

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНАЯ ОЦЕНКА ВОЗДЕЙСТВИЯ НЕНАРКОТИЧЕСКОГО АНАЛОГА ПСИХОТРОПНЫХ ПРЕПАРАТОВ СУРРОГАТНОГО ПРОИЗВОДСТВА НА КОСТНУЮ ТКАНЬ И МОЧЕВЫДЕЛИТЕЛЬНУЮ СИСТЕМУ ЛАБОРАТОРНЫХ БЕЛЫХ КРЫС

*С. О. Мостовой, О. В. Остапенко*

**Крымский государственный университет им. С.И.Георгиевского,  
Национальный медицинский университет им. А.А.Богомольца  
Симферополь, Киев, Украина**

---

Изучено действие на костную ткань и мочевыделительную систему лабораторных крыс ненаркотического аналога психотропного препарата «первитин» суррогатного производства. Высказано предположение о фосфонатной природе наблюдаемых поражений.

*Ключевые слова: «винт», фосфонаты, костная ткань, почки.*

---

### *Введение*

В последние годы заметно возросло число обращений в челюстно-лицевые отделения пациентов с нетипичными формами воспалительных заболеваний челюстей. При этом основную массу пациентов представляют лица, употребляющие психотропный препарат суррогатного производства — «винт» (суррогатный «первитин»). Данной проблеме посвящено достаточное количество публикаций [1-3], авторы которых обычно связывают причину возникновения данного поражения с воздействием красного фосфора, не учитывая, что он является одним из реагентов, используемых при получении первинтина, но сам по себе является малоактивным веществом, поскольку практически не растворим в воде и биологических жидкостях. В то же время течение заболеваний у данных пациентов имеет явно выраженное сходство с клинической картиной поражений нижних челюстей при длительной терапии с использованием пре-

паратов класса бифосфонатов [4]. Это позволяет высказать предположение, что механизм поражения челюстей у наркоманов связан с воздействием побочных фосфорсодержащих продуктов, образующихся в процессе кустарного приготовления психотропных препаратов с использованием красного фосфора.

Целью данного исследования явилось изучение воздействия первинтина суррогатного производства на морфофункциональное состояние костной ткани и почки. В качестве модельной реакции было изучено взаимодействие (RS)-1-изопропиламино-3-(1-нафтокси)-2-пропанола (действующее вещество лекарственного препарата анаприлин), не обладающего психотропными свойствами, с йодидом фосфора (III).

### *Материалы и методы исследования*

Эксперимент был проведен на 10 лабораторных белых крысах весом 180 — 200 г. Животные на протяжении одного месяца ежедневно внутрижелудочно получали препарат, являющийся ненаркотическим аналогом психотропных препаратов суррогатного производства [5] из расчёта 70мг/кг. Доза подбиралась, с учетом пероральной дозы, используемой наркоманами, которая доходит до 700 мг в сутки [6].

На 30 сутки животных выводили из эксперимента путём декапитации. Для морфологического исследования брали бедренные кости и правую почку (выбор органов обусловлен их наибольшей чувствительностью к бифосфонатной терапии). Забор материала проводился по общепринятой методике. Материал фиксировали в 10% нейтральном формалине. Декальцинацию бедренных костей проводили в 5 % растворе муравьиной кислоты, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и заливали в парафиновые блоки. Микроскопические срезы, толщиной 6-8 мкм, окрашивали гематоксилином и эозином, по Ван — Гизону. Изучение микропрепаратов осуществлялось с помощью цитоморфометрического комплекса, состоящего из микроскопа «Олимпус» — СХ 31 и цифровой видеокамеры «Олимпус» — С 5050 ZOOM с объективами микроскопа Plan 4x/0,10 и Plan 40x/0,65. Проводилась качественная оценка степени поражения исследуемых органов.

### *Результаты исследования и их обсуждение*

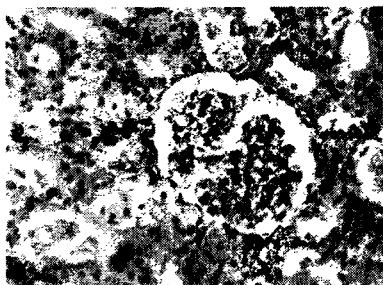
Исследуемая метафизарная пластинка (рис. 1) характеризуется неравномерной толщиной, нарушением непрерывности и утратой

зональности. Частично или полностью отсутствуют такие зоны как зоны индифферентных, пролиферирующих дефинитивных и индифферентных хондроцитов, зона деструкции и первичного остеогенеза. Клеточный хондробластический пул метафиза представлен гипертрофированными и пузырьчатыми клетками.

Наличие по всей исследуемой поверхности метафизарной пластинки тонких первичных оксифильных трабекул (формирующих в отдельных участках костномозговые полости), островков остеогенеза, локально располагающихся остаточных циркулярных островков минерализующегося хряща с характерной базофилией, окружённых пластинчатой костной тканью, свидетельствует в пользу «смешанного хряще-костного состояния» метафизарной пластинки [7].



Рис. 1. Циркулярные участки хряща, окружённые пластинчатой костной тканью (окраска гематоксилин-эозин, Увеличение 15x40).



А



Б

Рис. 2. А. Почечное тельце с признаками токсического повреждения. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение 12,5x40. Б. Мозговое вещество почки, содержащее канальцы нефронов с различной степенью структурно-функциональных нарушений. Окраска гематоксилин-эозин, увеличение 12,5x10.

Действие токсических, наркотических препаратов приводит к нарушениям структурной организации паренхиматозных и стромальных компонентов почки. Часто встречаемым функциональным проявлением таких нарушений является протеинурия. Наблюдаемые нами изменения характерны для вторичного фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) развивающегося на фоне употребления ненаркотического аналога психотропных препаратов суррогатного производства. Следует отметить, что ФСГС характеризуется тем, что повреждаются только некоторые клубочки в почке, а также, только часть клубочка повреждается. В результате проведенного нами эксперимента в почке наряду с интактными, практически не измененными, почечными тельцами отмечаются клубочки с ярко выраженными изменениями. Поражаются, главным образом, юкстамедуллярные клубочки. Наряду с гипертрофированными гломерулами встречаются единичные ишемизированные почечные тельца с признаками сморщивания и начальной стадии гиалинолиза. Гипертрофия клубочков происходит за счет полнокровия капиллярных петель, увеличения мезангия и набухания подоцитов. Изменения структуры подоцитов приводит к изменению в его функциональной активности, т.е. к протеинурии. В большинстве клубочков отмечается диффузное утолщение базальной мембраны. Нередким признаком развития фокально-сегментарно склероза являются нежные синехии капилляров с капсулой клубочка, смещение сосудов к одному полюсу и, как следствие, перекрытие пространства капсулы Шумлянско-Боумана. Капиллярные петли заполняют значительную часть мочевого просвета, нередко в нем встречаются отложения гомогенной эозинофильной массы. Все вышеотмеченные патоморфологические изменения являются характерными признаками первой стадии фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС), стадии начальных морфологических изменений [8, 9] (рис.2А).

Значительную роль в прогрессировании патологических изменений играют тубулоинтерстициальные повреждения (ТИП), возможно, обусловленные белковой перегрузкой (протеинурией). Высокая протеинурия, как известно, непосредственно повреждает эпителий канальцев. В системе канальцев определяются признаки токсического воздействия в виде неравномерного их расширения и состояния эпителия, в котором определяются признаки зернистой и гидрорической дистрофии. За счет отека эпителиоцитов перекрывается просвет канальцев. В просвете отдельных канальцев присутствуют

зернистые цилиндры, что говорит о тубулоинтерстициальном повреждении, в частности, об остром тубулярном некрозе [10, 11]. Цилиндры «перекрывают» нефрон на разных уровнях, что ведет к застою клубочкового фильтрата в полости капсулы и канальцах. Наряду с вышеуказанными изменениями (фокально-сегментарный гломерулосклероз, тубулопатия отдельных нефронов) отмечаются незначительные нарушения сосудистой системы органа, хотя и были слабо выражены. В мозговом веществе почки обнаруживаются отдельные участки кровоизлияний, очаговые полнокровные сети кровеносных капилляров, окружающих почечные канальцы (рис.2Б).

Анализируя все показатели патологических изменений (первая стадия вторичного фокально-сегментарного гломерулосклероза с умеренным повреждением тубулоинтерстициального компонента, выраженной почечной недостаточностью), можно предположить фосфонатную природу повреждений, характерных для многих препаратов фосфонатной группы. Длительное влияние бифосфонатов на организм также приводит к возникновению одной из форм вторичного фокально-сегментарного гломерулосклероза (ФСГС) — колапсирующей гломерулопатии [12].

## **Выводы**

1. На основании результатов изучения химической природы исследуемого препарата и его индентификации как вещества фосфонатной природы, выраженного оссифицирующего действия, наличия нефротоксического эффекта, которые проявляются при передозировке бифосфонатов, с высокой долей вероятности можно, отнести возникающие «винтовые остеомиелиты» к фосфонатным остеонекрозам челюстных костей.

2. Полученный препарат обладает ярко выраженным нефротоксическим эффектом, стимулирует фрагментарное нарушение целостности структур почечных телец (развитие первой фазы вторичного фокально-сегментарного гломерулосклероза) и эпителия канальцев (тубулоинтерстициальные повреждения).

## **Литература**

1. Иващенко А.Л. Современные аспекты этиопатогенеза. Клинической картины и лечения остеомиелитов челюстей у пациентов с наркотической зависимостью и вич-инфекцией / А.Л. Иващенко, И.Н. Матрос-Таранец, А.С. Прилуцкий // Питання експериментальної та клінічної медицини. Збірник статей. — 2009. — Т 1. — № 13. — С. 213-219.

2. Тимофеев А.А. Фосфорный некроз челюстей у наркозависимых больных, употребляющих суррогатный психостимулятор «Винт» / А.А.Тимофеев, И.Г.Лесова // Современная стоматология. — 2009. — № 5. — С. 94-98.
3. Тимофеев А.А. Клиническое течение гнойно воспалительных заболеваний челюстей и мягких тканей челюстно-лицевой области у больных употребляющих наркотик «Винт» / А.А.Тимофеев, А.В.Дакал // Современная стоматология. — 2010. — № 1. — С. 96-102.
4. Marx R.E. Bisphosphonate-induced exposed bone (osteonecrosis/osteopetrosis) of the jaws: risk factors, recognition, prevention, and treatment / R.E.Marx, M.Fortin, V.Broumand // 2005. — V.63. — P. 1567-1575.
5. Мостовой С.О., Остапенко О.В., Шульгин В.Ф. Эдентификация этиологического фактора, вызывающего «винтовые остеомиелиты», и его оценка его воздействия на костную ткань и мочевыделительную систему лабораторных белых крыс // Учёные записки Таврического национального университета имени В.И. Вернадского. Серия «Биология, химия». — 2012. — Т. 25(64). — №2. — С. 244-251.
6. Врублевский А.Г. Наркомании и токсикомании: Клинические формы наркоманий токсикоманий / А.Г.Врублевский // Лекции по наркологии [под. ред. Н.Н. Иванца]. — М.: 2000. — 241 с.
7. Некачалов В.В. Патология костей и суставов. Руководство. / В.В.Некачалов // СПб.: Сотис. — 2000. — С. 266-271.
8. Джаналиев Б.Р. Клинико-морфологическая характеристика фокального сегментарного гломерулосклероза/гиалиноза / Джаналиев Б.Р., Варшавский В.А., Проскурнева Е.П. // Нефрология и диализ. — 2002. — Т. 4, №1. — С. 1-12.
9. Петросян Э.К. Фокально-сегментарный гломерулосклероз — этиопатогенетические, клинические и морфологические особенности // Педиатрия. — 2007. — Том 86, №3. — С.129-132.
10. Perazella M.A. Bisphosphonate nephrotoxicity / M.A.Perazella, G.S.Markowitz // International Society of Nephrology. Kidney International. — 2008. — P. 1-9.
11. Robbins K.V. Pathologic basis of disease (7th ed.) / Robbins K.V., Fausto N., Abbas A., ed. // Saunders. — 2003. — P. 982-983.
12. Nagai C. A case of collapsing variant of FSGS / Nagai C., Yokota S., Kido Y. et al. // Nippon Jinzo Gakkai Shi Feb. — 2000. — №2. — P. 47-52.

***С.О.Мостовой, О.В.Остапенко. Експериментальна оцінка дії ненаркотичного аналога психотропних препаратів сурогатного виробництва на кісткову тканину і сечовотворну систему лабораторних білих щурів. Сімферополь, Київ, Україна.***  
***Ключові слова: гвинт, фосфонати, остеомиєліти.***

Досліджено дію на кісткову тканину і сечотворну систему лабораторних щурів ненаркотичного аналогу психотропного препарату «первітин» сурогатного виробництва. Зроблено припущення про фосфонатну природу уражень, що спостерігаються.

***S.O. Mostovoy, O.V. Ostapenco. Experimental estimation of action unnarcotic analogue of psychotropic preparations of substitute production on bone fabric and uric system of laboratory white. Simferopil, Kyiv, Ukraine.***

***Key words: screw, phosphonates, osteomyelitis.***

Have been investigated of action on bone fabric and urea system of laboratory rats of unnarcotic analogue of psychotropic preparation «pervitin» of substitute production. Supposition is outspoken about phosphonate nature of the looked after defeats.