

метрия. Руководство. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.

6. Jarrar B.M. Ultrastructural alterations in proximal tubule cells induced by lead // Pakistan J. of Biol. Sciences. – 2001. – Vol.10.-№4.-P-1281-1284.

Резюме

ВОЗРАСТНЫЕ ОСОБЕННОСТИ МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫХ ИЗМЕНЕНИЙ В ПОЧКАХ КРЫС ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ВОЗДЕЙСТВИИ СВИНЦА

*Луговский С.П., Комаров М.А.,
Легкоступ Л.А., Билько Т.О.*

Полученные результаты свидетельствуют, что морфофункциональные изменения почек в ответ на влияние Pb обусловлены возрастными анатомо-физиологическими особенностями органа. При этом именно структурно-функциональные изменения канальцевого аппарата почек при влиянии Pb могут определять последующий характер развития патологии, что напрямую зависит от их способности к адаптационным перестройкам нефрона, которые структурно обеспечивают реакции адаптации организма к действию металла. При этом особенности морфофункциональных изменений проксимальных ка-

нальцев почек у молодых и старых крыс при влиянии Pb могут быть использованы как критерии, которые дают возможность определять активность процессов детоксикации

Summary

AGE FEATURES OF MORPHOFUNCTIONAL CHANGES IN KIDNEYS OF RATS AT CHRONIC INFLUENCE OF LEAD

*Lugovskiy S.P., Komarov M.A.,
Legkostup L.A., Bilko T.O.*

The results obtained testify that morphofunctional changes of kidneys in reply to the influence of Pb are caused by age anatomical -and -physiological features of a body. Thus structurally functional changes of tubular apparatus of kidneys at Pb influence can determine the subsequent character of pathology development that directly depends on their ability to nephron adaptable reorganizations structurally providing reactions of adaptation of an organism to action of metal. Thus features of morphofunctional changes of proximal renal tubulas at young and old rats at the influence of Pb can be used as a criterion determining activity of detoxication.

60

УДК: 576.385:616(12+61+36):577.181.7

МОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ПОЧЕЧНОЙ ТКАНИ МЫШЕЙ В УСЛОВИЯХ ДЕЙСТВИЯ АДРИБЛАСТИНА

Пыхтеев Д.М., Холодкова Е.Л., Щербатюк А.Л., Козаненко О.

Одесский государственный медицинский университет, отдел патоморфологии

Введение

Здоровый организм обладает саморегулирующей системой гомеостаза. Основными механизмами регуляции этой системы при попадании ксенобиотиков являются процессы всасывания, утилизации и экскреции. Важнейшую роль в данных процессах играют почки, которые являются не только одним из основных органов детоксикации, но и принимают участие во всех метаболических процессах [1]. Эти разнообразные функции почки обеспечиваются ультрафильтрацией в клубочках, реабсорбцией и секрецией веществ в канальцах, синтезом новых биологически активных соединений в интерстиции. По-

этому изучение влияния лекарственных препаратов, обладающих, как правило, и рядом побочных эффектов, на микроструктуру почечной ткани является актуальным.

Одним из противоопухолевых антибиотиков, часто использующихся в онкологических клиниках является адрибластин. Особенностью его фармакологических свойств является быстрая проницаемость в клетки и взаимодействие с ДНК. При этом нарушается синтез нуклеиновых кислот, митотическая активность замедляется, повышается вероятность возникновения хромосомных aberrаций и иммуносупрессивных реакций. У экспериментальных животных адрибластин способен вызывать

разнообразные токсические эффекты: кардиотоксический эффект (кролики, крысы), атрофию яичек (крысы), миелосупрессию (все виды экспериментальных животных) [2, 3].

Целью данной работы явилось изучение морфологических особенностей почечной ткани мышей под действием адрибластина в динамике.

Материалы и методы

Эксперимент был проведен на 40 самцах мышей линии ICR массой 23-30 г, возраст: 5-6 мес. Весь период эксперимента животные находились в стандартных условиях вивария. Животные были разделены на 2 группы, одной из которых (контрольная группа – 10 животных) вводили физраствор в количестве 0,3 мл внутривентрально в дни, соответствующие срокам введения адрибластина экспериментальной группе. Животным II группы (экспериментальная, 30 животных), двукратно, с интервалом в 7 дней, в разовой дозе 1,0 мг/кг, внутривентрально был введен адрибластин. Выведение животных из эксперимента проводили на 10, 20, и 30-е сутки от момента последнего введения адрибластина путем дислокации шейных позвонков под легкой эфирной анестезией. День последней инъекции адрибластина считали нулевым днем эксперимента.

Почки фиксировали в 10% растворе забуференного формалина. Заливку в парафин проводили по общепринятой методике. Микротомные срезы толщиной 3-5 мкм, окрашивали гематоксилин-эозином, по Ван-Гизону, проводили PAS-реакцию, серебрение по Джонсу-Моури, и исследовали с использованием светового микроскопа «Leica-DMLS» [4].

Результаты

Контрольная группа животных. При гистологическом исследовании почек контрольных животных обнаружено следующее. В корковом веществе отмечается преобладание почечных телец с клубочком капилляров сферической формы, очень редко с дольчатым строением клубочков. Клеточный состав телец представлен мезангиальными клетками, висцеральными эпителиоцитами, подоцитами, в отдельных случаях – эритроцитами. Мезангиальные клетки — с нормохромными округлыми

ядрами, со слабо оксифильной цитоплазмой. Подоциты — с нормохромными ядрами, характерной для них формы и оксифильной цитоплазмой. Parietalные эпителиоциты, выстилающие полость капсулы Шумлянско-Боумена, — с гиперхромными вытянутыми ядрами, выходящими в просвет капсулы. Полость капсулы свободна от постороннего содержимого, щелевидна.

Проксимальные канальцы выстланы кубическим эпителием с однородной гомогенной оксифильной цитоплазмой, сочными округлыми ядрами и выраженной щеточной каймой. Большая часть просветов канальцев свободна от постороннего содержимого.

Дистальные канальцы выстланы кубическим уплощенным эпителием, с гомогенной эозинфильной цитоплазмой, с нормохромными округлыми ядрами. Люминальная часть канальцев свободна от постороннего содержимого.

Межуточная ткань представлена тонкими нежными оксифильными нитями коллагена, с небольшим количеством интерстициальных клеток. Ядра их гиперхромные, вытянутые, иногда округлой формы. Цитоплазма клеток – умеренно оксифильна.

При серебрении по Джонсу-Моури патологии мембран капсулы, кровеносных сосудов петель клубочка, проксимальных и дистальных канальцев не выявлено.

10-й день эксперимента. В почечной ткани животных II группы наблюдается мономорфность клубочков по размерам, в большинстве случаев клубочки гипертрофированы, отсутствует мочево пространство в капсуле. Клеточный состав клубочков представлен подоцитами, мезангиальными клетками, эндотелиоцитами капилляров клубочка, эритроцитами. Пролиферация клеток мезангия оценивается как слабая. Отмечается резко выраженное кровенаполнение петель клубочка, в отдельных случаях – утолщение базальной мембраны капилляров клубочка, иногда – гиалиноз капилляров. В некоторой части клубочков наблюдается некроз капиллярных петель. Эти изменения чаще всего наблюдаются в наружной части коркового вещества. Канальцевый эпителий проксимальной части представлен кубическим эпителием, с ро-

зовой цитоплазмой, крупными нормохромными ядрами, содержащими крупные немногочисленные ядрышки. Отмечается выраженность щеточной каемки описываемых эпителиоцитов. Наблюдаются единичные преципитаты белка в просвете канальцев. Дистальные отделы выстланы кубическим уплощенным эпителием, с нормохромными ядрами, содержащими мелкие единичные ядрышки, розовой мелкозернистой цитоплазмой. В этих отделах нефрона практически не наблюдается преципитатов в люминальной части. Интерстициальная соединительная ткань немного инфильтрирована небольшим количеством гистиоцитов и макрофагов. Однако, в межканальцевых пространствах наблюдается накопление эритроцитов.

20-й день эксперимента. На этом сроке отмечается полиморфизм размеров и строения капиллярных петель клубочка. В большинстве случаев определяется разветвленность петель, их дольчатость. Очагово – атрофия капиллярных петель клубочка. В большинстве клубочков базальная мембрана слегка утолщена, в отдельных клубочках имеет вид проволочных петель. Очень часто верифицируется гиалиноз капиллярных петель, а также – некроз петель клубочка. Мезангиальные клетки не пролиферируют, или их пролиферация выражена очень слабо. Пролиферации подоцитов не наблюдается. Степень кровенаполнения капилляров клубочка оценивается как умеренная. Эпителий проксимальных канальцев представлен кубическим эпителием, розовой гомогенной цитоплазмой, нормохромным ядром, содержащим среднего размера немногочисленные ядрышки. При микроскопическом изучении щеточная кайма эпителиоцитов не выражена. В отдельных местах канальцев определяется лизис ядер эпителия. Белковых преципитатов в люминальной части практически не определяется. В почечной ткани имеются очаги некроза эпителия проксимальных отделов нефрона. Дистальная часть выстлана кубическим уплощенным эпителием с розовой мелкозернистой цитоплазмой, в отдельных случаях с нормохромными ядрами, или гиперхромными, слегка пикнотическими ядрами. В некоторых случаях наблюдается вакуолизация цитоплазмы эпителиоцитов. В немногочисленных участках ткани почки

отмечается наличие преципитатов белка в просветах канальцев. Интерстициальная ткань практически без изменений, и реактивности межканальцевых клеток практически не наблюдается. Однако, в отдельных случаях, отмечается наличие мелких периваскулярных инфильтратов, представленных лимфоцитами, гистиоцитами, макрофагами. Кровеносные сосуды почки резко полнокровны, с деформированным суженным просветом. Эндотелиоциты уплощены, слегка выбухают в просвет сосуда. Ядра эндотелиоцитов овальной формы, базофильные, темные, расположены преимущественно центрально. Внутренняя эластическая мембрана спирализована, мышечный слой слегка дистрофичен. В адвентиции сосудов пучки коллагеновых волокон немного набухшие, встречаются фибробласты.

30-й день эксперимента. Наблюдается мономорфность в строении и форме капиллярных петель клубочков, отмечается их тотальная гипертрофия, с выраженными признаками гиалиноза и некроза петель. Мочевое пространство отсутствует. При этом базальная мембрана петель клубочка утолщена, в отдельных случаях между капсулой и капиллярами петель образуются спайки. Отмечается многоклеточность за счет сегментарной пролиферации мезангиальных клеток. В отдельных клубочках наблюдается пролиферация эпителия капсулы с образованием клеточных депозитов на ее внутренней стенке. Степень кровенаполнения петель клубочка оценивается как резко выраженная. В то же время эпителий проксимальных отделов нефрона находится в состоянии почти тотального некроза в корковом слое почки. В мозговом слое, на фоне некротизированных, присутствуют отдельные канальцы, выстланные кубическим эпителием с розовой гомогенной цитоплазмой, нормохромными ядрами, содержащими крупные ядрышки. Во всех отделах почки наблюдается умеренное утолщение базальных мембран канальцев. Эпителий дистальных отделов представлен кубическим уплощенным эпителием с розовой мелкозернистой цитоплазмой, нормохромными ядрами, мелкими немногочисленными ядрышками, единичными вакуолями в цитоплазме. Выявляется накопление преципитатов белка в про-

светах описываемых канальцев. Для этих отделов нефрона характерно набухание базальных мембран канальцев. Интерстициальная соединительная ткань в очагах некроза отечна, с признаками белкового пропитывания, в сохранившихся участках – ее набухание. Периваскулярные инфильтраты практически отсутствуют. Следует отметить, что кровеносные сосуды органа полнокровны, часто паретически расширены, со сглаженной внутренней эластической мембраной, а мышечный слой дистрофически изменен.

Обсуждение

Изменения в почечной ткани, вызванные действием адрибластина, носят выраженный динамический характер в плане ухудшения состояния структур почечной ткани. Если через 10 дней эксперимента наблюдаются признаки поражения преимущественно капиллярных петель клубочка в виде гиалиноза, некроза части капилляров, то к 20-му дню эти признаки прогрессируют, становятся более выраженными, приводя к атрофии клубочка. На 30-й день наблюдается пролиферация преимущественно мезангиальных клеток, увеличение мезангиального матрикса, с интерпорзией его в сторону периферии петель и мембранозных изменений, приводящих к сужению просвета капилляров, с гипертрофией клубочка, появлением клеточных депозитов на внутренней стенке капсулы, что приводит к уменьшению мочевого пространства, а следовательно, к ухудшению клубочковой фильтрации.

Локальное поражение проксимальных канальцев наружного слоя коркового вещества по мере увеличения срока от момента введения адрибластина захватывает все большее количество канальцев, приобретая диффузный характер. Для большинства проксимальных канальцев глубоких слоев коркового вещества характерны явления некроза, с пикнозом ядер, их лизисом. Цитоплазма канальцев подвержена зернистому распаду либо отсутствует, и пикнотические ядра свободно лежат в просветах канальцев. Просветы сохранившихся канальцев заполнены рыхлыми белковыми массами, глыбками и зернами белка.

Для дистальных отделов нефрона глубоких слоев коркового и наружных слоев мозгового вещества характерно менее

выраженное поражение эпителиальной выстилки канальцев. Даже в ранние сроки от момента введения адрибластина, большая часть дистальных отделов сохранена, или находится в состоянии зернисто-дистрофических изменений, вакуольной дегенерации, лизиса отдельных эпителиоцитов, пикноза ядер. По мере увеличения времени от момента введения адрибластина, эти изменения накапливаются, однако, не приобретают характер массового поражения всех канальцев.

В интерстициальной соединительной ткани вне зависимости от времени от момента введения адрибластина изменения представлены в виде единичных мелких периваскулярных инфильтратов, белкового пропитывания, слабо выраженной пролиферации межканальцевых клеток.

Изменения дуговых и междольковых артерий почки не имеют выраженной динамической зависимости от сроков после введения препарата. Они проявляются сразу и резко на 10-й день, и остаются выраженными в последующие сроки проведения исследования. Характерно резкое изменение гемодинамики органа, проявляющееся в нарушении микроциркуляции крови в виде стазовых явлений.

Наблюдаемые нами изменения на 30-й день исследования очень напоминают картину мембранозно — пролиферативного гломерулонефрита [5]. По всей видимости, имеет место первичное повреждение гломерулярной базальной мембраны исследуемым препаратом на начальном этапе, что дает толчок новому пути иммунной реакции, а именно аутоиммунному, т.е. элементам анти-гломерулярно-базально-мембранозно-антительного механизма.

Выводы

1. Адрибластин проявляет свое токсическое действие на ткань почки на ранних сроках исследования локальным поражением наружного слоя коркового вещества в виде некроза, гиалиноза, атрофии клубочков, нарушения гемодинамики органа.
2. По мере увеличения срока от момента введения адрибластина эти изменения продвигаются вглубь, приобретая более диффузный характер.
3. Поражения проксимальных отделов

нефрона гораздо более выражены, чем дистальных и нарастают с увеличением срока от момента введения препарата.

4. Исходом токсического действия адрибластина является поражение почек, развивающееся, предположительно, по механизму анти-гломерулярно-базально-мембранозно-антительного, приводящее к изменениям напоминающим мембранозно — пролиферативный гломерулонефрит.

Литература

1. Джеймс А. Шейман. Патология физиология почки. Пер. с англ. — 2-е изд., испр. - М.-СПб.: «Издательство БИНОМ» — «Невский Диалект», 2002. 206 с., ил.
2. Машковский М.Д. Лекарственные средства: В 2 т. Т.2. — 14-е изд., перераб., испр. и доп. — М.: ООО «Издательство новая Волна», 2000. — 608 с.
3. Е.Л.Холодкова, Д.М.Пыхтеев, А.Л.Щербатюк. Создание у крыс патогенетически обоснованной модели кардиомиопатии. // Патология, 2005. — Т.2. — №.2. — С.76-78.
4. Микроскопическая техника: Руководство/Под ред. Д.С. Саркисова и Ю.Л. Перова. -М.: Медицина, 1996. -544 с.: ил.
5. Шулуток Б.И. Патология почек: (Клинико-морфологическое исследование). — Л.: Медицина, 1983. -296 с.: ил.

Резюме

МОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ НИРКОВОЇ ТКАНИНИ МИШЕЙ В УМОВАХ ДІЇ АДРИБЛАСТИНУ

*Пихтєєв Д.М., Холодкова О.Л.,
Щербатюк А.Л., Козаненко О.С.*

У роботі вивчалася дія антибіотика антрациклінового ряду на морфологічний стан ниркової тканини мишей в динаміці. Експеримент був проведений на самців білих мишей лінії ICR. Показано, що в результаті дії адрибластину в нирках розвиваються патологічні зміни, що поглиблю-

ються з часом. При цьому на ранніх термінах спостерігаються локальні пошкодження зовнішнього шару кіркової речовини нирки у вигляді некрозу, гіалінозу і атрофії клубочків, порушення гемодинаміки органу. По мірі збільшення терміну від початку експерименту зміни набувають більш дифузного характеру, захоплюючи, практично, всю площу кіркової речовини. Поразки проксимальних відділів нефрону набагато більш виражені, ніж дистальних, і нарастають із збільшенням терміну від моменту введення препарату. Результатом токсичної дії адрибластину є ураження нирок, що розвивається, імовірно, за механізмом анти-гломерулярно-базально-мембранозно-антитільного, що призводить до змін, які нагадують мембранозно-проліферативний гломерулонефрит.

Summary

MORPHOLOGICAL FEATURES OF KIDNEY TISSUE OF MICE IN THE CONDITIONS OF THE ADRIBLASTIN ACTION

*Pykhtyeyev D.M., Kholodkova O.L.,
Shcherbatyuk A.L., Kozanenko O.*

Action of antibiotic of antracycline row on the morphological state of kidney tissue of mice in a dynamics was studied in present work. The experiment was conducted on males of white mice of the ICR line. It is shown that as a result of action of adriblastin the pathological changes aggravated in time develop in kidneys. Thus, there are the local damages of external layer of cortex of kidney as necrosis, hyalinosis and atrophy of glomeruli, violation of hemodynamics of organ at early terms. As far as the increase of term from the beginning of experiment the changes gain more diffuse character, taking, practically, all area of cortical substance. The affection of proximal departments of nephron is much more expressed, than distal, and grow with the increase of term from a moment of preparation introduction. The defeat of kidneys, developing, is the end of toxic action of adriblastin, probably, on the mechanism of anti-glomerular-basal-membranous-antibody, causing changes reminding membranous — polyproliferative glomerulonephritis.