

**С.В.Харченко  
К.Л.Лазарев**

ГУ «Крымский государствен-  
ный медицинский университет  
им. С.И.Георгиевского»

**Ключевые слова:** морфогенез  
легких, нестероидные противо-  
воспалительные средства, цик-  
лооксигеназа, нимесулид, па-  
рацетамол.

*Надійшла: 18.12.2011  
Прийнята: 26.02.2012*

УДК 615.03:591.339+591.392.1:615.9:611.611+611.2

## **МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ И МЕХАНИЗМЫ ИХ РЕАЛИЗАЦИИ В ЛЕГКИХ, РАЗВИ- ВАВШИХСЯ ПОД ВОЗДЕЙСТВИЕМ ПАРАЦЕТАМОЛА И НИМЕСУЛИДА**

**Резюме.** Актуальность изучения нормальности развития органов и тканей обусловлена непрерывным ростом врожденных аномалий на почве все большего распространения лекарственных средств. В работе рассматриваются аномалии пренатального развития легких и анализируются возможные механизмы их появления при влиянии парацетамола и нимесулида. Установлено, что парацетамол приводит к замедлению пренатального развития легких и развитию бронхиальной астмы в постнатальном периоде жизни. Малочисленные исследования влияния нимесулида демонстрируют нарушение гистогенеза легких, проявляющееся в замедленном их развитии.

**Морфологія.** – 2012. – Т. VI, № 1. – С. 20-24.

© С.В.Харченко, К.Л.Лазарев, 2012

**Kharchenko S.V., Lazarev K.L. Morfofunctional changes and mechanisms of their realization in developing lungs under influence of paracetamol and nimesulid.**

**Summary.** Actuality of organs and tissues normality development studying is conditioned on continuous growth of congenital abnormalities on the base of greater drugs distribution. The anomalies of lungs development under influence of paracetamol and nimesulide are examined and the possible mechanisms of their appearance are analysed. It is determined that lungs develop more slowly under action of paracetamol than in norm and paracetamol lead to development of bronchial asthma during postnatal period of life. Small in numbers researches of nimesulide influence demonstrate changes of lungs histogenesis, which show up in their development deceleration.

**Keywords:** lungs morphogenesis, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, cyclooxygenase, nimesulide, paracetamol.

Актуальность изучения нормальности развития органов и тканей в условиях приема матерью различных лекарств с целью лечения имеющейся или возникшей в процессе беременности патологии обусловлена непрерывным ростом врожденных аномалий на почве все большего распространения лекарственных средств. Согласно определению ВОЗ к врожденным порокам относятся возникающие в антенатальном периоде развития нарушения структурного, функционального и биохимического характера (Медведь В.И., 2004). Поэтому тератогенными являются лекарственные средства, которые способны вызывать не только «большие» морфологические пороки, но и нарушения метаболических процессов, поведенческих реакций, общего развития, снижающие уровень здоровья ребенка в первые годы жизни или становящиеся явными в более поздние периоды жизни.

Мы обратили внимание на пренатальное развитие легких под влиянием нимесулида и парацетамола не случайно. Во-первых, по мнению некоторых авторов (Викторов А.П., Кашуба А.В., 2004; Волосовец А.П., 2008) нимесулид отмечают, как препарат с хорошим профилем безопас-

ности и рекомендуют его для лечения не только взрослых, но и детей, а парацетамол (Крамарев С.А., 2005; Зарицкая И.С., 2007) считается препаратом выбора при беременности, не оказывающим влияние на сроки беременности, рождаемость и жизнеспособность новорожденных. С другой стороны, как указывает А.П.Викторов (2007), нимесулид запрещен во многих странах мира в связи с высокой токсичностью, а в тех странах где он зарегистрирован, его прием разрешен только с 12-летнего возраста. Результаты, полученные другими исследователями (Burdan F., 1999), свидетельствуют о том, что парацетамол вызывает снижение массы и длины тела плода, а в работе Y.Ying и Y.J.Lou (1993) была обнаружена эмбриотоксичность низких доз парацетамола, что противоречит вышеуказанным данным. Во-вторых, нашу заинтересованность вызвали работы, указывающие на способность парацетамола приводить к нарушениям развития легких, что в дальнейшем приводит к появлению бронхиальной астмы у детей различных возрастов, чьи матери во время беременности лишь иногда и в малых дозах принимали парацетамол (Shaheen S.O. et.al., 2002; McKeever T.M. et.al.,

2005; Shahan S.O. et.al., 2005).

Исследований, которые бы обосновали развитие астмы на морфологическом уровне, мы не обнаружили. В настоящее время существуют указания только на механизмы, которые, возможно, играют определенную роль в развитии данной патологии как результат действия парацетамола на развивающиеся легкие. Необходимо отметить, что наиболее распространенные неблагоприятные эффекты парацетамола связаны с его метаболизмом. Он метаболизируется в печени и почках с участием микросомального энзима цитохрома P450, под влиянием которого образуется реактивный метаболит N-ацетилбензохинонин, обладающий способностью к повреждению клеток, и который после конъюгации с глутатионом теряет свои токсические свойства (Gu J. et. al., 2005). Первый механизм развития астмы связан со свойством парацетамола снижать антиоксидантные способности легких, что ведет к оксидантному стрессу (Powell C.L. et. al., 2006; Шифман Е.М., Ершов А.Л., 2007), поскольку глутатион не только участвует в метаболизме парацетамола, но и является эндогенным антиоксидантом, обнаруженным в высокой концентрации в эпителии воздухоносных путей (McKeever T.M. et. al., 2005). Парацетамол снижает уровень глутатиона в легких даже в незначительных дозах (Eneli I. et. al., 2005), что в свою очередь ведет к появлению анионов супероксида, гидроксила и радикалов пероксила, которые способствуют оксидации фосфолипидов клеточных мембран – источников арахидоновой кислоты – источника воспалительных медиаторов, являющихся ключевыми в патогенезе астмы (Beasley R. et. al., 1990). Кроме того, парацетамол, как ингибитор циклооксигеназы-3 (ЦОГ), не только угнетает циклооксигеназный метаболизм арахидоновой кислоты, но и активно влияет на синтез простагландинов (ПГ), связанных с мобилизацией ионов кальция в гладких мышцах. Он также угнетает синтез ПГ-E2 – эндогенных бронходилататоров (Абрамченко В.В., Прошян А.П., 2005) и вызывает переключение метаболизма арахидоновой кислоты на липооксигеназный путь с образованием сильных бронхоконстрикторов (Муравьев Ю.В., Удельнова И.А., 2003).

Согласно мнению О.О.Масицкой и В.П.Яценко (2006), в морфогенезе легких выделяют два критических периода: первый – это закладка органа, второй – образование бронхиального дерева. Исходя из данных мировой литературы, парацетамол оказывает влияние именно на второй критический период, когда происходит очень активный процесс бронхообразования, что подтверждается результатами исследований (Харченко С.В., Шевлякова А., 2010), где было обнаружено замедление развития легких крыс под воздействием различных доз парацетамола, которое сопровождалось редукцией ветвей

бронхиального дерева и меньшим, чем в норме диаметром имеющихся бронхов. Однако к концу периода пренатального развития крысы строение бронхиального дерева в полной мере соответствовало контролю, но респираторный отдел при этом оставался недостаточно развитым (альвеоларные мешочки меньших, чем в норме, размеров с более толстыми интерстициальными перегородками, капилляры не плотно прилегают к эпителию респираторного отдела). При этом нарушение развития легких сочетались с нарушением морфогенеза почек. Зная о том, что на развитие легких влияют механические факторы, такие как адекватное внутригрудное пространство, позитивное давление в легких, дыхательные движения плода, достаточный объем амниотической жидкости, которые поддерживают развивающиеся легкие в расправленном состоянии, необходимым для их нормального роста и созревания, мы предположили, что замедленная дифференцировка легких, явилась результатом нарушений развития почек, от функционального состояния которых зависит количество амниотической жидкости, заполняющей легкие в процессе развития. Кроме того, именно в случае с развивающимися легкими обнаружен усугубляющий фактор, так как известно, что у плода вторым после плаценты выделительным органом являются почки и экскреция лекарственных веществ приводит к выделению их в амниотическую жидкость, которая попадает в дыхательные пути в результате дыхательных движений. Вследствие чего препараты могут повторно циркулировать в развивающихся легких, при этом удлиняется время воздействия лекарственного средства и растет риск его негативного влияния (Белоусов Ю.Б., Леонова М.В., 2002).

Известно, что различные виды нестероидных противовоспалительных средств оказывают неблагоприятное действие в основном на одни и те же органы и системы. У разных видов экспериментальных животных они повреждают одни и те же органы. Согласно целому ряду научных работ нимесулид, также как и парацетамол, приводит к нарушению морфогенеза почек (Landau D. et.al., 1999; Peruzzi L. et.al., 1999; Balasubramaniam J., 2000), что может теоретически вызвать гипоплазию легких в результате тесной связи этих органов во внутриутробном периоде жизни. Мы не встретили ни одной работы, описывающей морфогенез дыхательной системы под действием нимесулида, принимаемого во время беременности. Лишь в одной работе упоминался случай повреждения развивающихся почек нимесулидом и развития олигогидрамниона (недостаточное количество амниотической жидкости) без каких-либо нарушений со стороны развивающихся легких (Peruzzi L. et.al., 1999). В работе (Харченко С.В., Шевлякова А.А., 2010) было установлено, что влияние нимесулида при-

водит к нарушениям развития легких, аналогичным таковым под влиянием парацетамола, но в большей степени. Возможное повреждение развития легких нимесулидом может быть связано не только с недостаточным количеством околоплодных вод как результат нарушения морфогенеза почек, но и с присутствием ЦОГ-2, ингибируемой этим препаратом, в легких плода. Ранее ЦОГ-2 считали индуцибельной формой данного фермента, регулирующей синтез провоспалительных ПГ и которая отсутствует в тканях в норме. Но было установлено, что ЦОГ-2 может быть не только индуцибельной, но и конститутивной, экспрессирующейся в нормальных условиях и обеспечивающей выполнение физиологических функций в почках (Cheng H-F., 2004; Krämer V.K. et al., 2004), головном и спинном мозге (Burdan F. et al., 2006) органах мужской и женской половой систем (Huntjens R.H. et al., 2005). В настоящий момент известно, что такая форма ЦОГ-2 обнаруживается на высоком уровне только в тканях плода (Khan K.N. et al., 2001). ЦОГ-2 экспрессируется в эпителии бронхов и альвеол (Lassus P., 2000) в конце фетального и раннем постнатальном периоде (Shaul P.W. et al., 1999), соответствующему активному процессу

альвеологенеза и постепенно исчезает по мере созревания легочной ткани (Brannon T.S. et al., 1998). Появление ЦОГ-2 в легких взрослых свидетельствует о тяжелом патологическом состоянии (Lassus P. et al., 2000). Экспрессия ЦОГ-2 в ходе развития альвеол и исчезновение ее после завершения их формирования подтверждают значение ЦОГ-2 в развитии легких. Возможно поэтому влияние нимесулида замедляет морфогенез не только бронхиального дерева, но и респираторного отдела легких. На основании сравнительного анализа полученных нами результатов удалось определить, что парацетамол имеет большее повреждающее воздействие на органогенез окончательной почки крысы, а нимесулид имеет более негативное воздействие на органогенез легких. Выраженность обнаруженных нарушений зависит от дозы. Терапевтическая и токсическая дозы парацетамола более агрессивно влияют в отношении обоих органов. Нимесулид оказывает наибольшие изменения в токсической дозе. Наименее токсичными являются субтоксическая доза парацетамола и терапевтическая доза нимесулида (Харченко С.В., 2009; Харченко С.В., Шаповалова Е.Ю., 2009).

#### Литературные источники

Абрамченко В. В. Нестероидные противовоспалительные средства в акушерстве и гинекологии : [ингибиторы синтеза простагландинов] / В. В. Абрамченко, А. П. Прошян. – СПб. : «ЭЛБИ-СПб», 2005. – 320 с.

Абрамченко В. В. Перинатальная фармакология / В. В. Абрамченко. – СПб. : «Logos», 1994. – 463 с.

Белоусов Ю. Б. Введение в клиническую фармакологию / Ю. Б. Белоусов, М. В. Леонова. – М. : Мед. Информ. Агенство, 2002. – 126 с.

Вікторов О. П. Безпека застосування німесулідів в медичній практиці / О. П. Вікторов, О. В. Кашуба // Український ревматологічний журнал. – 2004. – Т. 17, № 3. – С. 21-25.

Вікторов О. П. Німесулід: шляхи до раціонального застосування / О. П. Вікторов // Український медичний вісник. – 2007. – № 12. – С. 50-53.

Волосовец А. П. Воспаление и боль: значение системного и местного применения НПВС в практике детской кардиоревматологии / А. П. Волосовец // Актуальні питання дитячої кардиоревматології. – Євпаторія, 2008. – С. 79.

Зарицкая И. С. Особенности медикаментозной терапии ЛОР-заболеваний во время беременности : [обзор] / И. С. Зарицкая // Жіночий лікар. – 2007. – № 3. – С. 32-35.

Крамарев С. А. Аспекты безопасности применения жаропонижающих средств у детей / С.

А. Крамарев // Современная педиатрия. – 2005. – Т. 2, № 7. – С. 68-70.

Крамарев С. А. Сравнительная характеристика жаропонижающих и обезболивающих средств в педиатрической практике / С. А. Крамарев // Провизор. – 1998. – № 18. – С. 18-21.

Масіцька О. О. Пренатальний морфогенез за умов зміненого вектора і сили гравітації / О. О. Масіцька, В. П. Яценко // Тавричеський медико-біологічний вестник. – 2006. – Т. 9, № 3. – С. 109-114.

Медведь В. И. Введение в клинику экстрагенитальной патологии беременных / Медведь В. И. – К. : «Авиценна», 2004. – 167 с.

Муравьев Ю. В. Легочные побочные действия, вызываемые антиревматическими препаратами / Ю. В. Муравьев, И. А. Удельнова // Пульмонология. – 2003. – № 4. – С. 108-114.

Харченко С. В. Зміна активності синтезу білка в ембріогенезі легень і нирок щурів після введення парацетамолу та німесулідів вагітним самкам / С. В. Харченко // Світ медицини та біології. – 2009. – Т. 2, № 3. – С. 114-119.

Харченко С. В. Лектиногистохимическое исследование эмбриогенеза легких и почек крыс, протекающего в условиях отсутствия видимых повреждающих факторов и под влиянием парацетамола и нимесулида / С. В. Харченко, Е. Ю. Шаповалова // Морфология. – 2009. – Т. 2, № 3. – С. 131-135.

Харченко С. В. Закономерности морфогенеза легких под влиянием парацетамола и нимесулида / С. В. Харченко, А. А. Шевлякова // Теоретические аспекты современной медицины. – Симферополь, 2010. – С. 15-22.

Шифман Е. М. Парацетамол: терапевтическое применение и проблема острых отравлений / Е. М. Шифман, А. Л. Ершов // Общая ревматология. – 2007. – Т. 3, № 1. – С. 53-64.

Acetaminophen and the risk of asthma. The epidemiologic and pathophysiologic evidence / I. Eneli, K. Sadri, C. Camargo [et. al.] // Chest. – 2005. – Vol. 127, № 2. – P. 604-612.

Association between paracetamol use in infancy and childhood, and risk of asthma, rhinconjunctivitis, and eczema in children aged 6-7 years: analysis from phase three of the ISAAC programme / R. Beasley, T. Clayton, J. Crane [et.al.] // The Lancet. – 2008. – Vol. 372, № 9643. – P. 1039-1048.

Balasubramaniam J. Selective COX-2 inhibitors and nephrotoxicity / J. Balasubramaniam // Am. J. Kidney Dis. – 2000. – Vol. 36, № 3. – P. 675-676.

Buridan F. Cyclooxygenase and prostanoids – biological implications / F. Buridan, A. Chalas, J. Szumilo // Postery Hig. Med. Dosw. – 2006. – Vol. 60, № 4. – P. 129-141.

Buridan F. Paracetamol prenatal toxicity / F. Buridan // Pol. Mercur. Lecarski. – 1999. – Vol. 7, № 42. – P. 289-291.

Cheng H-F. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension / H-F.Cheng, R. C. Harris // Hypertension. – 2004. – Vol. 43, № 3. – P. 525-530.

Cheng H-F. Cyclooxygenases, the kidney, and hypertension / H-F.Cheng, R. C. Harris // Hypertension. – 2004. – Vol. 43, № 3. – P. 525-530.

Cyclooxygenase-2 expression in the developing human kidney / K. N. Khan, K. M. Stanfield, A. Dannenberg [et.al.] // Ped. & Dev. Path. – 2001. – Vol. 4, № 5. – P. 461-466.

Developmental changes in prostacyclin synthesis are conserved in cultured pulmonary endothelium and vascular smooth muscles / P. W. Shaul, M. C. Pace, Z. Chen [et.al.] // Am. J. Respir Cell Mol. Biol. – 1999. – Vol. 20, № 1. – P. 113-121.

Harris R. C. Physiological regulation of cyclooxygenase-2 in the kidney / R. C. Harris, M. D. Breyer // Am. J. Physiol. Renal Physiol. – 2001. – Vol. 281, № 1. – P. 1-11.

Huntjens R. H. Pharmacokinetic-pharmacodynamic correlations and biomarkers in the development of COX-2 inhibitors / R. H. Hunt-

jens, M. Dankof, O. E. Pasqua // Rheumatology. – 2005. – Vol. 44, № 7. – P. 846-859.

Krämer B. K. Renal cyclooxygenase-2 (COX-2). Physiological, pathophysiological and clinical implications / B. K. Krämer, M. C. Kammerl, M. Kömhoff // Kidn. & Blodd Pres. Res. – 2004. – Vol. 27, № 1. – P. 43-62.

Lassus P. Cyclooxygenase-2 in human perinatal lung / P. Lassus, W. Henrik, S. Anderson // Ped. Res. – 2000. – Vol. 47, № 5. – P. 602-605.

Neonatal end-stage renal failure associated with maternal ingestion of cyclooxygenase-type-2 selective inhibitor nimesulide as tocolytic / L. Peruzzi, B. Gianoglio, M. G. Porcellini [et.al.] // Lancet. – 1999. – Vol. 354, № 9190. – P. 1615.

Neonatal renal failure: (3th Congress of Nephrology in Internet'2003) [Электронный ресурс] / J. Balasubramaniam // Режим доступа : <http://www.uninet.edu/cin 2003/conf/balas/balas.html>.

Ontogeny of cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 gene expression in ovine lung / T. S. Brannon, A. N. MacRitchie, M. A. Jaramilo [et.al.] // Am. J. Physiol. Cell Mol. Physiol. – 1998. – Vol. 274, № 1. – P. 66-71.

Paracetamol use in pregnancy and in early childhood / S. O. Shaheen, R. B. Newson, A. Sheriff [et.al.] // Thorax. – 2002. – Vol. 57, № 11. – P. 958-963.

Perinatal vasoconstrictive renal insufficiency associated with marenal nimesulide use / D. Landau, I. Shelef, H. Polacheck [et.al.] // Am. J. Perinatol. – 1999. – Vol. 16, № 9. – P. 441-444.

Phenotypicanchoring of acetaminophen-induced oxidative stress with gene expression profile sin rat liver / C. L. Powell, O. Kosyk, P. K. Ross [et.al.] // Toxicol. Sci. – 2006. – Vol. 93, № 1. – P. 231-222.

Prenatal paracetamol exposure and risk of asthma and elevated immunoglobulin E in childhood / S. O. Shahan, R. B. Newson, A. J. Henderson [et.al.] // Clin. Exp. Allergy. – 2005. – Vol. 57, № 5. – P. 4313-4318.

The association of acetaminophen, aspirin and ibuprofen with respiratory disease and lung function / T. M. McKeever, S. A. Lewis, H. A. Smit [et.al.] // Am. J. Respir. Crit. Care Med. – 2005. – Vol. 171, № 9. – P. 966-971.

Ying Y. Effects of preimplantation treatment with aspirin and acetaminophen on blastocyst and fetus in rats / Y. Ying, Y. J. Lou // Zhongguo Yao Li XueBao. – 1993. – Vol. 14, № 4. – P. 369-372.

**Харченко С.В., Лазарев К.Л. Морфофункціональні зміни та механізми їх реалізації у легенях, які розвивалися під впливом парацетамолу і німесуліду.**

**Резюме.** Актуальність вивчення нормальності розвитку органів і тканин обумовлена безперервним зростанням природжених аномалій на ґрунті все більшого розповсюдження лікарських засобів. У роботі розглядаються аномалії пренатального розвитку легень і аналізуються можливі механізми їх появи при впливом парацетамолу і німесуліду. Встановлено, що парацетамол приводить до уповільнення прената-

льного розвитку легенів і розвитку бронхіальної астми в постнатальному періоді життя. Нечисленні дослідження впливу німесуліда демонструють порушення гістогенезу легенів, яке проявляється в сповільненому їх розвитку.

**Ключові слова:** морфогенез легенів, нестероїдні протизапальні засоби, циклооксигеназа, німесулід, парацетамол.