

Е.Ю. Приезжева, О.А. Лебедько, Б.Я. Рыжавский, В.К. Козлов

## ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ НИТРАТА СВИНЦА БЕРЕМЕННЫМ КРЫСАМ НА ПОЧКИ ИХ ПОТОМСТВА

Институт охраны материнства и детства ХФ ДНЦ ФПД  
СО РАМН; Дальневосточный государственный медицинский  
университет, г. Хабаровск

### Резюме

Исследованы особенности почек 40-дневных крыс — потомства самок, которым в последней трети беременности введен раствор нитрата свинца (200 мг/кг массы). Обнаружены отличия от контроля: уменьшение плотности расположения почечных телец, а также их размеров; уменьшение числа капиллярных петель; гипертрофия соединительной ткани вокруг телец и прилежащих к ним канальцев. С помощью хемилюминесцентного анализа установлено, что данные морфологические изменения имели место на фоне активации процессов свободнорадикального окисления.

E.Y. Priezzheva, O.A. Lebedko,  
B.Y. Ryzhavsky, V.K. Kozlov

### THE EFFECTS OF LEAD NITRATE INJECTION TO PREGNANT RATS ON THE KIDNEYS OF THEIR POSTERITY

Khabarovsk branch of State Organization Far-Eastern  
Research Center of Respiratory Pathology and Physiology  
Siberian Branch Russian Academy of Medical Sciences;  
Mother and Child Care Institute;  
Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

### Summary

Lead nitrate was introduced during pregnancy. Kidney's peculiarities of rat posterity were analyzed. We have found some differences from the screened group: decrease of renal bodies compactness and size; decrease of number of capillary loops, hypertrophy of connective tissue of bodies and tubules. With the help of chemoluminescent method it was found, that such morphological changes occurred during the activation of free-radical oxidation.

В ранние периоды онтогенеза организм особенно чувствителен к повреждающему действию различных химических агентов [3]. Воздействие тяжелых металлов, в том числе свинца, ведет к значительному поражению почек, являющихся элиминирующими органами [9, 11, 13-15]. Известно, что в постнатальном периоде при непосредственном действии свинца основным молекулярным механизмом нефротоксичности является развитие оксидативного стресса [2, 5, 10, 12]. Эффекты антенатального действия свинца в отношении постнатального органогенеза мочевой системы, так называемые отсроченные эффекты, а также молекулярные механизмы этих эффектов остаются неизученными.

Цель нашей работы состояла в исследовании влияния введения нитрата свинца беременным самкам-крысам на свободнорадикальное окисление и морфологию почек их 40-дневного потомства.

### Методы исследования

Изучено потомство ( $n=16$ ) 2 самок массой 180-220 г, которым на 18 день беременности через желудочный зонд введено по 0,9-1,1 мл 4% раствора нитрата свинца (200 мг/кг массы). Контролем служило потомство 2 интактных самок-крыс ( $n=16$ ). Животные обеих групп содержались одновременно в условиях одного вивария, корм и воду получали *ad libitum*. Забой 40-дневных крыс осуществляли декапитацией. Правую почку фиксировали в жидкости Карнуа, заливали в парафин. Срезы толщиной 7 мкм окрашивали гематоксилином и эозином, подвергали обзорному изучению, определяли число почечных телец в стандартном поле зрения, окуляр-микрометром МОВ-15 измеряли их диаметр.

Для интегральной оценки процессов свободнорадикального окисления (СРО) использовали метод хемилюминесценции (ХМЛ). Регистрацию ХМЛ в гомогенатах почек осуществляли на люминесцентном спектрометре LS 50B «PERKIN ELMER». Стандартизацию сигнала и математическую обработку кривых ХМЛ выполняли с помощью встроенной программы «Finlab». Спонтанную и индуцированную  $Fe^{2+}$  ХМЛ исследовали по методу [4]. Определяли: светосумму за 1 мин спонтанной ХМЛ ( $S_{sp.}$ ), величина которой коррелирует с интенсивностью свободнорадикальных процессов; максимум быстрой вспышки ( $h$ ) индуцированной ХМЛ, свидетельствующий о содержании гидроперекисей липидов; светосумму ( $S_{ind.1}$ ) за 4 мин после быстрой вспышки, отражающую скорость образования перекисных радикалов липидной природы. Кинетику ХМЛ, индуцированную  $H_2O_2$  в присутствии люминола, анализировали по двум параметрам [1]: максимуму свечения ( $H$ ), указывающему

на потенциальную способность биологического объекта к перекисному окислению, и светосумме за 2 мин ХМЛ ( $S_{ind.2}$ ), величина которой свидетельствует об активности антиоксидантной антирадикальной защиты. Интенсивность ХМЛ, измеренную в милливольт-секундах, рассчитывали на 1 г влажной ткани, выражали в относительных единицах.

### Результаты исследования

Проведенные морфометрические исследования плотности расположения почечных телец показали, что их количество в стандартной площади среза коркового вещества почек было у животных подопытной группы

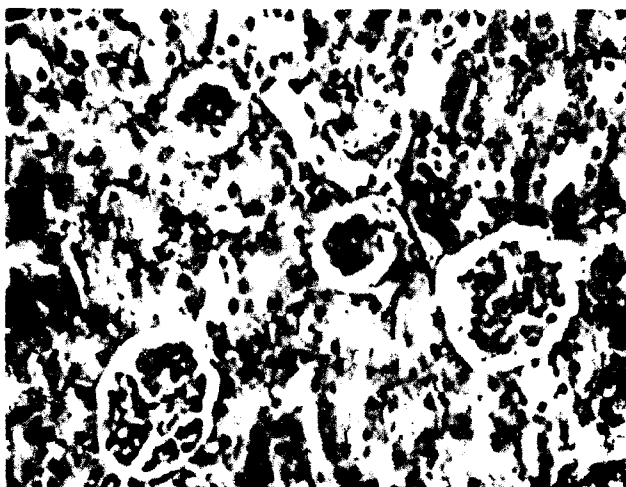


Рис. 1. Почка крысы, подвергнутой пренатальному воздействию нитрата свинца. Кортикальное вещество. Наряду с почечными тельцами, имеющими нормальные размеры, выявляются резко уменьшенные. Увеличение 10×20

достаточно меньшим, чем в контроле (в опытной группе  $9,4 \pm 0,6$ , в контрольной группе  $11,5 \pm 0,45$ ), что может расцениваться как признак умеренно выраженной олигонефронии.

Морфометрическое изучение почечных телец показало, что в норме у 40-дневных крыс большая часть этих структур имеет диаметр 70-110 мкм. У животных подопытной группы также преобладали почечные тельца указанных размеров. Однако в части случаев нередко наблюдались почечные тельца, имевшие диаметр 45-50 мкм (рис. 1). Они располагались преимущественно в наружной части коркового вещества почек. Поскольку по мере развития почек происходит увеличение размеров нефронов, в том числе и почечных телец, можно предполагать, что наличие «мелких» почечных телец отражает задержку их развития под влиянием свинца, действовавшего в период их формирования.

В ряде случаев были обнаружены выраженные патологические изменения в корковом веществе исследуемого органа: значительное уменьшение числа капиллярных петель в составе почечных телец; образование вокруг них фиброзных «капсул»; резкое «сморщивание» почечных телец; пролиферация соединительно-тканых клеток, которая в ряде случаев распространялась на прилежащие к ним канальцы (рис. 2).

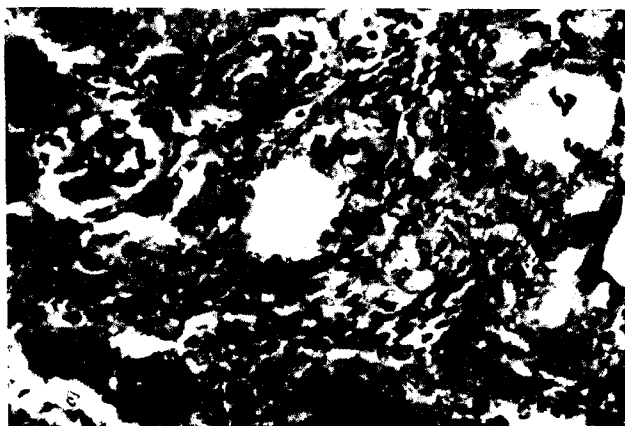


Рис. 2. Почка крысы, подвергнутой пренатальному воздействию нитрата свинца. Проплиферация соединительно-тканых клеток в корковом веществе. Увеличение 10×20

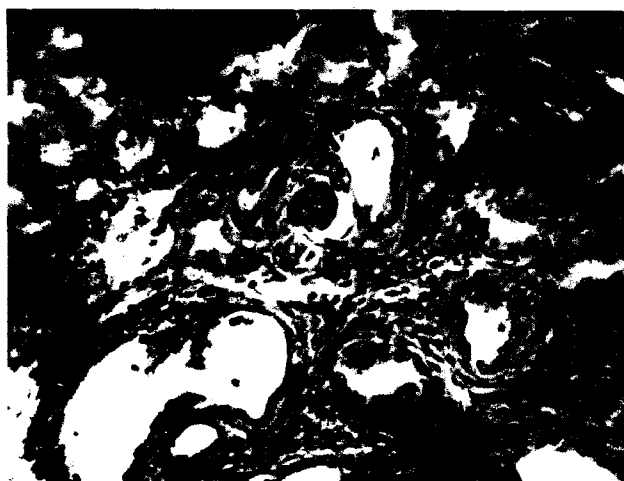


Рис. 3. Почка крысы, подвергнутой пренатальному воздействию нитрата свинца. Кисты, окруженные фиброзной тканью, деструкция почечного тельца. Увеличение 10×20

Таким образом, выявленные изменения можно охарактеризовать как очаговый нефросклероз. В отдельных случаях в корковом веществе почек были обнаружены кисты, сформировавшиеся на месте некротизированных почечных телец. Их размеры обычно составляли 150-200 мкм (рис. 3), в некоторых случаях они достигали 500-600 мкм.

В мозговом веществе почек изменения проявлялись наличием цилиндров в просветах канальцев. Кроме того обнаруживались небольшие участки гипертрофии соединительной ткани, ее фиброз (рис. 4). В целом патоморфологические процессы, выявленные у подопытных животных, можно определить как токсический фибропластический гломерулонефрит. Значительный интерес представляет тот факт, что аналогичные изменения были выявлены в исследованиях Московского НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ при изучении биоптатов почек детей, проживающих в экологически неблагоприятных районах [6, 9].

Анализ ХМЛ-показателей продемонстрировал (таблица), что антенатальное воздействие нитрата свинца интенсифицировало СРО в почках 40-дневных крыс — величина  $S_{sp}$  возросла в 5,8 раза. При этом зарегистрировано повышение содержания гидроперекисей липидов — амплитуда  $h$  увеличилась в 7 раз; ускорение образования гидроперекисных радикалов — величина  $S_{ind1}$  возросла в 6,7 раза. Параллельно с этим выявлено ослабление антиоксидантной антирадикальной системы защиты — величина  $S_{ind2}$  возросла в 6,6 раза и снижение устойчивости к перекисному окислению — амплитуда  $H$  увеличилась в 8,9 раза.

Полученные нами данные свидетельствуют в пользу того, что пренатальное воздействие нитрата свинца

Влияние введения нитрата свинца беременным белым крысам на показатели хемилюминесценции (отн.ед.) гомогенатов почек 40-суточного потомства ( $M \pm m$ )

| Показатель              | Ssp                    | Инд ХМЛ (Fe2+)         |                        | Инд ХМЛ (люминол- $H_2O_2$ ) |                        |
|-------------------------|------------------------|------------------------|------------------------|------------------------------|------------------------|
|                         |                        | h                      | Sind1                  | H                            | Sind2                  |
| Контроль                | 0,062<br>$\pm 0,004^*$ | 0,479<br>$\pm 0,025^*$ | 0,557<br>$\pm 0,040^*$ | 0,634<br>$\pm 0,030^*$       | 1,295<br>$\pm 0,051^*$ |
| Введение нитрата свинца | 0,362<br>$\pm 0,021^*$ | 3,366<br>$\pm 0,177^*$ | 3,740<br>$\pm 0,149^*$ | 5,682<br>$\pm 0,287^*$       | 8,186<br>$\pm 0,615^*$ |

Примечание. \* —  $p < 0,05$  по отношению к группе контроля.

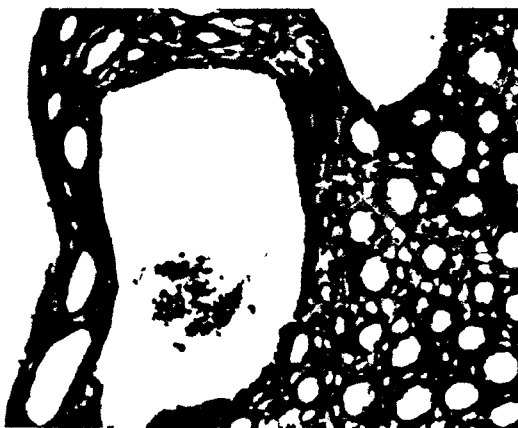


Рис. 4 Почка крысы, подвергнутой пренатальному воздействию нитрата свинца. Мозговое вещество. Лейкоциты в полости чашечки. Увеличение 7×10

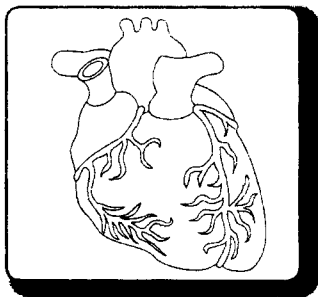
способно приводить к декомпенсированной активации СРО в тканях почки в постнатальном периоде, вплоть до препубертатного возраста. Вероятно, в данном случае именно длительное свободнорадикальное повреждение тканевых структур является одной из основных причин описанных патологических изменений органа. Результаты нашего исследования согласуются с данными о свободнорадикальной природе нефротоксичности свинца при непосредственном воздействии этого токсиканта [6]. В то же время необходимо отметить, что активация СРО, обусловленная пренатальным однократным введением свинца, в почках животных препубертатного возраста нами обнаружена впервые. Подобные факты ранее были получены в наших работах при исследовании головного мозга и легких крыс, матерям которых во время беременности вводился свинец. Вместе с тем, степень активации СРО в этих органах была меньшей, чем в почках [7, 8]. Эти факты свидетельствуют об особенно высокой уязвимости развивающихся почек к действию данного токсиканта. Структурно-метаболические особенности почек у потомства самок, получавших нитрат свинца, указывают на необходимость использования

препаратов с антиоксидантными антирадикальными свойствами для профилактики и коррекции подобных нарушений.

#### Л и т е р а т у р а

1. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма: Мет. рек. СПб., 2000.
2. Беляков Н.А., Семеско С.Г. // Эфферентная терапия. 2005. Т.2, №11. С. 5-18.
3. Вельтишев Б.Е. // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. 1996. №2. С. 5-12.
4. Владимиров Ю.А., Азизова О.А., Деев А.И. и др. // Итоги науки и техники. Сер. «Биофизика». 1991. Т.29.
5. Игнатова М.С., Османов И.М., Длин В.В. и др. // Рос. мед. журнал. 1997. №6. С. 36-38.
6. Игнатова М.С., Харина Е.А., Длин В.В. и др. // Рос. педиатр. журнал. 1999. №1. С. 33-38.
7. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я. // Бюл. эксп. биол. и мед. 2005. Т.139, №6. С. 621-623.
8. Рыжавский Б.Я., Лебедько О.А., Белолубская Д.С. и др. // Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга: Сб. мат. Всерос. конф. с междунар. участием. М., 2006. С. 264-268.
9. Bosch E. // Рус. мед. журнал. 1996. Т.4. №5. С. 17-19.
10. Brehner B.M., Mackensie H.S. // Kindey. 1997. Vol. 63, P. 124-127.
11. De Burbure C., Buchet J.P., Leroyer A. et al. // Environ Health Perspect. 2006. Vol. 114, № 4. P. 584-590.
12. De Heer E., Siyppkens Y.W., Verkade M. et al. // Nephrol. Dial. Transplantant. 2000. Vol. 15, №6. P. 72-73.
13. Eddy A.A. // Pediatr. Nephrol. 2000. Vol. 15, №3-4. С. 290-301.
14. Lissi E., Salim-Hanna M., Pascual C. et al. // Free Radic. Biol. Med. 1995. Vol. 18, №2. P. 153-158.
15. Srianujata S. // J. Toxicol. 1998. Vol. 23, №2. P. 237-240.





О.В. Серебрякова, А.В. Говорин, В.И. Просяник, Е.В. Бакшеева,  
Н.И. Захарова

## РЕМОДЕЛИРОВАНИЕ МИОКАРДА ЛЕВОГО ЖЕЛУДОЧКА У БОЛЬНЫХ С ГИПЕР- И ГИПОТИРЕОЗОМ

*Читинская государственная медицинская академия, г. Чита*

Ремоделирование сердца представляет собой общую реакцию организма на повреждение и проявляется структурно-геометрической перестройкой миокарда [3]. Изменение геометрической формы левого желудочка является предиктором возникновения хронической сердечной недостаточности [2]. В настоящее время выделяют следующие геометрические модели левого желудочка:

1) нормальная геометрия (НГ ЛЖ): нормальные величины индекса массы миокарда левого желудочка (ИММЛЖ) и индекса относительной толщины стенки левого желудочка (ИОТС ЛЖ);

2) концентрическое ремоделирование левого желудочка (КР ЛЖ): увеличение ИОТС ЛЖ при нормальной величине ИММЛЖ;

3) концентрическая гипертрофия левого желудочка (КГ ЛЖ): увеличение ИММЛЖ и ИОТС ЛЖ;

4) эксцентрическая гипертрофия левого желудочка (ЭГ ЛЖ): увеличение ИММЛЖ при нормальном ИОТС ЛЖ.

По мнению некоторых авторов, возникновение концентрических форм геометрии левого желудочка является прогностически более неблагоприятным, чем эксцентрическая модель гипертрофии [2]. В то же время существуют данные, что именно эксцентрическая гипертрофия со временем приводит к более раннему развитию диастолической, а затем и систолической дисфункции сердца [1].

Нарушение баланса тиреоидных гормонов в организме приводит к развитию функциональных и структурных изменений миокарда [4-6, 8]. Исследований, посвященных вопросам ремоделирования миокарда при гипер- и гипотиреозе в зависимости от тяжести заболевания, практически нет.

**Цель исследования** — определить типы ремоделирования миокарда левого желудочка у больных гипер- и гипотиреозом в зависимости от течения заболевания.

### Материалы и методы

Обследовано 65 пациентов с тиреотоксикозом, средний возраст которых составил  $37,87 \pm 11,5$  лет и 48 больных гипотиреозом (средний возраст  $38,7 \pm 10,5$  лет). Все больные были разделены на группы по степени тяжести заболевания согласно Рекомендациям ЭНЦ РАМН от 1998 г. Группы с манифестным течением заболевания составили 51 пациент с гиперфункцией щитовидной железы и 25 больных с гипофункцией. Осложненная форма болезни выявлена у 14 пациентов с тиреотоксикозом и у 24 — с гипотиреозом. Всем пациентам проведено общеклиническое обследование. Синдромы тиреотоксикоза и гипотиреоза верифицированы путем определения тиреоидного статуса: при гиперфункции щитовидной железы

### Резюме

Проведен анализ изменений геометрии левого желудочка у 65 пациентов с тиреотоксикозом и 48 больных гипотиреозом. Установлено, что нормальная геометрия левого желудочка сохраняется у 50,8% больных тиреотоксикозом и у 25% с гипотиреозом. При возникновении осложненных форм заболевания у больных тиреотоксикозом чаще отмечается эксцентрическая гипертрофия, при гипотиреозе — формирование концентрической гипертрофии.

O.V. Serebryakova, A.V. Govorin, V.I. Prosyanic,  
E.V. Baksheeva, N.I. Zakharova

### REMODELLING OF LEFT VENTRICLE MYOCARDIUM IN PATIENTS WITH HYPER AND HYPOTHYROIDISM

*Chita State Medical Academy, Chita*

### Summary

The analysis of changes of left ventricle geometry in 65 patients with thyroid toxicosis and 48 patients with hypothyroidism was carried out. The normal geometry of the left ventricle was revealed to be kept in 50,8% of patients with thyroid toxicosis and in 25% — with hypothyroidism. In case of complicated forms of the disease in patients with thyrotoxicosis the eccentric hypertrophy is more frequently marked, and in patients with hypothyroidism the formation of a concentric hypertrophy is noted.

уровни свободного Т4 > 24 пмоль/л, ТТГ < 0,23 мкМЕ/мл, при гипофункции — менее 11 пмоль/л, ТТГ превышал 3,4 мкМЕ/мл.

ЭхоКГ-исследование проводилось по методике Американской ассоциации эхокардиографии на аппарате «Acuson-Sequoia-512» (США). При этом на базе таких показателей, как индекс относительной толщины стенки левого желудочка (ИОТС ЛЖ) и индекс массы миокарда левого желудочка, идентифицировали модели архитектоники левого желудочка [7].

### Результаты и обсуждение

При изучении типов архитектоники левого желудочка у больных с гипер- и гипотиреозом установлено, что при синдроме тиреотоксикоза у половины больных (50,8%) выявляется нормальная геометрия левого желудочка, у трети пациентов (30,8%) — эксцентрическая гипертрофия, и с одинаковой частотой (9,2%) встречались