

ДИНАМИКА СТРУКТУРНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОЧКАХ КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ АДРЕНОРЕАКТИВНОСТЬЮ ПРИ МОДЕЛИРОВАНИИ ОДНОСТОРОННЕЙ ОБСТРУКЦИИ МОЧЕТОЧНИКА

Е.В. Черешнева¹, Д.А. Цомартова¹, М.Ю. Иванова¹, Э.С. Цомартова¹,
Т.А. Ломановская¹, М.С. Павлова¹, Э.Ф. Баринов², О.В. Паюшина^{1,*}

¹ ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)
119048, Российская Федерация, Москва, ул. Трубецкая, 8, стр. 2

² ФГБОУ ВО «Донецкий государственный медицинский университет им. М. Горького»
Минздрава России
283003, Российская Федерация, Донецкая Народная Республика, Донецк, пр-кт Ильича, 16

На модели односторонней обструкции мочеточника крыс изучена зависимость адаптивных и компенсаторных реакций почки от чувствительности β 2-адренорецепторов. Морфологию почки анализировали у крыс с различной адренореактивностью после 24, 48 или 72 ч обструкции мочеточника, либо спустя 30 сут после её устранения. У гиперреактивных крыс преобладали деструктивные изменения канальцев, снижение удельного объёма сосудов и интерстициальная лейкоцитарная инфильтрация, а у гипореактивных — вакуольная дистрофия эпителия канальцев и гемостаз в сосудах мозгового вещества. Спустя 30 сут после 72 ч обструкции изменения в почках гипер- и гипореактивных крыс были выражены сильнее, чем у нормореактивных. Таким образом, характер реакции почки на обструкцию мочеточника зависит от чувствительности β 2-адренорецепторов, причём как повышенная, так и пониженная адренореактивность негативно влияют на восстановительный процесс.

Ключевые слова: обструктивная нефропатия, односторонняя обструкция мочеточника, экспериментальные модели, адренореактивность, β 2-адренорецепторы

Конфликт интересов: авторы заявили об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Черешнева Е.В., Цомартова Д.А., Иванова М.Ю., Цомартова Э.С., Ломановская Т.А., Павлова М.С., Баринов Э.Ф., Паюшина О.В. Динамика структурных изменений в почках крыс с различной адренореактивностью при моделировании односторонней обструкции мочеточника. *Биомедицина*. 2024;20(4):48–58. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-4-48-58>

Поступила 06.06.2024

Принята после доработки 10.07.2024

Опубликована 10.12.2024

STRUCTURAL CHANGES IN THE KIDNEYS OF RATS WITH DIFFERENT ADRENOREACTIVITY IN MODELED UNILATERAL URETERAL OBSTRUCTION

Elizaveta V. Cheresheva¹, Dibakhan A. Tsomartova¹, Marina Yu. Ivanova¹,
Elina S. Tsomartova¹, Tatyana A. Lomanovskaya¹, Mariya S. Pavlova¹,
Eduard F. Barinov², Olga V. Payushina^{1,*}

¹ I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University)
119048, Russian Federation, Moscow, Trubetskaya Str., 8, building 2

² Donetsk State Medical University named after M. Gorky
283003, Russian Federation, Donetsk People's Republic, Donetsk, Ilyicha Ave., 16

The dependence of adaptive and compensatory reactions of the kidneys on the sensitivity of β 2-adrenoreceptors was studied in a rat model of unilateral ureteral obstruction. The kidney morphology was examined after 24, 48, and 72 hours of obstruction or 30 days after its termination in rats with different adrenoreactivity. In hyperreactive rats, destruction of the tubules, reduced proportion of blood vessels, and leukocyte infiltration of the interstitium were predominant. However, vacuole dystrophy of the tubular epithelium and hemostasis in the medullary vessels prevailed in hyporeactive rats. Following 30 days after 72 h of obstruction, changes in the kidneys of hyper- and hyporeactive rats were more distinct than in normoreactive ones. Thus, the response of the kidneys to ureteral obstruction depends on the β 2-adrenoreceptor sensitivity. Importantly both increased and decreased adrenoreactivity deteriorates the recovery.

Keywords: obstructive nephropathy, unilateral ureteral obstruction, experimental models, adrenoreactivity, β 2-adrenoreceptors

Conflict of interest: the authors declare no conflict of interest.

For citation: Chereshneva E.V., Tsomartova D.A., Ivanova M.Yu., Tsomartova E.S., Lomanovskaya T.A., Pavlova M.S., Barinov E.F., Payushina O.V. Structural Changes in the Kidneys of Rats with Different Adrenoreactivity in Modeled Unilateral Ureteral Obstruction. *Journal Biomed.* 2024;20(4):48–58. <https://doi.org/10.33647/2074-5982-20-4-48-58>

Submitted 06.06.2024

Revised 10.07.2024

Published 10.12.2024

Введение

Совершенствование тактики лечения обструктивной нефропатии требует выяснения причин вариабельности течения и исхода заболевания у разных пациентов, наблюдаемой даже при сходной длительности обструкции [3]. Вероятно, степень повреждения и полнота восстановления структуры и функций почки связаны с индивидуальной реактивностью организма, реализуемой через рецепторный аппарат клеток-мишеней [1, 8]. Имеющиеся данные о роли адренергической регуляции в реакциях почки на повреждающие воздействия [8, 10] позволяют предположить зависимость характера течения обструктивной нефропатии от плотности адренорецепторов. В этом случае оценка адренореактивности организма может служить для прогнозирования развития постобструктивных ренальных дисфункций.

Целью настоящего исследования стал анализ особенностей адаптивных и компенсаторных реакций почки в зависимости от чувствительности β 2-адренорецепторов на экспериментальной модели односторонней обструкции мочеточника крысы.

Материалы и методы

В работе использовали 500 самцов нелинейных белых крыс массой тела 220 ± 30 г. Условия содержания животных и проведения экспериментов соответствовали всем применимым международным, национальным и институциональным принципам.

Чувствительность β 2-адренорецепторов оценивали с помощью *in vitro* теста дезагрегации тромбоцитов, полученных у изучаемых животных. К суспензии тромбоцитов добавляли АДФ до концентрации 5 мкМ и изадрин (изопропилнорадреналин) до концентрации 10, 25, 50 и 100 мкМ.

Контролем служили пробы без изадрина. Пробы инкубировали 8–9 мин при 37°C и определяли степень дезагрегации тромбоцитов, измеряя оптическую плотность проходящего через суспензию светового потока на спектрофотометре СФ-46 («ЛОМО», Россия). Адренореактивность тромбоцитов оценивали по дозозависимому уменьшению агрегации, используя построенную кривую «доза-ответ».

Для моделирования обструкции мочеточника использовали по 60 крыс с нормальным, повышенным и пониженным уровнями адренореактивности. Под гексеналовым наркозом обнажали левый мочеточник, проводили через мышцы лигатуру из шёлка и выводили её концы на переднюю брюшную стенку. На мочеточник помещали полихлорвиниловую трубку длиной 0,5–0,6 см и диаметром 0,15–0,20 см. Лигатуру завязывали на передней брюшной стенке, сдавливая мочеточник между трубкой и мышцами. Для восстановления проходимости мочеточника через 24, 48 или 72 ч пересекали узел лигатуры. Контролем служили по 10 нормореактивных, гиперреактивных и гипореактивных ложноперированных крыс.

Животных выводили из эксперимента под гексеналовым наркозом по окончании срока обструкции или спустя 30 сут после восстановления пассажа мочи. Почки фиксировали 10%-ным формалином, парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином или (для выявления коллагеновых волокон) пикрофуксином по Ван-Гизону и анализировали на микроскопе Olympus BX-40 с цифровой фотокамерой Olympus U-TV1X и программным обеспечением Olympus DP-Soft (Япония). Удельные объёмы и морфологию структурных элементов почки оценивали в 7 зонах [12]: 1 — наружная полоска коркового вещества, 2 — внутренняя полоска коркового вещества, 3 — наружная полоска наружного мозгового вещества, 4 — внутренняя

полоска наружного мозгового вещества, 5–7 — внутреннее мозговое вещество.

Данные обрабатывали статистически с помощью пакета программ Statgraf 3.0 и Microsoft Excel («Microsoft Corp.», США) и представляли как $M \pm m$ (M — средняя арифметическая, m — стандартная ошибка). Статистическую значимость различий оценивали по критерию Стьюдента, различия считали значимыми при $p < 0,05$.

Результаты исследований

Оценка чувствительности

β 2-адренорецепторов

У intactных крыс анализ индуцированной АДФ агрегации тромбоцитов показал её ингибирование β -адреномиметиком изадрином. Рецептор-опосредованный механизм этого эффекта подтверждался его отменой при предварительном введении в инкубационную смесь 30 мкМ пропранолола — блокатора β 2-адренорецепторов. По величине концентрации изадрина, снижающей агрегацию тромбоцитов на 50% (IC_{50}), животные оказались распределены на три группы — с нормо-, гипо- и гиперадренореактивным состоянием организма. У нормореактивных крыс величина IC_{50} составляла 50–60 мкМ (в среднем $57,44 \pm 3,05$ мкМ), у гиперреактивных она была статистически значимо ниже — 20–25 мкМ ($23,06 \pm 1,91$ мкМ; $p < 0,05$), у гипореактивных — статистически значимо выше, 75–85 мкМ ($78,55 \pm 4,61$ мкМ; $p < 0,05$). Из 500 исследуемых животных было обнаружено 176 крыс с нормальной адренореактивностью (35,2% от общего числа животных), 100 — с повышенной (20,0%) и 224 — с пониженной (44,8%). Повторный анализ адренореактивности спустя 30 сут после моделирования односторонней обструкции мочеточника во всех группах крыс не выявил статистически значимых изменений IC_{50} и кривой «доза-ответ» по сравнению с исходными значениями,

что можно расценивать как подтверждение генетической детерминированности чувствительности рецепторного аппарата клеток организма. Таким образом, уровень сенситивности адренорецепторов тромбоцитов у крыс имеет индивидуальные различия, отражает генетическую детерминацию их стресс-реактивности и может модулировать структурные реакции нефронов при обструкции мочеточника.

Морфология почки при односторонней обструкции мочеточника

У интактных крыс не было выявлено явной зависимости морфологии почки от сенситивности адренорецепторов, однако характер структурных её изменений в ответ на обструкцию мочеточника различался у животных с разным уровнем адренореактивности.

Почечные тельца. У нормореактивных крыс уже после 24 ч обструкции отмечалась неравномерность кровенаполнения

капилляров клубочков и расширение просветов капсул, свидетельствующее об ультрафильтрации (рис. 1а). В почечных тельцах наружной зоны коркового вещества эти явления были выражены сильнее, чем в юкстамедуллярной зоне. При более длительной обструкции базальные мембраны клубочков утолщались, через 72 ч наблюдалось накопление мезангиального матрикса. У гиперреактивных животных после 24 ч обструкции капсулы почечных телец суперфициальных нефронов также были расширены, но просветы капилляров клубочков не отличались от таковых у интактных крыс. Продление обструкции до 72 ч приводило к запустеванию и спадению клубочков большинства почечных телец и максимальному расширению просветов капсул. У крыс с пониженной адренореактивностью изменения в почечных тельцах, а именно расширение капилляров клубочков и мочевых пространств капсул супер-

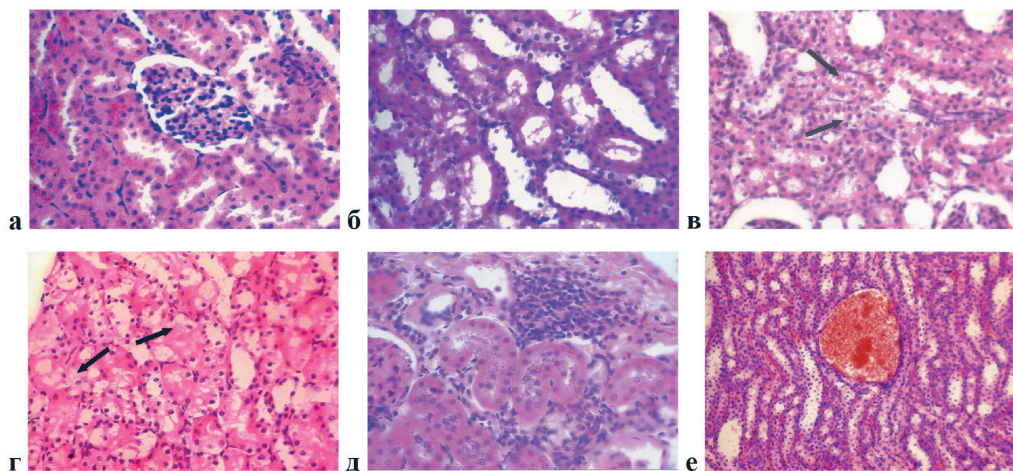


Рис. 1. Морфология почки при односторонней обструкции мочеточника: а, б — нормореактивные крысы, 24 ч обструкции; в, д — гиперреактивные крысы, 48 ч обструкции; з, е — гипореактивные крысы, 48 ч обструкции. Стрелками показаны вакуолизированные проксимальные извитые канальцы. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.: а, в, з, д — $\times 400$; б, е — $\times 200$.

Fig. 1. Kidney morphology in unilateral ureteral obstruction: а, б — normoreactive rats, 24 h of obstruction; в, д — hyporeactive rats, 48 h of obstruction; з, е — hyporeactive rats, 48 h of obstruction. Vacuolized proximal convoluted tubules are indicated by arrows. Hematoxylin and eosin staining. Magn.: а, в, з, д — $\times 400$; б, е — $\times 200$.

фициальных нефронов, впервые отмечались только после 48 ч обструкции. После 72 ч наблюдалось сморщивание клубочков.

Канальцы. У нормореактивных крыс через 24 ч обструкции проксимальные и дистальные извитые канальцы были расширены, их эпителий уплощён, в цитоплазме клеток отмечались умеренные гидропические изменения. В проксимальных извитых канальцах суперфициальных и корковых нефронов щётчатая каёмка имела неравномерную толщину (рис. 16). После 48–72 ч обструкции дилатация канальцев дистрофические изменения усиливались, наблюдались некроз и десквамация отдельных эпителиоцитов. Сходные изменения после 72 ч обструкции появлялись и в собирательных трубчатках. В суперфициальных и корковых нефронах нарушения на всех сроках были выражены сильнее, чем в юкстамедуллярных зонах. Через 72 ч появлялись канальцы с признаками регенерации, преимущественно в корковом веществе.

У гиперреактивных крыс после 24 ч обструкции обнаружены разрушение щётчатой каёмки проксимальных извитых канальцев, гидропическая трансформация клеток и дилатация просветов канальцев во всех зонах, прежде всего — дистальных канальцев и собирательных трубочек. В части канальцев выявлены очаги некроза и расширение межклеточных пространств. Вакуолизация клеток, отмеченная в дистальных отделах нефронов (рис. 1в), через 48 ч распространялась на проксимальные канальцы. По мере продления сроков обструкции она сменялась деструктивными изменениями (некрозом и десквамацией клеток), в особенности в суперфициальных и корковых нефронах. В отличие от нормореактивных крыс, канальцы с признаками регенерации после 72 ч обструкции появлялись главным образом в наружном мозговом веществе.

У гипореактивных крыс после 24 ч обструкции отмечалось лишь незначительное

набухание цитоплазмы клеток в канальцах коркового и наружного мозгового вещества; после 48 ч в них появлялись вакуоли (рис. 1г). После 72 ч обструкции вакуолярная дистрофия в канальцах суперфициальных и корковых нефронов усиливалась, особенно в дистальных прямых канальцах наружного мозгового вещества. Канальцы с признаками некроза и десквамации клеток после 48 ч обструкции наиболее часто встречались в корковом веществе, а после 72 ч — в наружном мозговом. Очевидно, эти наблюдения отражают различную скорость реагирования суперфициальных, корковых и юкстамедуллярных нефронов при сниженной адренореактивности.

Строма и кровеносные сосуды. Результаты морфометрического анализа стромально-сосудистых компонентов почки приведены в таблице. Удельный объём клеток стромы у нормореактивных крыс значительно превышал исходные значения в корковом и, в меньшей степени, в мозговом веществе начиная с 48 ч обструкции, через 72 ч его рост продолжался. В корковом веществе гиперреактивных крыс прирост клеток стромы начинался уже после 24 ч обструкции и был более выражен, чем у нормореактивных.

Число клеток стромы в мозговом веществе возрастало после 48 и 72 ч обструкции, но в меньшей степени, чем в корковом веществе. Как у нормореактивных, так и у гиперреактивных крыс рост клеточности стромы коркового и наружного мозгового вещества был обусловлен накоплением лейкоцитов (рис. 1д). Во внутреннем мозговом веществе лейкоцитарные инфильтраты практически не обнаруживались, и динамика удельного объёма клеток стромы, очевидно, отражала число интерстициальных клеток, продуцирующих эйкозаноиды. У гипореактивных крыс характер изменения клеточности был принципиально иным: начиная с 48 ч обструкции, она снижалась во всех зонах почки. При этом, в отличие от нормо-

Таблица. Удельные объёмы клеток стромы и кровеносных сосудов при различной длительности обструкции мочеточника

Table. Proportions of stromal cells and blood vessels at different periods of ureteral obstruction

Показатель	Группа	Зона 1	Зона 2	Зона 3	Зона 4	Зона 5	Зона 6	Зона 7
Удельный объём клеток стромы, %	Норм 0 ч	2,9±0,2	3,2±0,1	3,1±0,2	5,0±0,3	7,9±0,5	10,3±0,8	10,5±0,3
	Норм 24 ч	3,3±0,4	3,8±0,3	4,4±0,2	5,0±0,2	8,2±0,4	11,0±0,6	10,7±0,4
	Норм 48 ч	4,1±0,3'	5,2±0,3'	7,0±0,5'	6,5±0,4'	8,6±0,5	13,8±0,8'	12,3±0,2'
	Норм 72 ч	6,2±0,6'	7,5±0,5'	8,1±0,4'	8,2±0,7'	9,4±0,6	15,1±0,9'	14,9±0,6'
	Гипер 0 ч	3,3±0,2	3,5±0,3	2,8±0,2	4,3±0,5	5,8±0,7	8,9±0,5	9,8±0,6
	Гипер 24 ч	8,1±0,4'	9,9±0,3'	6,1±0,2'	6,6±0,3	10,8±0,6	13,4±0,4	12,5±0,4
	Гипер 48 ч	10,5±0,3'	11,4±0,3'	7,9±0,2'	7,5±0,4'	12,3±0,3'	16,4±0,3'	18,6±0,4'
	Гипер 72 ч	13,5±0,6'	12,7±0,2'	10,5±0,4'	9,1±0,2'	14,8±0,4'	18,1±0,3'	20,4±0,9'
	Гипо 0 ч	2,3±0,2	2,5±0,3	2,8±0,2	4,3±0,5	5,8±0,7	8,9±0,5	9,8±0,6
	Гипо 24 ч	2,1±0,4	2,2±0,3	2,8±0,2	4,1±0,2	5,9±0,3	8,5±0,6	9,2±0,4
	Гипо 48 ч	1,9±0,1'	1,9±0,3'	3,1±0,2	3,8±0,1''	4,8±0,3'	7,7±0,6'	8,6±0,4'
	Гипо 72 ч	1,1±0,6'	1,4±0,2'	3,0±0,4	3,9±0,2	4,6±0,1'	5,1±0,5'	5,1±0,3'
Удельный объём сосудов, %	Норм 0 ч	4,2±0,2	4,3±0,3	8,7±0,5	26,9±0,8	15,8±0,4	16,5±0,3	17,1±0,3
	Норм 24 ч	3,6±0,1	3,9±0,2	7,2±0,4	21,8±0,9'	25,9±0,7'	25,1±0,9'	23,3±0,5'
	Норм 48 ч	3,5±0,3	3,8±0,2	7,0±0,5'	21,5±0,6	20,2±0,6'	19,4±0,5''	18,0±0,4
	Норм 72 ч	3,0±0,2'	3,5±0,3'	6,6±0,3'	20,1±0,5'	15,8±0,4	17,3±0,4	17,3±0,3
	Гипер 0 ч	3,2±0,2	3,8±0,3	7,1±0,5	24,8±0,8	14,1±0,4	13,5±0,3	16,8±0,8
	Гипер 24 ч	1,3±0,1'	1,4±0,2'	3,9±0,4'	20,1±0,9'	8,8±0,7'	9,0±0,9'	12,7±0,5'
	Гипер 48 ч	1,9±0,3'	2,7±0,2'	5,1±0,5'	20,9±0,6	8,7±0,6	7,3±0,5'	10,2±0,4'
	Гипер 72 ч	2,2±0,2	3,0±0,3	5,5±0,3	21,4±0,5	8,3±0,4	6,9±0,4	5,5±0,3
	Гипо 0 ч	6,8±0,2	7,4±0,3	9,7±0,5	28,5±0,8	18,0±0,4	18,4±0,3	18,6±0,8
	Гипо 24 ч	6,6±0,2	6,8±0,2	9,8±0,4	28,2±0,9	25,6±0,7'	22,7±0,9'	20,3±0,2'
	Гипо 48 ч	5,8±0,3	6,1±0,2	7,3±0,5'	27,9±0,6	24,3±0,6'	20,5±0,5'	19,7±0,4
	Гипо 72 ч	3,1±0,2'	4,5±0,3'	7,0±0,3'	26,3±0,5	19,1±0,4	16,6±0,4	15,8±0,3'

Примечание: Норм — нормореактивные животные, Гипер — гиперреактивные, Гипо — гипореактивные. * — различия с контролем (до обструкции) статистически значимы ($p<0,05$).

Note: Норм — normoreactive animals, Гипер — hyperreactive animals, Гипо — hyporeactive animals. * — differences with the control (before the obstruction) are significant ($p<0.05$).

и гиперреактивных крыс, у которых в стро-
ме коркового вещества преобладали ней-
трофилы и моноциты, у гипореактивных
после 72 ч обструкции доминирующими
становились лимфоциты и фибробласты.

Удельный объём сосудов у крыс с нор-
мальной адренореактивностью незначи-
тельно снижался в корковом веществе
после 72 ч обструкции, а в мозговом ве-
ществе — повышался через 24 ч и восста-
навливался практически до исходных зна-
чений при более длительной обструкции.
Реакция сосудистого русла почки гипер-
реактивных крыс проявлялась снижением

удельного объёма сосудов во всех зонах,
начиная с 24 ч обструкции. Однако если
в корковой и наружной зоне мозгового ве-
щества после 48 и 72 ч он имел тенденцию
к восстановлению, то в более глубоких
областях мозгового вещества продолжал
снижаться. При этом перитубулярные ка-
пилляры, после 24 ч характеризовавшиеся
повышенным кровенаполнением, на более
поздних сроках выглядели спавшимися,
и интерстиций вокруг них был инфиль-
трирован лейкоцитами. У гипореактивных
крыс реакция сосудов была неодинаковой
в различных зонах почки: в корковом и на-

ружном мозговом веществе их удельный объём снижался после 48–72 ч обструкции, а во внутреннем мозговом веществе — повышался через 24 ч и снижался лишь после 72 ч. В мозговом веществе при этом наблюдали полнокровие венозных сосудов (рис. 1е). Не наблюдалась существенная периваскулярная инфильтрация.

Кроме того, во всех группах животных был выявлен отёк интерстиция коркового вещества с увеличением его удельного объёма и гистологическими признаками накопления жидкости. У нормореактивных крыс он развивался после 48 ч обструкции, у гиперреактивных — уже после 24 ч и был более выраженным. У гипореактивных животных существенного отёка стромы в ответ на обструкцию не происходило.

Адаптивно-компенсаторные реакции почки в восстановительный период

Морфологию почки оценивали через 30 сут после устранения обструкции мочеточника. К этому сроку в случае 24-ча-

совой обструкции у нормореактивных крыс структура органа была практически восстановлена. У гиперреактивных крыс число повреждённых канальцев (с вакуолизацией и десквамацией клеток) было меньшим, чем непосредственно после обструкции, но репарация оставалась неполной. При этом доля повреждённых проксимальных и дистальных извитых канальцев в суперфициальных и корковых нефронах была выше, чем в юкстамедуллярных зонах. Вокруг клубочков с признаками гиперперфузии и вакуолизированных канальцев выявлялись коллагеновые волокна, что указывало на активацию фибриллогенеза. Гипореактивных крыс не изучали, т. к. у них **24-часовая обструкция** не вызвала значимых изменений.

Через 30 сут после **48-часовой обструкции** в почках нормореактивных крыс доля канальцев с признаками вакуолизации и деструкции снижалась по сравнению с таковой по окончании обструкции. Сохранялся

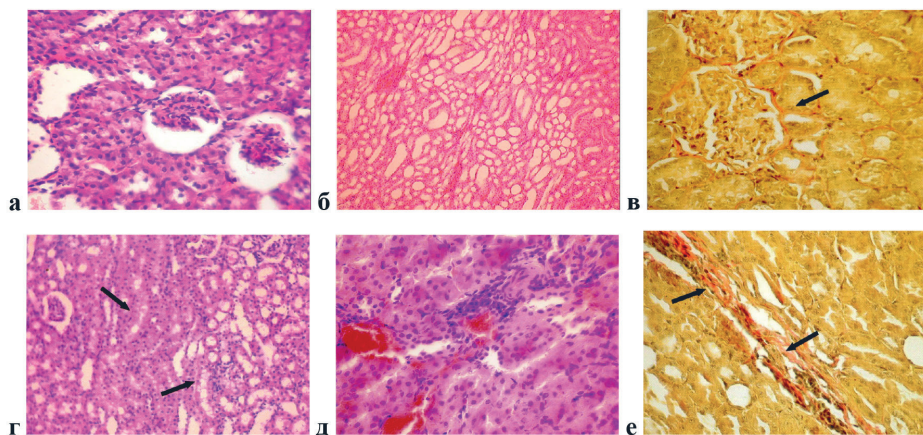


Рис. 2. Морфология почки через 30 сут после односторонней обструкции мочеточника длительностью 72 ч: а, б, в — гиперреактивные крысы; г, д, е — гипореактивные крысы. Стрелками показаны: в — коллагеновые волокна вокруг почечного тельца; г — гидропически изменённые собирательные трубочки; е — пучки коллагеновых волокон вокруг прямых сосудов. Окрашивание: а, б, г, д — гематоксилин и эозин; в, е — по Ван-Гизону. Ув.: а, в, д, е — $\times 400$; б, г — $\times 100$.

Fig. 2. Kidney morphology 30 days after unilateral ureteral obstruction lasting 72 h: а, б, в — hyperreactive rats; г, д, е — hyporeactive rats. Collagen fibers around the renal corpuscle (б), hydromorphic changes in the collecting tubules (г) and bundles of collagen fibers around vasa recta (е) are indicated by arrows. Coloring: а, б, г, д — hematoxylin and eosin; в, е — Van Gieson staining. Magn.: а, в, д, е — $\times 400$; б, г — $\times 100$.

незначительный отёк интерстиция, вокруг сосудов коркового вещества выявлялись одиночные инфильтраты, содержащие макрофаги и малочисленные лимфоциты. Капилляры перитубулярной сети, междольковые сосуды коркового вещества, прямые сосуды мозгового вещества были полнокровными; более выраженный стаз крови определялся в венозных отделах. У гиперреактивных крыс также отмечалось снижение доли повреждённых канальцев; гидропические процессы в них преобладали над некрозом. Многие почечные тельца имели спавшиеся капилляры клубочков и суженное мочевое пространство. Расширенные и гидропически изменённые собирательные трубочки были, как правило, окружены лимфоцитами. У гипореактивных крыс структура почки была в основном восстановлена, сохранялись лишь незначительные гидропические изменения в клетках дистальных прямых канальцев и морфологические нарушения в единичных проксимальных и дистальных извитых канальцах.

Спустя 30 сут после **72-часовой обструкции** у нормореактивных крыс большинство канальцев (около 90%) имели нормальное строение, в остальных отмечались в основном гидропические явления. Степень клеточной инфильтрации стромы снижалась. В корковом веществе отмечалась вазоконстрикция, в сосудах наружного мозгового вещества — полнокровие и стаз. Сохранялся периваскулярный отёк в мозговом веществе. У гиперреактивных крыс структура почки была серьёзно нарушена: имела значительная доля деструктивно изменённых канальцев, капсулы почечных телец были резко расширены, а окружающие их канальцы вакуолизированы (рис. 2а). Кровенаполнение прямых сосудов превышало таковое у нормореактивных крыс, сопровождающие их петли Генле были расширены (рис. 2б). Клетки прямых канальцев и собирательных трубочек имели

набухшую цитоплазму. Отмечался усиленный фибриллогенез вокруг повреждённых канальцев и почечных телец с признаками нарушения оттока мочи (рис. 2в). У гипореактивных крыс изменения во всех зонах почки также были значительными. В корковом веществе выявлялись проксимальные и дистальные извитые канальцы с признаками деструкции, спавшиеся канальцы без чёткой щётчатой каёмки и атрофичные, кистозно-расширенные, с белковыми массами в просвете. В наружном мозговом веществе преобладали канальцы с десквамацией эпителиоцитов, во многих наблюдалась вакуолизация. Клетки дистальных прямых канальцев и собирательных трубочек часто имели гидропические и некротические изменения (рис. 2г). Перечисленные нарушения чаще выявлялись в юкстамедуллярных нефронах, чем в корковых. В строме сохранялись клеточные инфильтраты, состоящие в основном из лимфоцитов (рис. 2д), и продолжалось накопление коллагеновых волокон вокруг перитубулярных капилляров (рис. 2е). Сосуды в участках с повреждёнными канальцами были расширенными и полнокровными, а в зонах с избыточным коллагенообразованием — спавшимися.

Таким образом, различия в ходе репаративного процесса у крыс с неодинаковой реактивностью адренорецепторов были наиболее существенными в случае длительной, 72-часовой обструкции мочеточника. При этом через 30 сут после восстановления пассажа мочи в почках как гиперреактивных, так и гипореактивных животных, в отличие от нормореактивных, сохранялись выраженные деструктивные изменения.

Обсуждение результатов

Анализ структуры почек после обструкции мочеточника показал зависимость характера реактивных изменений от сенситивности адренорецепторов. У гиперреактивных крыс по сравнению

с нормореактивными были сильнее выражены деструктивные изменения канальцев, а у гипореактивных — вакуольная дистрофия. Склероз почечных телец при длительной обструкции был более характерен для крыс с повышенной или пониженной адренореактивностью, чем для нормореактивных. У гиперреактивных крыс имели место выраженный отёк стромы и её инфильтрация нейтрофилами и моноцитами, которая, вероятно, и вызывала повреждение клеток канальцев. У гипореактивных крыс инфильтрация была менее выраженной, с преобладанием лимфоцитов и фибробластов. Наши наблюдения не согласуются с имеющимися данными о противовоспалительных эффектах стимуляции β_2 -адренорецепторов при повреждении почки [4, 9]. Однако, обсуждая причины выявленных различий, надо учитывать и реакцию микрососудов, т. к. развитие воспаления зависит от проницаемости эндотелия. По разным данным, активация β -адренорецепторов способна как снижать её [7], так и повышать [13]. Возможно, в наших экспериментах повреждение эндотелия, нарушающее селективность миграции лейкоцитов в ткани, было вызвано эйкозаноидами [5], продукция которых подвержена адренергической регуляции [11]. В целом же реакция сосудов почки на обструкцию мочеточника, очевидно, определялась суммацией вазомодулирующих эффектов симпатической нервной системы и локальных факторов (ангиотензина II, NO), а также механического влияния нарушения пассажа мочи [2, 14]. Однако, судя по обнаруженным различиям в удельном объёме сосудов между группами животных, активация адренорецепторов также вносила вклад в нарушение микроциркуляции.

Изменения в микроциркуляторном русле почки при обструкции мочеточника способны индуцировать постобструктивную

нефропатию из-за развития воспаления и нарушения трофики нефронов. Как известно, после восстановления оттока мочи повреждение почек может прогрессировать, приводя к интерстициальному фиброзу [6]. Наши результаты свидетельствуют о высоком риске развития постобструктивной нефропатии при повышенной чувствительности адренорецепторов: если у нормореактивных крыс структура нефронов постепенно восстанавливалась даже после 72-часовой обструкции, то у гиперреактивных она оставалась значительно нарушенной, по крайней мере, в течение 30 сут. У гипореактивных крыс также сохранялись изменения, препятствующие структурному восстановлению, — вакуольная дистрофия и деструкция клеток канальцев, склероз интерстиция. Вероятно, ход восстановительного периода, как и выраженность нарушений непосредственно после обструкции, в значительной мере определялся состоянием микрососудов и клеточным составом инфильтратов. Однако уточнение клеточных и молекулярных механизмов, лежащих в основе наблюдаемых различий, требует дальнейших исследований.

Выводы

Характер адаптивных и компенсаторных реакций почки после обструкции мочеточника зависят от индивидуальной чувствительности β_2 -адренорецепторов, причём как повышенная, так и пониженная адренореактивность негативно влияет на восстановительный процесс и способствует развитию постобструктивной нефропатии.

Таким образом, индивидуальные особенности адренергической системы определяют различия в степени альтерации и репарации почки при обструкции мочевыводящих путей и должны учитываться при прогнозировании исхода заболевания.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ | REFERENCES

1. Баринов Э.Ф., Волошин В.В., Черешнева Е.В. Структурно-функциональное состояние почки у крыс с различной активностью внутриклеточной системы eNOS-NO-протеинкиназа G после обструкции мочеточника. *Актуальные проблемы транспортной медицины*. 2007;4(10):113–117. [Barinov E.F., Voloshin V.V., Cheresheva E.V. Strukturno-funktsional'noye sostoyaniye pochki u krys s razlichnoy aktivnost'yu vnutrikletchnoy sistemy eNOS-NO-protein kinaza G posle obstruktsii mochetochnika [Structural and functional state of kidneys in rats with different activity of intracellular system eNOS-NO-protein kinase G after ureteral obstruction]. *Aktual'nyye problemy transportnoy meditsiny [Actual Problems of Transport Medicine]*. 2007;4(10):113–117. (In Russian)].
2. Chen C.F., Yeh S.U., Chien C.T., Wu M.S. Renal response during acute unilateral ureteral obstruction in rats. *Neurourol. Urodyn.* 2001;20(1):125–137. DOI: 10.1002/1520-6777(2001)20:1<125::aid-naul4>3.0.co;2-y
3. Chevalier R.L. Pathogenesis of renal injury in obstructive uropathy. *Curr. Opin. Pediatr.* 2006;18(2):153–160. DOI: 10.1097/01.mop.0000193287.56528.a4
4. Dorotea D., Ha H. Activation of β_2 adrenergic receptor signaling modulates inflammation: A target limiting the progression of kidney diseases. *Arch. Pharm. Res.* 2021;44(1):49–62. DOI: 10.1007/s12272-020-01280-9
5. Fan F., Ge Y., Lv W., Elliott M.R., Muroya Y., Hirata T., Booz G.W., Roman R.J. Molecular mechanisms and cell signaling of 20-hydroxyeicosatetraenoic acid in vascular pathophysiology. *Front. Biosci. (Landmark Ed)*. 2016;21(7):1427–1463. DOI: 10.2741/4465
6. Ito K., Chen J., El Chaar M., Stern J.M., Seshan S.V., Khodadadian J.J., Richardson I., Hyman M.J., Vaughan E.D. Jr, Poppas D.P., Felsen D. Renal damage progresses despite improvement of renal function after relief of unilateral ureteral obstruction in adult rats. *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* 2004;287(6):F1283–F1293. DOI: 10.1152/ajprenal.00441.2003
7. Joffe J., Lloyd E., Wong E., Chung-Yeh C., Nguyen N., Xu F., Legrand M., Hellman J. Catecholaminergic vasopressors reduce Toll-like receptor agonist-induced microvascular endothelial cell permeability but not cytokine production. *Crit. Care Med.* 2021;49(3):e315–e326. DOI: 10.1097/CCM.0000000000004854
8. Li Q., Deng Y., Liu L., Zhang C., Cai Y., Zhang T., Han M., Xu G. Sympathetic denervation ameliorates renal fibrosis via inhibition of cellular senescence. *Front. Immunol.* 2022;12:823935. DOI: 10.3389/fimmu.2021.823935
9. Nakamura A., Imaizumi A., Yanagawa Y., Kohsaka T., Johns E.J. beta(2)-Adrenoceptor activation attenuates endotoxin-induced acute renal failure. *J. Am. Soc. Nephrol.* 2004;15(2):316–325. DOI: 10.1097/01.asn.0000111247.76908.59
10. Noh H., Yu M.R., Kim H.J., Lee J.H., Park B.W., Wu I.H., Matsumoto M., King G.L. Beta 2-adrenergic receptor agonists are novel regulators of macrophage activation in diabetic renal and cardiovascular complications. *Kidney Int.* 2017;92(1):101–113. DOI: 10.1016/j.kint.2017.02.013
11. Osborn J.L., Johns E.J. Renal neurogenic control of renin and prostaglandin release. *Miner. Electrolyte Metab.* 1989;15(1–2):51–58.
12. Pfäffer W., Rittinger M., Fischer W.M. A concept for stereological investigation of rat kidney. *Microsc. Acta.* 1979;82(2):137–145.
13. Sorribas M., de Gottardi A., Moghadamrad S., Hassan M., Spadoni I., Rescigno M., Wiest R. Isoproterenol disrupts intestinal barriers activating gut-liver-axis: Effects on intestinal mucus and vascular barrier as entry sites. *Digestion.* 2020;101(6):717–729. DOI: 10.1159/000502112
14. Truong L.D., Gaber L., Eknayan G. Obstructive uropathy. *Contrib. Nephrol.* 2011;169:311–326. DOI: 10.1159/000314578

СВЕДЕНИЯ ОБ АВТОРАХ | INFORMATION ABOUT THE AUTHORS

Черешнева Елизавета Васильевна, к.м.н., доц., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: yelizaveta.new@mail.ru

Цомартова Дибакхан Асланбековна, д.м.н., доц., ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: dsomartova@mail.ru

Elizaveta V. Cheresheva, Cand. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);
e-mail: yelizaveta.new@mail.ru

Dibakhan A. Tsomartova, Dr. Sci. (Med.), Assoc. Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University);
e-mail: dsomartova@mail.ru

Иванова Марина Юрьевна, к.м.н., доц.,
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: ivanova_m_y@mail.ru

Marina Yu. Ivanova, Cand. Sci. (Med.), Assoc.
Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University);
e-mail: ivanova_m_y@mail.ru

Цомартова Элина Сослановна, к.м.н., ФГАОУ
ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова» Мин-
здрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: elina.tsomartova@gmail.com

Elina S. Tsomartova, Cand. Sci. (Med.), I.M. Se-
chenov First Moscow State Medical University
(Sechenov University);
e-mail: elina.tsomartova@gmail.com

Ломановская Татьяна Александровна, к.м.н.,
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: tatyana_80_80@inbox.ru

Tatyana A. Lomanovskaya, Cand. Sci. (Med.),
I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University);
e-mail: tatyana_80_80@inbox.ru

Павлова Мария Сергеевна, ФГАОУ ВО «Пер-
вый МГМУ им. И.М. Сеченова» Минздрава
России (Сеченовский Университет);
e-mail: pavlova_m_s@student.sechenov.ru

Mariya S. Pavlova, I.M. Sechenov First Moscow
State Medical University (Sechenov University);
e-mail: pavlova_m_s@student.sechenov.ru

Баринов Эдуард Федорович, д.м.н., проф.,
ФГБОУ ВО «Донецкий государственный ме-
дицинский университет им. М. Горького»
Минздрава России;
e-mail: barinov.ef@gmail.com

Eduard F. Barinov, Dr. Sci. (Med.), Prof., Donetsk
State Medical University named after M. Gorky;
e-mail: barinov.ef@gmail.com

Паюшина Ольга Викторовна*, д.б.н., доц.,
ФГАОУ ВО «Первый МГМУ им. И.М. Сеченова»
Минздрава России (Сеченовский Университет);
e-mail: payushina@mail.ru

Olga V. Payushina*, Dr. Sci. (Biol.), Assoc.
Prof., I.M. Sechenov First Moscow State Medical
University (Sechenov University);
e-mail: payushina@mail.ru

* Автор, ответственный за переписку / Corresponding author