

© Ю. В. Новиков, С. В. Шорманов, И. С. Шорманов, 2014
УДК 616.131-007.271:616.61-018:636.7

Ю. В. Новиков, С. В. Шорманов и И. С. Шорманов

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ СОСУДИСТОГО РУСЛА И ДРУГИХ ТКАНЕВЫХ КОМПОНЕНТОВ ПОЧЕК ПРИ СТЕНОЗЕ ЛЕГОЧНОГО СТВОЛА И ПОСЛЕ ЕГО УСТРАНЕНИЯ (ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ)

Кафедра топографической анатомии с оперативной хирургией (зав. — академик РАМН проф. Ю. В. Новиков), кафедра патологической анатомии (зав. — проф. К. И. Панченко), кафедра урологии с курсом нефрологии (зав. — доц. И. С. Шорманов), Ярославская государственная медицинская академия

Обратимую гемодинамическую модель стеноза легочного ствола создавали в опытах на 34 щенках, затем 12 из них подвергали корригирующей операции. Животных обеих групп наблюдали в сроки 6–12 мес. В качестве контроля использовали 12 интактных собак соответствующего возраста. Почки животных всех серий опытов изучали с помощью комплекса гистологических и морфометрических методик. Показано, что сужение легочного ствола приводит к адаптационной и патологической перестройке артерий, вен и клубочков почки. Первые — выражаются в гипертрофически-гиперпластических изменениях гладкой мышечной ткани сосудов почек с утолщением их стенки, сужением просвета артерий и перестройкой части из них по замыкающему типу. Вторые — проявляются склерозом сосудов артериального и венозного русла, коллабированием и склерозом клубочков почки. Обнаружены значимые изменения канальцев и стромы почек: канальцы атрофируются, а строма подвергается склерозу. Все указанные изменения отражают структурное ремоделирование почек. Устранение экспериментального порока запускает механизм регенерации с «обратным» развитием ранее возникших изменений. При этом полного восстановления всех тканевых компонентов почек не происходит.

Ключевые слова: почка, сосудистое русло, стеноз легочного ствола, перестройка, обратимость

Вопросы структурного ремоделирования жизненно важных органов при расстройствах кровообращения и после их коррекции всегда привлекали внимание морфологов [7, 8, 12]. Особенно большие перспективы их решения открываются при экспериментальном воспроизведении и последующей ликвидации врожденных пороков сердца. Одним из наиболее распространенных их видов является стеноз легочного ствола, встречающийся как в изолированном виде, так и в сочетании с другими аномалиями [15]. При нем в связи с гемодинамической перегрузкой правых отделов сердца нарушен отток венозной крови из нижней полой вены и ее ветвей, в частности, от почек. Установить закономерности структурной перестройки этих органов в условиях венозной гипертензии и проследить за возможностью ее обратимости реально лишь при широком использовании морфометрических методик.

Цель настоящей работы — выявление характера морфологических изменений различных тканевых компонентов почек при искусственно

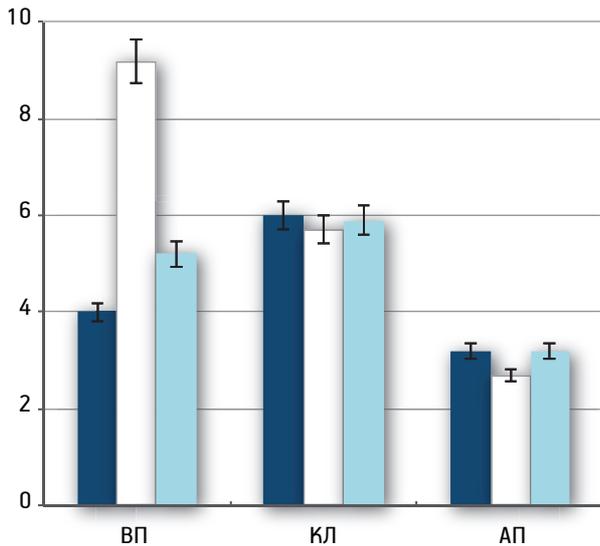
созданном стенозе легочного ствола и после его устранения

Материал и методы. Обратимую гемодинамическую модель стеноза легочного ствола создавали в опытах на 34 щенках в возрасте от 1,5 до 6 мес по разработанной методике [10], затем 12 из них подвергали корригирующей операции. Устранение стеноза осуществляли у 3 щенков через 6, у 3 через 8, у 4 через 10 и у 2 через 12 мес. Животных обеих групп наблюдали в сроки 6–12 мес с проведением комплекса функциональных обследований. В качестве контроля использовали 12 интактных собак соответствующего возраста. Все этапы исследований осуществляли в соответствии с «Правилами проведения работ с использованием экспериментальных животных». Выведение их из опыта проводили путем кровопускания под наркозом. Из верхней, нижней и средней частей почек в трех плоскостях вырезали кусочки, в которые входило корковое и мозговое вещество, что создавало оптимальные условия для последующей количественной оценки исследуемой ткани [3]. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине и заливали в парафин. Гистологические срезы окрашивали гематоксилином — эозином, по Ван-Гизону, Массону, Харту, импрегнировали нитратом серебра по Гомори. Морфометрию почек осуществляли с помощью винтового окулярного микрометра МОВ-1–15^х. В междольевых (МДЛА), дуговых (ДА) и меж-

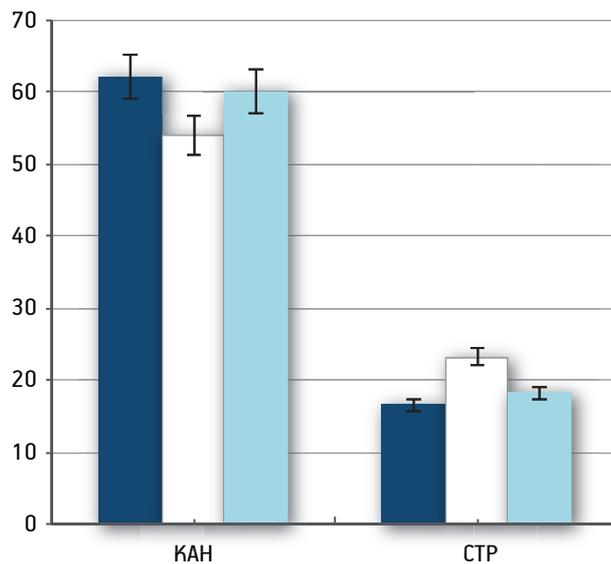
Сведения об авторах:

Новиков Юрий Васильевич (e-mail: president@yma.ac.ru), кафедра топографической анатомии с оперативной хирургией;
Шорманов Сергей Венедиктович (e-mail: S_V_Shormanov@rambler.ru), кафедра патологической анатомии;
Шорманов Игорь Сергеевич (e-mail: I_S_Shormanov@rambler.ru), кафедра урологии с курсом нефрологии,
Ярославская государственная медицинская академия, 150000, г. Ярославль, ул. Революционная, 5

дольковых (МДА) артериях почки (АП), а также артериолах (АРТ) определяли наружный (D) и внутренний (d) диаметр. Толщину стенки этих сосудов (m) рассчитывали по формуле: $m=(D-d)/2$, а площадь поперечного сечения (S_a) по формуле: $S_a=\pi m \times (D-m)$ [1]. В средней оболочке МДА подсчитывали число гладких миоцитов (ГМ), о размере их судили по величине ядер [6]. Площадь ($S_{я}$) и объем ($V_{я}$) последних вычисляли по формулам: $S_{я}=0,785ch$ и $V_{я}=0,523ch^2$, где c — продольный и h — поперечный размеры ядра, мкм [6]. Определяли



а



б

Рис. 1. Удельная площадь различных звеньев сосудистого русла (а), а также канальцев и стромы (б) почек у собак в контроле, при моделировании стеноза легочного ствола и после его устранения.

Темные столбики — контроль; белые — при стенозе; светлые — после устранения стеноза; по горизонтальной оси: ВП — вены почки; КЛ — клубочки почки; АП — артерии почки; КАН — канальцы; СТР — строма почки; по оси ординат — исследуемый показатель (%). Вертикальные отрезки — значения стандартной ошибки

также долю артерий различного уровня ветвления, имеющих в интиме косо и продольно ориентированные ГМ. Толщину стенки вен почек (ВП) определяли как частное от деления результатов двух измерений: в наиболее тонком и толстом участках. Наряду с отмеченным выше, подсчитывали количество сосудистых клубочков в поле зрения микроскопа (об. 8, ок. 10) в средней зоне коркового вещества почки, измеряли их диаметр и определяли количество клеток на их поперечном срезе. По формулам $S_{кл}=0,785D^2$ и $V_{кл}=0,525D^3$ определяли площадь и объем клубочков. Стереометрическое исследование почек с установлением удельной площади их тканевых компонентов проводили методом точечного счета [1]. Для этого использовали окулярную сетку со 100 равноудаленными точками. Исследование проводили в средней части коркового вещества. В каждом случае, используя окуляр с 10-кратным увеличением, выбирали 5 случайных положений микропрепаратов, при этом подсчитывали количество точек, попавших на клубочки, канальцы, строма органа, АП и ВП. Весь цифровой материал подвергали статистической обработке на IBM PC с помощью программ Statistica 7.0. Результаты считали значимыми при $P<0,05$.

Результаты исследования. Моделирование порока сопровождается расширением ВП и возрастанием их удельной площади в 2,3 раза (рис. 1, а). В этих сосудах гипертрофируются ГМ, увеличивается количество коллагеновых, эластических и ретикулярных волокон (рис. 2, а, б). Толщина их стенок возрастает с $3,0\pm 0,5$ до $5,0\pm 0,5$ мкм ($P<0,01$).

Клубочки в почках характеризуются мозаичностью: одни из них выглядят увеличенными за счет полнокровия (см. рис. 2, в), другие — спавшимися и малокровными (рис. 2, г). Нередко в них определяются признаки склероза (см. рис. 2, г). Удельная площадь этих структур снижается в 1,1 раза (см. рис. 1, а). Количество клубочков на стандартной площади препарата практически не меняется, в то же время их диаметр уменьшается в 1,1 раза, площадь и объем снижаются в 1,2 и 1,3 раза, а количество клеток на их поперечном срезе сокращается в 1,1 раза (таблица).

В АП обращают на себя внимание признаки гипертонуса, на что указывают утолщение их стенки с сужением просвета, усиление складчатости интимы (см. рис. 2, д) с резким гофрированием внутренней эластической мембраны (см. рис. 2, е), а также снижение удельной площади в 1,2 раза (см. рис. 1, а). Кроме того, в средней оболочке этих сосудов отмечается увеличение количества аргирофильных волокон (см. рис. 2, ж), а в некоторых — склеротические изменения стенок. Измерения и расчеты показали, что площадь поперечного сечения МДЛА возрастает в 2,8 раза, ДА — в 1,6 раза, МДА — в 1,3 раза и АРТ — в 1,4 раза (см. таблицу). Площадь и объем ядер ГМ в средней оболочке МДА повышают-

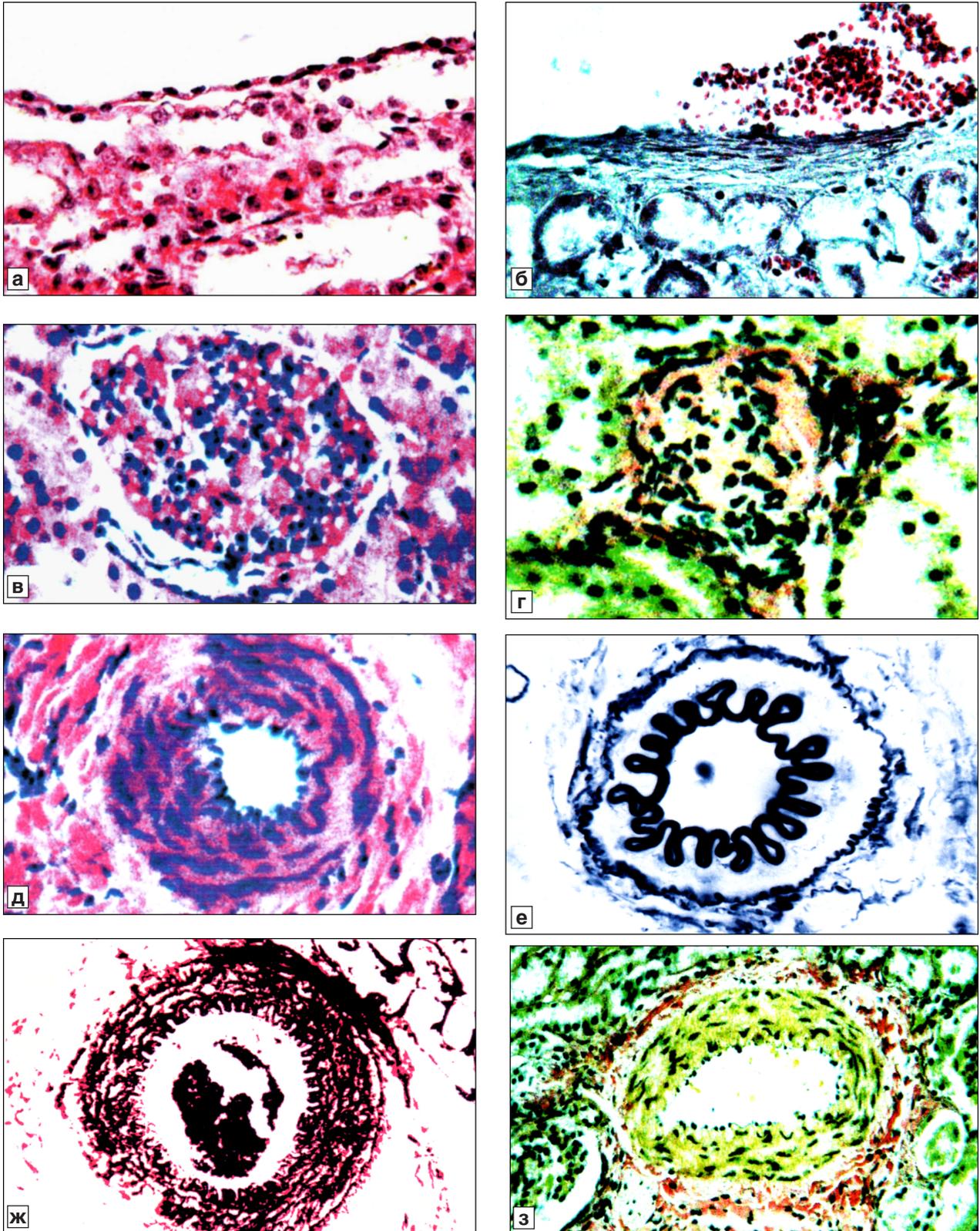


Рис. 2. Различные звенья сосудистого русла почек у собак в контроле (а), при моделировании стеноза легочного ствола (б–д) и после его устранения (е).

а — тонкая стенка дуговой вены; б — утолщенная стенка дуговой вены за счет разрастания соединительной ткани и гипертрофии гладких миоцитов; в — резкое полнокровие капилляров клубочка; г — малокровие и склероз клубочка; д — гипертонизированная междольковая артерия с суженным просветом и гипертрофированной стенкой; е — гипертонизированная междольковая артерия с сильно гофрированной внутренней эластической мембраной; ж — гиперплазия эластических волокон в средней оболочке междольковой артерии; з — междольковая артерия со сниженным тонусом, расширенным просветом и истонченной стенкой. а, в, д — окраска гематоксилином—эозином; б — по Массону; г, з — по Ван-Гизону; е — по Харту; ж — импрегнация нитратом серебра по Гомори. а, г — об.20, ок.15; б, в, д, е—з — об.20, ок.10

**Характеристика клубочков и артерий в почке у интактных собак
при экспериментальном стенозе легочного ствола (СЛС) и после его устранения ($\bar{x} \pm s_{\bar{x}}$)**

Исследованные показатели	Группа животных		
	Контрольная (интактные животные)	При СЛС	После устранения СЛС
Количество клубочков	12,20±0,20	12,30±0,10	12,0±0,20
Диаметр клубочков, мкм	103,4±0,6	94,4±0,4**	103,10±0,20###
Площадь клубочка, мкм ²	8405±90	7012±83**	8350±40###
Объем клубочка, мкм ³	581 000±9800	443 500±7600**	573 900±4000###
Количество клеток на поперечном срезе клубочка	131,4±0,9	122,2±0,7**	128,6±0,4*###
Площадь поперечного сечения, мкм ² :			
междольевой артерии	27 150±564	77 300±4819**	58 640±3680**.#
дуговой артерии	5620±168	9040±575**	6396±850##
междольевой артерии	2012±58	2635±69**	2198±34*###
артериолы	420±15	600±11**	470±5*###

* Различия значимы по сравнению с контролем при P<0,001; ** при P<0,0001.

Различия значимы по сравнению с показателями в группе со СЛС при P<0,01; ## при P<0,02; ### при P<0,001.

ся соответственно с 29,0±0,5 до 38,0±0,6 мкм² (P<0,001) и с 68,0±1,8 до 102,0±2,0 мкм³ (P<0,001). Количество ГМ увеличивается с 12,0±0,20 до 17,0±0,4 (P<0,001). Среди артерий почечного бассейна увеличивается доля сосудов, имеющих в интима пучки косо и продольно ориентированных ГМ. На уровне ДА число их возрастает с 2,3 до 4,5%, повышаясь почти в 2 раза, а на уровне МДА — с 2,5 до 34%, т.е. в 13,6 раза. Подобные сосуды (5,5%) появляются и среди АРЛ, хотя у контрольных животных их нет.

Меняются при нарушенной гемоциркуляции и другие тканевые компоненты почек: удельная площадь канальцев сокращается почти в 1,2 раза, в то же время площадь стромы возрастает в 1,4 раза (см. рис. 1, б).

Устранение стеноза легочного ствола приводит к уменьшению полнокровия ВП. Удельная площадь их снижается в 1,8 раза (см. рис. 1), а толщина стенок — до 3,6±0,5 мкм (P<0,05) за счет атрофии ГМ и волокнистых структур.

После выполнения корригирующей операции повышается кровенаполнение клубочков, склерозированные клубочки встречаются реже. Удельная площадь данных образований значительно не меняется (см. рис. 1, а), так же как и количество их на стандартной площади (см. таблицу). При этом средний размер клубочков: диаметр, площадь и объем практически восстанавливаются; имеет тенденцию к нормализации и количество клеток на их поперечном срезе (см. таблицу).

Ликвидация стеноза легочного ствола вызывает снижение тонуса и расширение просвета АП (см. рис. 2, з), удельная площадь их возрастает в

1,2 раза (см. рис. 1, а), возвращаясь к контрольным цифрам. Склеротические изменения данных сосудов становятся менее выраженными. Стенки АП истончаются, в связи с чем площадь их сечения на уровне МДЛА снижается в 1,3 раза, а на уровне ДА, МДА и АРТ — в 1,4, 1,2 и 1,3 раза соответственно (см. таблицу). Площадь ядер ГМ в средней оболочке МДА уменьшается до 32,0±1,1 мкм² (P<0,001), а их объем — до 78±5 мкм³ (P<0,001); количество ГМ снижается до 14,0±0,20 (P<0,001). Меняется и численность АП, имеющих в стенке косо и продольно расположенные ГМ. На уровне ДА доля их снижается до 2,8%, среди МДА — до 6,6%, а среди АРТ — до 2,5%.

Восстановление режима оттока крови от почек приводит к увеличению удельной площади канальцев в 1,1 раза, а площади СТР, напротив, — снижению в 1,3 раза (см. рис. 1, б).

Обсуждение полученных данных. Исследования показали, что стенозирование легочного ствола в связи с функциональной перегрузкой правого желудочка сердца и нарушением оттока крови от почек [5, 14] сопровождается глубокой структурной перестройкой различных звеньев их сосудистой системы. Первичное гемодинамическое воздействие после моделирования порока приходится на венозный отдел почечного бассейна, емкость которого резко возрастает, а стенки сосудов подвергаются реактивным изменениям в виде гипертрофии гладкой мышечной ткани, а также гиперплазии коллагеновых, эластических и аргирофильных волокон. Затруднение оттока крови от почек создает угрозу нарушения движения ее по капиллярной системе клубоч-

ков с последующим расстройством фильтрации. В порядке адаптации к новой гемодинамической ситуации происходит рефлекторное сокращение стенок сосудов артериального звена почечного кровеносного русла. Значение этого рефлекса или веноартериальной реакции [4] заключается в том, что при повышении тонуса артерий сопротивление их возрастает [2, 11]. Это способствует понижению давления крови, поступающей в капиллярную систему клубочков, и существенного нарушения их функции не происходит [9]. В условиях гипертонуса степень развития циркулярной мускулатуры АП различного уровня ветвления приходит в соответствие с функциональной нагрузкой, и стенки их в значительной мере утолщаются за счет гипертрофии и гиперплазии ГМ средней оболочки. Однако, как показали наши исследования, одной этой адаптационной реакции оказывается недостаточно для эффективной защиты микроциркуляторного русла почек. Поэтому включается еще один механизм компенсации в виде формирования в интима АП пучков косопродольно расположенных ГМ, появляющихся здесь путем миграции из средней оболочки [13]. Перестроенные таким образом сосуды способны за счет гофрирования стенки и выбухания в их просвет мышечных подушек резко сокращать свой просвет, вплоть до полного закрытия, что дало основание назвать их замыкающими или запирающими [4]. Данные артерии обеспечивают переключение потоков крови внутри кровеносного русла почек, поддерживая необходимое для функционирования этих органов кровенаполнение части клубочков. Следовательно, сужение легочного ствола у животных, приводя к нарушению почечной гемодинамики, влечет за собой включение ряда защитных механизмов со стороны сосудистой системы почек. Однако, несмотря на их деятельность, они не могут полностью нормализовать гемоциркуляцию в почке, и длительная венозная гиперемия почек, сопровождаемая тканевой гипоксией, приводит к атрофии паренхимы, склерозу стромы и некоторых клубочков этих органов. Подобные патологические изменения в виде склероза стенки возникают и в части АП и ВП, что является своего рода «расплатой» за адаптацию. В конечном итоге, в связи с морфологической перестройкой большинства тканевых компонентов почек, в условиях длительно существующего стеноза легочного ствола развивается структурное ремоделирование этих органов.

Устранение искусственно созданного порока приводит к восстановлению режима оттока крови от почек [9, 12] и является стимулом к

началу «обратного» развития ранее возникших морфологических изменений. В первую очередь разгружается от крови венозный отдел почечного кровеносного русла. Емкость его в значительной мере снижается, а стенки сосудов истончаются, хотя упомянутые показатели за время наблюдения не достигают контрольных величин. Ослабление кровенаполнения венозных коллекторов почек, с одной стороны, сопровождается облегчением оттока крови от клубочков, а с другой — приводит к ослаблению веноартериальной реакции и снижению тонуса АП и АРТ. Функциональная разгрузка этих сосудов сопровождается атрофией ранее гипертрофированной циркулярной мускулатуры их средней оболочки и истончением стенок. Меняется в сторону ослабления и степень развития косопродольно расположенных ГМ в интима артериальных ветвей. Наряду с уменьшением выраженности гипертрофически-гиперпластических изменений стенок АП и ВП, в них снижается степень склеротических изменений. Все это способствует нормализации гемоциркуляции в клубочках почек и существенному восстановлению их структуры. Последнее касается также паренхимы и стромы почек. Таким образом, корригирующая операция при стенозе легочного ствола прерывает адаптационную и патологическую перестройку кровеносного русла почек и является стимулом к началу репаративных изменений данного органа в целом.

ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г.Г. Основы количественной патологической анатомии. М., Медицина, 2002.
2. Александрин В.В. и Александров П.Н. Возможность линейной зависимости между напряжением сосудистой стенки и объемным кровотоком на уровне прекапиллярных артерий. Бюл. exper. биол., 2002, т. 133, № 4, с. 399–401.
3. Безнусенко Г.В., Сесорова И.С. и Миронов А.А. (мл.) Как измерять структуры, или новая стереология: I. Способы отбора и ориентации образцов. Морфология, 2005, т. 128, вып. 5, с. 72–75.
4. Есипова И.К. Морфологические проявления сосудистой компенсации нарушенного кровообращения. В кн.: Труды 1-го съезда Российского общества патологоанатомов. М., Медицина, 1996, с. 69–70.
5. Каплунова О.А. Особенности интраорганных венозных сосудов почек в норме и при ишемической болезни сердца. Морфология, 2005, т. 127, вып. 1, с. 25–28.
6. Кауфман О.Я. Гипертрофия и регенерация гладких мышц. М., Наука, 1979.
7. Мухин Н.А., Козловская Л.В., Бобкова И.Н. и др. Ключевая роль ремоделирования тубулоинтерстиция в прогрессировании хронических заболеваний почек. Арх. пат., 2004, т. 66, № 6, с. 16–22.

8. Новиков Ю.В., Шорманов С.В., Яльцев А.В. и Шорманов И.С. Ремоделирование сосудов головного мозга и почек в условиях артериальной гипер- и гипотензии и после их устранения. Ярославль, Аверс Плюс, 2007.
9. Шорманов И.С. Артериальная система почек при стенозе легочного ствола и после его устранения. В кн.: Актуальные вопросы медицинской науки и детского здравоохранения, Ярославль, изд. ЯГМА, 2000, с. 314–318.
10. Шорманов С.В. Морфологические изменения артерий сердца при экспериментальном стенозе легочной артерии и их обратимость после устранения порока. *Cor et Vasa*, 1983, т. 25, № 4, с. 259–266.
11. Dzau V.J. and Horiuchi M. Vascular remodeling – the emerging paradigm of programmed cell death (apoptosis). *Chest*, 1998, v. 114 (Suppl.1), p. 90–99.
12. Goldfarb M., Abassi Z. and Rosen S. Compensated heart failure predisposes to outer medullary tubular injury: studies in rats. *Kidney Int.*, 2001, v. 60, p. 607–613.
13. Jimenes M., Doret D., Choussat A. and Bonnet J. Immunohistological and ultrastructural analysis of the intimal thickening in coarctation of human aorta. *Cardiovasc. Res.*, 2000, v. 41, № 3, p. 737–745.
14. Sarraf M., Masoumi A. and Schrier R.W. Cardiorenal syndrome in acute decompensated heart failure. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.*, 2009, v. 12, № 4, p. 2013–2026.
15. Stephensen S.S., Sigfusson G., Eiriksson Y. and Sverrisson J.T. Congenital heart defects in Iceland 1990–1999. *Laeknabladid*, 2002, v. 88, № 4, p. 281–287.

Поступила в редакцию 21.05.2014
Получена после доработки 22.07.2014

MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE VASCULAR BED AND OTHER RENAL TISSUE COMPONENTS IN PULMONARY TRUNK STENOSIS AND AFTER ITS ELIMINATION (AN EXPERIMENTAL STUDY)

Yu. V. Novikov, S. V. Shormanov and I. S. Shormanov

Reversible hemodynamic model of pulmonary trunk stenosis was created in experiments on 34 puppies, 12 of which were later subjected to corrective surgery. Animals of both groups were followed up for 6–12 months. 12 dogs of respective age were used as a control group. The kidneys of animals of all series of experiments were studied using a complex of histological and morphometric methods. It was shown that the constriction of the pulmonary trunk lead to adaptive and pathological remodeling of renal arteries, veins and glomeruli. The former became apparent as the hypertrophic-hyperplastic changes in renal vascular smooth muscle with thickening of the vessel walls, narrowing of the arterial lumen and the remodeling of some of them into the closing type. The latter were manifested by vascular sclerosis of arterial and venous vessels, glomerular collapse and sclerosis. Significant changes were detected in renal tubules and stroma: tubules became atrophic, while stroma underwent sclerosis. All these changes reflect structural remodeling of the kidneys. Elimination of experimental defect triggered the regeneration mechanism resulting in the «reversal» of some changes that developed earlier. During this process, the complete recovery of all renal tissue components was not achieved.

Key words: *kidney, vascular bed, pulmonary trunk stenosis, vascular system, remodeling, reversibility*

Department of Topographic Anatomy and Operative Surgery, Department of Pathological Anatomy with the Course of Forensic Medicine and Medical Law; Department of Urology with a Course of Nephrology, Yaroslavl' State Medical Academy