

УДК 616.061–009.7:612.08:599.323.4:615.363

© О. В. Остапенко, С. О. Мостовой, 2013

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ МОДЕЛЬ ЭКЗОТОКСИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПОЧЕК БИФОСФОНАТАМИ

О. В. Остапенко, С. О. Мостовой*

Кафедра гистологии и эмбриологии (зав. – д. мед. н., профессор, член-корр. НАМН Украины Ю. Б. Чайковский), Национальный медицинский университет им. А. А. Богомольца. 01069 Украина, г. Киев, бульвар Шевченко 13. e-mail: stepashca@mail.ru

**Кафедра патологической физиологии (зав. – д. мед. н., проф. Кубышкин А. В.) Крымский государственный медицинский университет им. С. И. Георгиевского. 95006 Украина г. Симферополь, бульвар Ленина 5/7. e-mail: Semen-34@yandex.ru*

AN EXPERIMENTAL MODEL OF KIDNEY EXOTOXIC DAMAGE CAUSED BY BISPSPHONATES

O. V. Ostapenko, S. O. Mostovoy

SUMMARY

The results of the bisphosphonate's toxic influence on kidneys are presented. The research aim was to study the morphological features of the organ damaged by Pamired. The macro- and microscopic qualitative signs of the damage are represented. This data can be used as one of the models of exotoxic nephropathy.

ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНА МОДЕЛЬ ЕКЗОТОКСИЧНОГО УРАЖЕННЯ НИРОК БІФОСФОНАТАМИ

О. В. Остапенко, С. О. Мостовой

РЕЗЮМЕ

У статті представлені результати екзотоксичної дії препарату амінобіфосфонатної групи Паміред на нирки, з метою моделювання і вивчення особливостей ураження морфоструктури органу біфосфонатами. Показані якісні ознаки поразки на макро і мікроскопічному рівні, які можуть бути використані, як одна з моделей екзотоксичеської нефропатії.

Ключевые слова: памиред, почки, крысы, ФСГС, ТИК

Экспериментальные модели используются не только для исследования механизмов, патофизиологии заболеваний почек, но и для изучения терапевтического воздействия различных разрабатываемых лекарственных препаратов. Предупреждение и замедление прогрессирования болезней почек с целью отдаления терминальной почечной недостаточности – важнейшая проблема современной нефрологии. Моделирование различных заболеваний почек на животных позволяет использовать эти экспериментальные нефропатии для клинических испытаний различных подходов к их лечению. Прогрессирование хронических заболеваний почек представляет собой необратимый процесс, который заканчивается почечной недостаточностью. Для изучения тех или иных механизмов повреждения почек применяются разнообразные модели, отражающие особенности морфологии и патогенеза различных вариантов хронического гломерулонефрита [1, 2].

В настоящее время работ посвященных проблеме создания моделей изучения морфоструктурных изменений почек крыс при введении бифосфонатов (аминобифосфонатов) практически нет. Поэтому целью нашей работы было изучить морфологические особенности экзотоксического поражения почки крыс на фоне введения бифосфонатов (памиред).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В эксперименте использованы две группы животных, по 24 в каждой: I группа контрольная –

животные, которой для создания равноценных условий опыта на протяжении 3-х месяцев производилось ежедневное внутрибрюшинное введение дистиллированной воды в количестве 1 мл; II экспериментальную группу составили животные, которые на протяжении всего исследовании получали ежедневные внутрибрюшинные инъекции препарата памиред в дозе 70 мг/кг.

Продолжительность опыта, суммарная доза препарата и само лекарственное вещество бифосфонатной группы выбраны эмпирически с учётом того, что в литературе отсутствуют достоверные данные о степени токсичности препарата, о длительности его использования, и основаны на возникновении клинических симптомов и анализов, а также то, что инструкции по приёму бифосфонатов, лишь незначительно отличаются для каждого из них [3]. Следует отметить, что прогнозы и терапевтический эффект воздействия бифосфонатов сильно варьируют [4, 5].

Животных выводили из эксперимента на 30 суток путём декапитации. Для исследования производился забор почек. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине. Готовили послойно микроскопические срезы толщиной 6–8 мкм, которые окрашивали гематоксилином и эозином. Качественную оценку степени поражения исследуемых тканей проводили на цитоморфометрическом комплексе, состоящем из микроскопа “Олимпус” – CX31, цифровой видеокамеры “Олимпус” – C 5050 ZOOM с объективами микроскопа Plan 20 x/0,10 и Plan 60 x/0,65.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

У животных первой контрольной группы не было выявлено морфологических признаков развития структурно-функциональных нарушений. При макроскопическом изучении организации почки животных контрольной группы имели бобовидную форму, капсула легко снималась. Поверхность почки гладкая, блестящая, светло-коричневого цвета, четко различалась корковое и мозговое вещество: корковое – светло-коричневое, мозговое – более темное. При проведении гистологического исследования структурно-функциональная организация почки соответствует норме. Почечные тельца нефрона не изменены. Проксимальные и дистальные почечные канальцы с типичной структурой.

При проведении макроскопического изучения почки экспериментальных животных имели бобовидную форму, уменьшены в размерах. Поверхность почки гладкая, светло-коричневого цвета. На разрезе корковое вещество имело серовато-коричневый цвет, а мозговое – вишнево-красный. Гистологическое исследование ткани почек животных второй экспериментальной группы выявило в большинстве клубочков (более 50%) преобладание процессов патологических изменений (рис. 1).

Изменения, наблюдаемые в почке, касаются абсолютно всех компонентов клубочка – капилляры, капсула, мезангий. Часть клубочков гипертрофирована, в просвете капилляров выявляются скопления эритроцитов. Целый ряд клубочков характеризуется увеличением полости Шумлянско-Боумена с признаками отека или уплотнения (в редких случаях – склерозирования). Адгезия и очаговая синехия капсулы Шумлянско-Боумена.

Сосудистый компонент так же разнообразен и представлен капиллярами, с увеличенным, или уменьшенным, или полностью редуцированным просветом ряда петель, капиллярами в состоянии стаза. В одиночных гломерулах отмечается пролиферация фибробластов, эпителиальных клеток. Со временем появляется адгезия гломеру-

лярного пучка с капсулой Шумлянско-Боумена в месте её перехода в базальную мембрану проксимального канальца [6]. Что мы и наблюдаем в отдельных клубочках – сращение капилляров клубочка с капсулой и образование полулуний. Следует отметить, что отдельные гломерулы приобретают грушевидную форму за счет расширения пространства капсулы Шумлянско-Боумена на одном из полюсов. Гломерулярные базальные мембраны не утолщены, но отмечается десквамация эпителиальных клеток в просвет мочевого пространства. В интерстиции регистрируется слабовыраженный отек стромы, полнокровие сосудов. Со стороны проксимальных и дистальных канальцев нефрона отмечаются дистрофические и атрофические изменения эпителиоцитов, в некоторых даже некротические изменения слабой, умеренной и выраженной степени. В стенке канальцев отмечаются признаки гидрорической, баллонной дистрофии. Часть канальцев с признаками ярко выраженной альтерации и десквамации эпителия в просвет канальца. Повреждение тубуло-интерстициального компонента (ТИК) стимулирует прогресс заболевания и может служить субстратом для развития хронической почечной недостаточности.

Описанные выше изменения выявляются во всех отделах коркового и мозгового вещества почки. Большая часть гломерул характеризуется ФСГС типа «tip». Данный вариант один из наиболее частых первичных ФСГС, составляет около 37% [7, 8]. Считается, что вариант «tip» представляет собой гетерогенную группу повреждений и может являться манифестацией двух заболеваний: ФСГС и БМИ (болезнь минимальных изменений), т.к. морфологические черты их схожи [9, 10]. «Tip» повреждения не специфичны и могут встречаться при различных заболеваниях, включая отравления токсическими, лекарственными препаратами, мембранозную гломерулопатию, диабетический гломерулосклероз и другие [9].

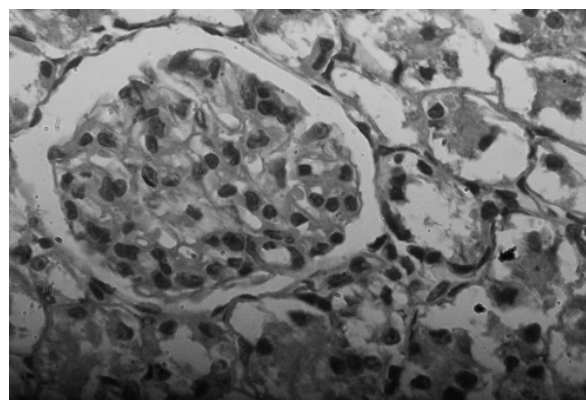
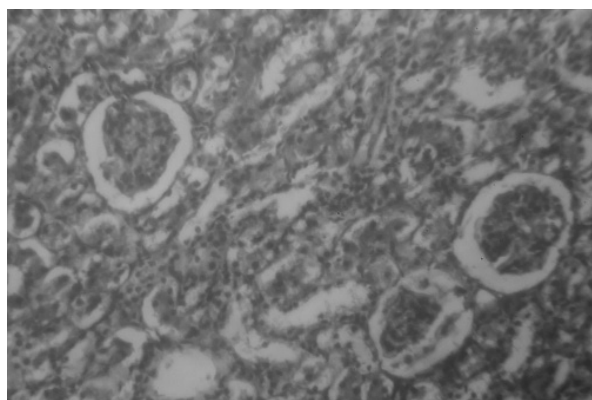


Рис. 1. Фрагмент коркового вещества почки крысы получающей бифосфонат. ФСГС. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. x 250; 750

ВЫВОДЫ

Наблюдаемые в почке крыс изменения указывают на развитие патологических нарушений в гломерулярной системе, в канальцах, в капиллярах и в интерстиции. Препарат памиред вызывает нефропатию токсического генеза, проявляющуюся первичным ФСГС с развитием каскада «tip» повреждений. Полученные данные о патологических изменениях морфофункционального состояния почки могут быть использованы, как одна из моделей экзотоксической нефропатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Пальцева Е. М. Экспериментальные модели хронических заболеваний почек/Е. М. Пальцева// Клиническая нефрология. – 2009. – № 2. – С. 37–42.
2. Gaertner S. A. et al. Glomerular oxidative and antioxidative systems in experimental mesangioproliferative glomerulonephritis/S. A., Gaertner, U. Janssen, T. Ostendorf et al.//J. Am. Soc. Nephrol. – 2002. – V.13. – P. 2930–2937.
3. Мороз В. А., Ланько Л. Г. Бисфосфонаты в современной клинической практике/В. А. Мороз, Л. Г. Ланько//Провизор. – 2009. – № 8. – С. 18–22.
4. Hauser P., Collino F., Bussolati B. Nephron and endothelial injury/P. Hauser, F. Collino, B. Bussolati// Curr. Opin. Nephrol. Hypertens. – 2009. – V. 18. – P. 3–8.
5. D'Agati V.D. Pathologic classification of focal

segmental glomerulosclerosis: a working proposal/V. D. D'Agati, A. B. Fogo, J. A. Bruijn, J. C. Jennett// Am. J. Kidney Dis. – 2004. – V. 43. – P. 368–382.

6. Howie A. The glomerular tip lesion: a previously undescribed type of focal segmental glomerular abnormality/A. Howie, D. Brewer//J. Pathol. – 1984. – V. 142. – P. 205–220.

7. Deegens J. K. J. Pathological variants of focal segmental glomerulosclerosis in an adult Dutch population – epidemiology and outcome/J. K. Deegens, E. J. Steenbergen, G. F. Borm and J. F. Wetzels// Nephrol. Dial. Transplant. – 2008. – V. 23. – P. 186–192.

8. Thomas D. B. Clinical and pathologic characteristics of focal segmental glomerulosclerosis pathologic variants/D. B. Thomas, N. Franceschini, S. L. Hogan et al.//Kidney Int. – 2006. – V. 69. – P. 920–926.

9. Stokes M. B. Glomerular tip lesion: a distinct entity within the minimal change disease/focal segmental glomerulosclerosis spectrum/M. B. Stokes, G. S. Markowitz, J. Lin, A. M. Valeri, V. D. D'Agati// Kidney Int. – 2004. – V. 65. – P. 1690–1702.

10. Самусева Е. С. Первичный фокальный сегментарный гломерулосклероз (ФСГС): проблемы патоморфологической диагностики/Е. С. Самусева// Український журнал нефрології та діалізу. – 2011. – № 2 (30). – С. 52–60.