

# ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ ФИЗИОЛОГИЯ

УДК 612.014.44:57.024:159.944.4:599.323.9–092.9 (045)

Оригинальная статья

## ОТЛИЧИТЕЛЬНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ ПРИ РАЗНЫХ МОДЕЛЯХ СВЕТОВОГО ДЕСИНХРОНОЗА

**О. В. Злобина** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, доцент кафедры гистологии, цитологии, эмбриологии, кандидат медицинских наук; **А. Н. Иванов** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, НИИ травматологии, ортопедии и нейрохирургии, заведующий отделением лабораторной диагностики, ведущий научный сотрудник отдела фундаментальных и клинично-экспериментальных исследований, доктор медицинских наук; **Т. В. Милашевская** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, студентка; **И. О. Бугаева** — ФГБОУ ВО «Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского» Минздрава России, проректор по учебной работе — директор института подготовки кадров высшей квалификации и дополнительного профессионального образования, заведующая кафедрой гистологии, цитологии, эмбриологии, профессор, доктор медицинских наук.

## DISTINCTIVE FEATURES OF MORPHOLOGICAL CHANGES IN RENAL TISSUE WITH DIFFERENT MODELS OF LIGHT DESYNCHRONOSIS

**O. V. Zlobina** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Associate Professor of Department of Histology, Cytology and Embryology, PhD; **A. N. Ivanov** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Scientific Research Institute of Traumatology, Orthopedics and Neurosurgery, Head of Department of Laboratory Diagnostics, Leading Research Assistant of Department of Fundamental and Clinical Experimental Research, DSc; **T. V. Milashevskaya** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Student; **I. O. Bugaeva** — Saratov State Medical University n. a. V. I. Razumovsky, Vice-Rector for Academic Work — Director of Institute of Training of Higher and Additional Professional Education, Head of Department of Histology, Cytology and Embryology, Professor, DSc.

Дата поступления — 13.06.2019 г.

Дата принятия в печать — 30.08.2019 г.

**Злобина О. В., Иванов А. Н., Милашевская Т. В., Бугаева И. О.** Отличительные особенности морфологических изменений почечной ткани при разных моделях светового десинхроноза. Саратовский научно-медицинский журнал 2019; 15 (3): 697–700.

**Цель:** сравнительный анализ морфологических изменений почек, возникающих при различных моделях световой десинхронизации. **Материал и методы.** Исследование проведено в два этапа на 60 белых крысах-самцах. Модель LL 0:24 изучалась на первой и второй опытных группах, которые находились в условиях круглосуточного светового воздействия в течение 10 и 21 суток. Модель LD 18:6 изучалась на третьей и четвертой опытных группах, которые также находились в условиях эксперимента в течение 10 и 21 суток соответственно. Контрольная группа на протяжении всего эксперимента была в естественных условиях. **Результаты.** Регистрируемое уменьшение размеров почечного тельца у животных третьей и четвертой групп является более стойким и выраженным по сравнению с изменениями в первой группе. Уменьшение площади сосудистого клубочка и расширение капсулы Шумлянско–Боумана при круглосуточном освещении отмечаются лишь на 21-е сутки, а при изучении модели 18:6 эти показатели статистически значимо отличаются от контрольных значений уже на 10-е сутки эксперимента. Кроме того, у животных третьей опытной группы регистрируются значимые изменения в юкстамедуллярных нефронах, что связано с активацией коллатерального кровотока уже на 10-е сутки эксперимента. **Заключение.** Обнаруженные морфологические изменения свидетельствуют о более сильном стрессорном воздействии модели LD 18:6 по сравнению с моделью LL 0:24. Тем не менее в обеих экспериментальных группах отмечаемые изменения носят ишемический характер, приводящий к развитию склеротических изменений, что в дальнейшем может отрицательно сказаться на работе почек и привести к развитию необратимых изменений.

**Ключевые слова:** морфофункциональное состояние почек, морфометрические критерии, световой десинхроноз.

**Zlobina OV, Ivanov AN, Milashevskaya TV, Bugaeva IO.** Distinctive features of morphological changes in renal tissue with different models of light desynchronization. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2019; 15 (3): 697–700.

**Purpose:** a comparative analysis of the morphological changes of the kidneys that occur with different models of light desynchronization. **Material and Methods.** The study was conducted in two stages on 60 white male rats. Model LL 0:24 was studied on the first and second experimental groups, which were in conditions of round-the-clock light exposure for 10 and 21 days. Model LD 18:6 was studied in the third and fourth experimental groups, which were also in the experimental conditions for 10 and 21 days, respectively. The control group throughout the experiment was in vivo. **Results.** The recorded decrease in the size of the renal corpus in animals of the third and fourth groups is more persistent and pronounced compared with changes in the first group. The reduction in the area of the vascular glomerulus and the expansion of the Shumlyansky — Bowman capsule with round-the-clock illumination are observed only for 21 days, and when studying the 18:6 model, these figures are significantly different from the control values already on

the 10th day of the experiment. Also, animals of the third experimental group recorded significant changes in the juxtamedullary nephrons, which is associated with the activation of collateral blood flow on the 10th day of the experiment. *Conclusion.* The detected morphological changes indicate a stronger stress effect of the LD 18:6 model, compared with the LL 0:24 model. However, in both experimental groups, the observed changes are ischemic in nature, leading to the development of sclerotic changes, which can adversely affect the work of the kidneys and lead to the development of irreversible changes.

**Key words:** morphofunctional state of kidneys, morphometric criteria, light desynchronization.

**Введение.** В наши дни условия труда и ритм жизни полностью подчиняют себе современного человека. Одним из ключевых моментов является их влияние на устоявшиеся в организме биологические ритмы, изменение которых может стать фактором развития заболеваний различных систем органов [1]. Всё чаще человек подвергается световому загрязнению, которое возникает при использовании гаджетов, просмотре телевизионных передач и работе за компьютером в вечернее и ночное время суток. Работа в ночную смену, перелеты из одного часового пояса в другой, сон с ночником — всё это может привести к десинхронизации биологических ритмов, обусловленной круглосуточным световым воздействием. Наряду с этим, изменение внутренней периодики может быть вызвано и нарушением соотношения длительности темновой и световой фаз. Данное явление распространено среди школьников и студентов, которые отдадут предпочтение подготовке к занятиям вместо ночного сна, в результате чего их нахождение в полной темноте составляет в среднем около шести часов в сутки. В связи с этим актуальным представляется изучение влияния десинхронизаций биологических ритмов, вызванных различными изменениями внешнего ритмозадатчика. Ранее проведена серия экспериментов по изучению модели круглосуточного освещения и ее воздействия на тканевой, системный и организменный уровни [2–6]. Влияние изменения длительности световых фаз ранее не изучалось.

К системам, имеющим ярко выраженные биологические ритмы, относится мочевая система. Возникающий при десинхронизации срыв регуляторных механизмов может стать причиной возникновения патологии почек, от которых страдает 17% населения [7], и данная цифра имеет тенденцию к росту. Поэтому анализ факторов риска развития патологии мочевой системы представляется актуальной задачей.

**Цель:** сравнительный анализ морфологических изменений почек, возникающих при различных моделях световой десинхронизации.

**Материал и методы.** Исследование проведено на базе кафедр гистологии и физиологии ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Министерства здравоохранения Российской Федерации. Все эксперименты выполнены в соответствии с приказом Минздрава СССР от 12 августа 1977 г. №755 «О мерах по дальнейшему совершенствованию организационных форм работы с использованием экспериментальных животных» (по состоянию на 20 марта 2016 г.), Федеральным законом от 1 декабря 1999 г. «О защите животных от жестокого обращения», Женевской конвенцией «International Guiding Principles for Biomedical Involving Animals» (Geneva, 1990), Хельсинкской декларацией о гуманном отношении к животным, а также рекомендациями комитета по этике ФГБОУ ВО «Саратовский государственный медицинский университет им. В. И. Разумовского» Минздрава

России. Экспериментальной световой десинхронизацией формировали с использованием двух моделей: LD 18:6 (18 часов непрерывной световой депривации и 6 часов темноты) и LL 0:24 (круглосуточное воздействие света) с интенсивностью освещения 300 лк в светлое и 500 лк — в темное время суток.

Исследование проведено на 60 беспородных белых крысах-самцах, которые случайным образом распределены на пять равных групп. Под влиянием круглосуточной световой десинхронизации первая опытная группа находилась в течение 10 суток, вторая — в течение 21 суток. Модель 18:6 изучалась на третьей и четвертой опытных группах, которые также находились в условиях эксперимента в течение 10 и 21 суток соответственно. Контрольная группа на протяжении всего эксперимента была в естественных условиях.

Животные были выведены из эксперимента путем передозировки препаратами для наркоза (внутримышечная комбинация телазола (ZoetisInc, США) и ксиланита (Нита-Фарм, Россия)), после чего у них производился забор правой почки, которую фиксировали 10%-м нейтральным формалином. Фрагменты почечной ткани обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации (80-100%), заливали в парафин. С помощью микротомы готовили срезы толщиной 3–5 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином.

Морфологический и морфометрический анализ гистологических препаратов проводился с помощью медицинского микровизора проходящего света mVizo-103. Определяли размеры почечного тельца, просвет капсулы клубочка и площадь клубочковой капиллярной сети.

Полученные в результате микроскопического исследования результаты обработаны с помощью пакета прикладных статистических программ Statistica 10 (StatSoft®, США). Для каждого исследуемого параметра вычисляли медиану (Me) и межквартильный размах. Значимость различий полученных значений оценивали при помощи U-критерия Манна — Уитни. Значимыми считали изменения при  $p < 0,05$ .

**Результаты.** В результате световой десинхронизации обнаружены структурные изменения почечной ткани.

Визуально у животных первой и третьей опытных групп на 10-е сутки эксперимента наблюдается отёк интерстициальной ткани и наличие очагов клеточной инфильтрации в корковом веществе. На 21-е сутки (вторая и четвертая опытные группы) отмечается увеличение отёка, распространение очагов клеточной инфильтрации в корковом веществе и их появление в мозговом веществе. Регистрируется значительная сегментация капиллярных клубочков животных четвертой опытной группы.

При морфометрическом анализе почечной ткани первой опытной группы установлено уменьшение размеров почечного тельца корковых нефронов по короткой и длинной оси, а у животных второй опытной группы отмечается значимое увеличение данных показателей в сравнении с контролем. Уменьшение размера почечного тельца также регистрируется

Ответственный автор — Злобина Ольга Вячеславовна  
Тел.: +7 (845) 2669804  
E-mail: zlobinaow@mail.ru

Таблица 1

## Результаты морфометрического исследования корковых нефронов в почках экспериментальных животных

Показатель	Контроль (n=12)	10-е сутки LL 0:24 (n=12)	21-е сутки LL 0:24 (n=12)	10-е сутки LD 18:6 (n=12)	21-е сутки LD 18:6 (n=12)
Диаметр почечного тельца по длинной оси, мкм	128 (119; 137)	122 (109; 133) p<0,05	159 (149; 166) p<0,05	112 (106; 124) p<0,05	103 (97; 116) p<0,05
Диаметр почечного тельца по короткой оси, мкм	117 (109; 123)	98 (84; 107) p<0,05	123 (116; 129) p<0,05	86,5 (81; 103) p<0,05	89 (78,5; 103) p<0,05
Площадь сосудистого клубочка, тыс. мкм <sup>2</sup>	9,0 (8,0; 10,0)	8,6 (6,0; 9,0) p>0,05	7,0 (4,0; 9,0) p<0,05	4 (4; 5) p<0,05	5 (4; 5) p<0,05
Просвет капсулы Шумлянского–Боумена, мкм	9 (8; 11)	10 (8; 12) p>0,05	19 (16; 22) p<0,05	15 (13; 18) p<0,05	14,5 (13; 18) p<0,05

Примечание: в каждом случае приведены медиана, верхний и нижний квартили; p — по сравнению с контрольной группой.

Таблица 2

## Результаты морфометрического исследования юкстамедуллярных нефронов в почках экспериментальных животных

Показатель	Контроль (n=12)	10-е сутки LL 0:24 (n=12)	21-е сутки LL 0:24 (n=12)	10-е сутки LD 18:6 (n=12)	21-е сутки LD 18:6 (n=12)
Диаметр почечного тельца по длинной оси, мкм	136 (119; 143)	142 (119; 173) p>0,05	157 (124; 168) p<0,05	117,5 (108; 130) p<0,05	104 (90; 123,5) p<0,05
Диаметр почечного тельца по короткой оси, мкм	115 (97; 120)	113 (96; 114) p>0,05	126 (112; 136) p<0,05	93,5 (84; 99) p<0,05	93,5 (80; 105,5) p<0,05
Площадь сосудистого клубочка, тыс. мкм <sup>2</sup>	8,0 (7,0; 10,0)	8,0 (6,0; 9,3) p>0,05	10,0 (6,0; 13,0) p<0,05	5 (4; 6) p<0,05	5 (4; 5) p<0,05
Просвет капсулы Шумлянского–Боумена, мкм	10 (6; 12)	10 (8; 13) p>0,05	15 (12; 20) p<0,05	16 (14; 18) p<0,05	16 (14; 20) p<0,05

Примечание: в каждом случае приведены медиана, верхний и нижний квартили; p — по сравнению с контрольной группой.

в третьей и четвертой опытных группах, однако они более выражены относительно контрольных результатов по сравнению с первой опытной группой. Уменьшение площади сосудистого клубочка и расширение капсулы Шумлянского–Боумена отмечаются лишь на 21-е сутки круглосуточного освещения, а при изучении модели 18:6 данные морфометрические показатели статистически значимо отличаются от контрольных значений уже на 10-е сутки эксперимента и сохраняются к 21-м суткам.

В юкстамедуллярных нефронах первой опытной группы статистически значимых изменений не обнаружено, во второй опытной группе отмечается увеличение всех изучаемых показателей. При изучении модели 18:6 в третьей и четвертой опытных группах регистрируется уменьшение размеров почечного тельца по длинной оси в сравнении с контролем. Уменьшение диаметра почечного тельца по короткой оси и уменьшение площади сосудистого клубочка, регистрируемые на 10-е сутки, сохраняются и на 21-е сутки эксперимента. Просвет капсулы Шумлянского–Боумена по сравнению с контрольной группой на 10-е сутки увеличивается в 1,5 раза и остается неизменным.

**Обсуждение.** При сравнительном анализе двух экспериментальных моделей установлено, что модель 18:6 вызывает более стойкие и выраженные изменения по сравнению с круглосуточным освещением.

На 10-е сутки у животных третьей опытной группы стремительно нарастают ишемические изменения, в связи с чем происходит активация коллатерального кровотока. Это подтверждается статистически значимыми изменениями в юкстамедуллярных нефронах данной группы. На 10-е сутки в первой опытной группе статистически значимых изменений в юкстамедуллярных нефронах не регистрируется. Это может свидетельствовать о частичной адаптации почек к круглосуточному воздействию [6].

Значительная сегментация почечных телец и их склерозирование на 21-е сутки в четвертой опытной группе свидетельствуют о длительном спазме приносящих артериол и прекращении процессов фильтрации в данном сегменте [8, 9]. Спазм питающих почечных сосудов запускает ренин-ангиотензин-альдостероновую систему. За счет усиления альдостероном канальцевой реабсорбции натрия и воды происходит их задержка в организме, что приводит к выходу воды в ткани [10]. Это, в свою очередь, объясняет возникновение отеков и расширения капсулы клубочка кортикальных нефронов на 10-е и 21-е сутки.

Регистрируемые склеротические изменения обусловлены возникновением стойкой ишемии почечной ткани, которая, в свою очередь, вызвана длительным спазмом приносящих артериол. Спазмирование сосудов напрямую связано с уровнем катехоламинов, который в данном случае статистически значимо повышается и является следствием активации стресс-

сорных систем организма [11]. Одним из гормонов, относящихся к стресс-лимитирующей системе, является мелатонин. Воздействуя на рецепторы супрахиазматического ядра, он корректирует период эндогенных ритмов относительно внешних ритмозадатчиков. В опосредовании ритмогенных эффектов большую роль играет длительность ночной продукции мелатонина. Максимальный уровень гормона отмечается только во время темновой фазы цикла чередования дня и ночи. Физиологическое действие сна оказывает минимальное влияние на уровни циркулирующего мелатонина. Световое воздействие оказывает угнетающее действие на синтез мелатонина, подавляя его в любое время суток [12, 13]. Нарушение его продукции является одной из причин, приводящих к десинхронозу, за которым следует возникновение патологий на различных уровнях, в том числе и в мочевыделительной системе.

**Заключение.** Обнаруженные морфологические изменения почечной ткани свидетельствуют о негативном влиянии десинхроноза, возникающего в результате трансформации внешнего ритмозадатчика. Сравнительный анализ двух экспериментальных моделей показал, что модель LD 18:6 вызывает более стойкие нарушения по сравнению с моделью LL 0:24. Тем не менее в обеих экспериментальных группах отмечаемые изменения носят ишемический характер, приводящий к развитию склеротических изменений, что в дальнейшем может отрицательно сказаться на работе почек и привести к развитию необратимых изменений [6]. В связи с этим световой десинхроноз следует относить к факторам риска развития патологии мочевыделительной системы.

**Конфликт интересов.** Экспериментальное исследование выполнено в рамках государственного задания ФГБОУ ВО Саратовский ГМУ им. В. И. Разумовского Министерства здравоохранения РФ по теме «Разработка математической модели для оценки скорости трансформации функциональных изменений в целостном организме при световом десинхронозе в необратимые морфологические изменения органов-мишеней в эксперименте». Срок выполнения: 2018–2020 гг.

**Авторский вклад:** концепция и дизайн исследования — О. В. Злобина, А. Н. Иванов, И. О. Бугаева; получение и обработка данных, написание статьи — О. В. Злобина, Т. В. Милашевская; анализ и интерпретация результатов — О. В. Злобина, А. Н. Иванов, Т. В. Милашевская; утверждение рукописи для публикации — А. Н. Иванов, И. О. Бугаева.

### References (Литература)

1. Anisimov VN, Vinogradova IA, Panchenko AV, et al. Light-at-night-induced circadian disruption, cancer and aging. *Current Aging Science* 2012; 5 (3): 170–7.
2. Antonova VM, Zlobina OV, Ivanov AN, et al. Morphofunctional state of the kidneys in the stage of structural disturbances of light desynchronization in the experiment. *Modern problems of science and education* 2017; 1. Russian (Антонова В. М., Злобина О. В., Иванов А. Н. и др. Морфофункциональное состояние почек в стадию структурных нарушений светового десинхроноза в эксперименте. *Современные проблемы науки и образования* 2017; 1).
3. Ivanov AN, Zlobina OV, Zhurkin KI, et al. Changes in microcirculation during experimental light desynchronization. *Regional blood circulation and microcirculation* 2017; 1 (61):

43–8. Russian (Иванов А. Н., Злобина О. В., Журкин К. И. и др. Изменения микроциркуляции при экспериментальном световом десинхронозе. *Регионарное кровообращение и микроциркуляция* 2017; 1 (61): 43–8).

4. Zlobina OV, Antipova ON, Bugaeva IO, et al. Stress-dependent disorders in light desynchronization in an experiment on white male rats. In: *Actual problems of scientific research: Collection of proceedings on the materials of the XVII International Scientific and Practical Conference*. Ivanovo, 2017; p. 44–6. Russian (Злобина О. В., Антипова О. Н., Бугаева И. О. Стресс-зависимые нарушения при световом десинхронозе в эксперименте на белых крысах-самцах. В кн.: *Актуальные вопросы научных исследований: сб. науч. трудов по материалам XVII Междунар. науч.-практ. конф.* Иваново, 2017; с. 44–6).

5. Zlobina OV, Slyusarenko YuA, Usoltseva ED. Morphofunctional state of testicles under the influence of light desynchronization in the experiment. In: *Actual problems of scientific research: Collection of proceedings on the materials of the XVII International Scientific and Practical Conference*. Ivanovo, 2017; p. 52–4. Russian (Злобина О. В., Слюсаренко Ю. А., Усольцева Е. Д. Морфофункциональное состояние яичек под влиянием светового десинхроноза в эксперименте. В кн.: *Актуальные вопросы научных исследований: сб. науч. трудов по материалам XVII Междунар. науч.-практ. конф.* Иваново, 2017; с. 52–4).

6. Zlobina OV, Ivanov AN, Milashevskaya TV, et al. Studying the reversibility of morphofunctional changes in the kidneys of white rats on experimental light desynchronization. *Saratov Journal of Medical Scientific Research* 2018; 14 (3): 363–7. Russian (Злобина О. В., Иванов А. Н., Милашевская Т. В. и др. Изучение обратимости морфофункциональных изменений в почках белых крыс-самцов в экспериментальном световом десинхронозе. *Саратовский научно-медицинский журнал* 2018; 14 (3): 363–7).

7. Ageeva LI, Aleksandrova GA, Zaychenko NM, et al. Morbidity of the population in the main classes, groups and issues of the disease. In: *Healthcare in Russia: Statistical collection*. Moscow, 2017; p. 29. Russian (Агеева Л. И., Александрова Г. А., Зайченко Н. М. и др. Заболеваемость населения по основным классам, группам и отдельным болезням. В кн.: *Здравоохранение в России: стат. сб. М.*, 2017; с. 29).

8. Nair V, Komorowsky CV, Weil EJ, et al. A molecular morphometric approach to diabetic kidney disease can link structure to function and outcome. *Kidney International* 2018; 93 (2): 439–49.

9. Maslyakova GN, Napsheva AM. Morphology of chronic kidney disease caused by urolithiasis. *Bulletin of medical Internet conferences* 2013; 3 (4): 852–5. Russian (Маслякова Г. Н., Напшева А. М. Морфология хронической болезни почек, обусловленной мочекаменной болезнью. *Бюллетень медицинских интернет-конференций* 2013; 3 (4): 852–5).

10. Savin IA, Goryachev AS. Water-electrolyte disturbances in neuroreanimation. Moscow: N. N. Burdenko Research Institute of Neurosurgery, 2016; p. 125–61. Russian (Савин И. А., Горячев А. С. Водно-электролитные нарушения в нейрореанимации. М.: НИИ нейрохирургии им. акад. Н. Н. Бурденко РАМН, 2016; с. 125–61).

11. Ivanov AN. The change in the activity of stress-realizing systems of the organism under the influence of irradiation with terahertz waves at nitric oxide frequencies in white rats under acute stress. *Bulletin of Experimental Biology and Medicine* 2012; 154 (9): 286–9. Russian (Иванов А. Н. Изменение активности стресс-реализующих систем организма под влиянием облучения терагерцовыми волнами на частотах оксида азота у белых крыс при остром стрессе. *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины* 2012; 154 (9): 286–9).

12. Bespyatykh AYU, Brodsky VYA, Burlakova OV, et al. Melatonin: Theory and Practice. Moscow: Medpraktika-M, 2009; 100 p. Russian (Беспятых А. Ю., Бродский В. Я., Буракова О. В. и др. Мелатонин: теория и практика. М.: Медпрактика-М, 2009; 100 с.).

13. Matthew Bailey, Rae Silver. Sex Differences in Circadian Timing Systems: Implications for Disease. *Front Neuroendocrinol* 2014 Jan; 35 (1): 111–39.