

УДК 616.72-002.77.001.57:612.017:616.13:504.3.054

Е.Д. Егудина ^{*},
О.В. Синяченко ^{**},
А.А. Ханюков ^{*},
В.И. Суярко ^{**},
Г.С. Такташов ^{**}

МОДЕЛИРОВАНИЕ СИСТЕМНОГО АУТОИММУННОГО РЕВМАТИЧЕСКОГО ЗАБОЛЕВАНИЯ У КРЫС, НАХОДЯЩИХСЯ В НЕБЛАГОПРИЯТНЫХ АТМОСФЕРНЫХ УСЛОВИЯХ

ГУ «Днепропетровская медицинская академия МЗ Украины» ^{*}
кафедра пропедевтики внутренней медицины
(зав. – д. мед. н., доцент А.А. Ханюков)
ул. Дзержинского, 9, Днепр, 49044, Украина
Донецкий национальный медицинский университет ^{**}
ул. Привокзальная, 27, Лыман, Донецкая область, 84404, Украина
SE «Dnipropetrovsk medical academy of Health Ministry of Ukraine»
Dzerzhinsky str., 9, Dnipro, 49044, Ukraine
e-mail: elizavetaegudina@gmail.com
Donetsk national medical university
Privokzal'naya str., 27, Lyman, Donetsk region, 84404, Ukraine

Ключевые слова: системное аутоиммунное ревматическое заболевание, эксперимент, сосуды, воздух, ксенобиотики

Key words: systemic autoimmune rheumatic disease, experiment, vessels, air, xenobiotics

Реферат. Моделювання системного аутоімунного ревматичного захворювання у щурів, що знаходилися в несприятливих атмосферних умовах. Єгудина Є.Д., Синяченко О.В., Ханюков О.О., Суярко В.І., Такташов Г.С. Зміни з боку легенів, серця й нирок виявлено у всіх тварин з експериментальним системним аутоімунним ревматичним захворюванням та відповідно в 47%, 47% і 40% спостережень інтактних щурів, що знаходилися в несприятливому середовищі із забрудненням повітря ксенобиотиками (аміаком+бензол+формаліном), при цьому в кожній третій-четвертій особини розвивалося ураження судин внутрішніх органів. Негативна екологічна ситуація підвищує частоту таких морфологічних ознак захворювання, як проліферація ендотелію судин серця на 68% та ниркових артеріол на 52%, до того ж існують прямі кореляційні зв'язки ступеня ангіопатії в окремих органах, що залежить від характеру моделювання патологічного процесу і доводить забруднення атмосфери як чинник ризику захворювання в людей. Безпосередньо з моделлю системного аутоімунного ревматичного захворювання пов'язаний вплив склерозу легеневих судин на розвиток бронхосклерозу, периваскулярної інфільтрації м'яза серця на лімфоцитарно-макрофагальну інфільтрацію стромі міокарда й склерозу ниркових артеріол на ступінь нефросклерозу стромі, тоді як забруднення повітря ксенобиотиками визначає залежності виразності клітинної інфільтрації альвеолярних перегородок від периваскулярної легеневої інфільтрації, розвиток гіпертрофії кардіоміоцитів від проліферації ендотелію судин серця, збільшення мезангіального матриксу нирок від проліферації ендотелію клубочкових капілярів.

Abstract. Modeling systemic autoimmune rheumatic disease in rats under the adverse weather conditions. Yegudina Ye.D., Synyachenko O.V., Khanyukov O.O., Suiarko V.I., Taktashov G.S. Changes in the lungs, heart and kidneys are found in all animals with experimental systemic autoimmune rheumatic disease and respectively in 47%, 47% and 40% of cases of intact rats in a hostile environment with xenobiotics air pollution (ammonia + benzene + formalin), herewith in every third or fourth individual lesions of visceral vessels developed. The negative environmental situation increases the frequency of morphological signs of the disease, such as proliferation of endothelial vessels of the heart by 68% and renal arterioles by 52%, in addition, there are direct correlations of angiopathy degree in individual organs; this depends on the nature of pathological process modeling and demonstrates air pollution as a risk factor of disease in humans. The impact of pulmonary vessels sclerosis on the development of bronhosclerosis, perivascular infiltration of the heart muscle on the lymphocyte-macrophage infiltration of the stroma of the myocardium and sclerosis of renal arterioles on the degree of nephrosclerosis of stroma is directly associated, with the model of systemic autoimmune rheumatic diseases whereas air pollution by xenobiotics determines dependences of the degree of cellular infiltration of alveolar septa from perivascular pulmonary infiltration, the development of cardiomyocytes hypertrophy from proliferation of the heart endothelial vessels, increase of kidney mesangial matrix from the proliferation of endothelial glomerular capillaries.

Распространенность системных аутоиммунных ревматических заболеваний (САРЗ) по-

всеместно увеличивается [11, 15], а общностью для них считаются наличие в крови разных

аутоантител и морфологические изменения со стороны сосудов сердца, легких и почек [8, 12, 13, 17]. Патогенез такой ангиопатии (васкулопатии) остается изученным недостаточно [7], хотя именно тяжесть сосудистых повреждений определяет прогноз этих болезней [9, 16]. Повысить сведения о роли сосудистой патологии в патогенетических построениях поражений сердца, легких и почек при САРЗ могут эксперименты на животных, но результаты выполненных исследований остаются еще очень противоречивыми и требуют дальнейшего решения [1, 2, 3]. Следует отметить, что развитие САРЗ у людей связано с неблагоприятными факторами окружающей среды [4, 10, 14, 18], определяющими темпы прогрессирования и выживаемость больных [6].

Цель исследования – оценить влияние ксенобиотиков в воздухе на характер морфологических изменений сосудов легких, сердца и почек у животных с моделью САРЗ.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЙ

Эксперимент проведен на нелинейных крысах со средней массой около 250 г по методике, предложенной ранее для моделирования САРЗ [2, 5]. В работе было задействовано 60 животных (40 самок и 20 самцов), которых распределили на 3 группы: в 1-ю, основную, вошли 25 особей с моделью САРЗ, которые находились ежедневно в течение 5 часов в неблагоприятной атмосферной среде, 2-ю группу (контрольную) составили 20 животных с моделью заболевания, которые содержались в обычных экологических условиях, а в 3-ю группу (еще в одну контрольную) вошли 15 интактных крыс, которых помещали в среду с высоким содержанием в воздухе ксенобиотиков, как и представителей 1-й группы. Животные 1-й и 3-й групп вдыхали воздух с концентрацией 0,6 л/м³ 1% раствора аммиака, 1,3 л/м³ 50% раствора бензола в бензине и 2,5 л/м³ 100% раствора формалина. До конца эксперимента живыми остались 19 особей основной группы (76,0% от числа использованных животных), 17 (85,0%) – 2-й и все 15 – 3-й. Крыс выводили из эксперимента на фоне нембуталового внутрибрюшного наркоза (50 мг/кг). Гистологические срезы препаратов легких, сердца и почек окрашивали гематоксилином-эозином, альциановым синим (на гликопротеиды) и по Ван-Гизону (на коллагеновые и эластичные волокна), ставили PAS-реакцию. Подсчитывали интегральный средний показатель повреждений (СПП) [1, 2, 3]. Эксперимент был одобрен этическим комитетом Донецкого национального медицинского университета.

Статистическая обработка полученных результатов исследований проведена с помощью компьютерного вариационного, корреляционного, непараметрического, одно- (ANOVA) и многофакторного (ANOVA/MANOVA) дисперсионного анализа (программы «Microsoft Excel» и «Statistica-Stat-Soft», США). Оценивали средние значения (M), их стандартные отклонения (SD) и ошибки (m), параметрические коэффициенты корреляции Пирсона и непараметрические Кендалла, критерии дисперсии Брауна-Форсайта и Уилкоксона-Рао, отличий Стьюдента (t) и Макнемара-Фишера, а также достоверность статистических показателей (p).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Изменения со стороны легких, сердца и почек выявлены соответственно в 84,3%, 84,3% и 82,4% от числа крыс (у всех животных 1-й и 2-й групп, соответственно в 46,7%, 46,7% и 40,0% наблюдений 3-й группы). Таким образом, неблагоприятная атмосфера вызывает поражение этих органов у каждой второй-третьей интактной крысы. Экологическая ситуация с высокой концентрацией в воздухе ксенобиотиков усиливает морфологические признаки экспериментального САРЗ, а потому загрязнение атмосферы является фактором риска течения заболевания у людей.

Суммарный (интегральный) СПП внутренних органов (табл. 1) во 2-й группе был больше, чем в 3-й, в 3,2 раза, а в 1-й он оказался достоверно большим по сравнению со 2-й группой на 19%. По результатам выполненного многофакторного дисперсионного анализа Уилкоксона-Рао, характер экспериментальной модели влияет на интегральные морфологические признаки поражений легких и сердца. Как свидетельствует однофакторный анализ Брауна-Форсайта, существует зависимость таких отдельных показателей, как пролиферация эндотелия сосудов легких и сердца, периваскулярная инфильтрация и склероз миокарда.

Частота морфологических признаков поражений легких, сердца и почек у животных отражена на рис. 1. Только неблагоприятное состояние воздуха с загрязнением его ксенобиотиками, но без дополнительного моделирования САРЗ, не вызывало появления тучных клеток в периваскулярном пространстве легких, периваскулярную инфильтрацию в сердце и пролиферацию эндотелия почечных артериол. В то же время, в этой 3-й группе животных изменения сосудов легких выявлены в 40,0% случаев, а сердца и почек – соответственно в 33,3%.

Степень повреждения внутренних органов у животных разных экспериментальных групп (M±SD±m, о.е.)

Орган	Группы животных		
	1-я (n=19)	2-я (n=17)	3-я (n=15)
Легкое	1,82±0,500±0,115	1,69±0,618±0,150	0,33±0,398±0,103
Сердце	1,61±0,358±0,082	1,54±0,674±0,164	0,34±0,439±0,113
Почка	2,06±0,633±0,153	1,80±0,481±0,110	0,38±0,445±0,115
СПП	1,81±0,216±0,050	1,52±0,133±0,032	0,47±0,529±0,137

Необходимо отметить, что в токсичной атмосфере пребывания интактных крыс, у каждой второй особи происходило развитие периваскулярной легочной инфильтрации и морфологических признаков склероза/гиалиноза стенки сосудов легких. В целом, негативные характери-

стики окружающего воздуха способствовали у животных формированию разнообразной сосудистой патологии в легких, сердце и почках, что напоминало такую при модели заболевания и отличалась скорее количественно.

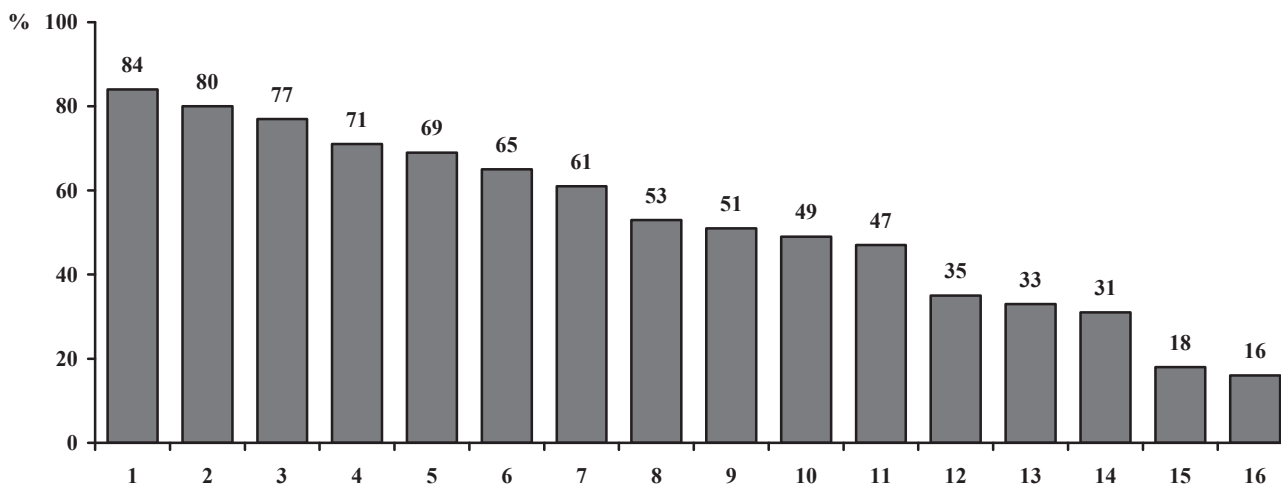


Рис. 1. Частота отдельных признаков поражения сосудов легких, сердца и почек у обследованных животных (%)

Примечания: 1 – склероз/гиалиноз стенки легочных сосудов, 2 – периваскулярный склероз в легких, 3 – периваскулярный склероз в сердце, 4 – периваскулярная инфильтрация в легких, 5 –пролиферация эндотелия капилляров клубочков, 6 – пролиферация эндотелия легочных сосудов, 7 – спазм сосудов сердца, 8 – пролиферация эндотелия почечных артериол, 9 – склероз почечных артериол, 10 – пролиферация эндотелия сосудов сердца, 11 – спазм сосудов легких, 12 – склероз/гиалиноз сосудов сердца, 13 – периваскулярная инфильтрация сосудов сердца, 14 – венозное полнокровие сосудов сердца, 15 – периваскулярное наличие тучных клеток в легких, 16 – наличие тучных клеток в сосудистой стенке легких.

Безусловно, по данным выполненного анализа Макнемара-Фишера, негативные экологические условия способствовали ухудшению течения экспериментального заболевания, что можно экстраполировать на больных людей с САРЗ. 1-я группа достоверно отличалась от 2-й более частым (в 2,1

раза) развитием спазма сосудов легких, на 68% большей частотой пролиферации эндотелия сердца и на 52% – эндотелия артериол почек. Как свидетельствует параметрический анализ Пирсона, в 1-й группе СПП легких прямо коррелирует с СПП почек, а во 2-й – СПП легких с СПП сердца.

СПП сосудов у экспериментальных животных

Орган	Группы животных (M±m, о.е.)			Достоверность отличий групп (p)		
	1-я (n=19)	2-я (n=17)	3-я (n=15)	1-я – 2-я	1-я – 3-я	2-я – 3-я
Легкое	1,89±0,115	1,53±0,168	0,38±0,132	0,077	<0,001	<0,001
Сердце	1,75±0,138	1,29±0,163	0,32±0,135	0,037	<0,001	<0,001
Почка	2,28±0,233	2,24±0,267	0,18±0,064	0,898	<0,001	<0,001

Как и предполагалось, СПП сосудов легких, сердца и почек высокодостоверно отличался как у животных 1-й и 3-й групп (соответственно $t=8,62$, $t=7,27$, $t=7,82$), так и 2-й и 3-й групп ($t=5,25$, $t=4,49$, $t=7,08$) (соответственно $t=8,62$, $t=7,27$, $t=7,82$). При этом СПП сосудов сердца оказался достоверно большим (на 36%) у крыс основной группы по сравнению со 2-й. В связи с

этим можно утверждать, что неблагоприятная по уровню ксенобиотиков воздушная среда является фактором риска поражения сосудов сердца не только у животных с моделью САРЗ, но и у больных людей. На рисунке 2 нашли отражение интегральные трехмерные гистограммы показателей СПП сосудов легких, сердца и почек у крыс 3-й, 2-й и 1-й групп.

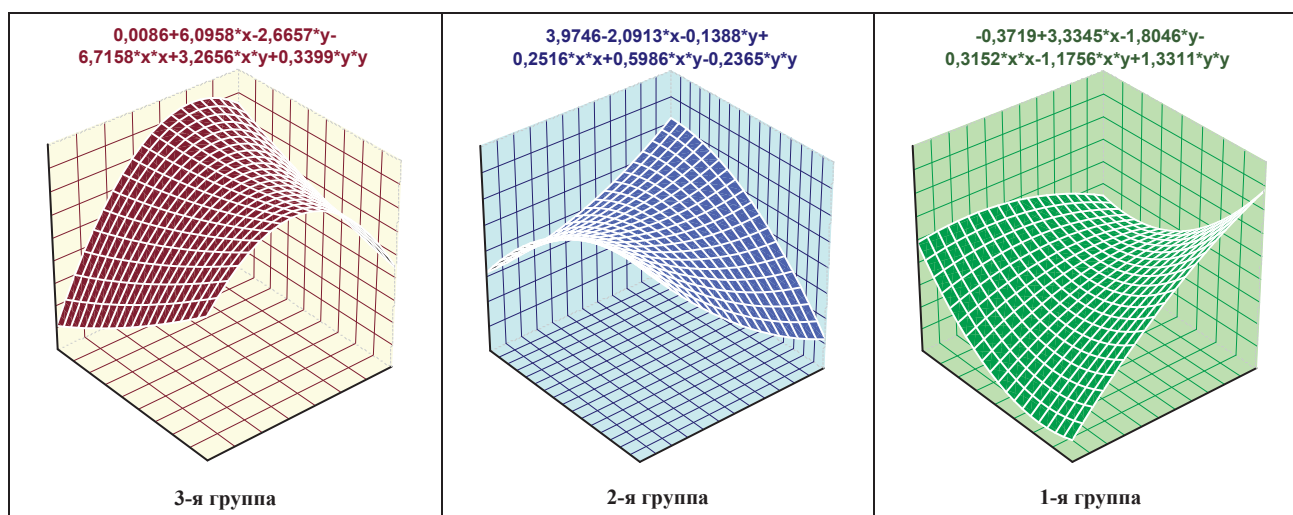


Рис. 2. Отличия интегральных трехмерных гистограмм показателей СПП сосудов легких, сердца и почек у экспериментальных животных

Непосредственно с моделью САРЗ связано влияние склероза легочных сосудов на развитие бронхосклероза, периваскулярной инфильтрации мышцы сердца на лимфоцитарно-макрофагальную инфильтрацию стромы миокарда и склероза почечных артериол на выраженность нефросклероза стромы, тогда как загрязнение воздуха ксенобиотиками определяет зависимости степени клеточной инфильтрации альвеолярных перегородок от периваскулярной легочной инфильтрации, развитие гипертрофии кардиомиоцитов от пролиферации эндотелия сосудов сердца, увеличения мезангиального матрикса почек от пролиферации эндотелия клубочковых капилляров.

ВЫВОДЫ

1. Изменения со стороны легких, сердца и почек наблюдаются у всех животных с экспериментальным САРЗ и соответственно в 47%, 47% и 40% интактных крыс, которые находились в неблагоприятной среде с загрязнением воздуха ксенобиотиками (аммиаком+бензолом+формалином), при этом у каждой третьей-четвертой особи развивалось поражение сосудов внутренних органов.

2. Негативная экологическая ситуация повышает частоту таких морфологических признаков заболевания, как пролиферация эндотелия сосудов сердца и почечных артериол, к тому же существуют прямые корреляционные связи

степени ангиопатии в отдельных органах, что зависит от характера моделирования патологического процесса и доказывает загрязнение атмосферы как фактор риска заболевания у людей.

3. Существуют определенные особенности влияния на структурные изменения сосудов внутренних органов непосредственно модели САРЗ и загрязнение воздуха ксенобиотиками.

Перспективы дальнейших исследований. Представленные в работе сведения требуют

обязательного исследования сосудов (выполнение сонографии, капиллярографии, биомикроскопии конъюнктивы) уже на ранних этапах наблюдения за больными САРЗ, которые проживают в неблагоприятных условиях вдыхаемого воздуха, для своевременного осуществления соответствующих лечебно-профилактических мероприятий в контексте выявленной ангиопатии.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Бевзенко Т.Б. Морфологические изменения почек при экспериментальном системном васкулите / Т.Б. Бевзенко // Почка. Нирки. – 2015. – Т. 13, № 3. – С. 33-36.
2. Изменения респираторной системы при экспериментальной модели аутоиммунного заболевания на фоне лечения / О.В. Сняченко, М.В. Ермолаева, Е.Д. Егудина, А.А. Фаерман // Укр. ревматол. журнал. – 2004. – Т. 18, № 4. – С. 3-6.
3. Сняченко П.О. Поражение эндокарда и клапанов сердца при экспериментальной системной красной волчанке / П.О. Сняченко, Г.А. Игнатенко, Е.А. Дядык // Вестник неотложной восстановительной медицины. – 2011. – Т. 12, № 1. – С. 102-105.
4. Сняченко О.В. Ревматические заболевания и экология // Укр. ревматол. журнал. – 2007. – Т. 30, № 4. – С. 64-68.
5. Спосіб моделювання системного аутоімунного захворювання / Ю.І. Ніколенко, О.В. Сняченко, В.Ю. Ніколенко, М.М. Анан'єва. – Пат. UA № 6G09B 23/28 від 30.10.98 р.
6. Barnes J. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers / J. Barnes, M.D. Mayes // Curr. Opin. Rheumatol. – 2012. – Vol. 24, N 2. – P. 165-170.
7. Clinical scenarios in chronic kidney disease: parenchymal chronic renal diseases / I. Petrucci, S. Samoni, M. Meola [et al.] // Contrib. Nephrol. – 2016. – Vol. 188. – P. 98-107.
8. Dey-Rao R. Genome-wide transcriptional profiling data from chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE) peripheral blood / R. Dey-Rao, A.A. Sinha // Data Brief. – 2014. – Vol. 11, N 2. – P. 39-41.
9. Fatal cardiac small-vessel involvement in ANCA-associated vasculitis: an autopsy case report / S. Iwasaki, A. Suzuki, T. Fujisawa [et al.] // Cardiovasc. Pathol. – 2015. – Vol. 24, N 6. – P. 408-410.
10. Giacomelli R. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: current and future treatment / R. Giacomelli, V. Liakouli, O. Berardicurti [et al.] // Rheumatol. Int. – 2017. – Vol. 6, N 1. – P. 142-148.
11. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases / M. Ramos-Casals, P. Brito-Zerón, B. Kostov [et al.] // Autoimmun. Rev. – 2015. – Vol. 14, N 8. – P. 670-679.
12. Hoffman G. S. Vasculitis: determinants of disease patterns / G.S. Hoffman, L.H. Calabrese // Nat. Rev. Rheumatol. – 2014. – Vol. 10, N 8. – P. 454-462.
13. Medium vessel vasculitis in systemic lupus erythematosus / A. Maldonado, J.N. Blanzari, P. Asbert [et al.] // Rev. Fac. Cien. Med. Univ. Nac. Cordoba. – 2016. – Vol. 73, N 1. – P. 50-52.
14. Mora G.F. Systemic sclerosis: environmental factors / G. F. Mora // J. Rheumatol. – 2009. – Vol. 36, N 11. – P. 2383-2396.
15. Outcome of patients with systemic diseases admitted to the medical intensive care unit of a tertiary referral hospital: a single-centre retrospective study / T. Heijnen, A. Wilmer, D. Blockmans, L. Henckaerts // Scand. J. Rheumatol. – 2016. – Vol. 45, N 2. – P. 146-150.
16. Patient with rheumatoid arthritis and acute renal failure: a case report and review of literature / A. Marszałek, N. Skoczylas-Makowska, A. Kardymowicz, J. Maniatus // Pol. J. Pathol. – 2010. – Vol. 61, N 4. – P. 229-233.
17. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis / H. A. Elshabrawy, Z. Chen, M. V. Volin [et al.] // Angiogenesis. – 2015. – Vol. 18, N 4. – P. 433-448.
18. Wei P. Identification of an association of TNFAIP3 polymorphisms with matrix metalloproteinase expression in fibroblasts in an integrative study of systemic sclerosis-associated genetic and environmental factors / P. Wei, Y. Yang, X. Guo [et al.] // Arthritis Rheumatol. – 2016. – Vol. 68, N 3. – P. 749-760.

REFERENCES

1. Bevzenko TB. [Morphological changes of kidney in experimental systemic vasculitis.] *Kidney*, 2015;13(3):33-36. Russian.
2. Snyachenko OV, Yermolaeva MV, Iegudyna YeD, Faerman AA. [Changes of the respiratory system in experimental models of autoimmune disease during

treatment]. Ukrainian revmatological journal. 2004;18(4):3-6. Russian.

3. Synyachenko PO, Ygnatenko GA, Dyadik EA. [The defeat of the endocardial and valvular heart during experimental systemic lupus erythematosus]. Bulletin of Urgent and Recovery Medicine. 2011;12(1):102-5. Russian.

4. Syniachenko OV. [Rheumatic diseases and ecology.] Ukrainian revmatological journal. 2007;30(4):64-68. Russian.

5. Nikolenko IuI, Syniachenko OV, Nikolenko VIu, Anan'ieva MM. [The method of modeling system autoimmune disease]. Pat. UA N 6G09V 23/28 vid 30.10.98. Ukrainian.

6. Barnes J, Mayes MD. Epidemiology of systemic sclerosis: incidence, prevalence, survival, risk factors, malignancy, and environmental triggers. *Curr Opin Rheumatol*. 2012;24(2):165-70. doi: 10.1097/BOR.0b013e32834ff2e8.

7. Petrucci I, Samoni S, Meola M. Clinical scenarios in chronic kidney disease: parenchymal chronic renal diseases. *Contrib Nephrol* 2016;188:98-107. doi: 10.1159/000445472.

8. Dey-Rao R, Sinha AA. Genome-wide transcriptional profiling data from chronic cutaneous lupus erythematosus (CCLE) peripheral blood. *Data Brief*. 2014;11(2):39-41. doi: 10.1016/j.dib.2014.11.006.

9. Iwasaki S, Suzuki A, Fujisawa T, Sato T, Shirai S, Kamigaki M, et al.. Fatal cardiac small-vessel involvement in ANCA-associated vasculitis: an autopsy case report. *Cardiovascular Pathology*. 2015;24(6):408-10. doi: 10.1016/j.carpath.2015.07.005.

10. Giacomelli R, Liakouli V, Berardicurti O, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: current and future treatment. *Rheumatol. Int*. 2017;6(1):142-8.

11. Ramos-Casals M, Brito-Zerón P, Kostov B, Sisó-Almirall A, Bosch X, Buss D, Trilla A, Stone JH,

Khamashta MA, Shoenfeld Y. Google-driven search for big data in autoimmune geoepidemiology: analysis of 394,827 patients with systemic autoimmune diseases. *Autoimmun Rev*. 2015;14(8):670-9. doi: 10.1016/j.autrev.2015.03.008.

12. Hoffman GS, Calabrese LH. Vasculitis: determinants of disease patterns. *Nat Rev Rheumatol*. 2014;10(8):454-62. doi: 10.1038/nrrheum.2014.89.

13. Maldonado A, Blanzari JN, Asbert P, Albiero JA, Gobbi C, Albiero E, Alba P. Medium vessel vasculitis in systemic lupus erythematosus. *Rev. Fac. Cien. Med. Univ. Nac. Cordoba*. 2016;73(1):50-2.

14. Mora GF. Systemic sclerosis: environmental factors. *J. Rheumatol*. 2009;36(11):2383-96.

15. Heijnen T, Wilmer A, Blockmans D, Henckaerts L. Outcome of patients with systemic diseases admitted to the medical intensive care unit of a tertiary referral hospital: a single-centre retrospective study. *Scand J Rheumatol*. 2016;45(2):146-50.

16. Marszałek A, Skoczylas-Makowska N, Kardy-mowicz A, Manitius J. Patient with rheumatoid arthritis and acute renal failure: a case report and review of literature. *Pol. J. Pathol*. 2010;61(4):229-33.

17. Elshabrawy HA, Chen Z, Volin MV, Ravella S, Virupannavar S, Shahrara S. The pathogenic role of angiogenesis in rheumatoid arthritis. *Angiogenesis*. 2015;18(4):433-48. doi: 10.1007/s10456-015-9477-2.

18. Wei P, Yang Y, Guo X, Hei N, Lai S, Assassi S, Liu M, Tan F, Zhou X. Identification of an Association of TNFAIP3 Polymorphisms With Matrix Metalloproteinase Expression in Fibroblasts in an Integrative Study of Systemic Sclerosis-Associated Genetic and Environmental Factors. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(3):749-60. doi: 10.1002/art.39476.

Стаття надійшла до редакції
13.01.2017

