УДК: 61.616

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИДРОНЕФРОЗЕ

Турсунбаев Ж.А., Каримова Н.А., Мирхаётова Н.А.

EKSPERIMENTAL GIDRONEFROZDAGI STRUKTURAVIY O'ZGARISHLAR

Tursunbaev J.A., Karimova N.A., Mirxayotova N.A.

STRUCTURAL CHANGES IN EXPERIMENTAL HYDRONEPHROSIS

Tursunbaev Zh.A., Karimova N.A., Mirkhaetova N.A.

Ташкентский государственный медицинский университет

Maqsad: *siydik yo'llari obstruktsiyasining (eksperimental gidronefroz) eksperimental modelida buyrak to'qimasida va yukstaglomerulyar apparatda morfologik o'zgarishlar dinamikasini obstruktsiya davomiyligiga qarab o'rganish.* ***Materiallar va usullar:*** *og'irligi 250-300 g bo'lgan, 6 oylik va undan katta bo'lgan ellik oltita erkak vistar kalamushlari ishlatilgan. Hayvonlarda bir tomonlama o'tkir siydik yo'llari obstruktsiyasi modellashtirilgan: bitta siydik yo'li uzunligining o'rta uchdan bir qismiga bog'langan. Buyraklarning morfologik tekshiruvi modellashtirishdan keyin ketma-ket vaqt nuqtalarida o'tkazildi: 2-3 va 24 soat, 3-5 kun, 1, 3, 6 va 8 hafta. Olingan namunalar gidronefroz rivojlanishining turli bosqichlarida buyrak parenximasi va YUGA tuzilmalaridagi strukturaviy o'zgarishlarni aniqlash va miqdorini aniqlash uchun makroskopik va mikroskopik tekshiruvdan o'tkazildi.* ***Natijalar:*** *eksperimental bir tomonlama siydik yo'llari obstruktsiyasi bo'lgan kalamushlarda buyrak parenximasida morfologik o'zgarishlarning bosqichma-bosqich rivojlanishi kuzatildi, jumladan, dastlabki bosqichlarda yig'uvchi kanallar va nefron naychalarining kengayishi, interstitsial skleroz va stromal gialinozning rivojlanishi, kech bosqichlarda naycha va glomerulyar atrofiya va aniq qaytarib bo'lmaydigan fibrotik o'zgarishlarning shakllanishi. Yukstaglomerulyar apparatda bir vaqtning o'zida o'zgarishlar aniqlandi, bu yukstaglomerulyar hujayralarning strukturaviy qayta tashkil etilishi va qisman funktsional nefronlarni saqlab qolish bilan birga arteriola atrofida sklerotik va fibrotik elementlarning to'planishi bilan namoyon bo'ladi.* ***Xulosa:*** *gidronefrozda YUGA ning morfologik va funktsional xususiyatlarini o'rganish yangi davolash strategiyalarini ishlab chiqish va buyrak yetishmovchiligining rivojlanishining oldini olish imkonini beradi.*

Kalit so'zlar: *siydik yo'llarining obstruktsiyasi (eksperimental gidronefroz), yukstaglomerulyar apparat, morfologik o'zgarishlar.*

Objective: *To study the dynamics of morphological changes in kidney tissue and the juxtaglomerular apparatus in an experimental model of urinary tract obstruction (experimental hydronephrosis) depending on the obstruction duration.* ***Material and methods:*** *Fifty-six male Wistar rats weighing 250-300 g, aged 6 months or older, were used. Unilateral acute urinary tract obstruction was modeled in the animals: one ureter was ligated in the middle third of its length. Morphological examination of the kidneys was performed at successive time points after the modeling: 2-3 and 24 hours, 3-5 days, 1, 3, 6, and 8 weeks. The obtained samples were subjected to macroscopic and microscopic examination to identify and quantify structural changes in the renal parenchyma and JGA structures during various phases of hydronephrosis development.* ***Results:*** *In rats with experimental unilateral urinary tract obstruction, a staged progression of morphological changes in the renal parenchyma was observed, including dilation of collecting ducts and nephron tubules in the early stages, the development of interstitial sclerosis and stromal hyalinosis, tubular and glomerular atrophy in the late stages, and the formation of pronounced irreversible fibrotic changes. Concurrent changes were detected in the juxtaglomerular apparatus, manifested by structural reorganization of juxtaglomerular cells and the accumulation of sclerotic and fibrous elements around the arteriole while maintaining partially functional nephrons.* ***Conclusions:*** *Studying the morphological and functional characteristics of the JGA in hydronephrosis will enable the development of new treatment strategies and prevention of renal failure progression.*

Key words: *urinary tract obstruction (experimental hydronephrosis), juxtaglomerular apparatus, morphological changes.*

Гидронефроз представляет собой прогрессирующую дилатацию чашечно-лоханочной системы почки, обусловленную обструкцией оттока мочи. Это состояние, которое приводит к атрофии почечной паренхимы, является распространенной урологической патологией, частота которой составляет, по разным оценкам, от 3 до 5% всех заболеваний мочевыделительной системы. Гидронефроз подразделяется на врожденный и приобретенный, а также может быть уни- или билатеральным. Несмотря на значительный прогресс в области современной медицины, гидронефроз сохраняет актуальность в связи с риском развития хронической почечной недостаточности (ХПН), которая, по данным некоторых исследователей, наблюдается в 10-15% случаев [1-5,7]. В этой связи изучение морфологических изменений в почке при гидронефрозе с акцентом на состояние юкстагломерулярного аппарата (ЮГА) приобретает особую значимость для углубленного понимания патогенетических механизмов заболевания и обоснования разработки новых терапевтических стратегий [2,6,9,11].

Ряд экспериментальных работ показывает, что в мочевых путях имеются препятствия к последовательному развитию морфологических и функциональных нарушений почечной паренхимы, включающему расширение чашечно-лоханочной системы, атрофию канальцев, интерстициальный фиброз, изменение в функции ЮГА и прогрессирующую потерю нефронной массы [2-4,8,11,13]. Понимание механизмов этих изменений необходимо для разработки направленных терапевтических и профилактических стратегий.

В частности, при экспериментальном гидронефрозе наблюдаются следующие изменения: дилатация чашечно-лоханочной системы (ЧЛС), атрофия эпителия почечных канальцев, интерстициальный фиброз и инфильтрация ткани почки воспалительными клетками. Несмотря на установленную связь между обструкцией и структурными изменениями, закономерности, определяющие характер и степень этих изменений (в том числе, в зависимости от продолжительности обструкции), а также механизмы компенсации и регенерации почечной ткани, изучены недостаточно [11,12,15]. Особое внимание требует динамика морфологических изменений в ЮГА, включая изменения количества и фенотипа юкстагломерулярных клеток, продукции ренина и состоянии мезангиального матрикса [6,9,10,13,14]. Детальное изучение этих процессов, особенно в

аспекте временной динамики изменений и их взаимосвязи с функциональным состоянием почек, представляется крайне важным для понимания патогенеза гидронефроза и разработки экспериментальных подходов к терапии.

Цель исследования

Изучение динамики морфологических изменений в ткани почек и юкстагломерулярном аппарате в эксперименте при моделировании обструкции мочевыводящих путей (экспериментальном гидронефрозе) в зависимости от продолжительности обструкции.

Материал и методы

Основные методы, использованные в исследованиях:

- моделирование гидронефроза: использовалась модель односторонней обструкции мочеточника (ООМ) у крыс;

- гистологические методы: окраска срезов почки гематоксилином и эозином, трихромом по Массону для оценки структурных изменений паренхимы и степени фиброза;

- иммуногистохимические методы: определение экспрессии ренина, ангиотензиногена, ангиотензин превращающего фермента (АПФ) для оценки активности ЮГА;

- морфометрические методы: измерение толщины коркового и мозгового вещества, диаметра канальцев, площади гломерул, количества клеток ЮГА;

- электронная микроскопия: для детальной оценки ультраструктурных изменений в клетках ЮГА.

Для изучения закономерностей морфологической динамики паренхимы при острой обструкции верхних мочевых путей, сопровождающейся развитием гидронефроза, было использовано 56 самцов крыс линий вистар массой 250-300 г в возрасте 6 месяцев и старше. У всех животных моделировали одностороннюю острую обструкцию мочевых путей: производили перевязку одного мочеточника в средней трети его длины. Морфологическое исследование почек выполняли в последовательные сроки после моделирования: через 2-3 и 24 часа, 3-5 суток, 1, 3, 6 и 8 недель. Полученные образцы подвергали макроскопической оценке и микроскопическому исследованию для выявления и количественного описания структурных изменений паренхимы почек и структур ЮГА в различные фазы развития гидронефроза.

Экспериментальные исследования на животных проводились в строгом соответствии с общепринятыми этическими нормами гуманного обращения с лабораторными животными, основанными на положениях Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации (1964 г., с последующими дополнениями 1989 г.). Все хирургические вмешательства выполнялись в асептических условиях с применением общей анестезии, включавшей внутримышечное введение кетамина и атропина в область мышц скакательного сустава.

Моделирование острой обструкции мочевыводящих путей осуществляли путем хирургической перевязки одного мочеточника в средней трети. Выведение экспериментальных животных из опыта проводили через 2-3 часа, 1 и 3-5 суток, а также через 1, 3, 6 и 8 недель после индукции обструкции. Эвтаназию животных осуществляли методом декапитации под хлороформным наркозом с соблюдением принципов гуманного обращения и минимизации болевых и стрессовых воздействий.

Для световой микроскопии образцы почечной ткани фиксировали в 10% нейтральном забуференном растворе формалина в течение 24 часов. После фиксации материал подвергали стандартной гистологической проводке с последующей заливкой в парафин. Из парафиновых блоков изготавливали серийные гистологические срезы, которые депарафинировали и окрашивали гематоксилином и эозином, а также по методу Массона с применением гематоксилина и пикрофуксина для визуализации морфологических структур ткани.

Результаты и обсуждение

На морфологических изменениях в почке при экспериментальном гидронефрозе характеризуется рядом последовательных морфологических изменений:

Ранняя стадия (1-3 дня ООМ):

- наблюдалось расширение чашечно-лоханочной системы (в ~80% случаев уже в 1-й день);

- отмечались отеки интерстиции (затрагивает ~65% ткани почки).

- отмечалось также увеличение размеров почки (в среднем на 15-20%);

- гипертрофия гломерул (в ~50% гломерул).

Это стадия характеризовалась ООМ и стремительно развивающимися гемодинамическими и морфологическими изменениями в почке. В основном эти изменения запускаются внезапным нарушением оттока мочи, ведущим к повышению давления в чашечно-лоханочной системе и внутрипочечном интерстиции.

Характерной особенностью односторонней обструкции мочеточника (ООМ) является быстрое развитие дилатации чашечно-лоханочной системы. Уже в первые 24 часа примерно 80% почек подвергаются значительному расширению, что обусловлено стремительным накоплением мочи и, как следствие, экспоненциальным ростом давления в собирательной системе.

В условиях повышенного давления и нарушенной микроциркуляции развивается интерстициальный отек, который затрагивает значительную часть почечной ткани (около 65%). При этом происходит следующее: жидкость и белки покидают сосуды, проникая в пространство между клетками, вследствие чего почка увеличивается в объеме. По-видимому, происходит пропитывание жидкости и белков из сосудов в интерстиции, что приводит к увеличению объема почки.

Вследствие дилатации чашечно-лоханочной системы и интерстициального отека общая масса поч-

ки в течение первых трех дней в среднем увеличивается на 15-20%. Это увеличение, однако, может варьировать в зависимости от интенсивности обструкции и индивидуальных особенностей организма.

Далее повышение внутрипочечного давления приводит к компрессии сосудов и ухудшению микроциркуляции. Отмечается преходящая гипоперфузия почки с последующей вазодилатацией афферентных артериол, как компенсаторный механизм для поддержания гломерулярной фильтрации.

В последующем наблюдается гипертрофия гломерул: около 50% гломерул демонстрируют признаки гипертрофии, которая проявляется в увеличении их диаметра и площади. Это является ранней адаптивной реакцией почки на повышенную нагрузку и стремление сохранить фильтрационную функцию.

Ультраструктурные изменения: уже на ранней стадии можно наблюдать признаки повреждения подоцитов и эндотелиальных клеток гломерулярных капилляров, выражающиеся в уплощении ножек подоцитов и расширении эндотелиальных пор.

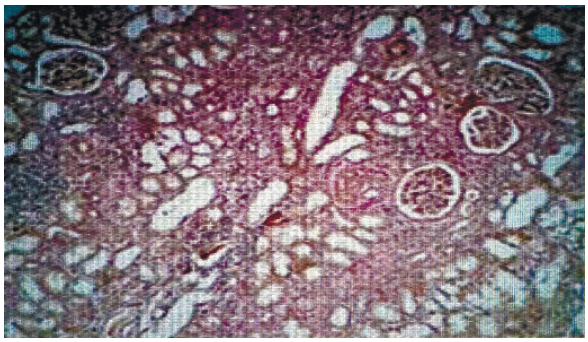


Рис. 1. ***Патоморфологическая характеристика почки при гидронефрозе I степени: очаговый гломерулосклероз, дистрофия эпителия почечных канальцев. Окраска гематоксилином и эозином. ×40.***

Морфологические изменения почечной паренхимы при экспериментальном гидронефрозе I стадии характеризовались расширением просвета собирательных трубочек и канальцев нефронов, развитием интерстициального склероза, а также склеротическими изменениями стенок сосудов. Встречались отдельные, немногочисленные склерозированные клубочки, очаги фиброза стромы, дистрофические изменения эпителия канальцев. Отмечалась неравномерность кровенаполнения сосудов (рис. 1), что свидетельствует о начальной компрессии сосудистого русла и нарушении микроциркуляции в паренхиме.

При гидронефрозе II стадии наблюдались диффузные и очаговые проявления нефросклероза, сопровождавшиеся выраженными склеротическими изменениями по ходу внутридольковых, междольковых, дуговых артериальных и венозных сосудов. Эти изменения приводили к нарушению почечного кровотока и усугубляли степень поражения органа (рис. 2). На более поздних сроках к уже существующим нарушениям структуры паренхимы присоединялись склероз и гиалиноз клубочков, сохранялось расширение канальцев нефронов. Прогрессирование интерстициального склероза и атрофии канальцев сопровождалось редукцией сосудистого русла, прежде всего капилляров, что способствовало дальнейшему развитию интерстициального фиброза и усилению деструктивных изменений почечной ткани (рис. 3).

Это ведет к нарушению фильтрационного барьера и протеинурии.

Воспалительная реакция: начинается активация резидентных иммунных клеток и инфильтрация почки воспалительными клетками (нейтрофилами и макрофагами), хотя и в меньшей степени, чем на более поздних стадиях.

Морфологические изменения почечной ткани при экспериментальном гидронефрозе I стадии характеризовались преимущественным поражением канальцевого и интерстициального компонентов. Отмечалось расширение просвета собирательных трубочек и канальцев нефронов, сопровождавшееся развитием умеренно выраженного интерстициального склероза и склеротическими изменениями сосудистой стенки. В ряде наблюдений выявлялись единичные склерозированные клубочки, очаги фиброзной трансформации стромы, а также дистрофические изменения эпителия почечных канальцев. Сосудистое русло характеризовалось неравномерным кровенаполнением, что отражало начальные нарушения микроциркуляции в почечной паренхиме (рис. 1).

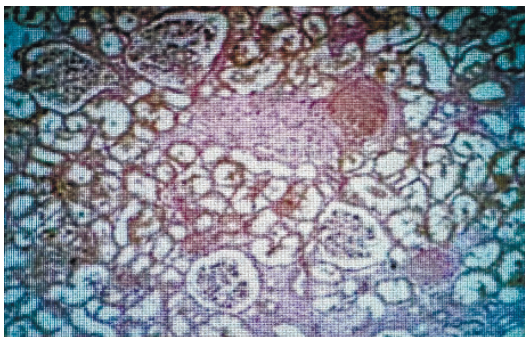


Рис. 2. ***Патоморфологическая характеристика почки при гидронефрозе II степени: очаговые проявления гидронефроза, дилатация канальцев нефронов и собирательных трубочек. Окраска гематоксилином и эозином. ×40.***

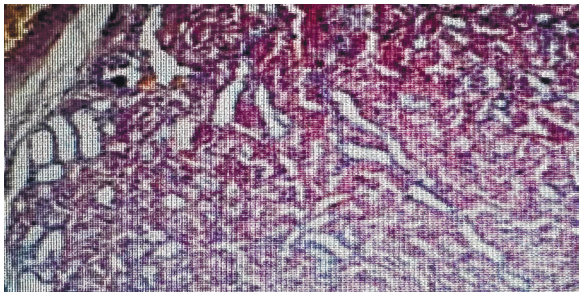


Рис. 3. Крыса, 3 ч эксперимента. А – выявлено расширение просвета собирательных трубочек пирамидок. Б – отмечается расширение просвета отдельных собирательных трубочек коркового вещества почки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: ×80 (А), ×140 (Б).

При длительной обструкции мочевых путей морфологические изменения почечной паренхимы прогрессируют и проявляются развитием гломерулосклероза. Это сопровождается истончением коркового и мозгового вещества, при этом нефросклероз более выражен в корковом слое. В клубочках отмечается расширение экстракапиллярного пространства, сдавление и частичная облитерация капиллярных петель, что приводит к нарушению фильтрационной функции и усугублению структурных изменений почечной ткани.

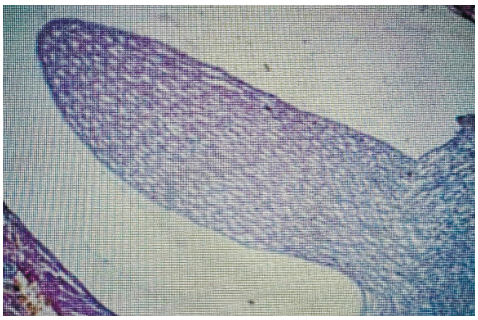


Рис. 4. Морфологические изменения почечной ткани крысы через 3 ч экспериментального гидронефроза, характеризующиеся расширением просвета собирательных трубочек мозгового вещества (пирамид) и очаговой дилатацией собирательных трубочек коркового слоя. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: ×80 (А), ×140 (Б).

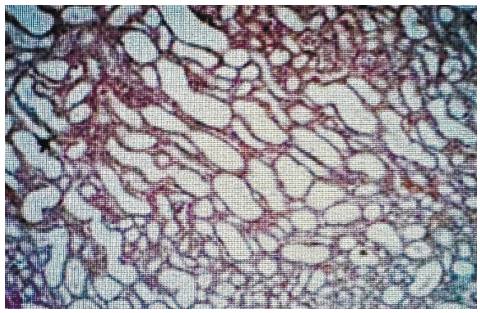


Рис. 5. Морфологическая картина почечной ткани крысы на 5-е сут экспериментального гидронефроза, характеризующаяся начальными признаками нефросклероза и атрофии паренхимы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: ×80 (А), ×140 (Б).

Склеротические изменения клубочков были наиболее выражены в зонах воспалительной инфильтрации и интерстициального фиброза, где отмечался концентрический экстракапиллярный склероз. Данный процесс усугубляет гипоксию клубочков и ускоряет атрофию канальцевых сегментов нефронов. При гистологическом исследовании почечной ткани экспериментальных животных с односторонней обструкцией мочевых путей через 2-3 часа и 1 сутки выявлялось расширение лоханки, собирательных трубочек и канальцевой системы нефронов, а также смещение структур пирамидок (собирательных трубочек) в корковый слой паренхимы почки (рис. 4).

Через 2-3 недели эксперимента наблюдалось прогрессирование нефросклероза и интерстициального нефрита, преимущественно в полюсах почек, с постепенным распространением на остальные отделы. Одновременно отмечалась атрофия части нефронов, при этом часть нефронов оставалась структурно сохранной (рис. 6).

К 8-й неделе исследования прогрессировали процессы атрофии почечной паренхимы, что проявлялось следующими морфологическими признаками:

а) уменьшение размеров пирамидок почти до полного исчезновения, при этом собирательные трубочки пирамидок смещались в мозговой слой почки; б) формирование интерстициального склероза в корковом слое с наличием лимфоцитарной инфильтрации; в) уплотнение расположения клубочков, частичная атрофия клубочков и нефронов с уменьшением их размеров; г) сохранение части канальцев нефронов, однако с коллапсом просвета; д) расширение просветов собирательных трубочек и некоторых канальцев нефронов оставалось выраженным (рис. 7).

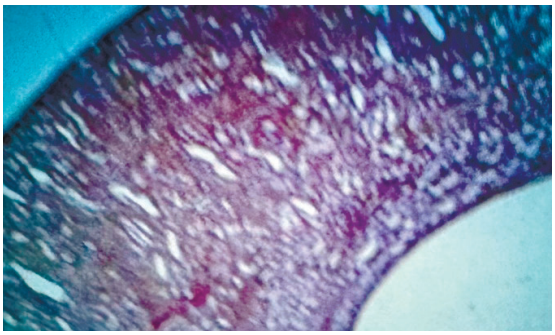


Рис. 6. Почка крысы через 2 нед. экспериментального гидронефроза: развитие нефросклероза и интерстициального (межуточного) нефрита в полюсах почки, атрофия части нефронов при сохранности отдельных структурных единиц; дилатация просвета собирательных трубочек. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: ×80.

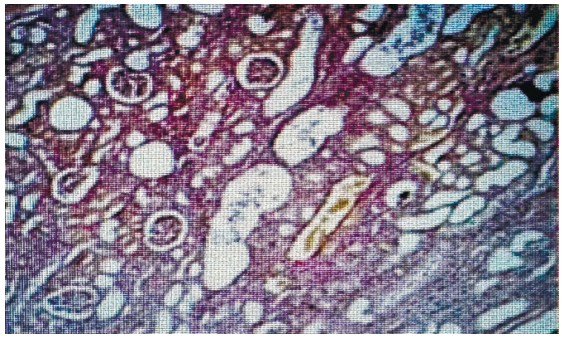


Рис. 7. Почка крысы через 8 нед. экспериментального гидронефроза: выраженный нефросклероз и интерстициальный нефрит, дилатация собирательных трубочек и отдельных отделов нефронов. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: ×140.

ISSN 2181-7812

Следует отметить, что к 8-й неделе толщина коркового слоя уменьшалась до одного ряда клубочков, при этом наблюдалась значительная вариабельность толщины коры: M=1,09 мм, S=0,61 мм, тогда как в контралатеральной почке толщина коры составила M=1,86 мм, S=0,1 мм.

В функциональных изменениях в первую очередь наблюдалось снижение скорости клубочковой фильтрации (СКФ): Хотя на ранних стадиях компенсаторные механизмы (вазодилатация афферентных артериол и гипертрофия гломерул) могут частично поддерживать СКФ, в большинстве случаев наблюдается ее снижение на 10-20%.

II. В промежуточной стадии отмечалось (7-14 дн. ООМ):

- атрофия эпителия канальцев (в ~75% канальцев);

- инфильтрация интерстиция воспалительными клетками (в ~90% случаев, преобладают макрофаги и лимфоциты);

- развитие фиброза (начинается в интерстиции и вокруг канальцев, поражает ~30-40% площади почки);

- уменьшение толщины коркового вещества (в среднем на 25-30%).

Атрофия эпителия канальцев – происходил процесс дегенерации и уменьшения размеров клеток, выстилающих почечные канальцы. На промежуточной стадии гидронефроза приблизительно 75% канальцев подвергаются этой деструктивной трансформации. Это является ключевым патологическим признаком, свидетельствующим о прогрессирующем повреждении почечной ткани.

В исследованных материалах запускались механизмы развития атрофии. Наблюдалась хроническая обструкция мочеточника, которая вызывала повышение внутрипочечного давления и приводила к сдавлению кровеносных сосудов и нарушению микроциркуляции в почке. Ишемия, недостаток кислорода и питательных веществ является мощным стимулом для развития атрофии эпителиальных клеток канальцев. Токсическое воздействие мочи и нарушение оттока мочи приводит к накоплению токсических метаболитов и продуктов обмена веществ в просвете канальцев. Эти вещества оказывают прямое токсическое воздействие на эпителиальные клетки, повреждая их клеточные мембраны и органеллы. Ишемия и токсическое воздействие запускают процесс апоптоза (программированной клеточной смерти) в эпителиальных клетках канальцев. Апоптоз приводит к уменьшению количества клеток и, как следствие, к атрофии канальцев. В дальнейшем эпителиальные клетки канальцев характеризуются высокой степенью поляризации, что означает, что их апикальная (обращенная в просвет канальца) и базолатеральная (обращенная к базальной мембране) поверхности имеют разную структуру и функции. Атрофия эпителия канальцев сопровождается потерей поляризации, что нарушает процессы реабсорбции и секреции и приводит к дисфункции почки, в дальнейшем к деградации базальной мембраны. Это нарушает структурную целостность канальцев и способствует прогрессированию атрофии.

В морфологии наблюдалось проявления атрофии в виде уменьшение размеров клеток:

а) эпителиальные клетки становятся уплощенными и кубическими, теряют свой нормальный цилиндрический вид;

б) снижение высоты эпителия: высота эпителиального слоя уменьшается, просвет канальца становится шире;

в) уменьшение количества органелл: в цитоплазме атрофированных клеток уменьшается количество митохондрий, эндоплазматического ретикулума и других органелл, что свидетельствует о снижении метаболической активности клеток;

г) потеря щеточной каймы: в проксимальных канальцах, которые характеризуются наличием щеточной каймы (микроворсинок), происходит потеря щеточной каймы, что ухудшает процессы реабсорбции;

д) вакуолизация цитоплазмы: в цитоплазме появлялись вакуоли, содержащие жидкость или дегенеративные продукты;

е) пикноз ядра: ядро клетки становится сморщенным и плотным (пикноз), что является признаком необратимого повреждения.

В свою очередь атрофия эпителия канальцев приводит к значительному снижению функциональной способности почки, нарушению процессов реабсорбции и секреции, и, как следствие, к прогрессирующей почечной недостаточности.

Инфильтрация интерстиция почечной паренхимы воспалительными клетками является одним из ключевых морфологических признаков прогрессирующего гидронефроза. На промежуточной стадии эксперимента активная инфильтрация, которая наблюдалась примерно в 90% случаев, была представлена преимущественно макрофагами и лимфоцитами. Данная воспалительная реакция играет существенную роль в патогенезе повреждения почки и способствует формированию интерстициального фиброза.

Механизмы инфильтрации происходила следующим образом. Поврежденные эпителиальные клетки канальцев, а также резидентные клетки почки (например, мезангиальные клетки) высвобождают хемокины и цитокины, которые привлекают воспалительные клетки из кровотока в интерстиций.

Инфильтрация интерстиция воспалительными клетками приводит к высвобождению протеаз и активных форм кислорода, которые повреждают эпителиальные клетки канальцев и внеклеточный матрикс. Хроническое воспаление стимулирует фибробласты к продукции коллагена, что приводит к развитию фиброза.

На промежуточной стадии экспериментального гидронефроза развитие фиброза является характерным признаком, охватывающим примерно 30-40% площади почки. Этот процесс начинается в интерстиции и вокруг канальцев (перитубулярный фи-

броз) и является ключевым фактором, определяющим прогрессирование почечной недостаточности.

Происходило нарушение архитектуры почки, т.е. фиброз приводил к нарушению нормальной структуры почечной ткани, что ухудшало ее функциональную способность. В связи с этим развивалась компрессия канальцев и сосудов: в дальнейшем избыточное накопление коллагена сдавливало канальцы и кровеносные сосуды, ухудшая транспорт веществ и кровоснабжение почки. Фиброз делает ткань почки более жесткой и менее эластичной, что ухудшает ее способность к расширению и сокращению.

Уменьшение толщины коркового вещества почки – один из наиболее важных морфологических признаков прогрессирующего гидронефроза. На промежуточной стадии наблюдается уменьшение толщины коркового вещества в среднем на 25-30% по сравнению со здоровой почкой. Возможно, это связано с атрофией и гибелью гломерул и канальцев, а также с развитием фиброза и воспаления.

Хроническое повышение внутрипочечного давления приводило к снижению перфузии гломерул и их постепенной атрофии, а в последующем к уменьшению размеров и снижению количества гломерулярных капилляров и мезангиальных клеток.

III. Поздняя стадия (более 21 дня ООМ):

- наблюдалось выраженная атрофия паренхимы (которая затрагивала более 80% ткани почки);

- наблюдался массивный фиброз (распространяется на всю почку, поражает более 60-70% площади почки);

- дилатация канальцев (практически все канальцы расширены, количество гломерул уменьшается в среднем на 40-50%;

- формирование кист (встречалось в ~20-30% случаев) и значительное уменьшение размеров почки (в среднем на 40-50%).

На поздней стадии ООМ (более 21 дня обструкции) атрофия паренхимы становилась доминирующим процессом, поражающим более 80% ткани почки. Это означало значительную потерю функциональных элементов почки – гломерул, канальцев и сосудов. Атрофия привела к необратимому процессу и явилась ключевым фактором прогрессирующей почечной недостаточности. Причины – длительная ишемия, воспаление, токсическое воздействие застоя мочи и необратимые повреждения клеточных структур. В свою очередь массивный фиброз (распространялся на всю почку, поражал более 60-70% площади почки):

Массивный фиброз характеризовался как поздняя стадия ООМ, распространяясь по всей почке и поражая более 60-70% её площади. Фиброз представлял собой избыточное накопление коллагена и других компонентов внеклеточного матрикса, замещающих нормальную паренхиму. Процесс вызывался хроническим воспалением, активацией фибробластов, эпителиально-мезенхимальным переходом. Массивный фиброз приводит к необратимой потере функции почки, сдавливанию канальцев и сосудов, нарушению архитектуры органа и прогрессирующей почечной недостаточности.

На поздней стадии ООМ происходила выраженная дилатация (расширение) практически всех почечных канальцев. Дилатация возникала вследствие повышения внутриканальцевого давления из-за обструкции, а также повреждения и атрофии эпителиальных клеток. Расширенные канальцы теряли способность к нормальной реабсорбции и секреции, что усугубляло почечную дисфункцию и способствовало накоплению токсических веществ.

На поздней стадии ООМ в 20-30% случаев наблюдалось формирование кист в паренхиме почки. Кисты образовались в результате расширения и слияния дилатированных канальцев, заполненных жидкостью. Формирование кист способствовало дальнейшему повреждению оставшейся функциональной ткани почки, оказывая давление на окружающие структуры и препятствуя нормальной микроциркуляции.

На поздней стадии ООМ происходит значительное уменьшение размеров почки в среднем на 40-50%. Это явилась следствием выраженной атрофии паренхимы, массивного фиброза, уменьшения количества гломерул и дилатации канальцев. Уменьшение размеров почки является признаком необратимых структурных изменений и отражает тяжелую степень повреждения органа.

Характеристика микроскопических препаратов:

Гематоксилин и эозин позволял визуализировать общую структуру почки, наблюдалась атрофия канальцев (то есть уплощенный эпителий, расширенный просвет), инфильтраты воспалительных клеток (скопления окрашенных ядер). Трихром по Массону: окрашивал коллаген в синий или зеленый цвет, что позволяло оценить степень фиброза (области синего/зеленого цвета, окружающие канальцы и гломерулы).

Состояние ЮГА при экспериментальном гидронефрозе. ЮГА играл ключевую роль в регуляции артериального давления и водно-электролитного баланса. При гидронефрозе происходила активация ренин-ангиотензин-альдостероновой системы, что приводило к изменениям в ЮГА:

Происходит увеличение экспрессии ренина. В большинстве зарубежных исследований наблюдалась повышенная экспрессия ренина в ЮГА на ранних стадиях гидронефроза (в среднем на 50-70% по сравнению с контролем). Однако на поздних стадиях, по мере развития фиброза, экспрессия ренина снижалась (в среднем на 20-30% по сравнению с ранними стадиями).

Наблюдалось увеличение количества клеток ЮГА. Гиперплазия клеток ЮГА наблюдалась на ранних стадиях гидронефроза, что коррелирует с повышенной экспрессией ренина (увеличение в среднем на 30-40%).

Изменения ультраструктуры клеток ЮГА. Электронная микроскопия показала увеличение количества секреторных гранул, содержащих ренин, в клетках ЮГА на ранних стадиях. На поздних стадиях

отмечалась дегенерация клеток ЮГА и уменьшение количества гранул.

Заключение

У экспериментальных крыс с односторонней обструкцией мочевых путей и развитием гидронефроза, несмотря на вариабельность морфологических изменений, выявлялось закономерное прогрессирование склеротических и гиалинозных процессов в строме почки, сопровождавшееся атрофией почечной паренхимы. В связи с этим восстановление функциональных показателей почек после устранения обструкции возможно лишь в пределах морфологически сохранённой паренхимы.

Полученные экспериментальные данные свидетельствуют о том, у крыс с экспериментальной односторонней обструкцией мочевых путей наблюдалась стадийная прогрессия морфологических изменений почечной паренхимы, включающая дилатацию собирательных трубочек и канальцев нефронов на ранних этапах, развитие интерстициального склероза и гиалиноза стромы, атрофию канальцев и клубочков на поздних стадиях, а также формирование выраженных необратимых фибротических изменений.

Параллельно выявлялись изменения в юкстагломерулярном аппарате, выражавшиеся в структурной перестройке юкстагломерулярных клеток и накоплении склеротических и фиброзных элементов вокруг артериолы при сохранении частично функциональных нефронов. Наблюдаемые морфологические изменения коррелируют с ограниченной восстановительной способностью почек после устранения обструкции и подчеркивают необходимость раннего вмешательства для сохранения паренхимы и предотвращения прогрессирования гидронефроза.

Изучение морфологических и функциональных особенностей ЮГА при гидронефрозе позволит разработать новые стратегии лечения и профилактики прогрессирования почечной недостаточности.

Выводы

1.При экспериментальной односторонней обструкции мочевых путей у крыс развивается закономерная стадийная прогрессия морфологических изменений почки: от ранней дилатации канальцев и собирательных трубочек до выраженного интерстициального склероза, гиалиноза и необратимого фиброза, сопровождающихся атрофией нефронов и паренхимы.

2.Восстановление функционального состояния почки после устранения обструкции ограничено объемом морфологически сохранённой паренхимы, что свидетельствует о ведущей роли склеротических и фиброзных процессов в формировании необратимого повреждения органа при гидронефрозе.

3.Структурная перестройка юкстагломерулярного аппарата, сочетающаяся с частичным сохранением функциональных нефронов, коррелирует с ограниченной регенераторной способностью почек и обосновывает необходимость раннего устранения обструкции, а также дальнейшего изучения ЮГА для разработки новых подходов к профилактике прогрессирования почечной недостаточности.

Литература

1. Абатова АН. Морфологическое обоснование применения децеллюляризованного матрикса ксенобрюшины при нефропексии (экспериментальное исследование). Дис. М 2022.
2. Гераськин АВ, Коварский СЛ, Николаев СН и др. Морфофункциональное состояние почек у детей с гидронефрозом. Сб науч тр. Вестн педиатр акад, посв 85-летию Г.А. Баирова. СПбГПМА 2020;6:80-82.
3. Айнакулов АД, Мавлянов ФШ, Мавлянов ШХ. Современное лечение врожденной обструкции верхнего мочевыводящего тракта (обзор литературы). Uzbek j case rep.2022;2(2):24-28.
4. Акименко МА, Воронова ОВ, Колмакова ТС. Изменения фенотипа канальцевого эпителия нефрона контрлатеральной почки при односторонней непроходимости мочеточника (экспериментальное исследование). Вестн урол.2021;9(3):5-11.
5. Акилов ХА, Бекназаров ЖБ, Хаккулов ЭБ, Байбеков ИМ. Сканирующая электронная микроскопия резецированных мочеточников при уретерогидронефрозе у детей. Урология.2014;1:44-47.
6. Газымова ДМ, Карышев ПБ, Федоров АА. Изменения канальцев при одностороннем экспериментальном гидронефрозе. Нефрология.2001;5(3):96-96.
7. Ковальчук ВИ и др. Способ моделирования обструкции верхних мочевыводящих путей в эксперименте. Актуальные проблемы медицины. 2021:425-428.
8. Конова АВ. Взаимосвязь толщины паренхимы пораженной почки при гидронефрозе с её морфологическими изменениями. Сибирское мед обозрение.2022;6(138):33-37.
9. Марченко ДС, Костенков НЮ. Результаты морфологического исследования почек при экспериментальном гипотиреозе. Биоразнообразие, биоресурсы, вопросы биотехнологии и здоровье населения Северо-Кавказского региона.2019:303-307.
10. Онопко ВФ и др. Морфологическое состояние почек при экспериментальном гидронефрозе. Acta Biomed Scia.2010;3:249-252.
11. Расулов ХА, Турсунбаев ЖА. Особенности морфофункциональных изменений гломерулярного аппарата почек при экспериментальном гидронефрозе. Новый день в медицине.2015;6(80):422-425.
12. Салимов БГ. Ультразвуковая оценка состояния почки при экспериментальном нарушении уродинамики. Вестн Кыргызско-Российского Славянского ун-та.2014;14(10):178-180.
13. Шадманов АК и др. Морфофункциональные изменения цитоархитектоники стенки мочеточника у собак при продольном его растяжении (экспериментальная работа). Журн теорет. и клин мед.2014;1:91-94.
14. Capone VP, Morello W, Taroni F et al. Genetics of Congenital Anomalies of the Kidney and Urinary Tract: The Current State of Play. Int J Mol Sci. 2017;18(796):1-14.
15. Feng T, Xu Y, Zheng J et al. Prevalence of and risk factors for chronic kidney disease in ten metropolitan areas of China: a cross-sectional study using three kidney damage markers. Ren Fail.2023;45:2170243.

СТРУКТУРНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПРИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМ ГИДРОНЕФРОЗЕ

Турсунбаев Ж.А., Каримова Н.А., Мирхаётова Н.А.

Цель: *изучение динамики морфологических изменений в ткани почек и юкстагломерулярном аппарате в эксперименте при моделировании обструкции*

мочевыводящих путей (экспериментальном гидронефрозе) в зависимости от продолжительности обструкции. ***Материал и методы:*** *было использовано 56 самцов крыс линий вистар массой 250-300 г в возрасте 6 месяцев и старше. У животных моделировали одностороннюю острую обструкцию мочевых путей: производили перевязку одного мочеточника в средней трети его длины. Морфологическое исследование почек выполняли в последовательные сроки после моделирования: через 2-3 и 24 часа, 3-5 суток, 1, 3, 6 и 8 недель. Полученные образцы подвергали макроскопической оценке и микроскопическому исследованию для выявления и количественного описания структурных изменений паренхимы почек и структур ЮГА в различные фазы развития гидронефроза.* ***Результаты:*** *у крыс с экспериментальной односторонней обструкцией мочевых путей наблюдалась стадийная прогрессия морфологических изменений почечной паренхимы, включающая дилатацию собирательных трубочек и канальцев нефронов на ранних этапах, развитие интерстициального склероза и гиалиноза стромы, атрофию канальцев и клубочков на поздних стадиях, а также формирование выраженных необратимых фибротических изменений. Параллельно выявлялись изменения в юкстагломерулярном аппарате, выражавшиеся в структурной перестройке юкстагломерулярных клеток и накоплении склеротических и фиброзных элементов вокруг артериолы при сохранении частично функциональных нефронов.* ***Выводы:*** *изучение морфологических и функциональных особенностей ЮГА при гидронефрозе позволит разработать новые стратегии лечения и профилактики прогрессирования почечной недостаточности.*

Ключевые слова: *обструкция мочевыводящих путей (экспериментальный гидронефроз), юкстагломерулярный аппарат, морфологические изменения.*

Сведения об авторах

Турсунбаев Жасур Анварович, врач-уролог «Tashkent Medical park by Urology», докторант ТГМУ. Тел: +998974070070, https://orcid.org/000-0002-0692-5501

Каримова Г.А., ст. преп. каф. пропедевтики детских болезней ТГМУ. Тел: +998977463033

Мирхаётова Н.А., асс. каф. неврологии ТГМУ. Тел: +998901677676