

- трата // Вестник экспериментальной и клинической хирургии. 2010. Т. 3. № 4. С. 368–373.
2. *Мыщик А. В., Степанов С. С., Ларионов П. М., Акулинин В. А.* Актуальные проблемы морфологического изучения структурно-функционального состояния нейронов коры большого мозга человека в посттравматическом периоде // Журнал анатомии и гистопатологии. 2012. Т. 1. № 1. С. 37–47.
 3. *Сергеев С. М., Марков И. И., Ваньков В. А.* Гистоструктура спинномозговых узлов (L4–L5) после устранения диастаза седалищного нерва // Морфологические ведомости. 2008. № 3–4. С. 75–77.
 4. *Семенов С. Н., Фетисов С. О.* Роль сенсорных нейронов и их морфофункциональное состояние при раневом процессе // Журнал анатомии и гистопатологии. 2012. Т. 1. № 4. С. 25–33.
 5. International review of neurobiology: essay on peripheral nerve repair and regeneration / Ed. by S. Geuna. Elsevier, 2009.
 6. *Li J., Chen J., Kirshner R.* Pathophysiology of acute wound healing // Clinics in dermatology. 2007. Vol. 25. P. 9–18.
 7. *McKay Hart A., Brannstorm T., Wiberg M. et al.* Primary sensory neurons and satellite cells after peripheral axotomy in the adult rat: timecourse of cell death and elimination // Exp. Brain Res. 2002. Vol. 142. № 3. P. 308–318.

Харченко С. В., Дорохова О. А., Шаповалова Е. Ю.

ИЗМЕНЕНИЕ ОРГАНОГЕНЕЗА ЛЕГКИХ КРЫС С УЧЕТОМ АКТИВНОСТИ БЕЛКОВОГО СИНТЕЗА В УСЛОВИЯХ ВВЕДЕНИЯ БЕРЕМЕННЫМ САМКАМ ГИПОТЕНЗИВНЫХ И НЕСТЕРОИДНЫХ ПРОТИВОВОСПАЛИТЕЛЬНЫХ ПРЕПАРАТОВ

Кафедра гистологии и эмбриологии (заведующая – проф. Е. Ю. Шаповалова)

*Крымского государственного медицинского университета имени С. И. Георгиевского,
Симферополь, e-mail: kcharchenko@mail.ru*

В современном обществе значительно возрос уровень заболеваемости среди женщин детородного возраста, что вынуждает их принимать лекарственные средства во время беременности [1, 3, 6, 7]. Кроме того, урбанизация повышает контагиозность инфекционных заболеваний, что также требует медикаментозного лечения. Лекарственные вещества зачастую проникают через плаценту и могут вызывать не только морфологические дефекты у эмбрионов и плодов, но и изменения на биохимическом уровне, которые могут являться следствием одного из механизмов повреждающего действия лекарственных средств на плод – нарушения биосинтеза белка. Об активности синтеза белка свидетельствует содержание РНК в цитоплазме клеток [4]. Именно изменение содержания РНК в цитоплазме, свидетельствующее о нарушении белкового обмена, влияет на клеточную дифференцировку – одного из базовых компонентов эмбрионального гистогенеза [2].

Сведения о нарушениях органогенеза легких под влиянием присутствия гипотензивного препарата эналаприла и нестероидного противовоспалительного средства парацетамола в доступной литературе немногочисленны.

Целью исследования явилось изучение нарушения органогенеза легких крыс и определение содержания РНК в клетках эпителиальных и мезенхимных закладок органа в норме и под действием парацетамола и эналаприла.

Материал и методы. В исследовании использованы эмбрионы и плоды самок белых беспородных крыс, полученных в семи сериях эксперимента в возрасте с 13-х по 22-е сутки нормальной беременности и при беременности с применением терапевтических, субтоксических, токсических доз парацетамола и эналаприла.

Из полученного материала были изготовлены серийные парафиновые срезы толщиной 5 мкм. Обзорные препараты окрашивались гематоксилином и эозином. Содержание РНК в цитоплазме клеток определяли после окраски по методике Эйнарсона с применением галлоцианин-хромовых квасцов [5]. Интенсивность окраски оценивалась с помощью компьютерной программы Aperio Image Scope 2008.

Результаты и обсуждение. Легкие развиваются как выпячивание вентральной стенки передней кишки, врастающее в мезодерму. Зачаток легкого у 13–14-суточного эмбриона крысы представлен правой и левой бронхиальными почками, состоящими из эпителия и являющихся закладками главных бронхов. Мезенхима на этом этапе образует два хорошо выраженных мешка, покрытых снаружи мезотелием. Активный процесс цитодифференцировки эпителия бронхов и окружающей его мезенхимы сопровождается высоким содержанием РНК в цитоплазме.

Быстрые темпы ветвления с одновременным интенсивным ростом бронхов в ширину приводят к появлению долевых и сегментарных бронхов (на 15-е и 16-е сутки развития соответственно). Эпителий более дифференцирован, четко определяется его многорядность. Интенсивность окраски цитоплазмы клеток эпителия галлоцианин-хромовыми квасцами снижается на 33,7 %, а мезенхимы – на 56 %.

Снижением количества РНК в эпителии на 72,1 %, а в мезенхиме – на 71,5 % сопровождается завершение псевдожелезистой стадии на 18-е сутки гестации, что связано с появлением конечного числа генераций бронхов и окончанием дифференцировки клеток респираторного эпителия.

К 20-му дню стенки бронхов полностью сформированы и имеют характерную складчатость. Появившиеся днем ранее и продолжающие ветвиться респираторные бронхиолы выстланы кубическим эпителием. Мезенхима между ними представлена более тонкими прослойками, чем в более ранние сроки развития. Начинается созревание альвеолоцитов 1-го и 2-го типов. Содержание РНК снизилось в эпителиальных закладках на 85 %, а в мезенхимных закладках – на 86,3 %.

На 22-е сутки в легких крысы формируются альвеолярные ходы и мешковидные расширения, которые разделены тонкими прослойками соединительной ткани. Процесс дифференцировки клеток завершен, что характеризуется продолжающимся снижением активности синтеза РНК в клетках эпителия на 87,5 % и мезенхимы – на 90 %.

Согласно результатам исследования, изменения содержания РНК в легких под влиянием всех исследуемых доз парацетамола впервые обнаруживаются на 14-е сутки эмбриогенеза, что однако не приводит к отличию их морфологии от нормы. Все три исследуемых дозы парацетамола снижают в сравнении с нормой содержание РНК в цитоплазме эпителиоцитов (табл. 1) и клеток мезенхимы (табл. 2). Токсическая доза парацетамола снижает количество РНК в эпителии легких на 14-е сутки заметнее, чем предыдущие дозы препарата в этот период эмбриогенеза, а терапевтическая – менее других доз.

На 16-е сутки гестации отмечается дальнейшее снижение в сравнении с нормой интенсивности окраски цитоплазмы клеток эпителия и мезенхимы, к которому приводят все дозы парацетамола. Биохимические изменения при этом начинают проявляться замедлением ветвления бронхиального дерева. Так, к отсутствию бронхов четвертого порядка при соответствующем норме диаметре имеющихся бронхов приводит терапевтическая доза парацетамола. Токсическая доза замедляет не только появление бронхов 4-го порядка, но и рост в ширину бронхов первых трех порядков. Субтоксическая доза снижает содержание РНК в цитоплазме изучаемых клеток закладок легких менее интенсивно, чем две другие дозировки (см. табл. 1–2).

Таблица 1

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ РНК В ЦИТОПЛАЗМЕ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ РАЗВИВАЮЩИХСЯ ЛЕГКИХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПАРАЦЕТАМОЛА БЕРЕМЕННЫМ САМКАМ (В ПРОЦЕНТАХ ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЕМ)

Эпителий легких	14-е сутки	16-е сутки	18-е сутки	20-е сутки	22-е сутки
Контроль	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Терапевтическая доза парацетамола	-15,0 %	-61,7 %	+91,2 %	+265 %	+116,6 %
Субтоксическая доза парацетамола	-40,9 %	-36,6 %	+81,2 %	+80,0 %	+29,2 %
Токсическая доза парацетамола	-45,2 %	-44,1 %	-43,5 %	+270 %	+62,9 %

Примечание. Знак «минус» означает, что содержание показателя снизилось, знак «плюс» – содержание показателя увеличилось.

Таблица 2

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ РНК В ЦИТОПЛАЗМЕ КЛЕТОК МЕЗЕНХИМЫ РАЗВИВАЮЩИХСЯ ЛЕГКИХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ПАРАЦЕТАМОЛА БЕРЕМЕННЫМ САМКАМ (В ПРОЦЕНТАХ ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЕМ)

Мезенхима легких	14-е сутки	16-е сутки	18-е сутки	20-е сутки	22-е сутки
Контроль	100 %	100 %	100 %	100 %	100 %
Терапевтическая доза парацетамола	-44,4 %	-32,0 %	+57,8 %	+182 %	-30,7 %

Окончание табл. 2

Мезенхима легких	14-е сутки	16-е сутки	18-е сутки	20-е сутки	22-е сутки
Субтоксическая доза парацетамола	-43,1 %	+48,2 %	+13,6 %	+167 %	-54,2 %
Токсическая доза парацетамола	-41,5 %	+50,6 %	+48,7 %	+205 %	-77,6 %

Примечание. Знак «минус» означает, что содержание показателя снизилось, знак «плюс» – содержание показателя увеличилось.

Морфологически это приводит к своевременному появлению бронхов 4 порядков, но с меньшим, присущим норме диаметром.

Изменение содержания РНК в легких под влиянием терапевтической дозы эналаприла обнаруживается только на 17-е сутки эмбриогенеза. Морфологические изменения проявляются в отсутствии закладок бронхов 6-го порядка ветвления и недоразвитии бронхов 5-го порядка. Содержание РНК в клетках эпителия данная доза эналаприла незначительно повышает (табл. 3). В мезенхимных закладках все дозы эналаприла снижают количество РНК (табл. 4). Субтоксическая доза эналаприла меняет органогенез и обменные процессы сильнее других дозировок данного препарата.

Наиболее выраженные изменения в развивающихся легких крыс появляются на 18-е сут развития, когда происходит увеличение содержания РНК в клетках эпителия на 91,2 %, мезенхимы – на 57,8 % под воздействием терапевтической дозы парацетамола, в эпителии до 81,2 %, мезенхиме – до 13,6 % под действием субтоксической дозы. Эти отклонения находят отражение в микроскопическом строении легких данного возраста: процесс формирования бронхиального дерева активизируется, так как присутствуют все ветви бронхиального дерева вплоть до терминальных бронхиол, но диаметр бронхов в случае с терапевтической дозой парацетамола не соответствует таковому в норме. Токсическая же доза продолжает снижать концентрацию РНК в изучаемых структурах. По-прежнему замедлен процесс ветвления, так как отсутствуют терминальные бронхиолы. На этом этапе в легких, которые развиваются под влиянием эналаприла, появляются все характерные для этого возраста порядки ветвления бронхов, но рост их в ширину замедлен и отстает от показателей контрольной группы. Негативное влияние субтоксической дозы больше выражено, чем двух других, поскольку бронхи имеют меньшие диаметры просветов и характерно замедленное образование бронхиол. Результаты гистохимических исследований подтверждают правильность оценки микроскопических изменений: субтоксическая и токсическая дозы эналаприла увеличивают содержание РНК в клетках мезенхимных закладок (см. табл. 4) и снижают в эпителиальных (см. табл. 3).

Количество РНК под воздействием терапевтической и субтоксической доз парацетамола продолжает расти, и к 20-м суткам развития увеличение его содержания в эпителии достигает 265 % и 80 %, 182 % и 167 % – в клетках мезенхимы. В этом возрасте впервые было зафиксировано увеличение концентрации РНК под влиянием токсической дозы парацетамола.

Некоторая адаптация активности белковых синтетических процессов в клетках закладок легкого, развивающегося под влиянием эналаприла, обнаруживается

к 21 суткам. В этом возрасте субтоксическая и токсическая дозы эналаприла повышают содержание РНК в клетках мезенхимных закладок. Наиболее выраженное снижение содержания РНК наблюдается в цитоплазме клеток эпителия и эмбриональной соединительной ткани. Морфологически определяется отставание развития респираторного отдела легкого, характерны альвеолярные мешочки меньших, чем в контроле, размеров.

Таблица 3

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ РНК В ЦИТОПЛАЗМЕ КЛЕТОК ЭПИТЕЛИЯ РАЗВИВАЮЩИХСЯ ЛЕГКИХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЭНАЛАПРИЛА (В ПРОЦЕНТАХ ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЕМ)

Эпителий легких	Возраст зародышей в сутках		
	17-е сутки	19-е сутки	21-е сутки
Контроль	100 %	100 %	100 %
Терапевтическая доза эналаприла	+5,76 %	-6,9 %	-150 %
Субтоксическая доза эналаприла	-50,4 %	-21,8 %	-243,0 %
Токсическая доза эналаприла	-43,9 %	-15,3 %	-213,0 %

Примечание. Знак «минус» означает, что содержание показателя снизилось, знак «плюс» – содержание показателя увеличилось.

Таблица 4

ДИНАМИКА СОДЕРЖАНИЯ РНК В ЦИТОПЛАЗМЕ КЛЕТОК МЕЗЕНХИМЫ РАЗВИВАЮЩИХСЯ ЛЕГКИХ КРЫС ПОСЛЕ ВВЕДЕНИЯ ЭНАЛАПРИЛА (В ПРОЦЕНТАХ ПО СРАВНЕНИЮ С КОНТРОЛЕМ)

Мезенхима легких	Возраст зародышей в сутках		
	17-е сутки	19-е сутки	21-е сутки
Контроль	100 %	100 %	100 %
Терапевтическая доза эналаприла	-23,0 %	-7,38 %	-32,5 %
Субтоксическая доза эналаприла	-49,1 %	+14,89 %	-86,9 %
Токсическая доза эналаприла	-18,9 %	+15,26 %	-70,2 %

Примечание. Знак «минус» означает, что содержание показателя снизилось, знак «плюс» – содержание показателя увеличилось.

К 22-м суткам интенсивность окраски цитоплазмы в изучаемых структурах легких под влиянием парацетамола снижается, но в эпителии она остается выше, чем у крыс, развивающихся в нормальных условиях (см. табл. 1). Мезенхимные же клетки содержат сниженное количество РНК по сравнению с нормой (см. табл. 2). Морфологически степень дифференцировки бронхиального дерева соответствует норме в легких плодов у всех экспериментальных групп. Обращает на себя внимание меньшие, чем в норме, размеры альвеолярных мешочков и более широкие

(в сравнении с контролем) прослойки соединительной ткани. Степень выраженности изменений более заметна в случае воздействия токсической дозы парацетамола.

Выводы. 1. В процессе развития эмбрионов в клетках эпителиальных и мезенхимных закладок легких крыс контрольной группы происходит постепенное снижение содержания РНК.

2. У эмбрионов и плодов крыс, матери которых получали различные дозы парацетамола, наблюдаются статистически достоверные изменения содержания РНК в клетках тканей легких. Наиболее существенны они после приема парацетамола в терапевтической и токсической дозах.

3. У эмбрионов крыс, развитие которых сопровождалось приёмом эналаприла, наблюдаются статистически достоверные изменения содержания РНК в клетках тканей легких. Наименее существенны они при введении терапевтической дозы эналаприла, наиболее выражены при введении субтоксической дозы.

4. Изучение закономерностей органогенеза легких крыс в условиях отсутствия воздействия повреждающих факторов и под влиянием парацетамола и эналаприла показало, что воздействие данных лекарственных препаратов нарушает пренатальный органогенез легких у крыс.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Зарицкая И. С.* Особенности медикаментозной терапии ЛОР-заболеваний во время беременности (обзор литературы) // *Жіночий лікар.* 2007. № 3. С. 32–35.
2. *Клишов А. А.* Гистогенез и регенерация тканей. Л.: Медицина, 1984.
3. *Медведь В. И.* Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных. К.: Авиценна, 2004.
4. Молекулярная биология клетки / [Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др.] . — [2-е изд.]. Т. 3. М.: Мир, 1994.
5. *Семченко В. В.* Гистологическая техника. Омск, 2006.
6. *Стрелко Г. В.* Рациональная фармакотерапия при беременности // *Фармацевт. практик.* 2006. № 7–8. С. 65–67.
7. *Шехтман М. М.* Руководство по экстрагенитальной патологии у беременных. М.: «Триада-Х», 2003.

Чепурненко М. Н.

МОРФОМАТЕМАТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ ГИСТИОНОВ РЕГЕНЕРАЦИОННОГО ГИСТОГЕНЕЗА

*Кафедра гистологии с курсом эмбриологии (заведующая – проф. И. А. Одинцова)
Военно-медицинской академии им. С. М. Кирова,
Санкт-Петербург, e-mail: mrgchep@mail.ru*

Исследование закономерностей посттравматической регенерации тканей и регуляции их восстановительных потенциалов является приоритетным научным направлением в современной экспериментальной гистологии [2, 5, 8]. Установ-