

АННОТАЦИЯ

Диссертации на соискание степени доктора философии (PhD) по специальности 6D060700 – «Биология»

РАХМЕТОВОЙ АСЕЛЬ МУРЗАГЕЛЬДИНОВНЫ

СТРУКТУРНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ПОЧКИ В УСЛОВИЯХ ПЕРИФИРИЧЕСКОГО ОПУХОЛЕВОГО РОСТА И КОРРЕКЦИИ КАРБОНАТОМ ЛИТИЯ

Актуальность темы. Актуальность исследования определяется неуклонным ростом злокачественных заболеваний во всем мире и в Казахстане в том числе, что связано, в частности, с ухудшением экологии. Загрязнение окружающей среды представляет собой широкий спектр канцерогенных и мутагенных веществ, которые могут играть роль в хроническом системном воспалении, окислительном стрессе, повреждении ДНК и развитии рака. Проблема опухолевого роста в последнее время привлекает всё большее внимание исследователей.

Общепринятым считается, что здоровый организм обладает саморегулирующей системой гомеостаза. Основными механизмами регуляции этой системы при попадании ксенобиотиков являются процессы всасывания, утилизации и экскреции. Важнейшую роль в данных процессах играют почки, которые являются не только одним из основных органов детоксикации, но и принимают участие во всех метаболических процессах.

Также почка человека содержит около миллиона нефронов, каждый из которых способен самостоятельно выполнять её главную функцию: регулировать химический и ионный состав плазмы крови посредством её фильтрации.

Нарушение функции почек неблагоприятно сказывается на функциональной активности всех органов и систем. Чрезвычайно важна функция почек при злокачественном росте, характеризующимся развитием эндогенной интоксикации. Синдром эндогенной интоксикации может усиливаться при использовании противоопухолевых препаратов, способствующих распаду опухолевой ткани и возрастанию в крови токсичных метаболитов.

Известно, что гепатокарцинома является одной из агрессивных опухолей человека и, несмотря на успехи в ранней диагностике и лечении, дает высокий процент смертности среди больных за счет метастазирования.

Проблема индукции гибели опухолевых клеток в настоящее время является одним из актуальных направлений в современных медико-биологических исследованиях. Сложность решения данной проблемы определяется гетерогенностью популяции опухолевых клеток, наличием стволовых раковых клеток и клеток, находящихся на разных стадиях

клеточного цикла, а также существованием различных сигнальных путей и множества сигнальных молекул, участвующих в регуляции клеточной гибели – апоптоза, аутофагической гибели и некроза.

В последнее время соли лития рассматриваются как противоопухолевые агенты, способные блокировать опухолевый рост.

Показано, что карбонат лития может вызывать развитие апоптоза и аутофагическую гибель клеток гепатокарциномы. Имеются работы, свидетельствующие о противоопухолевом действии солей лития и при других формах рака.

Однако применение препаратов лития может быть ограничено его токсичным на организм действием. Поэтому актуальным является разработка способов и доз введения лития.

В связи с вышеизложенным, представляется актуальным изучение структурной организации почки в условиях периферического опухолевого роста и использования лития для блокирования опухолевого роста.

Объект исследования – почки мышей линии СВА

Методы исследования - трансмиссионная электронная микроскопия, иммуногистохимический анализ, морфометрия и статистический анализ.

Цель исследования: Выявить структурные изменения в почке в условиях отдаленного опухолевого роста и использования карбоната лития

Задачи исследования:

1 Исследовать структурные изменения в почке в динамике развития периферического опухолевого роста с помощью световой микроскопии

2 Выявить ультраструктурные изменения компонентов нефрона почки в динамике опухолевого роста.

3 Определить вклад аутофагии в поддержании гомеостаза клеток почки в условиях периферического опухолевого роста.

4 Исследовать влияние карбоната лития на структуру почки интактных животных

5 Выявить структурные изменения компонентов нефрона почки при различных способах введения карбоната лития в условиях моделирования опухолевого роста

Научная новизна

Впервые представлены новые данные о структурных перестройках, развивающихся в почке при моделировании отдаленного опухолевого роста – гепатокарциномы-29 в мышечной ткани бедра экспериментальных животных. Установлено, что в условиях отдаленного опухолевого роста, в структуре почки происходит снижение объемной плотности просвета капсулы и клубочковых капилляров почечного тельца, увеличение объемной плотности внеклеточного матрикса, уменьшение толщины базальных мембран клубочковых капилляров и дистальных канальцев, снижение количества фенестр в эндотелии клубочковых капилляров, увеличение размеров цитоподий.

Впервые использование карбоната лития, как противоопухолевого агента приводит к усугублению структурных изменений в почке, что, по-

видимому, обусловлено возрастанием токсичной нагрузки на орган в связи с увеличением продуктов распада и гибели опухолевых клеток под влиянием лития. Использование карбоната лития по периферии опухолевого роста оказывает корригирующее влияние на структуру почек и ультраструктуру почечного тельца.

Установлено, что в условиях моделирования гепатокарциномы-29 в мышечной ткани бедра экспериментальных животных в эпителиоцитах проксимального отдела нефрона наблюдаются ультраструктурные изменения, свидетельствующие о нарушении функции органа. Происходит набухание цитоплазмы клеток, уменьшение численной плотности митохондрии и развитие аутофагии - возрастание аутолизосом и лизосом.

Положения выносимые на защиту:

1. В условиях отдаленного опухолевого роста, в почке развиваются структурные изменения, свидетельствующие о нарушении фильтрационного барьера органа. Происходит снижение объемной плотности просвета капсулы и клубочковых капилляров почечного тельца, увеличение объемной плотности внеклеточного матрикса, уменьшение толщины базальных мембран клубочковых капилляров и дистальных канальцев, проксимальные канальцы без изменений, как и в контрольной группе животных, снижение количества фенестр в эндотелии клубочковых капилляров, увеличение размеров цитоподий.

2. В условиях моделирования отдаленного опухолевого роста – при развитии гепатокарциномы в мышечной ткани бедра экспериментальных животных в почках развиваются морфологические изменения. Происходит возрастание размеров просвета капсулы и интерстициальных пространств почечного тельца и снижение объемной плотности капиллярных клубочков. При введении рег ос карбоната лития происходит уменьшение размеров просвета капсулы почечного тельца, увеличиваются объемная плотность капиллярных клубочков и размеры интерстициальных пространств почечного тельца. При введении карбоната лития рег ос карбоната лития интактным животным в структуре почки отмечали увеличение размеров просвета капсулы почечного тельца и снижение объемной плотности капиллярных клубочков и размеров интерстициальных пространств почечного тельца. Использование карбоната лития по периферии опухолевого роста оказывает корригирующее влияние на структуру почек и ультраструктуру почечного тельца.

3. При моделировании гепатокарциномы-29 в мышечной ткани бедра экспериментальных животных в почке наблюдаются ультраструктурные изменения, свидетельствующие о нарушении функции органа. Происходит уменьшение митохондрии, увеличение первичных и вторичных лизосом, набухание эпителиоцитов проксимального отдела нефрона.

Теоретическая и практическая значимость.

Результаты исследования вносят вклад в фундаментальную лимфологию и клеточную биологию и морфологию и могут иметь прикладное значение. Установлено, что в условиях отдаленного опухолевого роста, в почки

развиваются структурные изменения: снижение объемной плотности просвета капсулы и клубочковых капилляров почечного тельца, увеличение объемной плотности внеклеточного матрикса, уменьшение толщины базальных мембран клубочковых капилляров и дистальных канальцев, проксимальные канальцы без изменений, как и в контрольной группе животных, снижение количества фенестр в эндотелии клубочковых капилляров, увеличение размеров цитоподий.

Полученные результаты нашли практическое применение в лаборатории физиологии проектной системы НИИКЭЛ – филиала ИЦиГ СО РАН г. Новосибирска, научно-исследовательских работ научно-исследовательского института физиологии человека и животных НК МОН РК (Алматы, Казахстан).

Основные положения диссертации включены в курс лекций по дисциплине «Биология клетки» для студентов специальности «5В060700-Биология», в ПГУ им. С. Торайгырова по г. Павлодар (акты внедрения прилагаются)

Апробация и внедрение результатов исследования: опубликовано 16 научных работ по теме диссертации. Международная научно-практическая конференция "IX торайгыровские чтения". Г. Павлодар, Казахстан, 2017 г.; международная конференция по лимфологии. Бишкек, Кыргызстан, 2018; XIII Международная научно-практическая конференция «Лимфология: медицинские технологии из фундаментальных исследований». Г. Новосибирск, Россия, 2018; Биотехнология и биотехнологические эксперименты, специальный выпуск: Европейский биотехнологический конгресс, Польша, 2020.; Международная мультikonференция IEEE по инженерным, компьютерным и информационным наукам 2022 г. (SIBIRCON), г. Новосибирск, Россия, 2022 г.; научная статья, опубликованная в зарубежном журнале «The influence of lithium carbonate salts on the structural organization», зарегистрированная в информационной базе Международного журнала с ненулевым импакт-фактором (база WoS и Scopus of cells and vessels in the development of experimental hepatocarcinoma», European Biotechnology Congress Nanotechnology, Нидерланды, 2018 г.; «Accumulation and neuroprotective effects of lithium on hepatocellular carcinoma mice model», Behavioural Brain Research. Volume 456, 5 January 2024; "Ultrastructure of the kidney proximal tubular epithelium during peroral administration of lithium carbonate in tumor growth", Клиническая и экспериментальная морфология. 2023 г. в журналах, рекомендованных Комитетом по контролю в сфере образования и науки Министерства образования и науки РК:» Структурная организация труда в условиях исключенного опухолевого роста»,» вестник ЕГУ им. Л. Н. Гумилева», серия» Биологические науки", 2019 г.; «Влияние карбоната лития на структуру почки в условиях периферического опухолевого роста», «Astana Medical Journal», медицинский журнал Астана, Казахстан, Астана, 2020 г.; «Effect of lithium carbonate on kidney structures conditions of distant tumor

growth», «Вестник Каргу» Серия «Серия» биологические науки", Казахстан, Караганда, 2020 г.

Связь представленной работы с другими исследовательскими работами и различными государственными и международными программами

Работа выполнена по контракту № 6818 от 24 января 2022 года с грантами АО «Центр международных программ» и бюджетным финансированием филиала ЦЖГИ ВНИИЭ СО РАН с дополнением № 2022/0524, т. е. опубликованы статьи по теме диссертации.

Объем и структура работы: в состав диссертационной работы входят основные 102 страниц, нормативные ссылки, определения, обозначения и сокращения, введение, три раздела, заключение, список использованной литературы– 264, таблица – 15, рисунки – 20, графика – 3 и приложения.

.