

© Ю.Ю.Чеботарева, В.Г.Овсянников, М.Я.Хутиева, И.В. Подгорный, 2017

УДК 616.61 : 615.382.014.45

doi: 10.24884/1561-6274-2017-21-5-76-79

Ю.Ю. Чеботарева¹, В.Г. Овсянников², М.Я. Хутиева³, И.В. Подгорный⁴

РОЛЬ ГЛЮКОКОРТИКОИДНОЙ ДИСРЕГУЛЯЦИИ В РАЗВИТИИ ГЕСТАЦИОННОГО ПИЕЛОНЕФРИТА, ПЛАЦЕНТАРНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ В ЭКСПЕРИМЕНТЕ

¹Кафедра акушерства и гинекологии №2, ²кафедра патологической физиологии Ростовского государственного медицинского университета, г. Ростов-на-Дону; ³Центр охраны материнства и детства, г. Назрань, Республика Ингушетия, ⁴Родильный дом №2, г. Ростов-на-Дону, Россия

Ju.Ju. Chebotareva¹, V.G. Ovsyannikov², M.Y. Hutieva³, I.V. Podgorny⁴

THE ROLE OF GLUCOCORTICOID DYSREGULATION IN THE DEVELOPMENT OF GESTATIONAL PYELONEPHRITIS, PLACENTAL INSUFFICIENCY IN THE EXPERIMENT

¹Department of obstetrics and gynecology №2, ²Department of pathological physiology кафедра патологической физиологии Rostov state medical University, Rostov-on-Don, ³Center of protection of motherhood and childhood, Nazran, Ingushetia, ⁴Maternity hospital №2 Rostov-on-Don, Russia

РЕФЕРАТ

ЦЕЛЬ – изучить механизмы развития гестационного пиелонефрита и плацентарной недостаточности в условиях эксперимента. **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ.** Биологическое моделирование проведено на 65 беременных крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. В первом блоке эксперимента [1-я (ГК) группа (n=10), 2-я группа (n=10), контроль] добились глюкокортикоидной дисрегуляции с помощью применения глюкокортикоидного препарата «Преднизолон» с 3-го по 11-й день гестации по методу Ю.Ю. Чеботаревой, В.Г. Овсянникова и соавт. (2014) с последующим определением морфологических изменений плодов (масса тела, длина) и гистологическим анализом почек и фетоплацентарных комплексов. Во втором блоке экспериментального исследования [3-я (ГК) группа (n=10), 4-я группа (n=10), контроль] на фоне аналогичного с 1-м блоком использования глюкокортикоидного препарата изучали особенности течения беременности, родов, состояние новорожденных крысят (рост, масса тела, аномалии развития). Применявшиеся в данном эксперименте методы обезболивания, умерщвления крыс соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Эксперимент проводили, учитывая международные стандарты и требования к использованию в неклинических исследованиях качественных животных, соответствующие Принципам надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт Российской Федерации, ГОСТ Р 53434-2009, март 2010 г.), которые предусматривают проведение всех доклинических, внеклинических и экспертных исследований в соответствии с международными стандартами GLP. **РЕЗУЛЬТАТЫ.** Выявлено, что экспериментальное моделирование расстройств репродуктивной функции у крыс путем нарушения гормонального баланса формирует гестационный пиелонефрит и плацентарную недостаточность, что проявляется увеличением числа выкидышей, задержкой внутриутробного развития плодов, снижением их массы тела. **ЗАКЛЮЧЕНИЕ.** В настоящем экспериментальном исследовании уточнена роль глюкокортикоидной дисрегуляции в развитии гестационного пиелонефрита, плацентарной недостаточности.

Ключевые слова: крысы линии Wistar Kyoto, гестационный пиелонефрит.

ABSTRACT

THE AIM of the study was to examine the mechanisms of development of gestational pyelonephritis and placental insufficiency in the conditions of the experiment. **MATERIAL AND METHODS.** Biological modeling conducted on 40 pregnant female rats of Wistar Kyoto line weighing 250-300 gr. In the first block of the experiment [I group (n=10), group II (n=10), control] have made glucocorticoid dysregulation through the use of glucocorticoid drug "prednisolone" from 3rd to 11th day of gestation (by method of Yu.Yu.Chebotareva, V.G. Ovsyannikov et al.) followed by determination of morphological changes of the fetus (weight, length) and histological analysis of the kidneys and Feto-placental complex. In the second block of the experimental study [III (CC) group (n=10), group IV (n=10), control] on the same background with 1 unit of glucocorticoid drug studied the specific features of pregnancy, labor, the condition of newborn rats (height, weight, developmental abnormalities). Used in this experiment methods of anesthesia, the killing of rats corresponds to the principles of the Helsinki Declaration about the humane treatment of animals. The experiment was carried out, taking into account international standards and requirements

Чеботарева Ю.Ю. 344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Ростовский государственный медицинский университет, кафедра акушерства и гинекологии №2. Тел.: 8-928-100-60-55, E-mail: chebotarevayulia@inbox.ru

for use in non-clinical studies quality animals in accordance with the Principles of good laboratory practice (national standard of Russian Federation GOST R 53434-2009, March 2010), which provides the conducting of all preclinical, extraclinical and expert researchers in accordance with international standards of GLP. **RESULTS.** It is revealed that the experimental simulation of disorders of reproductive function in rats by hormonal balance violations forms gestational pyelonephritis and placental insufficiency, which is manifested by the increased number of abortions, intrauterine growth retardation of fetuses, decrease their weight. **CONCLUSION.** In the present experimental study refined the role of glucocorticoid dysregulation in the development of gestational pyelonephritis, placental insufficiency.

Keywords: rats of the line Wistar Kyoto, gestational pyelonephritis.

ВВЕДЕНИЕ

В современных исследованиях отражены результаты экспериментальных работ, уточняющих патогенетические механизмы развития плацентарной недостаточности (ПН), тромбофилии, эндотелиальной дисфункции, синдрома задержки роста плода (СЗРП) у крыс в гестационном периоде [2, 3]. Нами разработан оригинальный способ моделирования гестационного пиелонефрита [1]. Считается, что гестационный пиелонефрит может привести к ПН, преэклампсии, СЗРП [4]. Однако механизмы развития плацентарных нарушений на фоне гестационного пиелонефрита остаются практически не изученными. Все вышеперечисленное делает актуальным проведение данного экспериментального исследования.

Цель – изучить механизмы развития гестационного пиелонефрита и плацентарной недостаточности в условиях эксперимента.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Экспериментальное исследование проведено проводилось в Проблемной научной лаборатории комплексного изучения репродуктивных расстройств (руководитель – д-р мед. наук Ю.Ю. Чеботарева) на кафедре патологической физиологии РостГМУ (заведующий кафедрой – д-р мед. наук, проф. В.Г. Овсянников). Биологическое моделирование проведено на 65 беременных крысах-самках линии Wistar массой 250–300 г. В 1-м блоке эксперимента [1-я (ГК) группа (n=10), 2-я группа (n=10), контроль] добились глюкокортикоидной дисрегуляции с помощью применения глюкокортикоидного препарата «Преднизолон» с 3-го по 11-й день гестации по методу Ю.Ю. Чеботаревой, В.Г. Овсянникова и соавт. [1] с последующим определением морфологических изменений плодов (масса тела, длина) и гистологическим анализом почек и фетоплацентарных комплексов. Во 2-м блоке экспериментального исследования [3-я (ГК) группа (n=10), 4-я группа (n=10), контроль] на фоне аналогичного с 1-м блоком использования глюкокортикоидного препарата изучали особенности течения беременности, родов, состояние

новорожденных крысят (рост, масса тела, аномалии развития). Применявшиеся в данном эксперименте методы обезболивания, умерщвления крыс соответствовали принципам Хельсинкской декларации о гуманном отношении к животным. Эксперимент проводили, учитывая международные стандарты и требования к использованию в неклинических исследованиях качественных животных, соответствующие Принципам надлежащей лабораторной практики (Национальный стандарт Российской Федерации, ГОСТ Р 53434-2009, март 2010 г.), которые предусматривают проведение всех доклинических, внеклинических и экспертных исследований в соответствии с международными стандартами GLP.

Для оценки результатов исследования использовали пакет прикладных статистических программ «Statistica 7.0» («StatSoft», США). Результаты представлены в виде среднего арифметического \pm ошибка средней. Статистическую значимость различий двух средних определяли с помощью t-критерия Стьюдента; частот – χ^2 -критерия Пирсона. Оценку силы взаимосвязи между количественными признаками проводили с помощью коэффициента корреляции (r) Пирсона. Нулевую статистическую гипотезу об отсутствии различий и связей отвергали при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех животных 1-й (ГК) группы отмечались выраженная дистрофия тубулярного нефротелия с участками паранекроза и некробиоза, полиморфно-клеточная лейкоцитарная инфильтрация интерстиция, неравномерная пролиферация мезангиальных клеток с фокусами коагуляционного некроза клубочков, выраженный перегломерулярный отек, эктазии сосудов со склерозом и гиалинозом стенок, что свидетельствовало о развитии тяжелого гестационного поражения почек. Кроме того, у всех 10 (100%) крыс 1-й (ГК) группы отмечались выраженные гистопатологические преобразования со стороны стромально-сосудистого и паренхиматозного компонентов последов, при этом были обнаружены отеки,

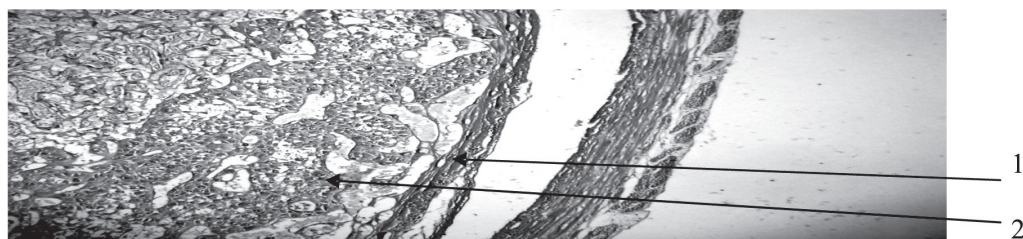


Рисунок. Маточно-плацентарная площадка животного из I(ГК) группы. Отмечаются признаки плацентарной недостаточности: децидуит (1, 2). Окрашивание гематоксилином-эозином. Увеличение $\times 200$.

воспалительные изменения, очаги кровоизлияния в межворсинчатое пространство (рисунок).

В 1-й (ГК) группе по сравнению с 2-й (контрольной) группой отмечалось несоответствие массы плодов и последов гестационному сроку в сочетании с достоверным снижением количества плодов (табл. 1).

Во 2-м блоке эксперимента установлено, что в 3-й группе (ГК) беременность закончилась родами у 70% крыс на 21-й день гестации, крысята родились с более низкой массой тела и длиной, чем в 4-й (контрольной) группе (табл. 2). В 4-й (контрольной) группе у всех 10 крыс роды отмечались на 23–24-й день гестации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Проблема моделирования гестационных осложнений актуальна, трудна и далека от решения. Разработанный нами способ моделирования гестационного пиелонефрита позволяет моделировать в дальнейшем и плацентарную недостаточность. Это подтверждается тем, что возмож-

ными осложнениями урогенитальной инфекции у беременных женщин являются преэклампсия, преждевременные роды и задержка роста плода, в основе которых и лежат процессы нарушения плацентации [5]. Гестационный пиелонефрит в эксперименте также значительно осложнял гестационный период у крыс, способствуя развитию плацентарной недостаточности. Исследование показало, что применения глюкокортикоидов в 1-й половине гестации у крыс приводит не только к неблагоприятному течению беременности, что было показано в 1-м блоке эксперимента, но и к осложненным родам, задержке развития плода, при этом у новорожденных крысят наблюдаются снижение веса и аномалии развития (2-й экспериментальный блок).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящем экспериментальном исследовании уточнена роль глюкокортикоидной дисрегуляции в развитии гестационного пиелонефрита, плацентарной недостаточности.

Таблица 1

Характеристика морфологических особенностей плодов и последов (20-й день гестации) у крыс 1-го экспериментального блока ($M \pm m$)

Показатель	Норма по данным литературы	1-й блок эксперимента	
		1-я (ГК) группа, n=10	2-я группа (контроль), n=10
Количество плодов	$7,2 \pm 0,36^1$	$1,5 \pm 0,2^*$	$8,0 \pm 0,2$
Масса плодов, мг	$4030,2 \pm 63,1^1$	$1200,2 \pm 14,1^*$	$4200,3 \pm 60,1$
Длина плодов, мм	-	$34,6 \pm 2,1$	$37,2 \pm 1,1$
Масса последов, мг	$525,9 \pm 5,29^1$	$423,5 \pm 9,1^*$	$546,7 \pm 6,2$

* Значимость различий при сравнении показателей 1-й (ГК) и 2-й (контрольной) группы, $p < 0,05$; 1 И.С. Ямпольская и соавт. (2014).

Таблица 2

Характеристика морфологических особенностей новорожденных крысят 2-го экспериментального блока ($M \pm m$)

Показатель	3-я (ГК) группа, n=10	4-я (контроль) группа, n=10	Норма по данным литературы
Количество крысят	$1,5 \pm 0,2$	$10,0 \pm 0,4^{1*}$	$8,0 \pm 0,2^1$
Масса крысят, мг	$1100,4 \pm 96,1$	$4000,3 \pm 45,5^*$	$4030 \pm 63,1^1$
Длина крысят, мм	$32,2 \pm 5,1$	$35,3 \pm 4,5$	-

* Значимость различий при сравнении показателей 3-й и 4-й (контрольной) группы, $p < 0,05$; 1 И.С. Ямпольская и соавт. (2014).

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Чеботарева ЮЮ, Овсянников ВГ, Летилов ГМ и др. Способ моделирования гестационного пиелонефрита. Патент РФ на изобретение №2532402. Заявка №2013138770. 2014. [Chebotareva YuYu, Ovsyannikov VG, Latypov GM et al. The method of modeling gestational pyelonephritis. RF Patent for the invention №2532402. Application No. 2013138770. 2014]
2. Ямпольская ИС, Коханов АВ. Аутоиммунная модель фето-плацентарной недостаточности и синдрома задержки плода. *Российский иммунологический журнал* 2013;7(2-3):322 [Yampolskaya IS, Kokhanov AV. Autoimmune model of Feto-placental insufficiency and the syndrome of delayed fetal. *Russian journal of immunology* 2013;7(2-3):322]
3. Чеботарева ЮЮ, Овсянников ВГ, Хутиева МЯ и др. Моделирование преэклампсии в эксперименте у крыс. *Владикавказский медико-биологический вестник* 2013;26:54–58 [Chebotareva YuYu, Ovsyannikov VG, Hutieva MJ et al. Modeling of preeclampsia in the experiment in rats. *Vladikavkaz biomedical journal*. 2013;26:54–58]
4. Клиническая фармакология. Акушерство. Гинекология. Бесплодный брак. Радзинский ВЕ, Аляутдин РН, ред. ГЭОТАР-Медиа, М., 2016, 672 [Clinical pharmacology. Midwifery. Gynecology. Infertile marriage. ed. by Radzinsky VE, Alyautdin RN. М.:ГЭОТАР-Медиа, 2016. 672]
5. Соловьева АВ, Матюхина ЕГ. Радзинский ВЕ, ред. Урогенитальные инфекции у беременных в вопросах и ответах. Профилактика и лечение вульвовагинитов и инфекций мочевыводящих путей во время беременности: информационный бюллетень. StatuaPraesens, М., 2017, 16. [Solov'eva AV, Matyukhin EG; ed. by Radzinsky VE. Urogenital infections in pregnant women in questions and answers. Prevention and treatment of vaginitis and urinary tract infections during pregnancy: newsletter. Editorial Board StatuaPraesens, М., 2017, 16]

Сведения об авторах:

Чеботарева Юлия Юрьевна, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра акушерства и гинекологии №2. Тел.: 8-928-100-60-55, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru
Julia Ju. Chebotareva, PhD, DMedSci
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhich-

evan, 29, Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, Department of obstetrics and gynecology, Phone: 8-928-100-60-55, E-mail: chebotarevajulia@inbox.ru

Проф. Овсянников Виктор Григорьевич, д-р мед. наук
344022, Россия, г. Ростов-на-Дону, пер. Нахичеванский, д. 29. Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Ростовский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра патологической физиологии, заведующий. Тел.: 891856737504381113, E-mail: ovsyannikov_vg@mail.ru
Prof. Viktor Ovsyannikov, MD, PhD, DMedSci
Affiliation: 344022, Russia, Rostov-on-don, the lane Nakhich-evan, 29, Federal state budgetary educational institution of higher professional education "Rostov state medical University" Ministry of healthcare of the Russian Federation, Department of pathological physiology Phone: 891856737504381113, E-mail: ovsyannikov_vg@mail.ru

Хутиева Мадина Яхьяевна
366130, Республика Ингушетия, г. Назрань. ГБУ «Центр охраны материнства и детства», врач-акушер-гинеколог. Тел.: 8-928-734-04-56, E-mail: madina.hutieva@mail.ru
Madina Hutieva, MD
Affiliations: 366130. Ingushetia, Nazran, GBU "Center of protection of motherhood and childhood," Phone: 89287340456, E-mail: madina.hutieva@mail.ru

Подгорный Игорь Владимирович
344019, г. Ростов-на-Дону, ул. Карла Маркса, д. 8, МБУЗ «Родильный дом №2 г. Ростова-на-Дону», главный врач.
Igor V. Podgorny
344019, Rostov-on-Don, St. Karl Marx, 8, Maternity hospital №2, chief physician

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Поступила в редакцию: 13.03.17 г.
Принята в печать: 04.09.17 г.