

МОРФОЛОГИЯ. ПАТОЛОГИЯ

УДК 616.61-092.4:616.43-45

ГОРМОНАЛЬНЫЙ ДИСБАЛАНС И ХРОНИЧЕСКАЯ ЭНДОГЕННАЯ ИНТОКСИКАЦИЯ ПРИ ДИСМЕТАБОЛИЧЕСКОЙ НЕФРОПАТИИ У КРЫС

С. А. Калашникова, Л. В. Полякова, И. М. Кузнецов, В. В. Новочадов

*Лаборатория фундаментальных исследований ВНИЦ РАМН,
кафедра патологической анатомии ВолГМУ*

Клиническая эндокринология, как правило, занимается проблемами изучения основных нозологических форм, не делая акцента на высокую чувствительность эндокринной системы даже к незначительным сдвигам в системе гомеостаза организма. Морфофункциональные изменения в органах эндокринной системы могут являться маркерами основных метаболических нарушений, проявляющихся в изменении физиологической активности эндокриноцитов с последующей морфологической перестройкой эндокринных желез, особенно при хроническом воздействии патологического агента [2, 4]. В отдельных работах показано, что длительное воздействие токсических продуктов как экзо-, так и эндогенного происхождения приводит к патоморфологическим изменениям в органах периферической эндокринной системы (щитовидная железа, надпочечники, поджелудочная железа, яичники) [1, 3, 7]. Однако установить четкую корреляцию между токсическим воздействием и развитием морфофункциональных изменений в органах эндокринной системы в настоящее время не удается. Клинические данные свидетельствуют, что спектр заболеваний, сопровождающихся синдромом эндогенной интоксикации с развитием полиорганной недостаточности, достаточно широк, однако роль нейроэндокринной системы в течении данного патологического процесса, определяющего танатогенез, остается не ясной.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Сопоставить интенсивность хронической эндогенной интоксикации и гормональный дисбаланс при воспроизведении дисметаболической нефропатии.

МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Моделирование дисметаболической нефропатии производилось на 40 белых половозрелых

крысах-самках линии "Wistar" массой 180–200 г. Контролем служили интактные крысы. Животным ежедневно внутрибрюшинно вводился гентамицин в виде 4 %-го раствора из расчета 20 мг/кг массы тела. Через 6 дней после начала введения гентамицина животные впервые получали бактериальный липополисахарид (ЛПС) *S. typhimurium* ("Sigma", США) и в последующем ежедневно из расчета 1 мг/кг массы тела. Длительность эксперимента составила 30, 60 и 90 суток. Животные выводились из эксперимента путем передозировки нембуталового наркоза в соответствии с правилами и этическими нормами по обращению с лабораторными животными. Аутопсийный материал подвергался фиксации в 10 %-м растворе формалина, последующей проводке с заливкой в парафиновые блоки и дальнейшим гистологическим исследованием. Использовали основные стандартные методы окраски гематоксилином и эозином по ван Гизону. Кровь получали прижизненно у наркотизированного животного из портальной вены, которую в последующем центрифугировали с получением сыворотки. В последней определяли методом иммуноферментного анализа уровень тиреотропного гормона (ТТГ), трийодтиронина (Т₃), тироксина (Т₄), кортизола (тест-системы "АлкорБио"). Параллельно определяли биохимические показатели эндогенной интоксикации – вещества средней молекулярной массы (ВСММ) и продукты перекисного окисления липидов – малоновый диальдегид, диеновые кетоны и диеновые конъюгаты.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Доказательством формирования дисметаболической нефропатии послужили биохимические показатели, определяемые в сыворотке крови исследуемых животных (табл. 1), а также данные гистологического исследования почечной паренхимы.

Биохимические показатели сыворотки крови при моделировании дисметаболической нефропатии, $M \pm m$

Показатели	Контроль	Сроки эксперимента, сут.		
		30-е	60-е	90-е
ВСММ, усл. ед.	0,15±0,02	0,26±0,03*	0,32±0,04*	0,37±0,05*
Диеновые кетоны, усл. ед.	0,84±0,22	1,06±0,07	0,85±0,33	1,57±1,87*
Диеновые конъюгаты, усл. ед.	4,94±0,97	16,40±7,42*	25,53±13,67*	27,08±37,54*
Малоновый диальдегид, мкмоль/л	6,41±2,56	4,29±2,09	29,91±7,31*	23,19±9,78*

* – здесь и в табл. 2 выделены достоверные различия с показателями в контрольной группе ($p < 0,05$).

Анализ биохимических показателей сыворотки крови опытной группы показал, что концентрация ВСММ и продуктов перекисного окисления липидов нарастает с соответствующей экспрессией к 90-м суткам эксперимента по сравнению с контрольной группой.

Результаты гистологического исследования почечной паренхимы показали, что выраженность патологического процесса зависит от сроков интоксикации, в котором острые явления постепенно сменяются процессами стромальной пролиферации в почечной паренхиме с формированием нефросклероза.

На 30-е сутки почечная паренхима не претерпела значительных изменений. Морфологическая картина характеризовалась полнокровием сосудов и интерстициальным отеком. Клубочковый аппарат оставался сохраненным, однако отдельные нефроны подвергались атрофии с серозно-геморрагическим выпотом под капсулу Шумлянско-Боумена. Эпителий проксимальных и дистальных канальцев характеризовался наличием вакуольной дистрофии.

На 60-е сутки на фоне отдельных участков сохраненной почечной паренхимы выделялись полностью склерозированные клубочки. В эпителии дистальных канальцев наблюдались явления вакуольной дистрофии. Просвет как дистальных, так и проксимальных канальцев в отдельных участках был расширен за счет белковых масс и слушенного эпителия. В интерстиции наблюдалась незначительная лимфогистиоцитарная инфильтрация.

Девяностые сутки характеризовались тканевой перестройкой почечной ткани с развитием очагового нефросклероза. В почечной паренхиме наблюдался склероз клубочков и пролиферация почечного интерстиция с образованием полей

фиброзной ткани, нарушающих архитектуру почечных канальцев.

Полученные доказательства сформировавшегося к 90-м суткам эндотоксикоза и литературные данные, указывающие на формирование полиорганной недостаточности с вовлечением в патологический процесс органов эндокринной системы и их патоморфологические изменения, предполагают возможные нарушения гормонального баланса в периферических органах эндокринной системы [5, 6]. При исследовании сыворотки крови методом иммуноферментного анализа были получены результаты, представленные в табл. 2.

При расчете коэффициента T_3/T_4 для контрольной группы составил $0,05 \pm 0,02$. Определение его в опытной группе показало закономерное нарастание к 90-м суткам эксперимента. Он составил на 30-е сутки $0,06 \pm 0,003$; на 60-е – $0,08 \pm 0,004$ и на 90-е сутки – $0,11 \pm 0,005$.

Анализ полученных результатов показал, что при длительном течении эндогенной интоксикации, обусловленной дисметаболической нефропатией, происходит изменение уровня гормонов щитовидной железы и надпочечников.

Так, функциональная активность щитовидной железы на 90-е сутки характеризуется явлениями выраженного гипотиреоза по сравнению с контрольной группой. Снижение уровня гормонов T_3 и T_4 начинается с 30-х суток, достигая максимума к 90-м суткам эксперимента. Низкая концентрация тиреоидных гормонов стимулирует выработку ТТГ гипофизом, что видно по его нарастающей концентрации в сыворотке крови до $0,194$ мкМЕ/мл. Надпочечники, в свою очередь, реагируют повышением уровня кортизола в $3,07$ раз на 90-е сутки, составляя $68,12$ нмоль/л. Максимальные показатели уровня кортизола наблюдаются на 60-е сутки эксперимента.

Профиль гормонов сыворотки крови при хронической эндогенной интоксикации, $M \pm m$

Гормон	Контрольная группа	Сроки эксперимента, сут.		
		30-е	60-е	90-е
ТТГ, мкМЕ/мл	0,08±0,01	0,09±0,01	0,14±0,01*	0,19±0,01*
T_3 , пмоль/мл	0,88±0,04	0,77±0,04	0,56±0,03*	0,36±0,02*
T_4 , пмоль/мл	16,83±0,84	12,29±0,61*	6,69±0,33*	3,20±0,20*
Кортизол, нмоль/л	22,15±1,11	63,24±3,16*	144,05±7,20*	68,12±3,41*

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Цепь последовательно развивающихся патологических изменений при развитии хронической эндогенной интоксикации позволяет провести ряд параллелей между морфологическими изменениями в почках, выраженностью эндогенной интоксикации и особенностями гормонального профиля на разных сроках эксперимента. Сопоставление морфологических изменений в почечной паренхиме с биохимическими показателями эндогенной интоксикации свидетельствует о формировании очагового нефросклероза, наряду с максимальным накоплением малонового диальдегида на 60-е сутки эксперимента. Изучение гормонального профиля тиреоидных гормонов показало, что значимое снижение уровня T_3 и T_4 происходит на 60-е сутки с формированием выраженного гипотиреоза к 90-м суткам с изменением коэффициента T_3/T_4 , характеризующим умеренное нарушение процессов усвоения йода щитовидной железой. На фоне прогрессирующих изменений почечной паренхимы и явлений нарастающей эндогенной интоксикации происходит увеличение уровня кортизола, достигающего критических значений к 60-м суткам эксперимента.

Таким образом, патоморфологические изменения в почечной паренхиме с формированием дисметаболической нефропатии приводят к развитию эндогенной интоксикации с повышением ВСММ и продуктов перекисного окисления липидов, на фоне которой происходит развитие гормонального дисбаланса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авлеенко Ю. Л., Хмельницкий О. К. // Арх. патол. – 2001. – № 4. – С. 22–26.
2. Полякова Л. В., Калашникова С. А., Денисов А. Г. // Верхневолжский мед. журнал. – 2006. – Спец. вып. – С. 58–59.
3. Роздаевская Е. Б. // Арх. патол. – 2002. – № 2. – С. 10–13.
4. Старкова Н. Т. // Пробл. эндокринологии. – 2002. – Т. 48, № 1. – С. 3–6.
5. Туликина Е. Б., Степанов С. А., Богомолова Н. В. и др. // Арх. патол. – 2000. – № 5. – С. 24–29.
6. Cooper D. S. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92, № 1. – P. 3–9.
7. Roos A., Bakker S. J. L., Links T. P., et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. – 2007. – Vol. 92, № 2. – P. 491–496.