

Sirman V M, Nasibullin B A, Shafran L M, Zukow W, Gozhenko A I. Kidney damage phenylhydrazine and methods of its pathogenetic correction. Journal of Education, Health and Sport. 2017;7(3):239-257. eISSN 2391-8306. DOI <http://dx.doi.org/10.5281/zenodo.290233> <http://ojs.ukw.edu.pl/index.php/johs/article/view/4253>

The journal has had 7 points in Ministry of Science and Higher Education parametric evaluation. Part B item 1223 (26.01.2017).
1223 Journal of Education, Health and Sport eISSN 2391-8306 7

© The Author (s) 2017;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Kazimierz Wielki University in Bydgoszcz, Poland

Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author(s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 10.01.2017. Revised 10.02.2017. Accepted: 10.02.2017.

Kidney damage phenylhydrazine and methods of its pathogenetic correction

Повреждение почек фенилгидразином и способы его патогенетической коррекции

V M Sirman, B A Nasibullin, L M Shafran, W Zukow, A I Gozhenko

**Ukrainian Scientific and Research Institute of Transport Medicine of the Ministry of Health of Ukraine, Ukraine
Faculty of Physical Education, Health and Tourism, Kazimierz Wielki University, Bydgoszcz, Poland**

**В. М. Сирман, Б. А. Насибуллин, Л. М. Шафран,
В. Жуков, А. И. Гоженко**

Kidney damage phenylhydrazine and methods of its pathogenetic correction

V M Sirman, B A Nasibullin, L M Shafran, W Zukow, A I Gozhenko

Summary. In experiments on rats it was found that the administration of phenylhydrazine in doses of 10 mg, 50 mg and 100 mg / kg of body weight accompanied by a dose-dependent morphological damage of the kidneys. By comparing the morphological disorders in kidneys of rats were used for drinking tap water, 1% NaCl solution or a 0.75% NaCl and 0,36% NaHCO₃ found that brines possess nephroprotective activity. The greatest protective effect with respect to kidney toxicity with phenylhydrazine possessed solution containing chloride and sodium bicarbonate.

Keywords: phenylhydrazine, nephropathy, renoprotection, sodium chloride, sodium bicarbonate.

Повреждение почек фенилгидразином и способы его патогенетической коррекции

В. М. Сирман, Б. А. Насибуллин, Л. М. Шафран, В. Жуков, А. И. Гоженко

Резюме. В экспериментах на крысах установлено, что введение фенилгидразина в дозах 10 мг, 50 мг и 100 мг/кг массы тела сопровождается дозозависимыми морфологическими повреждениями почек. При сравнении морфологических нарушений в почках у крыс, которые использовали для питья водопроводную воду, 1 % раствор NaCl или 0,75 % NaCl и 0,36 % NaHCO₃ установлено, что солевые растворы обладают нефропротекторным действием. Наибольшим защитным эффектом по отношению к почкам при фенилгидразиновой интоксикации, обладал раствор, содержащий хлорид и бикарбонат натрия.

Ключевые слова: фенилгидразин, нефропатия, ренопротекция, хлорид натрия, бикарбонат натрия.

Пошкодження нирок фенілгідразином і способи його патогенетичної корекції

В. М. Сірман, Б. А. Насібуллін, Л. М. Шафран, В. Жуков, А. І. Гоженко

Резюме. В экспериментах на щурах встановлено, що введення фенілгідразину в дозах 10 мг, 50 мг і 100 мг/кг маси тіла супроводжується дозозалежними морфологічними ушкодженнями нирок. При порівнянні морфологічних порушень в нирках у щурів, які використовували для пиття водопровідну воду, 1% розчин NaCl або 0,75% NaCl та 0,36% NaHCO₃ встановлено, що сольові розчини володіють нефропротекторною дією. Найбільшим захисним ефектом по відношенню до нирок при фенілгідразиновій інтоксикації мав розчин, що містить хлорид і бікарбонат натрію.

Ключові слова: фенілгідразин, нефропатія, ренопротекції, хлорид натрію, бікарбонат натрію.

Hemolytic poisons can cause acute kidney injury (OKI) until the development of acute renal failure (ARF) [1]. The main pathogenetic mechanism of acute renal failure is kidney tubule blockage large number of filtered hemoglobin that crystallizes [2] in an acidic environment primary urine, produces a solution containing chloride and sodium bicarbonate. The paper presents the results of an experimental study of the influence of drink solutions of sodium chloride and sodium bicarbonate in the morphological condition of kidneys at phenylhydrazine method OKI.

We have previously found that the rats drink sodium chloride solution, amid OKI reduces the degree of renal damage, increases glomerular filtration rate and reduces the level of azotemia [3, 4]. We have suggested that the intake of the animal at a phenylhydrazine OKI may also have renoprotector action and joint drink sodium bicarbonate solution, by alkalization primary urine, may enhance the therapeutic effect.

Materials and methods. The material of the present study were the data obtained in the study of 56 mongrel male rats weighing 180-200 g animals involved in the study, were used in the 8 series of experiments.

Series 1 - 7 rats - intact animals were in standard vivarium conditions and served as a control.

Series 2 - 7, rats were injected subcutaneously with phenylhydrazine single 10 mg / kg.

Series 3 - 7 rats phenylhydrazine administered intraperitoneally in a dose of 50 mg / kg.

Series 4 - 7 rats phenylhydrazine administered intraperitoneally in a dose of 100 mg / kg.

Series 5 - 7 rats injected with phenylhydrazine subcutaneously at 10 mg / kg and that received drinking NaCl 1% solution.

Series 6 - 7 rats phenylhydrazine administered subcutaneously at a dose of 10 mg / kg, which was prepared from a mixture of 0.75% solution NaCl and 0.36% solution NaHCO₃.

Series 7 - 7 rats treated with phenylhydrazine intraperitoneally at 50 mg / kg, and a mixture of 0.75% solution NaCl and 0.36% solution NaHCO₃.

Series 8 - 7 rats treated fenilgidrozin intraperitoneally at 100 mg / kg, and a mixture of 0.75% solution NaCl and 0.36% solution NaHCO₃.

Corrective solutions in rats received free drinking regime without taking into account the volume drunk. At 72 hours after administration of phenylhydrazine when the kidney revealed distinct morphological changes, the animals were taken from experience by decapitation under light ether anesthesia [5, 6]. Kidneys were removed, which was fixed in 4% paraformaldehyde solution.

After fixation, the material was carried through increasing alcohol concentrations and embedded in celloidin. From these blocks were preparing microtome sections 7 microns thick, which were stained with hematoxylin-eosin and van Gieson are stained with fuxiline. These histological sections were

examined under a light microscope (firm Zeiss, model Prima Star) with the assessment of structural changes in the nephrons and their components.

Results and its discussion. Examination of histological preparations of rat kidneys after subcutaneous administration in doses of phenylhydrazine 10mg / kg showed the following changes. The renal corpuscles are located in the crust evenly. Part of the renal corpuscles with fragmented capillary glomeruli, capillary loops between a large number of red blood cells and diapedetic published homogenous protein mass. Part of the cells with large round glomerular capillaries with endothelial swelling, appearances between loops homogeneous inclusions. Bowman's space is expanded in terms of kidney cells with a homogeneous content. The outer membrane of the whole, loosely thickened (Figure 1). Sipes convoluted and straight as a whole without any visible changes. Although some of them are defined vacuole in the cytoplasm of epithelial cells, and luminal - protein mass (Figure 2).

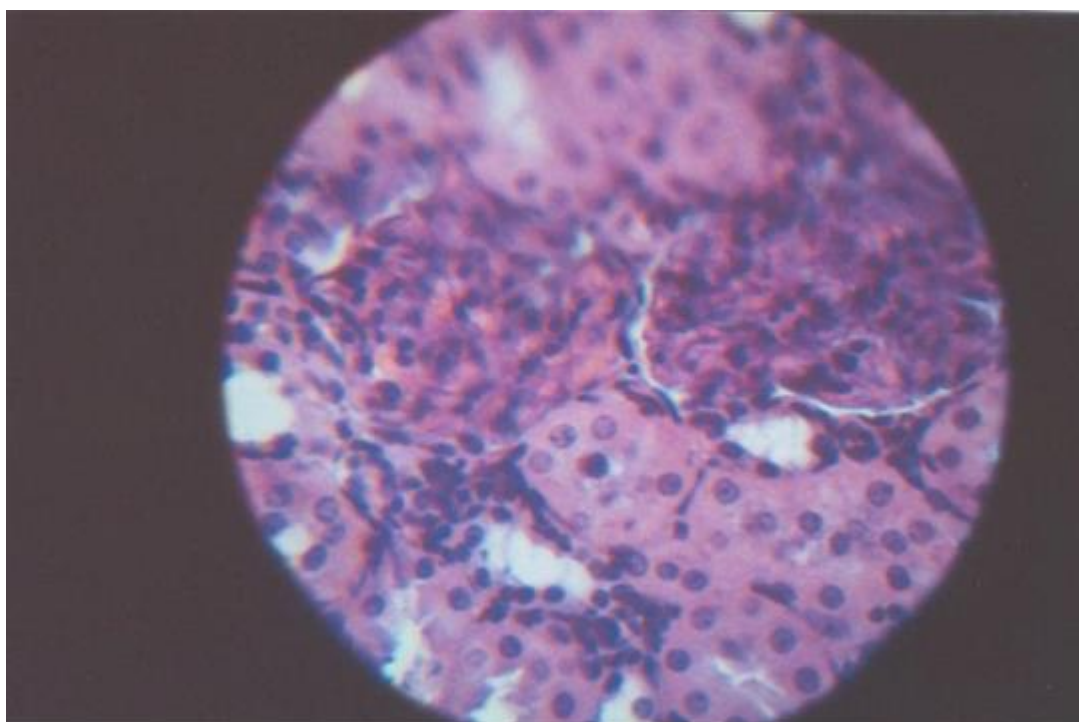


Figure 1. Kidney rats received 10 mg / kg phenylhydrazine. Inclusion in the loops of glomerular capillaries, loosening membranes of renal cells.

Ochre \therefore hematoxylin-eosin

Uv. \times 300

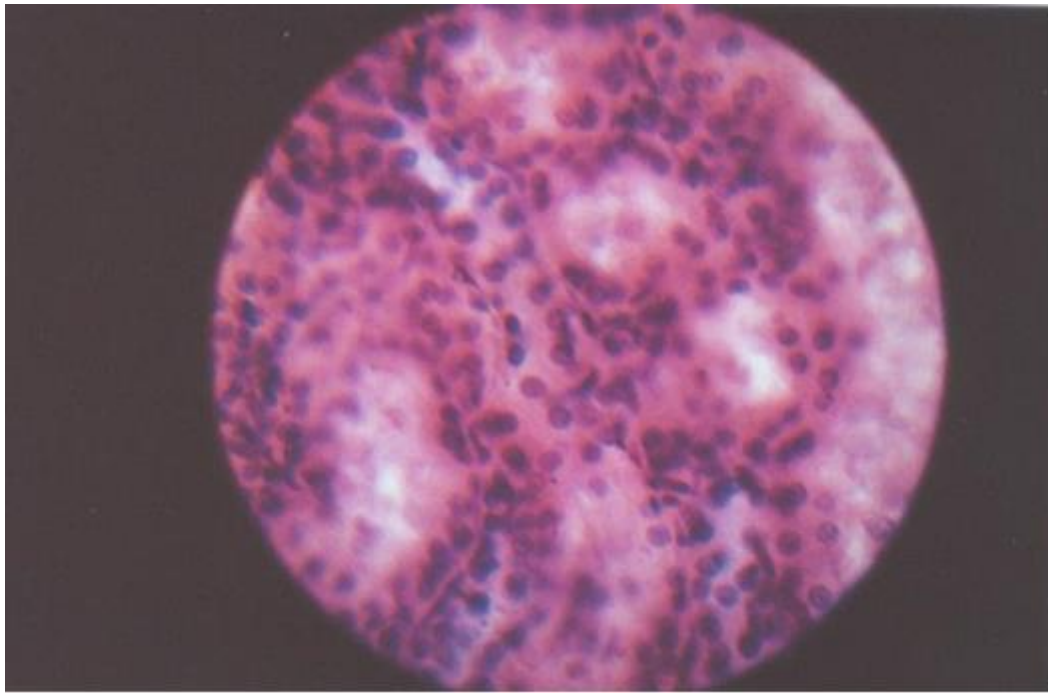


Figure 2. Kidney rats received 10 mg / kg phenylhydrazine. Protein mass in the lumen of the tubules.

Ochre .: hematoxylin-eosin

Uv. $\times 300$

Interstices - somewhat thickened layer by roughening fibrous fibers, swelling of the fibroblasts and lymphocytes cluster. In addition, the cluster nodes are defined lymphoid elements. The sharp congestion blood vessels to the state of the gaps (Figure 3).

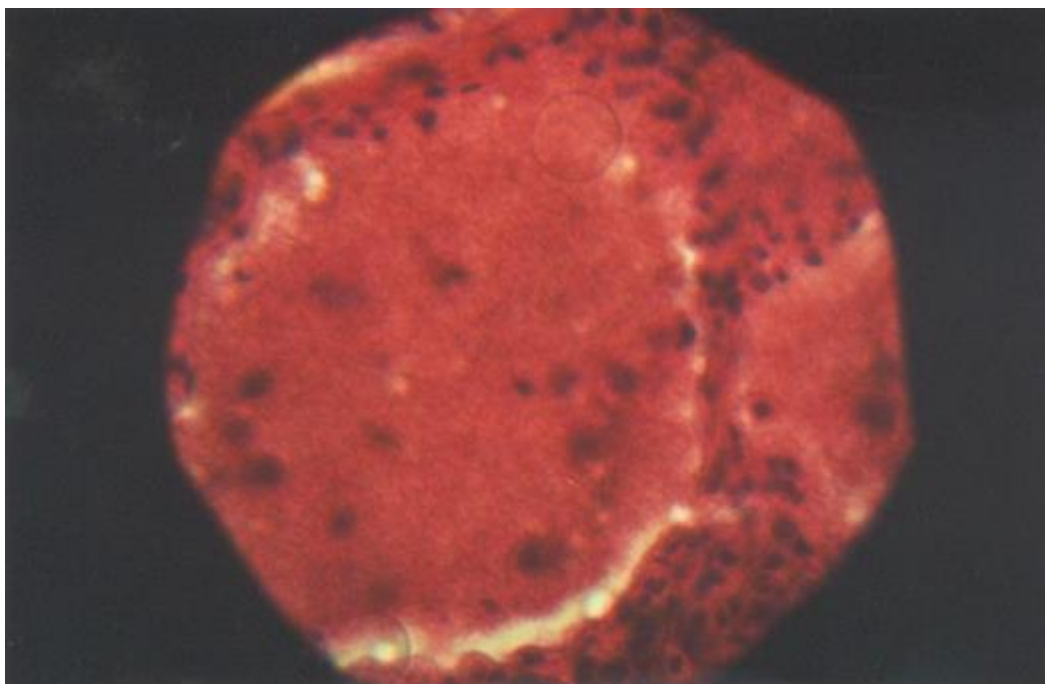


Figure 3. Rat kidney, phenylhydrazine received 10 mg / kg. The expansion vessel to the state of the lagoon.

Ochre .: hematoxylin-eosin

Uv. $\times 300$

Histological examination of kidneys from rats agents, phenylhydrazine treated intraperitoneally in a dose of 50 mg / kg, the following was revealed. In the renal cortex renal corpuscles are distributed unevenly. Shrunken or fragmented glomeruli in the renal corpuscles were found. There is a significant amount of lymphoid nodules in place epitheliocytes renal corpuscles. The preserved renal corpuscles glomerular capillaries due to a sharp rounded swelling of endothelial cells, endothelial cells in the part - the vacuole, cytoplasm of endothelial cells strongly basophilic. Between the loops of capillaries copious amounts diapedetic emerged erythrocytes. The Bowman's spaces a considerable amount of homogeneous eosinophilic protein mass, outer membranes loosened. Around the renal corpuscles vast fields of protein impregnation.

The interstitial layer is slightly thickened, densely infiltrated lymphoid elements found diapedetic released erythrocytes.

Convolut tubules and straight with no visible change but the swelling of the epithelium (Figure 4). Vessels intracellular sharp full-blooded.

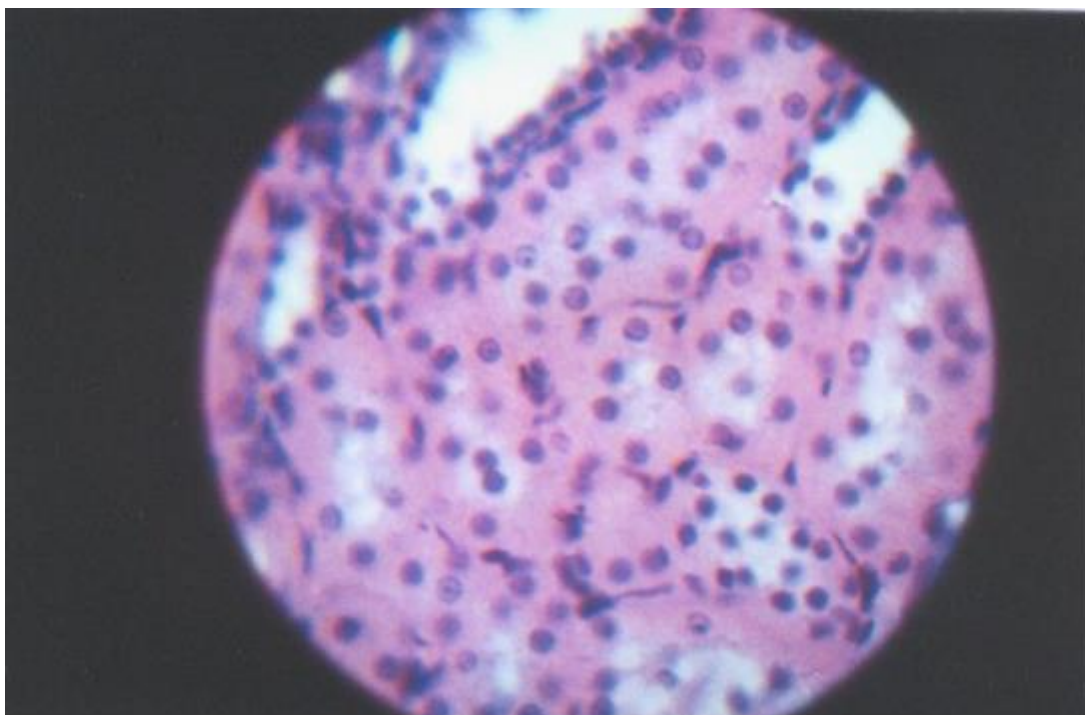


Figure 4. Rat kidney, phenylhydrazine received a dose of 50 mg / kg. Edema swelling of the epithelium of the convoluted tubules.

Ochre .: hematoxylin-eosin

Uv. $\times 300$

Histological examination of kidney preparations rats receiving phenylhydrazine intraperitoneally at 100 mg / kg of any differences or microscopic features of the pattern as compared with the data of the third series of experiments, we did not detect.

If the rat after subcutaneous administration of phenylhydrazine (10 mg / kg) was obtained in 1% solution of NaCl in the drinking free mode histological picture kidney they differ from that described above.

In the renal cortex were determined by a group of kidney cells of different sizes. Shriveled capillary cells we did not show. The preserved renal corpuscles capillary glomeruli rounded, swollen endothelial cells and their cytoplasm strongly basophilic. Between the capillary loops of individual red blood cells are determined. Bowman's space is expanded in terms of renal bodies is filled with eosinophilic protein mass. The outer membrane is thickened renal corpuscles, loosened. Around part of the renal accumulation of lymphocyte cells. Interstitial several layers expanded, mainly due to the accumulation of lymphocytes. Nodal or field clusters of lymphocytes were found. The tubular structure of cerebral cortex and kidney differences from the norm is not revealed.

Rats injected with phenylhydrazine at 50 mg / kg and 100 mg / kg, followed by watering of 1% p-rum NaCl, renal histology, in general, correspond to that described above. The difference consisted in a massive exit of erythrocytes in

the space between the capillary loops; a large number of kidney cells containing the protein mass in Bowman's space and in the presence of vacuoles in the cytoplasm of convoluted tubules. These rats are characterized by lymphoid infiltration several fields, although these fields are visually reduced amount.

Histological examination of kidneys from rats after administration phenylhydrazine 10 mg / kg, prepared in free mode watering mixture of 0,75% NaCl solution, and 0.36% NaHCO₃ solution, showed the following.

In the renal cortex are determined by the group of renal cells with rounded glomerular capillaries. The capillary loops are structured, the cytoplasm of endothelial cells swollen with isolated small vacuoles. The nuclei of endothelial rounded swollen. In the lumen of the Bowman spaces of the renal corpuscles, eosinophilic homogeneous mass. Most of the free spaces. The outer membrane of the renal corpuscles are lots of loosening on other extent they clear dense (Figure 5). Diapedetic output of red blood cells and lymphoid accumulations not defined around the renal corpuscles. Interstitial layer thin, delicate with a moderate amount of fibroblasts. Determined single node cluster of lymphoid cells in the convoluted tubule epithelium and direct visible changes were found in the lumen of some of them eosinophilic homogeneous clusters. Intrarenal vessels congested with the adhesion of the erythrocytes.

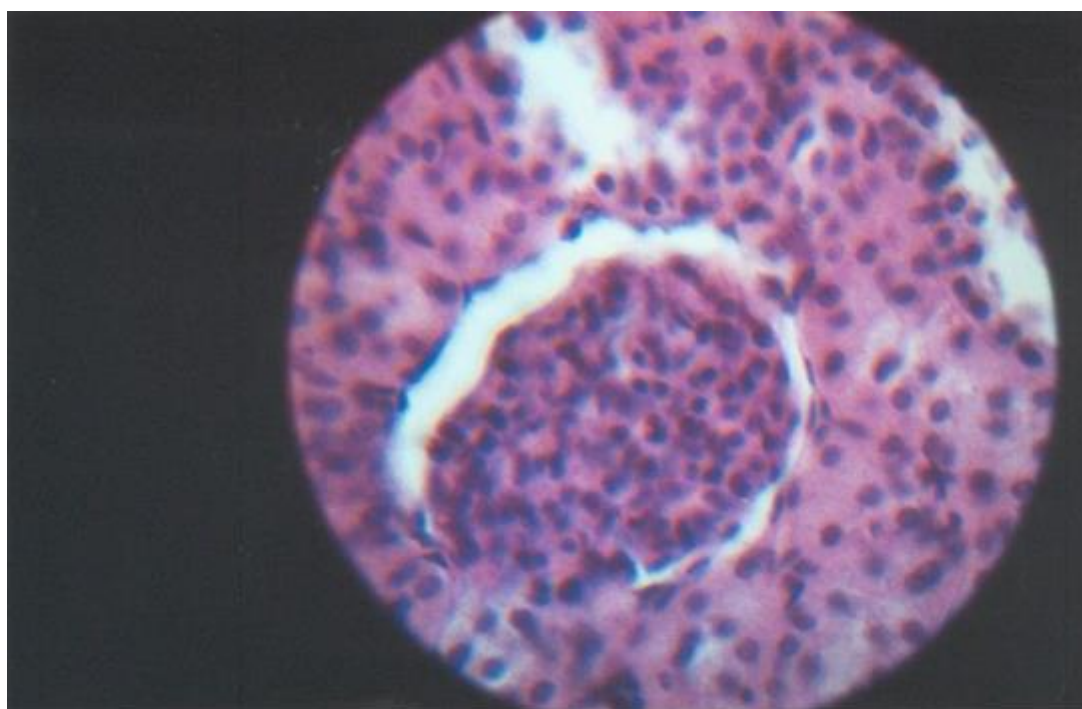


Figure 5. Kidney rats received on the background of phenylhydrazine (10 mg / kg) of a mixture of 0,75% NaCl solution and 0,36% Na HCO₃ solution. Renal corpuscle with a ball and rounded portions loosening Bowman's membrane.

Ochre .: hematoxylin-eosin

Uv. × 300

When kidney study rats treated with a mixture of 0.75% and 0,36% NaCl and NaHCO₃ phenylhydrazine after a single injection of 50 mg / kg revealed histologically similar to the above. A feature of renal histology in rats in this series was the presence of single kidney cells with wrinkled capillary glomeruli, some of the renal corpuscles with homogeneous masses in the space of Bowman; individual components of the lymphoid infiltration. In addition, part of the tubule epithelium is fringed inner edge.

The same picture kidney observing rats treated with a mixture of sodium chloride and bicarbonate liquors after phenylhydrazine administration at a dose of 100 mg / kg.

Thus, the introduction of phenylhydrazine rats causes the phenomenon of acute kidney damage in the form of fragmentation or destruction of capillary glomeruli of renal corpuscles and exit eritocytes and protein mass in Bowman space and interpapillary intervals. In addition, developing lymphocytic infiltration of the interstitial tissue. kidney damage amplified phenylhydrazine with increasing doses of 10 to 50 mg / kg, a further increase in the dose does not cause increased damage. In addition, the method of administration of phenylhydrazine not affect the manifestation of its toxic effect.

Drinking to intoxication rats phenylhydrazine 1% NaCl solution reduced the severity of toxic damage to the kidneys. First of all, it was shown to reduce the death toll of kidney cells and diapedesis of red blood cells. With regard to exit protein mass, it is still present, albeit in smaller quantities. In those cases where the rat intoxication with phenylhydrazine to give a mixture of sodium chloride and sodium bicarbonate, kidney damage was negligible maintained only a small volume of protein mass in the yield of the Bowman's space.

The data obtained allow to recommend to test with the OPP, which is caused by exposure to hemolytic poisons, administration of a chloride and sodium bicarbonate person [7]. The development of such a method renoprotection is particularly relevant due to have taken place in Europe in the years 2014-2015. deaths caused by infection of E. coli strain in which the pathogenesis, along with toxic vascular injury, hemolytic effect was significant with subsequent development OKI [8, 9]. The proposed method nephroprotection proved at histogemic correction of hypoxia [10], while it was also shown that the main mechanism for the recovery of renal function is the use of functional reserve [11].

Consequently, renoprotection technology with hemoglobin decrease crystallization can be part of treatment of such diseases.

Literature

1. ON Filippova. Mechanisms of development of hemolytic anemia in experimental methemoglobinemia: Abstract. Dis. for the degree of Cand. honey. Sciences: spec. "Pathological physiology" / ON Filippova. - Tomsk, 2005. - 18 p.

2. Outbreak of life - threatening hemolytic syndrome (HUS) caused by bacterial infection - RKI, 03.06.2011..

3. Gozhenko AI. Pathogenesis of toxic nephropathy // Actual problems of transport medicine. - 2006. - № 2. - S. 9 - 15.

4. Gozhenko AI. Acute renal failure after transplantation / AY Petrov, AI Gozhenko // Bulletin XIV reads them. VV Podvysotskogo (27 - 28 May 2015). - Odessa, 2015. - S. 153 - 154.

5. Gozhenko AI. Gostr urazhennya nirok when the ignition processes i Roads Ahead ih korektsii = Acute kidney damage in inflammatory processes and ways of their correction / Sirman VM, RN Boris, OP Nykytenko, W. Zukow, AI Gozhenko // Journal of Education, Health and Sport. 2016; 6 (1): 349-368.

6. Pat. Ukraine number 77365, IPC (2006.01) A 61K 33/14 Sposib likuvanya gastroi nirkovoï nedostatnosti in eksperimenti / Gozhenko A.I. (UKRAINE), Saffron LM Nasibulin BA, Samohina NA, Tretyakova OV Sirman VM, Boris RM - №201209471; appl. 03.08.2012; opub. 02.11.2013, Bull. Number 3.

7. Gozhenko AI. Metodi otsinki nefrotoksichnoï diï vazhkih metaliv: Metodichni rekomendatsii 46.13 / 342.13. - Singapore, 2013.- p. 36. (Ukladachi: Gozhenko A.I., Shafran LM Tolstanov DC Lugovsky SP, Tretyakova OV Pihteeva OG, Big D., N. Samohina A.).

8. Srisawat N., Modern classification of acute kidney injury / N. Srisawat, EE Hoste, JA // Kellum [Blood Purif.](#) - 2010. - № 29 (3). - P. 300-307.

9. AV Smirnov. Acute kidney injury: conceptual problems /A.V.Smirnov, IG Kayukov, VA Dobronravov, AS Rumyantsev // Nephrology. - 2014. - T. 18, № 2. - S. 8 - 24.

10. Gozhenko AI. Mechanisms ionoreguliruyushey renal function in gistogemicheskoy hypoxia and possible ways of its correction / ND Filipec, VM Sirman, AI Gozhenko // Nephrology - 2014 - T. 18, № 4.- pp 57 - 61.

11. Gozhenko AI. Funktsionalny nirkovy reserve: monograph / A.I.Gozhenko, AV Kravchuk, OP Nikitenko OM Moskalenko, VM Sirman. - Odes: Feniks, 2015. - 182 p.

Гемолитические яды могут вызывать острое повреждение почек (ОПП) вплоть до развития острой почечной недостаточности (ОПН) [1]. Основным патогенетическим механизмом развития ОПН является блокада канальцев почек большим количеством профильтрованного гемоглобина, который в кислой среде первичной мочи кристаллизуется [2], дает раствор, содержащий хлорид и бикарбонат натрия. В работе приводятся результаты экспериментального изучения влияния питья растворов хлорида натрия и бикарбоната натрия на морфологическое состояние почек при фенилгидразинном методе ОПП.

Ранее нами было установлено, что питье крысами раствора хлорида натрия, на фоне ОПП снижает степень поражения почек, повышает скорость клубочковой фильтрации и уменьшает уровень азотемии [3, 4]. Нами было высказано предположение, что поступление в организм животного при фенилгидразинном ОПП, может также обладать ренопротекторным действием, а совместное питье раствора бикарбоната натрия, путем защелачивания первичной мочи, может усиливать этот лечебный эффект.

Материалы и методы. Материалом настоящей работы послужили данные, полученные при исследовании 56 беспородных крыс-самцов, весом 180-200 г. Животные, задействованные в исследовании, использовались в 8 сериях опытов.

1 серия - 7 крыс - интактные животные, находившиеся в стандартных условиях вивария и послужившие контролем.

2 серия – 7 крыс, которым подкожно вводили однократно фенилгидразин в дозе 10 мг/кг.

3 серия – 7 крыс, которым вводили фенилгидразин внутривнутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг.

4 серия – 7 крыс, которым вводили фенилгидразин внутривнутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг.

5 серия – 7 крыс, которым вводили подкожно фенилгидразин в дозе 10 мг/кг и которые получали для питья 1 % раствор NaCl.

6 серия – 7 крыс, которым вводили фенилгидразин подкожно в дозе 10 мг/кг и которые получали смесь из 0,75 % р-ра NaCl и 0,36 % р-ра NaHCO₃.

7 серия – 7 крыс, получавших фенилгидразин внутривнутрибрюшинно в дозе 50 мг/кг и смесь из 0,75 % р-ра NaCl и 0,36 % р-ра NaHCO₃.

8 серия – 7 крыс, получавших фенилгидразин внутривнутрибрюшинно в дозе 100 мг/кг и смесь из 0,75 % р-ра NaCl и 0,36 % р-ра NaHCO₃.

Корректирующие растворы крысы получали в режиме свободного поения без учета выпитых объемов. Через 72 ч после введения фенилгидразина, когда в почках выявляются четкие морфофункциональные изменения, животных выводили из опыта декапитацией под легким эфирным наркозом [5, 6]. Извлекали почки, которые фиксировали в 4 % растворе параформальдегида.

После фиксации материал проводили через спирты возрастающей концентрации и заливали в целлоидин. Из полученных блоков готовили микротомные срезы толщиной 7 мкм, которые окрашивали гематоксилин-эозином и по Ван-Гизон с докраской фуксином. Полученные гистологические срезы исследовали под световым микроскопом (фирма Zeiss, модель Prima Star) с оценкой структурных изменений в нефронах и их составляющих.

Результаты и их обсуждение. Исследование гистологических препаратов почек крыс после подкожного введения фенилгидразина в дозе 10мг/кг выявило следующие изменения. Почечные тельца располагаются в коре неравномерно. Часть почечных телец с фрагментированными капиллярными клубочками, между капиллярными петлями большое количество диапедезно вышедших эритроцитов и гомогенных белковых масс. Часть телец с большим округлым клубочком, капилляры с набуханием эндотелия, появлением между петлями гомогенных включений. Боуменово пространство расширено, в части почечных телец с гомогенным содержимым. Наружная мембрана их целая, рыхло утолщена (рис. 1). Канальцы извитые и прямые в целом без видимых изменений. Хотя в части из них определяются вакуоли в цитоплазме эпителиоцитов, а в просвете – белковые массы (рис. 2).

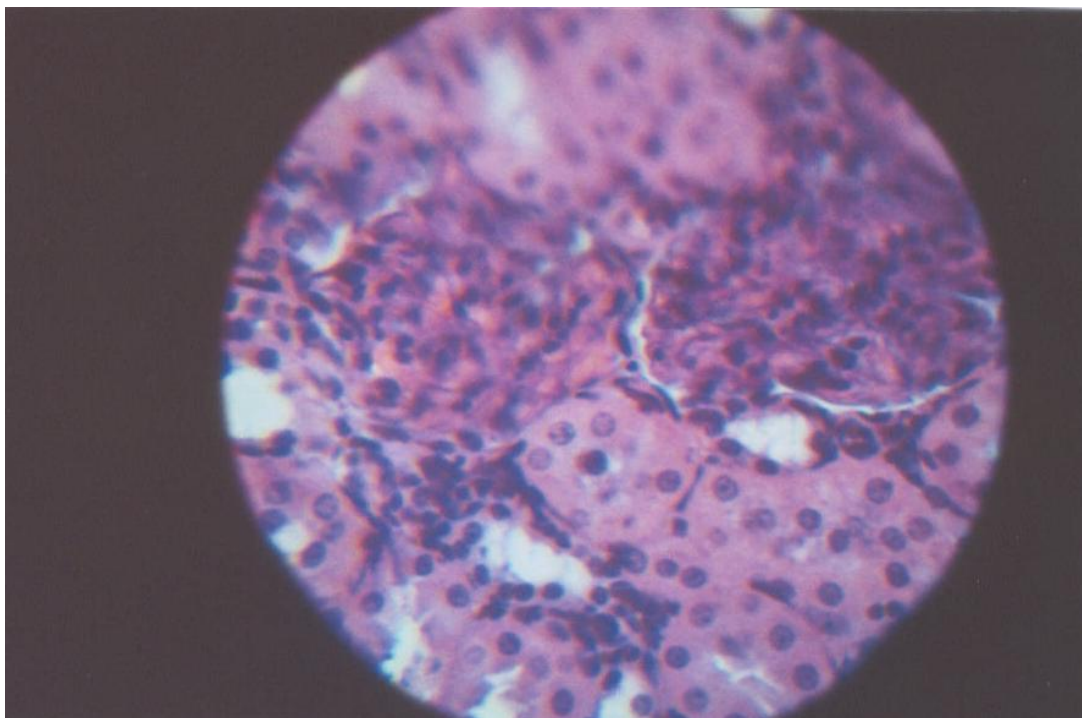


Рис. 1. Почка крысы, получившая 10 мг/кг фенилгидразина. Включения в петлях капилляров клубочка, разрыхление мембран почечных телец.

Окр.: гематоксилин-эозин

Ув. $\times 300$

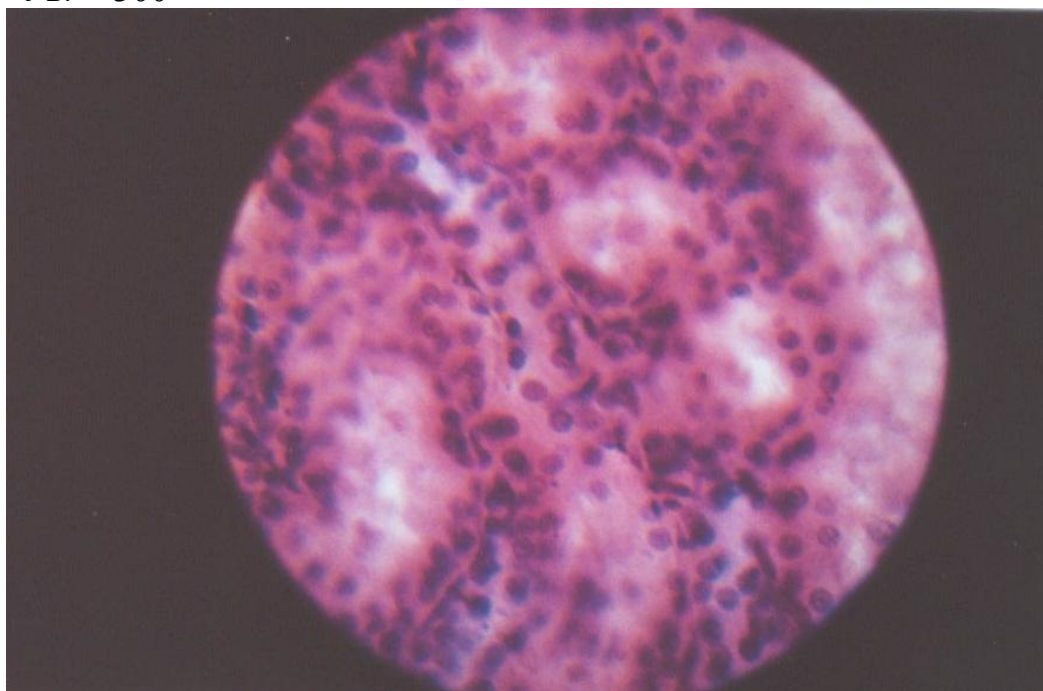


Рис. 2. Почка крысы, получившая 10 мг/кг фенилгидразина. Белковые массы в просвете канальцев.

Окр.: гематоксилин-эозин

Ув. $\times 300$

Интерстиций – несколько утолщены прослойки за счет огрубления фиброзных волокон, набухания фибробластов и скопления лимфоцитов. Кроме того, определяются узловые скопления лимфоидных элементов. Резкое полнокровие сосудов до состояния лакун (рис. 3).

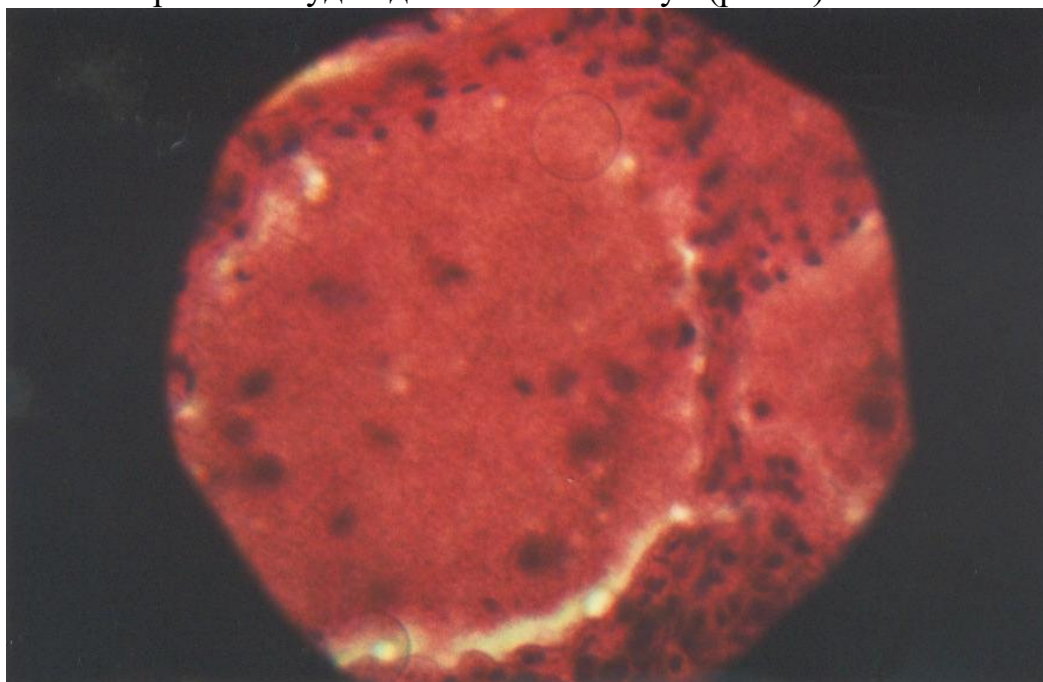


Рис. 3. Почка крысы, получившая фенилгидразина в дозе 10 мг/кг. Расширение сосуда до состояния лагуны.

Окр.: гематоксилин-эозин

Ув. $\times 300$

При гистологическом исследовании препаратов почек от крыс, получавших внутривенно фенилгидразин в дозе 50 мг/кг было выявлено следующее. В корковом веществе почек почечные тельца распределены неравномерно. Сморщенных или фрагментированных клубочков в почечных тельцах не выявлено. Имеет место значительное количество лимфоидно-эпителиоцитарных узелков на месте почечных телец. В сохранившихся почечных тельцах клубочки капилляров округлые за счет резкого набухания эндотелиоцитов, в части эндотелиоцитов – вакуоли, цитоплазма эндотелиоцитов резко базофильная. Между петлями капилляров обильное количество диапедезно вышедших эритроцитов. В боуменовых пространствах значительное количество гомогенных эозинофильных белковых масс, наружные мембраны разрыхлены. Вокруг почечных телец обширные поля белкового пропитывания.

Интерстициальные прослойки слегка утолщены, густо инфильтрованы лимфоидными элементами, встречаются диапедезновышедшие эритроциты.

Извитые и прямые канальца без видимых изменений, кроме набухания эпителия (рис. 4). Сосуды внутриклеточные резко полнокровные.

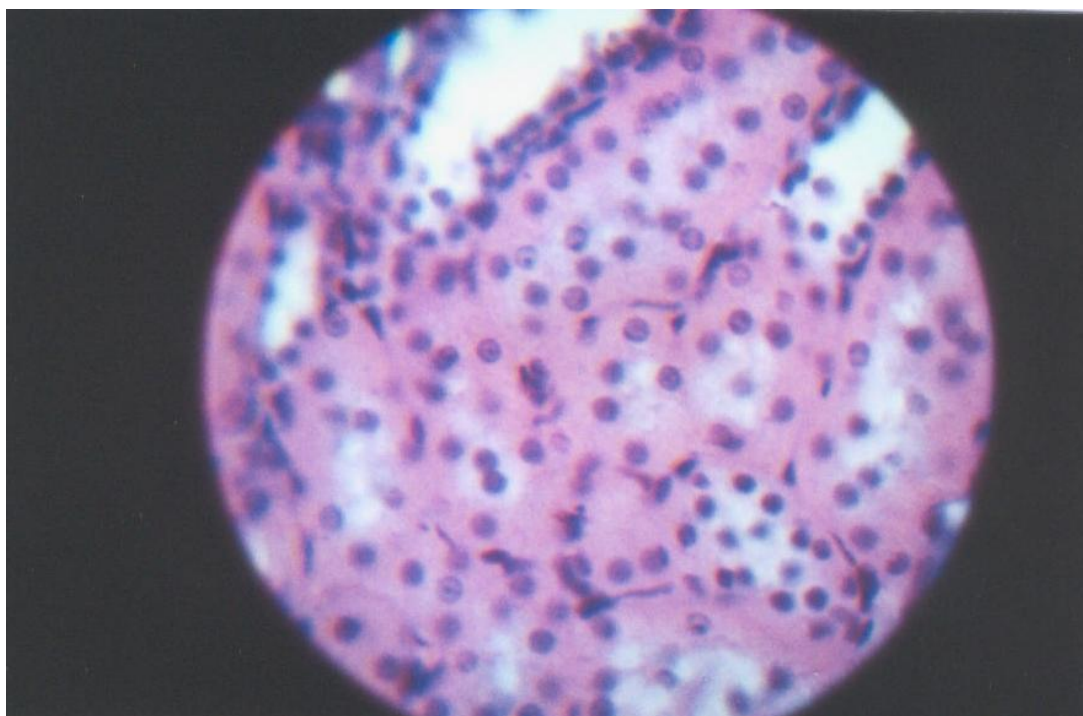


Рис. 4. Почка крысы, получившая фенилгидразина в дозе 50 мг/кг. Отек набухания эпителия извитых канальцев.

Окр.: гематоксилин-эозин

Ув. $\times 300$

При гистологическом исследовании препаратов почек крыс, получивших внутрибрюшинно фенилгидразин в дозе 100 мг/кг каких-либо отличий или особенностей микроскопической картины, по сравнению с данными 3-ей серии опытов, мы не обнаружили.

В случае, если крысы после подкожного введения фенилгидразина (10 мг/кг) получали 1 % р-р NaCl в режиме свободного поения гистологическая картина почек у них отличалась от описанной выше.

В корковом веществе почек определялись группы почечных телец разного размера. Сморщенных капиллярных телец мы не обнаруживали. В сохранившихся почечных тельцах капиллярные клубочки округлые, эндотелиоциты набухшие, цитоплазма их резко базофильна. Между капиллярными петлями определяются отдельные эритроциты. Боуменово пространство расширено, в части почечных тел оно заполнено эозинофильными белковыми массами. Наружная мембрана почечного тельца утолщена, разрыхлена. Вокруг части почечных телец скопления лимфоцитов. Интерстициальные прослойки несколько расширены, в основном за счет скопления лимфоцитов. Узловых или полевых скоплений

лимфоцитов не выявлено. В структуре канальцев мозгового и коркового вещества почек отличий от нормы не выявлено.

У крыс, которым вводили фенилгидразин в дозе 50 мг/кг и 100 мг/кг с последующим поением их 1 % р-ром NaCl, гистологическая картина почек, в целом, соответствовала описанной выше. Отличие состояло в более массивном выходе эритроцитов в пространства между капиллярными петлями; в большом числе почечных телец, содержащих белковые массы в боуменовом пространстве и в наличии вакуолей в цитоплазме извитых канальцев. Для этих крыс характерно наличие нескольких полей лимфоидной инфильтрации, хотя визуально количество этих полей уменьшено.

Гистологическое исследование почек от крыс, которые после введения фенилгидрозина в дозе 10 мг/кг, получали в режиме свободного поения смесь из 0,75 % раствора NaCl и 0,36 % раствора NaHCO₃, показали следующее.

В корковом веществе почек определяются группы почечных телец с округлыми клубочками капилляров. Капиллярные петли структурированы, цитоплазма эндотелиоцитов набухшая с единичными мелкими вакуолями. Ядра эндотелиоцитов округлые набухшие. В просвете боуменовых пространств, части почечных телец, эозинофильные однородные массы. Большинство пространств свободное. Наружные мембраны почечных телец имеют участки разрыхления, на остальном протяжении они плотные четкие (рис. 5). Диапедезный выход эритроцитов и лимфоидные скопления вокруг почечных телец не определяются. Интерстициальные прослойки тонкие, нежные с умеренным количеством фибробластов. Определяются единичные узловые скопления лимфоидных элементов, в канальцах извитых и прямых видимых изменений эпителия не выявлено, в просвете некоторых из них эозинофильные гомогенные скопления. Внутривисцеральные сосуды полнокровны с адгезией части эритроцитов.

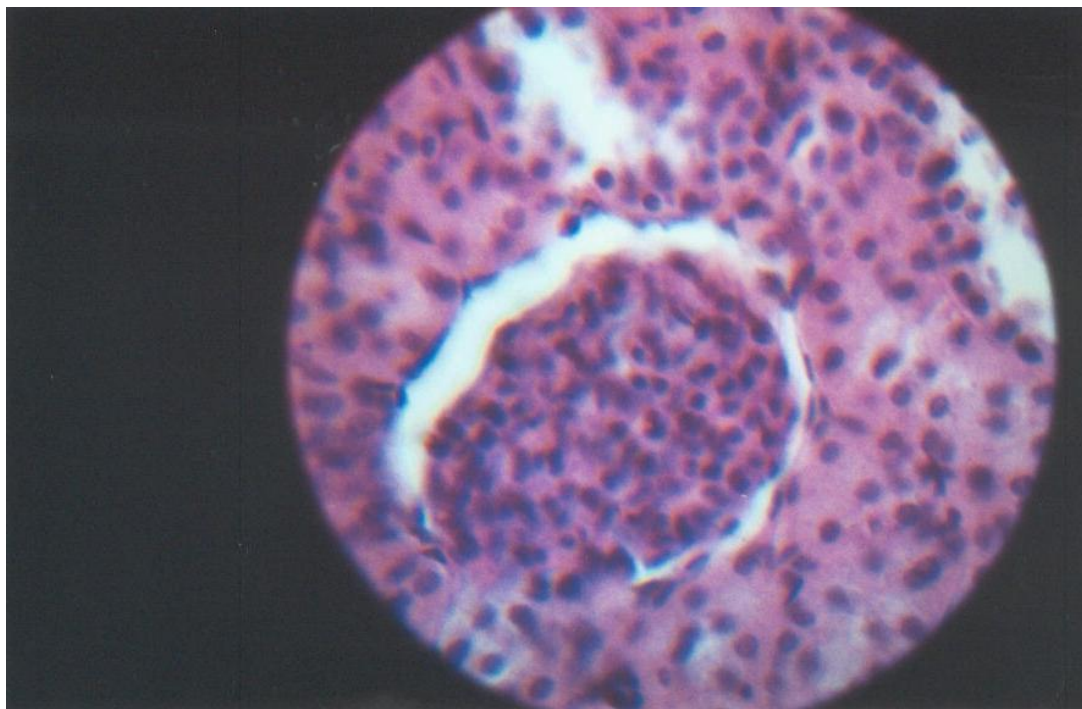


Рис. 5. Почка крысы, получившая на фоне фенилгидразина (10 мг/кг) смесь из 0,75 % раствора NaCl и 0,36 % раствора NaHCO₃. Почечное тельце с округлым клубочком и участками разрыхления боуменовых мембран.

Окр.: гематоксилин-эозин

Ув. × 300

При исследовании почек крыс, получавших смесь из 0,75% и 0,36 % NaCl и NaHCO₃ после однократного введения фенилгидразина в дозе 50 мг/кг выявлена гистологическая картина, сходная с вышеприведенной. Особенностью гистологической картины почек у крыс этой серии было наличие единичных почечных телец со сморщенными капиллярными клубочками, некоторое количество почечных телец с гомогенными массами в пространстве Боумена; единичные узлы лимфоидной инфильтрации. Кроме того, в части канальцев эпителий имеет бахромчатый внутренний край.

Такая же картина наблюдается в почках крыс, получавших смесь растворов хлорида и бикарбоната натрия после введения фенилгидразина в дозе 100 мг/кг.

Таким образом, введение фенилгидразина крысам вызывает явление острого повреждения почек в виде фрагментации или гибели капиллярных клубочков почечных телец и выхода эритроцитов и белковых масс в боуменово пространство и в межкапиллярные промежутки. Кроме того, развивается лимфоцитарная инфильтрация интерстициальной ткани. Повреждения почек усиливаются при увеличении дозы фенилгидразина от 10 до 50 мг/кг, дальнейшее увеличение его дозы не вызывает усиления

повреждений. Кроме того, способ введения фенилгидразина не влиял на проявления его токсического действия.

Питье крысами с интоксикацией фенилгидразином 1 % раствора NaCl снижало выраженность токсического повреждения почек. Прежде всего, это проявлялось в уменьшении числа погибших почечных телец и диапедеза эритроцитов. Что касается выхода белковых масс, то оно сохраняется, хотя и в меньших объемах. В тех случаях, когда крысы с фенилгидразиновой интоксикацией получали смесь хлорида натрия и бикарбоната натрия, повреждение почек было незначительным, сохранялся только небольшой по объему выход белковых масс в боуменово пространство.

Полученные данные позволяют рекомендовать апробировать при ОПП, которое возникает вследствие воздействия гемолитических ядов, введение в организм человека хлорида и бикарбоната натрия [7]. Разработка такого метода ренопротекции особенно актуальна в связи с имевшими место в Европе в 2014-2015 гг. летальных случаев в результате инфицирования штаммом кишечной палочки, в патогенезе которой, наряду с токсическими повреждениями сосудов, важным был гемолитический эффект с последующим развитием ОПП [8, 9]. Предлагаемый способ нефропротекции зарекомендовал себя при коррекции гистогемической гипоксии [10], при этом также было показано, что основным механизмом восстановления функции почек является использование их функционального резерва [11].

Следовательно, технологии ренопротекции с уменьшением кристаллизации гемоглобина могут быть составной частью терапии таких заболеваний.

Литература

1. Филиппова О.Н. Механизмы развития гемолитической анемии при экспериментальных метгемоглобинемиях: автореф. дис. на соискание ученой степени канд. мед. наук: спец. «Патологическая физиология» / О.Н. Филиппова. - Томск, 2005. – 18 с.

2. Outbreak of life - threatening hemolytic syndrome (HUS) caused by bacterial infection – RKI., 03.06.2011.

3. Гоженко А. И. Патогенез токсических нефропатий // Актуальные проблемы транспортной медицины. – 2006. – № 2. – С. 9 – 15.

4. Гоженко А. И. Острое поражение почек после трансплантации / А.Ю. Петров, А.И. Гоженко //Бюллетень XIV чтений им. В.В. Подвысоцкого (27 – 28 мая 2015 г.). – Одесса, 2015. – С. 153 – 154.

5. Gozhenko A. I. Гостре ураження нирок при запальних процесах і шляхи їх корекції = Acute kidney damage in inflammatory processes and ways of their correction /Sirman V. M., R. N. Boris, O. P. Nykytenko, W. Zukow, A. I. Gozhenko// Journal of Education, Health and Sport. 2016;6(1):349-368.

6. Пат. № 77365 Україна, МПК (2006.01) A61K 33/14 Спосіб лікування гострої ниркової недостатності в експерименті/ Гоженко А.І. (Україна), Шафран Л.М., Насібулін Б.А., Самохіна Н.А., Третьякова О.В., Сірман В.М., Борис Р.М. – №201209471; заявл. 03.08.2012 ; опуб. 11.02.2013, Бюл. № 3.

7. Гоженко А. І. Методи оцінки нефротоксичної дії важких металів: Методичні рекомендації 46.13/342.13. – Київ, 2013.- с. 36. (укладачі: Гоженко А.І., Шафран Л.М., Толстанов О.К., Луговський С.П., Третьякова О.В., Пихтєєва О.Г., Большой Д.В., Самохіна Н.А.).

8. Srisawat N. Modern classification of acute kidney injury /N. Srisawat, E.E. Hoste, J.A. Kellum// Blood Purif. – 2010. - № 29(3). – Р. 300-307.

9. Смирнов А.В. Острое повреждение почек: концептуальные проблемы /А.В.Смирнов, И.Г. Каюков, В.А. Добронравов, А.Ш. Румянцев// Нефрология. – 2014. – Т. 18, № 2. – С. 8 – 24.

10. Гоженко А. И. Механизмы ионорегулирующей функции почек при гистогемической гипоксии и возможные пути ее коррекции/ Н.Д. Филипец, В.М. Сирман, А.И. Гоженко // Нефрология – 2014. – Т. 18, № 4.– С. 57 – 61.

11. Гоженко А. І. Функціональний нирковий резерв: монографія / А.І.Гоженко, А.В. Кравчук, О.П. Никитенко, О.М. Москаленко, В.М. Сірман. – Одеса: Фенікс, 2015. – 182 с.