

УДК 616.613-003.7:616-092.4-092.9

DOI 10.31684/25418475_2022_1_39

ПАТОМОРФОЛОГИЧЕСКАЯ КАРТИНА НОВОЙ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОЙ МОДЕЛИ СМЕШАННОГО УРАТНО- ОКСАЛАТНОГО НЕФРОЛИТИАЗА

Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул

Жариков А.Ю., Кальницкий А.С., Бобров И.П.

В статье представлено описание патоморфологической картины новой экспериментальной модели уратно-оксалатного нефролитиаза. В качестве биологической системы было использовано 43 крысы Вистар. Моделирование заболевания осуществлялось в течение 21 дня путем комбинации традиционных способов моделирования уратного и оксалатного нефролитиаза. После эфирной эвтаназии были взяты почки лабораторных животных с последующим изготовлением срезов для изучения количества и площади почечных конкрементов, а также общего патогистологического состояния почечной ткани. По результатам исследования были выявлены основные патоморфологические признаки смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза: образование почечных депозитов, явления нефросклероза, а также воспалительно-дистрофические изменения тканей почек.

Ключевые слова: патоморфологическая картина, уратно-оксалатный нефролитиаз

PATHOMORPHOLOGICAL PICTURE OF A NEW EXPERIMENTAL MODEL OF MIXED URATE-OXALATE NEPHROLITHIASIS

Altai State Medical University, Barnaul

A.Yu. Zharikov, A.S. Kalnitsky, I.P. Bobrov

The article presents a description of the pathomorphological picture of a new experimental model of urate-oxalate nephrolithiasis. 43 Wistar rats were used as a biological system.

Modeling of the disease was carried out for 21 days by a combination of traditional methods of modeling urate and oxalate nephrolithiasis.

After ether euthanasia, the kidneys of laboratory animals were taken, followed by sectioning to study the number and area of renal calculi, as well as the general pathological state of the renal tissue.

According to the results of the study, the main pathomorphological signs of mixed urate-oxalate nephrolithiasis were identified: the formation of renal deposits, the phenomena of nephrosclerosis, as well as inflammatory and dystrophic changes in the tissues of the kidneys.

Keywords: pathomorphological picture, urate-oxalate nephrolithiasis

Мочекаменная болезнь является одним из наиболее распространенных заболеваний как среди патологий мочеполовой системы, так и в целом в рамках популяции взрослого населения [1]. Стоит отметить, что в последнее время, ввиду распространения дисметаболических состояний, увеличилась частота регистрации уратно-оксалатного нефролитиаза (УОН) – комбинированной формы мочекаменной болезни [5], на данный момент не имеющей таргетного способа фармакотерапии. В связи с этим, актуален поиск веществ, перспективных для создания эффективного препарата для лечения УОН.

Известно, что важнейшим этапом исследования фармакотерапевтических средств является апробация эффективности действия препарата на течение исследуемого заболевания. Следовательно, необходимым условием проведения полноценного анализа степени влияния препарата на развитие патологии является возможность осуществить моделирование заболе-

вания в условиях *in vivo*. При этом адекватная экспериментальная модель УОН должна обеспечить достоверное формирование почечных конкрементов, а также сопутствующих воспалительно-дистрофических изменений почечной ткани, которые могут быть зафиксированы при патоморфологическом исследовании почек экспериментальных животных.

Цель работы - изучить патоморфологические признаки новой экспериментальной модели уратно-оксалатного нефролитиаза.

Задачи исследования:

1. Провести моделирование смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза на крысах Вистар.

2. Произвести взятие почек лабораторных животных после эфирной эвтаназии.

3. Осуществить патоморфологическое исследование почек лабораторных животных с целью определения количества и площади почечных

депозитов, а также изучения патогистологической картины смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза.

Материалы и методы

Эксперимент проводился в течение 3 недель на 43 крысах Вистар, разделенных на интактную группу (n=8), контрольную группу 1 (n=12, 500 мг/кг мочево́й + 250 мг/кг оксониевой кислоты + 1% раствор этиленгликоля), контрольную группу 2 (n=10, 750 мг/кг мочево́й + 375 мг/кг оксониевой кислоты + 0,75% раствор этиленгликоля) и контрольную группу 3 (n=13, 500 мг/кг мочево́й + 250 мг/кг оксониевой кислоты + 0,75% раствор этиленгликоля). Методика моделирования УОН в контрольных группах основывалась на комбинации существующих способов моделирования уратного нефролитиаза (внутрижелудочное введение мочево́й кислоты на фоне ингибирования уриказы оксониевой кислотой [4]), а также оксалатного нефролитиаза (замена воды, предназначенной для питья лабораторных животных на раствор этиленгликоля, продуктом биотрансформации которого является ион оксалата [2]). По истечении 21 дня исследования животные подверглись эфирной эвтаназии и взятию почек для исследования патогистологической картины, определения количества и площади конкрементов. Для этого было выполнено изготовление 6-микрометровых срезов почечной ткани с последующей окраской гематоксилином и эозином. Для обнаружения депозитов применяли окрашивание серебра нитратом по методу Косса. Статистическая обработка осуществлялась в программе Statistica 12.0. Использовались критерии Шапиро-Уилка и Стьюдента для независимых выборок. Результаты представлены средним значением и стандартной ошибкой среднего ($M \pm m$).

По результатам морфологических исследований, почки интактных крыс находились в состоянии гистологической нормы. На этом фоне в почках крыс всех контрольных групп при окраске гематоксилином и эозином было выявлено кистозное расширение канальцев с уплотнением их эпителия. Вокруг канальцев определялась лимфо-плазмоцитарная инфильтрация, а также явления нефросклероза. При этом выраженные воспалительно-склеротические изменения были выявлены в почках крыс контрольной группы 1, умеренные – в контрольных группах 2 и 3.

При гистохимическом окрашивании по методу Косса в почках крыс контрольной группы 1 явления нефролитиаза были наиболее выражены, из 12 животных камни выявляли у 8 (66,7 %) (рис. 1а). В контрольной группе 2 из 10 случаев наличие депозитов камней выявляли в 5 (50%) случаях (рис. 1б), а в контрольной группе 3 – в 3 из 13 случаев (23,1%) (рис. 1в). При этом в почках

лабораторных животных контрольных групп 1 и 2 при увеличении $\times 400$ среднее количество депозитов составило $21,4 \pm 1,7$ и $19,8 \pm 1,3$ соответственно. На этом фоне в контрольной группе 3 были обнаружены конкременты средним количеством $8,8 \pm 1,6$, что статистически значимо ниже аналогичных показателей контрольных групп 1 и 2 в 2,4 ($p=0,0006$) и 2,3 раза ($p=0,0007$) соответственно.

При проведении компьютерной морфометрии было выявлено, что средняя площадь камней в контрольной группе 1 составила $330,4 \pm 23,6$ мкм², будучи в 1,3 раза статистически значимо выше аналогичного показателя контрольной группы 2 ($252,5 \pm 18,3$ мкм², $p=0,008$). В то же время средняя площадь конкрементов в контрольной группе 3 составила $283,3 \pm 29,4$ мкм² при отсутствии статистически значимых межгрупповых различий. При этом доля камней площадью свыше 200 мкм² в контрольной группе 1 составила 63,5%, в контрольной группе 2 – 47,2%, в контрольной группе 3 – 50,9%.

Результаты и обсуждение

Согласно результатам проведенного исследования, при использовании комбинированной методики моделирования уратно-оксалатного нефролитиаза, заключающейся в 21-дневном интрагастральном введении смеси оксониевой и мочево́й кислот, а также предоставлении в качестве питья раствора этиленгликоля, происходит формирование нефролитиаза, характеризующегося наличием почечных депозитов, а также развитием патогистологических изменений почечной ткани как воспалительно-го, так и дисфункционального характера. При этом данные изменения фиксировались на 21 день моделирования заболевания, в то время как в проведенных ранее экспериментальных работах по моделированию самой распространенной формы мочекаменной болезни – оксалатного нефролитиаза, было выявлено, что наиболее полное формирование заболевания происходит на 42 день исследования [3].

Это может быть объяснено спецификой патогенеза уратно-оксалатного нефролитиаза, заключающейся в том, что мочево́я кислота и ее соли, находясь преимущественно в коллоидном состоянии, выступают в качестве активатора кристаллизации оксалата кальция, являющегося основным компонентом камней [6,7].

Кроме того, по результатам настоящего исследования, в почках крыс контрольной группы 1, получавших 1% раствор этиленгликоля в комбинации с ежедневным внутрижелудочным введением смеси 250 мг/кг оксониевой кислоты и 500 мг/кг мочево́й кислоты было отмечено наиболее активное образование почечных конкрементов. В данной группе был зафиксирован наивысший процент животных с признаками

почечного камнеобразования, а также более высокая степень повреждения почечных тканей, чем в контрольных группах 2 и 3, получавших 0,75% раствор этиленгликоля совместно с вве-

дением смеси 375 мг/кг оксониевой и 750 мг/кг мочевоы кислоты (контрольная группа 2), а также 250 мг/кг оксониевой и 500 мг/кг мочевоы кислоты (контрольная группа 3).

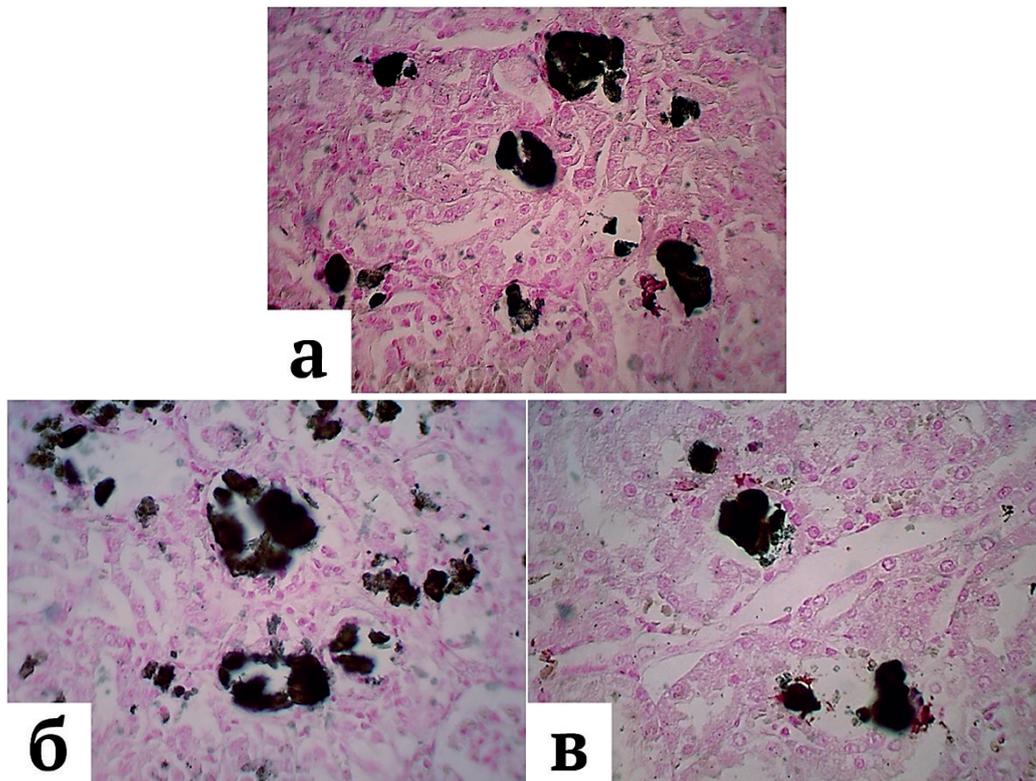


Рисунок 1. Депозиты камней в канальцах почек животных контрольных групп. Окраска по Косса. Увеличение x 400.

Примечание: 1а – контрольная группа 1, 1б – контрольная группа 2, 1в – контрольная группа 3

Выводы

Таким образом, основными патоморфологическими признаками новой модели уратно-оксалатного нефролитиаза являются наличие конкрементов в почечных тканях, кистозное расширение канальцев, а также явления нефросклероза и воспалительной инфильтрации, наиболее выраженные при моделировании заболевания путем внутрижелудочного введения 250 мг/кг оксониевой и 500 мг/кг мочевоы кислоты, а также предоставления в качестве питья 1% раствора этиленгликоля.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Список литературы:

1. Аполихин О.И. Заболеваемость мочекаменной болезнью в Российской Федерации (2005-2016 годы). О.И. Аполихин, А.В. Сивков, В.А. Комарова и др. Экспериментальная и клиническая урология. 2018;4:4-14.
2. Жариков А.Ю. Современные методы моделирования оксалатного нефролитиаза. А.Ю. Жариков, В.М. Брюханов, Я.Ф. Зверев, В.В. Лампатов. Нефрология. 2008;12(4):28-35.

3. Мотин Ю.Г. Морфологическое исследование почек крыс при экспериментальном оксалатном нефролитиазе. Ю.Г. Мотин, Г.А. Лапий, А.В. Лепилов, Н.П. Бгатова, А.Ю. Жариков, Н.В. Мотина, Л.М. Непомнящих. Фундаментальные исследования. 2015;1(8):1639-1664.

4. Перфильев В.Ю. Условия развития уратного нефролитиаза и подходы к его моделированию. В.Ю. Перфильев, Я.Ф. Зверев, А.Ю. Жариков. Нефрология. 2017;21(4):48-54.

5. Fernandez A. A comparison of the metabolic profiles of diabetic and non-diabetic uric acid stone formers. A. Fernandez, A. Fuller, R. Al-Bareeq, L. Nott, H. Razvi. *Can Urol Assoc J.* 2013;7(3-4):190-192.

6. Gao J. Nanouric acid or nanocalcium phosphate as central nidus to induce calcium oxalate stone formation: a high-resolution transmission electron microscopy study on urinary nanocrystallites. J. Gao, J.F. Xue, M. Xu, B.S. Gui, F.X. Wang, J.M. Ouyang. *Int J Nanomedicine.* 2014;9:4399-4409.

7. Moe O.W. Hyperuricosuric calcium urolithiasis. O.W. Moe, L.H.R. Xu. *J Nephrol.* 2018;31(2):189-196.

References

1. Apolikhin O.I. Morbidity of urolithiasis in the Russian Federation (2005-2016 years). Apolikhin O.I., Sivkov A.V., Komarova V.A. et al. *Experimental and Clinical Urology*. 2018;4:4-14. (In Russ.)
2. Zharikov A.Yu. Modern methods for modeling oxalate nephrolithiasis. A.Yu. Zharikov, V.M. Bryukhanov, Y.F. Zverev, V.V. Lampatov. *Nephrology*. 2008;12(4):28-35. (In Russ.)
3. Motin Y.G. Morphological study of rat kidneys at experimental oxalate nephrolithiasis. Y.G. Motin, G.A. Lapii, A.V. Lepilov, N.P. Bratova, A.Yu. Zharikov, N.V. Motina, L.M. Nepomnyashchikh. *Fundamental Research*. 2015;1(8):1639-1664. (In Russ.)
4. Perfiliev V.Y. Conditions for the development of urate nephrolithiasis and approaches to its modeling. V.Yu. Perfiliev, Y.F. Zverev, A.Yu. Zharikov. *Nephrology*. 2017;21(4):48-54. (In Russ.)
5. Fernandez A. A comparison of the metabolic profiles of diabetic and non-diabetic uric acid stone formers. A. Fernandez, A. Fuller, R. Al-Bareeq, L. Nott, H. Razvi. *Can Urol Assoc J*. 2013;7(3-4):190-192.
6. Gao J. Nanouric acid or nanocalcium phosphate as central nidus to induce calcium oxalate stone formation: a high-resolution transmission electron microscopy study on urinary nanocrystallites. J. Gao, J.F. Xue, M. Xu, B.S. Gui, F.X. Wang, J.M. Ouyang. *Int J Nanomedicine*. 2014;9:4399-4409.
7. Moe O.W. Hyperuricosuric calcium urolithiasis. O.W. Moe, L.H.R. Xu. *J Nephrol*. 2018;31(2):189-196.

Контактные данные

Автор, ответственный за переписку: Кальницкий Артем Сергеевич, преподаватель кафедры фармакологии имени профессора В.М. Брюханова, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.

656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.
Тел.: + 8(3852) 566-891
E-mail: artem_kalnitsky@mail.ru

Информация об авторах

Жариков Александр Юрьевич, д.б.н., заведующий кафедрой фармакологии имени профессора В.М. Брюханова, проректор по научной работе и инновациям, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул.
656038, Алтайский край, г. Барнаул, проспект Ленина, д. 40.
Тел.: +7 (3852) 566-806
E-mail: zharikov@agmu.ru

Бобров Игорь Петрович, д.б.н., профессор кафедры судебной медицины имени профессора В.Н. Крюкова и патологической анатомии с курсом ДПО, Алтайский государственный медицинский университет, г. Барнаул
656050, Алтайский край, г. Барнаул, ул. Юрина, 168 Н
Тел.: +7 (3852) 566-945
E-mail: ig.bobrov2010@yandex.ru

Поступила в редакцию 11.01.2022

Принята к публикации 08.02.2022

Для цитирования: Жариков А.Ю., Кальницкий А.С., Бобров И.П. Патоморфологическая картина новой экспериментальной модели смешанного уратно-оксалатного нефролитиаза. *Бюллетень медицинской науки*. 2022;1(25): 39-42.
Citation: Zharikov A.Yu., Kalnitsky A.S., Bobrov I.P. Pathomorphological picture of a new experimental model of mixed urate-oxalate nephrolithiasis. *Bulletin of Medical Science*. 2022;1(25): 39-42. (In Russ.)