 21 days and 30 days after the burn (as the improvement in structural changes in the renal cortex and overall clinical condition of burned rats). Thus, it is a structural marker expression and "tense situation" in the cell, as well as a testimony to "improve this situation" (in this case, Lactoproteinum with sorbitol reveals his first-footed properties of the mitochondrial tread).

**Key words:** burn, infusion solutions, structural changes, renal cortex.

**ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ**

ЕОТ	– експериментальна опікова травма
ІР	– ізотонічний розчин натрію хлориду
ЛС	– розчин Лактопротеїну з сорбітолом
РГ	– розчин Гекотону
КРН	– кіркова речовина нирок щурів