

Выводы

1. Таким образом, результаты исследования показали, что у коренных жителей Приамурья женщин, болеющих СД2, изменения липидного спектра в сыворотке крови соответствуют данным литературы применительно к СД2 и обусловлены именно этим заболеванием. У женщин-аборигенов, больных СД2, имеет место достоверная разница во всех исследованных составляющих липидного спектра с более высокими значениями ОХО, ТГ, ХС ЛПНП и более низкими ХС ЛПВП в сравнении с женщинами-аборигенами без СД2.

2. Среди болеющих СД2 наиболее низкие ОХО, ТГ, ХС ЛПНП и более высокие ХС ЛПВП выявлены у женщин-эвенков.

3. Не выявлено различий в составляющих липидного спектра у нанайцев и ульчанок, болеющих СД2.

Л и т е р а т у р а

1. Буганов А.А., Агбалиян А.А., Ионова И.Е. Влияние фактора питания на состояние здоровья населения Крайнего Севера // Медицина труда и промышленная экология. - 2003. - №4. - С. 25-28.

2. Дедов И.И., Шестакова М.В. Сахарный диабет. - М., 2003. - С. 285.

3. Догадин С.А., Ноздрачев К.Г., Николаев В.Г. Распределение жира в организме и метаболические нарушения у коренных жителей севера Сибири // Проблемы эндокринологии. - 1999. - №5. - С. 29-33.

4. Старцева О.Н., Белоусов В.В., Фролова О.В. Особенности некоторых показателей липидного и белкового обмена у пришлого населения регионов Крайнего Севера // Клиническая лабораторная диагностика. - 2007. - №8. - С. 22-24, 33-34.

5. Рябова Т.И. Распространенность сахарного диабета 2 типа среди наиболее многочисленных групп коренных народов Приамурья // Сахарный диабет. - 2007. - №4. - С. 7-10.

6. Цуканов В.В., Тонких Ю.Л., Бронникова Е.П. Механизм нормолипидемии у северных народностей // Клиническая медицина. - 1999. - №2. - С. 38-39.

Координаты для связи с авторами: Рябова Татьяна Ивановна — канд. мед. наук, тел.: 8(4212)-72-04-91, e-mail: ganesha2010@rambler.ru; Сиротин Борис Залманович — доктор мед. наук, профессор, тел.: 8(4212)-30-48-25.



УДК 611.018.8 - 053.31 : 612.4 - 06] : 599.323.4. - 092.9

Ю.Б. Малофей, Б.Я. Рыжавский

ВЛИЯНИЕ ВВЕДЕНИЯ ПРОГЕСТЕРОНА БЕРЕМЕННЫМ САМКАМ КРЫС НА ПОКАЗАТЕЛИ РАЗВИТИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА ИХ НОВОРОЖДЕННОГО ПОТОМСТВА

Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел.: 8(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск

Прогестерону принадлежит исключительно важная роль в создании условий для гестационного процесса. В то же время известно, что даже в норме у различных беременных он синтезируется в разных количествах, а при патологическом течении гестации эта вариабельность становится еще большей [2, 5, 6]. Она может усиливаться в результате введения прогестерона женщинам в разные сроки беременности с целью ее сохранения [11]. Вместе с тем, анализ литературы свидетельствует о возможности влияния прогестерона на развитие плода, в том числе его головного мозга. Прогестерону присуще не опасное для плодов обоего пола антиандрогенное действие, проявляющееся через конкурентное подавление им 5 α -редукции андрогенов. Это влияние не изменяет прямого действия тестостерона, но регулирует его преобразование в активную форму — дигидротестостерон, которое чрезвычайно важно для половой дифференциации мозга, происходящей у человека в основном во втором триместре беременности [1, 8].

На экспериментальных моделях показано, что мишенями прогестерона являются неокортекс, гиппокамп, гипоталамус и другие отделы мозга. Воздействие на них прогестерона проявляется, в частности, нейрозащитным эффектом [3, 13, 14]. В то же время, сведений о влиянии прогестерона на морфологические показатели развития мозга новорожденных нами не найдено, что и определило цель настоящего исследования — изучить влияние введения прогестерона беременным крысам на развитие головного мозга их новорожденного потомства.

Материалы и методы

Исследовались однодневные животные трех групп. Потомство intactных самок составило 1 группу (n=17). Крысята, полученные от самок, которым на 2 и 3 нед. беременности инъектировали персиковое масло (n=11 и n=15 соответственно), составили 2, контрольную группу. В 3 группу было включено потомство самок, которые получали прогестерон на 2 (25 мг/кг) и 3 нед. (25 и

12,5 мг/кг) беременности (n=10, n=25 и n=16 соответственно).

Все животные, потомство которых изучалось, содержались до спаривания и в дальнейшем, после рождения потомства, в условиях одного вивария и получали корм и воду *ad libitum*. Забивали intactных, контрольных и экспериментальных крысят декапитацией одновременно, в суточном возрасте, определяли массу тела, головного мозга, правого полушария. Левое полушарие крысят фиксировали в жидкости Карнуа. Из переднетеменной (ПТД) и собственно теменной (СТД) долей изготавливали срезы толщиной 7 мкм, которые окрашивали галлоцианином [4]. Гистологическое исследование головного мозга животных сравниваемых групп заключалось в обзорном изучении срезов ПТД, СТД и в изучении архитектоники их неокортекса и ее изменений. На препаратах ПТД и СТД определяли толщину коры и ее слоя I при помощи окуляр-микрометра МОВ-15. Определение плотности расположения нейронов в слоях II, V и гиппокампе проводили при увеличении окуляра $\times 10$, объектива $\times 40$ в 5 стандартных полях зрения. Статистическую обработку данных проводили с помощью программы Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение

Введение беременным самкам масла (контроль) нами было осуществлено на 2 и 3 нед. беременности. При этом было установлено, что введение масла на 2 нед. беременности следующим образом отразилось на мозге однодневного потомства. Во-первых, у крысят обоего пола наблюдалось достоверное увеличение массы мозга и полушария. У самцов, кроме того, выявлено статистически значимое увеличение толщины коры СТД, толщины слоя I ПТД и СТД, а также достоверно большая плотность расположения нейронов в слое II ПТД и СТД. У самок достоверные морфометрические отличия включали в себя большую плотность расположения нейронов в слое II СТД и большую толщину слоя I в ПТД и коры СТД (табл. 1). Обзорное изучение гистологических препаратов мозга крысят сравниваемых групп выявило, что введение масла приводило к увеличению степени стратификации неокортекса (рисунок). Введение масла самкам на 3 нед. беременности также обусловило отличия мозга их однодневного потомства от мозга intactных крысят. У животных обоего пола было найдено достоверное увеличение массы мозга, его полушария и толщины коры СТД. У самок, кроме того, выявлено статистически значимое возрастание плотности расположения нейронов в слое V ПТД (табл. 2). При обзорном изучении препаратов мозга выявлено возрастание степени стратификации неокортекса по сравнению с intactными крысятами (рисунок).

Таким образом, введение беременным крысам масла как во 2, так и в 3 нед. беременности отразилось на исследованных характеристиках мозга их однодневного потомства, причем эти различия, во-первых, были однотипными и, во-вторых, более выраженными у самцов. Оценивая причины возникновения описанных отличий, можно предполагать, что они являются следствием стрессорного воздействия инъекций масла. Основанием для такого предположения служат данные литературы, свидетельствующие о том, что различные стрессорные агенты, действующие во время беременности, отражаются на пренатальном развитии различных органов, в том числе головного мозга [7, 9, 10,

Резюме

Исследован головной мозг новорожденного потомства самок крыс, подвергнутых введению прогестерона на 2 (25 мг/кг) и 3 (12,5 и 25 мг/кг) нед. беременности. Контролем к ним явилось потомство самок, которые в те же сроки получали персиковое масло, а также intactные крысята. Установлено, что влияние препарата на морфометрические показатели развития мозга зависит как от времени его введения, так и от дозы и наиболее выражено при его инъекции на 3 нед. беременности в дозе 25 мг/кг. У подопытных животных выявлены эффекты пренатального введения гормона, расцениваемые как антистрессорные, что может рассматриваться как проявление нейропротекторного действия прогестерона.

Ключевые слова: прогестерон, мозг, новорожденное потомство.

Yu.B. Malofei, B.Ya. Ryzhanskii

EFFECT OF PROGESTERONE INJECTIONS TO PREGNANT FEMALE RATS ON INDICES OF BRAIN DEVELOPMENT OF THEIR NEWBORN POSTERITY

Far Eastern state medical university, Khabarovsk

Summary

The brain of newborn posterity female rats, subjected to injections of progesterone on 2-nd (25 mg/kg) and by 3-rd (12,5 and 25 mg/kg) week of pregnancy is studied. The control group comprises the posterity female which in the same terms received peach oil and also intact animals. It is established that effects of preparation on morphometrical parameters of development of a brain depends both on time of injections and a doze and is most expressed being injected on 3-rd week of pregnancy in a doze of 25 mg/kg. In experimental animals effects of prenatal injections of a hormone regarded as anti-stress can be considered as evidence of neuroprotective actions of progesterone.

Key words: progesterone, brain, newborn posterity.

12]. В связи с вышеизложенным, при изучении мозга потомства самок, получавших прогестерон, мы сопоставляли исследованные показатели как с показателями, характеризующими мозг потомства intactных животных, так и мозг потомства самок, которым вводили масло.

Мозг животных группы с введением прогестерона (25 мг/кг) на 2 нед. беременности имел следующие отличия от мозга животных контрольных крысят (введение масла). У самцов наблюдалось достоверное увеличение массы органа и полушария, толщины коры ПТД и СТД, слоя I СТД. В то же время, число нейронов в стандартной площади среза слоя V было уменьшено как в ПТД, так и СТД, а также в слое II ПТД. При этом отличия от intactного контроля, имевшиеся у животных потомства самок, получавших инъекции масла, усиливались по массе мозга и полушария, толщине коры СТД и ПТД, слоя I СТД и уменьшались по такому показателю, как плотность расположения нейронов в слое V СТД и ПТД и слое II ПТД (табл. 1). У самок достоверных отличий от контроля было меньше. Они состояли в увеличении толщины коры в ПТД и уменьшении плотности расположения нейронов в

Таблица 1

Влияние введения прогестерона крысам на 2 нед. беременности на показатели развития мозга их однодневного потомства

Показатели	Интактные		Введение масла беременным самкам		Введение прогестерона беременным самкам (25 мг/кг)	
	самцы (n=10)	самки (n=7)	самцы (n=5)	самки (n=6)	самцы (n=4)	самки (n=6)
Масса тела, г:	5,4±0,1	5,3±0,2	5,8±0,2	5,6±0,1	6,5±0,1***	5,9±0,2*
Масса абс., мг: - мозга	231±7,3	234±8,4	258±6,7*	255±3,5*	282±6,1***	268±7,7*
- правого полушария	72±3,6	73±5,9	89±2,7*	87±1,7*	96±1,3*,**	88±1,9*
Масса отн., мг/г: - мозга	42,9±1,0	44,2±0,9	44,8±0,6	45,9±0,5	43,4±0,9	45,8±1,9
- правого полушария	13,4±0,6	13,8±0,8	15,4±0,2*	15,7±0,2*	14,7±0,1***	15,1±0,4
Толщина, мкм ПТД: слой I	39,0±2,7	43,3±2,0	55,3±4,7*	56,7±2,0*	56,7±2,9*	53,6±1,4*
- кора	590±29,6	658±8,9	637±19,5	658±11,8	718±11,3***	708±13,4***
СТД: - слой I	40,7±3,2	51,7±8,4	54,8±2,5*	60,2±2,2	61,5±0,3***	59,8±1,8
- кора	473±3,2	491±14,2	500±7,3*	529±7,0*	537±8,4***	512±13,4
Число нейронов в поле зрения: ПТД: - слой II	26,1±1,3	27,3±1,6	29,9±0,9*	27,9±1,1	26,7±0,9**	26,6±1,0
- слой V	9,5±0,9	9,0±0,5	10,1±0,5	9,9±0,4	8,2±0,2**	8,5±0,3**
СТД: - слой II	25,8±0,9	26,4±1,7	29,3±0,4*	30,1±0,5*	27,7±0,9	28,2±0,9
- слой V	10,0±0,5	10,3±0,5	11,1±0,3	10,4±0,4	9,3±0,4**	9,9±0,3
- гиппокамп	24,8±0,8	24,3±0,5	23,9±0,5	25,0±1,2	23,9±0,5	25,2±0,7

Примечания. * — различия с интактными животными статистически достоверны ($p<0,05$); ** — различия с контролем (введение масла) статистически достоверны ($p<0,05$).

Таблица 2

Влияние введения прогестерона крысам на 3 нед. беременности на показатели развития мозга их однодневного потомства

Показатели	Интактные		Введение масла беременным самкам		Введение прогестерона беременным самкам			
	самцы (n=10)	самки (n=7)	самцы (n=6)	самки (n=9)	12,5 мг/кг		25 мг/кг	
					самцы (n=6)	самки (n=10)	самцы (n=13)	самки (n=12)
Масса тела, г:	5,4±0,1	5,3±0,2	5,9±0,1*	5,8±0,1*	5,9±0,1*	5,5±0,1	5,6±0,1	5,4±0,2
Масса абс., мг: - мозга	231±7,3	234±8,4	270±4,8*	271±2,8*	269±2,2*	264,5±3,2*	248±5,9**	243±7,3**
- правого полушария	72±3,6	73±5,9	94±1,8*	95±1,2*	90,5±1,6*	87±2,6	77,8±2,3**	75±2,8**
Масса отн., мг/г: - мозга	42,9±1,0	44,2±0,9	45,8±1,5	46,9±1,1	45,5±0,6*	47,9±0,7*	44,0±0,5	44,9±0,6
- правого полушария	13,4±0,6	13,8±0,8	15,9±0,4*	16,4±0,4*	15,3±0,4 *	15,8±0,4*	13,8±0,3**	13,8±0,3**
Толщина, мкм ПТД: - слой I	39,0±2,7	43,3±2,0	52,0±1,0	51,8±3,6	55,5±1,5*	55,4±2,9*	50,5±1,5*	56,0±3,0*
- кора	590±29,6	658±8,9	664±13,2	662±21,9	660±18,0	666±9,4	658±30,1*	672±18,0
СТД: - слой I	40,7±3,2	51,7±8,4	57,8±1,3	55,3±1,9	53,0±1,2*	55,4±1,4	56,0±3,0*	60,5±2,5
- кора	473±3,2	491±14,2	556±16,6*	550±11,6*	513±23,5	538±13,4*	537±14,5*	534±21,5
Число нейронов в поле зрения: ПТД: - слой II	26,1±1,3	27,3±1,6	24,0±0,2	26,5±0,6	27,0±0,5**	26,1 ±0,4	25,1±0,1	25,2±1,8
- слой V	9,5±0,9	9,0±0,5	8,4±0,6	11,2±0,4*	10,8±0,6	10,8±0,5*	8,7±0,7	8,4±0,2**
СТД: - слой II	25,8±0,9	26,4±1,7	26,1±0,5	27,6±0,5	26,6±1,0	27,1±1,0	23,3±1,3	24,4±0,6**
- слой V	10,0±0,5	10,3±0,5	10,2±0,2	10,7±0,4	10,6±0,6	10,3±0,5	10,2±0,4	9,8±0,4
- гиппокамп	24,8±0,8	24,3±0,5	23,7±0,5	23,6±0,4	23,8±0,4	25,4±0,3	23,2±1,1	24,7±0,3**

Примечания. * — различия с интактными животными статистически достоверны ($p<0,05$); ** — различия с контролем (введение масла) статистически достоверны ($p<0,05$).

слое V ПТД. В то же время, у крысят этой группы мозг отличался от мозга интактных животных большей массой,

увеличенной массой полушария, толщиной коры ПТД и слоя I в ней. При этом плотность расположения нейронов

в слое II и V ПТД и СТД не имела достоверных отличий от такового у потомства интактных самок (табл. 1).

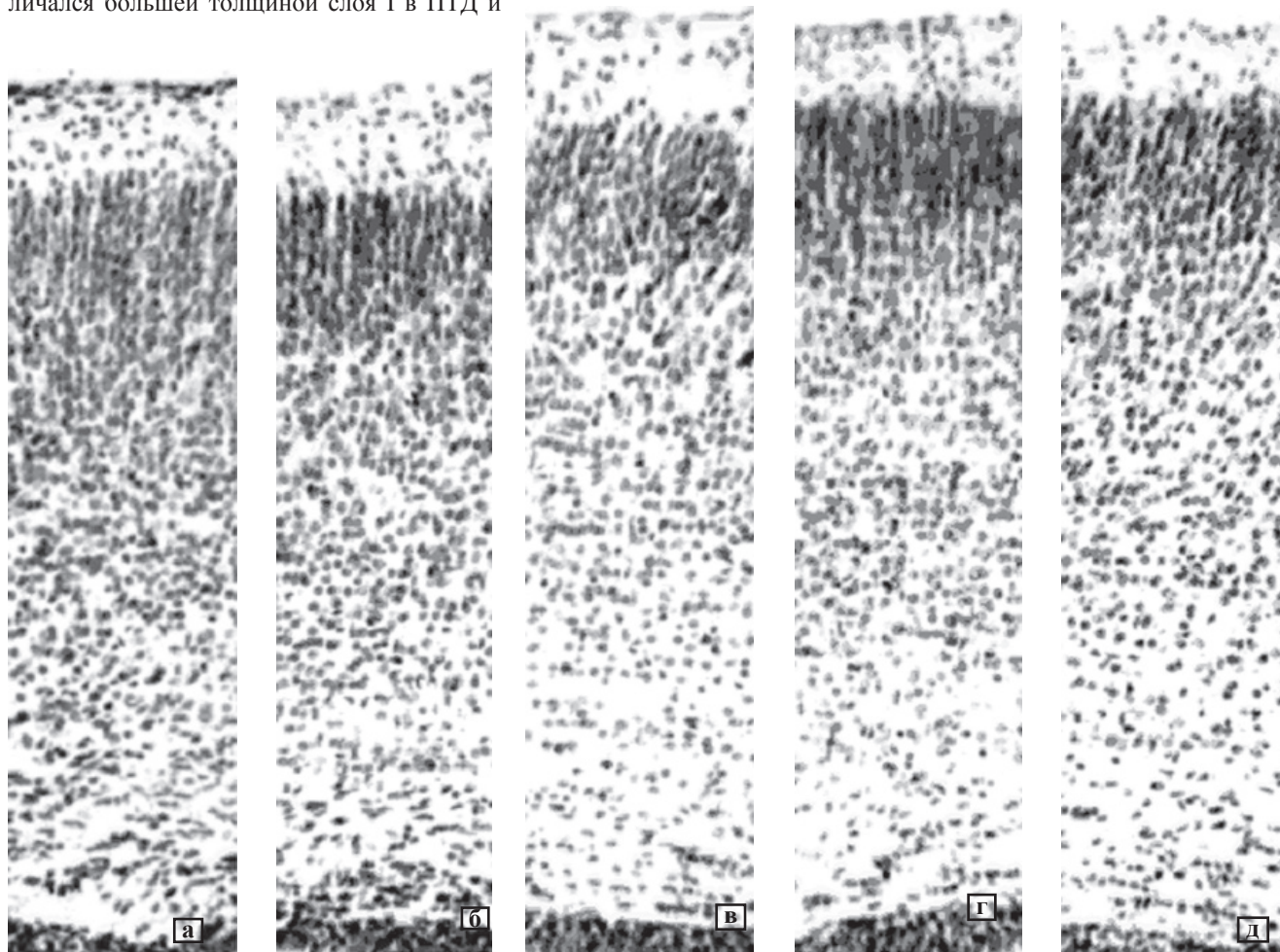
Крысята обоего пола группы с введением прогестерона в дозе 25 мг/кг на 3 нед. беременности отличались от контрольных (введение масла) достоверно меньшей массой мозга и полушария. При этом гравиметрические показатели потомства подопытных самок были близки к таковым у крысят, полученных от интактных самок (табл. 2). В то же время толщина коры в СТД (только у самцов) и слоя I в ПТД и СТД (у самцов и у самок) была достоверно большей, чем у интактных крысят, и практически не отличалась от таковых у потомства контрольных самок (табл. 2). Плотность расположения нейронов у самок данной группы была достоверно меньше, чем в контроле в слое V ПТД и слое II СТД. У самцов наблюдалось достоверное уменьшение плотности расположения нейронов в слое II СТД (табл. 2). Таким образом, по исследованным показателям животные данной группы занимали «промежуточное» положение между потомством интактных самок и самок, которым инъецировали масло.

Мозг новорожденных животных группы с введением прогестерона в дозе 12,5 мг/кг на 3 нед. беременности по большинству показателей не имел достоверных отличий от мозга крысят контрольной группы (введение масла) и статистически достоверно отличался от мозга потомства интактных крыс. Так, у крысят обоего пола масса мозга, полушария в подопытной группе были большие, чем у последних. Мозг самцов, кроме того, отличался большей толщиной слоя I в ПТД и

СТД; у самок — коры СТД и слоя I ПТД, а также большей плотностью расположения нейронов в слое V ПТД (табл. 2).

Обзорное изучение препаратов мозга потомства самок, которым в разные сроки беременности и в различных дозах вводили прогестерон, показало, что у подопытных крысят степень стратификации неокортекса более четко выражена, чем у контрольных и интактных животных. Особенно четко это проявлялось у потомства самок, которым прогестерон вводили на 3 нед. беременности в дозе 25 мг/кг. При этом более выражено, чем у потомства интактных и контрольных крыс, обнаруживалась граница наружных слоев с высокой плотностью расположения нейронов и внутренних, где они находились на большем расстоянии друг от друга (рисунок).

Таким образом, введение беременным крысам масла, использованного в качестве контроля, привело к ряду отличий мозга их однодневного потомства от мозга потомства интактных самок. Эти отличия, с одной стороны, могут расцениваться как отражение ускорения темпов развития мозга (увеличение массы, толщины неокортекса и слоя I ПТД и СТД). С другой стороны, при этом плотность расположения нейронов была не только не сниженной, но, напротив, более высокой, чем у потомства интактных самок. То есть уменьшения плотности расположения нейронов, характерного для опережающих темпов развития мозга, у крысят



Кора СТД 1-дневных крыс: потомства интактных (а), получавших масло (б), получавших прогестерон на 2 нед. беременности (25 мг/кг (в), получавших прогестерон на 3 нед. беременности (12,5 мг/кг (г); 25 мг/кг (д). Окраска галлоцианином. Увеличение 10×10

контрольной группы не наблюдалось. Как указывалось выше, есть основания предполагать, что эти изменения — следствие стресса, вызванного введением масла беременным самкам. Об этом, в частности, свидетельствуют данные о том, что эмоциональный стресс самок обуславливает увеличение толщины неокортекса, а также морфометрические изменения нейронов, а введение крысам во время беременности преднизолона (0,3 мг/кг) увеличивает плотность расположения нейронов в слое II и V ПТД и СТД [7].

Введение беременным крысам прогестерона оказало влияние на показатели морфометрии мозга их потомства, зависящее как от времени введения препарата, так и его дозы и наиболее выраженное при его инъекции на 3 нед. беременности в дозе 25 мг/кг. Так, инъекция прогестерона в дозе 25 мг/кг на 2 нед. гестации приводит к появлению признаков большей продвинутой в развитии мозга их потомства по сравнению с контролем, проявляющейся увеличением массы мозга и его полушария, толщины неокортекса в ПТД, уменьшением числа нейронов в слое V ПТД. Введение той же дозы препарата на 3 нед. беременности приводит, напротив, к уменьшению массы мозга и полушария. Вместе с тем, у подопытных крысят и этой группы имеются признаки опережающих темпов развития мозга: увеличение толщины слоя I в ПТД и (только у самцов) увеличение толщины неокортекса и слоя I в СТД, а также уменьшение числа нейронов в поле зрения в слое II СТД и (только у самок) уменьшение плотности расположения нейронов в слое V ПТД. При введении 12,5 мг/кг прогестерона на 3 нед. беременности большинство исследованных показателей не отличается от таковых у контрольных животных. В то же время, мозг подопытных крысят, по сравнению с интактными, имел признаки ускорения темпов его развития: большую массу, толщину слоя I в ПТД и СТД у самцов, увеличение толщины коры СТД и слоя I ПТД у самок. При этом не наблюдалось отличительного для опережающих темпов развития уменьшения числа нейронов в поле зрения, а, наоборот, выявлено его увеличение в слое II ПТД у самцов и слое V ПТД — у самок.

Из полученных нами данных следует, что введение прогестерона беременным крысам оказывает антистрессорное действие на мозг их потомства, которое более выражено у самцов, что проявляется наличием у них большего количества достоверных отличий в показателях развития мозга от таковых в контроле. Наличие эффектов, расцениваемых как антистрессорные, может рассматриваться как проявление нейропротекторного действия прогестерона.

Л и т е р а т у р а

1. Де Линьер Б. Натуральный прогестерон и его особенности // Рос. вестник акушера-гинеколога. - 2003. - №6. - С. 27-30.
2. Ерофеев Б.Б., Иозефсон С.А., Ерофеева Л.Г. Содержание гормонов фетоплацентарного комплекса при угрожающих преждевременных родах // Дальневост. мед. журнал. - 2009. - №4. - С. 69-71.
3. Карева Е.Н., Олейникова О.М., Панов В.О. и др. Гестагены и головной мозг // Вестник Рос. академии мед. наук. - 2010. - №6. - С. 40-49.
4. Кисели Д. Практическая микротехника и гистохимия. - М.: Медицина, 1965. - 400 с.
5. Князькин И.В., Кветной М.В., Зезюлин П.Н. и др. Нейроиммуноэндокринология мужской половой системы, плаценты и эндометрия. - СПб.: Изд-во общества «Знание» СПб. и Ленингр. обл., 2007. - 192 с.
6. Кобозева Н.В., Гуркин Ю.А. Перинатальная эндокринология: рук-во для врачей. - Л.: Медицина, 1986. - 311 с.
7. Николаева И.В. Влияние длительного стресса и введения производных гормонов коркового вещества надпочечников на показатели развития головного мозга крыс: автореф. дис. ... канд. биол. наук. - Владивосток, 2009. - 23 с.
8. Резников А.Г. Прогестагены, беременность и здоровье плода // Гинекология. - 2003. - Т. 5, № 6. - С. 260-262.
9. Резников А.Г. Перинатальная модификация развития нейроэндокринной системы: феномены и механизмы // Проблемы эндокринологии. - 2004. - Т. 50, №4. - С. 42-48.
10. Рыжавский Б. Я. Развитие головного мозга: отдаленные последствия влияния некомфортных условий. - 3-е изд., доп. - Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2009. - 278 с.
11. Сидельникова В.М. Эндокринология беременности в норме и при патологии. - М.: МЕДпресс-информ, 2009. - 352 с.
12. Цывьян П.Б., Ковтун О.П. Внутриутробное программирование заболеваний детей и взрослых // Успехи физиологических наук. - 2008. - Т. 39, № 1. - С. 68-75.
13. Brinton R.D., Thompson R.F., Foy M.R. et al. Progesterone receptors: form and function in brain // Front. Neuroendocrinol. - 2008. - Vol. 29 (2). - P. 313-339.
14. Schumacher M., Guennoun R., Stein D. G. et al. Progesterone: therapeutic opportunities for neuroprotection and myelin repair // Pharmacol. Ther. - 2007. - Vol. 116. - P. 77-106.

Координаты для связи с авторами: Малофей Юлия Борисовна — аспирант кафедры гистологии ДВГМУ; Рыжавский Борис Яковлевич — доктор мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии ДВГМУ, e-mail: k_gist@mail.fesmu.ru, тел.: 8(4212)-31-39-57.

