

Анохин Сергей Иванович

**ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МОРФОЛОГИЯ ПОЧКИ
И РЕГИОНАРНОГО ЛИМФАТИЧЕСКОГО УЗЛА
С ХАРАКТЕРИСТИКОЙ МИКРОЭЛЕМЕНТНОГО ПРОФИЛЯ
В УСЛОВИЯХ ПОЧЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ
И ФИТОКОРРЕКЦИИ**

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология,

14.03.02 – патологическая анатомия

Автореферат диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Новосибирск – 2012

Работа выполнена в Учреждении Российской академии медицинских наук Научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН (г. Новосибирск)

Научные руководители: доктор медицинских наук, академик РАМН
Бородин Юрий Иванович

доктор медицинских наук, профессор
Горчаков Владимир Николаевич

Официальные оппоненты: доктор медицинских наук, профессор
Склянов Юрий Иванович

доктор медицинских наук
Волков Александр Михайлович

Ведущее учреждение: Государственное бюджетное учреждение «Научно-исследовательский институт региональной патологии и патоморфологии Сибирского отделения Российской академии медицинских наук» (г. Новосибирск)

Защита диссертации состоится «___» февраля 2012 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 208.062.05 при Новосибирском государственном медицинском университете (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52; тел.: (383) 229-10-83)

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Новосибирского государственного медицинского университета (630091, Новосибирск, Красный проспект, 52)

Автореферат разослан «___» _____ 2011 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, профессор

А. В. Волков

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Почечная недостаточность имеет большую социальную значимость во многих странах мира и остается одним из грозных осложнений в практике врачей разных специальностей и причиной высокой смертности больных (Пермяков Н. К. и др., 1983; Neveu H. et al., 1996; Hue J. L. et al., 2006; Миронов П. И., 2009), что определяет необходимость исследования морфологических особенностей различных отделов нефрона в норме и при патологии (Тареева И. Е., 1995; Шулутко Б. И., 2004; Утц И. А., 2008). В литературе морфологические изменения в нефронах освещены преимущественно с точки зрения клинко-функциональных критериев (Кропачев А. Ю., 2008; Асфандияров Ф. Р., 2011), что не всегда может объяснить различия в степени восстановления функции почек при патологии.

Несмотря на определенный прогресс в исследовании основных механизмов почечной недостаточности, аспекты, касающиеся сочетанных изменений почки и лимфатического узла, остаются малоизученными (Чиглинцев А. Ю. и др., 2007; Evan A. P. et al., 2008), и они представляют интерес для понимания взаимосвязи между органами в лимфатическом регионе почки. Усиленное развитие лимфологии в интеграции с другими науками связано с фундаментальной разработкой концепции лимфатического региона (Бородин Ю.И., 2011), что определяет перспективность изучения меж- и внутрисистемных взаимодействий в лимфатическом регионе органов, в частности, почки.

Патология почки приводит к изменению состава микроэлементов в организме. Роль микроэлементов настолько велика, что любые изменения их параметров сказываются на функции многих органов и систем (Авцын А. П. и др., 1974, 1991; Кудрин А. В. и др. 2000; Лаптев В. Я., 2000; Скальный А. В. и др., 2000, 2003, 2004). Без представления роли микроэлементов во взаимосвязи с лимфатической системой органа нельзя понять механизмы и обосновать возможности коррекции. Недостаточная изученность данного процесса делают актуальным настоящее исследование с использованием экспериментальной модели почечной недостаточности (Иванова Л. Н. и др., 2007).

Активное внедрение различных методов почечной терапии существенно изменило течение почечной недостаточности, но летальность при этом остается на уровне 55 % – 75 %, не снижаясь в течение последних десятилетий (Ливанов Г. А., 2005; Умра У. Р., 2005). Возможная причина этого в развитии недостаточности не только почек, но и других органов и систем, которые «не

могут корректироваться путем саморегуляции и требуют частичной или полной коррекции или замещения функций» (Рябов Г. А., 1988; Мороз В. В., 1994; Крыжановский Г. Н., 2002, Романова В. Е., 2011). На наш взгляд, это относится и к лимфатической системе почки. Наиболее тяжелое состояние развивается при одновременном снижении детоксикационной функции почек и лимфатической системы, что приводит к накоплению токсических метаболитов, усилению гистотоксической (тканевой) гипоксии и вызывает необратимые морфологические изменения. Стратегически оправданным следует считать поиск средств и методов, направленных на коррекцию лимфатической системы при почечной недостаточности, так как результаты лечения принципиально зависят от сохранности функции почек и ее лимфатического аппарата. В настоящее время ведущим направлением остается профилактическое направление и считается перспективным использование средств сорбционного и антиоксидантного действия растительного происхождения (Лоншакова К. С., 1999; Байнбридж Дж. и др., 2003). В этом аспекте представляется важным выявить возможные структурно-метаболические изменения при введении нефротоксина и оценить влияние фитосредств на ведущие морфологические нарушения при почечной недостаточности. Существующие трудности с выбором лекарственных растений (Корсун В. Ф. и др., 2006), диктует необходимость углубленного изучения их воздействия на структуры почки и ее лимфатической системы. Вместе с тем механизмы компенсаторно-адаптационных процессов, лежащие в основе действия фитотерапии на организм на фоне развития почечной недостаточности, остаются недостаточно выясненными, что существенно снижает возможности их практического применения. Успех профилактики, реабилитации невозможен без научного обоснования применяемых средств.

Цель исследования. Изучить морфофункциональные особенности почки и ее регионарного лимфатического узла в соответствии с их микроэлементным профилем и обосновать возможность фитопротекции в условиях почечной недостаточности.

Задачи исследования

1. Морфологическими методами изучить изменения клубочка, канальцевой части нефрона, сосудов и интерстициальной ткани почек при развитии экспериментальной почечной недостаточности и ее фитокоррекции.
2. Выявить особенности организации почечных лимфатических узлов с характеристикой их структурно-функциональных зон в условиях почечной

недостаточности и ее фитокоррекции.

3. С помощью рентгенфлуоресцентного анализа с использованием синхротронного излучения (РФА СИ) провести мониторинг содержания макро- и микроэлементов почке и регионарном лимфатическом узле во взаимосвязи с их морфофункциональным состоянием в разные сроки почечной недостаточности и ее фитокоррекции.

4. Морфологически обосновать выбор и оценить защитное действие оригинального фитосбора на структуры почки, регионарного лимфатического узла в сопоставлении с их микроэлементным статусом при почечной недостаточности.

Научная новизна исследования. В результате работы выявлены сочетанные повреждения почек и регионарного лимфатического узла, которые коррелируют между собой и, в определенной степени, могут служить основанием для прогнозирования восстановления функции и оценки результатов фитокоррекции. Адекватное функционирование органа с его структурными модификациями в сложившихся физиологических и патологических ситуациях сопряжено и зависит от морфофункционального состояния регионарного лимфатического узла. Между развитием дисфункции почек и лимфатической системы существует связь, приводящая к взаимному увеличению рисков нарушения детоксикационной функции в лимфатическом регионе почки при почечной недостаточности.

Представлены данные о концентрации большинства макро- и микроэлементов в почке и регионарном лимфатическом узле в разные сроки почечной недостаточности и ее фитокоррекции. При патологии почка аккумулирует микроэлементы в большей степени, чем лимфатические узлы. Подтверждена значимость микроэлементов в прогнозе почечной недостаточности и связь их кинетики с морфофункциональным состоянием почки и регионарного лимфатического узла.

Доказано положительное влияние приема фитосбора на морфофункциональное состояние почки, регионарного лимфатического узла и их микроэлементный профиль в условиях развития почечной недостаточности.

Теоретическая и практическая значимость. Полученные данные расширяют представления о морфологических изменениях почек и регионарных лимфатических узлов, лежащих в основе развития лимфореальной недостаточности. Благодаря полученным результатам, становится более ясной роль лимфатической системы в патогенезе почечной

недостаточности. Показана необходимость сопоставления морфологических данных как в почке, так и в регионарном лимфатическом узле при развитии почечной недостаточности и ее коррекции.

Результаты морфологического анализа могут быть использованы в дифференциальной диагностике почечной патологии при исследовании биопсийного материала. Полученные данные позволят существенно облегчить и уточнить диагностику функционального состояния почек при патологии и разработать эффективные корригирующие средства и методики с учетом микроэлементного профиля почки и регионарного лимфатического узла. Обоснована возможность использования отдельных микроэлементов в качестве предикторов развития почечной недостаточности и эффективности фитокоррекции.

Прикладная значимость концепции лимфатического региона при почечной патологии открывает пути к новой стратегии профилактики и лечения почечной недостаточности. Позитивное влияние фитосбора на структуры почки и регионарного лимфатического узла за счет протективных и лимфостимулирующих свойств делает перспективным его применение в группах риска, связанных с работой с токсическими веществами нефрогенного характера. Представлена фитотехнология защиты структуры и функции почки и регионарного лимфатического узла при развитии почечной недостаточности.

Материалы работы могут быть использованы при преподавании, гистологии, патологической анатомии, нефрологии в высших учебных заведениях, что повысит качество подготовки современного врача.

Положения, выносимые на защиту

1. Комплексные морфологические изменения, обнаруживаемые при почечной недостаточности, характеризуются определенной динамикой и вовлечением в процесс лимфатической системы со снижением общей дренажно-детоксикационной функции лимфатического региона почки. Морфологическим проявлением сочетанных изменений являются в почке – нарушение гломерулотубулярного баланса на фоне патологических и компенсаторных изменений сосудистого клубочка, канальцев, интерстиция и в регионарном лимфатическом узле – уменьшение площадей паракортекса, лимфоидных узелков с герминативным центром и увеличение мозгового вещества, что подтверждается динамикой морфометрических показателей.

2. Биоэлементный обмен в лимфатическом регионе почки имеет свои закономерности формирования индивидуального микроэлементного профиля

для органов. Имеет место аккумуляция микроэлементов в большей степени в почке, чем в лимфатическом узле и дефицит отдельных микроэлементов в зависимости от срока почечной недостаточности, что определяет вероятность последствий на морфофункциональное состояние почки и регионарного лимфатического узла.

3. Фитокоррекция почечной недостаточности, благодаря лимфо- и нефропротекции с модуляцией начального и конечного эффекта, позволяет уменьшить морфологические проявления почечной недостаточности и способствует восстановлению гомеостаза биоэлементов, что находит подтверждение в динамике морфометрических характеристик структур почки и регионарного лимфатического узла.

Апробация работы. Материалы работы доложены и обсуждены на Международном медицинском конгрессе «Современные аспекты профилактики, лечения и реабилитации» «Euromedica-2011» (Ганновер, 2011), на VII съезде Казахского физиологического общества «Современная физиология: от клеточно-молекулярной до интегративной – основа здоровья и долголетия» (Алматы, 2011), на IV съезде лимфологов России (Москва, 2011), на X Международной конференции «Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии» (Новосибирск, 2011), на Пятой Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов» (Новосибирск, 2011), на II Межрегиональной научно-практической конференции молодых ученых «Человек: здоровье и экология» (Иркутск, 2011).

Внедрение. Результаты исследований используются в программе школы «Лимфосанация и оздоровительная медицина» по курсу внутренние болезни, нефрология Межрегионального научно-консультационного центра эндэкологической реабилитации при Научно-исследовательском институте клинической и экспериментальной лимфологии Сибирского отделения РАМН.

Публикации. По теме диссертации опубликовано 9 работ, из них 3 – в рецензируемых научных журналах, рекомендуемых для публикаций основных результатов исследования.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 186 страницах машинописного текста, содержит 14 таблиц, 42 рисунка, состоит из введения, обзора литературы, описаний материала и методов исследования, результатов собственных исследований, представленных в трех главах, обсуждения, выводов, списка литературы, включающего 243 работы

отечественных и 151 работу зарубежных авторов.

Личный вклад автора. Весь материал, представленный в диссертации, получен, обработан и проанализирован лично автором.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа экспериментального характера, выполнена на 149 белых крысах самцах Wistar, массой 180-230 г. Эксперимент по моделированию патологического процесса на животных и выведения их из опыта были проведены в соответствии «Международными рекомендациями по проведению медико-биологических исследований с использованием животных» (1985) и в соответствии с приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003. Исследование одобрено этическим комитетом НИИ клинической и экспериментальной лимфологии СО РАМН.

Для моделирования острой почечной недостаточности крыс выдерживали 24 часа без пищи, после чего однократно внутримышечно вводили 50 % водный раствор глицерола в дозе 10 мл на кг (Борисова И. В. и др., 2003; Фидарова А. М., 2008). Для профилактики и коррекции почечной патологии использовали биоактивный фитосбор (БАФ) в суточной дозе 0,1-0,2 г/кг за десять дней до создания и во время развития экспериментальной почечной недостаточности. В фитосбор включены корни или листья копеечника сибирского, бадана, родиолы розовой, толокнянки, спорыша, крапивы, черники, брусники, смородины, шиповника майского, чабреца, пищевые волокна. Выбор конкретных лекарственных растений основан на принципах фитотерапии (Корсун В. Ф. и др., 1995, 2010; Кортиков В. Н. и др., 1998).

Исследовали почку и ее регионарные лимфатические узлы на разных сроках развития почечной недостаточности (3, 7, 14 и 30 суток). В выборе регионарных лимфатических узлов для почки ориентировались на данные литературы (Кузнецов А. В., 1995; Тыщенко О. Г., 2005; Assouad J. et al., 2006). Органы фиксировали в 10 % растворе нейтрального формалина. По общепринятой гистологической методике органы проводили через батарею спиртов возрастающей концентрации, ксилол и заливали в парафин. На микротоме изготавливали срезы толщиной 5-7 мкм и окрашивали гематоксилином и эозином, светлым зеленым, по Массону. Гистометрию структур почки производили при помощи программы Image Pro Plus 4.1. с измерением диаметров с последующим расчетом среднего объема (площади) клубочка, почечного тельца, полости капсулы, площади канальцев и их эпителия, а также индексов, которые характеризуют морфофункциональное

состояние почечной ткани (Кнеpper M. A. et al., 1977; Гонтмахер В. М., 1977; Перов Ю. Л., 1984; Sibley K., 1997; Ким И. Г. и др., 1999; Наумова Е. Ю., 2001; Автандилов Г. Г., 2002; Зокоев А. К., 2010). В качестве морфометрических критериев оценки изменений почечной паренхимы были выбраны объемные плотности почечного тельца, канальцев нефронов, мочевого пространства и интерстиция (перитубулярная строма, включая сосудистый компонент) в корковом веществе почки. Морфометрический анализ структурных компонентов лимфатического узла осуществляли с помощью точечной сетки, в которой подсчитывали количество пересечений сетки, приходящихся на весь срез в целом и отдельно на каждую структуру – капсулу, корковое плато, лимфоидные узелки, паракортекс, мякотные тяжи и синусы (Cottier H. et al., 1973; Белянин В. Л. и др., 1999; Автандилов Г. Г., 2006; Rogers L. F., 2006; Климонтов В. В., 2008).

Для определения макро- и микроэлементов (хлор, калий, марганец, медь, селен, железо, свинец и др.) в биологических объектах (почка, лимфоузел) применили рентгенфлуоресцентный анализ с использованием синхротронного излучения (РФА СИ) на станции микроэлементного анализа ВЭПП-3 Института ядерной физики имени Г.И. Будкера СО РАН.

Полученные данные подвергали статистической обработке (Ланг Т. А. и др., 2011) с определением средней арифметической (M), ошибки средней арифметической ($\pm m$) и достоверности различий при $P < 0,05$ по Стьюденту, в операционной системе Windows при использовании программы статистического анализа StatPlus Pro 2009, AnalystSoft Inc.

РЕЗУЛЬТАТЫ СОБСТВЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ И ОБСУЖДЕНИЕ

Морфология почки и ее микроэлементный профиль при почечной недостаточности. Результатом влияния глицерола на почечную ткань является его токсическое воздействие на фоне нарушения микроциркуляции и гипоксии. В условиях интоксикации нефроны испытывают функциональное напряжение и не способны справиться с повышенной функциональной нагрузкой путем переноса и реабсорбции веществ по ходу канальцев (Вихарева Л. В. и др., 2007). В почечных тельцах отмечали неспецифические морфологические изменения. В сосудистых клубочках имеет место диссоциация капиллярных сегментов, мелкие кровоизлияния в петли, а также набухание эндотелия и мезангия. Увеличение доли мезангия в объеме клубочка при почечной недостаточности свидетельствует о выраженности нефропатии (Greiber S. et al., 1997; Климонтов В. В., 2008).

Таблица 1

Морфометрические данные почечного тельца, сосудистого клубочка и проксимальных канальцев в физиологических условиях и в разные сроки почечной недостаточности

Показатель	Контроль	Почечная недостаточность				
		3 сут.	7 сут.	14 сут.	30 сут.	60 сут.
$V_{ПТ}, \times 10^5 \text{ мкм}^3$	$17,5 \pm 0,29$	$13,57 \pm 0,47^*$	$15,84 \pm 0,58$	$11,54 \pm 0,33^*$	$16,58 \pm 0,46$	$22,87 \pm 0,37^*$
$S_{ПТ}, \times 10^3 \text{ мкм}^2$	$6,1 \pm 0,12$	$5,21 \pm 0,22^*$	$5,74 \pm 0,24$	$4,88 \pm 0,19^*$	$6,05 \pm 0,19$	$7,51 \pm 0,18^*$
$V_{СК}, \times 10^5 \text{ мкм}^3$	$8,5 \pm 0,20$	$6,23 \pm 0,14^*$	$6,93 \pm 0,21^*$	$5,58 \pm 0,19^*$	$8,47 \pm 0,26$	$11,22 \pm 0,17^*$
$S_{СК}, \times 10^3 \text{ мкм}^2$	$3,79 \pm 0,11$	$3,14 \pm 0,20$	$3,40 \pm 0,13$	$3,07 \pm 0,14$	$3,90 \pm 0,13$	$4,79 \pm 0,21^*$
$S_{ПР}, \times 10^3 \text{ мкм}^2$	$2,29 \pm 0,09$	$2,07 \pm 0,11$	$2,34 \pm 0,13$	$1,82 \pm 0,08^*$	$2,15 \pm 0,10$	$2,73 \pm 0,07^*$
$D, \text{ мкм}$	$31,7 \pm 1,33$	$32,13 \pm 2,57$	$30,76 \pm 2,09$	$29,24 \pm 1,28$	$27,91 \pm 1,80^*$	$27,05 \pm 1,78^*$
$S_{ОК}, \times 10^2 \text{ мкм}^2$	$7,94 \pm 0,32$	$6,97 \pm 0,48$	$7,60 \pm 0,44$	$6,94 \pm 0,32$	$6,29 \pm 0,36$	$5,93 \pm 0,39^*$
$S_{ЭК}, \times 10^2 \text{ мкм}^2$	$7,2 \pm 0,63$	$6,14 \pm 1,07$	$6,68 \pm 0,85$	$5,88 \pm 0,86^*$	$5,37 \pm 0,68^*$	$5,59 \pm 0,71^*$

Имеющиеся морфометрические данные указывают на то, что одновременно с уменьшением площади почечного тельца уменьшается и площадь сосудистого клубочка, что приводит к снижению объема мочевого пространства (табл. 1). Имеется общая закономерность в уменьшении показателей до 14 суток почечной недостаточности с последующим их увеличением к концу исследования (табл. 1).

Факт изменения площади и объема сосудистых клубочков напрямую связан с их неоднородностью по величине. Возрастание числа сосудистых клубочков, имеющих площадь $< 600 \text{ мкм}^2$ и $> 1000 \text{ мкм}^2$, свидетельствует о неравномерном участии их в компенсаторных процессах в период развития почечной недостаточности. Показана прямая корреляция между снижением скорости клубочковой фильтрации и числом атубулярных клубочков и клубочков, связанных с остатками канальцев (Marcussen N., 2000). По мере увеличения сроков почечной недостаточности формируется мозаичность

морфологических изменений, когда имеется сочетание склерозированных клубочков с гипертрофированными клубочками на фоне фиброза межуточной ткани. Гипертрофия остаточных нефронов компенсирует редукцию скорости клубочковой фильтрации, что и наблюдается при введении нефротоксина.

При развитии почечной недостаточности канальцы подверглись зернистой или вакуольной трансформации. Процесс повреждения эпителия больше выражен в проксимальных канальцах нефрона, и он носит неоднозначный характер. Отдельные клетки эпителия увеличены в размерах, наиболее заметна эта тенденция на 3 сутки почечной недостаточности. В части клеток эпителия имеет место гомогенизация цитоплазмы, границы между клетками стираются, ядра клеток либо лизируются, либо подвергаются некрозу. Наблюдаемое уменьшение высоты эпителиоцитов (Фидарова А. М., 2008) подтверждается нашим исследованием, показывающим сокращение в 1,2-1,3 раза площади эпителия канальца, начиная с 14 суток развития почечной недостаточности (табл. 1).

Наличие дистрофических и некротических изменений эпителия на отдельных участках канальца сказывается на его просвете. Среднее значение площади просвета канальца характеризуется увеличением на 9 % – 38 % на протяжении до 30 суток и уменьшением на 28 % к 60 суткам почечной недостаточности (табл. 1). Расширение канальца чаще связано с развитием гидронефротической трансформации. Наибольшие изменения в канальцевом аппарате отмечаются до 14 суток исследования. Спустя месяц выявленные нарушения со стороны канальцевого аппарата уменьшаются, дистрофические изменения эпителия характеризуются слабой степенью выраженности. Это сказывается на величине морфометрических показателей канальцев (табл. 2), характеризующих тубулярный транспорт и реабсорбцию веществ при почечной недостаточности.

В процессе действия нефротоксина потеря части функционирующих клубочков на фоне канальцевой деструкции приводит к изменению интерстициального пространства почки. Именно в интерстиции осуществляется посредничество и обмен среди трубчатых и сосудистых элементов почечной паренхимы (Marcussen N., 2000). Исследованием показано развитие дисбаланса в системе притока и оттока крови в почке. Для ранних сроков исследования (до 14 суток) почечной недостаточности характерно уменьшение в 1,5-1,6 раза объемной плотности артериального русла и увеличение в 1,26 раза объемной

плотности венозного русла. Прижизненным исследованием подтверждено снижение кровотока примерно на 40 % в перитубулярных капиллярах (Арутюнов Г. П. и др., 2011). Уменьшение кровотока в почке индуцирует хроническую гипоксию и прогрессирование почечной недостаточности.

Таблица 2

Морфометрические данные почечного тельца и сосудистого клубочка в контроле и в разные сроки фитотерапии почечной недостаточности

Показатель	Контроль	Фитотерапия почечной недостаточности				
		3 сут.	7 сут.	14 сут.	30 сут.	60 сут.
$V_{пт}, \times 10^5 \text{ мкм}^3$	$17,48 \pm 0,29$	$22,33 \pm 0,54^*$	$16,92 \pm 0,37$	$20,84 \pm 0,51^*$	$21,36 \pm 0,51^*$	$27,04 \pm 0,19^*$
$S_{пт}, \times 10^3 \text{ мкм}^2$	$6,08 \pm 0,12$	$7,31 \pm 0,20^*$	$6,09 \pm 0,20$	$6,19 \pm 0,21$	$7,16 \pm 0,23^*$	$8,21 \pm 0,34^*$
$V_{ск}, \times 10^5 \text{ мкм}^3$	$8,50 \pm 0,20$	$10,13 \pm 0,29^*$	$7,75 \pm 0,23$	$9,07 \pm 0,24$	$8,72 \pm 0,19$	$15,62 \pm 0,14^*$
$S_{ск}, \times 10^3 \text{ мкм}^2$	$3,79 \pm 0,11$	$4,32 \pm 0,15^*$	$3,69 \pm 0,13$	$3,28 \pm 0,14^*$	$4,06 \pm 0,11$	$5,71 \pm 0,11^*$
$S_{пр}, \times 10^3 \text{ мкм}^2$	$2,29 \pm 0,09$	$2,99 \pm 0,13^*$	$2,40 \pm 0,09$	$1,17 \pm 0,28^*$	$3,10 \pm 0,32^*$	$2,50 \pm 0,17$
$D, \text{ мкм}$	$31,66 \pm 1,33$	$30,29 \pm 2,06$	$30,90 \pm 1,79$	$28,77 \pm 1,19$	$29,16 \pm 1,87$	$29,06 \pm 0,92$
$S_{ок}, \times 10^2 \text{ мкм}^2$	$7,94 \pm 0,32$	$7,37 \pm 0,39$	$7,75 \pm 0,38$	$6,67 \pm 0,48^*$	$6,85 \pm 0,49^*$	$6,76 \pm 0,36^*$
$S_{эк}, \times 10^2 \text{ мкм}^2$	$7,2 \pm 0,63$	$6,74 \pm 0,73$	$6,41 \pm 0,64$	$5,65 \pm 0,52^*$	$6,01 \pm 0,67$	$6,06 \pm 0,46$

Примечание: $V_{пт}$ – объем и $S_{пт}$ – площадь почечного тельца; $V_{ск}$ – объем и $S_{ск}$ – площадь сосудистого клубочка; $S_{пр}$ – площадь полости капсулы; D – наружный диаметр канальца; $S_{ок}$ – общая площадь канальца; $S_{э}$ – площадь эпителия канальцев; $*P < 0,05$ – достоверность различий с контролем

Показательным является изменение интерстициального пространства при развитии почечной недостаточности. Отмечено первоначальное увеличение собственно интерстиция и лимфатического русла, расцениваемого как результат токсического действия глицерола и нарушения реабсорбции в канальцах. Относительный объем соединительной ткани увеличивается в интерстиции к 30-60 суткам почечной недостаточности, приводя к нарушению стромо-паренхиматозных взаимоотношений в почке. Фиброз интерстиция является одним из основных звеньев механизма почечной недостаточности. В

межканальцевом промежутке увеличивается на 2 % – 6 % показатель объемной плотности интерстиция с 3 по 14 сутки почечной недостаточности и уменьшается в 1,2 раза к 30 суткам исследования. Аналогично меняется размер периваскулярных пространств. Снижение почечной функции тесно коррелирует с расширением интерстициального пространства, чем со степенью повреждения клубочков. Характер изменения меотубулярного и периваскулярного пространства сопряжен с состоянием лимфатической системы. Показатель объемной плотности лимфатического русла увеличивается на 41 % первые трое суток почечной недостаточности. В последующие сроки почечной недостаточности объемная плотность лимфатического русла прогрессивно уменьшается и к 30 суткам остается в 1,2 раза меньше контроля. Полагаем, что лимфатическая система является патогенетическим звеном в развитии почечной недостаточности и нарушение ее функций усугубляет патологию почки.

Развитие почечной недостаточности отражается на микроэлементном статусе почки. Отмечено увеличение содержания железа (в 1,2-1,7 раза) во все сроки исследования, хлора (в 1,2-1,8 раза) до 7 суток, меди (в 1,4 и 1,25 раза), селена (в 1,2 и 1,4 раза), свинца (в 1,6 и 2 раза) только на 3 и 30 сутки почечной недостаточности. Повышенное содержание макро- и микроэлементов в почке свидетельствует о необходимости их для обеспечения структурно-метаболического гомеостаза в процессе развития почечной недостаточности. Но не всегда повышение содержания микроэлементов можно рассматривать как положительное свойство. Усиление токсического действия может быть связано не только с накоплением свинца, но и других биоэлементов при превышении их содержания в органе, что может приводить к хронической форме почечной недостаточности. Большая часть кальция реабсорбируется в проксимальном канальце (Ермоленко В. М., 2000), но патологические его изменения при почечной недостаточности приводят к уменьшению содержания кальция (в 1,2-1,3 раза) во все сроки исследования, а марганца (в 1,3 раза) только на 3 сутки почечной недостаточности. Способность почек к выведению калия имеет ограниченные возможности (Джанад-Заде М.-М. Д. и др., 1978; Игнатова М. С. и др., 1974; Пермяков Н. К. и др., 1983; Тареев Е. М., 1983). Выведение калия долго остается нормальным и в ткани почки его содержание колеблется в пределах границ контроля в период развития почечной недостаточности.

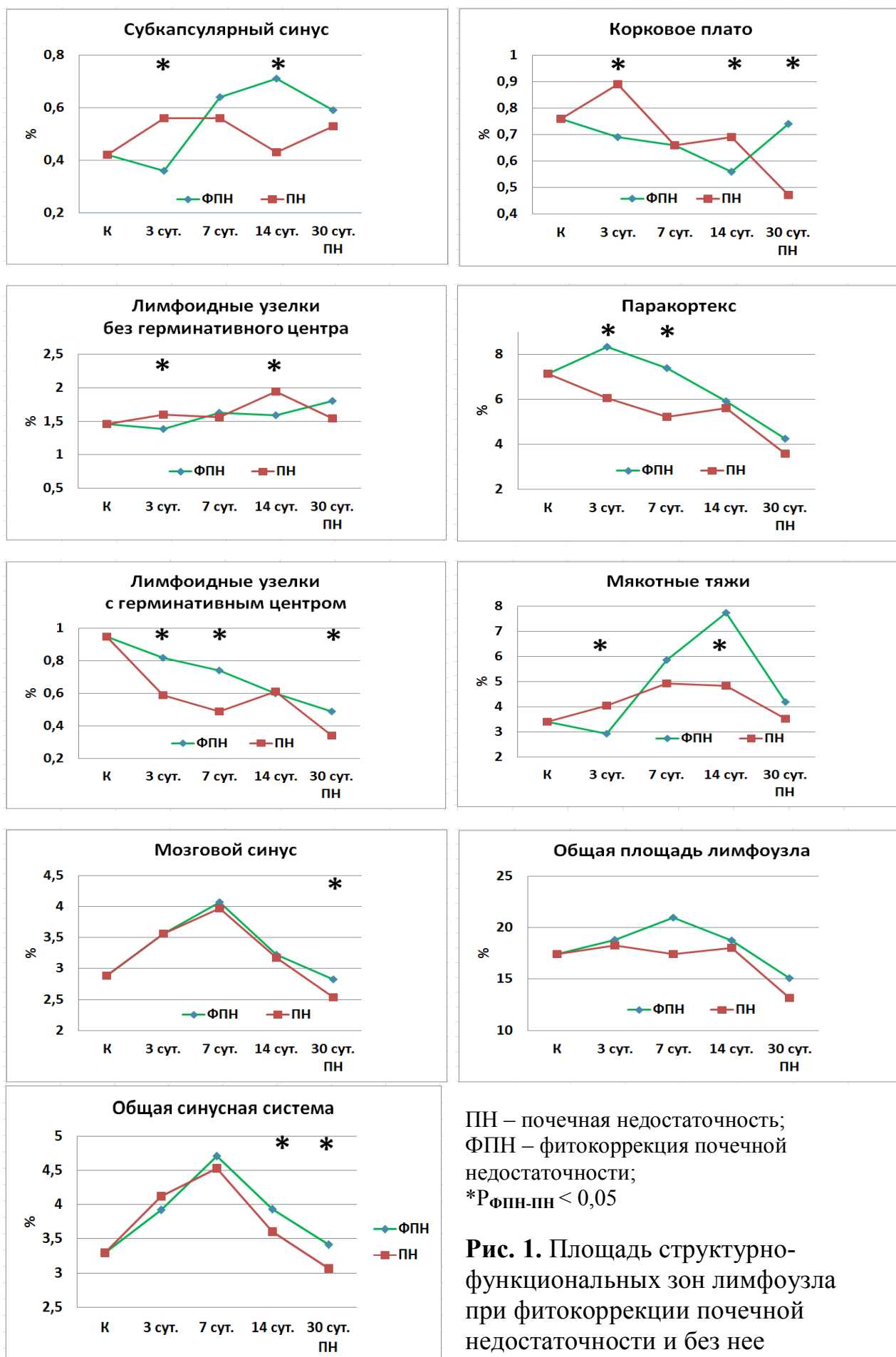
Структура лимфатического узла и его микроэлементный профиль при почечной недостаточности. Выясняя механизм компенсации патологии

органа, необходимо изучать динамику реактивных изменений и в его регионарных лимфатических узлах, которые являются «индикаторами» функционального состояния в регионе лимфосбора (Бородин Ю. И., 2011).

В условиях развития почечной недостаточности площадь лимфатического узла колеблется в пределах границ контроля с 3 по 14 сутки, уменьшаясь в 1,3 раза только к 30 суткам исследования (рис. 1). Имеет место снижение компактизации лимфатического узла, начиная с третьих суток почечной недостаточности. Корово-мозговой индекс изменяется в пределах от $1,32 \pm 0,14$ (3 сутки) до $1,09 \pm 0,07$ (30 сутки) в период развития почечной недостаточности. Происходит увеличение доли мозгового вещества в структуре лимфатического узла с плазматизацией мякотных тяжей и расширением мозгового синуса. В зависимости от срока почечной недостаточности изменяется и доля площадей структурно-функциональных зон коркового вещества лимфатического узла. Отмечено прогрессивное уменьшение в 1,5 – 2,7 раза площади лимфоидных узелков с герминативным центром и в 1,2 – 1,9 раза паракортеса в период развития почечной недостаточности (рис. 1). Уменьшение размеров лимфоидных узелков и паракортеса является морфологическим проявлением снижения иммунной защиты (Белянин В. Л. и др., 1999; Гаскина Т. К., 2010).

Другим подтверждением этого можно считать прогрессивное снижение соотношения Т- и В-зависимых зон с $1,23 \pm 0,02$ (в контроле) до $0,66 \pm 0,03$ (30 сутки) в лимфатическом узле при почечной недостаточности. Величина соотношения Т- и В-зависимых зон меньше 1,0 указывает на формирование гуморального типа иммунного ответа лимфатического узла при возрастании роли В-зависимых зон в условиях почечной недостаточности.

Развитие почечной недостаточности индуцирует морфологические изменения регионарного лимфатического узла и его микроэлементного профиля. В лимфатическом узле наблюдается увеличение содержания хлора (в 1,3 раза) на 3 сутки, калия (в 1,7 и 1,4 раза), железа (в 1,5 и 1,8 раза) на 3 и 30 сутки, свинца (в 1,6 раза) на 30 сутки почечной недостаточности. Содержание марганца изменяется в пределах контроля в лимфатическом узле в разные сроки почечной недостаточности. Одновременно происходит уменьшение кальция и цинка (в 1,3 раза) на 30 сутки, меди (в 1,5 и 1,8 раза), селена (в 1,6 и 2,5 раза) на 3 и 30 сутки почечной недостаточности.



ПН – почечная недостаточность;
 ФПН – фитокоррекция почечной недостаточности;
 * $P_{\text{ФПН-ПН}} < 0,05$

Рис. 1. Площадь структурно-функциональных зон лимфоузла при фитокоррекции почечной недостаточности и без нее

Аккумуляция микроэлементов в ткани лимфатического узла предполагает их депонирование для предотвращения потери при элиминации с мочой при патологии почек. Но по мере прогрессирования почечной недостаточности происходит уменьшение основных микроэлементов-антиоксидантов и увеличение токсичного элемента – свинца в лимфатическом узле. Пониженный уровень микроэлементов антиоксидантов традиционно рассматривается не только как фактор риска, но и как фактор, отягощающий течение самой патологии. Лимфатические узлы являются ключевым звеном в распределении биоэлементов в системе «плазма-лимфа-орган» (Ефремов А. В. и др., 1999; Новоселов Я. Б. и др., 2005).

В условиях почечной недостаточности межорганные взаимодействия между почкой и его лимфатическим узлом проявляются в синхронных реорганизациях их структуры. Снижение функции детоксикации почек влечет за собой прогрессирование эндотоксикоза, развитие гистотоксической гипоксии и усугубление нарушений во многих органах и системах, в том числе и в самих органах детоксикации. Предполагаем, что низкие концентрации микроэлементов могут являться как прогностическим признаком развития заболевания, так и предиктором развития патологических изменений в почке и регионарном лимфатическом узле. Тесные взаимосвязи между изменениями почек и лимфатической системы, позволяют заключить о развитии «лимфо-почечной» недостаточности.

Изучение защитного действия фитосбора на структуру почки и микроэлементный статус при почечной недостаточности. Профилактический прием фитосбора уменьшает токсическое действие глицерола, что приводит к менее выраженным морфологическим изменениям клубочкового и канальцевого аппарата нефрона. В условиях фитокоррекции почечной недостаточности происходит изменение показателей площади и объема почечного тельца и сосудистого клубочка. Наблюдается увеличение процента сосудистых клубочков с площадью больше 1000 мкм². Применение фитотерапии усиливает компенсаторные процессы со стороны сосудистых клубочков, что выражается в их гипертрофии и дает более высокие по величине показатели морфометрии почечного тельца и сосудистого клубочка. Почечное тельце хорошо контурируется, сосудистый клубочек отделен от капсулы мочевым пространством, которое выражено во все сроки исследования. Сосудистый клубочек с элементами пролиферации, капиллярные петли его расширены на ранних сроках фитокоррекции

почечной недостаточности. Отмечено увеличение в 1,2 раза объема и площади почечного тельца к 3 суткам, уменьшение показателей до контроля на 7 сутки и прогрессивное увеличение их в 1,2-1,5 раза в сравнении с контрольным уровнем к концу фитокоррекции почечной недостаточности (табл. 2). Аналогично изменяются морфометрические показатели сосудистого клубочка в динамике фитокоррекции почечной недостаточности (табл. 2).

Морфологические изменения нефротелия имеют полиморфный характер в условиях фитокоррекции почечной недостаточности. При этом дистрофические изменения и некрозы эпителия канальцев носили ограниченный характер. Диаметр канальцев имеет тенденцию к уменьшению, колеблясь в пределах от $28,77 \pm 1,19$ мкм до $30,19 \pm 1,79$ мкм в разные сроки фитокоррекции почечной недостаточности, что указывает на отсутствие повышенного давления в полостной системе нефрона.

В почке значительная роль отводится интерстицию, размер которого колеблется в пределах контроля в большинство сроков фитокоррекции почечной недостаточности, и только на 7 сутки отмечено статистически достоверное уменьшение объемной плотности интерстиция. При этом объемная плотность лимфатического русла колеблется в границах контроля во все сроки фитокоррекции почечной недостаточности. Фитосбор повышает тонус лимфатических сосудов, тем самым поддерживает дренаж интерстиция на оптимальном уровне. В тоже время фитотерапия положительно сказывается на состоянии артериального и венозного русел. Так, объемная плотность артериального русла на 3 сутки фитокоррекции почечной недостаточности сохраняется на уровне контроля, затем она уменьшается в 1,3-1,2 раза. Объемная плотность венозного русла сохраняется на контрольном уровне в динамике исследования, имея тенденцию к повышению на 3 сутки фитокоррекции почечной недостаточности.

При фитокоррекции наблюдаются меньшие по величине показатели морфометрии почечного тельца, канальцев и интерстиция почки, особенно на ранних сроках почечной недостаточности, и стабилизация условий гемо- и лимфоциркуляции. В этом проявляется защитное свойство оригинального фитосбора (нефропротекция). Полученные результаты сравнения показателей структур почки при почечной недостаточности в условиях фитокоррекции и без нее показали, что прием фитосбора оказывает модулирующее действия. Это выражается в том, что имеющие место высокие

показатели при почечной недостаточности становятся меньше в условиях фитокоррекции, и наоборот, низкие показатели – высокими. Это имеет принципиальное значение, так как определяет начальный и конечный эффекты фитотерапии.

При фитокоррекции почечной недостаточности меняется содержание микроэлементов в почке. К концу фитотерапии в почке остаются увеличенными концентрации хлора (в 1,5 раза), калия (в 1,4 раза), железа (в 1,4 раза), селена (в 1,5), марганца (в 1,2 раза), меди (в 1,2 раза) и на уровне контроля – содержание цинка, свинца, кальция. В результате протективного и корригирующего эффектов фитосбора содержание кальция достигают контроля в почке, который без коррекции был в дефиците при почечной недостаточности. Очевидно, имеет место усиление фитотерапией компенсаторного подъема концентраций основного пула микроэлементов в почке.

Структура лимфатического узла и микроэлементный статус в условиях фитокоррекции почечной недостаточности. Исследование структуры лимфатического узла определило основные отличия динамики его структурного ответа в разные сроки почечной недостаточности при фитокоррекции и без нее. Эти изменения касаются отдельных структур лимфатического узла. В условиях фитокоррекции размер паракортекса поддерживается на уровне контроля в течение 14 суток, а площадь лимфоидных узелков с герминативным центром уменьшается, начиная с 7 суток почечной недостаточности (рис. 1). Отмечено образование эктопического лимфоидного узелка на границе мозгового вещества и глубокой коры после фитокоррекции почечной недостаточности. Прием фитосбора влияет на начальные (3 сутки) и конечные (30 сутки) показатели площади структур лимфатического узла. В условиях фитокоррекции для 3 суток почечной недостаточности характерным является меньшая величина показателя площади для таких структур, как субкапсулярный синус, корковое плато, лимфоидные узелки без герминативного центра, и высокая величина показателя площади для таких структур, как лимфоидные узелки с герминативным центром, паракортекс в сравнении с аналогичными показателями при почечной недостаточности без фитокоррекции (рис. 1). Динамика изменения площади мозгового синуса одинакова при фитокоррекции почечной недостаточности и без нее. В динамике фитокоррекции почечной недостаточности низкие показатели возрастают, а высокие – уменьшаются и к 30 суткам исследования

остаются выше (правда, не всегда статистически достоверно) показателей всех структур лимфатического узла при почечной недостаточности без фитокоррекции. При фитокоррекции смена иммунного ответа с клеточного на гуморальный тип происходит медленнее, что связано с изначально высоким соотношением Т- и В-зависимых зон в лимфатическом узле. Очевидным является проявление фитокорригирующих свойств – лимфопротекции и модуляции – в отношении структурного ответа лимфатического узла, влияющих на начальный и конечный результат интранодулярных изменений при почечной недостаточности.

В условиях фитокоррекции почечной недостаточности меняется микроэлементный профиль лимфатического узла. Прием фитосбора приводит к увеличению в лимфатическом узле содержания хлора (в 1,3-1,8 раза) в течение 14 суток, калия (в 1,2-1,6 раза), начиная с 7 суток и до конца исследования, железа (в 1,4 и 1,8 раза) на 7 и 30 сутки соответственно, свинца (в 1,5-2,3 раза) во все сроки исследования почечной недостаточности. Одновременно имеет место уменьшение содержания кальция, меди (в 1,7 раза) на 7 сутки, кальция (в 1,5 раза), железа (в 1,4 раза) на 14 сутки, марганца (в 1,3 раза) на 3 и 14 сутки, цинка (в 1,3-1,5 раза), начиная с 7 суток, селена (в 2-3,8 раза) во все сроки фитокоррекции почечной недостаточности.

ВЫВОДЫ

1. Морфологическим проявлением глицероловой модели почечной недостаточности является комплексная патология, структурной основой которой является нарушение гломерулотубулярного баланса почки, связанного с развитием патологических и компенсаторных изменений сосудистого клубочка, канальцев, интерстиция на фоне гемо- и лимфоциркуляторных расстройств, которые характеризуются определенной динамикой морфометрических показателей в период развития почечной недостаточности.

2. Сочетанные морфологические изменения почки и регионарного лимфатического узла свидетельствуют о развитии почечной недостаточности с обязательным вовлечением в процесс лимфатической системы и указывают на снижение общей дренажно-детоксикационной функции лимфатического региона почки, что может рассматриваться как лимфо-ренальная недостаточность.

3. Морфологическим отражением почечной недостаточности со стороны структурно-функциональной организации почечного лимфатического узла является уменьшение его компактизации за счет прогрессивного уменьшения

площади паракортеса, лимфоидных узелков с герминативным центром на фоне снижения соотношения Т- и В-зависимых зон и увеличения мозгового вещества.

4. Почечная недостаточность характеризуется дисбалансом биоэлементного состава в лимфатическом регионе почки, что выражается в аккумуляции основных микроэлементов тканью почки в большей степени, чем лимфатическими узлами, особенно в ранние сроки исследования, и связано со структурно-функциональными изменениями органов. Стабильно низкие концентрации отдельных микроэлементов в почке (марганец, кальций) и регионарном лимфатическом узле (медь, селен) в период развития почечной недостаточности могут быть как прогностическим признаком, так и предиктором патологических изменений в органах.

5. Установлены протективный и модулирующий эффекты оригинального фитосбора в отношении структур почки и регионарного лимфатического узла, нарушенных при почечной недостаточности. В почке фитотерапия уменьшает степень повреждения гломерул, канальцев и интерстиция, стабилизирует гемо- и лимфоциркуляцию при почечной недостаточности. В лимфатическом узле фитотерапия почечной недостаточности определяет позитивный начальный и конечный результат интранодулярных изменений, сохраняя изначально на уровне контроля показатели площади основных структурно-функциональных зон при усилении иммунного ответа по клеточному типу.

6. В результате протективного и корригирующего эффектов оригинального фитосбора на структуры почки и регионарного лимфатического узла при почечной недостаточности повышается концентрация большинства микроэлементов или остается на уровне контроля; нивелируется дефицит микроэлементов в почке и лимфатическом узле, исключением является низкое содержание селена в лимфатическом узле.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При разработке программ профилактики, лечения и реабилитации в группах риска при патологии почек следует предусмотреть дополнительно к стандартной терапии назначение фитосбора для усиления оздоровительно-лечебного эффекта используемых стандартных схем.

2. Наличие дисбаланса микроэлементов при почечной недостаточности ставит перед необходимостью рекомендовать предварительную диагностику особенностей микроэлементного статуса для последующего обоснования коррекции.

3. Полученные результаты исследований могут быть рекомендованы в качестве информационно-методического сопровождения для повышения квалификации врачей-нефрологов и освоения ими методологии управления основными функциями лимфатической системы.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Анохин С. И.,** Горчаков В. Н. Микроэлементный профиль почки и регионарного лимфатического узла геронтов при развитии экспериментальной почечной недостаточности // **Бюллетень Восточно-Сибирского научного центра.** 2011. № 3 (79). Часть 1. С.178-181, автора – 0,25 п.л.

2. **Анохин С. И.,** Горчаков В. Н. Сравнительный анализ структур почки при почечной недостаточности в условиях фитокоррекции и без нее // **Фундаментальные исследования.** 2011. № 11 (3). С.472-476, автора – 0,31 п.л.

3. **Анохин С. И.,** Горчаков В. Н. Морфофункциональная характеристика лимфоузла в условиях фитокоррекции почечной недостаточности // **Известия Самарского научного центра РАН.** 2011. Т. 13. № 1 (8). С.1968-1972, автора – 0,31 п.л.

4. **Анохин С. И.,** Горчаков В. Н., Мельникова Е. В. Сочетанные морфологические изменения почки и регионарного лимфатического узла в условиях экспериментальной почечной недостаточности // **Фундаментальные проблемы лимфологии и клеточной биологии : материалы X Международной конференции.** Новосибирск, 2011. С.37-38, автора – 0,08 п.л.

5. **Анохин С. И.,** Горчаков В. Н., Колмогоров Ю. П. Особенности межорганного обмена макро- и микроэлементов в условиях экспериментальной острой почечной недостаточности // **Фундаментальные аспекты компенсаторно-приспособительных процессов : материалы Пятой Всероссийской научно-практической конференции.** Новосибирск, 2011. С.12-13, автора – 0,08 п.л.

6. Горчаков В. Н., **Анохин С. И.,** Колмогоров Ю. П. Особенности элементного статуса почки и регионарного лимфатического узла при острой почечной недостаточности и фитокоррекции // **IV съезд лимфологов России : материалы.** М. : Проспект, 2011. С.34-35, автора – 0,08 п.л.

7. Горчаков В. Н., **Анохин С. И.,** Колмогоров Ю. П., Мельникова Е. В. Биэлементный профиль лимфоузла геронтов в физиологических условиях и в разные сроки почечной недостаточности // **Современная физиология: от клеточно-молекулярной до интегративной – основа здоровья и долголетия : материалы VII съезда Казахского физиологического общества, посвящ. 100-летию академиков АН КАЗССР Базановой Н. И. и**

Мухамедгалиева Э. Ф., 14-16 сентября 2011 г. Алматы, 2011. С.80-81, автора – 0,06 п.л.

8. Горчаков В. Н., Анохин С. И., Горчакова О. В., Колмогоров Ю. П. Макро- и микроэлементы почки и лимфатического узла в динамике почечной недостаточности // Современные аспекты профилактики, лечения и реабилитации : материалы Международного медицинского конгресса «Евромедика-2011». Ганновер, 2011. С.50-51, автора – 0,06 п.л.

Gorchakov V.N., **Anohin S.I.**, Gorchakova O.V., Kolmogorov Y.P. Macro- and microelements of kidney and lymphatic node in dynamics of renal insufficiency // Internationaler medizinischer Kongress «Moderne Aspekte der Prophylaxe, Behandlung und Rehabilitation» «Euromedica-2011». – Hannover, 2011. – P.50-51.

9. Горчаков В. Н., Анохин С. И., Гаскина Т. К., Горчакова О. В., Колмогоров Ю. П. Гомеостаз микроэлементов лимфатического рениона органов при патологии и фитокоррекции // Archiv Euromedica. 1st & 2nd Edition 2011. Ганновер, 2011. С. 57-59, автора – 0,08 п.л.

Gorchakov V.N., **Anohin S.I.**, Gaskina T.K., Gorchakova O.V., Kolmogorov Y. P. Microelement homeostasis of the lymphatic region of organs by the pathology and phytocorrection on the SR RFA data // Archiv Euromedica. 1st & 2nd Edition 2011. Hannover, 2011. P.57-59.