

© М.А.Акименко, С.С.Тодоров, Т.С.Колмакова, 2017
УДК [616.61+616.36]-005.4-053.9
doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-80-84

М.А. Акименко¹, С.С. Тодоров², Т.С. Колмакова³

ДИНАМИКА МОРФОЛОГИЧЕСКИХ АДАПТАЦИОННО-КОМПЕНСАТОРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ТКАНИ КОНТРАЛАТЕРАЛЬНОЙ ПОЧКИ ПРИ ОБСТРУКЦИИ МОЧЕТОЧНИКОВ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Кафедра медицинской биологии и генетики; ²отдел молекулярно-биологических и оптических методов исследования; ³кафедра медицинской биологии и генетики Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на Дону, Россия

M.A. Akimenko¹, S.S. Todorov², T.S. Kolmakova³

MORPHOLOGICAL ADAPTATION-COMPENSATORY CHANGES DYNAMICS IN CONTRALATERAL KIDNEY DURING URETERAL OBSTRUCTION IN THE EXPERIMENT

¹Department of Medical Biology and Genetics; ²Morphological department and department of molecular biological and optical research methods; ³Department of Medical Biology and Genetics Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

Цель: изучение морфологических изменений в контралатеральной почке в динамике развития обструктивной уропатии. Морфологическое исследование контралатеральной почки при обструктивной уропатии на 7-, 14-е и 21-е сутки выявило ряд характерных структурных изменений канальцевого аппарата и межтубулярного вещества. В первые 7 дней развития обструкции преобладали дистрофические изменения, обусловленные нарушением водно-электролитного, белкового обмена (гиалиново-капельная, гидрофильная дистрофия канальцевого аппарата), спустя 14-21 день происходили изменения уже и в строме почечной ткани. Следует отметить возникновение в эти сроки так называемого сетчатого фиброза, локализующегося между отдельными канальцевыми структурами мозгового вещества почки с последующим развитием в нем неоангиогенеза. Описанные морфофункциональные закономерности изменений контралатеральной почки при экспериментальной обструктивной уропатии позволят получить представление не только о степени выраженности водно-электролитных расстройств, но и о сроках раннего развития фиброза и неоангиогенеза почечной паренхимы.

Ключевые слова: контралатеральная почка, компенсаторные механизмы, экспериментальные животные, обструктивные уропатии.

ABSTRACT

THE AIM was to study morphological changes in the contralateral kidney in the dynamics of obstructive uropathy development. *MATERIAL AND METHODS.* Morphological examination of the contralateral kidney with obstructive uropathy on days 7, 14 and 21 revealed a number of characteristic structural changes in the tubular apparatus and interstitial substance. *RESULTS.* During the first 7 days of obstruction development, dystrophic changes predominated due to disturbance of water-electrolyte, protein metabolism (hyaline-droplet, hydrophilic dystrophy of the tubular apparatus), after 14-21 days changes occurred in the stroma of the renal tissue. It should be noted the emergence in these terms of the so-called mesh fibrosis, localized between individual tubular structures of the medulla of the kidney with following the development of neoangiogenesis in it. *Conclusion.* The described morphofunctional patterns of changes in the contralateral kidney in experimental obstructive uropathy will give an idea of not only the severity of water-electrolyte disorders but also the timing of early development of fibrosis and neoangiogenesis of the renal parenchyma.

Keywords: Contralateral kidney, compensatory mechanisms, experimental animals, obstructive uropathy.

ВВЕДЕНИЕ

В научных статьях активно обсуждаются механизмы и закономерности развития компенсаторных процессов при поражении или оперативном удалении части органа или одного из парных органов, в частности почки. Компенсация стабили-

зирует новый уровень морфологического и функционального состояния. Данный механизм носит комплексный характер, ему посвящены как экспериментальные [1–5], так и клинические исследования [6]. Однако функциональные и морфологические изменения в контралатеральной почке остаются малоизученными [7].

Ряд авторов считают, что компенсация функций почки при обструктивной уропатии (ОУ) при-

Тодоров С.С. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет. Тел.: 8 (918) 508-37-89, E-mail: sertodorov@gmail.com

водит к дегенеративным изменениям нефронов [8]. Другие полагают, что контралатеральная почка относительно быстро справляется с новым функциональным режимом. При этом ключевыми считают 2 фактора: продолжительность обструкции органа и скорость компенсаторного роста [9].

Клиническим признаком полноценной функциональности контралатеральной почки является увеличение в размерах почечной паренхимы с сохранением всех ее функций, в частности – нормальных клиренсов мочевины и креатинина [10]. Однако в литературе не приводятся данные сравнительных морфологических исследований контралатеральной почки в разные сроки обструкции, что не позволяет всесторонне судить о спектре компенсаторных изменений различных отделов нефрона [11].

Исходя из этого, целью нашего исследования явилось сравнительное изучение морфологических изменений в контралатеральной почке в динамике развития ОУ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Работа выполнялась на базе отдела молекулярно-биологических и оптических методов исследования ФГБОУ ВО РостГМУ. Содержание, питание, уход за животными и выведение из эксперимента осуществлялось в соответствии с требованиями «Хельсинкской декларации» (2000) и «Директивы 2010/63/EU Европейского парламента о совете Европейского союза по охране животных, используемых в научных целях» (2010). Исследования разрешены локальным независимым этическим комитетом ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России (№21/15 от 10.12.2015 года). Экспериментальная модель ОУ на кроликах-самцах была сделана по методике E. Giamarellors-Vourbalis и соавт. [12]. Исследуемые животные содержались в исходных условиях: температура (20–23 °С), двенадцатичасовой цикл смены дня и ночи. Животные имели свободный доступ к пище и воде. Для адаптации кроликов к новым условиям было отведено семь дней до начала активной фазы эксперимента. После периода адаптации животные подверглись седации раствором золетила внутримышечно (15 мг/кг), в ушную краевую вену вводилась 1% водная эмульсия пропофола (дипривана) (5,0–7,5 мг/кг). Брюшная полость вскрывалась через верхнесрединный абдоминальный разрез длиной 4,0 см. Кишечник перемещался вправо. Левый мочеточник на 2,5 см дистальнее лоханки захватывался нитью (3/0) и подтягивался к передней брюшной стенке. Оба конца нити про-

водились через переднюю брюшную стенку наружу и фиксировались на коже.

Экспериментальная модель механической обструкции воспроизводилась на девяти взрослых кроликах (самцы в возрасте 3,5 мес, масса тела 2,4–2,75 кг), разделенных на три группы по 3 животных в каждой: первая группа – механическая обструкция сроком 7 дней, вторая группа – механическая обструкция сроком 14 дней, третья группа – механическая обструкция сроком 21 день. Обструкция левого мочеточника сохранялась в течение указанных сроков эксперимента. По протоколу экспериментального исследования животных умерщвляли на 7-, 14-е и 21-е сутки соответственно. Вскрытие проводили в операционной в асептических условиях. Полученные образцы контралатеральных почек фиксировались в 10% забуференном растворе формалина (10% NBF) с дальнейшей гистологической проводкой, заключением в парафиновые блоки, микротомией и окраской препаратов по общепринятым методикам. Серийные срезы тканевых образцов окрашивались гематоксилином–эозином по классическому протоколу.

Для оценки результатов исследования использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica 7.0» («StatSoft», США). Результаты представлены в виде среднего арифметического \pm ошибка средней. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот – χ^2 -критерия Пирсона. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее выраженные морфологические изменения в паренхиме контралатеральной почки отмечались со стороны канальцевой системы. Через 7 дней после начала развития ОУ в проксимальных канальцах и петле Генле отмечалось селективное расширение их просветов с развитием гидрорической дистрофии, острого набухания эпителиоцитов (рис. 1). В отдельных клеточных структурах извитых канальцев отмечались явления гиалиново-капельной белковой дистрофии, при этом грубых повреждений клеток, включая некротические изменения, не наблюдалось (рис. 2). Патологических изменений со стороны клубочкового аппарата, сосудов, стромы почек выявлено не было.

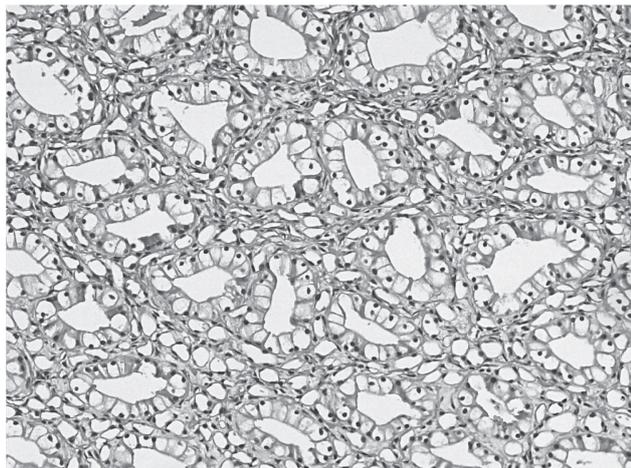


Рис. 1. Селективное расширение просветов проксимальных канальцев контралатеральной почки с развитием гидропической дистрофии и острым набуханием эпителиоцитов на седьмые сутки. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 200.

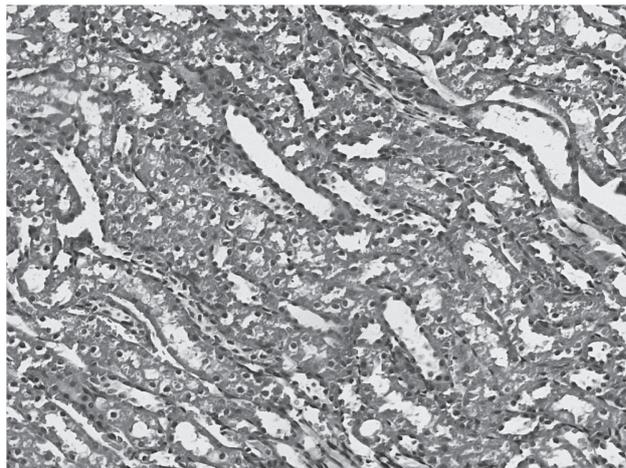


Рис.2. Проксимальные канальцы контралатеральной почки с признаками гидропической и гиалиново-капельной дистрофии на седьмые сутки. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 200.

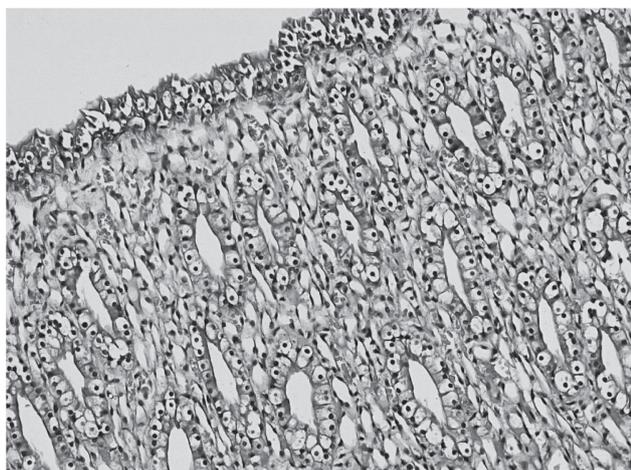


Рис. 3. Очаги скопления фибробластов среди отечной, пропитанной белками стромы контралатеральной почки на четырнадцатые сутки. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 200.

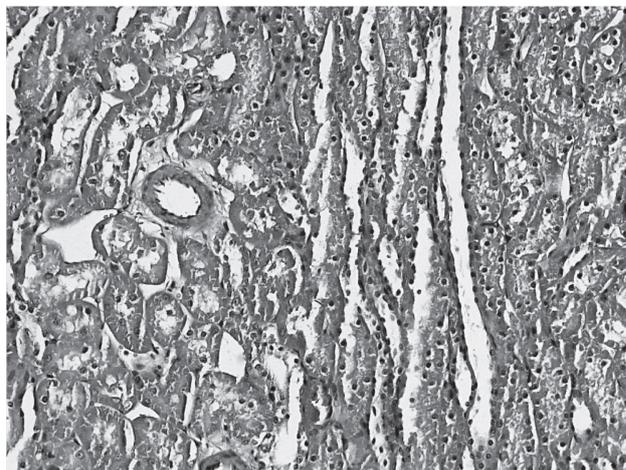


Рис. 4. Эпителий проксимальных канальцев контралатеральной почки, сохранивший признаки гиалиново-капельной белковой дистрофии с очагами коагуляционного некроза отдельных клеток на четырнадцатые сутки. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 200.

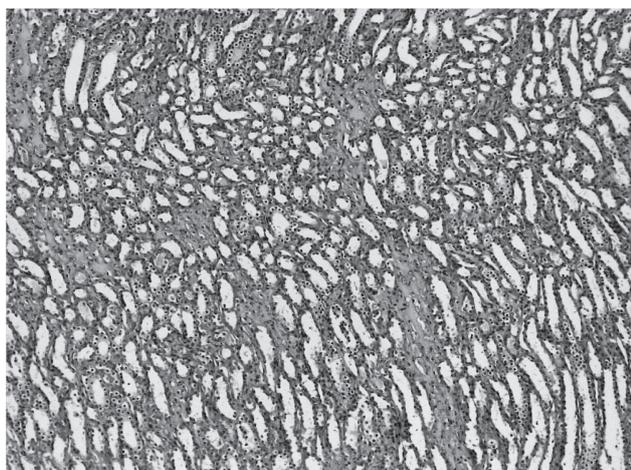


Рис. 5. Очаги сетчатого фиброза в мозговом веществе почечной паренхимы контралатеральной почки с неравномерным сдавлением отдельных канальцевых структур на четырнадцатые сутки. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 100.

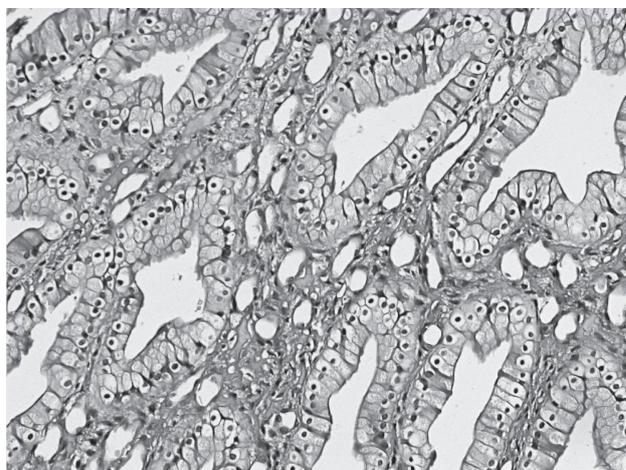


Рис. 6. Эпителий дистальных канальцев контралатеральной почки с признаками гидропической дистрофии и регенерации клеток на двадцать первые сутки. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 200.

Спустя 14 дней от начала развития обструктивной уропатии сохранялась выраженная гидропическая дистрофия эпителия петли Генле, собирательных трубочек с вакуолизацией цитоплазмы. Характерно, что под эпителием лоханок и чашечек отмечались очаги из скоплений фибробластов среди отечной, пропитанной белками, стромы (рис. 3). Эпителий проксимальных канальцев сохранял признаки гиалиново-капельной белковой дистрофии с очагами коагуляционного некроза отдельных клеток (рис. 4). При этом сосуды артериолярного типа и капилляры клубочков имели признаки отека, набухания стенок. Обращало внимание развитие сетчатого фиброза в мозговом веществе почечной паренхимы с неравномерным сдавлением отдельных канальцевых структур (рис. 5).

Через три недели от начала эксперимента в мозговом веществе контралатеральной почки между собирательными канальцами отмечалось развитие рыхлой соединительной ткани, богатой новообразованными тонкостенными сосудами капиллярного типа. Эндотелий капилляров был представлен крупными светлыми элементами и содержал гиперхромные ядра, что указывало на явления его повышенной пролиферативной активности. Эпителий дистальных канальцев имел признаки гидропической дистрофии и регенерации клеток (рис. 6). Хорошо визуализировалась щеточная каемка в эпителиоцитах дистальных канальцев, цитоплазма клеток имела сетчатый вид со скоплением белковых гранул (рис. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, динамическое морфологическое исследование контралатеральной почки при обструктивной уропатии выявило ряд характерных структурных изменений канальцевого аппарата и межпочечного вещества. Если в первые 7 дней развития обструкции преобладали дистрофические изменения, обусловленные нарушением водно-электролитного, белкового обмена (гиалиново-капельная, гидропическая дистрофия канальцевого аппарата), то спустя 14–21 сут происходили изменения уже и в строме почечной ткани. Особо следует отметить возникновение в эти сроки так называемого сетчатого фиброза, локализующегося между отдельными канальцевыми структурами мозгового вещества почки, с последующим развитием в нем неоангиогенеза.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мы полагаем, что описанные морфофункциональные закономерности изменений контралате-

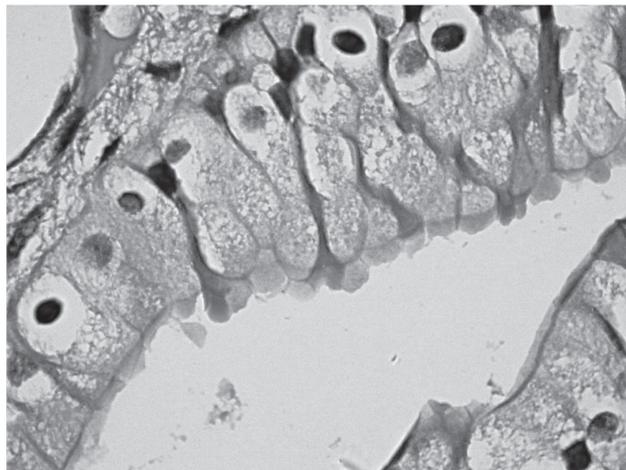


Рис. 7. Щеточная каемка в эпителиоцитах дистальных канальцев контралатеральной почки на двадцать первые сутки. Окраска гематоксилином–эозином. Ув. 1000.

ральной почки при экспериментальной обструктивной уропатии позволят получить представление не только о степени выраженности водно-электролитных расстройств, но и о сроках раннего развития фиброза и неоангиогенеза почечной паренхимы (на 14–21-е сут), что следует учитывать при выборе тактики лечения таких больных.

Источник финансирования: исследование выполнено на базе и средств ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава РФ.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК:

1. Peters CA, Gaertner RC, Carr MC, Mandell J. Fetal compensatory renal growth due to unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 1993 Aug; 150 (2 Pt 2): 597-600. PMID: 7686988
2. Kairemo KJ, Taari K, Salo JO et al. Renal function remains after unilateral total and contralateral partial nephrectomy: an experimental study in pigs using 99mTc-DTPA. *Urol Res* 1996; 24 (3): 161-166. doi:10.1007/BF00304079
3. Springer A, Kratochwill K, Bergmeister H et al. A fetal sheep model for studying compensatory mechanisms in the healthy contralateral kidney after unilateral ureteral obstruction. *J Pediatr Urol* 2015 Dec; 11(6): 352.e1-7. doi: 10.1016/j.jpuro.2015.04.041
4. Sergio M, Galarreta CI, Thornhill BA et al. The Fate of Nephrons in Congenital Obstructive Nephropathy: Adult Recovery is Limited by Nephron Number Despite Early Release of Obstruction. *J Urol* 2015 Nov; 194(5): 1463-1472. doi:10.1016/j.juro.2015.04.078
5. Schmiedt CW, Brainard BM, Hinson W et al. Unilateral Renal Ischemia as a Model of Acute Kidney Injury and Renal Fibrosis in Cats. *Vet Pathol* 2016 Jan; 53(1): 87-101. doi: 10.1177/0300985815600500
6. Choi KH, Yoon YE, Kim KH, Han WK. Contralateral kidney volume change as a consequence of ipsilateral parenchymal atrophy promotes overall renal function recovery after partial nephrectomy. *Int Urol Nephrol* 2015 Jan; 47(1): 25-32. doi: 10.1007/s11255-014-0847-2
7. Choi SY, Yoo S, You D et al. Adaptive functional change of the contralateral kidney after partial nephrectomy. *Am J Physiol Renal Physiol* 2017 Apr; Vol. no. doi: 10.1152/ajprenal.00058.2017
8. Бородин ЮИ, Анохин СИ, Горчаков ВН. Сочетанные морфологические изменения почки и регионального лимфатического узла при экспериментальной почечной недостаточности.

Вестник НГУ. Серия: Биология, клиническая медицина 2012; 10(1):12-18 [Borodin YU, Anokhin SI, Gorchakov VN. Combined morphological changes in the kidney and regional lymph node in experimental renal failure. *Bulletin of NSU. Series: Biology, clinical medicine.* 2012; 10 (1): 12-18].

9. Yoo KH, Thornhill BA, Forbes MS, Chevalier RL. Compensatory renal growth due to neonatal ureteral obstruction: implications for clinical studies. *Pediatr Nephrol* 2006 Mar; 21(3) : 368-375. doi: 10.1007/s00467-005-2119-y

10. Funahashi Y, Hattori R, Yamamoto T et al. Change in contralateral renal parenchymal volume 1 week after unilateral nephrectomy. *Urology* 2009 Sep; 74(3): 708-712. doi: 10.1016/j.urology.2008.11.008

11. Босин ВЮ, Солошенко ВН. Функциональное состояние контрлатеральной почки при пиелонефрите. *Урология и нефрология* 1987; 5: 56-60 [Bossin VY, Soloshenko VN. Functional state of the contralateral kidney with pyelonephritis. *Urology and nephrology.* 1987; 5: 56-60]

12. Giamarellos-Bourboulis EJ, Adamis T, Laoutaris G et al. Immunomodulatory clarithromycin treatment of experimental sepsis and acute pyelonephritis caused by multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa*. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy* 2004; 48 (1): 93-99. doi: 10.1128/AAC.48.1.93-99.2004

Сведения об авторах:

Акименко Марина Анатольевна
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и генетики. Тел.: 8 (928) 187-79-84, E-mail: akimenkoma@yandex.ru

Marina A. Akimenko
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, Department of Medical Bi-

ology and Genetics. Phone: 8(928) 1877984, E-mail: akimenkoma@yandex.ru

Тодоров Сергей Сергеевич, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, руководитель морфологического отдела и отдела молекулярно-биологических и оптических методов исследования. Тел.: 8 (918) 508-37-89, E-mail: sertodorov@gmail.com

Sergey S. Todorov M.D., PhD, DMedSci
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, head of the morphological department and department of molecular biological and optical methods of research. Phone: 8 (918) 5083789, E-mail: sertodorov@gmail.com

Колмакова Татьяна Сергеевна, д-р биол. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, Нахичеванский пер., д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра медицинской биологии и генетики. Тел.: 8 (903) 470-28-63, E-mail: tat_kolmakova@mail.ru

Associate professor Tatiana S. Kolmakova PhD, DBiolSci
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-Don, Nahichevansky av., 29. Rostov State Medical University, Department of Medical Biology and Genetics, head. Phone: 8 (903) 470-28-63, E-mail: tat_kolmakova@mail.ru

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 27.02.17 г.
Принята в печать: 04.09.17 г.