© О.Д. Ягмуров, 2000
УДК 611.41.018:612.015.1:616.61-008.64-036.12-092

О.Д. Ягмуров

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ СЕЛЕЗЕНКИ В УСЛОВИЯХ РАЗВИТИЯ И ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ХРОНИЧЕСКОЙ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

O.D. Yagmourov

THE SPLEEN FUNCTIONAL MORPHOLOGY UNDER CONDITIONS OF THE DEVELOPMENT AND PROGRESSION OF CHRONIC RENAL FAILURE

Кафедра патологической анатомии Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, Россия

РЕФЕРАТ

Проведено изучение функциональной морфологии селезенки в условиях развития и прогрессирования хронической почечной недостаточности (ХПН). Гистоэнзимологическими методами оценивали активность ферментов, ответственных за контрольно-информационную систему, белковосинтетические, энергетические и транспортные процессы клеток-эффекторов специфической паренхимы селезенки. Показана взаимосвязь между развитием и прогрессированием ХПН и структурно-функциональными изменениями селезенки. Делается вывод о том, что селезенка играет существенную роль в регуляции склеротических процессов и в механизмах прогрессирования ХПН.

Ключевые слова: хронический гломерулонефрит, патогенез, селезенка.

ABSTRACT

The functional morphology of the spleen was studied under conditions of the development and progression of chronic renal failure (CRF). Histoenzymological methods were used to estimate the activity of enzymes responsible for the control and information system, for the energetic, transport and protein synthesis processes in the spleen specific parenchyma cells-effectors. The interconnection between the development and progression of CRF and the structural-functional changes in the spleen was established. A conclusion is made that the spleen plays a substantial role in the regulation of sclerotic processes and in the mechanisms of progression of CRF.

Key words: chronic glomerulonephritis, pathogenesis, spleen.

ВВЕДЕНИЕ

Одним из достижений последних лет уходящего столетия явилось клиническое и экспериментальное обоснование роли иммунной системы в возникновении, развитии и прогрессировании хронического гломерулонефрита [1–4]. Казалось бы накопленные данные достаточно определенно свидетельствуют о регуляции механизма развития и прогрессирования хронической и почечной недостаточности (ХПН) со стороны иммунной системы [1–5]. Однако до сих пор существуют ряд противоречий между клиническим проявлением ХПН, ее прогрессированием и структурными проявлениями, которые не позволяют считать данную проблему решенной. Согласно клиническим и экспериментальным данным, нетрудно представить, что регуляция иммунной системой механизмов прогрессирования ХПН будет зависеть от структурно-функциональной состоятельности лимфоидных органов и, в первую очередь, селезенки.

Исходя их этого, целью исследования явилось изучение структурно-функциональных изменений селезенки при ХПН, развившейся в исходе хронического гломерулонефрита.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование проведено на секционном материале 22 умерших, больных хроническим гломерулонефритом. По степени проявления хронической почечной недостаточности материал был распределен на три группы: 1-я — ХПН I ст. (8 случаев); 2-я — ХПН II ст. (8 случаев); 3-я — ХПН III ст. (6 случаев). Для исключения влияния фактора пола и возраста все группы были сформированы из мужчин в возрасте 46–60 лет. Объектом исследования послужили кусочки селезенки, полученные при ранних аутопсиях, осуществленных в пределах 1ч с момента констатации биологической смерти. Для гистоэнзимологического исследования все образцы ткани селезенки замораживали в жидком

азоте. Исследование проводили на криостатных срезах толщиной 10 мкм с выявлением ферментов $НАДН_2$-дегидрогеназы по Берстону, нуклеиновых кислот (ДНК/РНК) по Эйнарсону и белкового синтеза. Выбор этих гистохимических методик обусловлен тем, что, как известно, в лимфоидных органах формирование регуляторных процессов сопровождается интенсивными реакциями бласттрансформации, пролиферации и миграции различных клеточных форм, т. е. усилением функциональной активности специфических клеток-эффекторов.

В то же время известно, что функциональная активность клетки определенным образом зависит от активности ядерных нуклеиновых кислот (НК). Это послужило основанием для применения данной методики при анализе клеток специфической паренхимы селезенки. Суммарное содержание белка, отражающее процессы синтеза белка, связанного с изменениями функционального состояния клеток, определяли с помощью реакции кислотным красителем — бромфеноловым синим.

Так как процессы синтеза в клетках обеспечиваются усиленным потреблением энергии, была поставлена задача анализа активности $НАДН_2$-дегидрогеназы, связанной с митохондриальными ферментами.

Активность ферментов оценивали в лимфоцитах Т- и В-зависимых зон белой пульпы и в эндотелии синусоидов маргинальной зоны красной пульпы селезенки (5-нуклеотидаза). Параллельно кусочки ткани селезенки после фиксации в Са-фармоле заливались в парафин. Гистологические срезы толщиной 5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизону и азуром—эозином по Романовскому.

Статистическую обработку цифровых данных проводили с использованием программного пакета «Statgraphics».

РЕЗУЛЬТАТЫ

При гистологическом исследовании селезенки лиц, умерших от хронической почечной недостаточности, были выявлены морфологические признаки структурной перестройки, касающиеся специфической паренхимы – белой пульпы селезенки. Изменения наблюдались во всех зонах белой пульпы. При этом для лиц, умерших на I ст. ХПН, было характерным стирание зонального подразделения белой пульпы и уменьшение размеров специфической паренхимы — фолликулов. Однако, несмотря на это, в некоторых наблюдениях в фолликулах выявлялись центры размножения, а в В-зависимых зонах белой пульпы — недифференцируемые клетки в состоянии бласттрансформации (бластные формы клеток). Уменьшение размеров специфической паренхимы сопровождалось расширением границ маргинальной зоны белой пульпы и «разжижением» плотного мантийного слоя лимфоцитов. В синусоидах маргинальной зоны отмечались пролиферация и набухание эндотелиоцитов.

Для ХПН II ст. были характерными нарастающее уменьшение размеров фолликулов и увеличение доли бластных форм клеток. У лиц, умерших на III ст. ХПН, отмечалось полное стирание границ специфической паренхимы, уменьшение клеточности фолликулов, исчезновение зародышевых центров, атрофия фолликулов, периваскулярный склероз центральных артерий и увеличение количества синусоидов перифолликулярной зоны белой пульпы (рис.1).

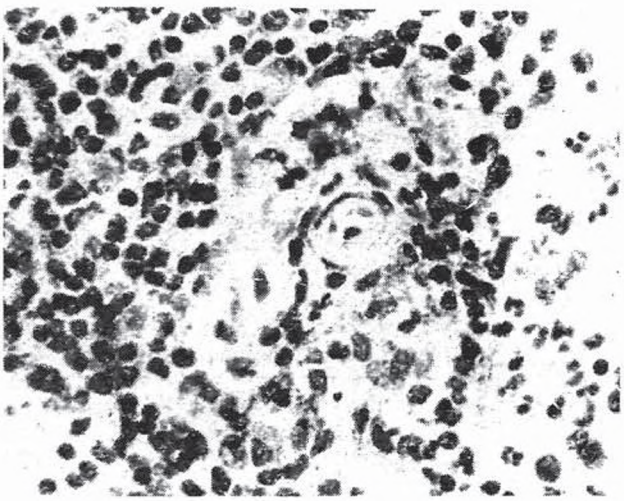

Рис.1. Гистологические изменения селезенки лиц, умерших в условиях ХПН II ст.

Уменьшение клеточности фолликулов, периваскулярный склероз центральных артерий и увеличение доли бластных форм клеток.

Окраска азуром—эозином по Романовскому. Ув. 480.

Гистоэнзимологическое изучение ферментативных реакций выявило глубокие изменения клеток-эффекторов специфической паренхимы селезенки, касающиеся изученных сторон метаболизма лимфоцитов. Больше всего это касалось активности ферментов, отражающих контрольно-информативные и белково-синтетические процессы. Развитие ХПН и ее прогрессирование сопровождалось резким снижением активности ядерных нуклеиновых кислот (НК) в лимфоцитах как Т-, так и В-зависимых зон белой пульпы селезенки (рис. 2). При этом глубокое снижение активности НК отмечалось в лимфоцитах мантийной зоны у лиц, умерших от ХПН III ст.

Параллельно изменению активности НК прогрессирование ХПН сопровождалось таким

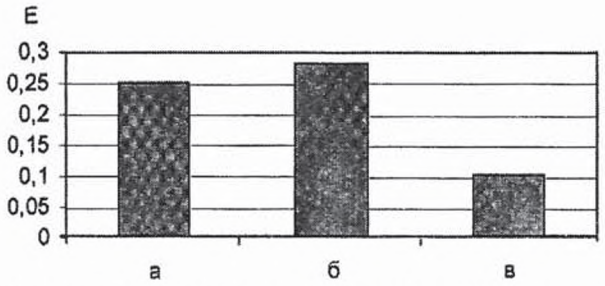

Рис.2. Активность ядерных нуклеиновых кислот (НК) в клетках белой пульпы селезенки лиц, умерших от ХПН I ст. (а), ХПН II ст. (б), ХПН III ст. (в).

Здесь и на рис. 3–4: по оси ординат — условные единицы оптической плотности.

же угнетением активности энергетических процессов лимфоцитов – $НАДН_2$-дегидрогеназы (рис. 3).

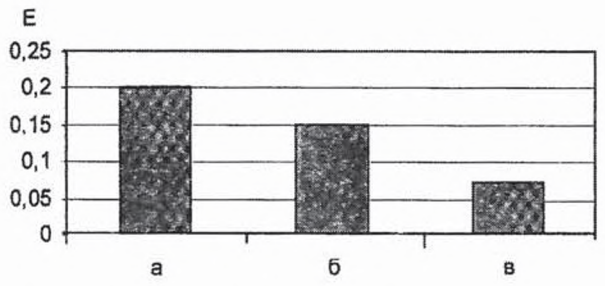

Рис.3. Активность фермента $НАДН_2$-дегидрогеназы в клетках белой пульпы селезенки лиц, умерших от ХПН I ст. (а), ХПН II ст. (б), ХПН III ст. (в).

Анализ параметра трансэндотелиального транспорта — 5-нуклеотидазы показал, что активность данного фермента в эндотелии синусоидов маргинальной зоны при ХПН I ст. снижена. Однако прогрессирование ХПН сопровождается достоверным повышением уровня активности 5-нуклеотидазы, достигая наибольших значений при ХПН III ст. (рис. 4).

Итак, в процессе развития и прогрессирования ХПН в белой пульпе селезенки обнаруживается значительная перестройка структурных компонентов, выявляемая как при гистологическом, так и при гистохимическом исследовании.

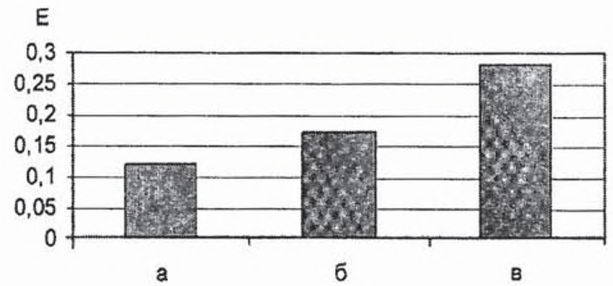

Рис.4. Активность фермента 5-нуклеотидазы в клетках белой пульпы селезенки лиц, умерших от ХПН I ст. (а), ХПН II ст. (б), ХПН III ст. (в).

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время известно, что хронический гломерулонефрит возникает как иммунное заболевание и характеризуется прогрессированием гломерулосклероза и, как следствие, развитием хронической почечной недостаточности. Известно также, что механизм склерозирования напрямую зависит от процессов пролиферации и функциональной активности гломерулярных клеток. Исследованиями последних лет доказана существенная роль лимфоидной инфильтрации в повреждении гломерулярного аппарата, в развитии и прогрессировании хронического гломерулонефрита [2, 6, 12]. Однако следует отметить, что усиление или уменьшение скорости развития склеротических процессов в клубочке может зависеть не только от наличия лимфоидной инфильтрации, но и от качественного состава субпопуляций этих клеток в клубочковом аппарате. Постоянство последних, как известно, определяется продукцией клеток в селезенке, экспортом их в периферическую кровь и миграцией в гломерулярный аппарат почки. Таким образом, определяющим фактором в механизме регуляции гломерулосклероза является структурно-функциональная состоятельность селезенки как органа, ответственного за поставку иммунорегуляторных клеток.

Полученные данные гистологического и гистоэнзимологического изучения селезенки свидетельствуют о значительных изменениях селезенки при развитии и прогрессировании ХПН у лиц, страдавших хроническим гломерулонефритом. Эти изменения соответствовали морфологическим признакам развивающейся иммунодепрессии. Однако, несмотря на атрофию специфической паренхимы селезенки, в белой пульпе на стадии ХПН I ст. выявлялись признаки усиленной пролиферации клеток в виде бласттрансформации лимфоцитов Т- и В-зависимых зон фолликулов и появления большого количества бластных форм клеток. Возможно, это объясняется тем, что селезенка, как иммунный орган, в ответ на деструктивные процессы в клубочковом аппарате начинает активную выработку молодых недифференцированных форм лимфоцитов, способных участвовать в процессах восстановления. Вероятно, это связано и с тем, что таким образом селезенка начинает продуцировать лимфоциты, способные замедлить процесс развития соединительной ткани, тем самым поддерживая физиологическую регенерацию в клубочке.

Подтверждением высказанных предположений является высокий уровень активности ядерных НК и $НАДН_2$-дегидрогеназы, выявленный в лимфоцитах белой пульпы при гистохимическом изучении селезенки лиц, умерших от ХПН I ст. Характерно и то, что в этой группе в эндотелии синусоидов околофолликулярных зон повышалась активность 5-нуклеотидазы — фермента, ответственного за трансэндотелиальный транспорт. Вероятно, это можно объяснить попыткой сосудистой стенкой компенсировать усиленную миграцию из селезенки быстро созревающих молодых лимфоцитов, стремящихся достигнуть гломерулярный аппарат почки.

Прогрессирование ХПН сопровождается более глубокой перестройкой селезенки. Это особенно заметно на III ст. ХПН, где структурные признаки иммунодепрессии становятся явными. Происходит почти полная атрофия специфической паренхимы с исчезновением Т- и В-зон фолликулов белой пульпы селезенки. Гистохимически в оставшихся лимфоцитах фолликулов обнаруживается низкая функциональная активность. В них угнетены активность ядерных НК, $НАДН_2$-дегидрогеназы, а также процессы белкового синтеза. Вероятным объяснением значительного опустошения специфической паренхимы селезенки и глубокого угнетения функциональной активности лимфоцитов на III ст. ХПН может быть следующее. Усиление процессов выработки лимфоцитов в селезенке на I ст. ХПН, вероятно, сопровождается эмиграцией из органа различных субпопуляций клеток, в том числе и тех, которые должны реагировать на антигенную структуру. Эти лимфоциты, выполняя роль цитотоксических клеток, могут подавлять процессы физиологической репарации в клубочке и способствовать усилению степени склерозирования. Возможно, это происходит путем запуска цитокинового механизма, приводящего к пролиферации мезангиальных клеток и, как следствие, к агрессивному склерозу и прогрессированию заболевания.

Таким образом, хронический гломерулонефрит является иммунообусловленным процессом, в основе прогрессирования которого лежат механизмы извращения иммунного ответа и аутоиммунизации. Угасание структурно-функционального резерва селезенки, по-видимому, является причиной развития хронизации и быстрого прогрессирования заболевания почек.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, проведенное исследование показало наличие взаимосвязи между структурно-функциональной перестройкой специфической паренхимы селезенки и прогрессированием ХПН у лиц, страдавших хроническим гломерулонефритом. Особенность комплексной перестройки внутриклеточного метаболизма эффекторов специфической паренхимы селезенки и изменения морфофункционального состояния белой пульпы дает основание считать, что развитие склеротических процессов ХПН при гломерулонефрите находятся под регулирующим влиянием иммунной системы и, следовательно, зависят от структурной сохранности селезенки.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Бабаева А.Г. Прошлое, настоящее и будущее проблемы лимфоидной регуляции пролиферации нелимфоидных клеток // Бюлл. экспер. биол.—1995.—№ 9.—С. 230–234.

2. Бабаева А.Г., Шутко А.Н., Ракитянская И.А. и др. Кинетика субпопуляций лимфоидных клеток в селезенке мышей в ранние сроки после односторонней нефрэктомии // Арх. пат.—1993.—Т. 55, № 1.—С. 62–64.

3. Рябов С.И., Ракитянская И.А., Шутко А.Н. Почки и система иммунитета.—Л.: Наука, 1989.—150 с.

4.Ягмуров О.Д. Функциональная активность лимфоцитов селезенки и периферической крови у больных с хронической почечной недостаточностью // Нефрология.—1997.—№ 4.—С. 60–63.

5.Horii Y., Muraguchi A., Iwano M. et al. Involvement of IL- 6 in mesangial proliferative glomerulonephritis // J. Immunol.—1989.—Vol. 143.—P. 3349–3355.

Поступила в редакцию 11.02.2000 г.