

**АДАПТИВНІ Й КОМПЕНСАТОРНІ
УЛЬТРАСТРУКТУРНІ РЕАКЦІЇ НЕФРОНІВ ПІСЛЯ
ОБСТРУКЦІЇ СЕЧОВОДУ У ЩУРІВ З РІЗНОЮ
АДРЕНОРЕАКТИВНІСТЮ**

Є.В.Черешнева

*Донецький національний медичний університет
ім.М.Горького*

Вступ

Як відомо, реалізація компенсаторних процесів, у основі яких лежать нервово-рефлекторні механізми, відбувається на базі гіперпластичних і регенераторних процесів, які здійснюються на різних рівнях (субклітинному, клітинному, тканинному) [5] і розгортаються у місці пошкодження, на відстані від нього у тому ж органі або далеко за його межами. Не менш важливими є й адаптаційні процеси, що дозволяють органу певний час функціонувати на достатньому (фізіологічному) рівні. Проте прояви адаптивних і компенсаторних реакцій можна спостерігати й вивчати на різних рівнях організації - системному, органному, тканинному, клітинному й внутрішньоклітинному [4]. Останні визначаються індивідуальною чутливістю клітин до дії гуморальних і паракринних чинників, а також потужністю внутрішньоклітинних ефекторних систем. Прикладом останньої може бути аденілатциклазна система [2], яку індукують адренорецептори. Враховуючи гетерогенність нефронів збереження функції нирок під час обструкції сечоводу можуть забезпечувати адаптивні й компенсаторні реакції клітинного й внутрішньоклітинного рівня, відомості про які мало висвітлені в літературі. Адже саме окремо взятий нефроцит є кінцевою точкою дії всіх регуляторних механізмів, що забезпечують найбільш оптимальне виконання функції в умовах ураження частини ниркової тканини.

Мета дослідження: провести зональний ультраструктурний аналіз паренхіматозних елементів постобструктивної нирки в організмі із зміненою адренореактивністю.

Матеріал і методи дослідження

Для моделювання оклюзії сечоводу методом випадкових чисел із дослідженої популяції білих щурів було відібрано по 60 нормореактивних (1-а група), гіпореактивних крыс (2-а група) і гіперреактивних щурів (3-я група). Контрольні групи склали 15 інтактних щурів (псевдооперованих), схожих за віком, статтю і станом адренореактивності організму. В умовах тіопенталового наркозу (40 мг/кг маси) щурам моделювали односторонню обструкцію сечоводу (ООС) тривалістю 24, 48 і 72 годин. Морфологію нирок вивчали на ультратонких зрізах біоптатів органів через 7, 14 і 30 діб після відновлення пасажу сечі в 7-ми зонах органу за W.Pfaller [8]. Вивчали питому площу судинного клубочка і сечового простору ниркових тілець, мезангіуму клубочка, щіткової облямівки проксимальних канальців, базального лабіринту проксимальних і дистальних канальців (ПК і ДК), питомих обсяг вакуолярної системи клітин, мітохондрій [1]. Активність адренорецепторів оцінювали за допомогою спектрофотометричного методу за змінами агрегації тромбоцитів в тестах *in vitro* під час інкубації з агоністами 2-адренорецепторів. Статистичну обробку отриманих результатів проводили з використанням пакету комп'ютерних прикладних програм.

Отримані результати та їх обговорення

В нирках нормореактивних щурів (1-а група) після 24 годинної ООС спостерігали збільшення питомої площі сечового простору в суперфіційних і частині (35%) кіркових нефронів в 1-й зоні нирки, і 12% кіркових нефронів 2-ї зони. Такі нефрони відрізнялися від тих, що мали звичайний вигляд (як в контролі), зменшеними розмірами судинних клубочків за рахунок звужених гемо капілярів. Впродовж 24-72 год ООС кількість нефронів з розширеним сечовим простором значно збільшувалася, але це не торкалося юкстамедулярних нефронів. По мірі збільшення строку оклюзії сечоводу в нефронах 1-2-ї зон виявили виражені гідропічні зміни в епітеліоцитах ПК і

ДК - збільшувався питомий обсяг вакуолярної системи (зростає відповідно з 11,5% до 53,8% та з 15,9% до 44,8%, $p < 0,05$ у порівнянні з контролем). Причому, якщо через 24 год ООС вакуолі займали переважно апікальну частину цитоплазми, то подовшення терміну оклюзії призводило до зміщення вакуолей в базальний полюс, базальний лабіринт. Виявлене нами зниження коефіцієнту енергетичної ефективності мітохондрій і дистрофічні зміни у епітелії звивистих ПК у кірковій (1-2 зона) і прямих ДК (3-4 зона) у зовнішній мозковій речовині, було, на наш погляд, зумовлене переважанням у даних сегментах енергозалежних процесів і більшою чутливістю клітин до енергодефіцитного стану. У зовнішній мозковій речовині (3-4-а зони) велика кількість товстих висхідних петель Генле (ТВЧПГ) були розширені, їх епітеліоцити мали вакуолізовану цитоплазму з домінуванням вакуолей в апікальному полюсі клітин. Фокальний некроз, що мав місце в багатьох каналцях внутрішньої мозкової речовини проявлявся відшаруванням апікальної частини цитоплазми. 48 годинна ООС відрізнялася зростанням ступеня базальної вакуолізації звивистих ниркових каналців 1-2-ї зон нирки та десквамованих каналців в 3-4-й зонах органу. Через 72 год ООС значні деструктивні зміни в клітинах ТВЧПГ (26,2%) розгорталися в 4-й зоні, де порушувалися міжклітинні контакти та втрачався зв'язок клітин з базальною мембраною. В каналцях з ознаками тканинної регенерації (з фігурами мітозів) з'являлись інтраепітеліальні лімфоцити лише після 72 годинної ООС (в 1-2-й зонах нирки). В динаміці пост-обструктивного періоду в ПК і ДК 1-2-ї зон зменшувався ступінь базальної вакуолізації, збільшувалась питома площа щіткової облямівки клітин ПК, відновлювався контакт мітохондрій із складками базолатеральної плазмо леми.

В 2-й групі (гіпореактивні щурі після 24 год ООС продемонструвала схожі з нормореактивними тваринами особливості адаптивних реакцій нефронів - суперфіційні та кіркові нефрони 1-ї зони зменшували рівень фільтрації, про що свідчили вузькі капіляри судинних клубочків та майже відсутні сечові простори. Ниркові тільця кіркових нефронів 2-ї зони ще мали

ознаки фільтрації, проте їх подоцити відрізнялись набряком цитоплазми, що можна вважати адаптивною реакцією клітин, спрямованою зменшити обсяг ультрафільтрату. Звертала на себе увагу велика поширеність каналців з ознаками десквамації у 2-й зоні (у 1,93 рази більше, чим у 1-й зоні; $p < 0,001$), причиною чого була вакуолізація базальної латеральних складок плазмолем. Після 48-годинної ООС численні вакуолі в більшій частині ДК і ПК призводили до деструкції й фокального некрозу стінки каналців, десквамовані клітини заповнювали просвіти каналців. Фокальні некрози виявлялися у вигляді руйнування щіткової облямівки, апікального полюсу цитоплазми й вилученню ядра в просвіт каналця. Питомий обсяг деструктивно змінених каналців в 2-й зоні набував тотального характеру, при якому найбільш виразні явища альтерації мали клітини ДК. У цьому випадку компенсаторною реакцією каналців, що не були незворотно ушкоджені, була вакуолізація апікального полюсу епітеліоцитів та міжклітинних просторів ПК. Ниркові тільця юкстамедулярних нефронів статистично вірогідно не відрізнялись за морфологією від таких в 1-й групі, проте альтеративні зміни мали місце в клітинах ПЗК. Через 72 год ООС різниця між ступенем альтерації ПЗК кіркових і юкстамедулярних нефронів нівелювалася, а їх питомий обсяг дорівнював в середньому 17,3%. Суттєві гідропічні зміни зберігались в клітинах проксимальних каналців нефронів 1-ї зони, де в їх цитоплазмі визначались великі вакуолі з рідиною та аутофагічні вакуолі. Гідропічні зміни апікальних полюсів клітин ПЗК юкстамедулярних нефронів носили фокальний характер. Епітеліоцити ДЗК відрізнялись від попереднього терміну спостереження більш поширеними явищами вакуолізації базального полюсу, як наслідок - десквамації клітин, а також розширенням міжклітинних просторів. У порівнянні з 1-ю групою у гіпореактивних тварин виявили суттєве збільшення кількості клітин ПК в 1-2-й зонах з явищами аутофагії зруйнованих мітохондрій, що є механізмом внутрішньоклітинної регенерації [7]. Дилатація дистальних відділів юкстамедулярних нефронів була більш помітною у порівнянні з ранніми

строками спостереження. За таких умов компенсаторною реакцією можна вважати збільшення питомої площі мезангіуму судинних клубочків, спрямовану виключити фільтрацію в нефронах та індуковану змінами продукції паракринного такого регулятора як NO [2] із значим ступенем ушкодження каналців, а також появу інтраепітеліальних лімфоцитів та ознак репарації епітеліоцитів, які з'являлися лише через 72 год ООС в 2-4-й зонах органу. Вивчення стану каналців мозкової речовини нирки щурів 2-ї групи показало більш виразні гідропічні зміни ТВЧПГ, питомий обсяг яких зростає пропорційно збільшенню терміну ООС. Ушкодження петель Генле і ЗТ (3-я і 4-а зони) коркових нефронів виявлялося в меншому ступені, чим у ПЗК і ДЗК цих нефронів (1-а і 2-а зони), тоді як в юкстамедулярних нефронах максимальний ступінь альтерації мав місце в ТВЧПГ (5-7-а зони).

У відповідь на ушкодження та відновлення пасажу сечі в сечоводі у щурів 2-ї групи поступово зменшувався питомий обсяг вакуолізованих каналців переважно в кірковій речовині, тоді як тривалий час зберігався кількісний розподіл деструктивно змінених каналців і каналців з ознаками репарації. Питомий обсяг каналців з нормальною будовою у всіх зонах досягав 89-90%. Клітини цих каналців відрізнялися зростанням питомої площі щіткової облямівки, відновленням інтеграції мітохондрій зі складками базального лабіринту. Лише через 1 міс відновного періоду у 1-4-й зонах спостерігали активацію проліферативних процесів у ниркових каналцях на фоні збільшення кількості інтраепітеліальних лімфоцитів. Протягом цього періоду зменшувались й гідропічні зміни цитоплазми подоцитів судинних клубочків кіркових нефронів.

У гіперреактивних тварин (3-я група) вже через 24 год ООС спостерігали статистично значуще збільшення питомого обсягу каналців з явищами апікальної вакуолізації цитоплазми клітин в 1-й та 2-й зонах (відповідно до 38,8% і 35,1%). Особливо поширеними були гідропічні зміни ПЗК у порівнянні з ДЗК. Це проявлялось набряком і вакуолізацією цитоплазми клітин з частковим руйнуванням їх щіткової облямівки та апікального полюса. В 1-й зоні численними були осередки ло-

кальної деструкції епітелія ПЗК і ДЗК, причому тільки в ПК мали місце явища аутофагії. В ТВЧПГ 3-4-й зон незважаючи на набряк цитоплазми клітин просвіти каналців мали розширені просвіти. 48 годинна ООС призводила до значної дезінтеграції мітохондрій і складок базального лабіринту, розширення міжклітинних просторів ПЗК і ДЗК, що супроводжувалося десквамацією епітелію ниркових каналців 1-2-ї зон. Питомий обсяг каналців з ознаками альтерації в 1-й зоні склав $35,0 \pm 0,38\%$. Реакція судинних клубочків кіркових нефронів 1-2-ї зон проявлялася набряком подоцитів та зміною архітектури цитоподій подоцитів, які розташовувалися паралельно до фільтраційної мембрани, обмежуючи можливості ультрафільтрації. Виявлене явище адаптивної апікальної вакуолізації може бути викликане пластичністю плазмолемі епітеліоцитів каналців, яка перерозподіляє кількість іонних насосів між полюсами [6]. Як наслідок, виключається базолатеральний транспорт іонів та води, що зберігає енерговитрати клітини й дає можливість направити субстрати на біосинтетичні процеси. Компенсаторні реакції петель Генле юкстамедулярних нефронів у мозковій речовині нирок значно обмежені й проявлялись розширенням міжклітинних просторів та незначним набряком цитоплазми. Зміни явищ вакуолізації на деструкцію віддзеркалювалися значущим підвищенням питомого обсягу деструктивно змінених каналців через 72 год ООС, які в 1-2-й зонах склали відповідно 49,2% і 47,7%, що було максимальним у порівнянні з іншими групами тварин. Мінімальні ознаки репарації ниркових каналців мали місце в кірковій речовині і майже були відсутні в каналцях мозкової речовини нирки. Провідну роль в гідропічних змінах каналців мозкової речовини можуть грати порушення взаємовідношень між судинами мікроциркуляторного русла й петлями Генле, що регулюються продуктами секреторної активності інтерстиційних клітин [3]. Так, збільшення продукції тромбоксанів може призвести до посилення фіброзу інвестицію та порушення транспортних процесів в нефронах та трофіки каналцевого апарату. Враховуючи модулюючу роль аденілатциклазного

сигнального шляху можна очікувати повільного відновлення адаптаційної потужності каналців нефронів.

Протягом відновного періоду питомий об'єм каналців нефронів з нормальною будовою поступово зростав у всіх зонах органа, але не досягав такого в 1-й групі тварин і зберігався нижчим за такий у всіх вивчених зонах нирки, що визначало зниження резервної потужності нефронів нирки. Причому відновлення структури клітин каналців у кірковій речовині мало специфічний характер. В ранні терміни відновного періоду в клітинах ниркових каналців 1-2-ї зон зменшувався ступінь апікальної вакуолізації, потім відновлювалась інтеграція мітохондрій й складок базального лабіринту, а ПК зростала питома площа щіткової облямівки, і тільки в пізні строки зменшувалася питома площа міжклітинних просторів з нормалізацією звичайних міжклітинних контактів. Повільне відновлення петель Генле і ЗТ у 3-й і 4-й зонах у порівнянні з 2-ю групою (приріст абсолютних значень питомого об'єму каналців з нормальною структурою склав відповідно 7% і 8,2%; $p < 0,05$) було обумовлено низькими можливостями компенсаторних реакцій та слабо вираженими регенераторними процесами.

Висновки

1. Групоспецифічні відміни адаптивних і компенсаторних змін в різних відділах нефронів у нормореактивних щурів і тварин із зміненою адренореактивністю вірогідно проявлялися після 48- і 72-годин ООС.

2. Прояви адаптивних реакцій у гіпо- та гіперреактивних щурів носили схожий характер та проявлялися апікальною вакуолізацією цитоплазми, появою аутофагічних вакуолей.

3. Групоспецифічні відміни компенсаторних реакцій нефронів проявлялися на ранніх строках ООС зменшенням фільтрації в судинних клубочках (у гіпореактивних щурів - активацією синтезу компонентів мезангію, у гіперреактивних - змінами цитоархітекtonіки подоцитів), з боку каналців - розширенням міжклітинних просторів та зменшенням питомої площі щіткової облямівки.

4. Ступінь виразності й терміни виникнення внутрішньоклітинних адаптивних і компенсаторних реакцій у гіпо- та гіперадре-

нореактивних щурів значуще відрізнялися, що підтверджує роль адренореактивності в морфогенезі пост обструктивної нирки.

Література

1. Автандилов Г.Г. *Медицинская морфометрия* / Г.Г.Автандилов. - М.: 1991. - 384 с.

2. Барінов Э.Ф. Роль NO в розвитку тубуло-інтерстиціальних порушень при діабетической нефропатии у крыс / Э.Ф.Барінов, Х.В.Григорян, Б.П.Терещук // *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія.* - 2007. - № 3. - С. 116 - 120.

3. Вашків В.Я. Функціональна морфологія ендокринних інтерстиційних клітин мозкової речовини в різні терміни розвитку гідронефрозу лівої нирки з наступною реканалізацією її сечовода зі збереженням функції правої нирки / В.Я.Вашків // *Галицький лікарський вісник.* - 2006. - Т. 13, № 1. - С. 18 - 20.

4. Волошин В.В. Адаптационные реакции почек у крыс с различной активностью енос в ранние сроки после обструкции мочеточника / В.В.Волошин // *Актуальні проблеми транспортної медицини: навколишнє середовище; професійне здоров'я; патологія.* - 2007. - № 3. - С. 111 - 116.

5. Структурные основы адаптации и компенсации нарушенных функций / под. ред. Саркисова Д.С. - М.: Медицина, 1987. - 446 с.

6. Chevalier R.L. Pathogenesis of renal injury in obstructive uropathy / R.L. Chevalier // *Curr. Opin.Pediatr.* - 2006. - Vol. 18, № 2. - P. 153-160.

7. Autophagy is a component of epithelial cell fate in obstructive uropathy / L.Li, D.Zepeda-Orozco, R.Black [et al.] // *Am. J. Pathol.* - 2010. - Vol. 176, № 4. - P. 1767-1778.

8. Pfaller W. A concept for stereological investigations of rat kidney / W. Pfaller, M. Rittinger, W.M. Fisher // *Microsc. Acta.* - 1979. - Vol. 82. - P. 137.

Резюме

Черешнева Є.В. *Адаптивні й компенсаторні ультраструктурні реакції нефронів після обструкції сечоводу у щурів з різною адренореактивністю.*

Проведено зональне морфометричне дослідження стромальних елементів нирок через 7-30 діб після експериментальної обструкції сечоводу (24-72 години). Виявили порушення відновних процесів в стромі органу у щурів із зміненою реактивністю адренорецепторів, а також специфічність адаптивних і компенсаторних реакцій залежно від термінів обструкції сечоводу.

Ключові слова: фібрилогенез, постобструктивна нефропатія, чутливість адренорецепторів.

Резюме

Черешнева Е.В. *Адаптивные и компенсаторные реакции стромы почки после обструкции мочеточника у крыс с различной адренореактивностью.*

Проведено зональное морфометрическое исследование стромальных элементов почек через 7-30 суток после экспериментальной обструкции мочеточника (24-72 часа). Виявили нарушение восстановительных процессов в строме органа у крыс с измененной реактивностью адренорецепторов, а также специфичность адаптивных и компенсаторных реакций в зависимости от сроков обструкции мочеточника.

Ключевые слова: фибриллогенез, постобструктивная нефропатия, чувствительность адренорецепторов.

Summary

Chereshneva Y.V. *Adaptive and compensatory ultrastructural reactions of nephrons after ureter obstruction in rats with different adrenoreactivity.*

Ultrastructural zonal morphometric study of different groups of nephrons in 7-30 days after experimental obstruction of ureter has been performed (24-72 hours). We managed to reveal heterogeneity of specific adaptive and compensatory reactions of renal bodies tubular epitheliosites in rats with altered reactivity of adrenoreceptors the degree of their manifestation with that dependant on terms of ureter obstruction and duration of post obstructive period.

Key words: filtration barrier, renal tubules, postobstructional nephropathy, adrenoreceptors sensitivity.

Рецензент: д.мед.н., проф. Н.К.Казимірко

РЕЦЕНЗІЯ
НА МОНОГРАФІЮ ЧЛ-КОР. АМН УКРАЇНИ,
ПРОФ. ІГНАТЕНКА Г.А.
"ПЕРВИННА ЛЕГЕНЕВА АРТЕРІАЛЬНА
ГІПЕРТЕНЗІЯ". - ДОНЕЦЬК: "ДОНЕЧЧИНА",
2009. - 536 С.

Первинна легенева гіпертензія (ПЛГ), яка вперше була виявлена ще в 1800 році, сьогодні, через 210 років після невтомного світового пошуку її ключових патобіологічних механізмів, предстає як надзвичайно актуальна проблема сучасної внутрішньої медицини. Сам термін ПЛГ давно став синонімом рідкісного патологічного стану молодих жінок, що виявлявся найчастіше після пологів та асоціювався з несприятливим прогнозом (швидке прогресування й передчасна смерть) і відсутністю ефективного повноцінного лікування.

Актуальність цієї проблеми в ХХІ столітті полягає у тому, що це захворювання залишається клінічно непомітним до самого моменту розвитку право-шлуночкової недостатності (спочатку тільки при навантаженні, а на пізніших стадіях - і у спокої). Самі ознаки хвороби дуже неспецифічні, тому остаточне встановлення діагнозу на практиці здійснюється не раніше, ніж через 3 роки після перших клінічних проявів, коли захворювання перебуває в необоротній стадії. Зараз легеневу гіпертензію прийнято розглядати як мультифакторну патологію, при якій ендогенні й екзогенні чинники, поряд з генетичними аномаліями, можуть відігравати велику роль у формуванні й характері перебігу патологічного процесу.

В передмові монографії автор підкреслює, що дана книга видана для досягнення таких цілей: а) привернути увагу медичного суспільства й підвищитисторожкість фахівців різного медичного профілю щодо легеневої артеріальної гіпертензії (ЛАГ); б) сприяти розумінню епідеміології, морфології, патофізіології й клінічної картини ЛАГ; в) визначити алгоритм діагностичного процесу, призвести селекцію пацієнтів високого