

и левой почек статистически достоверных отличий не обнаружено (атрофированные клубочки: правая почка — $3,5 \pm 1,3$ %, левая почка — $5,5 \pm 1,3$ %; гипертрофированные клубочки: правая почка — $5,5 \pm 1,3$ %, левая почка — $4,5 \pm 1,3$ %; частично гиалинизированные клубочки: правая почка — $1 \pm 1,3$ %, левая почка — $0,5 \pm 1,3$ %). Нет статистически достоверной разницы при сравнении средних долей склерозированных клубочков правой и левой почек в возрасте как первой (правая почка — $1 \pm 1,3$ %, левая почка — $2 \pm 1,3$ %), так и второй (правая почка — $6,5 \pm 1,3$ %, левая почка — $5 \pm 1,3$ %) зрелости.

С возрастом статистически достоверно уменьшается средняя доля площади клубочков как в правой (группа «А» — $20,5 \pm 2,6$ %, группа «Б» — $13 \pm 1,3$ %), так и в левой (группа «А» — $17,5 \pm 1,3$ %, группа «Б» — $13 \pm 1,3$ %) почке; при этом в обеих возрастных группах при сравнении средних долей площади клубочков правой и левой почек статистически достоверные различия не отмечаются.

С возрастом статистически достоверно уменьшается количество клубочков как в правой (группа «А» — $43,5 \pm 3,12$, группа «Б» — $35,5 \pm 2,34$), так и в левой (группа «А» — $43 \pm 3,12$, группа «Б» — $36 \pm 1,56$) почке; при этом в обеих возрастных группах при сравнении количества клубочков правой и левой почек статистически достоверные различия не отмечаются.

Таким образом, результаты морфометрического исследования клубочков правой и левой почек крысы не отличаются друг от друга в возрасте как первой, так и второй зрелости. Отмеченные возрастные дистрофические изменения не выходят за пределы данной возрастной группы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дгебуадзе М. А. Морфометрическое исследование клубочков правой и левой почек человека в возрастном аспекте // Морфология. 2001. Т. 119. № 1. С. 59–62.
2. Дгебуадзе М. А. Морфофункциональное состояние артериальных сосудов правой и левой почек человека в норме // Морфологические ведомости. 2007. № 3–4. С. 184–185.
3. Дгебуадзе М. А., Гачечиладзе Д. Г., Данелия З. А. Сравнительная характеристика кровотока правой и левой почек человека // Biomedical and Biosocial Anthropology. 2007. № 9. Р. 85–87.
4. Дгебуадзе М. А., Стефанов С. Б. и Кацитадзе З. И. Количественная оценка динамики морфологических изменений в гепатоцитах при травматическом шоке // Тез. докл. конф. молодых ученых Ин-та эксперим. морфологии им. А. Н. Натишвили АН ГССР. — Тбилиси, 1984. С. 70–73.
5. Махинько В. И., Никитин В. Н. Константы роста и функциональные периоды развития в постнатальной жизни белых крыс // Молекулярные и физиологические механизмы возрастного развития. — Киев, Наукова думка, 1975. С. 308–326.

Деев Р. В., Ахмедов Т. А.

РЕАКТИВНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ ЭПИТЕЛИЯ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ В СОСТАВЕ МОЧЕВЫХ РЕЗЕРВУАРОВ

*Кафедра патологической анатомии (начальник — проф. С. А. Повзун)
Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург*

Мочевые резервуары (МР) представляют собой биоартифициальные «протезы» мочевого пузыря, формируемые хирургическим путем с целью деривации мочи. Наиболее часто в качестве исходного материала для операции используют различные отделы кишечной трубки — желудок, подвздошную, тощую и толстую кишки. Несмотря на то что подобные реконструктивные операции более 30 лет широко выполняются в мире и в России, подробного изучения гистофизиологии эпителия и других тканей в условиях МР не выполнено, а имеющиеся данные разрозненны и явно недостаточны [1].

Известно, что в динамике компенсаторно-приспособительных реакций выделяют три основные фазы: становления, закрепления и истощения, которые протекают на всех уровнях структурной организации — молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном, организменном посредством набора стереотипных механизмов — атрофии, гипертрофии, гиперплазии с возможным исходом в дисплазию [5]. Следовательно, для выявления закономерностей протекания реактивных изменений в эпителии кишечного гистогенетического типа в составе МР необходимо проведение комплексного исследования состояния ткани от начала внешнего по отношению к ней воздействия до срыва компенсаторных механизмов. Последнее чрезвычайно важно для определения факторов прогноза для конкретного пациента.

Согласно современным концепциям гистологии ткань следует рассматривать не только как один из уровней структурной организации, но и как систему взаимодействующих клеточных дифферонов и их неклеточных производных [2, 3]. Очевидно, что в условиях нормального (физиологического) функционирования ткани клеточные диффероны, входящие в состав конкретной ткани, должны находиться в стандартном (физиологическом) соотношении, обеспечивающим полноценное ее функционирование, включая физиологическую регенерацию. Следует предположить, что в условиях измененной среды эти соотношения могут меняться с целью поддержания исходного гомеостаза ткани, следовательно, носят приспособительный характер. Выражением индивидуальной (тканевой) меры компенсаторно-приспособительных морфофункциональных преобразований в тканях под воздействием различных сверхфизиологических факторов принято называть реактивностью [3].

Эпителий кишечного типа, а именно — эпителий подвздошной кишки, в составе своей клетки имеет нескольких клеточных дифферонов: каемчатых энтероцитов, бокаловидных мукоцитов, клеток Панета, энтероэндокриноцитов, М-клеток, объединенных общностью происхождения из стволового энтероцита, находящегося на боковых стенках крипт. Кроме этих клеток среди эпителиоцитов в нормальных условиях обнаруживаются межэпителиальные лимфоциты, межэпителиальные макрофаги, межэпителиальные нейтрофилы и другие пришлые клеточные

элементы, имеющие костномозговое происхождение. Представляется целесообразным объединить их общим термином — «клетки резидентных дифферонов». В нормальных условиях их сочетанная деятельность позволяет реализовывать основные функции кишечного эпителия подвздошной кишки — пристеночное пищеварение, всасывание, осуществление иммунного барьера, ауто- и паракринную регуляцию. Искусственно извлеченные из кишечной трубки хирургическим путем и приспособленные для выполнения функции удержания мочи в эпителий должны регистрироваться морфофункциональные преобразования, способствующие в первую очередь защите эпителия от агрессивного воздействия мочи.

Вышеуказанные положения обусловили цель исследования — выявить основные структурные преобразования эпителия подвздошной кишки в составе мочевых резервуаров.

Материал и методы. Исследование выполнено на материале щипковых биопсий ($n = 52$), полученных во время диагностических цистоскопий у пациентов ($N = 23$), перенесших реконструктивную илеоцистопластику в сроки от 0,3 до 29 лет. Материал нормальной подвздошной кишки получали интраоперационно. Материал предоставлен ГУЗ «Городская многопрофильная больница № 2».

После стандартной гистологической обработки изготавливали срезы, которые окрашивали гематоксилином и эозином. При изучении препаратов обращали внимание на состояние гистоархитектоники слизистой оболочки, сохранность структурно-функциональных единиц, целостность эпителиального пласта, выраженность воспалительных процессов. Все препараты, включая полутонкие срезы, подвергались гистоморфометрическому исследованию, в ходе которого регистрировались параметры, характеризующие морфологические особенности эпителия (табл. 1).

Часть кусочков ($n = 6$) фиксировали для электронной микроскопии, препараты изготавливали по рутинной методике. Полутонкие срезы окрашивали толуидиновым синим. После ориентировки в срезе выбирали наиболее информативный участок биоптата, из которого после прицельной заточки изготавливали ультратонкие срезы. Микрокопирование осуществляли на трансмиссионном электронном микроскопе JEM-100C (Япония).

Результаты. В ходе исследования установлено, что в результате функционирования подвздошной кишки в нефизиологических условиях ее слизистая оболочка претерпевает ряд существенных реактивных изменений. В первую очередь регистрируется атрофия кишечных ворсинок. Так, в сроки до 20 мес. функционирования МР их длина составила в среднем 177 ± 22 мкм, в следующие 20 мес. — 124 ± 18 мкм, а у пациента с 29-летним анамнезом после операции можно констатировать их субтотальную атрофию. Менее выраженной атрофии подвергались крипты. Их глубина в первые 40 мес. колебалась от 220 до 174 мкм, что значимо не отличается от глубины крипт в естественных условиях. Следует, однако, отметить, что на максимальном сроке наблюдений крипты становятся единичными, а их глубина не превышает 90 мкм.

Структурным перестройкам подвергаются эпителиоциты основных собственных клеточных дифферонов кишечного эпителия — каемчатые энтероциты, бокаловидные мукоциты, клетки Панета.

Изучение линейных размеров эпителиоцитов свидетельствует о происходящих реактивных процессах. Так, если в первые 20 мес. высота эпителиоцитов в криптах,

Таблица 1

**МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ ЭПИТЕЛИЯ СЛИЗИСТОЙ
ОБОЛОЧКИ МР, СФОРМИРОВАННЫХ ИЗ ПОДВЗДОШНОЙ КИШКИ***

Показатель	Норма	Срок после операции, мес.			
		1–20	21–40	Больше 40	358 (29 лет)
Количество больных	3	11	3	8	1
Количество биоптатов	3	28	8	10	3
Высота ворсинки, мкм	388±56	177±22	124±18	154±22	-
Глубина крипты, мкм	200±26	185±26	220±28	174±25	85±5
Высота эпителия на вершине ворсинки, мкм	44±11	50±5	55±4	47±5	83±7*
Высота эпителия у основания ворсинки, мкм	53±6	54±6	61±7	48±5	-
Высота эпителия в крипте, мкм	37±9	37±8	47±8	41±8	62±4*
Доля бокаловидных клеток на ворсинке, %	8±2	41±18	36±16	35±14	24±2
Доля бокаловидных клеток в крипте, %	11±3	31±16	34±18	20±12	-
Доля клеток Панета, %	7±2	11±5	18±9	14±8	7±2
Доля межэпителиальных лимфоцитов, %	3±1	6±2	6±1	9±2	6±2
Доля межэпителиальных эозинофилов, %	2±1	3±1	2±1	4±1	-

* Приведены данные для поверхностного эпителия.

у основания и на вершинах ворсинок существенно не отличались от нормальных показателей, то в дальнейшем прослеживалась тенденция к увеличению высоты клеток, которая через 29 лет достигала 80 мкм и более, при этом уменьшалась их ширина. Ультраструктурные изменения каемчатых энтероцитов затрагивали все морфофункциональные внутриклеточные компартменты — ядро, апикальный аппарат, боковые межклеточные контакты, базальную мембрану и др.

Ультраструктурная организация клеточных ядер свидетельствовала об активных метаболических процессах, происходящих в клетках. С течением времени отмечалась тенденция к изменению ядер — они становились преимущественно удлиненной формы, имели изрезанный контур, что в ряде случаев могло быть принято даже за двудерность (рис. 1).

В первые 20 мес. апикальные микроворсинки каемчатых энтероцитов существенно не отличались от нормальных; визуализировались мелкодисперсные элементы гликокаликса. В дальнейшем происходила их атрофия — микроворсинки уменьшались по высоте, снижалось их количество. С течением времени отмечалось расширение межэпителиальных щелей, которые в норме наблюдаются в базальной трети эпителиального пласта. В условиях постоянного контакта с мочой

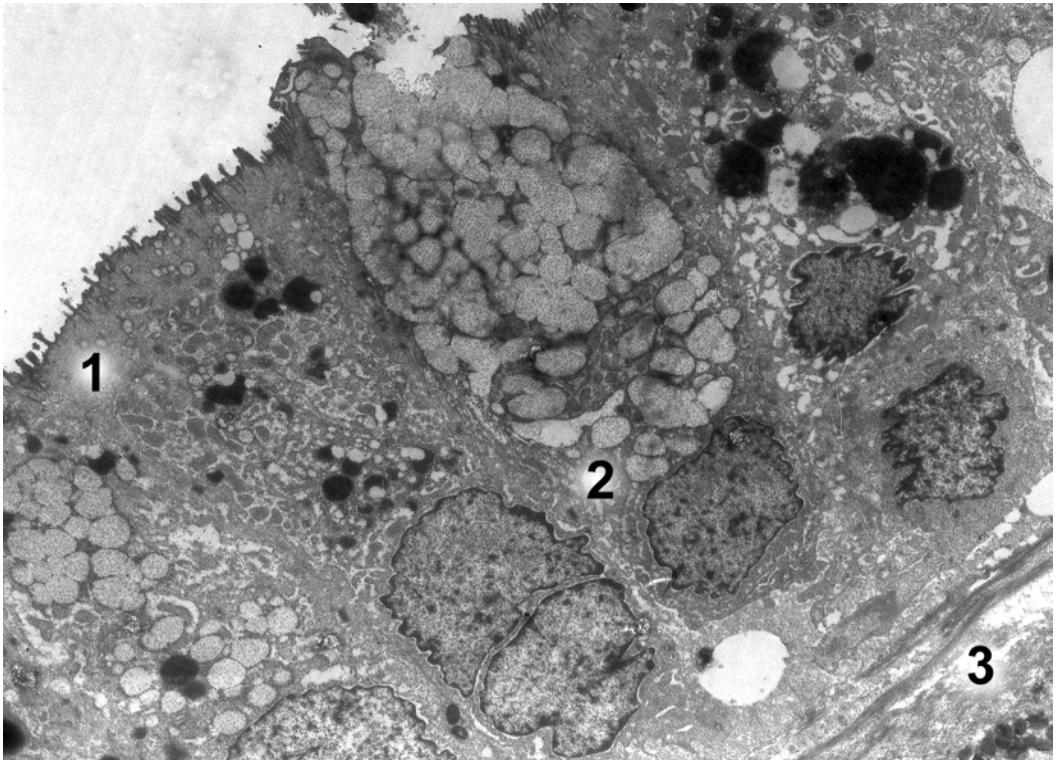


Рис. 1. Ультраструктура эпителиоцитов слизистой оболочки МР, сформированного из подвздошной кишки, 29 лет функционирования (ув. 2000):
 1 — апикальная часть каемчатого энтероцита; 2 — бокаловидный мукоцит;
 3 — собственная соединительнотканная пластинка с мощно развитыми коллагеновыми волокнами. Электронная микрофотография

протяженность этих пространств возрастала и иногда достигала двух третей высоты эпителиоцитов, при этом клетки контактировали с соседними эпителиоцитами только посредством небольших выростов плазмалеммы.

Базальный компартмент эпителиоцитов уже через 5 лет после операции характеризовался чрезвычайной складчатостью, соответствующей рельефу базальной мембраны. Эпителиоциты контактировали с ней лишь частично, имели многоотростчатую форму, а в образовавшиеся между отростками пространства активно проникали лейкоциты.

Соотношение клеток различных дифферонов изменялось в зависимости от срока функционирования МР. Отмечается, что в первые месяцы происходила значительная гиперплазия бокаловидных клеток — их доля увеличивалась до 40 %. В дальнейшем наблюдалась тенденция к их постепенному снижению, хотя даже через 29 лет их количество все равно в несколько раз превышало нормальные показатели как в криптах, так и на ворсинках. Дифферон клеток Панета реагировал на новые условия существования гиперплазией в первые месяцы — их доля в дне крипт увеличивалась с 7 ± 2 % (норма) до 11 ± 5 % через 20 мес. В дальнейшем эта тенденция сохранялась. Следует отметить, что именно клетки Панета характеризовались наи-

большим консерватизмом в ультраструктурной организации. Даже через 29 лет они имели обычное строение, в то время как в остальных клетках выявлялись явления дисплазии — появления смешанных фенотипов, несущих в себе ультраструктурные признаки как каемчатых энтероцитов, так и бокаловидных мукоцитов.

Поскольку слизистая оболочка представляет собой динамичную эпителиально-соединительнотканную систему, закономерно изменялось и количество представителей резидентных дифферонов кишечного эпителия — различных лейкоцитов. Однако значимой динамики этого показателя выявить не удалось (табл. 1). Вместе с тем собственная пластинка слизистой оболочки характеризовалась массивированной лейкоцитарной инфильтрацией. Большую часть клеток составляли плазматические клетки и лимфоциты; в меньшей степени присутствовали эозинофилы (2–4 %), другие гранулоциты. Кроме этого, на поздних сроках — в фазе декомпенсации — отмечался склероз собственной соединительнотканной пластинки слизистой оболочки.

Обсуждение. Мочевые резервуары, сформированные из различных отделов кишечной трубки, являются уникальным объектом для изучения морфофункциональных преобразований в ответ на воздействие внешнего по отношению к ткани фактора. Большое количество гистологических научных работ посвящено исследованию реактивности различных гистогенетических типов эпителиев. Вместе с тем исследование закономерностей перестройки именно нежелезистых эпителиев кишечного типа имеет определенные методические трудности, которые связаны с моделированием таких состояний и в большей части сводится к исследованию воспаления и малигнизации. Исследование слизистой оболочки МР в этой связи представляется удачной возможностью расширить фундаментальные представления об основных закономерностях реактивности эпителиев кишечного типа.

Увеличение размеров эпителиоцитов (высоты), появление клеток необычной формы, клеток с отростчатыми базальными отделами, т. е. с явлениями клеточного полиморфизма, является неблагоприятным фактором в плане вероятности последующей малигнизаций. Следует отметить, что наиболее выражены такие процессы в клетках, удаленных от крипт, или на тех сроках, когда мы наблюдаем значимую атрофию крипт.

Изменение формы ядра свидетельствует о напряженности метаболических процессов — интенсивном информационном обмене между ядром и цитоплазмой. Кроме того, на поздних сроках нельзя не отметить и признаки ядерного полиморфизма — различие по форме, размерам, соотношению гетеро- и эухроматина. Большое значение подобного изменения ядер в ходе малигнизации эпителиальных тканей было подробно изучено гистологами [6, 7–9].

Расширение межэпителиальных пространств может быть связано как со снижением экспрессии белков межклеточной адгезии, так и с состоянием хронического отека, вследствие поддержания постоянной лимфоидной инфильтрации стромы ворсинок и собственной соединительнотканной пластинки слизистой оболочки.

Перечисленные признаки — элементы ядерного и клеточного полиморфизма, дисконфлексации эпителиального пласта, в совокупности могут служить критериями нарастающего по времени клеточного атипизма каемчатых энтероцитов.

Наибольший фенотипический и, вероятно, функциональный консерватизм дифферона клеток Панета, по-видимому, связан с функцией поддержания

гомеостаза в криптах [14], где постоянно происходят процессы пролиферации камбиального резерва кишечного эпителия, где сосредоточены стволовые клетки, являющиеся отправной точкой для дивергентной дифференцировки с последующим формированием на стенках крипт и ворсинок клеток всех собственных эпителиальных дифферонов. Очевидно, что воздействие агрессивных факторов мочи вкупе с провоспалительными цитокинами — результатом деятельности лейкоцитов, являющимися эффекторами «хронического воспаления» в стенке МР приводят к резкой смене молекулярного микроокружения, что «перенаправляет» вектор преимущественной дифференцировки стволовых энтероцитов по пути мукоцитов. На сегодняшний день идентифицировано несколько молекулярных индукторов мукоцитогенеза. Так, на культурах эпителия бронхов и некоторых разновидностях кишечного эпителия показано, что IL-4, IL-13, IL-18, IL-33, а также MMP9, TNF, являющихся продуктами деятельности как различных лейкоцитов, так и клеток Панета, способны приводить в эпителиоцитах к активации генов семейств *MUC2* и *MUC5*, что обуславливает их дифференцировку в бокаловидные клетки [11, 12, 13, 15]. По-видимому, данный молекулярный путь индукции этой ветви дифференцировки является универсальным для большого числа разновидностей эпителия.

Кроме того, показано, что клетки Панета помимо бактерицидной функции выполняют и роль локального регулятора дифференцировки стволовых энтероцитов непосредственно в крипте. Установлено, что они акцептируют молекулярные сигналы от лейкоцитов, имеющих как под базальной мембраной, так и интраэпителиально, а также от клеток интрамуральных нервных сплетений и формируют свои молекулярные сигналы (α -defensin, Paneth cell enzyme — sPLA₂, MMP7) стволовым энтероцитам, модулируя их пролиферативную и дифференцировочную активность [14]. В этой связи гиперплазия дифферона клеток Панета в МР представляется весьма целесообразной с общебиологической точки зрения и направленной на защиту системы кишечного эпителия от неблагоприятных условий.

По результатам наших морфометрических исследований можно констатировать, что на уровне кишечного эпителия реализуются основные закономерности тканевых компенсаторно-приспособительных процессов в форме последовательной смены трех фаз — становления, функционирования («плато») и декомпенсации компенсаторных механизмов — «срыва». Применительно к пациентам с МР, сформированным из подвздошной кишки, эти фазы занимают соответственно 1–20 мес., 20–40 мес. и более 40 мес. Такая периодизация отличается от введенной в клиническую урологию, где в динамике структурных и ультраструктурных изменений слизистой оболочки тонкой кишки принято выделять раннюю (воспалительную) и позднюю (регрессивную) фазы [4]. Однако продолжительность этих фаз в основном согласуется с нашими данными и занимает соответственно 1 год и период от 1 года до 4 лет [10].

Очевидно, что «срыв» компенсаторных механизмов приводит на клеточном уровне к накоплению «рисков» малигнизации, что демонстрируется данными пациента с 29-летним анамнезом функционирования МР. К числу таких преобразований следует отнести состояние базальной мембраны, межклеточных контактов эпителиоцитов с намечающейся тенденцией к дисконкомплексации эпителиального пласта, появление клеток со «смешанным фенотипом» и ряд других.

Таким образом, процесс компенсаторно-приспособительной перестройки эпителия МР включает все основные элементы — атрофию, гиперплазию, гипертрофию, дисплазию. Причем этот процесс реализуется на всех уровнях структурной организации — молекулярном, субклеточном, клеточном, тканевом, органном, что вполне соответствует традиционным взглядам на закономерности развития компенсаторно-приспособительных (реактивных) изменений [5]. Субклеточный, клеточный, тканевой и органнй уровни входят в область непосредственной компетенции нормальной и патологической гистологии. Так, на субклеточном уровне реактивные преобразования эпителиоцитов включают атрофию микроворсинок, межклеточных контактов, гипертрофию самих клеток, что на тканевом уровне в совокупности может интерпретироваться как признаки дисплазии. Кроме того, на тканевом уровне отмечается явление гиперплазии дифферона бокаловидных мукоцитов и клеток Панета.

Выводы:

1. Реактивные изменения эпителия подвздошной кишки в составе мочевых резервуаров в своем развитии проходят три фазы — становления (0–20 мес.), функционирования (20–40 мес.) и декомпенсации (более 40 мес.); они реализуются на субклеточном, клеточном и тканевом уровнях структурной организации кишечного эпителия.

2. Значимыми морфологическими факторами прогноза могут служить общие структурные характеристики — величина ворсинок и глубина крипт, размеры и форма клеток и их ядер, целостность базальной мембраны, соотношение клеточных дифферонов в составе слизистой оболочки.

3. Мочевые резервуары представляют собой уникальный объект исследований не только для клинических целей, но и для определения фундаментальных закономерностей структурных и функциональных преобразований эпителиев кишечного типа.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Аль-Шукри С. Х., Ткачук В. Н.* Опухоли мочеполовых органов: Руководство для врачей. — СПб.: Питер, 2000.
2. *Данилов Р. К.* Общие принципы клеточной организации, развития и классификации тканей // Руководство по гистологии. В 2 т. Т. 1. — СПб.: СпецЛит, 2001. С. 95–105.
3. *Клишов А. А.* Гистогенез и регенерация тканей. — Л.: Медицина, 1984.
4. *Переверзев А. С., Петров С. Б.* Опухоли мочевого пузыря. — Харьков: Факт, 2002.
5. *Саркисов Д. С.* Очерки истории общей патологии. Изд. 2-е, перераб. и доп. — М.: Медицина, 1993.
6. *Тюрин С. М.* О реактивных изменениях толстой кишки // Развитие клеток нормальных и опухолевых тканей. Труды Военно-медицинской ордена Ленина академии им. С. М. Кирова. Т. 165. 1965. С. 213–222.
7. *Щелкунов С. И.* Опыт изучения пластичности и реактивности эпителиальных и мышечных тканей // Реактивность и пластичность тканей. Труды Ленинградского санитарно-гигиенического медицинского института. Т. 16. 1953. С. 5–7.