

КОНТРАСТИНДУЦИРОВАННАЯ НЕФРОПАТИЯ У КРЫС: НАРУШЕНИЕ СТРОЕНИЯ, МЕТАБОЛИЗМА В НЕФРОНАХ И ИХ ВЗАИМОСВЯЗИ

О.Н. Басалай

Гродненский государственный медицинский университет

Триомбраст и другие рентгеноконтрастные лекарственные средства применяют для урографии, ангиографии и компьютерной томографии. Но они обладают нефротоксическим действием [1].

Установлено, что триомбраст вызывает спазм почечных сосудов с развитием ишемии органа. Кроме того, из-за его высокой осмолярности, увеличивается объем первичной мочи с последующим компрессионным повреждением эпителия почечных канальцев. Основными мишенями его нефротоксического действия являются сосудистые клубочки юкстамедуллярных нефронов («сморщивание») и проксимальные извитые канальцы обоих типов нефронов (гибель эпителия и расширение просвета — «внутриканальцевый гидронефроз») [2].

Несмотря на то, что нефротоксическое действие триомбраста хорошо изучено, в литературе отсутствуют сведения о структурно-метаболических взаимосвязях в нефронах при этой патологии.

Цель работы — оценка степени выраженности, как нарушения строения эпителиоцитов проксимальных извитых канальцев корковых нефронов (ПИК КН), процессов метаболизма, так и взаимосвязей между ними у крыс с нефропатией, вызванной триомбрастом.

Материал и методы. Опыты проведены на 16 беспородных крысах-самцах массой 200–250 г в соответствии с Хельсинской декларацией о гуманном обращении с животными. Триомбраст (Фармак, Украина в виде 76% раствора в ампулах по 20 мл) вводили внутривентрально в дозе 0,8 г/кг/сут в течение 14 дней. Через 24 ч после последней инъекции животных декапитировали, извлекали левую почку для проведения гистологических и гистохимических исследований. О характере и степени контрастиндуцированной нефропатии судили по данным морфологических и морфометрических исследований гистологических средств, окрашенных гематоксилином и эозином.

Одни кусочки почек фиксировали в ацетоне и заключали в парафин. В срезах регистрировали активность щелочной фосфатазы (ЩФ) по Гомори. Другие кусочки почек замораживали в жидком азоте. В криостатных срезах определяли активности кислой фосфатазы (КФ) по Гомори, сукцинатдегидрогеназы (СДГ) по N. Nachlas et al. (1957), лактатдегидрогеназы (ЛДГ) и никотинамидадениндинуклеотиддегидрогеназы (НАДН-ДГ) по R. Hess et al. (1958) [3]. Количественную оценку полученных результатов проводили с использованием методов математического моделирования: непараметрическая статистика Манна–Уитни; корреляционный анализ по Спирмену с использованием пакета программ «Statistica» 6.0.437.0 для Windows (StatSoft, Inc. США), лицензионный номер 31415926535897) [4].

Результаты и их обсуждение. Непараметрическая статистика — критерий Манна–Уитни. У крыс, получавших триомбраст (внутрибрюшинно, 0,8 г/кг/сут — 14 доз), наблюдается поражение ПИК КН, что согласуется с литературными данными [5]. По степени тяжести можно выделить 4 типа: 1) канальцы с неповрежденным эпителием (38,5%); 2) с умеренными структурными повреждениями в апикальных отделах эпителиоцитов или наличием дистрофических изменений в них (31,5%); 3) с резко выраженными повреждениями клеток (17,5%); 4) с полным разрушением эпителия при сохранении только базальной мембраны и (или) прослоек соединительной ткани вокруг канальцев (12,5%). Цитоплазма вакуолизована. Просвет 29% ПИК КН заполнен клеточным детритом (таблица 1).

Таблица 1

Морфологические изменения в почках крыс с контрастиндуцированной (триомбраст; внутрибрюшинно, 0,8 г/кг/день — 14 доз) нефропатией

Строение ПИК КН	Группы крыс	
	Контроль	Триомбраст
Степень повреждения ПИК КН (%): без повреждения эпителия — 1 тип	99,0 (98,0; 100,0)	38,5 (26,0; 45,0) 0,03
Деструкция только апикальных отделов эпителия — 2 тип	1,0 (0; 2,0)	31,5 (28,0; 33,0) 0,03
Деструкция более ½ высоты эпителия — 3 тип	0,0 (0; 1)	17,5 (14,0; 23,0) 0,03

Строение ПИК КН	Группы крыс	
	Контроль	Триомбрат
Полное разрушение эпителия с сохранением базальной мембраны — 4 тип	0,0 (0)	12,5 (10,0; 19,0) 0,03
ПИК КН, заполненные детритом, %	0,0 (0; 1)	29,0 (24,0; 30,0) 0,05
Размеры ПИК КН (мкм): наружный диаметр	27,9 (25,7; 29,7)	35,6 (33,8; 37,7) 0,001
Внутренний диаметр	6,9 (4,5; 10,4)	19,8 (17,2; 23,6) 0,001
Высота эпителиоцитов	10,5 (8,7; 11,9)	7,7 (6,8; 8,2) 0,004

Примечания (здесь и в таблице 2):

1 — Строки цифр: первая — значения Me, (в скобках) — 25% и 75% квартили; вторая — значения p.

2 — Полу жирным шрифтом выделены статистически значимые ($p < 0,05$) различия.

Наружный и внутренний диаметры ПИК КН увеличен на 21 и 65% соответственно, а высота выстилающих их эпителиоцитов уменьшается на 17% (таблица 1). Нефротоксическое действие триомбрата проявляется и в нарушении процессов метаболизма в почках. Активность СДГ и ЛДГ, ЩФ и НАДН-ДГ в эпителиоцитах, выстилающих просвет ПИК КН, снижена соответственно на 55 и 46, 39 и 34%. Активность КФ не изменяется (таблица 2).

Таблица 2

Показатели цитохимической активности СДГ и ЛДГ, ЩФ и НАДН-ДГ в эпителиоцитах ПИК КН у крыс с контрастиндуцированной (триомбрат; внутрибрюшинно, 0,8 г/кг/сут — 14 доз) нефропатией (ед. оптической плотности)

Активность ферментов в ПИК КН	Группы крыс	
	Контроль	Триомбрат
СДГ	0,40 (0,35; 0,46)	0,18 (0,16; 0,23) 0,001
ЛДГ	0,37 (0,35; 0,40)	0,20 (0,19; 0,22) 0,001
ЩФ	0,67 (0,65; 0,69)	0,41 (0,40; 0,44) 0,001
НАДН-ДГ	0,35 (0,34; 0,38)	0,23 (0,20; 0,25) 0,001

Корреляционный анализ. Установлено, что между степенью выраженности нарушений триомбратом строения ПИК КН и процессов метаболизма в них имеется тесная взаимосвязь. Так увеличение процента ПИК КН 2, 4 типов и таковых, заполненных детритом, ассоциируется с синхронным снижением активности в эпителиоцитах всех изучаемых ферментов. Другие показатели, характеризующие степень деструкции ПИК КН (увеличение количества канальцев 3 типа, наружного и внутреннего диаметров ПИК КН; снижение высоты выстилающих их эпителиоцитов), коррелируют со снижением активностей в них ЛДГ, ЩФ, КФ, НАДН-ДГ. Снижение количества канальцев 1 типа ассоциируется со снижением в них активности ЩФ и СДГ (таблица 3).

Таблица 3

Коэффициенты корреляции между степенью повреждения ПИК КН и нарушением в них процессов метаболизма у крыс с контрастиндуцированной (триомбрат; внутрибрюшинно, 0,8 г/кг/сут — 14 доз) нефропатией

Строение ПИК КН	Метаболизм в ПИК КН				
	ЩФ	ЛДГ	КФ	НАДН-ДГ	СДГ
Степень повреждения ПИК КН (%): без повреждения эпителия — 1 тип	+0,81	+0,62	+0,69	+0,69	+0,71
Деструкция только апикальных отделов эпителия — 2 тип	+0,95	+0,79	+0,99	+0,99	+0,83

Строение ПИК КН	Метаболизм в ПИК КН				
	ЩФ	ЛДГ	КФ	НАДН-ДГ	СДГ
Деструкция более ½ высоты эпителия — 3 тип	+0,92	+0,99	+0,86	+0,86	+1,00
Полное разрушение эпителия с сохранением базальной мембраны — 4 тип	+0,93	+0,98	+0,83	+0,83	+0,99
ПИК КН, заполненные детритом, %	+0,90	+0,98	+0,85	+0,85	+0,97
Размеры ПИК КН (мкм): наружный диаметр	+0,92	+0,99	+0,86	+0,86	+1,00
Внутренний диаметр	+0,92	+0,99	+0,86	+0,86	+1,00
Высота эпителиоцитов	+0,92	+0,99	+0,86	+0,86	+1,00

Примечание — Знаком «+» обозначена положительная взаимосвязь, полужирным шрифтом выделены статистически значимые ($p < 0,05$) коэффициенты корреляции.

Впервые установлены биохимические маркеры характера и степени выраженности поражения триомбрастом ПИК КН. По степени прогностической значимости они располагаются в следующем ряду: ЩФ > ЛДГ = КФ = НАДН-ДГ > СДГ. Выявленные тесные корреляционные взаимосвязи между ингибированием триомбрастом процессов метаболизма в эпителии ПИК КН и характером, степенью выраженности их деструкции могут быть использованы в экспериментальной и прикладной нефрологии с целью прогнозирования этих нарушений.

Заключение. Триомбраст (внутрибрюшинно, 0,8 г/кг/сут — 14 доз) оказывает нефротоксическое действие у крыс, проявляющееся как повреждением почек (деструкция ПИК КН), так и ингибированием процессов метаболизма (снижение активности СДГ и ЛДГ, ЩФ и КФ, НАД-Д) в них.

Установлена тесная положительная корреляционная взаимосвязь между морфологическими и биохимическими нарушениями в почках.

CONTRAST-INDUCED NEPHROPATHY AT RATS: VIOLATION OF A STRUCTURE, METABOLISM IN THE NEPHRONS AND THEIR INTERRELATIONS

O.N. Basalay

Tryombrast (which was entered in the stomach, 0.8 g/kg/day — 14 doses) has nephrotoxy effect at the rats, being shown as injury of kidneys (destruction proximal gyrose tubules of cortical nephrons), and inhibition of processes of a metabolism (decrease activity SDG and LDG, ShF and KF, NAD-D) in them. The revealed close correlation interrelations between inhibition tryombrast processes metabolism in an epithelium proximal gyrose tubules of cortical nephrons and character, degree of expressiveness of their destruction can be used in experimental and applied nephrology for the purpose of forecasting of these violations.

Литература

1. Influence of contrast media on the response of rat renal arteries to endothelin and nitric oxide: influence of contrast media / M.E. Murphy [et al] // Invest. Radiol. — 1998. — Vol. 33. — P. 356–365.
2. Gleeson, T. Contrast-Induced Nephropathy / T. Gleeson, S. Bulugahapitiya // Am. J. Roentgenol. — 2004. — Vol. 183, № 6. — P. 1673–1689.
3. Пирс, Э. Гистохимия теоретическая и прикладная / Э. Пирс; под ред. В.В. Португалова. — М.: Изд-во иностран. лит., 1962. — 962 с.
4. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных / О.Ю. Реброва. — М.: МедиаСфера, 2002. — 312 с.
5. Волгина, Г.В. Контраст-индуцированная нефропатия: патогенез, факторы риска, стратегия профилактики / Г.В. Вологина // Нефрология и диализ. — 2006. — № 1. — С. 17–23.