

3. Мотавкин П.А. Введение в нейробиологию. – Владивосток: Медицина ДВ, 2003. – 251 с.
4. Розен В.Б. Основы эндокринологии. – М.: Изд. Московского университета. 1994. – 383 с.
5. Рыжавский Б.Я., Задворная О.В. 3β -гидроксистероиддегидрогеназа в эпендимоцитах выстилки боковых желудочков мозга и ворсинках сосудистого сплетения у крыс. Возрастные особенности // Морфология, 2012. – Т. 142. – № 5. – С. 48–52.
6. Рыжавский Б.Я., Задворная О.В. 3β -гидроксистероиддегидрогеназа в эпендимоцитах головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2013. – Т. 155. – № 1. – С. 123–124.
7. Рыжавский Б.Я., Литвинцева Е.М. Гистохимическое выявление 3β -гидроксистероиддегидрогеназы в нейронах головного мозга крысы. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины, 2011. – Т. 152, № 9. – С. 347–349.
8. Mellon S.H., Griffin L.D., Compagnone N.A. Biosynthesis and action of neurosteroids. Novel brain function: biosynthesis and actions of neurosteroids in neurons, Brain Res Rev., 2001. – Vol. 37. – № 1–3. – P. 3–12.
9. Schwarz S., Pohl P. Steroid hormones and steroid hormone binding globulins in cerebrospinal fluid studied in individuals with intact and with disturbed blood-cerebrospinal fluid barrier. // Neuroendocrinology, 1992. – Vol. 55. – P. 174–182.
10. Tsutsui K. Neurosteroid biosynthesis and action in the Purkinje cell. J. Experimental Neuroscience, 2009. – № 2. – P. 1–12.

Координаты для связи с авторами: Рыжавский Борис Яковлевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии ДВГМУ, тел. +7-924-303-99-77; Демидова Ольга Викторовна – старший преподаватель кафедры физиологии ДВГМУ.



УДК 616.831.71-053.31-092.9:599.323.4]:546.815

И.Р. Еременко, Е.В. Васильева, Б.Я. Рыжавский, О.В. Демидова

ВЛИЯНИЕ ПОСТУПЛЕНИЯ СВИНЦА КРЫСАМ В МОЛОЧНОМ ПЕРИОДЕ НА КОНЦЕНТРАЦИЮ ЛИПИДОВ В ПОЛУШАРИЯХ МОЗГА И МОЗЖЕЧКА В ПРЕПУБЕРТАТНОМ ПЕРИОДЕ ОНТОГЕНЕЗА

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

Резюме

Исследован головной мозг 40-дневного потомства самок крыс, которым в первые 10 дней после родов (во время вскармливания молоком потомства) в воду добавляли нитрат свинца в концентрации 0,25 % и 0,5 %. Подопытные животные имели уменьшенную массу мозга и полушария, достоверно сниженную концентрацию суданofilных липидов в молекулярном слое коры и белом веществе полушарий, более выраженные при концентрации нитрата свинца в воде 0,5 %. Концентрация липидов в молекулярном слое и белом веществе полушария мозжечка была значительно снижена в равной степени при использовании токсиканта в концентрации 0,25 % и 0,5 %. Эти изменения свидетельствуют о существенном замедлении миелинизации в исследованных отделах мозга под влиянием нитрата свинца.

Ключевые слова: мозг, кора, мозжечок, свинец, липиды, миелинизация.

I.R. Eremenko, E.V. Vasilyeva, B.Ya. Ryzhavsky, O.V. Demidov

THE EFFECT OF LEAD IN MILK PERIOD IN LIPID CONCENTRATION ON THE CEREBRAL HEMISPHERES AND CEREBELLUM IN THE PREPUBERTAL RAT ONTOGENY

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

We studied the brain of 40 days rats posterity of females offspring in the first 10 days after birth (during milk feeding). Lead nitrate concentration of 0,25 % and 0,5 % was added to water. Experimental animals demonstrated reduction in brain and hemisphere mass, significantly reduced concentration of lipids in the molecular layer of the cortex and white matter of the cerebral hemispheres that were more pronounced when the concentration of lead in water was 0,5 %. The concentration

of lipids in the molecular layer and the white matter of the cerebella hemisphere was significantly reduced equally when fluorine in a concentration of 0,25 % and 0,5 % was used. These changes indicate a significant slowing of myelinization in the studied compartment of the brain under the influence of lead nitrate.

Key words: brain, neocortex, cerebellum, lead, lipids, myelinization.

Основным маркером воздействия свинца на здоровье детей является уровень его содержания в крови, причем постоянно происходит пересмотр рекомендуемого норматива данного показателя. Результаты ряда крупных международных и национальных проектов подтвердили, что при увеличении концентрации свинца в крови ребенка с 10 до 20 мкг/дл отмечается снижение коэффициента умственного развития (IQ) (1,11). По данным ВОЗ наиболее выражены изменения психоневрологического статуса у детей, проживающих вблизи аккумуляторных заводов в Санкт-Петербурге и Саратове и металлургических заводов в Белово и Красноуральске. В г. Белово Кемеровской области (среднее содержание свинца в крови детей $9,9 \pm 0,5$ мкг/дл) показатель тревожности детей встречается чаще, чем в других городах; болезни нервной системы у детей первого года жизни в этом городе представлены преимущественно энцефалопатиями и судорожным синдромом, а у детей старшего возраста – неврозами, энурезами, эписиндромом. В г. Красноуральске (среднее содержание свинца в крови детей $13,1 \pm 0,5$ мкг/дл) у 76 % детей отмечается задержка психического развития [1].

С. Ким и соавт. [12, 15] изучали данные МРТ подростков в возрасте 15-17 лет, родившихся в неблагополучном районе штата Огайо в то время, когда имело место повышенное содержание свинца в жилых домах. Было обнаружено, что повышенное содержание свинца коррелировало с уменьшением объема головного мозга, преимущественно у лиц мужского пола. Этот «эффект» являлся дозозависимым, то есть объем мозга пациента был тем меньше, чем больше было содержание свинца в месте его проживания. Помимо этого имеются экспериментальные работы, демонстрирующие у лабораторных животных выраженное и стойкое повреждающее пренатальное воздействие на мозг соединений свинца [2, 7, 9, 13].

Одним из важных показателей созревания структур мозга является процесс миелинизации нервных волокон, который, в свою очередь, непосредственно связан с формированием соответствующих функций. Ранее нами было показано, что получение небольших доз свинца через материнское молоко в раннем молочном периоде вызывает замедление процессов миелинизации в основных волокнодержущих структурах больших полушарий – белом веществе и молекулярном слое коры – в отдаленные периоды онтогенеза, и влияет на поведение животных [8]. Настоящая работа является продолжением предыдущих исследований, направлена на изучение миелинизации не только в больших полушариях, но и в других областях головного мозга, в частности в полушариях мозжечка. При этом в работе делается попытка сопоставить зависимость нарушений процесса миелинизации и концентрации вводимого токсиканта ($PbNO_3$).

Материалы и методы

Известно, что одним из путей выведения солей свинца из организма, является молоко кормящей самки

[6]. В связи с этим, изучался мозг экспериментальных животных, матерям которых в течение 10 дней после родов, т. е. во время вскармливания крысят, в период интенсивно протекающих процессов миелинизации нервных волокон у потомства [5], в воду добавляли нитрат свинца. Его концентрация составляла в 1-й группе ($n=9$ из двух пометов) – 0,25 %, во 2-й группе ($n=21$ из двух пометов) – 0,5 %. Контролем служило потомство ($n=17$ из двух пометов) интактных крыс. В 40-дневном возрасте животных забивали декапитацией, определяли массу тела, мозга и правого полушария мозга. Криостатные срезы полушария мозга и мозжечка толщиной 20 мкм окрашивали на липиды (для суждения об интенсивности миелинизации нервных волокон) Суданом черным. О количестве липидов судили по интенсивности реакции, которую измеряли цитофотометрическим способом на аппаратном комплексе Мекос, как описано ранее [3], выражали в условных единицах и обрабатывали с помощью программы Statistica 6.

Результаты и обсуждение

У подопытных животных наблюдалось снижение массы головного мозга и полушарий, более выраженное при использовании нитрата свинца в концентрации 0,5 % (табл. 1). Масса тела у крыс, получавших 0,25 % раствор свинца, не отличалась от контрольной, при введении 0,5 % раствора свинца – была уменьшена на 19,7 %.

Таблица 1

Влияние введения свинца на некоторые показатели развития крыс

	Контроль	Введение свинца в концентрации 0,25 %	Введение свинца в концентрации 0,5 %
Масса тела, г	$66 \pm 2,4$	$66 \pm 1,7$	$53 \pm 1,3^*$
Масса мозга, мг	$1459 \pm 9,5$	$1411 \pm 10,3^*$	$1308 \pm 14^*$
Масса полушария, мг	$519 \pm 8,5$	$492 \pm 7,8$	$472 \pm 7,6^*$

Примечание. * – различия между контролем и опытом статистически достоверны ($p < 0,05$).

Изучение концентрации суданфильных липидов в полушариях мозга показало, что в молекулярном слое неокортекса она уменьшилась по сравнению с контролем на 22,5 % после затравки матерей 0,25 % раствором нитрата свинца. Падение этого показателя у потомства самок, получавших 0,5 % раствор, составило 20,5 % по сравнению с первой экспериментальной группой. Сходные изменения наблюдались и в белом веществе. У потомства самок, получавших 0,25 % раствор нитрата свинца, показатель содержания липидов снизился на 18,4 % по сравнению с контролем. У потомства матерей, получавших 0,5 % раствор, – на 12 % по сравнению с первой экспериментальной группой.

Таблица 2

Содержание липидов в структурах головного мозга 40-дневного потомства самок-крыс, получавших воду со свинцом в раннем послеродовом периоде (% от контроля)

	Полушария мозга		Полушария мозжечка	
	молекуляр- ный слой	белое ве- щество	молекуляр- ный слой	белое ве- щество
Введение свинца в концентрации 0,25 %	77,5	81,6	14,3	17,4
Введение свинца в концентрации 0,5 %	61,6	71,9	14,3	17,2

Эти результаты позволяют считать, что в данном случае имела выраженная зависимость изменений показателя от дозы: при увеличении концентрации токсиканта (нитрата свинца) наблюдалось уменьшение изучавшегося показателя – концентрации липидов.

При определении содержания суданофильных липидов в полушариях мозжечка обнаружилось гораздо более значительное, чем в полушариях мозга, уменьшение данного показателя при затравке матерей раствором нитрата свинца. При этом выраженность изменений практически не зависела от дозы токсиканта. Так, в молекулярном слое коры мозжечка уменьшение концентрации липидов составило 85,7 % по сравнению с контролем, как в первой, так и во второй экспериментальных группах. А снижение этого показателя в белом веществе коры мозжечка для обеих экспериментальных групп составило 82,6 % по сравнению с контролем.

Различия степени снижения концентрации липидов в полушариях мозга и мозжечке экспериментальных

животных, по-видимому, могут быть связаны с различной динамикой их роста и созревания в постнатальном органогенезе, а также с особенностями влияния яда на разные отделы мозга, что заслуживает дальнейшего специального изучения.

С другой стороны, снижение концентрации липидов в подопытных группах может расцениваться как свидетельство замедления миелинизации, являющегося важным компонентом онтогенетического развития мозга. Это подтверждают данные А. Тоews и соавт., которые обнаружили, что при дозе 400 мг/кг наблюдался дефицит миелина в основании переднего мозга на 50 %, в зрительном нерве – на 30 % [14].

Важным, на наш взгляд, является то, что повреждающее действие свинца регистрируется и через 30 суток после прекращения поступления нитрата свинца в организм матерей подопытных крыс, т. е. их мозг имел отдаленные по времени «следы» воздействия токсиканта. Анализ литературы дает основания предполагать, что выявленные отсроченные эффекты могли бы быть следствием: 1) программирующего влияния токсиканта на траекторию последующего развития головного мозга, отклонение которой от нормальной прослеживается вплоть до препубертатного периода; 2) «следами» повреждающего воздействия свинца во время его поступления в течение 10 суток в организм матери; 3) повреждающим воздействием свинца в течение всего периода его поступления от матери (1 месяц молочного вскармливания), поскольку свинец при поступлении с водой аккумулируется в организме [4, 10]. При этом перечисленные механизмы не являются взаимоисключающими.

Литература

- ВОЗ. Обзор проблемы загрязнения кадмием, свинцом и ртутью окружающей среды в России и уКраННе. Intergovernmental Forum on Chemical Safety Global Partnerships for Chemical Safety Contributing to the 2020 Goal. Room Document. – July 2008.
- Говорин Н.В., Злова Т.П. Экологически обусловленные нарушения интеллекта у детей. – Новосибирск: Наука, 2007.
- Еременко И.Р., Васильева Е.В., Рыжавский Б.Я., Литвинцева Е.М. Содержание липидов в полушариях мозга и мозжечка у крыс в молочном и препубертатном периоде в норме и при экспериментальном увеличении массы мозга // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 109–111.
- Иванов С.Д. Влияние возраста, пола и курения на содержание свинца и марганца в крови человека / С.Д. Иванов, Е.В. Семенов, В.А. Ямшанов, А.С. Иванова, Т.М. Иванова, Р.К. Глушков, А.Н. Петров // Токсикологический вестник. – 2005. – № 1. – С. 21–27.
- Пигарева З.Д. Биохимия развивающегося мозга. – М.: Медицина, 1972.
- Ревич Б.А. Биомониторинг токсичных веществ в организме человека // Гигиена и санитария. – 2004. – № 6. – С. 26–31.
- Рыжавский Б. Развитие головного мозга. Отдаленные последствия влияния некомфортных ус- ловий. – 2011. – Lambert Academic Press. Saarbrücken, Deutschland.
- Рыжавский Б.Я., Лебедько О.А., Еременко И.Р., Васильева Е.В., Демидова О.В. Влияние свинца в молочном периоде онтогенеза на морфометрические, гистохимические и биохимические показатели развития головного мозга // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013. – № 4. – С. 98–105.
- Узбеков М.В., Кропачевская И.К., Бубнова Н.И., Куликова Г.В. Активность супероксиддисмутазы в мозге потомства крыс при антенатальном воздействии свинца // Бюлл. exper. биол. имед. – 1999. – Т. 128. – № 12. – С. 667–669.
- Campbell J.R. The association between environmental lead exposure and bone density in children / Campbell J.R., Rosier R.N., Novotny L., Puzas J.E. // Environ Health Perspect. – 2004. – Aug; 112. – P. 1200–1203.
- Chiodo L.M. Neurodevelopmental effects of postnatal lead exposure at very low levels / L.M. Chiodo, S.W. Jacobson, J.L. Jacobson // Neurotoxicol teratol. – 2004. – № 26 (3). – P. 359–371.
- Kim M. Cecil, John C. Egelhoff, Kim N. Dietrich et al. Structural Neuroimaging Evaluation of Adults with Childhood Lead Exposure // Environmental Research. – 2010.
- Ryzhavskii B.Ya., Lebedko O.A., Belolyubskaya D.S., Baranova S.N. Long-term consequences of prena-

tal exposure to lead on brain development in rats // Neurosci. Behav. Physiol. – 2008. – № 2. – P. 145–149.

14. Toews A.D. Effect of inorganic lead exposure on myelination in the rat / A.D. Toews, M.R. Krigman, D.J. Thomas, P. Morell // Neurochem Res. – 1980. – № 5 (6). – P. 605–616.

15. Weihong Yuan, Scott K. Holland, Kim M. Cecil, et al. The Impact of Early Childhood Lead Exposure on Brain Organization: A Functional Magnetic Resonance Imaging Study of Language Function // Pediatrics. – 2006. – 118. – P. 971–977.

Координаты для связи с авторами: Еременко Инна Рамазановна – канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии ДВГМУ; Васильева Елена Васильевна – канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии ДВГМУ; Рыжавский Борис Яковлевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой гистологии ДВГМУ, тел. +7-924-303-99-77; Демидова Ольга Викторовна – канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры физиологии ДВГМУ.



УДК 616.831-018-077:611-019:[616.092.9:599.329.4]

Б.Я. Рыжавский, Е.М. Литвинцева

МОРФОМЕТРИЧЕСКИЕ И ГИСТОХИМИЧЕСКИЕ ОТЛИЧИЯ МОЗГА КРЫС ИЗ ПОМЕТОВ РАЗНОЙ ЧИСЛЕННОСТИ

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

Резюме

Исследован мозг 40-дневных животных 2 групп: 1-й группы – 2 помета, состоявших из 24 крысят (многочисленные пометы), 2-й группы – из 3 пометов, состоявших из 11 крысят (малочисленные пометы). Исследовали переднетеменную (ПТД) и собственно теменную доли (СТД) неокортекса, поле 1-го гиппокампа. Животные из 2-й группы превосходили животных из 1-й группы по массе тела, абсолютной массе мозга и полушария. Толщина коры ПТД не имела достоверных межгрупповых различий, в СТД у животных 2-й группы она была меньшей, чем в 1-й. Неокортекс ПТД и СТД крыс 2-й группы имел меньшую плотность расположения нейронов в слое II. Размеры ядрышек, ядер и цитоплазмы большинства исследованных нейронов неокортекса и гиппокампа у крыс из малочисленных пометов были достоверно меньше таковых у крыс из многочисленных пометов. Концентрация РНК в цитоплазме нейронов исследованных локализаций не имела достоверных межгрупповых различий, активность НАДФН-д в нейронах неокортекса и гиппокампа, а также НАДФН-д в слое II мозга крыс 2-й группы была достоверно меньшей, чем у крыс 1-й группы. Полученные данные свидетельствуют, что мозг крыс из малочисленных пометов, имевших признаки акселерации, характеризовался целым рядом морфологических отличий от мозга крыс из многочисленных пометов.

Ключевые слова: мозг, кора, развитие, морфометрия.

B.Ya. Rizhavskiy, E.M. Litvintseva

MORPHOMETRIC AND HISTOCHEMICAL DIFFERENCES IN THE BRAIN OF RATS TAKEN FROM BROOD OF DIFFERENT NUMBER

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

We studied the brain of 40-days old animals in two groups: 1-st group – 2 broods included 24 rats (multiple brood), 2-nd group – 3 broods including 11 rats (non-multiple brood). We investigated anterior parietal (APL) and parietal proper (PPL) lobes of neocortex, field of 1-st hypothalamus. Animals from the 2-nd group exceeded the animals from the 1-st group in body mass, absolute brain and hemispheres mass. Thickness of APL cortex did not show any significance differences between the groups, PPL in rats of the 2-nd group was less than that of the 1-st. APL and PPL neocortex in the rats of the 2-nd group had a less density of neurons located in layer II. Nucleoli, nucleoli cytoplasm sizes of the majority-studied neurons of neocortex and hippocampus in rats from non-multiply brood were reliably less than that of the rats from multiple broods. RNA concentration in cytoplasm in the studied concentrations did not show any significant differences between the groups. NADFN-d activity in neurons of neocortex and hippocampus as well as NADFN-d in the layer II in the rats of the 2-nd group was reliably lower than that of the 1-st group. The received findings demonstrate that a number of morphological differences compared to the brain of the rats from non-multiple brood characterizes the brain of the rats from non-multiple brood showing signs of acceleration.

Key words: brain, cortex, development, morphometry.