



НЕКОТОРЫЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ РУБЦА ПОЧКИ ПОСЛЕ РЕЗЕКЦИИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины
Министерства науки и высшего образования РФ,
Институт молекулярной патологии и патоморфологии¹,
Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН², г. Новосибирск,
Российская Федерация

Цель. Изучить особенности формирования рубца и структурные изменения оставшейся паренхимы почки у крыс в различные сроки после резекции почки.

Материал и методы. Под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной у крыс выполняли послойную срединную лапаротомию и удаляли каудальную половину левой почки. Методами световой микроскопии в различные сроки изучали морфологию оставшейся после резекции части органа.

Результаты. Сразу после резекции на поврежденной поверхности почки образуется тромб из крови, излившейся из пересеченных сосудов, который вместе с паренхимой органа по краю дефекта постепенно замещается соединительной тканью с формированием впоследствии тонкого соединительнотканного или фиброзного рубца. Однако во многих случаях, количество которых у крыс может достигать 40%, процессы повреждения почки продолжают длительное время после операции, приводя к тотальному или субтотальному нефросклерозу. Обнаруженное кистозное изменение канальцевых структур, видимо, сначала произошло вследствие пересечения их при резекции, пережатия кровяным сгустком и/или сдавления отеком дистальнее места наблюдения. Затем формирующийся обширный рубец снова пережимал рядом расположенные канальцевые структуры с последующим кистозным перерождением и склерозом. При этом детрит, образованный из нежизнеспособных почечных тканей, элиминируется макрофагами, которые могут образовывать многоядерные клетки со слившейся цитоплазмой.

Заключение. Структурные изменения при прогрессировании нефросклероза после резекции почки заключаются в постепенном замещении всей почечной паренхимы коркового и мозгового вещества соединительной тканью. Это не связано с аутоиммунным процессом, а, более вероятно, обусловлено как нарушениями оттока мочи из-за пересечения при резекции и/или пережатия канальцевых структур отеком, воспалительным инфильтратом, собственно формирующимся или организующимся рубцом, так и сосудистыми нарушениями вследствие указанных причин. Воспаление, сопровождающее некроз и склероз почечных структур, может приобретать гранулематозный характер.

Ключевые слова: почка, резекция почки, кистозное изменение канальцев почки, рубец почки, нефросклероз, гранулематозное воспаление

Objective. To study the features of scar formation and structural changes in the remaining renal parenchyma in rats after the kidney resection in various terms.

Methods. A layered closure of midline laparotomy and the caudal part of the left kidney removal was performed in rats under general inhalation ether anesthesia in a clean operating room. The morphology of the remaining kidney part after resection was studied using light microscope in different terms.

Results. A thrombus from blood leaking out of the cut vessels is formed on the damaged surface of the kidney immediately after the resection. This clot with the parenchyma is gradually replaced by the connective tissue along the edge of the defect with the subsequently formation of a thin connective or fibrous tissue scar. However, in many cases, the number of which in rats can reach 40%, the processes of kidney damage continue for a long time after surgery, and leading to total or subtotal nephrosclerosis. The detected cystic change in tubular structures, apparently, occurred firstly due to their intersection during the resection, clamping by a blood clot and / or compression by edema distal to the observation site. Then, the forming extensive scar again clamped the adjacent tubular structures with subsequent cystic degeneration and sclerosis. In this case, detritus formed from non-viable renal tissues is eliminated by macrophages, which can form multinucleated cells with fused cytoplasm.

Conclusion. Structural changes in the nephrosclerosis progression after kidney resection consist in the gradual replacement of the all renal cortical and medullar parenchyma by the connective tissue. This is not associated with the autoimmune process, but is more likely due to both impaired urine outflow after intercut of the tubular structures at resection and/or compression by edema, inflammatory infiltrate, forming or organizing scar, and vascular disorders associated with these causes. The inflammation accompanying necrosis and sclerosis of the renal structures can become granulomatous.

Keywords: kidney, kidney resection, cystic change of the kidney tubules, renal scar, nephrosclerosis, granulomatous inflammation



Научная новизна статьи

Впервые показано, что после резекции почки возможно формирование прогрессивно расширяющегося рубца, в итоге приводящего к тотальному нефросклерозу. Такие изменения развиваются как из-за пересечения при резекции и пережатия канальцевых структур отеком, воспалительным инфильтратом, собственно формирующимся или организуемым рубцом, так и из-за сосудистых нарушений вследствие указанных причин.

What this paper adds

For the first time, it has been shown that the progressively enlarging scar can be formed after the kidney resection, resulting in total nephrosclerosis. Such changes develop both due to the intersection of the tubular structures during the resection and their compression by edema, inflammatory infiltrate, forming or organizing a scar, and vascular disorders due to the above-mentioned causes.

Введение

Еще с середины 20-го века считается, что после резекции почки по месту повреждения формируется соединительнотканый или фиброзный рубец, а функция и морфология оставшейся паренхимы практически не меняются, за исключением компенсационной гипертрофии.

Большой объем исследований посвящен или изучению собственно рубца, или особенностям его формирования при производстве хирургических вмешательств различными способами. Н. Vogel и Н.С. Tödt [1] обнаружили, что после резекции паренхиматозных органов развивающийся рубец характеризуется большим содержанием жировой ткани. В эксперименте на собаках А. Gebauer et al. [2] было показано, что после резекции полюса почки и гемостаза, выполненных инфракрасно-контактной коагуляцией, морфологические изменения завершаются через 6 недель после операции. Образовавшийся рубец проникал в паренхиму до 1 см, потеря функции органов соответствовала паренхиматозному дефекту. Не было отмечено снижения работоспособности почек или вторичного повреждения паренхимы по данным лучевых и гистологических исследований В.И. Вторенко с соавт. [3] по поводу рака провели резекцию трансплантированной 19 лет назад почки. После операции дисфункции трансплантата не наблюдали. Лапароскопическую частичную нефрэктомия обычно применяют для лечения небольших экзофитных поражений. У 10 домашних свиней почки после больших (с резекцией системы сбора) и малых лапароскопических ампутаций зажили с формированием небольшого фиброзного рубца [4]. Лапароэндоскопическая резекция с использованием микроволнового тканевого коагулятора является практически бескровной, после нее не зарегистрировано ни ранних, ни поздних послеоперационных осложнений [5, 6, 7].

Только единичные работы сообщают о незначительных макро- и микроскопических

структурных отклонениях после резекции почек, обусловленных образованием рубцов [8]. J. Zana et al. [9] из-за окклюзии и формирования почечной фистулы, образованной рубцовой тканью после операции, а также из-за прогрессирующей, вследствие резекции единственной почки по поводу опухоли азотемии были вынуждены полностью удалить орган.

В связи с обнаруженной прогрессией патоморфологических изменений паренхимы почек [10], а также нарастанием почечной недостаточности (увеличение концентрации мочевины и креатинина крови) [11, 12] после резекции почки в эксперименте и так как не была изучена морфологическая основа нарастающих патологических изменений.

Цель. Изучить особенности формирования рубца и структурные изменения оставшейся паренхимы почки у крыс в различные сроки после резекции почки.

Материал и методы

Эксперименты проводили на самцах крыс инбредной линии Wag весом 180–200 г возрастом 6 месяцев. Все манипуляции с животными осуществляли под общим ингаляционным эфирным наркозом в условиях чистой операционной с соблюдением «Правил проведения работ с использованием экспериментальных животных».

В асептических условиях выполняли послойную срединную лапаротомию и удаляли каудальную половину левой почки. Гемостаз не применяли во избежание влияния гемостатических препаратов на формирование рубца. Сразу после резекции послойно ушивали переднюю брюшную стенку викрилом и обрабатывали швы 5% спиртовым раствором йода [12]. Гибели животных от операции не было, крысы с симптомами гнойно-воспалительных процессов выбраковывались и в дальнейших исследованиях не участвовали. На каждую точку исследования было использовано 8-12 животных (всего 50 особей).

Животных выводили из эксперимента через 1; 2; 3; 4 и 5 недель после операции передозировкой эфирного наркоза. Оставшийся фрагмент левой почки фиксировали в 4% растворе параформальдегида на фосфатном буфере (pH 7,4) не менее 24 часов, обезвоживали в градиенте этанола возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в парафин. Срезы толщиной 5-7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, изучали на световом микроскопе Axioimager M1 при увеличении до 1500 раз. Материал от животных с гидронефрозом и/или атрофией всей оставшейся после резекции части почки не рассматривали.

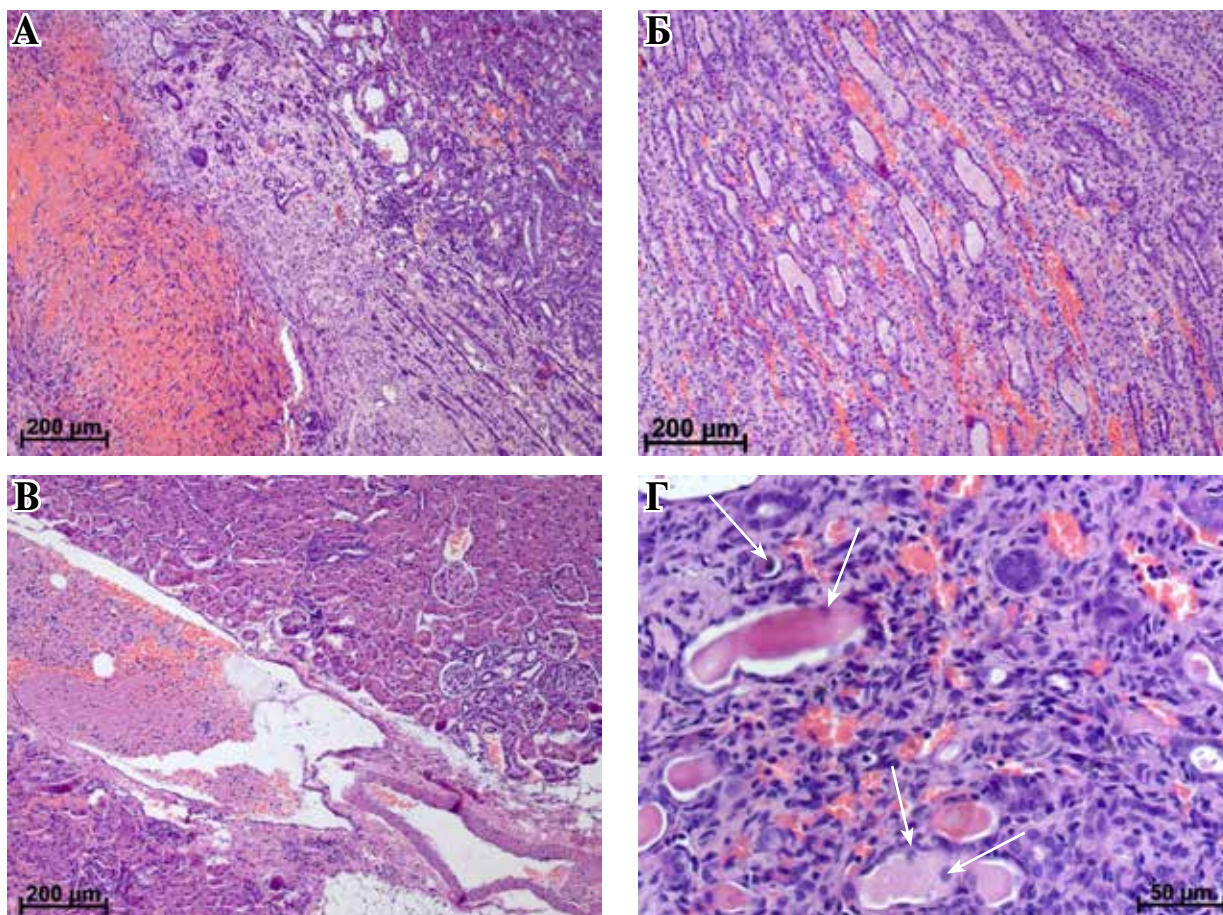
Результаты

Через 1 неделю у большинства животных (9 из 12) по линии резекции присутствовали

эритроцитарные массы, инфильтрированные клеточными элементами соединительной ткани. Паренхима и коркового, и мозгового вещества почки рядом со сгустком крови (с поврежденными тканями) также была замещена рыхлой соединительной тканью с большим числом клеточных элементов. Среди структур этой соединительной ткани присутствовали редко расположенные атрофированные остатки канальцевых структур (рис. 1 А).

На отдельных участках паренхимы почки, даже на некотором отдалении от места резекции, канальцы были расширены и кистозно изменены (рис. 1 А). В некоторых случаях клубочки были склерозированы, а канальцы представляли собой кисты с плотным гомогенным эозинофильным содержимым или заполненные свежей кровью с макрофагами. Следует отметить параллельное развитие активных скле-

Рис. 1. Изменения почек крыс в течение первых 2 недель после резекции. Окраска гематоксилином и эозином. А – В корковом веществе на 1-й неделе по линии повреждения расположен кровяной сгусток, инфильтрированный фибробластами и макрофагами. По периферии этого сгустка среди компонентов формирующейся соединительной ткани расположены остатки атрофированных клубочков и канальцев. Часть канальцев в сохранившейся паренхиме кистозно расширена. Б – Спустя 1 неделю среди структур мозгового вещества и в его канальцах присутствуют эритроцитарные массы. Многие канальцы в просвете содержат гомогенную эозинофильную субстанцию. В – К 2 неделе остатки геморрагий и обширные массы детрита отграничиваются от коркового вещества соединительнотканной капсулой. На отдельных участках канальцы кистозно изменены. Г – Через 2 недели в некоторых канальцах мозгового вещества эпителий отсутствует, в их просвете содержатся плотные гомогенные депозиты эозинофильной окраски, иногда в них виден клеточный детрит (стрелки).



ротических процессов вокруг таким образом измененных клубочков и канальцев.

В мозговом веществе почек большие массивы канальцев были полностью забиты эритроцитами или гомогенными эозинофильными массами (рис. 1 Б).

На 2-й неделе после резекции у 8 из 12 животных в корковом веществе почки были найдены очень большие кровоизлияния, отграниченные от окружающей паренхимы тонкой соединительнотканной капсулой. В этих геморрагиях были отмечены лейкоцитарная инфильтрация, лизис эритроцитов и большой объем детрита. Среди сохранившихся клеток были обнаружены структуры, похожие на канальцы, построенные из клеток с четкими признаками деструкции (гомогенная цитоплазма и практически неразличимые клеточные границы) (рис. 1 В).

У остальных крыс в корковом веществе органа после резекции присутствовали широкие прослойки типичной, хорошо сформированной плотной соединительной ткани с небольшим количеством клеточных элементов и параллельным расположением волокон, фактически рубец. В некоторых случаях на границе этой соединительной ткани с паренхимой были найдены инкапсулированные своей тонкой капсулой структуры, похожие на склерозированные клубочки и канальцы.

Непосредственно в корковом веществе почки у всех животных на обширных участках было обнаружено множество кистозно измененных проксимальных канальцев (рис. 1 В). В просвете некоторых из них содержался клеточный детрит, инфильтрированный лейкоцитами. В других, с уплощенным или даже отсутствующим эпителием, были расположены гомогенные депозиты, выполняющие весь просвет канальцев и интенсивно окрашивающиеся эозином. Следует отметить развитие соединительной ткани вокруг структур почки, в том числе визуально мало измененных.

В мозговом веществе почки после резекции обширные геморрагии, найденные на прошлый срок, уже отсутствовали, но были обнаружены обширные участки детрита, инфильтрированные лейкоцитами, в основном лимфоцитами и макрофагами. На значительных участках мозгового вещества часть его структур была замещена плотной волокнистой соединительной тканью со склерозированными сосудами и остатками атрофированных дистальных канальцев. Между соединительной тканью и сохранившейся паренхимой были расположены кистозно измененные канальцы без эпителия, с плотным, интенсивно эозинофильным гомогенным содержимым, где иногда можно было

видеть клеточный детрит (рис. 1 Г).

К 3-й неделе после резекции каудальной половины почки у 6 из 10 крыс от рубца в паренхиму органа отходили постепенно утончающиеся полоски соединительной ткани со склерозированными сосудами, мелкими геморрагиями и часто с большим числом клеточных элементов, фактически лейкоцитарной инфильтрацией (рис. 2 А). Рядом с такими соединительнотканью прослойками и непосредственно в них были расположены канальцы с детритом и кольцевые структуры с собственной тонкой соединительнотканью капсулой и также с детритом. В сохранившихся канальцах мозгового вещества почек этих животных содержалось разное количество плотной гомогенной эозинофильной субстанции. В некоторых случаях канальцы с таким содержимым были кистозно изменены: расширены в значительной степени, и в них отсутствовал или был уплощен эпителий. Такие канальцевые структуры были окружены соединительной тканью (рис. 2 Б).

В оставшихся 4 случаях (40%) произошло необратимое атрофирование и склерозирование оставшейся паренхимы. У этих животных только на очень ограниченных участках коркового и мозгового вещества сохранились единичные клубочки и канальцевые структуры, и причем последние были или кистозно изменены (уплощение или отсутствие эпителия, значительное расширение просвета, где присутствует оптически прозрачное содержимое с небольшим количеством клеток или гомогенные плотные эозинофильные депозиты) или склерозированы. Клетки вокруг субстанции в просвете канальцев иногда были похожи на макрофаги со слившейся цитоплазмой — гигантские клетки инородных тел. Вокруг таким образом измененных структур было отмечено развитие молодой соединительной ткани (рис. 2 В, Г).

На 4-й неделе в почке был найден обширный рубец из плотной волокнистой соединительной ткани с большим числом клеточных элементов, захватывающий паренхиму. В таком рубце были расположены объекты, напоминающие склерозированные структуры почки — клубочки и канальцы. Эти объекты имели свою собственную тонкую капсулу и состояли в основном из межклеточного вещества и очень редко расположенных клеточных элементов соединительной ткани — макрофагов и фибробластов (рис. 3 А).

Кроме того, в оставшейся паренхиме органа были значительные участки с кистозно расширенными канальцами как коркового вещества, так и мозгового. Просвет канальцев несколько чаще был пуст, а иногда содержал гетероген-

ную субстанцию с разной интенсивностью окрашенную эозином. У некоторых крыс такие участки были небольшими и чередовались с визуально нормальной паренхимой, у других – практически вся паренхима была изменена таким образом. Но кистозное расширение того или иного количества канальцев было найдено у всех животных (рис. 3 Б).

Спустя 5 недель на месте резекции были отмечены массы плотной волокнистой соединительной ткани, переходящей в фиброзную. Также сохранялось перерождение канальцевых структур в кисты, часть из которых была пустой, тогда как в других было расположено гомогенное или гетерогенное содержимое, окрашивающееся эозином с разной интенсивностью. Иногда в просвете канальцев и кист присутствовал частично гомогенизированный клеточный детрит. Можно отметить некроз и

деструкцию эпителия некоторых канальцев, расположенных рядом с кистозно измененными (рис. 3 В, Г).

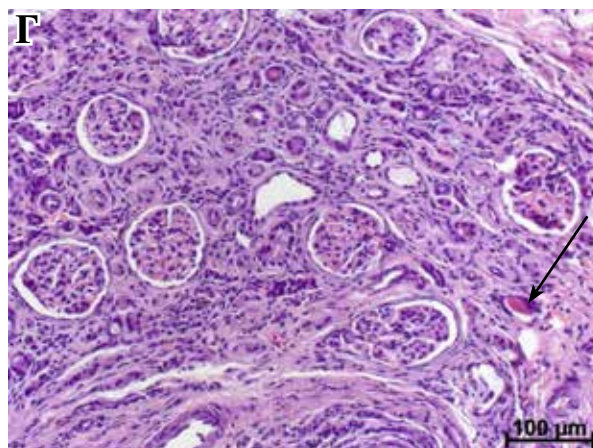
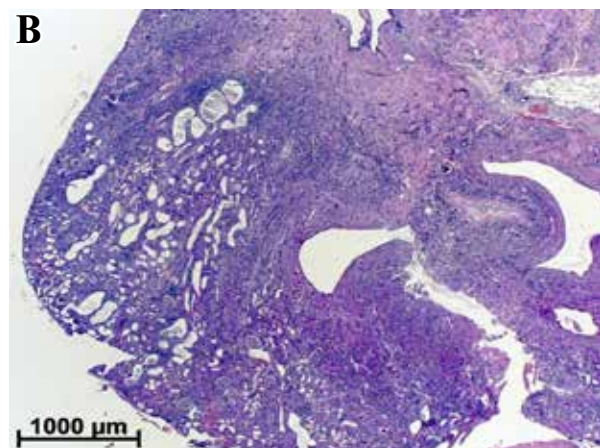
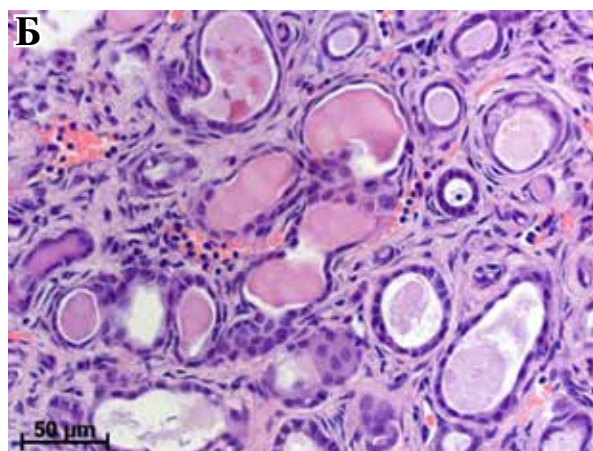
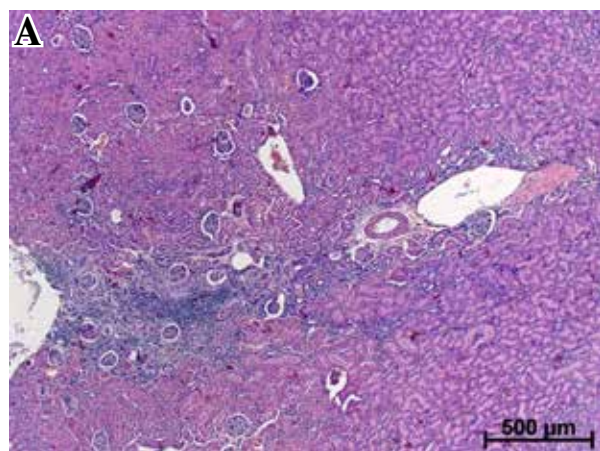
Обсуждение

Сразу после операции на поврежденной поверхности почки образуется тромб из крови, излившейся из пересеченных сосудов. В течение первой недели уже начинается организация тромба, постепенное замещение его соединительной тканью (рис. 1 А).

Обнаруженный на 1-й неделе склероз тканей почки может быть связан с их повреждением и пропитыванием форменными элементами крови. В этом случае постепенно лизируемые эритроцитарные массы замещаются соединительной тканью, которая развивается между структурами оставшейся почечной паренхимы.

Рис. 2. Гетерогенность динамики морфологических изменений почек крыс через 3 недели после удаления каудальной половины органа. Окраска гематоксилином и эозином.

А – Тонкая прослойка соединительной ткани, инфильтрированная лейкоцитами, расположена в корковом веществе. **Б** – В мозговом веществе сохранившиеся дистальные канальцы окружены соединительной тканью, их просвет расширен и часто содержит эозинофильную субстанцию разной плотности, в некоторых случаях гетерогенную, эпителий таких канальцев уплощен или отсутствует. **В** – Практически все структуры органа замещены соединительной и фиброзной тканью, в которой расположены обширные кисты с оптически прозрачным содержимым и клеточными элементами, только на небольшом участке сохранилась паренхима с расширенными канальцами. **Г** – Развитие соединительной ткани в корковом веществе, где еще сохраняются клубочки. Плотные гомогенные эозинофильные депозиты окружены тонкой полоской соединительной ткани и клеточными элементами, похожими на многоядерные макрофаги со слившейся цитоплазмой (стрелка).



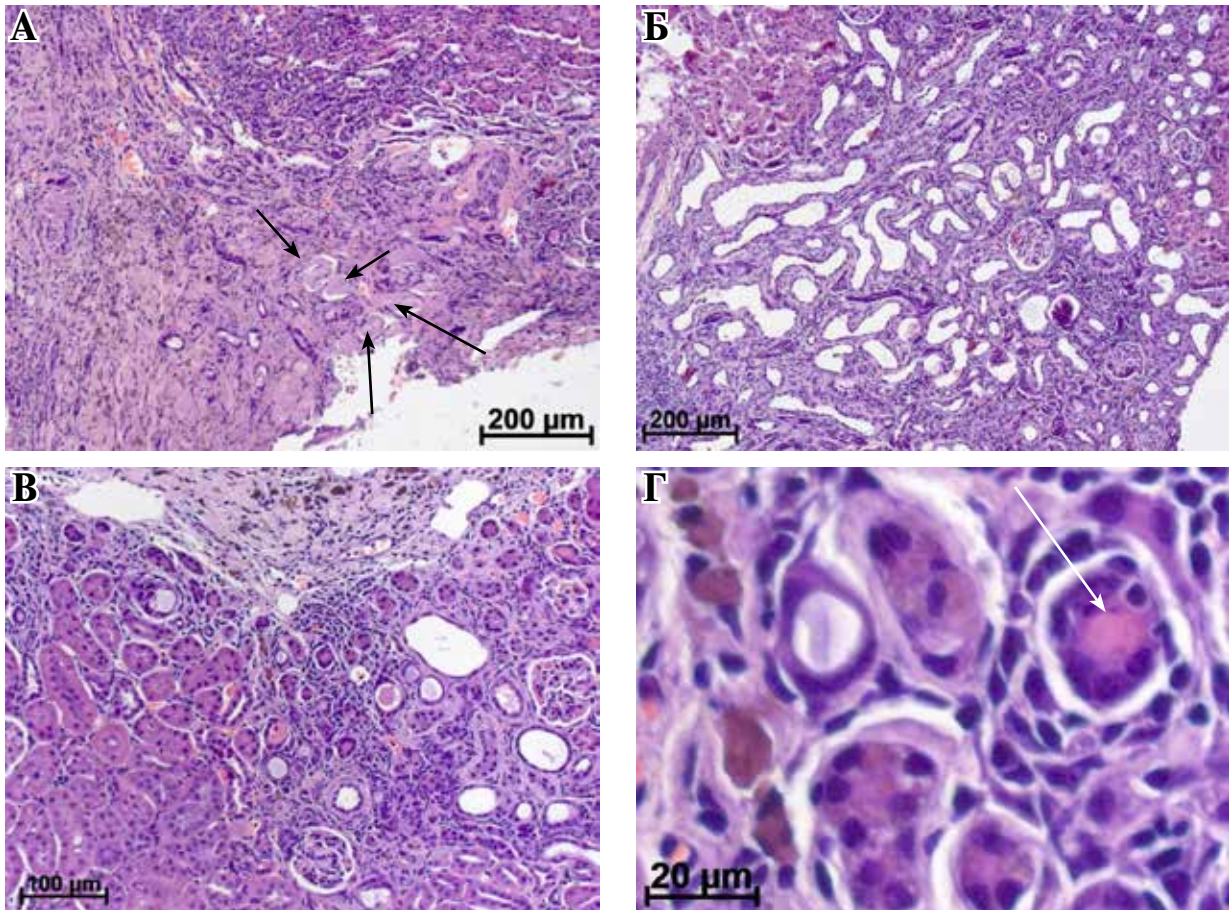


Рис. 3. Особенности структуры почек крыс при прогрессировании склероза через 4-5 недель после операции. Окраска гематоксилином и эозином.

А – Спустя 4 недели толстые прослойки соединительной ткани с большим числом клеточных элементов проходят через весь орган, соединительная ткань содержит овальные структуры практически без клеток, окруженные своей тонкой капсулой и похожие на склерозированные клубочки (стрелки). Б – На 4-й неделе практически все каналцы оставшегося коркового вещества имеют признаки кистозных изменений: их просвет чаще всего пустой, выстлан уплощенным эпителием. В – К 5-й неделе по краю резецированного органа расположены плотные волокнистая соединительная и фиброзная ткани с большим числом клеточных элементов. Структуры соединительной ткани непосредственно переходят в склерозированную паренхиму коркового вещества с кистозно измененными каналцами, которые иногда содержат окрашенную эозином субстанцию. Г – Через 5 недель каналцы с деструктивно измененным эпителием расположены среди кистозно расширенных структур, некоторые таким образом измененные каналцы содержат гомогенное эозинофильное вещество с клеточным детритом (стрелка).

Канальцы и клубочки почки, расположенные в таких участках и рядом с ними, вследствие нарушения кровоснабжения (пересечение и тромбоз сосудов, сдавливание их формирующимся сгустком) постепенно атрофируются и склерозируются (рис. 1 А).

Кистозное изменение канальцевых структур (рис. 1 А, Б), видимо, произошло вследствие пересечения их при резекции, пережатия кровяным сгустком, сдавливания отеком и/или формирующимся рубцом дистальнее места наблюдения, не исключено, что даже на уровне собирательных трубочек и начальных структур мочеточников. Вследствие появления препятствия оттоку фильтрующейся мочи, каналцы сначала переполняются мочой, затем кистозно расширяются, их эпителий уплощается, а потом погибает и слущивается. Постепенно жидкость

из просвета этих кист адсорбируется, а детрит эпителиоцитов и белковые массы из мочи уплотняются и гомогенизируются. Нефункциональные структуры клубочков данных нефронов постепенно склерозируются.

Эритроциты в мозговом веществе почек (рис. 1 Б) появились, скорее всего, вследствие близости гистологических срезов к месту резекции (кровяной сгусток по месту разреза поврежденных тканей). Гомогенные депозиты в просвете канальцев (рис. 1 Б), наиболее вероятно, сформированы из белковых масс и детрита погибших эпителиоцитов. Рассасывание таких обширных скоплений эритроцитов, фактически геморрагий, с большой вероятностью приведет к развитию там соединительной ткани, появлению рубца.

На 2-й неделе произошло осумковывание

обширных кровоизлияний из поврежденных при резекции сосудов, формирование капсулы вокруг них (рис. 1 В). В эти геморагии мигрируют лейкоциты, и происходит постепенный лизис форменных элементов крови. При резекции вглубь паренхимы почки также попадают эритроциты, в результате этого, а также гипоксии, нарушений питания (пересечение кровеносных сосудов) и оттока мочи (пересечение канальцев на протяжении) часть паренхимы органа погибает. Обширные массы детрита в корковом веществе почек (рис. 1 В) происходят, по-видимому, из разрушенных эритроцитов, клеточных элементов и тканей почечной паренхимы. Некротизированные клетки и структуры почки, вместе с эритроцитарными массами в кровоизлияниях, отграничиваются от относительно неповрежденных тканей соединительнотканной капсулой.

В некоторых случаях кровяной сгусток, прикрывающий паренхиму почки после резекции, был уже полностью замещен соединительнотканью рубцом. Возможно, что в таких случаях сам сгусток был уже, не исключено, что ширина некротизированной паренхимы была меньше или степень повреждения канальцев и нарушения оттока мочи были ниже. Соединительная ткань в таких случаях заменила не только кровяной сгусток, но и нежизнеспособные участки паренхимы на краю повреждения при производстве хирургического вмешательства. Об этом свидетельствуют объекты, расположенные в рубце и похожие на склерозированные структуры почки: канальцы и клубочки.

На участках коркового вещества с кистозно измененными канальцами продолжается процесс, обнаруженный на прошлый срок и связанный с нарушением оттока мочи. Канальцы, переполненные мочой, расширяются, эпителий уплощается, слущивается и становится детритом, обнаруженным в просвете некоторых кистоподобных структур. Дебрис эпителиоцитов постепенно гомогенизируется, первичная моча, фильтруемая клубочками, содержит много белка, который при невозможности реабсорбции и постепенной потере жидкой части также превращается в гомогенную эозинофильную субстанцию. Таким образом, плотные, гомогенные, интенсивно окрашивающиеся эозином депозиты в просвете канальцев без эпителиальной выстилки, наиболее вероятно, являются конгломератом клеточного детрита с белком первичной мочи, фактически — цилиндрами.

К 2-й неделе кровоизлияния в мозговом веществе уже полностью рассосались. Остатками геморагий являются участки с детритом, инфилтрированные лейкоцитами, которые,

скорее всего, и лизировали эритроцитарные массы в тканях. Широкие прослойки плотной волокнистой соединительной ткани развились по краю разреза и заменили собой эритроцитарные массы по краю резецированных тканей. Рубец также частично замстил паренхиму, непосредственно примыкающую к поврежденным тканям. На это указывают остатки атрофированных канальцев, содержащиеся между структурами соединительной ткани.

По-видимому, гомогенные массы в просвете канальцев мозгового вещества (рис. 1 Г) состоят из некротизированных клеточных элементов — эпителиоцитов дистальных канальцев и, возможно, эритроцитов. В результате нарушения оттока мочи по канальцам при повреждении их во время резекции или при пережатии в процессе развития соединительной ткани — рубца — просвет канальцев расширяется, эпителий погибает и слущивается точно также, как и в корковом веществе. Постепенно эпителий в просвете дистальных канальцев уплотняется и гомогенизируется (рис. 1 Г). Об этом свидетельствуют остатки клеток, в некоторых случаях еще присутствующие в таких гомогенных структурах (рис. 1 Г).

На более поздние сроки наблюдения можно предположить 2 возможных пути развития соединительной ткани на месте резекции почки.

Чаще всего далее рубец на краю почечной паренхимы будет сокращаться и фиброзироваться (рис. 2 А) и в итоге превратится в тонкую полоску соединительной и фиброзной ткани, которая не будет являться препятствием для функционирования оставшихся после резекции структур почки. Это совпадает с литературными данными [2, 4, 5, 6, 7], и далее подобные наблюдения рассматривать не будем.

Однако во многих случаях, количество которых у крыс может достигать 40%, процессы повреждения почки будут продолжаться.

В подобных наблюдениях на 3-й неделе и в более отдаленные сроки продолжается активное формирование молодой соединительной ткани с большим числом клеточных элементов, которая окружает сохранившиеся клубочки и канальцы в оставшихся фрагментах паренхимы.

Присутствие после резекции обширного рубца из плотной волокнистой соединительной ткани с большим числом клеточных элементов (рис. 2 В, Г) может служить свидетельством того, что соединительная ткань формируется не только на месте поврежденных при резекции тканей — по краю разреза, где много детрита, но и глубоко захватывает паренхиму почки. Это происходит, видимо, как вследствие расстройств кровотока в паренхиме органа, так и

в результате нарушений оттока мочи от клубочков. При резекции не только удаляется часть почки, но и пересекаются сосуды и канальцы.

Некоторые исследователи связывают прогрессирование патологических изменений почек с аутоиммунным процессом [10, 11], однако отсутствие в почке визуальных признаков преимущественного поражения клубочков, пламоцитарных инфильтратов, лимфоидных узелков и невыраженная лейкоцитарная инфильтрация свидетельствуют против развития аутоиммунных поражений.

По-видимому, найденные патологические процессы все-таки в основном связаны с пережатием сосудов и канальцев теперь уже не из-за отека, лейкоцитарной инфильтрации или других подобных причин, а вследствие развития рубца. По сосудам коркового и мозгового вещества, расположенным возле рубца, в результате их сдавления и склероза нарушается ток крови. На фоне повреждения сосудов с последующим тромбозом оставшихся выключаются из кровотока большие фрагменты органа, кровоснабжаемые этими сосудами. Также рубец нарушает отток мочи по идущим рядом канальцам. Развитие гипоксии и нарушение функций паренхимы способствуют все более широкому, прогрессивному распространению склеротической трансформации.

Постепенно рубец становится все шире, а по его краю все новые сосуды и канальцы вовлекаются в патологический процесс, завершающийся атрофией и склерозом. Процесс повторяется, захватывая все новые отделы почечной паренхимы. Со временем изменяются практически все оставшиеся структуры почки. Необходимо отметить, что J. Zana et al. [9] описывают образование почечной фистулы из рубцовой ткани, а также нарастание азотемии вследствие резекции одной и частичной резекции второй почки.

Соединительная ткань развивается неравномерно, какие-то структуры почки склерозируются быстрее, другие, например, строма, медленнее. Вследствие этого в рубце содержатся отдельные объекты, получившиеся в результате склероза клубочков и канальцев и напоминающие их по форме (рис. 3А). В итоге происходит замещение рубцом обширных участков паренхимы на значительном удалении от места резекции.

Наличие кистозно расширенных канальцев в течение всего времени наблюдения, вплоть до 5 недель (рис. 3Б, В), является доказательством того, что процессы повреждения почки идут с прежней интенсивностью. В случае стабильной картины можно было ожидать склероз паренхи-

мы с кистозно измененными канальцами и слияния таких канальцев в кисты и псевдокисты, расположенные в рубцовой ткани. Присутствие эпителия, даже с явлениями деструкции, в таких расширенных канальцах и минимальный уровень склероза вокруг них (рис. 3 Г) свидетельствуют о недавнем начале таких изменений, недавно появившемся препятствии, приводящем к кистозному расширению путей оттока мочи. На это же указывают обнаруженные явления деструкции эпителиоцитов некоторых канальцев (рис. 3 Г). В большинстве случаев такие изменения будут развиваться дальше, захватывая все новые участки паренхимы, приводя в итоге к замещению всей почки плотной волокнистой соединительной тканью, к тотальному нефросклерозу.

Таким образом, содержащиеся в литературе данные о прогрессировании почечной недостаточности после резекции почки [10, 11, 12] не носят случайный характер, а имеют под собой морфологическую основу. Эти структурные изменения заключаются в постепенном замещении почечной паренхимы коркового и мозгового вещества соединительной тканью, что обусловлено как нарушениями оттока мочи из-за пересечения при резекции и/или пережатия канальцевых структур отеком, воспалительным инфильтратом, собственно формирующимся или организуемым рубцом, так и сосудистыми расстройствами вследствие только что указанных причин.

Необходимо обратить внимание на еще одно явление в процессе формирования рубца и развития нефросклероза. При прогрессировании замещения канальцевых структур соединительной тканью не исключено, что в рассасывании плотных гомогенных депозитов, сформировавшихся и содержащихся в этих канальцах, принимают участие макрофаги, цитоплазма которых сливается, и образуются многоядерные формы (рис. 2 Г). То есть склеротический процесс, развивающийся при нарушении оттока из почки, приводит не только к кистозному перерождению канальцев и слущиванию их эпителия с формированием цилиндров, но и является причиной гранулематозной воспалительной реакции, инициируемой появлением и длительным присутствием в тканях этих цилиндров из гомогенизированного уплотненного эпителия.

Заключение

Таким образом, сразу после резекции на поврежденной поверхности почки образуется тромб из крови, излившейся из пересеченных

сосудов, который вместе с паренхимой органа по краю дефекта постепенно замещается соединительной тканью с формированием впоследствии тонкого соединительнотканного или фиброзного рубца. Однако во многих случаях, количество которых у крыс может достигать 40%, процессы повреждения почки продолжают длительное время после операции. Структурные изменения в таких наблюдениях заключаются в постепенном замещении почечной паренхимы коркового и мозгового вещества соединительной тканью, что, наиболее вероятно, обусловлено как нарушениями оттока мочи из-за пересечения при резекции и/или пережатия канальцевых структур отеком, воспалительным инфильтратом, собственно формирующимся или организуемым рубцом, так и сосудистыми нарушениями вследствие указанных причин.

Финансирование

Работа выполнена при финансовой поддержке ПФНИ ГАН на 2017–2020 гг. (VI.62.2.1, 0309-2016-0006) «Разработка технологий получения материалов для регенеративной медицины и развитие методов восстановления репродуктивного здоровья».

Конфликт интересов

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Одобрение комитета по этике

Исследование одобрено локальным этическим комитетом Центра новых медицинских технологий Института химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН.

ЛИТЕРАТУРА

1. Vogel H, Tödt HC. Scar tissue, organ atrophy and hypertrophy in the computed tomogram after abdominal surgery. *Digitale Bilddiagn.* 1985 Sep;5(3):138-41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4053498> [Article in German]
2. Gebauer A, Antes G, Pfeifer KJ, Staehler G, Pielsticker K. Angiographic and isotopic studies following pole resection of kidneys in dogs and hemostasis performed by infrared-contact-coagulation. *Röfo.* 1981;134(6):649-52. doi: 10.1055/s-2008-1056433 [Article in German]
3. Вторенко ВИ, Трушкин РН, Лубенников АЕ, Колесников НО. Лапароскопическая резекция трансплантированной почки по поводу почечно-клеточного рака T1aN0M0. *Урология.* 2017;(1):71-75. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.1.71-75>
4. Cadeddu JA, Corwin TS, Traxer O, Collick C, Sa-boorian NH, Pearle MS. Hemostatic laparoscopic par-

- tial nephrectomy: cable-tie compression. *Urology.* 2001 Mar;57(3):562-66. doi: 10.1016/s0090-4295(00)01009-8
5. Попов СВ, Новиков АИ, Зайцев ЭВ, Гусейнов РГ, Топузов ТМ. Опыт выполнения монопортовых лапароскопических операций в лечении заболеваний почек. *Урология.* 2013;(1):74-81. <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/11601>
6. Nozaki T, Watanabe A, Fuse H. Laparoendoscopic single-site surgery for partial nephrectomy without ischemia using a microwave tissue coagulator. *Surg Innov.* 2013 Oct;20(5):439-43. doi: 10.1177/1553350612459682
7. Kawai N, Yasui T, Umemoto Y, Kubota Y, Mizuno K, Okada A, Ando R, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K. Laparoendoscopic single-site partial nephrectomy without hilar clamping using a microwave tissue coagulator. *J Endourol.* 2014 Feb;28(2):184-90. doi: 10.1089/end.2013.0135
8. Harty NJ, Laskey DH, Moizadeh A, Flacke S, Benn JA, Villani R, Kalra A, Libertino JA, Madras PN. Temporary targeted renal blood flow interruption using a reverse thermosensitive polymer to facilitate bloodless partial nephrectomy: a swine survival study. *BJU Int.* 2012 Sep;110(6 Pt B):E274-80. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.10967.x
9. Zana J, Nagy G, Fodor M, Pödör P. Bilateral renal tumours with reference to the reoperation of a solitary kidney resected for tumour. *Acta Chir Hung.* 1988;29(2):187-95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3176790>
10. Satirapoj B, Bruhn KW, Nast CC, Wang Y, Dai T, Lapage J, Wu X, Natarajan R, Adler SG. Oxidized low-density lipoprotein antigen transport induces autoimmunity in the renal tubulointerstitium. *Am J Nephrol.* 2012;35(6):520-30. doi: 10.1159/000338484
11. Raskova J, Czerwinski DK, Shea SM, Raska K Jr. Cellular immunity and lymphocyte populations in developing uremia in the rat. *J Exp Pathol.* 1986 Summer;2(4):229-45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2946817>
12. Майбородин ИВ, Миникеев ИМ, Ким СА, Рагимова ТМ. Изменения слизистой оболочки полости рта при хронической почечной недостаточности (экспериментальное исследование). *Морфология.* 2015;147(1):36-41. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22956798>

REFERENCES

1. Vogel H, Tödt HC. Scar tissue, organ atrophy and hypertrophy in the computed tomogram after abdominal surgery. *Digitale Bilddiagn.* 1985 Sep;5(3):138-41. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4053498> [Article in German]
2. Gebauer A, Antes G, Pfeifer KJ, Staehler G, Pielsticker K. Angiographic and isotopic studies following pole resection of kidneys in dogs and hemostasis performed by infrared-contact-coagulation. *Röfo.* 1981;134(6):649-52. doi: 10.1055/s-2008-1056433 [Article in German]
3. Vtorenko VI, Trushkin RN, Lubennikov AE, Kolesnikov NO. Laparoskopicheskaia rezektsiia transplirovannoi pochki po povodu pochechno-kletochного рака T1aN0M0. *Urologiia.* 2017;(1):71-75. doi: <https://dx.doi.org/10.18565/urol.2017.1.71-75> (In Russ.)
4. Cadeddu JA, Corwin TS, Traxer O, Collick C, Sa-boorian NH, Pearle MS. Hemostatic laparoscopic partial nephrectomy: cable-tie compression. *Urology.* 2001 Mar;57(3):562-66. doi: 10.1016/s0090-4295(00)01009-8

5. Popov SV, Novikov AI, Zaitsev EV, Guseinov RG, Topuzov TM. Opyt vypolneniia monoportovykh laparoskopicheskikh operatsii v lechenii zabolevaniia pochek. *Urologiia*. 2013;(1):74-81. <https://urologyjournal.ru/ru/archive/article/11601> (In Russ.)
6. Nozaki T, Watanabe A, Fuse H. Laparoendoscopic single-site surgery for partial nephrectomy without ischemia using a microwave tissue coagulator. *Surg Innov*. 2013 Oct;20(5):439-43. doi: 10.1177/1553350612459682
7. Kawai N, Yasui T, Umemoto Y, Kubota Y, Mizuno K, Okada A, Ando R, Tozawa K, Hayashi Y, Kohri K. Laparoendoscopic single-site partial nephrectomy without hilar clamping using a microwave tissue coagulator. *J Endourol*. 2014 Feb;28(2):184-90. doi: 10.1089/end.2013.0135
8. Harty NJ, Laskey DH, Moizadeh A, Flacke S, Benn JA, Villani R, Kalra A, Libertino JA, Madras PN. Temporary targeted renal blood flow interruption using a reverse thermosensitive polymer to facilitate bloodless partial nephrectomy: a swine survival study. *BJU Int*. 2012 Sep;110(6 Pt B):E274-80. doi: 10.1111/j.1464-410X.2012.10967.x
9. Zana J, Nagy G, Fodor M, Pödör P. Bilateral renal tumours with reference to the reoperation of a solitary kidney resected for tumour. *Acta Chir Hung*. 1988;29(2):187-95. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3176790>
10. Satirapoj B, Bruhn KW, Nast CC, Wang Y, Dai T, Lapage J, Wu X, Natarajan R, Adler SG. Oxidized low-density lipoprotein antigen transport induces autoimmunity in the renal tubulointerstitium. *Am J Nephrol*. 2012;35(6):520-30. doi: 10.1159/000338484
11. Raskova J, Czerwinski DK, Shea SM, Raska K Jr. Cellular immunity and lymphocyte populations in developing uremia in the rat. *J Exp Pathol*. 1986 Summer;2(4):229-45. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2946817>
12. Maiborodin IV, Minikeyev IM, Kim SA, Ragi-mova TM. Changes in the mucous membranes of the oral cavity in chronic renal failure (experimental study) *Morfologiia*. 2015;147(1):36-41. <https://elibrary.ru/item.asp?id=22956798> (In Russ.)

Адрес для корреспонденции

630090, Российская Федерация,
г. Новосибирск, пр. акад. Лаврентьева, д. 8,
Институт химической биологии
и фундаментальной медицины СО РАН,
Центр новых медицинских технологий,
тел. моб. +7-913-753-0767,
e-mail: imai@mail.ru,
Майбородин Игорь Валентинович

Сведения об авторах

Майбородин Игорь Валентинович, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник лаборатории технологий управления здоровьем, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Российская Федерация. <http://orcid.org/0000-0002-8182-5084>

Марчуков Сергей Вадимович, к.м.н., докторант лаборатории технологий управления здоровьем, Институт химической биологии и фундаментальной медицины СО РАН, г. Новосибирск, Российская Федерация. <https://orcid.org/0000-0002-7381-5820>

Майбородина Виталина Игоревна, д.м.н., ведущий научный сотрудник лаборатории ультраструктурных основ патологии, Федеральный исследовательский центр фундаментальной и трансляционной медицины Министерства науки и высшего образования РФ, Институт молекулярной патологии и патоморфологии Новосибирска, г. Новосибирск, Российская Федерация. <http://orcid.org/0000-0002-5169-6373>

Информация о статье

Поступила 3 декабря 2019 г.
Принята в печать 9 марта 2021 г.
Доступна на сайте 1 июля 2021 г.

Address for correspondence

630090, Russian Federation,
Novosibirsk, Akad. Lavrentyev Aven., 8,
Institute of Chemical Biology and Fundamental
Medicine of the Russian Academy of Sciences,
Center of New Medical Technologies,
tel. mob. +7-913-753-0767
e-mail: imai@mail.ru
Maiborodin Igor V.

Information about the authors

Maiborodin Igor V., MD, Professor, Chief Researcher of the Laboratory of Health Management Technologies, the Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation. <http://orcid.org/0000-0002-8182-5084>

Marchukov Sergey V., Ph.D, Doctoral Student of the Laboratory of Health Management Technologies, the Center of New Medical Technologies, Institute of Chemical Biology and Fundamental Medicine, the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russian Federation. <https://orcid.org/0000-0002-7381-5820>

Maiborodina Vitalina I., MD, Leading Researcher of the Laboratory of Ultrastructural Bases of Pathology, Institute of Molecular Pathology and Pathomorphology, Federal Research Center of Fundamental and Translational Medicine, Novosibirsk, Russian Federation <http://orcid.org/0000-0002-5169-6373>

Article history

Arrived: 3 December 2019
Accepted for publication: 9 March 2021
Available online: 1 July 2021