

Katedra i Zakład Patomorfologii. Akademia Medyczna w Lublinie
Kierownik: prof. dr hab. Daniel Chibowski

Danuta SKOMRA, Daniel CHIBOWSKI

Ocena nefrotoksyczności daunorubicyny oraz wpływu tokoferolu i kwasu askorbinowego na zmiany powstałe w nerkach szczurów. Część I. Badania histologiczne, histochemiczne i biochemiczne

Assessment of Daunorubicin Nephrotoxicity and Effect of Tocopherol and Ascorbic Acid on Lesions Induced in Rat's Kidneys. Part I. Histological, Histochemical and Biochemical Studies

Daunorubicyna jest antybiotykiem antracyklinowym stosowanym w leczeniu nowotworów. Podobnie jak inne leki z tej grupy, wykazuje szereg toksycznych objawów ubocznych. Może uszkadzać komórki układu krwiotwórczego, błony śluzowej przewodu pokarmowego, wątroby, cebulek włosów i komórki rozrodcze (3, 5, 11, 17). Najpoważniejszym powikłaniem związanym ze stosowaniem antracyklin jest uszkodzenie mięśnia sercowego (2, 4). W wielu pracach opisano również nefrotoksyczne działanie antracyklin (1, 11—13, 14). Leki te u zwierząt doświadczalnych prowadzą do pojawienia się zespołu nerczycowego, który nie wykazuje tendencji do ustępowania (11, 13).

Wydaje się wysoce prawdopodobne, że jedną z głównych przyczyn nefrotoksyczności antracyklin jest działanie wolnych rodników powstających w procesie biotransformacji tych leków (10). Wolne rodniki, jako wysoce reaktywne związki, głównie wpływają na lipidy błonowe, grupy sulfhydrylowe białek i nukleotydy w DNA. W obecności tlenu mogą powodować peroksydację lipidów w obrębie błony komórkowej i błon organelli komórkowych, doprowadzając do ich uszkodzenia. Poprzez utlenianie grup sulfhydrylowych białek mogą prowadzić do powstawania mostków dwusiarczkowych w obrębie cząsteczki lub pomiędzy cząsteczkami białek, co powoduje zmiany ich struktury przestrzennej. A to, jako przyczyna inaktywacji enzymów, prowadzić może do zaburzeń budowy i czynności komórki.

Istnieje szereg systemów chroniących ustrój przed działaniem wolnych rodników. Należą do nich enzymy degradujące wolne rodniki, np. dysmutaza nadtlenkowa, katalaza, peroksydaza glutationowa oraz duża grupa endogennych i egzogennych antyoksydantów, między innymi tokoferol i kwas askorbinowy. Istnieją doniesienia o korzystnym wpływie zarówno tokoferolu, jak i kwasu askorbinowego na obniżenie toksycznego działania antracyklin (2, 7, 9). Dotyczy to jednak głównie poprawy tolerancji leku oraz zmniejszenia efektu kardiotoksycznego. Brakuje natomiast danych odnoszących się do wpływu antyoksydantów na poantracyklinowe zmiany w nerkach.

Celem niniejszej pracy była ocena zmian histologicznych i histochemicznych powstających w nerkach szczurów otrzymujących niskie, wielokrotnie powtarzane, dawki daunorubicyny oraz analiza wpływu tokoferolu i kwasu

askorbinowego na obraz tych zmian, a także ocena parametrów biochemicznych krwi i moczu tych zwierząt.

MATERIAŁ I METODYKA BADAŃ

Badania przeprowadzono na 40 szczurach samcach szczepu Wistar w wieku 2,5—3 miesięcy o wyjściowej masie ciała 200—240 g. Zwierzęta zostały podzielone na 4 grupy doświadczalne i 8 grup kontrolnych. Grupę I doświadczalną (A I) stanowiło 6 szczurów otrzymujących daunorubicynę (Cerubidine Lab. Roger Bellon) rozpuszczoną w 0,9% NaCl, dootrzewnowo, 3 razy w tygodniu w okresie 5 tygodni, w dawce 1,65 mg/kg do osiągnięcia dawki kumulacyjnej 25 mg/kg. Zwierzęta zabito po zakończeniu podawania leku. Grupa II doświadczalna (A II) złożona była z 6 zwierząt otrzymujących daunorubicynę w taki sam sposób i w takich samych dawkach jak szczury z grupy A I. Zabito je po 3 tygodniach od podania ostatniej dawki leku. Grupa III doświadczalna (B I) składała się z 6 szczurów, które przed każdorazowym podaniem daunorubicyny w dawkach i rytmie jak szczury z grup A I i A II otrzymywały tokoferol dożołądkowo przez sondę w dawce 40 mg/kg oraz kwas askorbinowy domięśniowo w dawce 35 mg/kg. Zostały uśmiercone po zakończeniu podawania leków. Grupa IV doświadczalna (B II) złożona była z 6 zwierząt, które otrzymywały daunorubicynę oraz kwas askorbinowy i tokoferol jak szczury z grupy B I. Zwierzęta zostały zabite po 3 tygodniach od podania ostatniej dawki leku.

Grupy kontrolne składały się ze zwierząt otrzymujących: tokoferol dożołądkowo w dawce 40 mg/kg 3 razy w tygodniu w ciągu 5 tygodni i zabite po podaniu ostatniej dawki leku (2 sztuki) lub po 3 tygodniach od podania ostatniej dawki leku (2 sztuki); otrzymujące dożołądkowo tokoferol w dawce 40 mg/kg oraz kwas askorbinowy domięśniowo w dawce 35 mg/kg 3 razy w tygodniu w ciągu 5 tygodni i zabijane po podaniu ostatniej dawki leku (2 sztuki) lub po 3 tygodniach od podania ostatniej dawki (2 sztuki). Kolejne grupy zwierząt kontrolnych otrzymywały domięśniowo kwas askorbinowy w dawce 35 mg/kg 3 razy w tygodniu w ciągu 5 tygodni i były zabijane po podaniu ostatniej dawki leku (2 sztuki) lub przeżywały 3 tygodnie dłużej (2 sztuki). Pozostałe zwierzęta otrzymywały dootrzewnowo 0,9% NaCl w objętości odpowiadającej dawce podawanej daunorubicyny 3 razy w tygodniu w ciągu 5 tygodni i były zabijane po podaniu ostatniej dawki NaCl (2 sztuki) lub po 3 tygodniach od podania ostatniej dawki (2 sztuki).

Na 24 h przed zabiciem umieszczano zwierzęta w klatkach metabolicznych i zbierano mocz, a po zabiciu pobierano krew do badań biochemicznych. W moczu oceniano stężenie białka metodą Robertsa-Stolnikowa, a w surowicy krwi oznaczano stężenie kreatyniny, mocznika i białka całkowitego. Wycinki do badań histologicznych utrwalano w 10% formalinie i zatapiano w parafinie. Barwiono je H+E, metodą p.a.S., van Gieson oraz Movata. Wycinki do badań histoenzymatycznych utrwalano w płynie Backera o temp. 0—4°C. Po 24 h utrwalania krojono je na mikrotomie mroźniowym i wykonywano odczyny na obecność fosfatazy kwaśnej i zasadowej według metody Gomoriego w modyfikacji Vorbrodta.

WYNIKI

I. OBRAZ NEREK W MIKROSKOPIE ŚWIETLNYM

Grupy kontrolne

Obraz mikroskopowy nerek u wszystkich zwierząt grup kontrolnych odpowiadał opisom normy (ryc. 1).

Grupy doświadczalne

Obraz mikroskopowy nerek szczurów z grup doświadczalnych wykazywał zmiany, które były podobne we wszystkich grupach. Większość kłębuszków nerkowych posiadała poszerzone i zniekształcone pętle naczyniowe (ryc. 2). Przestrzenie Bowmana wykazywały nieznaczne poszerzenie w stosunku do przestrzeni obserwowanych w grupach kontrolnych. Czasami stwierdzano miernego stopnia pogrubienie torebki Bowmana. Barwienie metodami p.a.S. i Movata wykazywało delikatne, ogniskowe pogrubienie błon podstawnych pojedynczych kłębuszków. W świetle kanalików nerkowych pojawiały się wałeczki białkowe (ryc. 3). Nabłonek kanalików często ulegał spłaszczeniu, a ich światło poszerzeniu (ryc. 3).

II. WYNIKI BADAŃ HISTOCHEMICZNYCH

Fosfataza zasadowa

W nerkach zwierząt z grup kontrolnych odczyn wykazujący aktywność fosfatazy zasadowej był wyraźnie widoczny w rąbku szczoteczkowym kanalików proksymalnych (ryc. 4).

W większości kanalików proksymalnych nerek szczurów wszystkich grup doświadczalnych występowało osłabienie odczynu enzymatycznego wykazującego aktywność fosfatazy zasadowej (ryc. 5).

Fosfataza kwaśna

Odczyny histochemiczne na aktywność fosfatazy kwaśnej w cytoplazmie nabłonka kanalików nerkowych były podobne we wszystkich grupach kontrolnych i doświadczalnych (ryc. 6).

III. WYNIKI BADAŃ LABORATORYJNYCH

W celu przeprowadzenia analizy statystycznej otrzymanych wyników badań laboratoryjnych posłużono się 2 grupami kontrolnymi. Grupę I kontrolną, do której odnoszono wyniki badań grup doświadczalnych I (A I) i III (B I) stanowiły zwierzęta kontrolne przeżywające taki sam okres jak zwierzęta z obu grup doświadczalnych, a więc 5 tygodni od rozpoczęcia doświadczenia. W odniesieniu do grup doświadczalnych II (A II) i IV (B II) grupę II kontrolną stanowiły zwierzęta kontrolne zabite po upływie tego samego czasu jak zwierzęta doświadczalne, a więc żyjące o 3 tygodnie dłużej niż szczury z grup poprzednich.

Dobowa utrata białka z moczem

Średni białkomocz w grupie I doświadczalnej (A I) wynosił 113,3 mg/dobę, a w grupie II (A II) — 136,9 mg/dobę; w grupie III (B I) — 99,5 mg/dobę, a w grupie IV (B II) — 110,0 mg/dobę. We wszystkich grupach doświadczalnych był on znamienne wyższy od średniego białkomoczu w grupach kontrolnych, w których wynosił odpowiednio 7,2 mg/dobę (grupa I kontrolna) i 8,2 mg/dobę (grupa II kontrolna). Różnice w średnim dobowym białkomoczu pomiędzy grupami doświadczalnymi nie były statystycznie istotne.

Stężenie białka całkowitego w surowicy krwi

W grupie I kontrolnej średnie stężenie białka całkowitego w surowicy krwi wynosiło 6,39 g%. Zbliżony poziom białka — 6,28 g% stwierdzono w surowicy krwi zwierząt z grupy II kontrolnej. Natomiast w grupach doświadczalnych stężenie białka w surowicy krwi uległo statystycznie istotnemu obniżeniu w porównaniu z grupami kontrolnymi.

W grupie I doświadczalnej (A I) wynosiło 5,25 g%, w grupie II (A II) — 5,22 g%, w grupie III (B I) — 5,60 g%, a w grupie IV (B II) — 5,43 g%. Różnice pomiędzy grupami doświadczalnymi nie były statystycznie istotne.

Stężenie kreatyniny i mocznika w surowicy krwi

Nie obserwowano istotnych różnic w stężeniu kreatyniny i mocznika zarówno w grupach zwierząt doświadczalnych, jak i kontrolnych.

DYSKUSJA

Istnieje szereg doniesień opisujących poantracyklinowe uszkodzenia nerek u zwierząt doświadczalnych. Podanie nawet jednorazowej dawki antybiotyku antracyklinowego może prowadzić do wystąpienia zespołu nerczykowego (1, 11, 13, 14, 17). Opisuje się pojawienie białkomoczu (12—15, 17), który osiąga wyraźne nasilenie ok. 5. tygodnia po podaniu leku (1, 8). W badaniach własnych stwierdzono również wystąpienie zmiennego białkomoczu u zwierząt wszystkich grup doświadczalnych. Utrata białka z moczem wpłynęła też na poziom białka całkowitego w surowicy krwi badanych szczurów. We wszystkich grupach doświadczalnych średni poziom białka w surowicy krwi obniżył się znamienne w porównaniu z grupami kontrolnymi. Rezultaty badań dotyczących poziomu białka w surowicy krwi są podobne do wyników uzyskanych przez innych badaczy (1, 13, 15).

Kolejnymi parametrami biochemicznymi ocenianymi u badanych zwierząt były stężenia mocznika i kreatyniny w surowicy krwi. W materiale własnym

poziom mocznika i kreatyniny w grupach doświadczalnych nie odbiegał od wartości stwierdzanych w grupach kontrolnych. W dostępnym piśmiennictwie istnieją sprzeczne dane co do zachowania się stężenia kreatyniny i mocznika w surowicy krwi u zwierząt z poantracyklinową nefropatią. Giroux i wsp. (8) oraz Young (17) obserwowali wzrost poziomu kreatyniny i mocznika w surowicy krwi u zwierząt doświadczalnych. Należy jednak podkreślić, że Giroux i wsp. (8) badali wpływ adriamycyny na szczury poddane wcześniej jednostronnej nefrektomii. Stąd też, być może, w ich doświadczeniu lek wywierał bardziej toksyczny wpływ na jedyną nerkę zwierzęcia, co wiązać się mogło ze wzrostem ilości przepływającej krwi, a więc i leku przez tę nerkę. Inni autorzy, jak Bertani i wsp. (1), van Hoesel i wsp. (15) oraz Rossman i wsp. (12) nie stwierdzali zmian stężenia kreatyniny w porównaniu ze zwierzętami kontrolnymi.

Oceniając stężenie mocznika u zwierząt po podaniu antracyklin Bertani i wsp. (1) oraz van Hoesel i wsp. (15) nie stwierdzali odchyłeń od normy. Natomiast wzrost jego poziomu obserwował u części swoich zwierząt doświadczalnych Young (17). Podwyższenie stężenia mocznika stwierdzał on jednak wyłącznie w grupie zwierząt, u których doszło do powstania poantracyklinowej kardiomopatii. Prawdopodobnie decydujący wpływ na obserwowane zaburzenia miała niewydolność serca, rozwijająca się wskutek uszkodzenia mięśnia sercowego badanych zwierząt.

Badania biochemiczne krwi i moczu szczurów w doświadczeniu własnym wykazują, że zastosowanie daunorubicyny powoduje uszkodzenie nerek prowadzące do pojawienia się białkomoczu i hipoproteinemii. Jednak stopień uszkodzenia nerek jest nieznaczny i nie prowadzi do ich niewydolności.

Podawanie antyoksydantów nie wpływa znacząco na parametry biochemiczne krwi i moczu u zwierząt otrzymujących daunorubicynę, gdyż nie stwierdzono istotnych różnic pomiędzy grupami zwierząt otrzymujących oraz nie otrzymujących antyoksydantów.

Morfologicznymi wykładnikami nefrotoksyczności antracyklin są zmiany dotyczące kłębuszków i kanalików nerkowych. W grupie I doświadczalnej (A I), u zwierząt otrzymujących daunorubicynę w ciągu 5 tygodni, widoczne były poszerzone i zniekształcone pętle naczyniowe oraz nieznacznie w stosunku do grupy kontrolnej poszerzone przestrzenie moczowe kłębuszków. W pojedynczych kłębuszkach dochodziło do delikatnego, ogniskowego pogrubienia błony podstawnej. Podobne zmiany obserwował Sternberg (13) w nerkach szczurów po upływie 4 tygodni od podania daunorubicyny w jednorazowej dawce 20 mg/kg. Natomiast Bertani i wsp. (1), oceniający nerki szczurów po upływie podobnego czasu od podania adriamycyny, nie stwierdzali żadnych nieprawidłowości poza sporadycznie występującą wakuolizacją niektórych komórek blaszki trzewnej. Stosowali oni jednak niższą, bo wynoszącą tylko 7,5 mg/kg, jednorazową dawkę leku. Jednak Giroux i wsp. (8), badający wpływ wielokrotnego podawania adriamycyny na szczury, już po osiągnięciu dawki kumulacyj-

nej 7,0 mg/kg obserwowali w nerkach tych zwierząt pojawienie się wyraźnych wakuoli w obrębie podocytów. Do swoich badań użyli oni jednak szczurów poddanych wcześniej jednostronnej nefrektomii.

Obraz mikroskopowy kanalików nerkowych w grupie szczurów otrzymujących daunorubicynę w ciągu 5 tygodni i uśmierconych bezpośrednio po zaprzestaniu podawania leku był podobny jak opisywany przez innych. W świetle kanalików pojawiły się wałeczki białkowe, a nabłonek kanalików uległ spłaszczeniu. Analogiczne zmiany w kanalikach nerkowych były obserwowane przez Bertaniego i wsp. (1), Giroux i wsp. (8) oraz van Hoesela i wsp. (15).

Zmianom morfologicznym w nabłonku kanalików nerkowych towarzyszyło obniżenie aktywności fosfatazy zasadowej w obrębie kanalików proksymalnych nerek zwierząt doświadczalnych. Enzym ten, odgrywający istotną rolę w transporcie różnych substancji przez błony komórkowe, zlokalizowany jest właśnie w rąbku szczoteczkowym kanalików proksymalnych. Stąd też spadek jego aktywności może być dość czułym wskaźnikiem uszkodzenia tego odcinka nefronu.

U zwierząt badanych po 3 tygodniach od zaprzestania podawania leku, a więc w grupie II doświadczalnej (A II), stwierdzono obecność zmian morfologicznych w kłębuszkach i kanalikach nerkowych o podobnym charakterze i nasileniu jak w grupie I doświadczalnej (A I). Zmiany te przypominały obserwacje Philipsa i wsp. (11), którzy po upływie 6—12 miesięcy od podania leku stwierdzili jedynie ogniskowe pogrubienie błon podstawnych oraz torebki kłębuszka. Inni obserwowali znacznie bardziej zaawansowane zmiany. Fajardo i wsp. (6) już po upływie 3 miesięcy od rozpoczęcia doświadczenia stwierdzili ogniskowe stwardnienie kłębuszków, polegające na uciśnięciu i przemieszczeniu włósniczek przez kwasochłonny materiał zawierający macierz i komórki mezangium. W innych kłębuszkach pojawiały się wakuole zlokalizowane w przestrzeniach moczowych. Natomiast Sternberg (13), oceniając nerki szczurów po 6—12 miesiącach od podania antracykliny, obserwował ogniskowe i segmentowe szklwienie i stwardnienie pojawiające się w większości kłębuszków. Również Sternberg i wsp. (14) podają, że pomiędzy 6 a 12 miesiącem u szczurów otrzymujących daunorubicynę rozwinęło się przewlekłe kłębuszkowe zapalenie nerek, w którym w większości kłębuszków stwierdzano rozległe włóknienie, w pojedynczych kłębuszkach występowała martwica włóknikowata, inne zaś uległy obliteracji.

Badania własne potwierdziły doniesienia innych, że wywołane przez antracykliny zmiany w nerkach nie wykazują tendencji do cofania się w miarę upływu czasu od zaprzestania podawania leku.

Nie wydaje się, aby antyoksydanty wpływały na obraz zmian w nerkach obserwowanych w mikroskopie świetlnym. Przemawia za tym fakt, że w obu grupach doświadczalnych, w których obok daunorubicyny stosowano również tokoferol i kwas askorbinowy, nie stwierdzono różnic w obrazie mikrosko-

powym kłębuszków i kanalików nerkowych w porównaniu z grupami otrzymującymi jedynie antracyklinę.

Wnioski

1. Powstałym pod wpływem daunorubicyny zmianom morfologicznym w nerkach, takim jak: poszerzenie pętli naczyniowych i przestrzeni moczowych kłębuszków, delikatne, ogniskowe pogrubienie błon podstawnych pętli naczyniowych i torebki kłębuszków, obecność wałeczków białkowych w kanalikach nerkowych i poszerzenie światła kanalików, towarzyszy zwiększona dobową utratą białka z moczem oraz obniżenie stężenia białka całkowitego w surowicy krwi.

2. Odczyny histochemiczne w nerkach szczurów pod wpływem daunorubicyny wykazują zmniejszenie aktywności fosfatazy zasadowej w kanalikach proksymalnych.

3. Zmiany w nerkach nie wykazują tendencji do ustępowania po 3 tygodniach od zakończenia podawania daunorubicyny.

4. Nie stwierdza się istotnego wpływu antyoksydantów na powstałe w wyniku działania daunorubicyny zmiany morfologiczne w nerkach szczurów oraz na wielkość dobowej utraty białka z moczem i jego stężenia w surowicy krwi badanych zwierząt, co pozwala przypuszczać, że mechanizm peroksydacji lipidów nie odgrywa zasadniczej roli w nefrotoksyczności daunorubicyny u szczurów.

PIŚMIENNICTWO

1. Bertani T. i wsp.: Adriamycin-induced nephrotic syndrome in rats. Sequence of pathologic events. *Lab. Invest.* **46**, 16, 1982.
2. Breed J. G. i wsp.: Failure of the antioxidant vitamin E to protect against adriamycin-induced cardiotoxicity in the rabbit. *Cancer Res.* **40**, 2033, 1980.
3. Chibowska I.: Ocena hepatotoksycznego działania daunorubicyny u szczurów z uwzględnieniem ochronnego wpływu tokoferolu i kwasu askorbinowego w aspekcie wybranych badań morfologicznych i biochemicznych. Praca doktorska. AM, Lublin 1993.
4. Chibowski D. i wsp.: Morfologiczne i ultrastrukturalne wykładniki kardiotoxyczności wczesnej u szczurów po zastosowaniu rubidomycyny i jej pochodnych. *Pat. Pol.* **35**, 453, 1984.
5. Drzewoski J., Robak T.: *Farmakologia kliniczna leków przeciwnowotworowych*. Wyd. Nauka, Warszawa 1991.
6. Fajardo L. F. i wsp.: Adriamycin nephrotoxicity. *Lab. Invest.* **43**, 242, 1980.
7. Fujita K. F. i wsp.: Reduction of adriamycin toxicity by ascorbate in mice and guinea pigs. *Cancer Treat. Rep.* **42**, 309, 1982.
8. Giroux L. i wsp.: Adriamycin-DNA nephrotoxicity in rats. *Lab. Invest.* **50**, 190, 1984.
9. Hon-Wing L. i wsp.: The cooperative interaction between vitamin E and vitamin C in suppression of peroxidation of membrane phospholipids. *Biochem. Biophys. Acta* **664**, 266, 1981.
10. Mimnaugh E. G. i wsp.: Enhancement of rat heart microsomal lipid peroxidation following doxorubicin treatment *in vivo*. *Cancer Treat. Rep.* **67**, 731, 1983.

11. Philips F. S. i wsp.: Some observations on the toxicity of adriamycin (NSC-123127). *Cancer Chemother. Rep.* **6**, 177, 1975.
12. Rossman P. i wsp.: Experimental adriamycin nephropathy. Fine structure, morphometry, glomerular polyanion and cell membrane antigens. *J. Path.* **169**, 99, 1993.
13. Sternberg S.S.: Cross-striated fibrils and other ultrastructural alterations in glomeruli of rats with daunomycin nephrosis. *Lab. Invest.* **23**, 39, 1970.
14. Sternberg S. S., Philips F. S.: Biphasic intoxication and nephrotic syndrome in rats given daunomycin. *Proc. Am. Assoc. Cancer Res.* **8**, 64, 1967.
15. Van Hoesel Q. G. i wsp.: Reduced cardiotoxicity with preservation of antitumor activity of doxorubicin entrapped in stable liposomes in the LOU/M Wsi rat. *Cancer Res.* **44**, 3698, 1984.
16. Walski M.: Ultrastructural changes in kidney glomeruli in daunomycin nephrosis. *Ann. Med. Sec. Polish Academy Sci.* **19**, 155, 1974.
17. Young D. M.: Pathologic effects of adriamycin (NSC-123127) in experimental systems. *Cancer Chemother. Rep.* **6**, 159, 1975.

Otrzymano 1993.12.31.

OBJAŚNIENIA RYCIN

Ryc. 1. Nerka szczura grupy kontrolnej. H+E. Pow. ok. 400 ×.

Ryc. 2. Nerka szczura grupy I doświadczalnej (A I). H+E. Pow. ok. 400 ×.

Ryc. 3. Nerka szczura grupy II doświadczalnej (A II). H+E. Pow. ok. 400 ×.

Ryc. 4. Aktywność fosfatazy zasadowej w nerce szczura grupy kontrolnej. Metoda Gomoriego. Pow. ok. 400 ×.

Ryc. 5. Aktywność fosfatazy zasadowej w nerce szczura grupy I doświadczalnej (A I). Metoda Gomoriego. Pow. ok. 400 ×.

Ryc. 6. Aktywność fosfatazy kwaśnej w nerce szczura grupy I doświadczalnej (A I). Metoda Gomoriego. Pow. ok. 400 ×.

SUMMARY

Nephrotoxicity of daunorubicin in rats and effect of tocopherol and ascorbic acid on lesions induced in kidneys by daunorubicin were examined. Daunorubicin induced nephrotic syndrome with proteinuria and hypoproteinemia. Histological changes in the glomeruli appeared as a dilatation of capillary loops and enlargement of the urinary space. The glomerular basement membrane showed minimal thickening. In tubuli protein casts were noticed. No beneficial influence of tocopherol and ascorbic acid on daunorubicin related nephrotoxicity was observed.

EXPLANATION TO FIGURES

Fig. 1. Rat's kidney of control group. H+E. Magn. ca 400 ×.

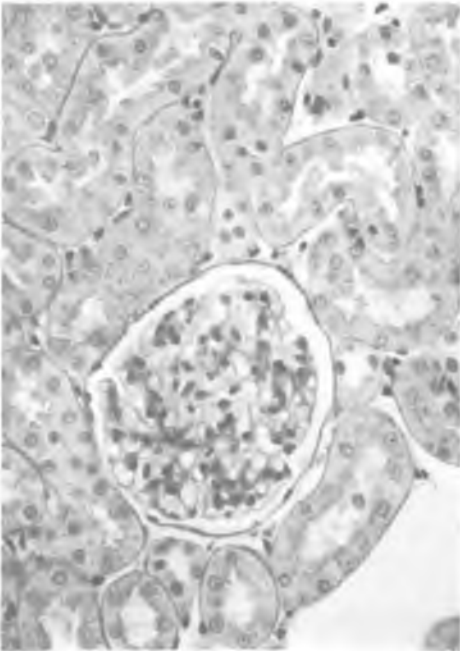
Fig. 2. Rat's kidney of experimental group I (A I). H+E. Magn. ca 400 ×.

Fig. 3. Rat's kidney of experimental group II (A II). H+E. Magn. ca 400 ×.

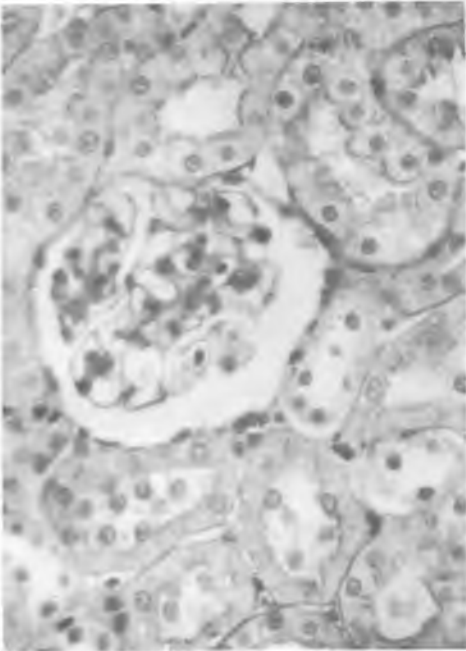
Fig. 4. Alkaline phosphatase activity in rat's kidney of control group. Gomori's method. Magn. ca 400 ×.

Fig. 5. Alkaline phosphatase activity in rat's kidney of experimental group I (A I). Gomori's method. Magn. ca 400 ×.

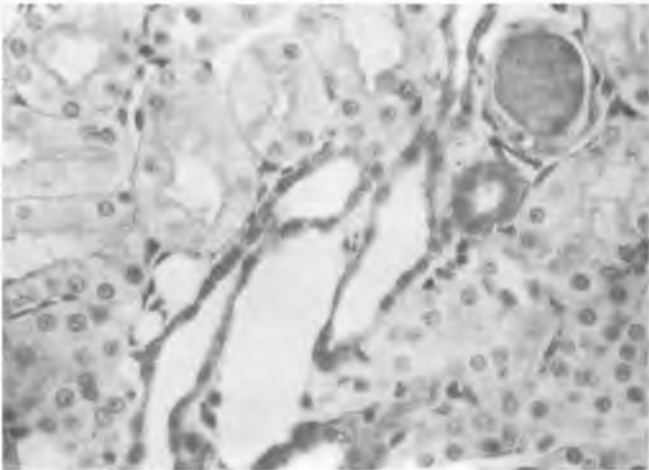
Fig. 6. Acid phosphatase activity in rat's kidney of experimental group I (A I). Gomori's method. Magn. ca 400 ×.



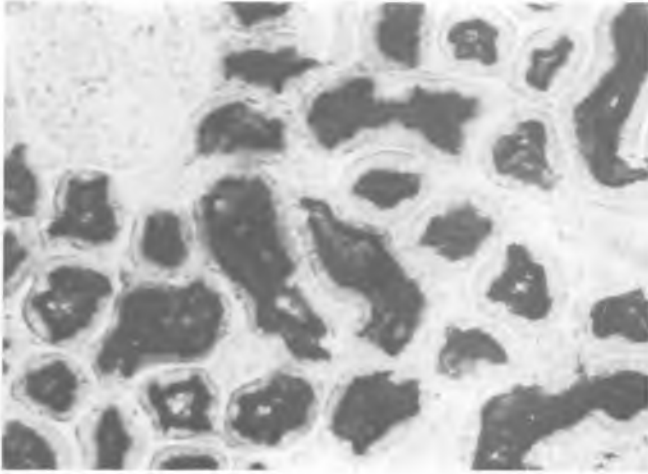
Ryc. 1



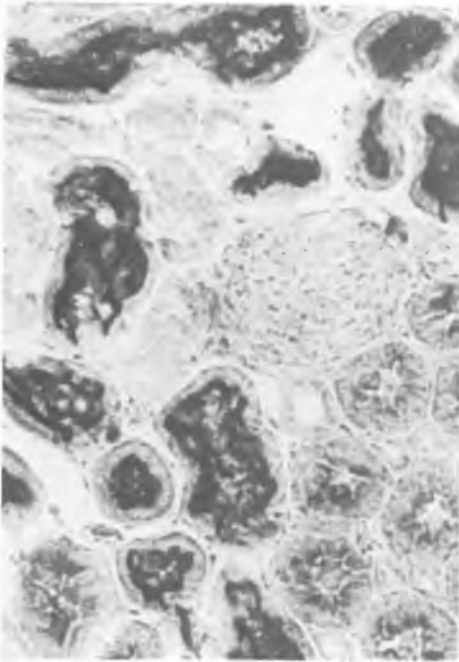
Ryc. 2



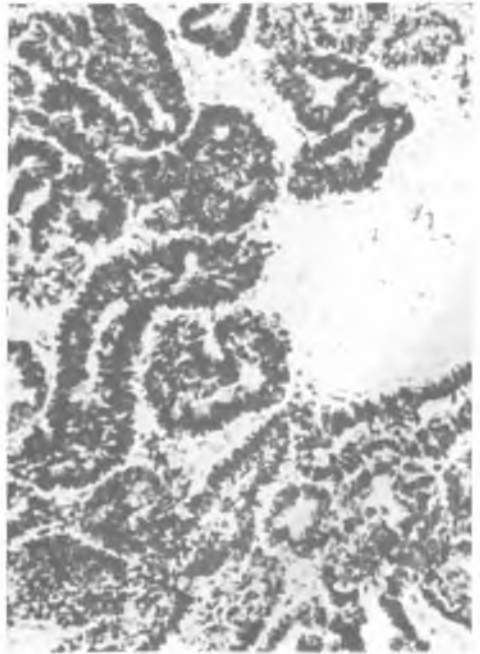
Ryc. 3



Ryc. 4



Ryc. 5



Ryc. 6