

**ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ СИНТЕЗА БЕЛКА  
В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ ЛЕГКИХ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ НЕКОТОРЫХ  
ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ****ГУ «Крымский государственный медицинский университет  
имени С.И. Георгиевского» (г. Симферополь)**

Данная публикация является фрагментом исследований по проблеме «Закономерности пренатального и постнатального гисто- и органогенеза при типической и атипической имплантации и под влиянием медикаментозных препаратов». Номер государственной регистрации 0109U008095. Шифр темы 03.

**Вступление.** При планировании фармакотерапии артериальной гипертензии у беременных важным является выбор лекарственного средства. Следует отметить, что практически все антигипертензивные препараты проникают через плаценту и потенциально способны оказывать нежелательное влияние на плод [1, 9].

Молекулы мРНК, комплементарно соответствующие молекулам ДНК, хранят в себе генетическую информацию, необходимую для существования живой клетки и являются ответственными за важнейший катаболический процесс – синтез белка [2, 6]. Находящиеся в цитоплазме рибосомальные и транспортные РНК также принимают непосредственное участие в биосинтезе белка. Количественное определение содержания РНК в цитоплазме клеток позволяет опосредованно судить об активности белковых синтетических процессов [4]. Сотрудниками нашей лаборатории показано, что клетки эмбриональных тканей интенсивно синтезируют белок, как для пластических, так и метаболических целей [3, 8]. Наиболее активен синтез белка на ранних стадиях развития органов, когда морфогенез легких, сопровождающийся ветвлением, пролиферацией и дифференцировкой клеток, требует большого количества белковых молекул [7]. Известно, что ряд лекарственных веществ, проникающих через плаценту, способен влиять на содержание РНК в цитоплазме клеток и приводить, таким образом, к изменению содержания тех или иных белков в тканях, что влечет за собой морфологические изменения [10]. Несмотря на несомненную актуальность этого вопроса, данные об изменениях синтеза белка в развивающихся легких крыс при употреблении эналаприла и нифедипина в доступной литературе отсутствуют.

**Целью нашего исследования** явилось определение содержания РНК в эпителиальных клетках и клетках мезенхимы развивающихся легких крыс в норме и под влиянием эналаприла и нифедипина.

**Объект и методы исследования.** В исследовании использованы легкие эмбрионов и плодов

самок белых крыс породы «Вистар», полученных в семи сериях эксперимента, в возрасте с 17-х по 21-е сутки нормальной беременности и от самок, получавших терапевтическую, субтоксическую и токсическую дозу эналаприла и нифедипина. Эксперименты выполняли с соблюдением принципов гуманности, изложенных в директиве Европейского Сообщества (86/609/ЕС), и согласно «Правилам проведения работ с использованием экспериментальных животных».

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 исследований и их обсуждение.**

Легкие развиваются как выпячивание вентральной стенки передней кишки, растущее в мезодерму. Зачаток легкого у 13-14-ти суточного эмбриона крысы представлен правой и левой бронхиальными почками, состоящими из эпителия, окруженного мезенхимой и покрытого снаружи мезотелием и являющихся закладками главных бронхов. Процесс ветвления бронхиальных почек, приводящий к формированию воздухоносных путей, и активный процесс цитодифференцировки эпителия бронхов, клетки которого имеют на этой стадии призматическую форму, сопровождается высоким содержанием РНК в цитоплазме клеток эпителия и мезенхимы.

Активный морфогенез ветвления приводит к появлению долевых бронхов уже на 15-сутки развития. На 16-й день эмбриогенеза крысы легкие разделены на доли, сегментарные бронхи сформированы. Эпителий более дифференцирован, четко определяется его многорядность. Интенсивность окраски галлоцианин-хромовыми квасцами цитоплазмы клеток эпителия снижается на 33,6% и мезенхимы – на 66% (табл. 1).

Завершение псевдожелезистой стадии на 18-е сутки гестации характеризуется дальнейшим снижением количества РНК в эпителии на 72,1%, в мезенхиме – на 71,5%, связанное с окончанием формирования бронхиального дерева и завершением дифференцировки клеток респираторного эпителия.

Таблиця 1

**Динамика содержания РНК в процентах в цитоплазме клеток эпителия и мезенхимы легких крыс контрольной группы**

	14-е сутки	17 – е сутки	19-е сутки	21-е сутки	22-е сутки
Эпителий легких	100%	-33,6%	-72,1%	-85,3%	-87,5%
Мезенхима легких	100%	-66,0%	-71,5%	-86,3%	-90,0%

К 20-му дню завершается каналикулярная стадия развития легких. Стенки бронхов полностью сформированы и имеют характерную складчатость. Появившиеся на этой стадии 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 85,3%, а в мезенхимных закладках – на 86,3%.

На 22-е сутки в легких крысы формируются альвеолярные ходы и мешотчатые расширения, которые разделены тонкими прослойками интерстициальной ткани. Процесс дифференцировки клеток завершен, что характеризуется продолжающимся снижением активности синтеза РНК в клетках эпителия на 87,5% и мезенхимы – на 90,0%.

Изменения содержания РНК в легких под влиянием терапевтической дозы эналаприла обнаруживаются уже на 17-е сутки эмбриогенеза. Количество его в клетках эпителия увеличивается по сравнению с нормой на 5,76%, а в клетках мезенхимы количество РНК снижается на 23,0%. Наиболее выраженные изменения в развивающихся легких крыс появляются на 21-й день развития, когда происходит уменьшение содержания РНК в клетках

эпителия на 150% (табл. 2), мезенхимы – на 32,5% (табл. 3).

Изменения в содержании РНК в клетках легких под влиянием субтоксической дозы эналаприла имеют более выраженный характер. Заметные сдвиги здесь начинаются с 17-го дня гестации и к 21-м суткам достигают рекордного для этого препарата снижения содержания РНК в клетках эпителия на 243,0% и в клетках мезенхимы на 86,9%. Токсическая доза эналаприла не оказывает столь яркого действия на количество РНК в клетках эпителия и мезенхимы, хотя к 21-м суткам снижение содержания РНК в клетках эпителия достигает 213,0% (табл. 2), а в клетках мезенхимы – 70,2% (табл. 3).

Все дозы эналаприла оказывают большее влияние на содержание РНК в клетках эпителия по сравнению с таковым в клетках мезенхимных закладок. Как показали результаты исследования, нифедипин, также как эналаприл, обладает способностью изменять содержание РНК в клетках эпителиальных и мезенхимных закладок легких. На 17-е сутки развития отмечается снижение содержания РНК в эпителии (табл. 2) и мезенхиме (табл. 3), имеющее дозозависимый характер и более выраженное в сравнении с уменьшением количества РНК в эпителии и мезенхиме, вызванное влиянием эналаприла в соответствующий период эмбриогенеза. К 19-му дню гестации изменения

Таблиця 2

**Динамика содержания РНК в процентах по сравнению с контролем в цитоплазме клеток эпителия развивающихся легких крыс после введения эналаприла и нифедипина беременным самкам\***

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%
Терапевтическая доза нифедипина	-15%	+2,2%	+28,8%
Субтоксическая доза нифедипина	-58,7%	-20,8%	-154%
Токсическая доза нифедипина	-108,4%	-29,3%	-213%

**Примечание:** \*Знак «минус» означает, что содержание показателя снизилось. Знак «плюс» означает, что содержание показателя увеличилось.

**Динамика содержания РНК в процентах по сравнению с контролем в цитоплазме клеток мезенхимы развивающихся легких крыс после введения нифедипина и эналаприла беременным самкам\***

Мезенхима легких	Возраст зародышей в сутках		
	17е сутки	19е сутки	21е 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%
Терапевтическая доза нифедипина	-39,7%	-2,9%	+20,4%
Субтоксическая доза нифедипина	-24,9%	-5,5%	-7,7%
Токсическая доза нифедипина	-48,1%	-6,27%	-8,12%

**Примечание:** \*Знак «минус» означает, что содержание показателя снизилось. Знак «плюс» означает, что содержание показателя увеличилось.

становятся менее значительными по сравнению с более ранним сроком развития и сопровождаются увеличением количества РНК в клетках эпителия легких только под воздействием терапевтической дозы нифедипина. Так же при приеме беременными самками терапевтической дозы нифедипина на 21-е сутки количество РНК в клетках эпителия и мезенхимы увеличивается на 28,8% и 20,4% соответственно. Субтоксическая и токсическая дозы нифедипина угнетают синтез белка, но не так резко, как аналогичные дозы эналаприла в этом же возрасте.

### **Выводы.**

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

2. У эмбрионов крыс, матери которых получали исследуемые дозы эналаприла, наблюдаются статистически достоверные изменения содержания РНК в клетках легких. Наименее существенны они в

легких после приема эналаприла в терапевтической дозе, и наиболее существенны – после применения субтоксической дозы.

3. У эмбрионов крыс, матери которых получали исследуемые дозы нифедипина, наблюдаются статистически достоверные изменения содержания РНК в клетках легких. Наиболее существенны они в клетках легких после приема токсической дозы и наименее существенны – после введения терапевтической дозы.

4. Все дозы эналаприла и нифедипина оказывают большее влияние на содержание РНК в клетках эпителия по сравнению с таковым в клетках мезенхимных закладок.

### **Перспективы дальнейших исследований.**

Сравнительное изучение особенностей содержания РНК в цитоплазме клеток дыхательной системы эмбрионов крыс, сопоставление этих данных с особенностями углеводного обмена и гистопотографией гликополимеров способствует выяснению влияния гипотензивных препаратов на органогенез легких.

## **Список литературы**

1. Грацианская А.Н. Тератогенное действие ингибиторов АПФ в I триместре беременности / А.Н. Грацианская, М.Н. Костылева // Качественная клиническая практика. – 2006. – №2. – С.76-79.
2. Гринштейн Б. Наглядная биохимия / Б. Гринштейн, А. Гринштейн. – М.: ГЭОТАР-МЕД, 2004. – 119 с.
3. Демьяненко И.А. Особенности экспрессии и редукции гликополимеров закладок легких у человека при нормальной и трубной беременности / И.А. Демьяненко, Е.Ю. Шаповалова // I Карловські читання: матер. наук.-практ. конф. (квітень 2005, Дніпропетровськ). – Дніпропетровськ, 2005. – С. 73-75.
4. Молекулярная биология клетки / [Альбертс Б., Брей Д., Льюис Дж. и др.] – [2-е изд.]. – М.: Мир, 1994. – Т.3. – 504с.
5. Семченко В. В. Гистологическая техника / Семченко В. В., Барашкова С. А., Ноздрин В. И. – Омск : 2006. – 289 с.
6. Спиринов А.С. Биосинтез белков, мир РНК и происхождение жизни / А.С.Спиринов // Вестник РАН. –2001.– Т.71, №4. – С.320-328.
7. Харченко С.В. Изменение активности синтеза белка в эмбриогенезе легких и почек крыс после введения парацетамола и нимесулида беременным самкам / С.В. Харченко // Світ медицини та біології. – 2009. – № 2. – С. 114-119.
8. Шаповалова Е. Ю. Особенности биосинтеза полисахаридов и волокнистого каркаса поджелудочной железой и окончательной почкой в раннем эмбриогенезе у человека при маточной имплантации / Е.Ю.Шаповалова, Т.А. Бойко, Н.И. Майструк // Таврический медико-биологический вестник. – 2008. – Т. 11, № 2, – С. 182-186.
9. Angiotensin-converting enzyme inhibitor fetopathy: long-term outcome. / Cudo F Laube, Markus J Kemper, GGregor Schubiger [et.al] //Arh Dis Child Fetal Neonatal. – 2007. – № 92. – P.402-403.
10. Ivanov S. Effectiveness of antihypertensive medications in patients with preeclampsia/ S, Ivanov, M. Mikhova //Akush Ginekol. – 2006. – №4. – P. 3-7.

УДК 591.3+591.424+591.461.1/2:615.372+615:616-092.4

### **ЗАКОНОМЕРНОСТИ ИЗМЕНЕНИЯ АКТИВНОСТИ СИНТЕЗА БЕЛКА В ЭМБРИОГЕНЕЗЕ ЛЕГКИХ КРЫС ПРИ ВВЕДЕНИИ НЕКОТОРЫХ ГИПОТЕНЗИВНЫХ ПРЕПАРАТОВ**

**Дорохова О.А.**

**Резюме.** Изучено содержание РНК, как показатель синтеза белка, в цитоплазме клеток эпителиальных и мезенхимных закладок легких крыс, развивающихся в норме и под влиянием эналаприла и нифедипина. У эмбрионов крыс, матери которых получали терапевтическую, субтоксическую и токсическую дозы этих препаратов наблюдаются статистически достоверные изменения содержания РНК в клетках легких. Наименее существенны они в легких после приема эналаприла и нифедипина в терапевтической дозе, и наиболее существенны – после применения субтоксической дозы эналаприла и токсической дозы нифедипина. Все дозы эналаприла и нифедипина оказывают большее влияние на содержание РНК в клетках эпителия по сравнению с таковым в клетках мезенхимных закладок.

**Ключевые слова:** эмбриогенез крыс, легкие, РНК, синтез белка.

УДК 591.3+591.424+591.461.1/2:615.372+615:616-092.4

### **ЗАКОНОМІРНОСТІ ЗМІНИ АКТИВНОСТІ СИНТЕЗУ БІЛКА У ЕМБРІОГЕНЕЗІ ЛЕГЕНІВ ЩУРІВ ПРИ ВВЕДЕННІ ДЕЯКИХ ГІПОТЕНЗИВНИХ ПРЕПАРАТІВ**

**Дорохова О.А.**

**Резюме.** Вивчений вміст РНК, як показник синтезу білка, в цитоплазмі кліток епітеліальних і мезенхімних закладок легень щурів, що розвиваються в нормі і під впливом еналаприла і ніфедіпіна. У ембріонів щурів, матері яких отримували терапевтичну, субтоксичну і токсичну дози цих препаратів спостерігаються статистично достовірні зміни вмісту РНК в клітинах легень. Найменш істотні вони в легенях після прийому еналаприла і ніфедіпіна в терапевтичній дозі, і найбільш істотні – після вживання субтоксичної дози еналаприла і токсичної дози ніфедіпіна. Всі дози еналаприла і ніфедіпіна роблять більший вплив на вміст РНК в клітинах епітелію в порівнянні з таким в клітинах мезенхімних закладок.

**Ключові слова:** ембріогенез щурів, легень, РНК, синтез білка.

UDC 591.3+591.424+591.461.1/2:615.372+615:616-092.4

### **Peculiarities Of Change Activity Of Protein Synthesis In Lungs Embriogenesis Under Influence Of Some Hypotensive Preparations**

**Dorokhova O.A.**

**Summary.** Content of RNA molecule as marker of protein synthesis in cytoplasm of epithelial and mesenchymal cells of developing rat lung in norm and under influence of enalapril and niphedipin were investigated. It is determined that changes of RNA molecules contents in the cells of lung epithelial and mesenchymal derivatives under action of enalapril and niphedipin are present. Greatest changes of this substance caused by subtoxic dose of enalapril and toxic dose of niphedipin. Less changes of this substance caused by a therapeutic dose of enalapril and niphedipin. All doses of enalapril and niphedipin render greater influence on maintenance RNA in the cells of epithelium as compared to such in the cells of mesenchymal derivatives.

**Key words:** embryogenesis of rats, lungs, RNA, protein synthesis.

Стаття надійшла 31.07.2011 р.