

Т.П. Борисова <sup>1</sup>  
І.В. Твердохліб <sup>1</sup>  
О.Ю. Оболонська <sup>1,2</sup>  
Г.С. Короленко <sup>1</sup>  
К.І. Дяговець <sup>1</sup>  
Д.М. Сурков <sup>2</sup>  
Т.В. Усенко <sup>2</sup>

<sup>1</sup> Dnipro State Medical University  
<sup>2</sup> КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР  
Дніпро, Україна







Надійшла: 14.01.2021

Прийнята: 06.03.2021

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.1.28-38>

УДК 616.12-007.2:616.61-018-053.32:57.089.7

## МОРФОЛОГІЧНА ХАРАКТЕРИСТИКА НИРОК У НЕДОНОШЕНИХ НОВОНАРОДЖЕНИХ З ВІДКРИТОЮ АРТЕРІАЛЬНОЮ ПРОТОКОЮ (ЗА ДАНИМИ АУТОПСІЙ)

Borysova T.P. , Tverdokhlib I.V., Obolonska O.Yu. , Korolenko A.S. , Diahovets K.I.  ✉, Surkov D.M. , Usenko T.V.  Morphological characteristic of premature infants's kidneys with opened Ductus Arteriosus (by the autopsy).

Dnipro State Medical University, ME "Dnipropetrovsk regional children's clinical hospital" DOR, Dnipro, Ukraine.

**ABSTRACT. Background.** Kidney has protracted nephrogenesis and depend on hemodynamic changes on the highest level in support of natural transition to extrauterine circulation. Fetal communications like Ductus Arteriosus take part in the shunting from the aorta to the pulmonary artery. Increase of this shunting of the blood leads to hyperperfusion with hypoxic changes of some development systems of organs with protracted morphogenesis so like kidneys. **Objective.** To determine the features of postnatal morphogenesis of the kidneys in premature infants with a gestational age of 25 to 35 weeks on the background of an open ductus arteriosus. **Methods.** 21 autopsy material premature infant's kidney which were fixed by 10%-formalin and then were subjected to the standard histological procedures. Slides were stained by hematoxylin and eosin. We used the complex of histological and morphometric methods. There were created 3-demensional models of kidney's fragments. We carried out biometrical and statistical analysis. **Results.** During our research it was determines that the changes of the volume of the functional parenchyma of the kidney and the diameter of the Ductus Arteriosus became in inverse relationship. The wider the duct the smaller the volume of the functional parenchyma because of atrophic and necrotic changes during the late stages of glomerulo- and tubulogenesis. These changes could be distinguished by the quantitative density of development on three germinate layers of the cortex of kidney. **Conclusion.** Summing up, it determined the retardation of glomerulogenesis particularly superficial area of the cortex because of the opened Ductus Arteriosus.

Key words: morphogenesis of kidney, premature infants, opened Ductus Arteriosus.

### Citation:

Borysova TP, Tverdokhlib IV, Obolonska OYu, Korolenko AS, Diahovets KI, Surkov DM, Usenko TV. [Morphological characteristic of premature infants's kidneys with opened Ductus Arteriosus (by the autopsy)]. Morphologia. 2021;15(1):28-38. Ukrainian.

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2021.1.28-38>

 Borysova T.P. 0000-0001-8347-4348,  Obolonska O.Yu. 0000-0001-9863-1828

 Korolenko A.S. 0000-0003-3234-2868,  Diahovets K.I. 0000-0002-7010-795X

 Surkov D.M. 0000-0002-6456-8493,  Usenko T.V. 0000-0001-5477-4739

✉ [katarinadyagovets@gmail.com](mailto:katarinadyagovets@gmail.com)

© Dnipro State Medical University, «Morphologia»

### Вступ

Передчасна народжуваність на сьогодні є досить актуальною проблемою. Саме ця група новонароджених становить більшу частину неонатальної смертності та виживання з високим

ризиком інвалідизації. Змінені або порушені адаптаційні механізми призводять до незворотніх морфологічних пошкоджень та розвитку патогномонічних процесів в уражених органах та системах органів [1]. Наразі відомо, що остаточні

етапи нефрогенезу людини відбуваються після 36 тижнів пренатального онтогенезу. До того ж основна кількість функціонуючих нефронів, особливо кіркової зони нирки, досягає свого повноцінного морфологічного розвитку у пізньому пренатальному та ранньому постнатальному періоді онтогенезу [2].

Виходячи з цього, необхідно додати, що нирка з властивим їй триваючим нефрогенезом максимально вразлива до гемодинамічних змін, що супроводжують природний перехід до позаутробного кровообігу. Посилене шунтування крові з аорти в легеневу артерію за рахунок відкритої артеріальної протоки (ВАП) призводить до системної гіперперфузії з очевидним характерним розвитком гіпоксії [3]. Досить актуальним на сьогодні залишається факт впливу ВАП на розвиток бронхолегеневої дисплазії, некротизуючого ентероколіту, ретинопатії та внутрішньошлункових крововиливів. Але на жаль, досі поза увагою залишається вплив ВАП на морфофункціональні особливості нирок, які неабияк вразливі у ранньому неонатальному періоді, з урахуванням пролонгації їхнього розвитку до періоду статевого дозрівання [4].

Роботи, які присвячені нефрогенезу у теперішній час направлені на вивчення лінійності розвитку нирки, тривалості морфогенезу після пологів і вплив факторів навколишнього середовища на цей процес [5; 6]. Доведено, що передчасне народження і затримка внутрішньоутробного розвитку є причиною олігоневронії та розвитку аномальних клубочків [7]. Причому частка аномальних клубочків може коливатись від 0,2% до 18% [8].

**Метою** цього дослідження було вивчення морфології нирок і особливості їхнього морфогенезу у недоношених новонароджених з ВАП.

#### **Матеріали та методи**

Дослідження було мультицентрове, відкрите, проспективне, зі стратифікацією за строком

гестації та наявністю ВАП. Критерії включення: недоношені новонароджені 25-35 тижнів, які народились живими та померли у віці однієї та більше доби життя.

Матеріалом слугував аутопсійний матеріал нирок 21 померлого недоношеного новонародженого строком гестації від 25 до 35 тижнів, які перебували на лікуванні у 2017-2019 роках у відділеннях інтенсивної терапії для новонароджених КП «Дніпропетровський обласний перинатальний центр зі стаціонаром» ДОР», КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» ДОР», КЗ «Дніпропетровський клінічний медичний центр матері та дитини ім. проф. Руднева» ДОР» з послідуною аутопсією в патоморфологічному відділенні КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради». Патологоанатомічні діагнози: Недоношеність. Асфіксія в пологах (6 новонароджених), відкрита артеріальна протока (21), респіраторний дистрес-синдром тяжкого ступеню (15). Дослідження узгоджене з етичним комітетом КП «Дніпропетровська обласна дитяча клінічна лікарня» Дніпропетровської обласної ради», зі згодою батьків на розтин тіла. Критерії виключення: затримка внутрішньоутробного розвитку, вроджені вади розвитку нирок, сепсис.

Розподіл за статтю: хлопчики - 14 (66,7 %), дівчатка - 7 (33,3 %). Гестаційний вік в середньому складав 28,25±3,98 тижнів. Середня маса тіла при народженні була 1155,47 ± 521,13 г. Респіраторний дистрес-синдром спостерігався в 71,4%, асфіксія в пологах – у 28,6% випадків, ВАП діагностовано у 15(71%) дітей: закритий артеріальний проток - у 6 дітей (28,6%); діаметр ВАП 1 мм у 1 (4,7%) дитини; збільшення розміру діаметра ВАП (2 та більше мм) спостерігалось у 14 (66,6%) дітей; термін життя до 1 дня мали 4 дитини (19%); до 7 діб - 10 дітей (47,7%), до 31 доби- 7 (33,3%) дітей (табл.1).

Таблиця 1

Характеристики обстежуваних померлих недоношених новонароджених

Показник	Значення
Середній гестаційний вік (тиж) (M±SD [min-max])	28,25± 3,98 [25-36]
До 29 тиж п (%)	8 (38,1%)
29-31 тиж п (%)	7 (33,3%)
32-36 тиж п (%)	6 ( 28,6%)
Постнатальний вік (тиж) (M±SD ) [min-max])	30,71±4,78[25-43]
Середня вага при народженні (г)(M±SD) [min-max])	1155,47 ± 521,13 [580-2650]
Середня маса на момент смерті (г) (M±SD ) [min-max])	1341±607,76 [540-3010]
Співвідношення статі (хлопчики/дівчинки)	14 ( 66,7%) / 7 ( 33,3%)
Кількість новонароджених з закритою ВАП, n (%)	6 (28,6%)
Кількість новонароджених з ВАП 1-1,9 мм, n (%)	1 (4,7%)
Кількість новонароджених з ВАП 2-2,9мм, n (%)	6 (28,6%)
Кількість новонароджених з ВАП ≥3мм, n (%)	8 (38,1%)
Кількість новонароджених з асфіксією в пологах, n (%)	6 (28,6%)
Кількість новонароджених з респіраторним дистрес-синдромом, n (%)	15 (71,4%)

При макроскопічному дослідженні звертали увагу на колір, розміри та наявність вад розвитку обох нирок. Оцінка зовнішньої форми нирок проходила за критеріями Л.М. Курзина та співавт. [9].

Для гістологічного дослідження використовувалися шматочки із 5 ділянок правої та лівої нирки, які після фіксації розчином 10%-ого забуференого формаліну та промивки заливалися у парапласт.

Гістологічні зрізи виготовляли завтовшки 5 та 7 мкм у трьох проєкціях. Горизонтальна проєкція застосовувалася у випадках виготовлення серії з метою подальшого моделювання, адже ця проєкція дозволяє найбільш адекватно здійснювати реконструкцію трубчастих структур, таких як проксимальні та дистальні каналці, збірні трубочки, приносних та виносних артеріол. Потреба в сагітальній площині зрізу виникала за умов реконструкції, кількісної та якісної характеристики клубочків на різних стадіях розвитку. Отримані зрізи забарвлювалися гематоксиліном та еозином.

Тривимірне комп'ютерне моделювання проводилося за допомогою комплексу програм Microsoft Office Picture Manager, Amira 5.0 та 3ds max 8.0. В роботі проведено не лише відтворення обрисів та характеру поверхні певних об'єктів дослідження, а й розрахунок досліджуваних параметрів: об'єму, площі поверхні та довжини модельованих об'єктів [10].

Під час дослідження були змодельовані фрагменти нирок з різними за формою та структурою клубочків; проксимальні та дистальні каналці, збиральні трубочки; фрагменти приносних та виносних судин. Особливо було змодельовано ниркові тільця з осередковою атрофією, некрозом та крововиливом. Моделі фрагментів нирок з тромбозом субкапсулярних судин набули особливого значення за умов трансформації відповідних ниркових тілець. На етапі моделювання було звернено увагу на коркові субкапсулярні ниркові тільця на більш ранніх стадіях нефрогенезу, які різко відрізнялися за формою та розмірами. Найкритичніші з них також підлягали реконструкції.

Методика морфометричного та стереологічного аналізів, викладена Г.Г. Автанділовим із співавторами [11], застосовувалася з метою кількісної оцінки змін структурних компонентів нирок на різних стадіях морфогенезу у ранніх постнатальних періодах задля співставлення клітинних, тканинних та просторових перебудов за умов нормального розвитку та їхніх порушень при вказаних вище супутніх патологіях.

Враховуючи мету та задачі дослідження, були оцінені морфологічні показники нирок в залежності від строку гестації та наявності ВАП.

Біометричний аналіз за допомогою методів варіаційної статистики дозволив виконати кіль-

кісну обробку досліджуваного матеріалу.

Морфометричні параметри підлягали подальшій статистичній обробці. Розрахунки проводилися за допомогою статистики малих виборок за авторською методикою A.R. Ansari та R.A. Bradley [12]. У ході дослідження були обрані пари перемінних величин, пов'язані логікою онтогенезу, з урахуванням локалізації, особливостей будови трьох типів нефронів: відносна товщина зони кіркових субкапсулярних ниркових тілець та абсолютний об'єм недорозвинених клубочків; абсолютний об'єм паренхіми кіркового субкапсулярного шару нирки та абсолютний об'єм недорозвинених клубочків; об'ємна щільність строми та між'ядерна відстань ендотеліоцитів капілярів розвинених клубочків; зовнішній діаметр кіркових субкапсулярних ниркових тілець та абсолютний об'єм недорозвинених клубочків; зовнішній діаметр кіркових проміжних ниркових тілець та абсолютний об'єм частково розвинених клубочків; кількісна щільність недорозвинених клубочків та об'ємна щільність паренхіми кіркової речовини нирок. Взаємозв'язок між обраними парами потребував кореляційного аналізу.

Під час проведення математичного аналізу отриманих результатів розрахунки проводилися із використанням ліцензійної програми «Statistica» (версія 6.1, серійний номер AGAR 909 E 415822 FA).

#### **Результати та їх обговорення**

Проведений аналіз морфологічних показників нирок в залежності від строку гестації та наявності ВАП показав наступне. Дана патологія переважала у хлопчиків. За умов закритої артеріальної протоки на 25 тижні гестації визначалися недорозвинені клубочки нефронів нирки, що переважно візуалізувалися у зоні кіркових субкапсулярних ниркових тілець, яка займала в свою чергу 33,6% ( $p < 0,05$ ) всієї мозкової речовини, що було майже в три рази більше ніж відповідний показник на 30-ій добі гестації за тих же умов. За умов однакової кількості недорозвинених клубочків нефронів нирки ми відмічали тенденцію до зменшення зони кіркових субкапсулярних ниркових тілець. Цей факт підтверджував механізм скорочення об'єму за рахунок стромального компоненту (табл. 2).

Скорочення зони кіркових субкапсулярних ниркових тілець за терміном гестації при збереженій чисельній щільності недорозвинених клубочків кіркової речовини говорить про збільшення інших зон в умовах функціонального навантаження нирки [14]. Так, зона кіркових проміжних ниркових тілець достовірно збільшилася у даному випадку на 28 %, тоді як зона юкстамедулярних – лише на 6% ( $p < 0,05$ ). У зоні проміжних кіркових ниркових тілець значно виражені крововиливи в строму нирок у вигляді дифузних діapedезних геморагій, поодинокі

ділянки атрофії та некрозу клубочків і набухання ендотеліоцитів капілярів. При цьому об'ємна щільність паренхіми залишається статистично

вагомо на 22,8 % більшою за відповідну щільність строми (рис. 1 А, Б).

Таблиця 2  
Морфологічні параметри нирок, що знаходяться в залежності від строку гестації та наявності ВАП (до 28 тижня гестації)

Морфометричний параметр	≤28 тижень гестації	
	ВАП+ n= 6	ВАП- n= 2
відносна товщина зони кіркових субкапсулярних ниркових тілець %;	31,3 ±3,2	60,2 ± 6,1
відносна товщина зони кіркових проміжних ниркових тілець %;	57,5 ±5,6	25,1 ± 2,5
відносна товщина зони юкстамедулярних ниркових тілець %;	11,2±1,1	14,7±1,5
абсолютний об'єм зони кіркових субкапсулярних ниркових тілець x10 <sup>5</sup> мкм <sup>3</sup> ;	7,9±0,8	8,3±0,9
абсолютний об'єм зони кіркових проміжних ниркових тілець x10 <sup>5</sup> мкм <sup>3</sup> ;	0,85±0,09	1,1±0,1
абсолютний об'єм зони юкстамедулярних ниркових тілець x10 <sup>5</sup> мкм <sup>3</sup> ;	5,2±0,6	3,4±0,4
абсолютний об'єм строми кіркової речовини нирки x10 <sup>5</sup> мкм <sup>3</sup> ;	32±3,2	17 ±1,7
абсолютний об'єм паренхіми кіркової речовини нирки x10 <sup>5</sup> мкм <sup>3</sup> ;	17,6±1,8	25,6±2,6
між'ядерна відстань ендотеліоцитів капілярів зони кіркових субкапсулярних ниркових тілець , мкм.	5,5±0,6	7,1±0,7
між'ядерна відстань ендотеліоцитів капілярів зони кіркових проміжних ниркових тілець , мкм.	8,6±0,7	11±1,1
між'ядерна відстань ендотеліоцитів капілярів зони юкстамедулярних ниркових тілець , мкм.	7,12±0,7	8±0,8
об'ємна щільність паренхіми кіркової речовини нирки %;	35±3,5	59±5,9
об'ємна щільність строми кіркової речовини нирки %;	65±6,5	41±4,1
абсолютна кількість недорозвинених клубочків кіркової речовини нирки, шт.;	281±28,1	164±16,4
кількісна щільність недорозвинених клубочків кіркової речовини нирки, мкм-3;	1,0±0,1	1,3±0,2

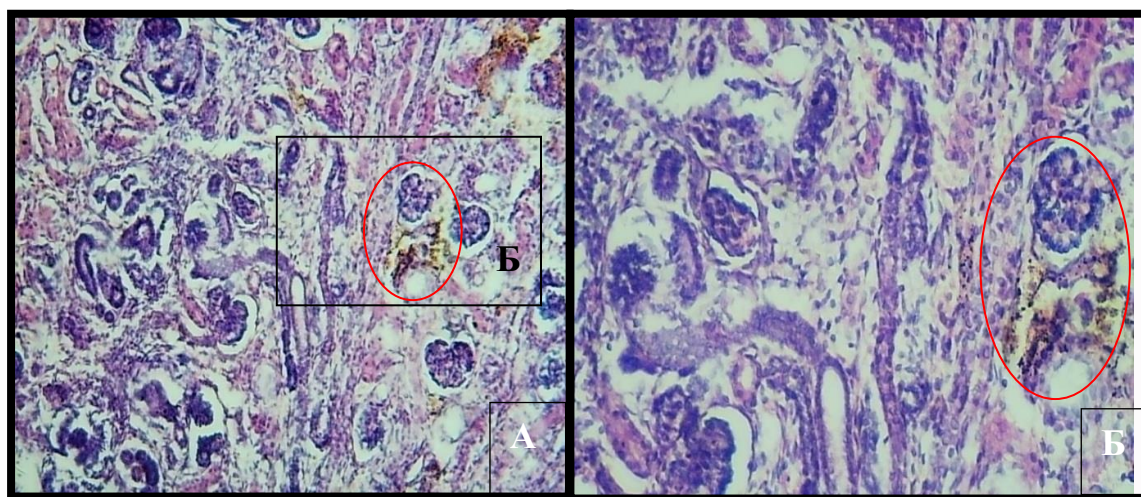


Рис.1. Гістологічні зрізи нирки недоношеної дитини на 25 тижні розвитку на межі зони кіркових субкапсулярних та проміжних ниркових тілець (А). Межа зон у збільшенні (Б). У червоному колі ділянка крововиливу в інтерстицій. Забарвлення гематоксилином та еозином. А - ×100. Б – ×1000.

Гістогенез нирок за умови відкритої артеріальної протоки до 1мм виглядав з помітним падінням чисельної щільності недорозвинених клубочків кіркової речовини, що ще раз підтверджує факт появи крововиливів. Так, на 25-ому тижні гестації у нирках відмічаються останні в паренхімі зони кіркових проміжних клубочків. Появу того ж самого феномену можна відмітити у паренхімі нирок померлої дитини в віці 7 діб, народженої на 28 тижні гестації, за умов ВАП з діаметром більше 2 мм. Згідно даним досліджень [15] така уразливість паренхіми у дитини з більшим строком гестації може свідчити про її чутливість до гіпоксемії за умови функціонування ВАП та про ступінь значущості цієї фетальної комунікації у регулювання гемодинаміки плода.

Ряд сучасних досліджень підтверджує наше спостереження стосовно того, що динаміка росту діаметра ВАП відповідала відокремленню типових ознак відмінностей морфогенезу нирок [13, 15]. Так, відмічалось достовірне падіння чисельної щільності недорозвинених клубочків з віком, але статистично вагома тенденція росту даного показника на найменших термінах гестаційного віку була очевидно пов'язана зі збільшенням діаметра артеріальної протоки. Також, порівнюючи результати морфометричного аналізу відповідних показників за умов відкритої на 2 мм артеріальної протоки з попередніми, можна відмітити переважання об'ємної щільності строми над паренхімою кіркової речовини нирки (рис. 2).

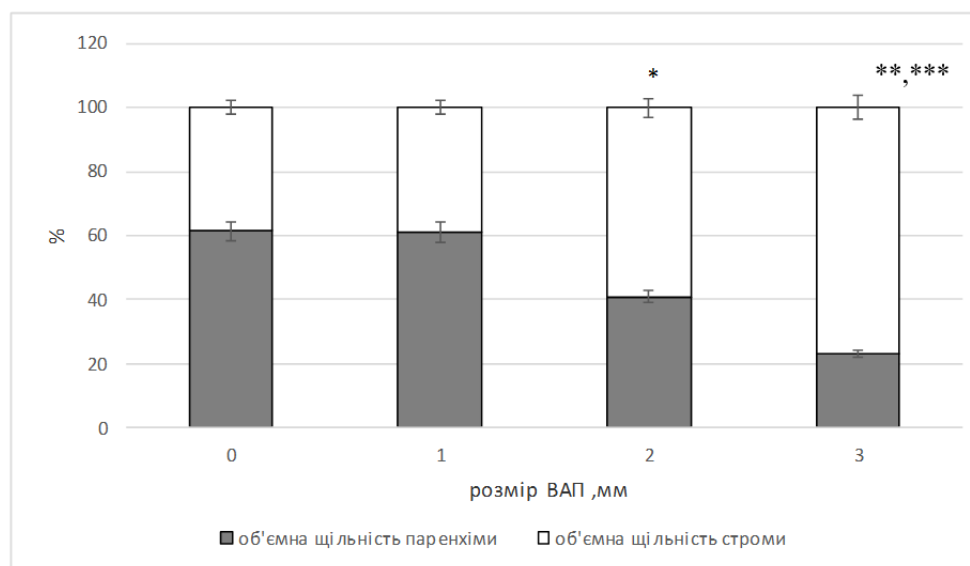


Рис. 2. Динаміка об'ємної щільності паренхіми та строми кіркової речовини нирок в залежності від ступеня збільшення діаметра артеріальної протоки.

Примітки: \* - достовірна відмінність між морфометричними показниками у групі без ВАП та ВАП з діаметром 2 мм,  $p < 0,05$ ; \*\* - достовірна відмінність між морфометричними показниками у групі без ВАП та ВАП з діаметром 3 мм,  $p < 0,005$ ; \*\*\* - достовірна відмінність між морфометричними показниками у групі з діаметром ВАП 1 мм та з діаметром ВАП 3 мм,  $p < 0,05$ .

Також, порівнюючи результати морфометричного аналізу відповідних показників за умов відкритої на 2 мм артеріальної протоки з попередніми, можна відмітити переважання об'ємної щільності строми над паренхімою кіркової речовини нирки (табл. 2). Падіння показника об'ємної щільності паренхіми перш за все говорить про явища гіаліново-крапельної паренхіматозної дистрофії епітеліоцитів канальців та атрофії ниркових тілець і канальців, що супроводжувалося явищами збільшеного рівня морфологічних аномалій клубочків та затримки їхнього розвитку (рис. 3 А-Г).

В умовах збільшення діаметра артеріальної протоки до 3 мм відзначалася стабільна картина

діапедезних крововиливів у зону кіркових субкапсулярних ниркових тілець нирок померлих недоношених на 25-у, 26-у, 30-у та 34-у тижнях розвитку (табл. 3).

У протизага цьому спостерігалось статистично вагоме збільшення кількісної щільності недорозвинених клубочків кіркової речовини на ранніх термінах гестації у порівнянні із попередньою групою. До цього продовжувало відмічатися падіння показника об'ємної щільності паренхіми у порівнянні із відповідним у попередній групі на 9,3 % ( $p < 0,05$ ) за рахунок підйому відповідного значення об'ємної щільності строми (табл. 4).

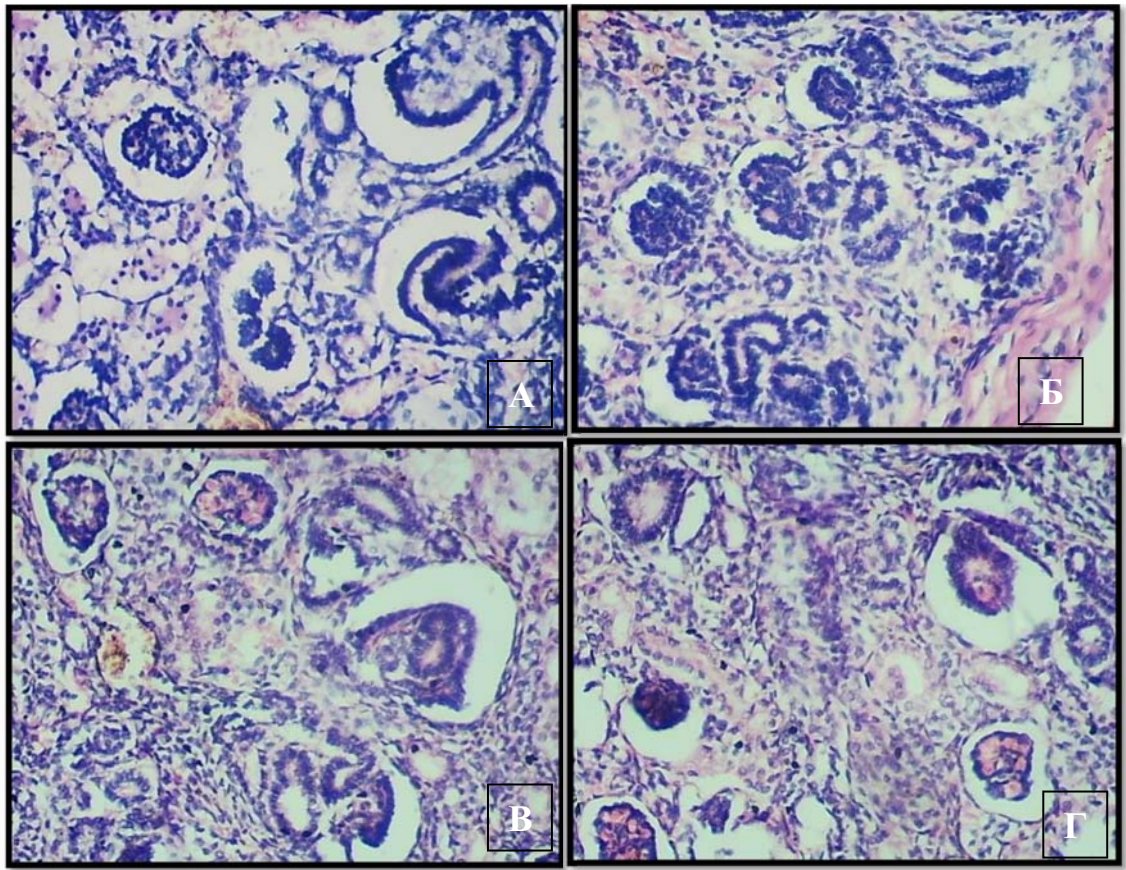


Рис. 3. Гістологічні зрізи нирки недоношеної дитини на 28 тижні гестації, 1 доба гестаційного віку (гестаційний контроль) (А), на 30 тижні гестації, 1 доба постнатального періоду онтогенезу (Б) та на 28 тижні гестації, постконцептуальний вік 30 тижнів, з відкритою артеріальною протокою на момент смерті 2 мм (В, Г). У дитини, яка піддалася гіпоксії, в результаті довгофункціонуючої артеріальної протоки, визначався збільшений рівень морфологічних аномалій клубочків та затримка їхнього розвитку відповідно. Забарвлення гематоксиліном та еозином.  $\times 1000$ .

Це підтверджувалося картиною тотальної атрофії паренхіматозного компоненту кіркової речовини нирок; появою еозинофільних ділянок некротичних мас; заміщення паренхіми клубочків, що були з ознаками перенесених тромбозів, крововиливів, із накопиченням сидерофагів; осередками фіброзу, явищами гідропічної та гіаліново-крапельної дистрофії епітелію проксимальних та дистальних каналців до появи некрозу епітеліоцитів, місцями тотального. Особливим було також значне набухання ендотеліоцитів капілярів клубочків, а саме зони кіркових проміжних ниркових тілець, що відобразалося у збільшенні між'ядерної відстані даних клітин. Наприклад, найбільшого значення даний показник набував  $15,2 \pm 1,7$  мкм між ендотеліоцитами в капілярах проміжних ниркових тілець

кіркової речовини нирки померлої дитини, народженої у гестаційному віці 25 тижнів за умов відкриття артеріальної протоки на 3 мм (табл. 3). Звертало увагу також значне відставання розвитку клубочків субкапсулярної зони кіркової речовини, що відобразалося в даних кількісній щільності та абсолютній кількості недорозвинених клубочків на пізніх строках гестації.

При порівняльній характеристиці тривимірних моделей субкапсулярної та проміжної зон кіркової речовини за умов різного діаметра артеріальної протоки видно значне зменшення паренхіми клубочків, особливо зони кіркових субкапсулярних ниркових тілець. Поряд з цим помітна значна затримка розвитку клубочків кіркової субкапсулярної зони у порівнянні із іншими зонами кіркової речовини (рис. 4 А-Д).

Таблиця 3

Морфологічні параметри нирок, що знаходяться в залежності від строку гестації та наявності ВАП (29-31 тиждень гестації)

Морфометричний параметр	29-31 тиждень гестації	
	ВАП+ n=5	ВАП- n=2
відносна товщина зони кіркових субкапсулярних ниркових тілець %;	11,3±1,1*	24±2,3*†
відносна товщина зони кіркових проміжних ниркових тілець %;	78,6±7,9*	64±6,3*†
відносна товщина зони юкстамедулярних ниркових тілець %;	10,1±1,1*	12±1,2*†
абсолютний об'єм зони кіркових субкапсулярних ниркових тілець $\times 10^5$ мкм <sup>3</sup> ;	8,7±0,9*	8,9±0,9
абсолютний об'єм зони кіркових проміжних ниркових тілець $\times 10^5$ мкм <sup>3</sup> ;	1,1±0,1*	1,3±0,13*†
абсолютний об'єм зони юкстамедулярних ниркових тілець $\times 10^5$ мкм <sup>3</sup> ;	4,1±0,4*	5,1±0,5*†
абсолютний об'єм строми кіркової речовини нирки $\times 10^5$ мкм <sup>3</sup> ;	57±5,7*	17±1,7†
абсолютний об'єм паренхіми кіркової речовини нирки $\times 10^5$ мкм <sup>3</sup> ;	25±2,5*	54±5,3*†
між'ядерна відстань ендотеліоцитів капілярів зони кіркових субкапсулярних ниркових тілець , мкм.	8,8±0,8*	6,3±0,6*
між'ядерна відстань ендотеліоцитів капілярів зони кіркових проміжних ниркових тілець , мкм.	11,9±1,2*†	9,8±0,9*
між'ядерна відстань ендотеліоцитів капілярів зони юкстамедулярних ниркових тілець , мкм.	7,4±0,8*	6,9±0,6*†
об'ємна щільність паренхіми кіркової речовини нирки %;	23±2,3*	68±6,8*†
об'ємна щільність строми кіркової речовини нирки %;	77±7,8*	32±3,2*†
абсолютна кількість недорозвинених клубочків кіркової речовини нирки, шт.;	317±31,4*	320±33*
кількісна щільність недорозвинених клубочків кіркової речовини нирки, мкм-3;	1,1±0,1	0,7±0,07*†

Примітка: \* – значуща відмінність від рівня попереднього строку гестації,  $p < 0,05$ ; † – відповідно від ВАП+ та ВАП-,  $p < 0,05$ .

Таблиця 4

Морфологічні параметри нирок, що знаходяться в залежності від строку гестації та наявності ВАП (32-35 тиждень гестації)

Морфометричний параметр	32-35 тиждень гестації	
	ВАП+ n=4	ВАП- n=2
відносна товщина зони кіркових субкапсулярних ниркових тілець %;	10 ± 1,1	10±1,0*
відносна товщина зони кіркових проміжних ниркових тілець %;	80±8,1*	81±8,0*
відносна товщина зони юкстамедулярних ниркових тілець %;	10±1,1*	10±1,1*
абсолютний об'єм зони кіркових субкапсулярних ниркових тілець $\times 10^5$ мкм <sup>3</sup> ;	8,8±0,9	8,2±0,8*
абсолютний об'єм зони кіркових проміжних ниркових тілець $\times 10^5$ мкм <sup>3</sup> ;	1,1±0,1*	1,0±0,1*
абсолютний об'єм зони юкстамедулярних ниркових тілець $\times 10^5$ мкм <sup>3</sup> ;	4,5±0,4*	3,7±0,4*†
абсолютний об'єм строми кіркової речовини нирки $\times 10^5$ мкм <sup>3</sup> ;	78±7,8*†	50±5,0*
абсолютний об'єм паренхіми кіркової речовини нирки $\times 10^5$ мкм <sup>3</sup> ;	56±5,6*	64±6,4*†
між'ядерна відстань ендотеліоцитів капілярів зони кіркових субкапсулярних ниркових тілець , мкм;	5,9±0,6*	9,2±0,9*
між'ядерна відстань ендотеліоцитів капілярів зони кіркових проміжних ниркових тілець , мкм;	9,1±0,9*	13,2±1,3*†
між'ядерна відстань ендотеліоцитів капілярів зони юкстамедулярних ниркових тілець , мкм;	5,5±0,5*†	5,8±0,6*
об'ємна щільність паренхіми кіркової речовини нирки %;	41±4,1	57±5,7*†
об'ємна щільність строми кіркової речовини нирки %;	59±5,9*	43±4,3*†
абсолютна кількість недорозвинених клубочків кіркової речовини нирки, шт.;	124±12,5*	131±13,2*†
кількісна щільність недорозвинених клубочків кіркової речовини нирки, мкм-3;	0,8±0,08*	0,3±0,02*†

Примітка: така ж як в попередній таблиці.

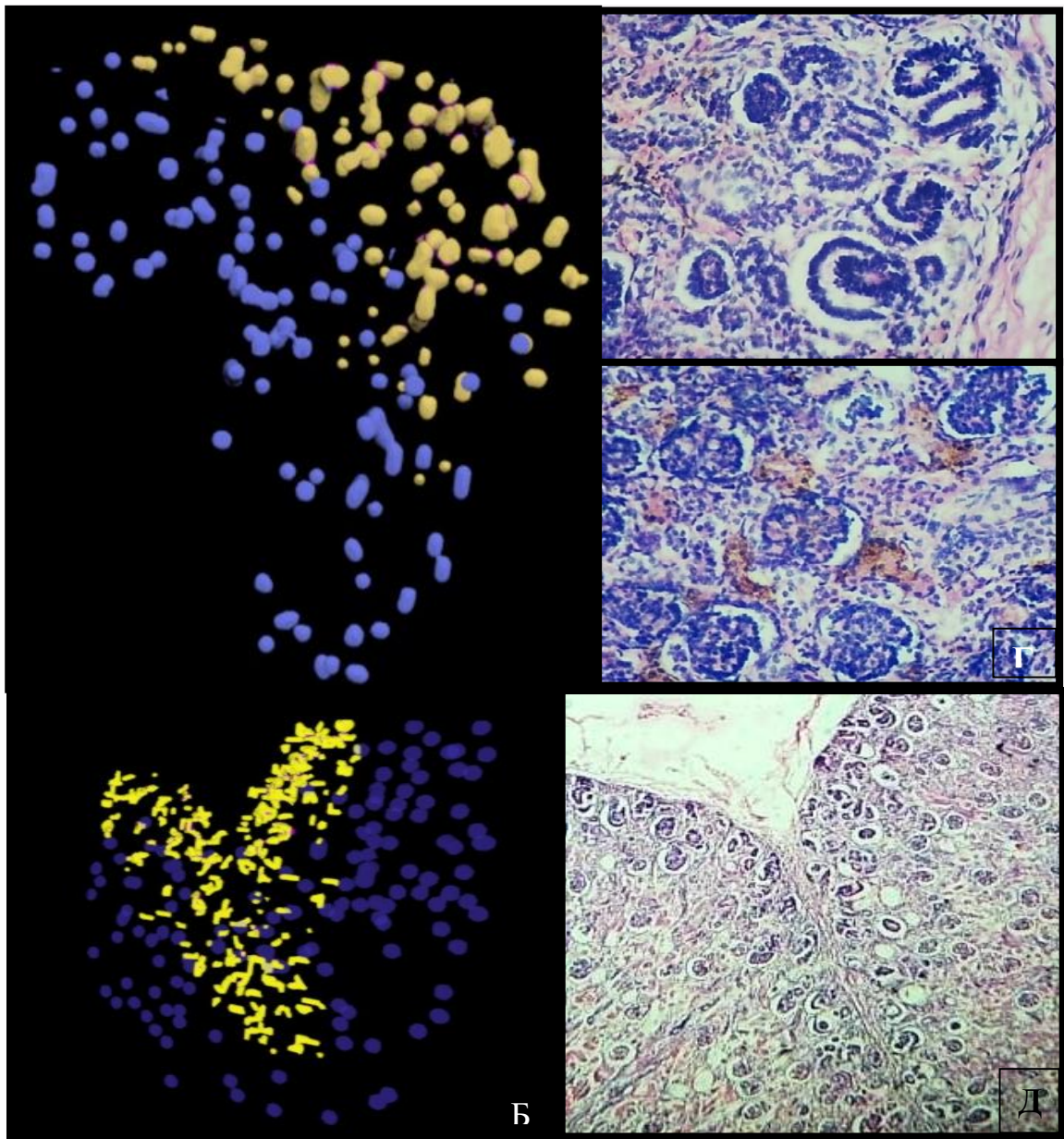


Рис. 4. А, Б – моделі паренхіматозного компартменту кіркової речовини нирок на 30 (А) та 25 (Б) гестаційних термінах розвитку за умов відкритої артеріальної протоки на 2 мм (А) та 3 мм (Б). Жовтий колір – кіркова субкапсулярна зона недорозвинених ниркових тілець; синій колір – кіркові проміжна та юстамедулярна зони ниркових тілець. В, Г – гістологічні зрізи, відповідні моделі А. Д – гістологічний зріз, відповідний моделі Б. Забарвлення гематоксиліном та еозином. А, В, Г -  $\times 1000$ . Б, Д -  $\times 100$ .

R. M. Winter з колегами вважають [16], що тубулярна система нирки бере на себе значну компенсаторну шунтуючу роль у разі гемодинамічних змін під час нормального чи аномального нефрогенезу. Порівнюючи дані характеристики тубулярної системи у дітей одного гестаційного віку за умов ВАП з діаметром більше 2 мм з новонародженими, в яких не було ВАП, можна відмітити характерні морфологічні деструктивні зміни проксимального відділу та компенсаторну умовну функціональну активність дистального, як результат перенесеного некрозу нефроцитів. Ядра епітеліоцитів деяких

дистальних каналців нагадували лише слабо-забарвлені тіні, що говорить про виснаженість та декомпенсаторну фазу клітинної активності останніх. Тоді як у збережених цитоплазма епітеліальних клітин дистальних трубочок характеризувалася рясно вираженою базофілією та базальною посмугованістю. Кровоносні капіляри, що прилягали до базальної мембрани епітеліоцитів дистального відділу каналців нефронів були з вираженим повнокрів'ям.

В умовах збільшення артеріальної протоки до 3 мм поряд із значним відставанням розвитку клубочків субкапсулярної зони кіркової речовини



ни були помітними зміни епітеліоцитів дистальних каналців. Можна було встановити характерне збільшення Індексу Гертвіга, що безумовно відповідало функціональному колапсу останніх. В протизагу перерахованим змінам, епітелій проксимального тубулярного відділу підлягав необоротним некротичним змінам. Разом із набухання цитоплазми клітин спостерігалася централізація ядерної зони, явища каріорексису, каріопікнозу вплоть до каріолізісу, централізація ядерної зони. Значна еозинофілія цитоплазми та досить слабка базофілія ядер епітеліоцитів проксимальних каналців були закономірними ланками деструктивних процесів, що вели до повного некрозу останніх.

Отже, можна ототожнити вище перераховане з тим, що формування дистальної та проксимальної тубулярної систем значно відрізняються. Нормальний морфогенез проксимального тубулярного відділу дещо відстає від гістогенезу дистального, призводить до зменшення швидкості деструкції останніх за критичних умов. Однак, не можна не встановити, що при досяганні найкритичнішого ступеня встановлених умов (збільшення артеріальної протоки до 3 мм) настає повна декомпенсація тубулярної ниркової системи, що безпосередньо впливає з морфологічних пошкоджень, які були встановлені під час нашого дослідження. Наші роботи та результати сучасних досліджень впливу фетальних комунікацій на системний кровообіг плода показують, що навантаження на нирку протягом раннього неонатального періоду за умови функціонування ВАП призводить до осередкових незворотніх морфофункціональних змін ниркової паренхіми [13].

#### **Висновки**

Згодом можна діагностувати залежність змін морфогенезу нирок недоношених новонароджених від діаметру відкритої артеріальної протоки, що розкривається у наступних висновках:

1. За умов відкритої артеріальної протоки страждала паренхіма нирок, достовірно зменшувачись на 38 % ( $p < 0,05$ ) за рахунок атрофічно-некротичних змін ниркових тілець та осередкового некрозу нефроцитів звивистих каналців, що вказує на обернено-пропорційну залежність між розміром відкритої артеріальної протоки і кількісними показниками паренхіми.

2. Затримка розвитку клубочків субкапсулярної зони кіркової речовини нирки відзначалася в умовах відкритої артеріальної протоки та відображалася в достовірному зростанні кількісної щільності та абсолютної кількості недорозвинених ниркових тілець на пізніх строках гестації. Станом на 35-у тиждні гестації за відкритої артеріальної протоки з діаметром 2 мм кількісна щільність недорозвинених клубочків була на 0,52 ( $p < 0,05$ ) більшою, ніж відповідне значення на 34-у тиждні гестації. В даних умовах також відзначалося збільшення осередків крововиливів у субкапсулярну зону кіркової речовини нирок померлих дітей на 25-у, 26-у, 30-у та 34-у тижднях гестації.

#### **Перспективи подальших розробок**

Визначити особливості морфогенезу нирок в залежності від ступеня бронхолегеневої дисплазії та дихальної недостатності, тому що на сьогодні досить актуальним залишається факт розвитку бронхолегеневої дисплазії в умовах ВАП.

#### **Інформація про конфлікт інтересів**

Потенційних або явних конфліктів інтересів, що пов'язані з цим рукописом, на момент публікації не існує та не передбачається.

#### **Джерела фінансування**

Дослідження проведено в рамках комплексної науково-дослідної роботи «Розробка критеріїв ранньої діагностики та прогнозування коморбідного ураження нирок у дітей з соматичними та інфекційними захворюваннями» (номер державної реєстрації 0119U100836).

### **Літературні джерела References**

1. Carmody JB, Charlton JR. Short Term Gestation, Long Term Risk: Prematurity and Chronic Kidney Disease. *Pediatrics*. 2013;131:1168-1179.
2. Sutherland MR, Gubhaju L, Moore L, Alison LK, Jane ED, Rosemary SCH, Wendy EH, John FB, Black MJ. Accelerated Maturation and Abnormal Morphology in the Preterm Neonatal Kidney. *JASN*. 2011;22(7):1365-1374. DOI: <https://doi.org/10.1681/ASN.2010121266>
3. Rios DR, Bhattachariya S, Levi F, Mak-Namara PD. Circulatory insufficiency and hypotension, related with a function of the newborn's opened Ductus Arteriosus. *Neonatology: News. Opinion. Training*. 2018;2(20):37-51. Doi:10.24411/2308-2402-2018-00017
4. Gillam-Krakauer M, Reese J. Diagnosis and Management of Patent Ductus Arteriosus. *NeoReviews*. 2018;19(7):394–e402. Doi:10.1542/neo.19-7-e394
5. Rodriguez MM, Gomez AH, Abitbol CL, Chandar JJ, Duara S. Histomorphometric analysis of postnatal glomerulogenesis in extremely preterm infants. *Pediatric Developmental Pathology*. 2004;7:17-25.
6. Faa G, Gerosa C, Fanni D, Nemolato S, Locci A, Cabras T, Marinelli V, Puddu M, Zaffanello M, Monga G, Fanos V. Marked interindividual variability in renal maturation of preterm infants:

Lessons from autopsy. J Matern Fetal Neonatal Med. 2010;23(3):129-133.

7. Huang HP, Tsai IJ, Lai YC, Cheng CH, Tsau YK. Early postnatal renal growth in premature infants. Nephrology. 2007;12:572-575.

8. Gubhaju L, Sutherland MR, Yoder BA, Zulli A, Bertram JF, Black MJ. Is nephrogenesis affected by preterm birth? Studies in a non-human primate model. Am J Physiol Renal Physiol. 2009;297:1668-1677.

9. Kursin LM., Nekludov YuA, Efimov AA [Morphological rating structural changes of human's kidney in the age aspect]. Modern problems of the science and education. 2012;2:13-26. Russian.

10. Tverdokhlib IV [Dimensional reconstruction of the biological objects via computer modeling]. Morphology. 2007;1(1):135-139. Ukrainian.

11. Avtandilov NH, author. Medicinskaya morfometrii. Rukovodstvo. [Medical morphometry. Manual] Moscow: Medicine; 1990. 384 p. Russian.

12. Ansari AR, Bradley RA [Rank-Sum Tests

for Dispersions]. Annals of mathematical statistics. 1960;31(4):1174-1189.

13. Majed B, Bateman DA, Majed LFB, Uy N. Patent ductus arteriosus is associated with acute kidney injury in the preterm infant. Pediatr Nephrol. 2019;34(6):1129-1139. doi: 10.1007/s00467-019-4194-5. Epub 2019 Jan 31.

14. Velazquez DM, Reidy KJ, Sharma M, Kim M, Vega M, Havranek T, Velazquez DM. The effect of hemodynamically significant patent ductus arteriosus on acute kidney injury and systemic hypertension in extremely low gestational age newborns. J Matern Fetal Neonatal Med. 2019;32(19):3209-3214. doi: 10.1080/14767058.2018.1460349.

15. Capozzi G, Santoro G. Patent ductus arteriosus: patho-physiology, hemodynamic effects and clinical complications. J Matern Fetal Neonatal Med. 2011;24(1):6-15. doi: 10.3109/14767058.2011.607564.

16. Winter RM, Wigglesworth JS. Unusual association of cerebral and renal abnormalities. Clin Dysmorphol. 1993;2(1):5-71.

**Борисова Т.П., Твердохліб І.В., Оболонська О.Ю., Короленко Г.С., Дяговець К.І., Сурков Д.М., Усенко Т.В. Морфологічна характеристика нирок у недоношених новонароджених з відкритою артеріальною протокою (за даними аутопсій).**

**РЕФЕРАТ. Актуальність.** Нирка, з властивим для неї триваючим нефрогенезом, максимально вразлива до гемодинамічних змін, що супроводжують природній перехід до позаутробного кровообігу. Фетальні комунікації такі як артеріальна протока приймають безпосередню участь у шунтуванні крові з аорти в легеневу артерію. Посилення шунтування крові призводить до гіперперфузії з відповідними проявами гіпоксії, яка впливає на розвиток різних органів для яких характерно пролонгований морфогенез. **Мета.** Визначити особливості постнатального морфогенезу нирок у недоношених новонароджених строком гестації від 25 до 35 тижнів на фоні відкритої артеріальної протоки. **Методи.** Для дослідження було використано аутопсійний матеріал нирок 21 передчасно народженого новонародженого. Проведена стандартна гістологічна обробка матеріалу. Зрізи після фарбування гематоксиліном та еозином підвергалися подальшому гістологічному, морфометричному, біометричному аналізу та тривимірному комп'ютерному моделюванню фрагментів нирок. **Результати.** Проведене нами дослідження дозволило виявити обернену пропорційну залежність об'єму функціональної паренхіми нирок від ширини діаметра відкритої артеріальної протоки. Чим ширший діаметр протоки, тим менший показник об'єму функціональної паренхіми в зв'язку з атрофічно-некротичними змінами протягом останніх стадій гломеруло- та тубулогенезу, у супроводі змін показника кількісної щільності ниркових тілець на різних етапах розвитку у трьох гермінативних шарах кіркової речовини нирок. **Підсумок.** Особливо визначалася затримка розвитку клубочків субкапсулярної зони кіркової речовини в умовах відкритої артеріальної протоки.

**Ключові слова:** морфогенез нирок, недоношені новонароджені, відкрита артеріальна протока.

**Борисова Т.П., Твердохлеб И.В., Оболонская О.Ю., Короленко А.С., Дяговец Е.И., Сурков Д.Н., Усенко Т.В. Морфологическая характеристика почек у недоношенных новорожденных с открытым артериальным протоком (по данным аутопсий).**

**РЕФЕРАТ. Актуальность.** Почка, с свойственным ей пролонгированным нефрогенезом максимально уязвима к гемодинамическим изменениям, которые сопровождают естественный переход к внеутробному кровообращению. Фетальные коммуникации такие, как артериальный проток, принимают непосредственное участие в шунтировании крови из аорты в легочную артерию системного кровотока. Усиление шунтирования крови в свою очередь приводит к гиперперфузии с соответствующими проявлениями гипоксии, влияющей на развитие различных органов и систем органов для которых характерен пролонгированный морфогенез. **Цель.** Определить особенности постнатального морфогенеза почек у недоношенных новорожденных на сроке гестации от 25 до 35 недель на фоне открытого артериального протока. **Методы.** Для исследования было использовано аутопсийный материал почек 21 недоношенного

новорожденного. Проведена стандартная гистологическая обработка материала. Срезы после окрашивания гематоксилином и эозином подвергались дальнейшему гистологическому, морфометрическому, биометрическому анализам и трехмерному компьютерному моделированию фрагментов почек. **Результаты.** Проведенные нами исследование позволило выявить обратно пропорциональную зависимость объема функциональной паренхимы почек от диаметра открытого артериального потока. Чем шире диаметр протока, тем меньше показатель объема функциональной паренхимы в связи с атрофически-некротическими изменениями на протяжении последних стадий гломеруло- и тубулогенеза, в сопровождении изменений показателя количественной плотности почечных телец на разных этапах развития в трех герминативных слоях коркового вещества почек. **Заключение.** Определялась задержка развития клубочков субкапсулярной зоны коркового вещества в условиях открытого артериального протока.

**Ключевые слова:** морфогенез почки, недоношенные новорожденные, открытый артериальный проток.