

УДК 616.61:615.2 + 616.155.36

МОЖЕТ ЛИ ЦИНК ПРОФИЛАКТИРОВАТЬ ПОЧЕЧНЫЙ ФИБРОЗ?

О. С. Бусова, В. А. Козлов

ГОУ ВПО «Чувашский государственный педагогический университет им. И. Я. Яковлева»

Длительное питьевое потребление Zn^{++} не меняет количество тучных клеток в почечной капсуле, но значительная функциональная нагрузка на этом фоне индуцирует опустошение популяции почечной капсулы вплоть до полного исчезновения мастоцитов. Как промежуточный вариант появляются клетки, практически не содержащие гранул. Данное обстоятельство может быть использовано для лечения и профилактики почечного фиброза, по крайней мере, при некоторых видах патологии, осложняющейся склерозированием почки.

Long term liquid Zn consumption does not change the quantity of mast cells in kidney capsule. But significant functional intensification causes devastation of kidney capsule's population up to complete disappearance of mast cell. As an intermediate variant the cell without granules are produced. This can be used for treatment and prophylaxis of kidney fibrous. At least in case of some pathologies complicated by kidney sclerosis.

Ключевые слова: тучные клетки, почка, почечная капсула, цинк.

Тучные клетки, развивающиеся у млекопитающих из фибробластоподобных клеток, как в ходе нормального развития, так и при различной патологии, способны к активному перемещению. Тучные клетки несут на своей поверхности рецепторы IgE и играют важнейшую роль в иммунном ответе и аллергических реакциях. Вероятно, что как клетки, функционально близкие к фибробластам, мастоциты могут принимать участие в формировании рубцовой ткани, то есть участвовать в процессах фиброза и склерозирования почки. Мнения о роли тучных клеток в развитии почечного фиброза противоречивы, ряд авторов считает тучные клетки непосредственными виновниками формирования почечного фиброза [7, 8], другие постулируют их защитную роль при данной патологии [6]. Различия мнений могут быть вызваны тем, что процитированные исследования базируются на изучении фиброза, вызванного разными этиологическими причинами – гипертонической болезнью, сахарным диабетом, интерстициальным нефритом [7, 8] и унилатеральной обструкцией мочеточника [6].

Клинический подход при изучении роли каких-либо клеточных образований в формировании патологии может быть продуктивен только в том случае, если определена специфичная клеточная функция или набор функций. Кроме того, сравнение течения различных по этиологии и патогенезу патологических процессов без учета давности возникновения и течения болезни закономерно несостоятельно, если неизвестна норма. Но, поскольку физиология тучных клеток остается недостаточно изученной, следует признать, что норма не определена, поэтому невозможно судить, действительно ли авторы этих исследований наблюдали патологическую реакцию тучных клеток или это физиологический ответ в условиях патологического процесса.

Тучные клетки как тканевые базофилы способны к активному перемещению в тканях по прослойкам соединительной ткани. Движение одиночных клеток не мышечной природы осуществляется с помощью тубулиновых микрофиламентов. Фактором, обеспечивающим работу этих образований, является двухвалентный цинк [1]. Поэтому перемещение тучных клеток в зону воспаления может быть заблокировано избытком двухвалентного цинка. Кроме того, в гранулах мастоцитов найдено высокое содержание цинка, образующего комплекс гепарин-цинк-гистамин [2], поэтому дополнительное назначение препаратов цинка может профилактировать гистаминолиберацию и, соответственно, обрывать воспалительный процесс.

Данное исследование было предпринято для изучения роли цинка в формировании диуретического ответа почки на водную нагрузку и реакции тучных клеток на гидратацию в условиях потребления двухвалентного цинка в клинических дозах.

Методика исследований. В течение 6 мес. 20 беспородных белых крыс обоего пола массой 200 г получали сульфат цинка с питьевой водой с содержанием Zn^{++} 50 мг/л в режиме свободного доступа. Ежедневно получаемая доза Zn^{++} составила $6 \pm 0,01$ мг/кг массы в сутки, что сопоставимо с рекомендуемой для людей максимальной лечебной дозой ионизированного цинка (3,9 мг/кг массы в сутки), принимаемой при использовании людьми перорального препарата цинктерал Рег. № П №011693/01-2001.

Через 6 мес. 16 животных были гидратированы в объеме 6% от массы, еще 4 крысы, получавших сульфат цинка, не были гидратированы и служили вторым контролем. Кроме того, были использованы 4 интактные крысы обоего пола массой 200 г, содержащиеся в тех же условиях вивария. Таким образом, все сравнения проводились с интактными и контрольными крысами. У подопытных крыс через 1, 2, 3 и 4 ч после проведения гидратации, а в группах из четырех интактных и четырех контрольных – в конце эксперимента, после эфирной эвтаназии изымались почки, которые были смонтированы на предварительно охлажденные до $-21^{\circ}C$ криостатные блоки и заморожены. После подмораживания капсулы почек были отпрепарированы и смонтированы на предметные стекла. Препараты почечной капсулы для выявления тучных клеток окрашивали по Унна.

Подсчеты тучных клеток проводили не менее чем в пяти полях зрения, объектив 40^{\times} , окуляр 15^{\times} . Полученные данные усредняли на одно поле зрения. Цифровой материал обработан методами описательной и вариационной статистики, достоверность различий оценивали по t-тесту Стьюдента. Предварительно был проведен анализ распределения на нормальность. Различия считали достоверными при $t < 0,05$.

Результаты исследований и их обсуждение. У контрольных крыс питьевое потребление Zn^{++} в течение шести месяцев не вызвало статистически достоверных изменений общего числа и отдельных форм тучных клеток в почечной капсуле. В обоих случаях 70–80% клеток пребывало в состоянии дегрануляции, 20–30% было представлено целыми формами, все клетки являлись β -метахроматичными.

На этом фоне проведение водной нагрузки привело к тому, что через 1 ч в капсуле на весь препарат можно было обнаружить всего 5–7 клеток; в дальнейшем, к концу 2-го ч инкубации в капсуле почки выявлялись единичные мастоциты в поле зрения. Через 3 и 4 ч после гидратации тучные клетки в препаратах не были обнаружены вовсе.

Параллельно со снижением общего числа тканевых базофилов после проведения водной нагрузки из популяции исчезли целые тучные клетки, не обнаруживались и клетки с тотальным распадом; кроме β -метахроматичных тканевых базофилов стали выявляться лаброциты с γ -метахромазией, число которых составляло 20–30%, что может свидетельствовать о запуске иммунных реакций с участием тучных клеток. Обращает на себя внимание появление тучных клеток с дифференцируемым ядром после гидратации. Это редкое явление, которое мы не наблюдали, например, после гидратации интактных крыс. Поскольку ядра этих клеток обычно скрыты гранулами, то появление тучных клеток с дифференцируемым ядром может быть объяснено нарушением или замедлением процессов формирования гранул в тучной клетке. Данные изменения, вероятно, связаны с нарушением деления молодых форм тучных клеток и их дальнейшей дифференциацией с последующим «старением» и полной истощаемостью почечной популяции тучных клеток.

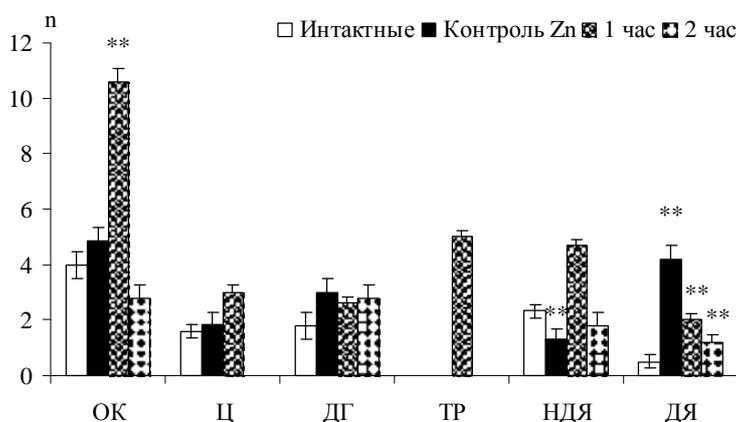


Рис. Влияние водной нагрузки на тучные клетки почечной капсулы в условиях потребления цинка, $N=5$, $n=10$, $M \pm m$

Примечание: ОК – общее количество тучных клеток; Ц – целые тучные клетки; ДГ – дегранулирующие тучные клетки; ТР – тотально распавшиеся тучные клетки; НДЯ – тучные клетки с недифференцируемым ядром; ДЯ – тучные клетки с дифференцируемым ядром;

** $p < 0,01$

Как известно, цинк играет важную роль в синтезе белка и нуклеиновых кислот, присутствует во всех изученных на данное время нуклеотидилтрансферазах, а также в обратной транскриптазе. Он необходим для стабилизации структуры ДНК, РНК, рибосом, стабилизирует микротрубочки цитоскелета и играет важную роль в процессе трансляции, и поэтому незаменим на многих этапах экспрессии генов. То есть, этот микроэлемент необходим для роста, деления и дифференцировки клеток [1; 4; 5]. Поэтому выявленные изменения, возможно, связаны с нарушением функции тубулинового аппарата мастоцитов и, как следствие, нарушением деления молодых форм тучных клеток, поскольку избыточное количество этого микроэлемента способно блокировать зависимые от него ферментные системы.

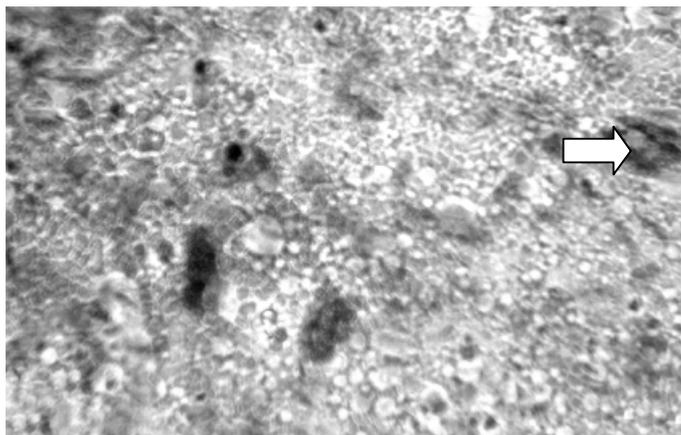


Фото. Почечная капсула через 1 ч после гидратации на фоне потребления цинка. Окраска по Унна. Дегранулирующие тучные клетки, стрелкой показана тучная клетка с дифференцируемым ядром. Объектив 40^x, окуляр 15^x.

Учитывая, что в больших дозах цинк тормозит гуморальные и клеточные иммунные реакции [3], можно предположить, что хемотаксическая активность мастоцитов снижается. В результате, в ответ на острую гидратацию становится невозможным быстрое обновление популяции тучных клеток.

Полученные данные позволяют предположить, что, по крайней мере у части больных с почечным фиброзом, дополнительное назначение препаратов двухвалентного цинка может профилактировать дальнейшее склерозирование почки за счет уменьшения числа тучных клеток в почечной капсуле.

Резюме. Длительное питьевое потребление Zn^{++} не меняет количество тучных клеток в почечной капсуле, но значительная функциональная нагрузка на этом фоне индуцирует опустошение популяции почечной капсулы вплоть до полного исчезновения мастоцитов. Данное обстоятельство может быть использовано для лечения и профилактики почечного фиброза, по крайней мере при некоторых видах патологии, осложняющейся склерозированием почки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Авцын, А. П. Микроэлементозы человека / А. П. Авцын [и соавт.]. – М. : Медицина, 1991. – 496 с.
2. Виноградов, В. В. Тучные клетки (генез, структура, функции) / В. В. Виноградов, Н. Ф. Воробьева. – Новосибирск : Наука, 1973. – 126 с.
3. Забродский, П. Ф. Механизмы токсического действия металлов и их влияние на иммунную систему / П. Ф. Забродский // Токсикологический вестник. – 1998. – № 6. – С. 9–15.
4. Ноздрюхина, Л. Р. Биологическая роль микроэлементов в организме животных и человека / Л. Р. Ноздрюхина. – М. : Наука, 1977. – 184 с.
5. Ноздрюхина, Л. Р. Микроэлементы и атеросклероз / Л. Р. Ноздрюхина, Е. М. Нейко, И. П. Ванджура. – М. : Наука, 1985. – 220 с.
6. Kim, D. H. Mast cells decrease renal fibrosis in unilateral ureteral obstruction / D. H. Kim, S. O. Moon, Y. J. Jung [et al.]. – *Kidney Int.* – 2009. – Vol. 75. – N 10. – P. 1031–1038.
7. Kondo, S. Role of mast cell tryptase in renal interstitial fibrosis / S. Kondo, S. Kagami, H. Kido [et al.]. – *J. Am. Soc. Nephrol.* – 2001. – Vol. 8. – P. 1668–1676.
8. Welker, P. Increased mast cell number in human hypertensive nephropathy / P. Welker, S., Krämer, D. A. Groneberg [et al.]. – *Am. J. Physiol. Renal Physiol.* – 2008. – Vol. 295. – N 4. – P. 1103–1109.