

11. Schrauzer G. N. The nutritional significance, metabolism and toxicity of selenomethionine // Adv. Food Nutr. Res. – 2003. – Vol. 47. – P. 73–112.

12. Stadtman T. C. Selenoprotein-stracing the role of a trace element in protein function // PLoS Biol. – 2005. – Vol. 3. – P. 421–422.

**Координаты для связи с авторами:** Сенькевич Ольга Александровна – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой педиатрии с курсом неонатологии, e-mail: cenkevicholga@yandex.ru; Ковальский Юрий Григорьевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биохимии ДВГМУ, e-mail: kovalyura53@mail.ru; Лебедько Ольга Антоновна – д-р мед. наук, профессор, ведущий научный сотрудник Центральной научно-исследовательской лабораторией ДВГМУ, тел. 8-(4212)-32-99-64, e-mail: leoaf@mail.ru; Сапунцова Светлана Геннадьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-28-50-03; Тимошин Сергей Серафимович – д-р мед. наук, профессор, засл. деятель науки РФ, зав. Центральной научно-исследовательской лабораторией ДВГМУ, тел. 8-(4212)-32-99-64.



УДК 611.019.1/8:591.4:599.323.4–092.9:001.8

Б. Я. Рыжавский, Е. М. Литвинцева, И. Р. Еременко, Ю. Ю. Рудман, Е. П. Матвеева, Е. В. Васильева

## ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНЫЕ МОДЕЛИ АКСЕЛЕРАЦИИ (МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА)

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

### Резюме

Представлены данные о способах моделирования акселерации у крыс. Этот эффект может быть достигнут уменьшением численности пометов в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза, а также изменением эндокринного статуса самок, в частности, путем односторонней овариоэктомии, проведенной за 1,5–2 месяца до наступления беременности. Описаны некоторые особенности гистофизиологии гонад, надпочечников, щитовидной железы, головного мозга у животных, отличавшихся ускоренными темпами развития.

*Ключевые слова:* акселерация, гонады, надпочечники, мозг, морфология.

B. Ya. Rizhavskiy, E. M. Litvintseva, I. R. Yremenko, Yu. Yu. Rudman, E. P. Matveeva, E. V. Vasilieva

### ACCELERATION EXPERIMENTAL MODELS (MORPHOLOGICAL CHARACTERISTICS)

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

### Summary

The authors present data on the methods of acceleration modeling in rats. This effect can be achieved by diminishing a breed in prenatal and postnatal periods of ontogenesis, as well as by changing female rats endocrine status by unilateral ovariectomy conducted 1,5–2 months before pregnancy. The authors describe peculiarities of gonad, adrenals, thyroid and brain histophysiology in animals demonstrating accelerated development tempo.

*Key words:* acceleration, gonads, adrenal glands, brain, morphology.

Акселерация, определяемая как ускоренное физическое и половое развитие, может наблюдаться как у человека, так и у животных. В течение XX века она имела место у населения многих стран мира, в том числе, Советского Союза и России. В качестве важных причин акселерации человека рассматриваются улучшение питания, увеличение объема поступающей информации, ряд других факторов. Показателями, свидетельствующими о наличии акселерации, считаются большие (чем в группе сравнения) величины массы тела, роста, более раннее наступление половой зрелости [1, 2, 10]. При этом механизмы, обуславливающие акселерацию, изучены недостаточно. Их углубленному

исследованию могли бы служить результаты изучения экспериментальных животных, темпы развития которых превосходили таковые в контроле. Рассмотрению этого вопроса посвящена настоящая работа, суммирующая данные, полученные в нашей лаборатории при ряде экспериментальных воздействий, приводивших к наличию у крыс разного возраста, от однодневных (период новорожденности) до 40-дневных (препубертатный период), таких признаков акселерации как статистически значимое увеличение массы тела, половых желез, некоторых других свидетельств опережающего развития [5].

## Материалы и методы

Исследовались экспериментальные и интактные лабораторные белые крысы в возрасте 1, 5, 14, 30 и 40 суток ( $n > 1000$ ). Учитывая предположения о роли улучшения обеспечения питательными веществами в акселерации [1–3], 1-я группа экспериментов была направлена на получение животных, имевших лучшую обеспеченность развивающихся животных нутриентами в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза. Для этого осуществлялось уменьшение численности животных в помете. Для уменьшения числа эмбрионов/плодов в пренатальном периоде у самок-крыс, за 1,5–2 месяца до спаривания с интактными самцами, проводили удаление правого рога матки [6, 8]. Для уменьшения численности крысят в помете в постнатальном онтогенезе из пометов средней численности через одни сутки после рождения удаляли часть крысят [7]. При этом «уменьшенные» пометы состояли из 6–7 крысят (в контроле – из 9–13).

2-я серия экспериментов была поставлена, исходя из данных о том, что многие изменения эндокринной ситуации в системе мать – плацента – плод могут существенно влиять на развитие потомства [4]. Мы исследовали крысят – потомков самок, у которых за 1,5–2 месяца до спаривания с интактными самцами проводили одностороннюю овариоэктомию – операцию, значительно меняющую гистофизиологию оставшегося яичника, в том числе, во время беременности [5].

Контрольные и подопытные животные содержались одновременно, в условиях одного вивария, корм и воду получали *ad libitum*. Их забой осуществляли декапитацией. Определяли массу тела, семенников, яичников, надпочечников, головного мозга и правого полушария. Гистологическое, гистохимическое и морфометрическое изучение этих органов проводили как описано ранее [5–9]. Полученные данные обрабатывали с использованием программы Statistica 6.

## Результаты и обсуждение

Уменьшение численности эмбрионов/плодов в пренатальном периоде онтогенеза. Масса тела однодневного потомства самок с удаленным правым рогом матки была увеличена на 14,3%. У этих крысят имелись отличия надпочечников по сравнению с контролем. Так, у однодневных самок экспериментальной группы была более высокая активность  $3\beta$ -гидроксистероиддегидрогеназы (ГСДГ) в адренокортикоцитах всех зон коры надпочечников, у самцов – в клубочковой зоне. Последнее заслуживает внимания в связи с тем, что минералокортикоиды, продуцируемые в данной зоне, обладают анаболическим эффектом [4]. Нам представляется обоснованным предположение о том, что увеличение массы тела их однодневного потомства обуславливалась, прежде всего, лучшим обеспечением нутриентами уменьшенного числа плодов в течение пренатального онтогенеза. Это предположение согласуется с данными о том, что в естественных условиях у многоплодных животных между массой тела и величиной помета имеется обратная зависимость [3].

Для изучения влияния лучшего обеспечения нутриентами после рождения исследовали животных из

искусственно уменьшенных (через сутки после рождения крысят) пометов.

У 14-дневных подопытных животных масса тела составляла  $25 \pm 0,7$  г, у контрольных –  $17 \pm 0,4$  г (у самцов  $28 \pm 3$  г против  $17 \pm 0,9$  г, у самок –  $27 \pm 0,3$  г против  $17 \pm 0,4$  г). Абсолютная масса надпочечников, толщина их коркового вещества в опытной группе 14-дневных крыс были достоверно больше, чем у животных контрольной группы. Абсолютная масса яичников 14-дневных крыс опытной группы составила  $4,4 \pm 0,2$  мг, у контрольных животных –  $3,3 \pm 0,4$  мг, т.е. наблюдалось достоверное увеличение этого органа у животных опытной группы. Средний диаметр наиболее крупного овариального фолликула у самок подопытной группы был достоверно большим и равен  $197 \pm 14$  мкм, тогда как у самок контрольной группы –  $141 \pm 7$  мкм. Активность ГСДГ в теке овариальных фолликулов была достоверно увеличенной у опытных животных, составляя  $0,543 \pm 0,03$  усл. ед. (у контрольных –  $0,409 \pm 0,024$  усл. ед.). Масса семенников у самцов из экспериментально уменьшенных пометов была достоверно больше, чем в контрольной группе ( $40 \pm 3$  мг против  $20,7 \pm 1,6$  мг).

Масса тела 30-дневных крыс опытной группы была значительно больше, чем у интактных животных, и составила  $66 \pm 2$  г против  $44 \pm 1,5$  г соответственно (у самцов –  $68 \pm 3$  г против  $44 \pm 2$  г, у самок –  $64 \pm 3$  г против  $43 \pm 2$  г). Абсолютная масса надпочечников и толщина коркового вещества у 30-дневных крысят обоего пола подопытной группы достоверно превышали их у контрольных. Самки из пометов с уменьшенной численностью обладали достоверно большей абсолютной массой яичника –  $15 \pm 0,7$  мг против  $11 \pm 0,9$  мг у самок контрольных пометов. Диаметр наиболее крупного овариального фолликула у подопытных самок равнялся  $441 \pm 24$  мкм, у контрольных –  $326 \pm 17$  мкм ( $p < 0,05$ ). Самцы опытной группы имели в 3 раза большую абсолютную массу семенника ( $260 \pm 10$  мг), чем в контрольной группе ( $83 \pm 6$  мг). Диаметр семенных канальцев у подопытных крысят был достоверно большим и равен  $180 \pm 7$  мкм (в контрольной группе –  $146 \pm 7$  мкм).

Масса тела 40-дневных крысят в пометах с уменьшенной численностью равнялась  $92 \pm 6$  г, в контрольной группе –  $81 \pm 2$  г. (у подопытных самцов –  $99 \pm 9$ , у самок –  $85 \pm 7$ , у контрольных  $82 \pm 4$  и  $78 \pm 3$  соответственно). Животные из пометов уменьшенной численности имели достоверно большую абсолютную массу надпочечника, чем контрольные животные. Абсолютная масса яичника у самок опытной группы достоверно не отличалась от этого показателя в группе контроля ( $19,2 \pm 1,3$  мг против  $18,7 \pm 1,5$  мг у контрольных животных). Диаметр наибольшего овариального фолликула составил  $466 \pm 35$  мкм у подопытных самок,  $456 \pm 20$  мкм у интактных. Масса семенника у подопытных крысят равнялась  $485 \pm 79$  мг, у контрольных –  $463 \pm 13$  мг. Диаметр извитых семенных канальцев был равен у подопытных самцов  $234 \pm 12$  мкм, у контрольных –  $250 \pm 10$  мкм ( $p > 0,05$ ). Активность ГСДГ в клетках Лейдига была достоверно снижена у самцов экспериментальной группы ( $0,512 \pm 0,024$  усл. ед.), по сравнению с контрольной группой животных ( $0,603 \pm 0,027$  усл. ед.).

Таким образом, уменьшение численности пометов обусловило более высокие темпы роста массы тела, увеличение массы надпочечников во всех изучаемых возрастных группах, увеличение толщины их коркового вещества. Для них была характерна также большая, по сравнению с контрольными животными, масса яичников и семенников, достоверное увеличение или тенденция к увеличению диаметра овариальных фолликулов и семенных канальцев. Активность ГСДГ в текоцитах фолликулов у подопытных самок всех исследуемых возрастных групп была повышенной или имела тенденцию к этому. Сопоставление межгрупповых различий у животных разного возраста показывают, что у 40-дневных крыс они значительно меньше, чем у 14- и 30-дневных. Можно полагать, что одной из причин этого является окончание в месячном возрасте молочного периода, уравнивающее условия питания. Однако при этом и в 40-дневном возрасте межгрупповые различия не нивелируются полностью (сохраняются достоверные различия массы тела).

Кроме описанных отличий крыс из уменьшенных пометов, их важной особенностью в возрасте 1, 14, 30 и 40 суток были большая абсолютная масса головного мозга, его полушария, а также морфологические признаки опережающего развития неокортекса и гиппокампа [5–9]. В то же время в 14-, 30- и 40-дневном возрасте относительная масса мозга у экспериментальных животных была достоверно меньшей, чем у животных из контрольных групп. По-видимому, последнее могло увеличивать «нагрузку» на мозг в выполнении им функций, связанных с регуляцией функционирования различных органов. В связи с данными об ускоренных темпах развития мозга в «уменьшенных» в постнатальном онтогенезе пометах [5], можно предполагать, что факторами, обуславливающими это, были лучшее обеспечение нутриентами, ускоренный рост массы тела и увеличение «нагрузки» на мозг (о чем сказано выше), а также «обогащенная среда», отличавшаяся в связи с уменьшением численности пометов, увеличением времени общения каждого крысенка с матерью [11].

3-я серия экспериментов была поставлена, исходя из того, что эндокринная ситуация в системе мать-плацента-плод может существенно влиять на развитие эмбриона/плода [4, 5]. Кроме того, нами учитывались данные о том, что односторонняя овариоэктомия приводит к значительным изменениям гистофизиологии оставшегося яичника, в том числе, во время беременности [5]. В связи с этим нами изучалось развитие потомства гемивариоэктомированных крыс. Исследовалось 1-, 5- и 30-дневное потомство самок, подвергнутых односторонней овариоэктомии за 1,5–2 месяца до спаривания с интактными самцами.

Однодневное потомство подопытных самок имело увеличенную на 11% массу тела. Надпочечники однодневных интактных крыс обладали половым диморфизмом, проявлявшимся большей площадью сечения среза органа и его коры у самок. При этом в коре выявлялась дефинитивная и провизорная зоны. У потомства овариоэктомированных крыс не выявлялось подобных гендерных различий желез. Кроме того, у них чаще обнаруживалась большая степень инволюции провизорной зоны, по сравнению с контролем, что можно рас-

ценивать как показатель опережения темпов развития железы в перинатальном периоде. Исследование щитовидной железы однодневных крыс показало, что образование тироидных фолликулов, идущее в данном возрасте, у животных подопытной группы более продвинуто. Отражением этого служили достоверно большие, чем в контроле, объемы фолликулов ( $3180 \pm 205$  мкм<sup>3</sup> – у потомства гемивариоэктомированных,  $2079 \pm 129$  мкм<sup>3</sup> – у потомства интактных), наличие в большинстве их полости, содержащей коллоид [5].

5-дневное потомство гемивариоэктомированных крыс достоверно и более значительно, чем однодневное, превышало контрольное по массе тела (самцы – на 28,4%, самки – на 13%). Надпочечники у потомства гемивариоэктомированных крыс обоего пола имели большую площадь сечения срединного среза, большую площадь сечения коркового вещества. Активность ГСДГ в пучковой зоне у подопытных крыс обоего пола была выше, чем у контрольных более чем на 50%. Масса семенников у подопытных крысят составляла  $9 \pm 0,3$  мг, тогда как у контрольных –  $6,8 \pm 0,5$  мг. При этом подопытные крысят имели больший диаметр семенных канальцев. В яичниках крысят подопытной группы реже, чем у контрольных, обнаруживались дофолликулярные стадии развития половых клеток.

30-дневное потомство гемивариоэктомированных крыс отличалось достоверно большей массой тела, семенников ( $192 \pm 19,1$  мг против  $112 \pm 28$  мг в контроле), яичников ( $13,6 \pm 0,9$  мг – в опытной группе,  $10,3 \pm 0,9$  мг – в контрольной). В яичниках крыс подопытной группы обнаруживалась более высокая активность ГСДГ в клетках внутренней теки фолликулов и атретических тел.

Описанные особенности органов репродуктивной и эндокринной системы потомства гемивариоэктомированных крыс, с одной стороны, могут рассматриваться как следствие измененного гормонального статуса во время эмбрионального периода а, с другой, они сами могут являться причиной ускорения темпов постнатального развития различных органов. Подобные этим механизмы, по-видимому, обуславливали и описанные нами признаки акселерации однодневного потомства 9-, 10- и 13–14-месячных крыс-самок по сравнению с потомством 3,5–4-месячных [5], а также потомства интактных самок, отличавшихся (без экспериментальных воздействий) низкими репродуктивными потенциальными [9]. В то же время, возможно и иное предположение, состоящее в том, что первично возникшие под влиянием тех или иных факторов у развивающихся животных изменения головного мозга, определяют выявленные отличия темпов прироста массы тела и гистофизиологии органов, относящихся к репродуктивной и эндокринной системам. Основанием для такого предположения являются данные, свидетельствующие об отличиях показателей развития головного мозга животных всех перечисленных экспериментальных групп, имевших признаки акселерации [5]. При этом указанные механизмы могут быть взаимодополняющими.

Мы полагаем, что в целом полученные данные могут быть полезными при анализе причин и механизмов возникновения акселерации, а описанные модели – применяться для дальнейшего изучения различных сторон этого явления.

## Литература

1. Година Е.З. Секулярный тренд: история и перспективы // Физиология человека. – 2009. – Т. 35, № 6. – С. 128–135.
2. Красильников В.А., Будук-оол Л.К., Айзман Р.И. Морфофункциональное развитие школьников тувинской и русской национальностей // Физиология человека. – 2008. – Т. 34, № 1. – С. 74–81.
3. Мина М.В., Клевезаль Г.А. Рост животных. – М. Наука, 1976. – 291 с.
4. Розен В.Б. Основы эндокринологии. – М.: Изд-во Московского ун-та, 1994. – 383 с.
5. Рыжавский, Б.Я. Развитие головного мозга: отдаленные последствия влияния некомфортных условий. – Изд. 3-е. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2009. – 278 с.
6. Рыжавский Б.Я., Баранова С.Н., Матвеева Е.П. Влияние экспериментального уменьшения численности пометов у самок-крыс на показатели развития головного мозга и эндокринных желез их потомства // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2007. – Т. 143, № 3. – С. 349–353.
7. Рыжавский Б.Я., Литвинцева Е.М. Морфометрические и гистохимические особенности неокортекса и гиппокампа экспериментально увеличенного мозга в молочном периоде онтогенеза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154, № 7. – С. 108–111.
8. Рыжавский Б.Я., Матвеева Е.П., Баранова С.Н. Морфометрический и статистический анализ макро- и микроскопических характеристик головного мозга и их связей с показателями гистофизиологии коры надпочечников у новорожденных крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2005. – Т. 140, № 12. – С. 691–694.
9. Рыжавский Б.Я., Рудман Ю.Ю., Учакина Р.В. Особенности гистофизиологии яичников и надпочечников самок крысы, дающих потомство с опережающим развитием головного мозга // Морфология. – 2005. – Т. 128, № 4. – С. 101–104.
10. М.Ф. Сауткин, Г.И. Стунева. Материалы многолетних исследований физического развития школьников // Здоровоохранение Российской Федерации. – 2005, № 1. – С. 55–57.
11. Шишелова А.Ю. Выращивание крыс в социально-обогащенной среде изменяет их исследовательскую активность и способность к обучению // Журнал высшей нервной деятельности им. И.П. Павлова. – 2000. – Т. 50, № 4. – С. 667–675.

## Literature

1. Godina E.Z. Secular trend: history and perspectives // Human Physiology. – 2009. – Vol. 35, № 6. – P. 128-135.
2. Krasilnikov V.A., Budukol K., Aizman R.I. Morphofunctional development of Tuvinian and Russian pupils // Human Physiology. – 2008. – Vol. 34, № 1. – P. 74-81.
3. Mina M.V., Klevezal G.A. Animal growth. – M.: Science, 1976. – P. 291.
4. Rozen V.B. Basic endocrinology. – M.: Moscow University publishing house, 1994. – 383 c.
5. Rizhavskiy B.Y. Brain development: postponed influence of uncomfortable development conditions. – 3<sup>rd</sup> publication. – Khabarovsk: FESMU publishing house, 2009. – P. 278.
6. Rizhavskiy B.Y., Baranova S.N., Matveeva E.P. Experimental breed decrease in female rats and influence on the offsprings brain development // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2007. – Vol. 143, № 3. – P. 349-353.
7. Rizhavskiy B.Y., Litvinceva E.M. Experimental brain enlargement. Morphometrical and histochemical aspects of neocortex and hippocampus in suckling period of ontogenesis // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2012. – Vol. 154, № 7. – P. 108-111.
8. Rizhavskiy B.Y., Matveeva E.P., Baranova S.N. Morphometrical and statistical analysis of macroscopic and microscopic characteristics of the brain and correlation with histophysiology of neonatal rats adrenal cortex // Bulletin of Experimental Biology and Medicine. – 2005. – Vol. 140, № 12. – P. 691-694.
9. Rizhavskiy B.Y., Rudman U.U., Uchakina R.V. Histophysiology aspects of ovaries and adrenal glands of female rats getting offsprings with accelerated brain development // Morphology. – 2005. – Vol. 128, № 4. – P. 101-104.
10. Soutkin M.F., Stuneva G.I. Study records of long-term research of children physical growth and development // Public health services in the Russian Federation. – 2005. – № 1. – P. 55-57.
11. Shishelova A.U. Raising rats in the socially enriched environment modifies exploratory activity and learning capability // I.P. Pavlov Journal of Higher Nervous Activity. – Vol. 50, № 4. – P. 667-675.

**Координаты для связи с авторами:** Рыжавский Борис Яковлевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биологии и гистологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru; Литвинцева Екатерина Марковна – канд. биол. наук, доцент кафедры химии ДВГМУ; Еременко Инна Рамазановна – канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии ДВГМУ; Рудман Юлия Юрьевна – канд. мед. наук, доцент кафедры физиологии ДВГМУ; Матвеева Елена Павловна – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии ДВГМУ; Васильева Елена Васильевна – канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии ДВГМУ.

