

УДК 619:616/618

## ХРОНИЧЕСКАЯ ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ НЕФРОПАТИЯ ГРЫЗУНОВ КАК БОЛЕЗНЬ ЭКСПАНСИИ СОМАТИЧЕСКОГО МУТАНТНОГО КЛОНА

Обзор-гипотеза

© 2015 В.Н. Манских

*Московский государственный университет им. М.В. Ломоносова,  
факультет биоинженерии и биоинформатики, 119991 Москва;  
электронная почта: manskikh@mail.ru*

Поступила в редакцию 16.12.14  
После доработки 16.01.15

Хроническая прогрессирующая нефропатия представляет собой частое неинфекционное заболевание у стареющих (мыши, крысы) и нестареющих (голый землекоп) грызунов, иногда вызывающее их гибель. Этиология и патогенез его остаются загадочными. Например, остается неясным, что является непосредственной причиной болезни и в каком именно компартменте почки – гломерулярном или тубуло-интерстициальном – происходят первичные, а в каком – вторичные изменения. В настоящей работе предложен возможный сценарий развития прогрессирующей нефропатии, основанный на предположении, что причиной этого заболевания служит появление и распространение мутантного клона клеток канальцевого эпителия, секретирующего провоспалительные и просклеротические цитокины, с учетом некоторых особенностей данной болезни, которые ранее специально не рассматривались. Согласно предложенной концепции секретируемые клоном мутантных клеток цитокины индуцируют хроническое воспаление, пролиферацию фибробластов и активную секрецию ими коллагена, что в итоге приводит к склерозу и утолщению базальных мембран канальцев. Склероз интерстиция и утолщение базальных мембран вызывают сужение некоторых частей нефрона, особенно собирательных трубок, что затрудняет пассаж мочи, повышает гидростатическое давление в канальцах и нарушает процессы фильтрации и реабсорбции в почке. Высокое гидростатическое давление и повышенная из-за нарушения реабсорбции концентрация макромолекулярных соединений в первичной моче приводят к образованию крупных кист и гиалинозу клубочков с развитием почечной недостаточности. Исходя из всего сказанного, можно заключить, что хроническая прогрессирующая нефропатия у грызунов представляет собой особый тип тубуло-интерстициальной дисплазии (или «неопухолевой неоплазии») почек с вторичным вовлечением гломерулярного аппарата на позднем этапе развития болезни. Предложенная концепция развития данного заболевания может иметь существенное значение с точки зрения токсикологической патологии и геронтологии, в частности для анализа особенностей патологий, приводящих к гибели нестареющих животных (голового землекопа).

**КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:** хроническая прогрессирующая нефропатия, возрастные заболевания, голый землекоп, соматические мутации, лабораторные животные.

### ХРОНИЧЕСКАЯ ПРОГРЕССИРУЮЩАЯ НЕФРОПАТИЯ У СТАРЕЮЩИХ И НЕСТАРЕЮЩИХ ГРЫЗУНОВ

Хроническая прогрессирующая нефропатия грызунов (ХПНГ) представляет собой самое частое спонтанное поражение почек у старых лабораторных мышей и крыс и в целом является одним из наиболее обычных неопухолевых за-

болеваний у этих животных [1–5]. Не все линии животных страдают этим заболеванием в равной мере; кроме того, у самцов болезнь развивается значительно чаще, чем у самок [5]. Что касается влияния ХПНГ на продолжительность жизни лабораторных грызунов, то некоторые авторы утверждают, что данное заболевание фатально только для крыс (у которых развиваются симптомы хронической недостаточности функций почек), но не для мышей; впрочем, вопрос этот еще нуждается в полноценном изучении [4]. Похожее заболевание описано, кроме мышей и крыс, также у песчанок, а у морских свинок аналогом его (хотя и неполным) может служить сег-

Принятые сокращения: ХПНГ – хроническая прогрессирующая нефропатия грызунов; PDGF-BB – тромбоцитарный фактор роста (Platelet-Derived Growth Factor), состоящий из двух β-цепей.

ментарный нефросклероз [4, 6]. У хомячков основной возрастной патологией почек служит гломерулонефропатия (артериолярный нефросклероз) – заболевание, значительно отличающееся от ХПНГ [7, 8].

Чрезвычайно интригующими являются недавно опубликованные данные о наличии ХПНГ у нестареющего вида – голого землекопа [9]. Это заболевание было обнаружено при патоморфологическом исследовании более чем у половины погибших взрослых животных. Пока невозможно сказать, какое место занимает ХПНГ среди причин гибели у голого землекопа (прежде всего потому, что одного патоморфологического исследования для этого недостаточно [10]), однако фатальный исход нефропатии, развивающейся у особей данного вида, представляется весьма возможным даже авторам упомянутой публикации [9]. Обобщая, можно сказать, что ХПНГ является одним из наиболее значимых неопухолевых заболеваний с точки зрения геронтологии, токсикологической и ветеринарной патологии в силу ее распространенности у старых грызунов разных видов и возможной роли в качестве причины естественной гибели у нестареющих животных. Все это делает анализ патогенеза ХПНГ чрезвычайно важной задачей. Столь же важен он и с точки зрения учения о программируемой смерти организма и возможности ее отмены [11–13].

### **ПАТОЛОГИЧЕСКАЯ АНАТОМИЯ, ЭТИОЛОГИЯ И ПАТОГЕНЕЗ ХПНГ: ВСЕ, ЧТО ИЗВЕСТНО**

В целом патологические изменения, возникающие в организме при ХПНГ, хорошо известны [1–5]. При некропии у больных животных находят увеличенные бледно-желтые почки с множеством мелких ямочек на поверхности коры и мелких кист в мозговом веществе. При микроскопическом изучении выявляются расширение элементов канальцевой системы некоторых нефронов, регенеративные, дистрофические и атрофические изменения в эпителии канальцев и неравномерное утолщение их базальных мембран, интерстициальный фиброз, инфильтрация лимфоцитами и макрофагами (хроническое продуктивное воспаление) и, главное – «протеиновые» кисты, образованные резко расширенными канальцами, заполненными эозинофильными компонентами первичной мочи и клеточным дебрисом. Поражения клубочков при ХПНГ сводятся к расширению пространства Боумена, утолщению и повышению клеточности клубочковых петель. На фи-

нальном этапе болезни появляется гиалиноз клубочков и признаки хронической почечной недостаточности – анемия, гипертрофия околотитовидных желез, асцит (полисерозит), депозиты солей кальция в разных тканях (только у крыс, но не у мышей) и нарушения деятельности сердца, связанные с электролитным дисбалансом в крови.

В отличие от морфологической картины болезни, знания о причинах и механизме развития ХПНГ чрезвычайно скудны и противоречивы, хотя это заболевание встречается практически в каждом исследовании хронической токсичности лекарственных препаратов или геропротекторов на лабораторных мышах и крысах. Считается, что ХПНГ – мультифакториальное заболевание со сложным патогенезом [4, 5]. Тем не менее высказывались предположения, что избыточное поступление белка с пищей, дефекты базальных мембран и гипертрофия почечных клубочков, а также резкое усиление процессов фильтрации в почках являются возможными механизмами развития ХПНГ [4, 5, 14]. Изменения, происходящие в интерстиции почек, также иногда рассматриваются с точки зрения патогенеза этой болезни [15, 16]. Однако два момента, имеющие, по-видимому, первоочередное отношение к механизму развития данного заболевания, до сих пор оставались вне обсуждения.

Во-первых, ранние изменения, с которых начинается ХПНГ у мышей и крыс, представляют собой появление аномальной базофилии цитоплазмы клеток эпителия канальцев (в остальной морфологии этих клеток остается вполне нормальной) [1, 5]. В дальнейшем в этих участках происходит утолщение базальной мембраны. Примечательно, что эти изменения не охватывают почку целиком, а появляются только в виде отдельных пораженных канальцев в мозговом веществе. Хотя данные явления иногда называют «дегенеративными» (т.е. дистрофическими), в действительности же признается, что резкая базофилия цитоплазмы связана с увеличением содержания в ней рРНК и усиленным синтезом белков [5]. Это означает, что описанные изменения носят не дегенеративный (дистрофический), а гиперфункциональный характер. Кроме того, известно, что измененный эпителий дает положительную иммуногистохимическую реакцию с антителами к виментину и интенсивно синтезирует некоторые цитокины, такие как PDGF-BB [15] (об этом цитокине см. далее), что не согласуется со взглядом на эти изменения как на классическую дистрофию [17].

Во-вторых, изменения при ХПНГ чрезвычайно похожи на те, которые возникают при хроническом пиелонефрите у человека и извест-

ны в патологии как «щитовидная почка» [18]. Бактериальная инфекция при пиелонефрите вызывает глубокое повреждение и воспаление в почечном интерстиции с последующей гиперпродукцией коллагена фибробластами и развитием склероза. Выраженный склероз интерстиция ведет к обструкции нефронов на уровне собирательных трубок и, соответственно, к нарушению движения мочи по системе канальцев и их расширению с образованием кист. Эти кисты содержат эозинофильный, богатый макромолекулярными соединениями материал, поскольку склероз интерстиция затрудняет процесс реабсорбции компонентов первичной мочи. Кисты, содержащие такой «коллоидоподобный материал», по виду очень напоминают тироидные фолликулы, и в целом гистологический препарат почки пациента с описанной формой хронического пиелонефрита становится похожим на срез щитовидной железы (отсюда и название — «щитовидная почка»). Совершенно такая же картина имеет место и при ХПНГ. «Щитовидная почка» характерна для хронического пиелонефрита и других заболеваний, сопровождающихся поражением почечного интерстиция (анальгетическая нефропатия, гидронефроз, туберкулез почки), но не для болезней с первичным поражением клубочков почек — гломерулонефритов [17, 18].

Оба замечания, приведенные выше, указывают на то, что, по всей вероятности, основным звеном патогенеза ХПНГ является обструкция нефронов (а не первичное поражение клубочков), вызванная избыточной соединительной (склеротической) тканью в интерстиции и утолщением базальной мембраны канальцев, каким-то образом связанными с появлением аномальной синтетической активности канальцевого эпителия. Все это приводит к естественному вопросу — что же является причиной появления у почечного эпителия указанной аномальной синтетической активности?

### **КЛОНАЛЬНО-ЭКСПАНСИВНЫЙ СЦЕНАРИЙ ПАТОГЕНЕЗА СПОНТАННОЙ ПРОГРЕССИРУЮЩЕЙ НЕФРОПАТИИ**

Основываясь на всем вышеизложенном материале, можно представить следующую вероятную последовательность событий при развитии ХПНГ. Прежде всего, кажется возможным предположить, что первым событием, с которого начинается патогенез ХПНГ, служит появление клона клеток-предшественников канальцевого эпителия, наделенного способностью к секреции провоспалительных и просклеротических

цитокинов, причиной чего может быть мутация или эпигенетические изменения соответствующих генов. Исходя из этого предположения, именно аномально высокой продукцией белковых факторов (цитокинов) и обусловлена базофилия цитоплазмы измененных канальцевых эпителиоцитов и обилие в них рРНК.

Как известно, клетки-предшественники эпителия канальцев почек располагаются в интерстиции, откуда они мигрируют в канальцы и включаются в их эпителий [19, 20]. Если среди таких прекурсоров возникнет мутантный клон, то образующиеся из него клетки (мигрируя по интерстицию) будут наряду с неизмененными клонами включаться в состав разных нефронов и образовывать локальные фокусы эпителия с аномальной активностью за счет местного размножения мутантных эпителиоцитов. В этом случае следовало бы ожидать мозаичной картины распределения базофильных фокусов в пораженных почках, которая и наблюдается в действительности. Таким образом, клональная экспансия мутантных эпителиоцитов носит характер случайных процессов, подобных генному дрейфу.

Вероятность появления соматических мутаций увеличивается с возрастом животных, поэтому неудивительно, что ХПНГ является типичным возраст-зависимым заболеванием. Клональная экспансия также зависит от временного фактора и определяет тяжесть болезни. Измененные клетки продуцируют цитокины, вызывающие активацию фибробластов и привлечение клеток-эффекторов воспаления. Действительно, факторы, которые продуцируются базофильными эпителиальными клетками канальцев, такие как PDGF-BB, являются индукторами дифференцировки миофибробластов и развития склероза [15]. Считается, что именно эти цитокины вызывают избыточную продукцию коллагена в интерстиции, а также компонентов базальной мембраны в канальцах. Привлеченные клетки воспалительного инфильтрата — макрофаги — образуют очаги хронического продуктивного воспаления, вызывают местное повреждение интерстиция за счет выделения активных форм кислорода и лизосомальных ферментов, что усиливает активацию фибробластов и усугубляет склероз [16]. Интерстициальный склероз почек и утолщение базальных мембран ведут к сужению просвета некоторых частей нефронов, особенно на уровне собирательных трубочек, что нарушает пассаж мочи (до полного прекращения), повышает гидростатическое давление в канальцах, ведет к их расширению с образованием кист и снижает процессы фильтрации и реабсорбции до полного их прекраще-

ния. Повышенное гидростатическое давление в проксимальной части нефронов и высокая концентрация нереабсорбированных макромолекулярных соединений в первичной моче вызывают образование преципитатов и инфильтрацию ими клубочков (гломерулярный гиалиноз). Таким образом, клубочки почек оказываются вторично вовлеченными в патологический процесс при ХПНГ, тогда как канальцы и интерстиций являются компартментами, с которых начинается развитие заболевания.

### НЕКОТОРЫЕ СЛЕДСТВИЯ ИЗ КЛОНАЛЬНО-ЭКСПАНСИВНОЙ ГИПОТЕЗЫ ХПНГ

Если предположение о роли мутаций в генах сигнальных путей, регулирующих секрецию цитокинов, и описанный сценарий патогенеза ХПНГ являются верными, то данное заболевание должно быть квалифицировано как разновидность тубуло-интерстициальной дисплазии почки или даже как неопухолеватая неоплазия [21]. Весьма примечательно, что ХПНГ является факультативным предраковым состоянием, как и многие другие дисплазии, такие как, например, миелопролиферативный синдром. В частности, повышенная вероятность развития рака почки у крыс с ХПНГ была показана группой Дж. Сили [14]. Представленная гипотеза без затруднений объясняет данный факт, который кажется странным с точки зрения других концепций, например, если главным звеном патогенеза заболевания считать гломерулярные изменения. Совершенно аналогичным явлением служат базофильные, эозинофильные и другие фокусы измененных гепатоцитов в печени мышей и крыс, нередко связанные с генотоксическими воздействиями и развитием опухолей [1, 22]. Бо-

лее того, на основании высказанной концепции можно сформулировать предсказание, согласно которому различные препараты и иные вмешательства, снижающие уровень мутагенеза в клетках почек, могут также предотвращать развитие ХПНГ и вызывать снижение возраст-зависимой смертности животных от этой патологии, и, наоборот, канцерогены и мутагены должны способствовать развитию данной болезни. Между прочим, снижать частоту и степень выраженности ХПНГ мог бы митохондриально-направленный антиоксидант SkQ1 не только за счет уменьшения генотоксического эффекта от активных форм кислорода [23], но и благодаря его способности ингибировать развитие провоспалительной активации эндотелия [24] и фиброза [25]. К сожалению, опубликованные на этот счет данные пока что отсутствуют. Еще одним следствием мутационной концепции является утверждение, что уровень соматического мутагенеза в клетках почек у животных, предрасположенных к развитию ХПНГ, должен быть гораздо выше, чем у тех видов и линий, у которых эта патология не развивается или встречается редко.

В заключение следует сказать, что предложенная здесь мутационно-клональная версия патогенеза ХПНГ может быть очень полезна для корректной интерпретации результатов исследований, направленных на борьбу со старением, в частности патологических процессов у голого землекопа и механизмов действия геропротекторов. Несомненно, что идентификация генов и сигнальных путей, нарушение которых влечет за собой развитие ХПНГ у лабораторных животных, также представляет собой весьма актуальную задачу.

Работа выполнена при финансовой поддержке РФФИ (проект № 14-50-00029).

### СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Maronpot, R.R. (1999) *Pathology of the mouse*, Cache River Press, Vienna, Ill.
2. Tucker, M.J. (1997) *Diseases of the Wistar rat*, Taylor&Francis, London.
3. Mohr, U. (1996) *Pathobiology of aging mouse*, 1/2, ILSI Press, Washington, D.C.
4. Percy, D.H., and Barthold, S.W. (2007) *Pathology of laboratory rodents and rabbits*, Iowa State University Press, Ames.
5. Hard, C.C., Alden, C.L., Bruner, R.H.G., Frith, C.H., Lewis, R.M., Owen, R.A., Krieg, K., and Durchfeld-Meyer, B. (1999) Non-proliferative lesions of the kidney and lower urinary tract in the rat, URG-1, *Guides for toxicologic pathology*, STP/ARP/AFIP, Washington, D.C.
6. Bauch, L., and Stefkovic, G. (1986) Searching the records for clues about kidney disease in guinea pigs, *Vet. Med.*, **81**, 1127–1130.
7. Slausen, D.O., Hobbs, C.H., and Crain, C. (1978) Arteriolar nephrosclerosis in the Syrian hamster, *Vet. Pathol.*, **15**, 1–11.
8. Van Marck, E.A.E., Jacob, W., Deelder, A.M., and Gigase, P.L. (1978) Spontaneous glomerular basement membrane changes in the golden hamster (*Mesocricetus auratus*): a light and electron microscopic study, *Lab. Anim.*, **12**, 207–211.
9. Delaney, M.A., Nagy, L., Kinsel, M.J., and Treuting, P.M. (2013) Spontaneous histological lesions of the adult naked mole rat (*Heterocephalus glaber*): a retrospective survey of lesions in a zoo population, *Vet. Pathol.*, **50**, 607–621.

10. Манских В.Н. (2014) Задача определения причины смерти лабораторных животных: критический анализ понятий «фатальной» и «инцидентальной» патологии, *Биохимия*, **79**, 1075–1080.
11. Скулачев В.П. (1999) Феноптоз: запрограммированная смерть организма, *Биохимия*, **64**, 1679–1685.
12. Longo, V.D., Mitteldorf, J., and Skulachev, V.P. (2005) Programmed and altruistic ageing, *Nature Rev. Genet.*, **6**, 866–872.
13. Скулачев В.П. (2012) Что такое “феноптоз” и как с ним бороться, *Биохимия*, **77**, 827–846.
14. Seely, J.C., Hanseman, J.K., Nyska, A., Wolf, D., Everitt, J.I., and Hailey, J.R. (2002) The effect of chronic progressive nephropathy on the incidence of renal tubule cell neoplasms in control male F344 rats, *Toxicol. Pathol.*, **30**, 681–686.
15. Nakatsuji, S., Yamate, J., and Sakuma, S. (1998) Relationship between vimentin expressing renal tubules and interstitial fibrosis in chronic progressive nephropathy in aged rats, *Virchows Arch.*, **433**, 359–367.
16. Nakatsuji, S., Yamate, J., and Sakuma, S. (1998) Macrophages, myofibroblasts and extracellular matrix accumulation in interstitial fibrosis of chronic nephropathy in aged rats, *Vet. Pathol.*, **35**, pp. 352–360.
17. Струков А.И., Серов В.В. (1995) *Патологическая анатомия*, Медицина, Москва.
18. Laberke, H.G., Klingebiel, T., and Quack, G. (1983) A contribution to the morphology and pathogenesis of thyroid-like lesions in the kidney, *Pathol. Res. Pract.*, **176**, 284–296.
19. Lee, P.T., Lin, H.H., Jiang, S.T., Lu, P.J., Chou, K.J., Fang, H.C., Chiou, Y.Y., and Tang, M.J. (2010) Mouse kidney progenitor cells accelerate renal regeneration and prolong survival after ischemic injury, *Stem Cells*, **28**, 573–584.
20. Bruno, S., Chiabotto, G., and Camussi, G. (2014) Concise review: different mesenchymal stromal/stem cell populations reside in the adult kidney, *Stem Cells Transl. Med.*, **3**, 1451–1455.
21. Манских В.Н., Ганчарова О.С., Перельмутер В.М. (2014) Неопухолевые неоплазии как особый тип общепатологических процессов. В кн. *Петровские чтения-2014*, НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, Санкт-Петербург, с. 58.
22. Albright, C.D., Zeisel, S.H., and Salganik, R.I. (1998) Choline deficiency induces apoptosis and decreases the number of eosinophilic preneoplastic foci in the liver of OXYS rats, *Pathobiology*, **66**, 71–76.
23. Бакеева Л.Е., Барсков И.В., Егоров М.В., Исаев Н.К., Капелько В.И., Казаченко А.В., Кирпатовский В.И., Козловский С.В., Лакомкин В.Л., Левина С.В., Писаренко О.И., Плотников Е.Ю., Сапрунова В.Б., Серебрякова Л.И., Скулачев М.В., Стельмашук Е.В., Студнева И.М., Цкитишвили О.В., Васильева А.К., Викторов И.В., Зоров Д.Б., Скулачев В.П. (2008) Производное пластохинона, адресованное в митохондрии, как средство, прерывающее программу старения. 2. Терапия некоторых форм старческих патологий, опосредованных активными формами кислорода (сердечной аритмии, инфаркта миокарда, ишемии почки и инсульта головного мозга), *Биохимия*, **73**, 1607–1621.
24. Zinovkin, R.A., Romaschenko, V.P., Galkin, I.I., Zakharova, V.V., Pletjushkina, O.Y., Chernyak, B.V., and Popova, E.N. (2014) Role of mitochondrial reactive oxygen species in age-related inflammatory activation of endothelium, *Aging (Albany NY)*, **6**, 661–674.
25. Mansikh, V.N., Gancharova, O.S., Nikiforova, A.I., Krasilshchikova, M.S., Shabalina, I.G., Egorov, M.V., Karger, E.M., Milanovsky, G.E., Galkin, I.I., Skulachev, V.P., and Zinovkin, R.A. (2015) Age-associated murine cardiac lesions are attenuated by the mitochondria-targeted antioxidant SkQ1, *Histol. Histopathol.*, **30**, 353–360.

## CHRONIC PROGRESSIVE NEPHROPATHY IN RODENTS AS A SOMATIC MUTANT CLONE EXPANSION DISEASE

V. N. Mansikh

*M. V. Lomonosov Moscow State University, Faculty of Bioengineering and Bioinformatics, Moscow 119991, Russia; E-mail: mansikh@mail.ru*

Received December 16, 2014

Revision received January 16, 2015

Chronic progressive nephropathy is a common noninfectious disease in aging (mice, rats) and non-aging (mole rats) rodents. This disease kills the animals in some cases. The etiology and pathogenesis of chronic progressive nephropathy are unclear. For example, data concerning the kidney compartment of disease initiation (glomerular or tubule-interstitial) are contradictory. Here, a clone expansion hypothesis of progressive nephropathy pathogenesis is proposed. It is suggested that the first stage of disease is the appearance of a mutant clone of tubular epithelial cells, which secretes pro-inflammatory and pro-sclerotic cytokines. The cytokines induce chronic inflammation, growth of fibrotic connective tissue, and active production of collagen by fibroblasts that result in sclerosis as well as in overproduction of basement membrane components. Sclerosis of kidney interstitium and basement membrane thickening lead to narrowing of some parts of nephrons, especially of collecting tubes, which disturbs running of urine, increases hydrostatic pressure in renal canaliculi, and declines filtration and reabsorption. Increased hydrostatic pressure in the proximal part of nephrons and high concentration of non-reabsorbed macromolecular compounds in primary urine are causes of cyst and cast forming, glomerular hyalinosis, and, finally, insufficiency of renal function. Therefore, chronic progressive nephropathy is concluded to be a specific kind of tubular-interstitial dysplasia (or «non-tumor neoplasia») in kidney, while glomeruli are involved only in advanced stages of the disease. This conception of chronic progressive nephropathy could be significant for toxicological pathology and gerontology, especially for study of fatal pathologies in non-aging animals (mole rats).

*Key words:* chronic progressive nephropathy, age-related diseases, mole rat, somatic mutations, laboratory animals