

# ПОРІВНЯЛЬНА ХАРАКТЕРИСТИКА МОРФОЛОГІЧНИХ ЗМІН НИРКИ ПРИ МОДЕЛЮВАННІ У ЩУРІВ ПІЄЛОНЕФРИТУ ТА СУПУТНЬОГО ЦУКРОВОГО ДІАБЕТУ I ТА II ТИПІВ

*С.О. Борисов, Ф.І. Костєв, О.В. Борисов, О.В. Артёмов*

*Одеський національний медичний університет*

**Вступ.** Встановлено, що суттєву роль у розвитку патологічних змін в тканинах нирки при гострому пієлонефриті (ГП) та супутньому цукровому діабеті (ЦД) відіграє гіперглікемія та розвиток окислювального стресу, який супроводжується активізацією процесів вільнорадикального окислення на тлі виснаження антиоксидантної системи [1, 2, 3].

Механізми нефротоксичної дії продуктів пероксидації пов'язують з їх загальним цитотоксичним ефектом, а саме порушенням функції проксимальних канальців та базальних мембран клубочків нирок, а також з надмірною проліферацією гладком'язових клітин ниркових судин. Розвиток дисрегуляції тонуусу останніх сприяє порушенню внутрішньониркової гемодинаміки [4, 5].

Приймаючи до уваги те, що супутній цукровий діабет значною мірою ускладнює перебіг гострого пієлонефриту, що суттєво впливає на прогноз захворювання, поглиблене вивчення патогенетичних особливостей згаданих патологічних станів є важливою задачею сучасної урологічної науки.

**Мета роботи:** дати порівняльну характеристику структурних змін в тканинах нирки при моделюванні у щурів пієлонефриту та супутнього цукрового діабету I та II типів.

**Матеріал і методи дослідження.** Експериментальні дослідження проводились на щурах лінії Вістар, вагою 200–300 г віком 8–9 міс. Експеримент був здійснений відповідно до «Загальних етичних принципів експериментів на тваринах», які схвалені 3 Національним конгресом (Київ, 2007) і відповідно до положень «Європейської конвенції про захист хребетних тварин, що використовуються для експериментальних та інших цілей» (Страсбург, 1986).

Тварини були розділені на наступні групи: перша — контрольна група (норма), в якій тварини не підлягали будь-якому експериментальному впливу (30 щурів), друга — тварини із відтвореним пієлонефритом (35 щурів), третя —

тварини з цукровим діабетом (ЦД) I типу та пієлонефритом (50 щурів), четверта — тварини з діабетом II типу і пієлонефритом (50 щурів).

Через 14 діб після моделювання ГП та ЦД щурів виводили з експерименту з попередньою анестезією тіопенталом натрію (50 мг препарату на кг ваги).

Відразу після виведення щурів з експерименту, проводився розтин з видаленням нирок, які розрізали на дві рівні половини по поздовжній осі і поміщали в 10%-вий розчин нейтрального формаліну для фіксації.

Тривалість фіксації становила від 2–3 днів до тижня, що обумовлено необхідністю синхронізації гістологічної обробки матеріалу, одержуваного від тварин, які виводилися з експерименту в різний час. Після фіксації проводилося відмивання фіксованого матеріалу в проточній воді протягом 2–3 годин. Потім матеріал залишали для додаткового промивання на ніч в надмірному обсязі води — не менш ніж 20:1, з подальшою гістологічною проводкою в спиртах наростаючої щільності за загальноприйнятою гістологічною методикою [5–7].

Після зневоднення в спиртах і подальшого протравлення у хлороформі і хлороформ-парафіні, матеріал заливався у парафін. З готових парафінових блоків на санному мікростомі виготовлялося не менше 15 серійних зрізів з кожного парафінового блоку; готові зрізи фарбували гематоксилін еозином для подальшої світлової мікроскопії.

**Результати та їх обговорення.** При гістологічному дослідженні тканини нирок контрольної групи виявлена нормотипова структура всіх відділів ниркової паренхіми, що відображає певну морфологічну специфіку нирок щурів [2–4]. Зокрема, в корковому шарі клубочки характеризувалися помірно розширеними повнокровними капілярами, в просвіті яких можна було виявити численні еритроцити; епітелій проксимальних звивистих канальців без ознак дистрофії, просвіт канальців не розширений; лімфо-

цитарна інфільтрація відсутня або представлена поодинокими дисперсно розташованими клітинами (рис. 1).

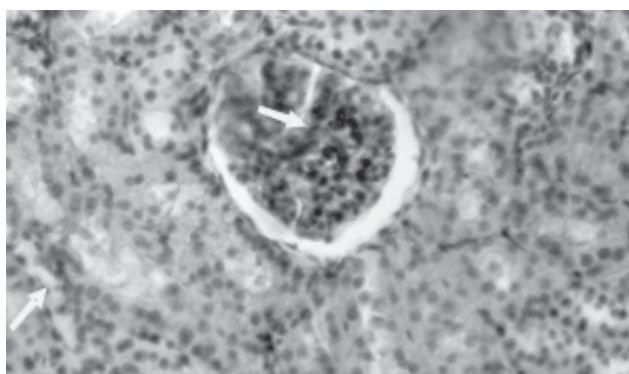
У мозковому шарі зазначалося помірно виражене ретенційне розширення проксимальних звивистих каналців і прямих каналців, можна зустріти поодинокі осередки лімфоцитарної інфільтрації в інтерстиції, переважно між прямими каналцями (рис. 2).

У мисково-уретеральній зоні епітеліальний покрив був представлений 6–7 шарами клітин; субепітеліальна строма без лімфоцитарної інфільтрації, можливі поодинокі лімфоцити в прилеглий пухкій волокнистій тканині (рис. 3).

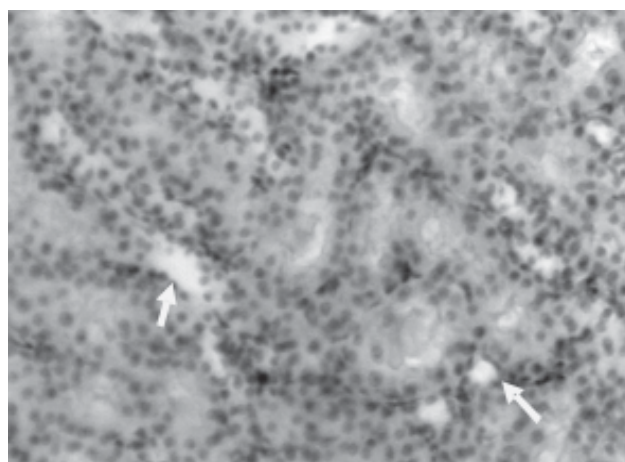
У результаті моделювання гострого пієлонефриту у всіх шарах нирки відбувалися суттєві

зміни. Так, в корковому шарі відзначалося нерівномірне кровонаповнення капілярів клубочків, що супроводжувалося їх повнокров'єм, і повним запусінням гломерулярних капілярів на тлі збільшення клітинності мезангія, з наявністю гіперхромних клітин і поодиноких клітин з фрагментованими ядрами.

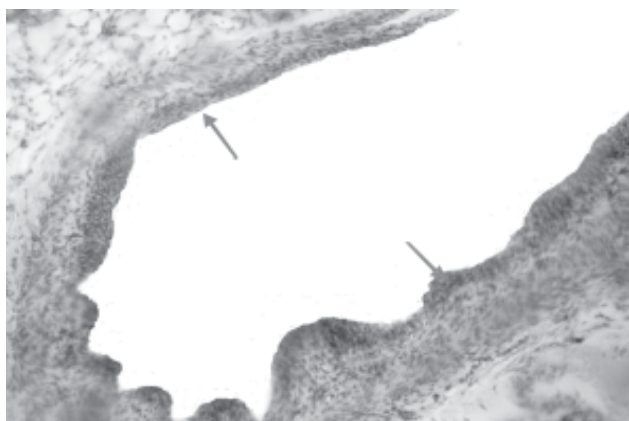
В окремих випадках спостерігалось різке порушення кровонаповнення клубочків з колабуванням капілярних петель або, навпаки, з утворенням геморагічного випоту між капілярними петлями. У клітинах мезангія виявлялися патерни фрагментації ядер, характерні для апоптозу. В інтерстиції спостерігалися осередки лімфоцитарної інфільтрації із помірною кількістю мікрокіст в зоні звивистих каналців (рис. 4).



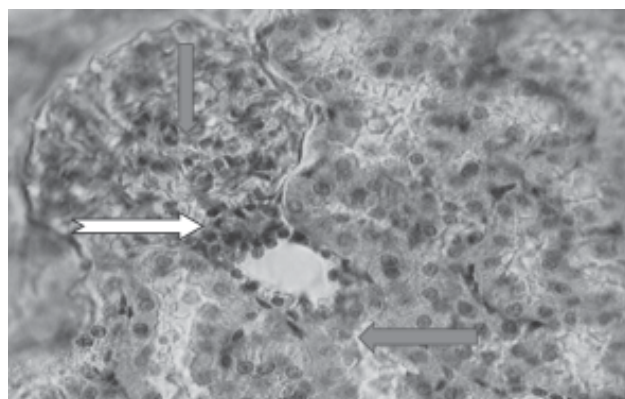
**Рис. 1.** Нормотипова гістологічна структура коркового шару паренхіми нирки. У центрі клубочок типової гістологічної будови з помірно розширеними капілярами (верхня стрілка). Епітелій звивистих каналців без ознак дистрофії, просвіт проксимальних звивистих каналців не розширений (нижня стрілка зліва). Лімфоцитарна інфільтрація відсутня. Забарвлення: Г–Е. Збільшення 200х



**Рис. 2.** Паренхіма мозкового шару нирки в нормі. Прямі і звивисті каналці (стрілки) без помітних ретенційних розширень, в інтерстиції лімфоцитарна інфільтрація відсутня. Забарвлення: Г–Е. Збільшення 200х



**Рис. 3.** Мікроструктура чашково-мискової зони має нормотиповий характер. Ширина епітеліального вистилання (стрілки) не перевищує 5–7 клітинних шарів, лімфоцитарна інфільтрація відсутня. Забарвлення: Г–Е. Збільшення 200х



**Рис. 4.** Корковий шар нирки при відтвореному гострому пієлонефриті. У клубочку геморагічний випіт (ліва стрілка), роз'єднані капілярні петлі. У центрі клубочка помітні дві клітини з патерном фрагментації ядер (під верхньою вертикальною стрілкою). Поруч з клубочком знаходиться ретенційно розширений каналець (права стрілка). Забарвлення: Г–Е. Збільшення 200х

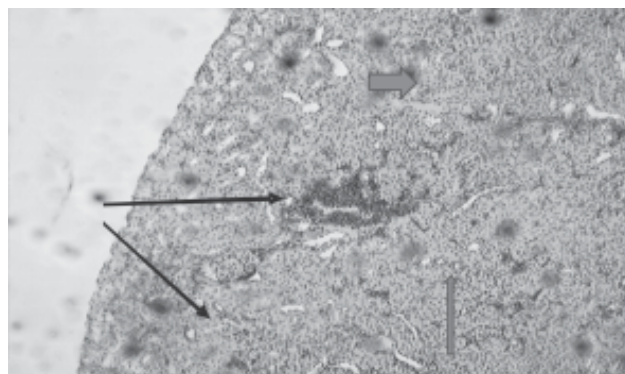
У субкортикальному та мозковому шарах виявлено осередки запальної інфільтрації в інтерстиції навколо прямих і звивистих каналців та ретенційне розширення окремих каналців (рис. 5, 6).

У чашково-мисковій та мисково-уретеральній зонах були присутні фолікулоподібні осередки запальної інфільтрації, які включали поліморфноядерні клітини, лімфоцитарну і плазматитарну інфільтрацію різної інтенсивності (нерідко з домішкою еозинофілів), в основному захоплюючи пухку волокнисту тканину навколо миски і жирову клітковину в зоні воріт нирки (рис. 7).

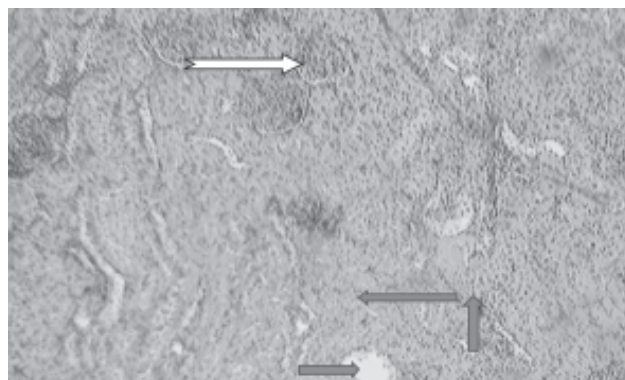
Як видно, виявлені мікроскопічні зміни в нирках шурів із відтвореним гострим пієлонефритом в цілому відповідають відомій морфологічній картині даного патологічного стану, в якій домінують запальні зміни гострого характеру в чашково-мисковій зоні і інтерстиції мозкового шару. Основним проявом вивченої патології є запальний процес з переважаючим ураженням каналцевого апарату, тканин ниркової миски і чашечок, а також ниркової паренхіми, здебільшого її інтерстиційної тканини. Разом з тим слід зазначити деякі особливості морфологічних змін, які є відображенням структурної організації нирок у експериментальних тварин. Зокрема до таких особливостей можна віднести нерідке залучення в патологічний процес гломерулярного апарату. Так, зазначені вище порушення кровообігу в капілярах клубочків супроводжувалися апоптичними і проліферативними змінами клітин мезангія, що можна пояснити особливістю структурної топографії нирок у шурів.

Такою важливою особливістю, що впливає на характер патологічних змін, є превалювання коркової субстанції над мозковим шаром, в пропорції 60:40 [2, 4], що призводить до топографічної близькості клубочкових структур до чашково-мискової зони. Слід вважати, що у зв'язку з вказаною близькістю клубочки також залучаються до патологічного процесу, в основному дисциркуляторно-дистрофічного характеру, як це показано на рисунках 4–6. Так, функціональними наслідками зазначених змін, з огляду на нерівномірність залучення клубочків, може бути нерівномірна участь нефронів в продукції сечі. Це призводить до ретенції в різних ділянках каналцевої системи, на що вказує утворення кіст в корковому і мозковому шарах.

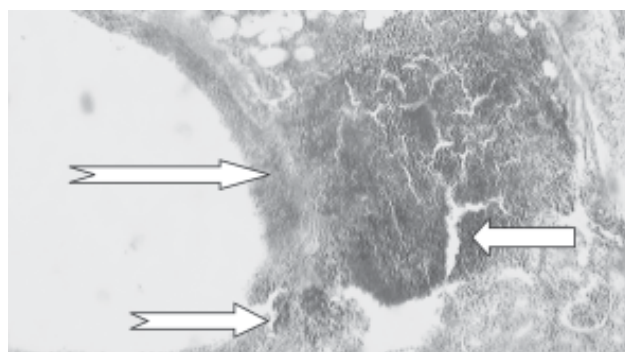
Зазначені вище зміни були характерні для всіх груп з експериментальним гострим пієлонефритом. Одночасно слід відмітити деякі особ-



**Рис. 5.** Паренхіма нирки при відтвореному гострому пієлонефриті. На межі коркового і мозкового шарів видно великий запальний інфільтрат (нижня вертикальна стрілка). У нижній частині розсіяна запальна інфільтрація (між двома стрілками). У верхній частині видна група помірно розширених каналців (верхня горизонтальна стрілка). Забарвлення: Г–Е. Збільшення 100х



**Рис. 6.** Паренхіма нирки при відтвореному гострому пієлонефриті. Два клубочки з підвищеною чисельністю клітин мезангія (ліва верхня горизонтальна стрілка). Вертикальна стрілка вказує на різко розширену повнокровну судину. Ретенційно розширений каналець в нижній частині рисунка (нижня права горизонтальна стрілка). Забарвлення: Г–Е. Збільшення 100х



**Рис. 7.** Характер патологічних змін в нирці при відтвореному гострому пієлонефриті. Масивний осередок запальної інфільтрації поблизу чашково-мискової зони (права стрілка). Епітеліальне вистилання помірно гіперплазовано (стрілки зліва). Забарвлення: Г–Е. Збільшення 100х

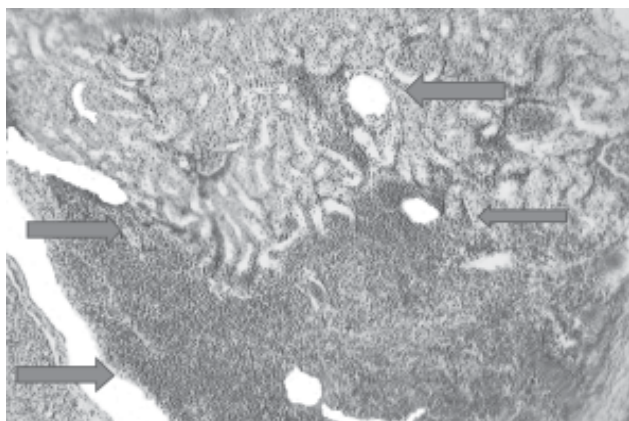
ливості, які мали місце в третій і четвертій групах: на тлі ГП та супутнього цукрового діабету I і II типів. В основному вони стосувалися вираженості змін, і меншою мірою якісних відмінностей від другої групи із відтвореним ГП.

Так, у групі тварин з гострим пієлонефритом і цукровим діабетом I типу в корковому шарі в більшій кількості клубочків виявляли збільшення клітинності мезангія. При цьому в окремих клубочках зустрічалось до 2–3 клітин з гіперхромними ядрами, а також до 1–2 фігури фрагментації ядер, що вказує на наявність морфологічних проявів апоптозу.

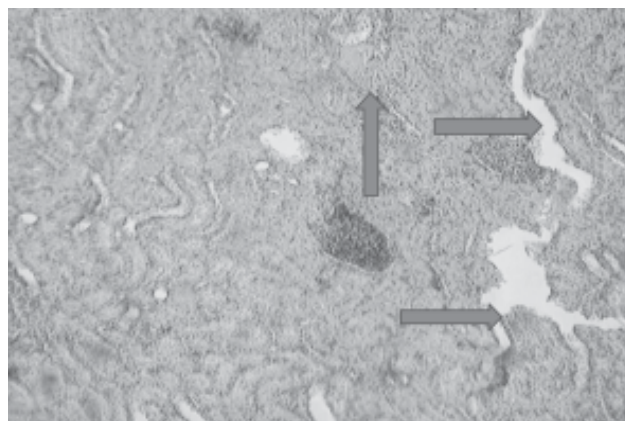
Зміни в мозковому шарі в цілому відповідали картині гострого інфекційного запалення і відрізнялися від змін в другій групі значною поширеністю і інтенсивністю запальної

інфільтрації, схильністю до формування більш масивних, зливних осередків, захоплюючих не лише чашково-мискову зону, а й ниркову паренхіму (рис. 8).

При моделюванні ГП на тлі ЦД II типу у корковому шарі виявлена нерівномірна повнокровність судин, в тому числі значна кількість клубочків із спорожнілими капілярами, збільшеною клітинністю мезангія з наявністю гіперхромних клітин і клітин з фрагментованими ядрами до 1–2, окремі клубочки колабовані, присутні великі кісти. У мозковому шарі виявлено ретенційне розширення прямих канальців, кісти на межі з корковим шаром. У мисково-уретеральній зоні – осередки запальної поліморфноклітинної, в тому числі, лімфо- і плазмоцитарної інфільтрації з домішкою еозинофілів у параренальній клітковині (рис. 9).



**Рис. 8.** Паренхіма нирки при модельованому ГП на тлі ЦД типу. Масивний осередок поліморфно-клітинної запальної інфільтрації в чашково-мисковій зоні з поширенням на паренхіму (між стрілками).  
Забарвлення: Г–Е. Збільшення 100х



**Рис. 9.** Гострий пієлонефрит на тлі цукрового діабету II типу. Поліморфноклітинний запальний інфільтрат в мозковій зоні (вертикальна стрілка). Різко розширені канальці (горизонтальні стрілки).  
Забарвлення: Г–Е. Збільшення 100х

### Висновки

1. Основним проявом вченої патології є запальний процес з переважаючим ураженням канальцевого апарату, тканин ниркової миски і чашечок, а також ниркової паренхіми, здебільшого її інтерстиційної тканини із залученням в патологічний процес гломерулярного апарату. Останні зміни проявляються у вигляді порушення кровотоку в капілярах клубочків з апоптичними і проліферативними змінами клітин мезангія.

2. У щурів з гострим пієлонефритом і цукровим діабетом I типу зміни в корковому шарі виявлялися у вигляді збільшення клітинності мезангія, з гіперхромними ядрами, а також морфологічними ознаками апоптозу. При цьому зміни в мозковому шарі в цілому відповідали

картині дифузно-осередкового запалення зі значною поширеністю і інтенсивністю інфільтрації і схильністю до формування масивних, зливних осередків, захоплюючих всю паренхіму нирки.

3. У щурів з гострим пієлонефритом на тлі цукрового діабету II типу мали місце виражені структурні порушення в корковому шарі паренхіми нирок з морфологічними проявами ранніх процесів апоптозу в мезангії. Зміни в мозковому шарі нирок відповідали картині гострого інфекційного запалення.

4. Проведені дослідження змін в тканинах нирки при моделюванні у щурів гострого пієлонефриту на тлі цукрового діабету I та II типів дозволили виявити виражені структурні порушення в корковому і в мозковому шарах нирок з морфологічними проявами ранніх процесів

апоптозу. Ймовірно, що основну роль в розвитку патологічних порушень в тканинах нирок при гострому пієлонефриті відіграє супутній цукровий діабет I типу.

### Список літератури

1. Борисов И.А. Пиелонефрит. Нефрология / под ред. Е. В. Тареевой. М.: Медицина, 2000. С. 383–399.
2. Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Е. Ф. Котовский и др. Гистология, эмбриология, цитология: учебник. 2012. 800 с.
3. Кюнель В. Цветной атлас по цитологии, гистологии и микроскопической анатомии. М.: АСТ, 2007. 533 с.
4. Саркисов Д.С., Перов Д.С. Микроскопическая техника. М.: Медицина, 1996. 544 с.
5. Brenner В.М. Kidney development. New York, 1996. P.635–695.
6. Hasslacher, Similar Ch. Risk of nephropathy in patients with type 1 and type II diabetes mellitus. *Nephrology. Dialysis. Transplantation*. 1989. Vol. 4. P. 859–863.
7. Ziydeh F. Significance of tubulointerstitial changes in diabetic renal disease. *Kidney International Reports*. 1996. Vol. 49. P. 10–13.
8. Мухин Н.А., Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия. Нефрология. Руководство для врачей. М.: Медицина, 2000. С. 448–454.
9. Шестакова М.В. Диабетическая нефропатия: механизмы развития, клиника, диагностика, лечение. М, 2003. 68 с.
10. Bucala R., Makita Z., Koschinsky T. et al. Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1993. Vol. 90. P. 6434–6438.
11. Дедов И.И., Балаболкин М.И., Мамаева Г.Г. Сахарный диабет: ангиопатии и окислительный стресс. М., 2003. 86 с.
12. Можейко Л.А. Экспериментальные модели для изучения сахарного диабета. *Журн. Гродненского государственного мед. ун-та*. 2013. № 3. С. 26–29.
13. Thompson R.H., Lane B.R., Lohse C.M. et al. Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur. Urol*. 2010. Vol. 58. P. 340–345.
14. Bhayani S.B., Rha K.H., Pinto P. et al. A Laparoscopic partial nephrectomy: effect of warm ischemia on serum creatinine. *J. Urol*. 2004. Vol. 172. P. 1264–1266.

### References

1. Hasslacher, & Similar, Ch. (1989). Risk of nephropathy in patients with type 1 and type P diabetes mellitus. *Nephrology. Dialysis. Transplantation*, 4, 859–863.
2. Ziydeh, F. (1996). Significance of tubulointerstitial changes in diabetic renal disease. *Kidney International Reports*, 49, 10–13.
3. Bucala, R., Makita, Z., Koschinsky, T. et al. (1993). Lipid advanced glycosylation: pathway for lipid oxidation in vivo. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, 90, 6434–6438.
4. Thompson, R.H., Lane, B.R., Lohse, C.M., et al. (2010). Every minute counts when the renal hilum is clamped during partial nephrectomy. *Eur. Urol.*, 58, 340–345.
5. Bhayani, S.B., Rha, K.H., Pinto, P. et al. (2004). A Laparoscopic partial nephrectomy: effect of warm ischemia on serum creatinine. *J. Urol.*, 172, 1264–1266.

## Реферат

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ  
ПОЧКИ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ У КРЫС  
ПИЕЛОНЕФРИТА И СОПУТСТВУЮЩЕГО  
САХАРНОГО ДИАБЕТА I И II ТИПОВ

С.А. Борисов, Ф.И. Костев,  
А.В. Борисов, А.В. Артемов

Сопутствующий сахарный диабет в значительной степени осложняет течение острого пиелонефрита, существенно влияет на прогноз заболевания, а углубленное изучение патогенетических особенностей упомянутых патологических состояний является важной задачей, раскрытой по сравнению характеристики структурных изменений в тканях почки при моделировании у крыс пиелонефрита на фоне сопутствующего сахарного диабета. У крыс с острым пиелонефритом на фоне сахарного диабета имели место выраженные структурные нарушения в пробковом слое паренхимы почек с морфологическими проявлениями острого инфекционного воспаления и склонностью к формированию массивных, сливных очагов, захватывающих и мозговой слой. Исследование изменений в тканях почки при моделировании острого пиелонефрита на фоне сахарного диабета I и II типов позволили выявить выраженные структурные нарушения в пробковом и в мозговом слоях почек с морфологическими проявлениями ранних процессов апоптоза. Вероятно, что основную роль в развитии патологических нарушений при острым пиелонефрите играет сопутствующий сахарный диабет I типа.

**Ключевые слова:** острый пиелонефрит, оксидативный стресс, сахарный диабет, патогенез, детоксикация, морфологические проявления.

## Адреса для листування

О.В. Артёмов  
E-mail: alex.patholog@gmail.com

## Summary

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF  
MORPHOLOGICAL CHANGES OF THE  
KIDNEYS IN MODELING IN RATS  
PYELONEPHRITIS AND CONCOMITANT  
DIABETES MELLITUS TYPE I AND II

S.O. Borisov, F.I. Kostev,  
O.V. Borisov, O.V. Artyomov

Concomitant diabetes mellitus greatly complicates the course of acute pyelonephritis, significantly affects the prognosis of the disease, and in-depth study of the pathogenetic features of these pathological conditions is an important task, as compared to the characteristics of structural changes in kidney tissues when simulating pyelonephritis in rats on the background of concomitant diabetes. In rats with acute pyelonephritis on the background of diabetes mellitus, pronounced structural abnormalities occurred in the cork layer of the kidney parenchyma with morphological manifestations of acute infectious inflammation and a tendency to form massive, confluent lesions, exciting and the medulla. The study of changes in kidney tissues when modeling acute pyelonephritis on the background of diabetes mellitus type I and II revealed pronounced structural abnormalities in the pith and medullary layers of the kidneys with morphological manifestations of early apoptosis processes. It is likely that the accompanying type I diabetes.

**Keywords:** Acute pyelonephritis, oxidative stress, diabetes mellitus, pathogenesis, detoxification, morphological manifestations.