

І.І.Заморський  
В.М.Драчук  
О.М.Горошко

ВДНЗ України «Буковинський  
державний медичний універси-  
тет»  
м. Чернівці

**Ключові слова:** рабдоміоліти-  
чне гостре пошкодження ни-  
рок, адеметіонін, морфологічні  
зміни, нефропротекція.

Надійшла: 24.08.2016  
Прийнята: 10.09.2016

DOI: <https://doi.org/10.26641/1997-9665.2016.3.161-164>  
УДК 616.61–008.64–085:615.275:577.112.37

## ВПЛИВ АДЕМЕТИОНІНУ НА МОРФО- ЛОГІЧНІ ЗМІНИ У НИРКАХ ЩУРІВ ПРИ ЕКСПЕРИМЕНТАЛЬНОМУ РАБ- ДОМІОЛІЗІ

*Дослідження є фрагментом планової комплексної міжкафедральної теми  
„Дизрегуляторні порушення нейроімуноендокринних взаємовідносин та шляхи  
їх корекції” (номер державної реєстрації 0114U002469).*

**Резюме.** Вивчено морфологічні зміни у нирках щурів при моделюванні рабдо-  
міолізу за допомогою внутрішньом'язового введення 50% розчину гліцеролу.  
Виявлено характерні морфологічні пошкодження як кіркової, так й мозкової  
речовини нирок, що проявилось закупоркою міоглобіновими циліндрами про-  
світів звивистих канальців кіркової речовини та вивідних трубочок мозкової  
речовини, дистрофією та коагуляційним некрозом епітеліоцитів. Введення  
адеметіоніну значно покращило гістологічну картину тканини нирок, що підт-  
верджується обмеженням поширеності дистрофічних та некротичних процесів  
та доводить нефропротекторний ефект цього препарату.

**Morphologia.** – 2016. – Т. 10, № 3. – С. 161-164.

© І.І.Заморський, В.М.Драчук, О.М.Горошко, 2016

✉ [zamorskii@mail.ru](mailto:zamorskii@mail.ru)

**Zamorskii I.I., Drachuk V.M., Goroshko O.M. The effect of ademetionine on morphological changes in the kidneys of rats under experimental rhabdomyolysis.**

**ABSTRACT. Background.** It is estimated that rhabdomyolysis is the cause of 5–15% of acute kidney injury (AKI) cases. At present days timely prophylactic correction of AKI is the key stone of nephrology and pharmacological research. Ademetionine has the antioxidant and cytoprotective properties suggesting the renoprotective potential under the conditions of AKI. **Objective.** To study the kidney morphology under the conditions of rhabdomyolytic AKI and its correction by ademetionine. **Methods.** The study was conducted on 28 non-linear male rats. Rhabdomyolytic AKI was induced by intramuscular injection of 50% glycerol (10 ml/kg). Ademetionine (40 mg/kg, “Heptral”, Abbott, Italy) was injected 40 min after glycerol administration. 24 h after glycerol administration kidney samples were collected. Documentation of the pathological processes was performed by the computer morphometry of objects in histological preparations. **Results.** Histopathological kidney examination revealed the morphological changes in the renal cortex and medulla manifested by luminal obstruction of the cortical (28±0.8%) and medullary (61±1.2%) tubules with myoglobin casts, hydropic and granular dystrophic changes of tubular epithelial cells (94±1.0%) and signs of coagulative necrosis in the proximal tubular cells (2±0.1%). Use of ademetionine significantly improved renal histology confirmed by restriction of dystrophy (66±0.8% of proximal tubular cells), necrotic processes (1.7±0.2%) and significant reduction of luminal obstruction by myoglobin casts (0.4±0.4% of cortical and 1.2±0.1% of medullary tubules), indicating on its nephroprotective potential. **Conclusion.** Ademetionine demonstrates the renoprotective activity under the conditions of rhabdomyolysis-induced kidney injury by prevention of the significant histopathological changes in kidney tissue.

**Key words:** rhabdomyolytic acute kidney injury, ademetionine, morphological changes, renoprotection.

### Citation:

Zamorskii II, Drachuk VM, Goroshko OM. [The effect of ademetionine on morphological changes in the kidneys of rats under experimental rhabdomyolysis]. *Morphologia*. 2016;10(3):161-4. Ukrainian.

### Вступ

На сьогоднішній день вивчення проблеми гострого пошкодження нирок (ГПН) залишається ключовим питанням нефрології, а пошук і розробка лікарських препаратів для лікування чи корекції цього потенційно небезпечного для життя симптомокомплексу є основним завданням дослі-

дників, оскільки частота його виникнення досягає 200 осіб на 1 млн. населення, при цьому 50% хворих потребують гемодіалізу. ГПН супроводжується порушенням фільтраційно-концентраційної, екскреторної та інкреторної функцій нирок, що призводить до розладу внутрішньониркового кровотоку, виникнення гострого каналь-

цевого некрозу [1; 2; 3]. Серед причин виникнення ГПН значне місце займає рабдоміоліз — крайня ступінь міопатії, що характеризується деструкцією клітин м'язів, підвищенням концентрації креатинкінази і міоглобіну, міоглобінурією, і, як результат, виникнення раптової ниркової недостатності. Розвиток рабдоміолізу характеризується вивільненням великої кількості міоглобіну в плазму крові, який проявляє безпосередній токсичний вплив на ниркову тканину, оскільки фільтрується клубочками, здатний викликати обструкцію канальців зі зниженням клубочкової фільтрації та розвитком некрозу. Поширеність рабдоміолізу становить 5–15% в загальній структурі ГПН [4; 5]. Водночас фармакологічна корекція цього синдрому залишається недостатньо розробленою, що обумовлює необхідність пошуку нових підходів до лікування та профілактики ГПН.

Нашу увагу привернув адеметіонін — ендогенна хімічна речовина, що синтезується в клітинах печінки з метіоніну та аденозину. Завдяки своїй структурі і фізіологічним властивостям, адеметіонін є донором метильних груп в реакціях трансметилування, необхідних для синтезу білків, гормонів, нейромедіаторів, нуклеїнових кислот та фосfolіпідів. Також в результаті реакції транссульфування відбувається синтез глутатіону, незамінного для захисту клітин від вільних радикалів, детоксикації ендо- та екзогенних речовин, та таурину, основною функцією останнього є сульфорування жовчних кислот та їх детоксикація [6; 7]. В умовах окислювального стресу адеметіонін проявляє цитопротекторну та антиоксидантну дію, запобігаючи розвитку вільнорадикальних процесів [8]. Оскільки окислювальний стрес є ключовою патогенетичною ланкою розвитку рабдоміолітичного ГПН [9; 10], то нами були проведені дослідження для підтвердження нефропротекторного впливу адеметіоніну за умов рабдоміолітичного ГПН.

**Мета дослідження** — дослідження морфологічних змін у тканині нирок за умов експериментальної рабдоміолітичної моделі ГПН на тлі застосування адеметіоніну.

#### Матеріали та методи дослідження

Досліди виконувалися на 28 нелінійних білих безпородних щурах масою 140–200 г. ГПН викликали внутрішньом'язовим введенням 50% розчину гліцерину у дозі 10 мл/кг. Препарат адеметіоніну ("Гептрал", «Abbott S.p.A.», Італія) вводили у дозі 40 мг/кг одноразово внутрішньочеревинно через 40 хв після введення гліцеролу. На 24 год після моделювання ГПН здійснювали забір крові та тканин нирок шляхом декапітації тварин під ефірною анестезією у відповідності до положень директиви Європейського союзу 2010/63/EU про захист тварин, що використовуються у наукових цілях.

Для гістологічного дослідження матеріали нирок фіксували у 10%-му розчині нейтрального забуференого формаліну протягом 48 год, зневоднювали у спиртах висхідної концентрації, заливали у парафін при температурі 64°C з наступним отриманням гістологічних зрізів 5 мкм завтовшки, забарвлених гематоксилином і еозином. Для об'єктивізації та з метою підвищення відтворюваності результатів кількісних досліджень проводили комп'ютерну морфометрію об'єктів у гістологічних препаратах. Для цього за допомогою цифрової фотокамери Olympus (модель C740UZ) та мікроскопа ЛЮМАМ-Р8 отримували цифрові копії оптичного зображення та аналізували у середовищі комп'ютерної програми "ВидеоТест – Розмер 5.0" (ТОВ «Видеотест», РФ).

**Результати та їх обговорення.** Дослідження морфологічної структури тканин нирок інтактних тварин показало характерну гістологічну структуру тканин: судини помірно кровонаповнені, крововиливи відсутні, епітелій канальців не змінений, просвіт канальців добре проглядається, клубочки не змінені (рис. 1, 2).

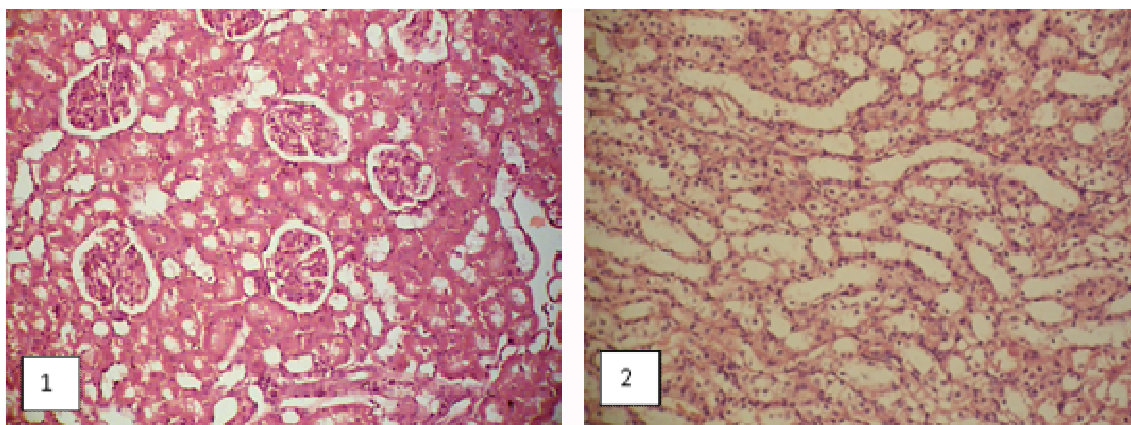


Рис. 1, 2. Препарат нирки (1 – кіркова речовина, 2 – мозкова речовина) інтактного щура. Забарвлення гематоксилином і еозином. ×400

При дослідженні препаратів нирок щурів з експериментальною рабдоміолітичною моделлю ГПН спостерігалися істотні зміни структурної організації цього органа (рис. 3, 4). Закупорка міоглобіновими циліндрами просвітів звивистих

каналъців кіркової речовини становила  $28 \pm 0,8\%$  (рис. 3) та  $61 \pm 1,2\%$  вивідних трубочок мозкової речовини (рис. 4). Міоглобінові циліндри в більшості сильно розширювали просвіти в місцях своєї локалізації, були різної форми та розмірів.

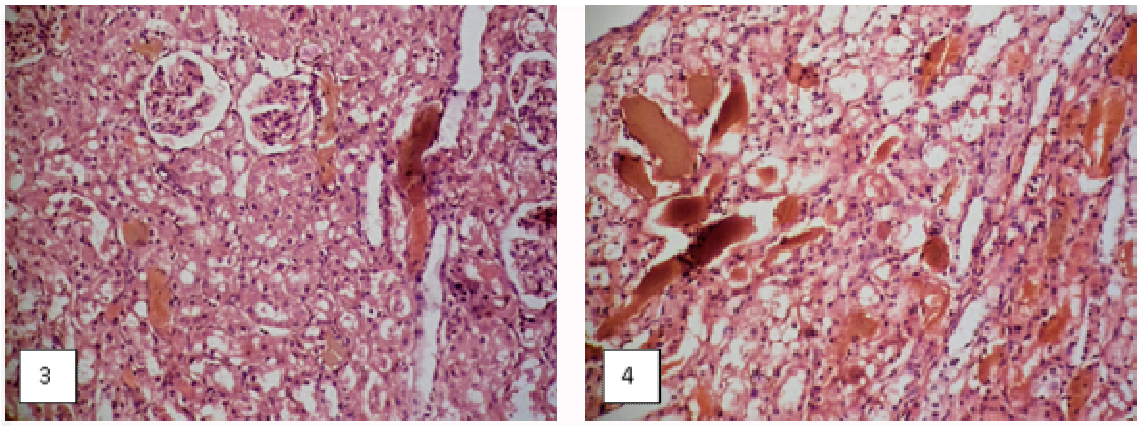


Рис. 3, 4. Препарат нирки (3 – кіркова речовина, 4 – мозкова речовина) щура з рабдоміолітичним ГПН. Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 400$

В звивистих каналъцях  $94 \pm 1,0\%$  епітеліоцитів мали ознаки зернистої та гідропічної дистрофії, а  $2 \pm 0,1\%$  епітеліоцитів знаходились у стані коагуляційного некрозу, з вираженим ущільненням цитоплазми та каріопікнозом (рис. 3). У вивідних трубочках мозкової речовини  $37 \pm 1,4\%$  епітеліоцитів були уражені гідропічною дистрофією, яка є оборотним процесом (рис. 4).

Після використання адеметіоніну стан структурної організації нирок при рабдоміолізі значно покращився (рис. 5, 6): закупорка міоглобіновими циліндрами охоплювала лише  $0,4 \pm 0,4\%$  просвітів каналъців у кірковій речовині та  $1,2 \pm 0,1\%$  вивідних трубочок у мозковій речовині. Міоглобінові циліндри мали різний ступінь забарвлення, тобто були різної щільності та незначно розширювали діаметри каналъців у місцях своєї локалізації.

Дистрофічний процес носив менш виражений характер, оскільки замість гідропічної розвивалася переважно зерниста дистрофія. Так, у звивистих каналъцях  $66 \pm 0,8\%$  епітеліоцитів мали ознаки дистрофії, а у вивідних трубочках мозкової речовини дистрофічний процес у вигляді зернистої дистрофії, охоплював  $62 \pm 1,5\%$  відповідних структур. При цьому менша кількість епітеліоцитів знаходились в стані коагуляційного некрозу з ущільненням цитоплазми та каріопікнозом:  $1,7 \pm 0,2\%$  проти  $2 \pm 0,1\%$  при рабдоміолізі без застосування адеметіоніну.

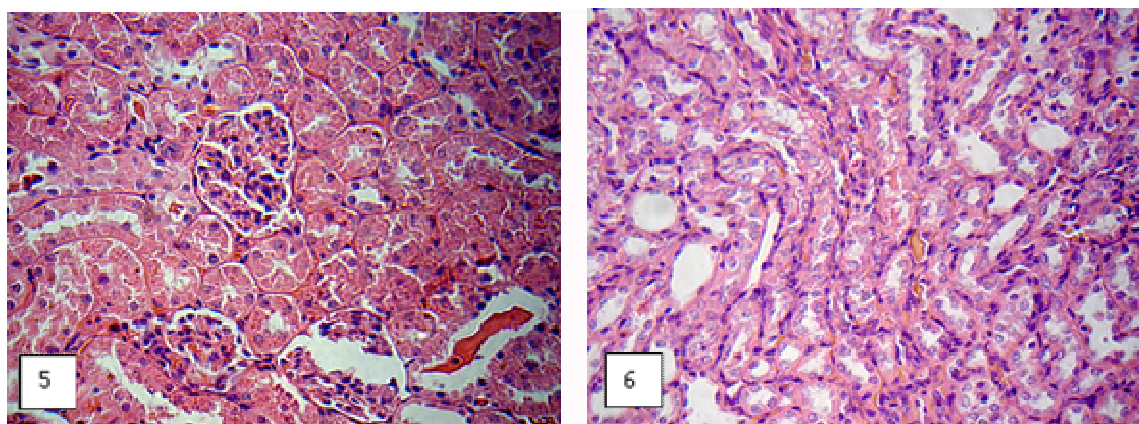


Рис. 5, 6. Препарат нирки (5 – кіркова речовина, 6 – мозкова речовина) щура з рабдоміолітичним ГПН, якому вводили препарат адеметіоніну. Забарвлення гематоксилином і еозином.  $\times 400$

## Висновки

1. Гліцеролова модель рабдоміолізу в експе-

риментальних тварин призводить до суттєвих дистрофічних та некротичних змін як у кірковому, так і в мозковому шарі нирок.

2. При використанні адеметіоніну знижує поширеність дистрофічних та некротичних процесів у нирках, що вказує на нефропротекторну ефективність адеметіоніну.

#### Перспективи подальших досліджень

Застосування препарату адеметіоніну при рабдоміолітичному пошкодженні нирок дає можливість знизити пошкоджуючий вплив міоглобіну на ниркові канальці завдяки потужному антиоксидантному ефекту [10], що, у свою чергу, відкриває перспективу для використання цього засобу в клінічній практиці.

#### Літературні джерела

#### References

1. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, Savage BR, Himmelfarb J, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: The PICARD experience. *Kidney Int.* 2004;66(4):1613-21. DOI: 10.1111/j.1523-1755.2004.00927.x

2. Schrier RW, Wang W, Poole B, Mitra A. Acute renal failure: definitions, diagnosis, pathogenesis, and therapy. *J Clin Invest.* 2004; 114 (1):5-14. PMID: 15232604

3. Zamorskii II, Zeleniuk VG. Renoprotective effects of statins under the conditions of acute renal failure, caused by rhabdomyolysis. *Biophysics.* 2014;59(5):837-840. DOI: 10.1134/S0006350914050327

4. Peces R, Pedrajas A. Non-oliguric acute renal failure and abortion induced by metamizol overdose. *Nephrol Dial Transplant.* 2004;19(10):2683-85. PMID: 15388840

5. Vanholder R. Rhabdomyolysis. *J Am Soc Nephrol.* 2000;11(8):1553-61. PMID: 10906171

6. Lin H. S-Adenosylmethionine-dependent alkylation reactions: when are radical reactions used?

*Bioorg. Chem.* 2011;39(5):161-70. PMID: 15130560

7. Fontecave M, Atta M, Mulliez E. S-adenosylmethionine: nothing goes to waste. *Trends Biochem Sci.* 2004;29(5):243-249. DOI: 10.1016/j.tibs.2004.03.007

8. Anstee QM, Day CP. S-adenosylmethionine (SAME) therapy in liver disease: a review of current evidence and clinical utility. *J Hepatol.* 2012;57(5):1097-1109. DOI: 10.1016/j.jhep.2012.04.041.

9. Zamorskii II, Drachuk VM, Goroshko OM. [Nephroprotective effects of taurine in acute kidney injury due to rhabdomyolysis]. *Biofizika.* 2016;61(5):1022–1025. Russian.

10. Zamorskyi II, Drachuk VM, Horoshko OM. [The influence of ademetionine on the state of prooxidant-antioxidant balance in rats with glycerol-induced acute kidney failure]. *Medical and Clinical Chemistry.* 2015;17(3):34-37. DOI: 10.11603/mcch.2410-681X.2015.v17.i3.5047 Ukrainian

**Заморский И.И., Драчук В.М., Горошко А.М. Морфологические изменения ткани почек при применении препарата адеметионина в условиях рабдомиолитического острого повреждения почек.**

**Резюме.** Изучены морфологические изменения в почках крыс при моделировании рабдомиолиза с помощью внутримышечного введения 50% раствора глицерола. Обнаружены характерные морфологические повреждения как коркового, так и мозгового вещества почек, что проявилось закупоркой миоглобиновыми цилиндрами просветов извитых канальцев коркового вещества и выводных трубочек мозгового вещества, дистрофией и коагуляционным некрозом эпителиоцитов. Введение адеметионина значительно улучшило гистологическую картину ткани почек, что подтверждается ограничением распространенности дистрофических и некротических процессов и доказывает нефропротекторный эффект этого препарата.

**Ключевые слова:** рабдомиолитическое острое повреждение почек, адеметионин, морфологические изменения, нефропротекция.