

## **ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ СТЕНКИ МОЧЕТОЧНИКА ПОСЛЕ ЛИКВИДАЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ**

Харьковская медицинская академия последипломного образования

**Summary.** Yakovtsova I. I., Stestyshin R. V., Danilyuk S. V. **PATMORPHOLOGICAL CHANGES OF URETER'S WALLS AFTER LIQUIDATION OF EXPERIMENTAL OBSTRUCTION.** – Kharkov Medical Academy of Post-graduate Education; e-mail: [torak@list.ru](mailto:torak@list.ru). The objective- to learn with light optic technique pathomorphological changes of ureter walls hystostructure. The template has been simulated on 16 outbred rabbits with the further morphological study of the ureter state in the area of obstruction at the 7-8 and 12-14 days of the experiment. At the investigation of the ureter walls after the obstruction remote practically complete restoration of the ureter mucosa was observed at the 14<sup>th</sup> day of the less prolongation of the previous obstruction (7 days). The ureter mucosa investigation after the previous obstruction during 14 days presents partial epithelium restoration and areas of substitution of the connective tissue. Further it will lead to the destruction of regeneration and the organ functioning. Taking into account the degree of morphological changes of the ureter walls we concluded that the earlier liquidation of obstruction gives possibility to the complete restoration of structural-and-functional state of the organ. More prolonged terms (14 days) of concretment presense requires a correspondent duration of urete stents use and their setting at the earliest possible terms from the moment of obstruction.

**Key words:** uroletiasis, pathomorphological changes, urolithic disease

**Реферат.** Яковцова И. И., Стецишин Р. В., Данилюк С. В. **ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СТРУКТУРЫ СТЕНКИ МОЧЕТОЧНИКА ПОСЛЕ ЛИКВИДАЦИИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ ОБСТРУКЦИИ.** Цель исследования: изучить на светооптическом уровне патоморфологических изменений гистоструктуры стенки мочеточника в эксперименте. Модель воспроизведена на 16 беспородных кроликах с дальнейшим морфологическим исследованием состояния стенки мочеточника в зоне обструкции на 7-8 и 12-14 сутки. При исследовании стенки мочеточника после ликвидации обструкции отмечается практически полное восстановление структуры слизистой оболочки мочеточника на 14 сутки при наименьшей продолжительности предшествующей обструкции (7 суток). Исследование слизистой оболочки мочеточника после предшествующей обструкции в течение 14 суток презентует частичное восстановление эпителия и участки замещения соединительной тканью, что в дальнейшем приведет к нарушению процессов регенерации и функционирования органа. Учитывая выраженность морфологических изменений стенки мочеточника, можно сделать вывод, что более ранняя ликвидация обструкции дает возможность для наиболее полного восстановления структурно-функционального состояния органа. Более длительные сроки (14 суток) присутствия конкремента требуют соответствующей длительности использования мочеточниковых стентов и постановки их в наиболее ранние сроки от момента обструкции

**Ключевые слова:** мочекаменная болезнь, уретеролитиаз, патоморфологические изменения

**Реферат.** Яковцова І. І., Стецишин Р. В., Данилюк С. В. **ПАТОМОРФОЛОГІЧНІ ЗМІНИ СТРУКТУРИ СТІНКИ СЕЧОВОДА ПІСЛЯ ЛІКВІДАЦІЇ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЇ ОБСТРУКЦІЇ.** Метою дослідження було вивчення на світлооптичному рівні патоморфологічних змін гістоструктури стінки сечоводу в експерименті. Модель відтворена на 16 безпородних кролях з подальшим морфологічним дослідженням стану стінки сечоводу в зоні обструкції на 7-8 і 12-14 добу. При дослідженні стінки сечоводу після ліквідації обструкції спостігається практично повне відновлення структури слизової оболонки сечоводу на 14 добу при найменшій тривалості попередньої обструкції (7 діб). Дослідження слизової оболонки сечоводу після попередньої обструкції протягом 14 діб презентує часткове відновлення епітелію і ділянки заміщення сполучною тканиною, що в подальшому призведе до порушення процесів регенерації і функціонування органу. З огляду на вираженість морфологічних змін стінки сечоводу, можна зробити висновок, що більш рання ліквідація обструкції дає можливість для найбільш повного відновлення структурно-функціонального стану органу. Більш тривалі терміни (14 діб) присутності конкременту вимагають відповідної тривалості використання сечовідних стентів і встановлення їх в найбільш ранні терміни від моменту обструкції.

**Ключові слова:** сечокам'яна хвороба, уретеролітиаз, патоморфологічні зміни

**Актуальність проблеми.** Камни мочеточников являются наиболее сложной формой МКБ, что обусловлено трудностями диагностики и рядом осложнений при проведении различных оперативных вмешательств [1, 6, 9].

На современном этапе моделирование в клинической и экспериментальной урологии стало одним из главных методов научного исследования, позволяющим ускорить понимание узловых вопросов, в частности, морфофункциональных нарушений, происходящих при уретеролитиазе, а также наметить и обосновать пути литокинетической и литолитической терапии при сложных камнях мочеточника [5].

**Цель исследования** – изучить патоморфологические изменения гистоструктуры стенки мочеточника подопытных животных на светооптическом уровне после ликвидации предшествующей обструкции имитатором камня в течение 7 и 14 суток.

**Материалы и методы.** В наших исследованиях предложена экспериментальная модель с воспроизведением уретеролитиаза у лабораторных животных, как наиболее отображающая таковую при сложных камнях мочеточника, позволила изучить ряд факторов, способствующих отхождению инородного тела из мочеточника, а также проследить возможные морфофункциональные изменения, подобные происходящим у больных с камнями мочеточника [4].

Экспериментальные исследования для моделирования обструкции мочеточника имитатором конкремента выполнены на 16 беспородных кроликах массой от 2,8 до 3,1 кг, с дальнейшим морфологическим исследованием состояния стенки мочеточника в зоне обструкции на 7 и 14 сутки.

Для моделирования обструкции после вскрытия брюшной полости под мочеточник подводили держалку из монокриловой нити 1-0. Концы нити проводили в просвет силиконовой трубки с внутренним диаметром 5 мм и длиной до 4 см. Участок мочеточника подтягивали в просвет трубки в виде петли 0,4 см. Одним из концов нитей прошивали стенку трубки и завязывали хирургическим узлом. Брюшную полость затем ушивали. Животных наблюдали в течение 7-8 и 12-14 суток. Оперативные вмешательства проводились у кроликов, наркотизированных кетаминем (0,1 мг/1000 г массы животного).

Выведение животных из эксперимента проводили путем внутривенного введения 5,0 мл 25 % раствора  $MgSO_4$ , либо чрезмерной дозы тиопентала натрия (200 мг/1000 г массы животного).

Манипуляции с животными проводились в соответствии с положениями Закона Украины «Про захист тварин від жорстокого поводження» и Европейской конвенции по защите позвоночных животных [3, 8].

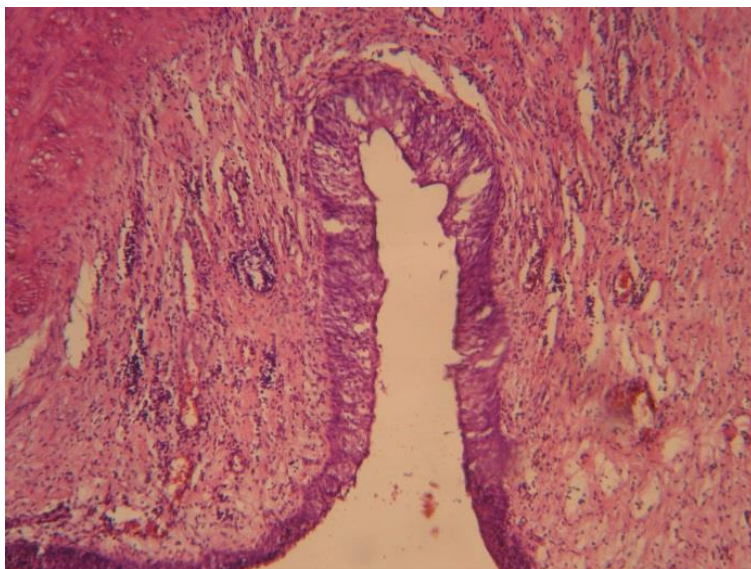
Для микроскопического исследования фрагменты мочеточников после фиксации в 10 % растворе нейтрального формалина по стандартизированной методикой обезвоживали в этаноле возрастающей концентрации, а потом заливали в парафиновые блоки [2].

Гистологические срезы толщиной 3-5 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, соединительную ткань окрашивали по методу Ван-Гизона [7]. Препараты изучали и фотографировали с помощью фотоаппарата Canon PowerShot A510 и микроскопа Leica DM LS2.

Морфологическая структура мочеточника на 14 сутки после ликвидации 7-дневной обструкции имитатором камня подтверждает высокий регенераторный потенциал переходного эпителия и обратимость дистрофических процессов в эпителиальном и мышечных слоях мочеточника.

В складках мочеточника определяются все слои переходного эпителия обычной структуры.

На остальном протяжении слизистая оболочка мочеточника представлена 4-6 рядами эпителиоцитов без патологических изменений, однако отмечаются мелкие участки уменьшения рядности эпителия за счет еще незавершившейся регенерации в участках глубоких повреждений (рис. 1).

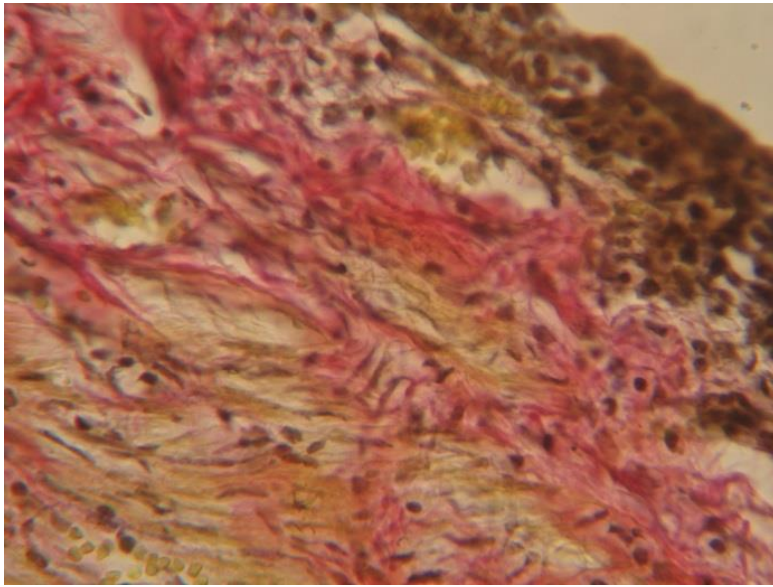


*Рис. 1.* Стенка мочеточника на 14 сутки после ликвидации предшествующей обструкции в течение 7 суток. Очаговое умеренное истончение поверхностного слоя, мелкоочаговые воспалительные инфильтраты на фоне умеренного отека подслизистого слоя. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

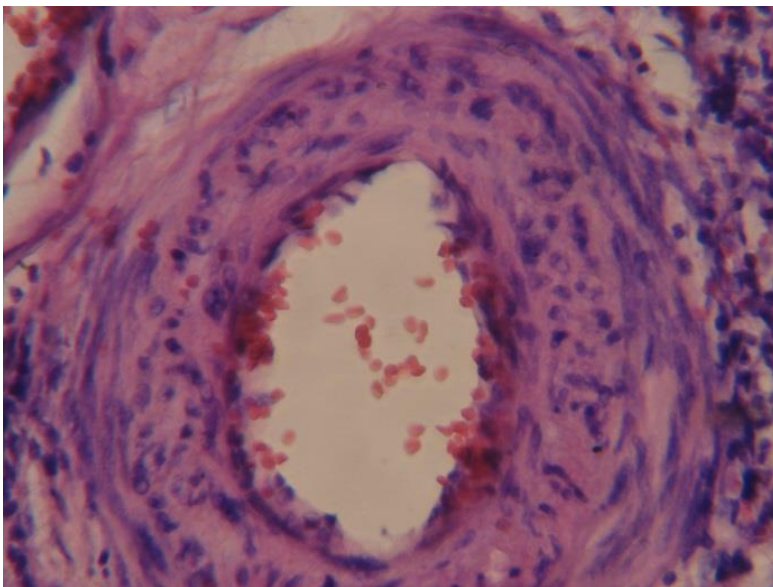
Базальная мембрана однородна, параллельное расположение коллагеновых волокон не нарушено. В подслизистом слое отмечались признаки отека незначительной выраженности, однако имели также место немногочисленные очаги утолщенных коллагеновых волокон и отдельно лежащие гомогенные эозинофильные (фунсинофильные) гиалиноподобные массы (рис. 2).

Признаки острого нарушения гемоциркуляции в сосудах микроциркуляторного русла отсутствовали, отмечалось умеренное полнокровие венозных сосудов. В структуре стенки сосудов отмечалось наличие участков склероза, гиалиноза и умеренное утолщение мышечного слоя за счет гипертрофии. В периваскулярных пространствах отмечались единичные, частично лизированные эритроциты, отложения гемосидерина и гемосидерофаги, признаки склерозирования с наличием множественных фиброцитов и фибробластов (рис. 3).

В мышечном слое очагов миоцитолита не выявлялось, отмечалось повышение активности фибропластической реакции с увеличением количества соединительной ткани между пучками мышечных волокон. Определялись мелкие очаги неравномерно истонченных, извитых миоцитов в цитоплазме бледной окраски, расположенные преимущественно по ходу сосудов.



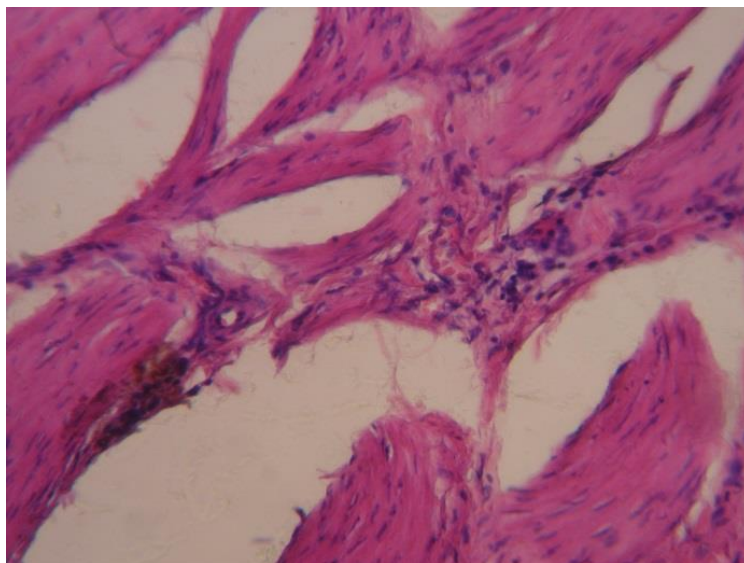
*Рис. 2.* Стенка мочеточника на 14 сутки после ликвидации предшествующей обструкции в течение 7 суток. Единичные утолщенные пучки коллагеновых волокон, очаги гиалиноза. Окраска по методу Ван-Гизона. Ув. 400



*Рис. 3.* Стенка мочеточника на 14 сутки после ликвидации предшествующей обструкции в течение 7 суток. Гипертрофия мышечного слоя с признаками склерозирования стенки артериолы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

Отмечалась мелкоочаговая активность стромальных элементов, признаки умеренного склерозирования интерстициального и периваскулярного пространств (рис. 4).

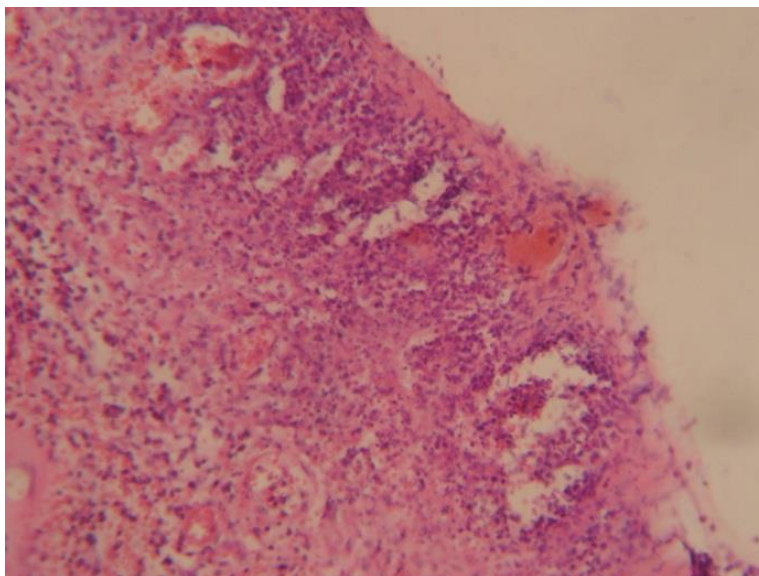




*Рис. 4.* Стенка мочеточника на 14 сутки после ликвидации предшествующей обструкции в течение 7 суток. Разрастание соединительной ткани в толще мышечной оболочки и периваскулярно. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 400

Изменения стенки мочеточника на 14 сутки после ликвидации обструкции имитатором камня в течение 14 суток характеризовались наличием некробиотических изменений эпителия, воспалительными изменениями и выраженными процессами склерозирования.

Регенерация эпителия отмечалась в виде очагов с пролиферативной активностью клеток переходного эпителия. Отмечались участки эпителия с некротическими и дистрофическими изменениями, очагами десквамации с разрушением базального слоя эпителия. Базальная мембрана была непрерывной, отмечались признаки умеренного отека, очаги склерозирования и гиалиноза (рис. 5).

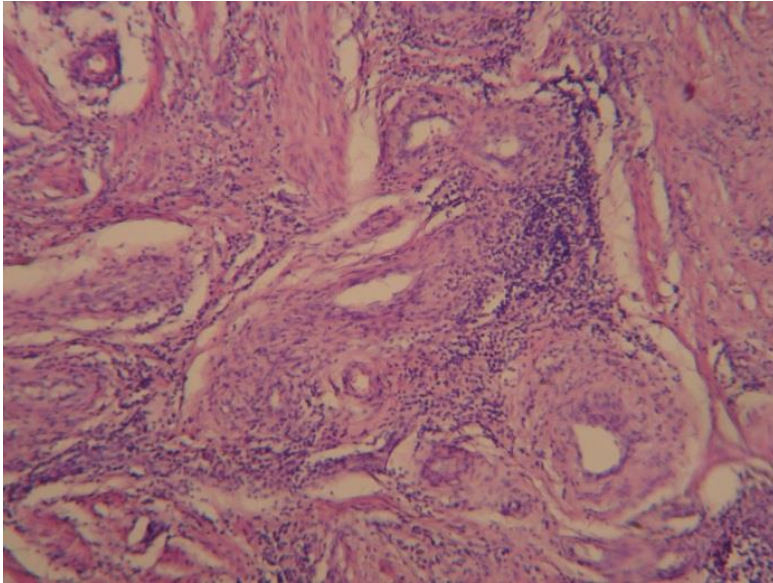


*Рис. 5.* Стенка мочеточника на 14 сутки после ликвидации предшествующей обструкции в течение 14 суток. Отсутствие переходного эпителия, утолщенная гиалинизированная базальная мембрана. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

Степень выраженности местных нарушений кровообращения в сосудах

микроциркуляторного русла была различной.

В части сосудов выявлялось полнокровие сосудов с явлениями стаза, сладжа, тромбоза, периваскулярный отек и кровоизлияния на фоне периваскулярных лимфоцитарных инфильтратов. Стенки большинства сосудов были утолщены, слои с признаками склероза и гиалиноза (рис. 6).



*Рис. 6.* Стенка мочеточника на 14 сутки после ликвидации предшествующей обструкции в течение 14 суток. Утолщение стенки сосудов за счет склероза и гиалиноза, периваскулярный отек. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100

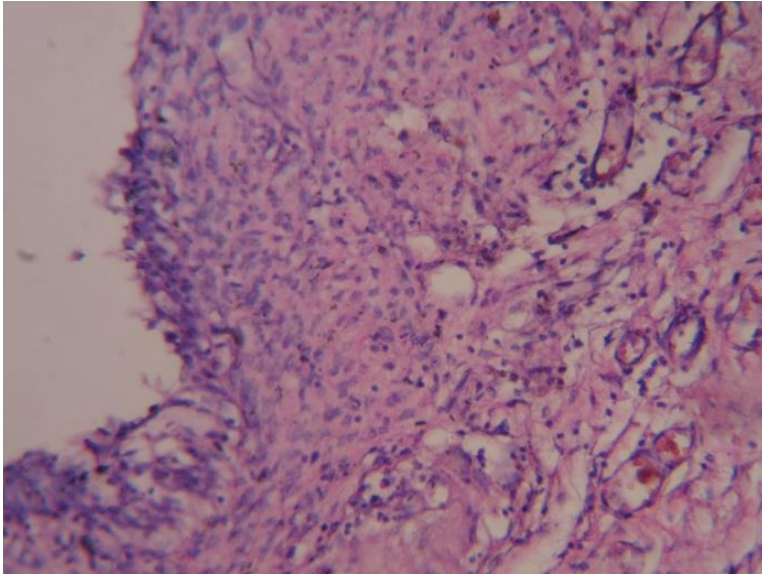
Периваскулярный отек был выражен незначительно, однако отмечалось выраженное склерозирование периваскулярных пространств. На значительных участках среди грануляций и воспалительного инфильтрата выявлялись явления пролиферации мелких вновь образованных сосудов типа синусоидов, скопления эндотелиальных клеток без просвета. В толще всех слоев мочеточника сохранялась морфологическая картина воспалительных изменений диффузно-очагового характера в клеточном составе которого преобладали клетки лимфоидного ряда (рис. 7).

Мышечная ткань отличалась гетерогенностью строения за счет чередования очагов истонченных атрофичных миоцитов, гипертрофированных миоцитов с увеличенным гиперхромным ядром, мелкими очагами миоцитолита, очагами пролиферации клеточных элементов в интерстиции на фоне очаговой лимфоцитарной инфильтрации. На значительных по протяженности участках определялись признаки дезорганизации соединительной ткани различной степени выраженности.

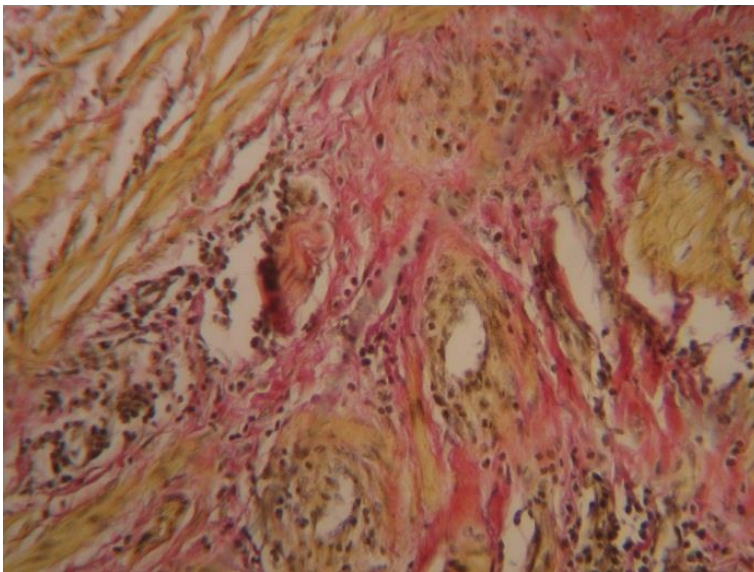
Отмечались участки с признаками мукоидного и фибриноидного набухания, в других участках отмечались более тяжелые деструктивные изменения в виде фибриноидного некроза с деструкцией, потерей фибриллярности и гомогенизацией коллагеновых волокон.

В толще подслизистого и мышечного слоев морфологическая картина патологических изменений выявляла мозаичность структуры. На фоне участков дистрофических изменений, очаговых некрозов и грануляций отмечались обширные очаги зрелой волокнистой соединительной ткани, состоящие из пучков широких гомогенных коллагеновых волокон, которые местами врастали в окружающую жировую клетчатку.

В толще пучков между волокнами были расположены фиброциты, фибробласты, множественные участки пролиферации фибробластов с образованием толстых пучков коллагеновых волокон и тонких сетчатых структур (рис. 8)



*Рис. 7.* Стенка мочеоточника на 14 сутки после ликвидации предшествующей обструкции в течение 14 суток. Грануляционная ткань с ангиоматозом. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. 100



*Рис. 8.* Стенка мочеоточника на 14 сутки после ликвидации предшествующей обструкции длительностью 14 суток. Очаги деструкции, пучки утолщенных коллагеновых волокон. Окраска по Ван-Гизону. Ув. 100

**Выводы:**

При исследовании стенки мочеоточника после ликвидации обструкции отмечается практически полное восстановление структуры слизистой оболочки мочеоточника на 14 сутки при наименьшей продолжительности предшествующей обструкции (7 суток). Исследование слизистой оболочки мочеоточника после предшествующей обструкции в течение 14 суток презентует частичное восстановление эпителия и участки замещения соединительной тканью, что в дальнейшем приведет к нарушению процессов регенерации и функционирования органа.

Повреждения и склерозирование стенки сосудов микроциркуляторного русла, отек и склероз периваскулярных пространств в подслизистом, мышечном слоях мочеоточника при

более длительных сроках обструкции (14 сутки), дополнительно повреждает миоциты, стимулирует развитие соединительной ткани, тем самым усиливая альтерацию даже после ликвидации фактора, вызывающего обструкцию. В результате усиления степени повреждения соединительнотканного компонента с увеличением срока предшествующей обструкции, при исследовании стенки мочеточника на 14 сутки после ликвидации 7-суточной обструкции степень склерозирования стенки мочеточника и, как следствие, нарушение функции органа является наименее выраженными.

Учитывая выраженность морфологических изменений стенки мочеточника, можно сделать вывод, что более ранняя ликвидация обструкции дает возможность для наиболее полного восстановления структурно-функционального состояния органа. Более длительные сроки (14 суток) присутствия конкремента требуют соответствующей длительности использования мочеточниковых стентов и постановки их в наиболее ранние сроки от момента обструкции. Последние в данном случае играют роль протекторов, способствующих оптимальному восстановлению слоев стенки мочеточника, предохраняют от образования стриктур и деформаций просвета мочеточника в отдаленные сроки лечения.

### *Литература*

1. Возіанов С. О. Сучасний підхід до діагностики ниркової коліки та уретеролітіазу / С. О. Возіанов, М. В. Зеляк // Урологія. – 2006. — Том 10. – №2. – С. 62–68.
2. Жаров А. В. Патоморфологические методики / А. В. Жаров, И. В. Иванов, А. П. Стрельников. – М: Колос, 2000. – 400 с.
3. Закон України №3447-IV “Про захист тварин від жорстокого поводження”//Відомості Верховної Ради України. – 2006. – № 27. – С.230.
4. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте. 3-е изд., перераб. и доп. / И. П. Западнюк [и др.] – К.: Вища школа, 1983. – С. 216; С. 268.
5. Люлько О. В. Розробка та впровадження ефективних економічних технологій руйнування сечових каменів як біологічних об'єктів // О. В. Люлько, С. І. Баранник, Ю. М. Постолюк // Урологія. – 2005. – № 3. – С. 5–14.
6. Переверзев А. С. Камни почек и мочеточников / А. С. Переверзев, В. В. Россихин, Ю. А. Илюхин. - Харьков, 2004. – 223 с.
7. Саркисов Д. С. Микроскопическая техника / Д. С. Саркисов, Ю. Л. Петров. - М: Медицина, 1996. – 548 с.
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
9. Practice variation in the surgical management of urinary lithiasis / C. D. Jr1-Scales, T. L. Krupski, L. H. Curtis [et al.] // J. Urol. – 2011. – Vol. 186, N 1. – P. 146–150.

### *References:*

- 1.Vozianov SO. Modern approach to the diagnosis of renal colic and urolithiasis // Urology.- 2006, Vol. 10.- N 2.- P. 62-68 (Ukr.)
- 2.Zharov AV. Pathomorphological methods.- Moscow: Kolos, 2000.- 400 p. (Rus.)
- 3.The Law of Ukraine “About animals protection against cruelty” // News of the Supreme Council of Ukraine. – 2006.- N 27.- P. 230 (Ukr.)
- 4.Experimental animals. Breeding, management and use in an aexperiemnt. 3<sup>rd</sup> ed., suppl./ IP. Zapadnyuk, et al. – Kiev: Higher School, 1983.- 268 p. (Rus.)
- 5.Lyulko OV. Working out and introduction of effective economical techniques of urinal stones breaking as biological objects // Urology.- 2005.- N3.- P. 5-14 (Ukr.)
- 6.Pereverzev AS. Stones of kidneys and ureter.- Kharkov, 2004.- 223 p. (Rus.)
- 7.Sarkisov DS. Microscopic technique.- Moscow: Medicine, 1996.- 548 p. (Rus.)
8. European convention for the protection of vertebrate animals used for experimental and other scientific purposes. Council of Europe, Strasbourg, 1986. – 53 p.
9. Practice variation in the surgical management of urinary lithiasis / C. D. Jr1-Scales, T. L. Krupski, L. H. Curtis [et al.] // J. Urol. – 2011. – Vol. 186, N 1. – P. 146–150.

Работа поступила в редакцию 03.10.2016 года.

Рекомендована к печати на заседании редакционной коллегии после рецензирования