

medicine and pharmacology by statistical package Med-Stat. – Donetsk: Papakica, 2006. – P. 214.

6. Rombalskaya A.R. Structure and topography of ventricle papillary muscles of human heart // Clinical

anatomy and operative surgery. – 2008. – Vol. 7, № 3. – P. 30-35.

7. Kirklin J.W., Barrat-Bayes B.G. Cardiac surgery. – Livingstone: Churchill, 2003. – 1251 p.

Координаты для связи с авторами: Малов Анатолий Евгеньевич – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии человека и латинского языка Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького, тел. +38-(050)-192-41-47, e-mail: a.malov@rambler.ru; Васильев Владимир Анатольевич – д-р мед. наук, профессор кафедры анатомии человека и латинского языка Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; Довгялло Юлия Викторовна – канд. мед. наук, доцент кафедры анатомии человека и латинского языка Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; Бецуля Ольга Александровна – канд. мед. наук, ассистент кафедры анатомии человека и латинского языка Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького; Шевякин Даниил Владимирович – студент 4-го курса первого медицинского факультета Донецкого национального медицинского университета им. М. Горького.



УДК 611.81:615.33-015:599.323.4-092

Б.Я. Рыжавский¹, О.А. Лебедько², О.В. Ткач¹

ВВЕДЕНИЕ БЛЕОМИЦИНА КРЫСЯТАМ УСКОРЯЕТ ТЕМПЫ РАЗВИТИЯ ИХ ГОЛОВНОГО МОЗГА

¹Дальневосточный государственный медицинский университет, 680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-76-13-96, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru;

²Хабаровский филиал ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства, 680022, ул. Воронежская, 49, тел. 8-(4212)-98-05-91, г. Хабаровск

Резюме

Исследовались крысы линии Вистар, разделенные на следующие группы: 1) животные, которым, начиная с возраста 1 мес., ежедневно, в течение 3 дней внутривентриально вводился блеомицин в дозе 1 мг/кг; 2) крысы, которым как в 1-й группе вводили блеомицин, а также per os вводили эхинохром (10 мг/кг); 3) контрольная группа животных, которым внутривентриально трехкратно вводили физраствор; 4) 60-дневные интактные крысы; 5) взрослые (5-месячные) интактные крысы. Эвтаназию крыс 1-й – 3-й групп проводили в возрасте 45 суток, 4-й группы в возрасте 60 суток, 5-й – в возрасте 5 месяцев. У животных всех групп определяли массу тела и головного мозга. Мозг животных 1-й – 4-й групп фиксировали в жидкости Карнуа. На парафиновых срезах из собственно теменной доли полушария мозга, окрашенных галлоцианином, измеряли толщину коры и ее слоя I. Установлено, что введение блеомицина (1-я группа) и блеомицина и эхинохрома (2-я группа) приводило к достоверному увеличению абсолютной массы мозга и толщины коры по сравнению с таковыми у крыс 3-й и 4-й групп.

Ключевые слова: мозг, развитие, блеомицин.

В.Я. Ryzhavskii¹, О.А. Lebedko², О.В. Tkach¹

INTRODUCTION OF BLEOMYCIN TO INFANT RATS ACCELERATES THE DEVELOPMENT OF THEIR BRAIN

¹Far eastern state medical university, Khabarovsk

²Khabarovsk branch «Far eastern scientific center of physiology and pathology of respiration», Khabarovsk

Summary

We have studied Wistar rats, divided into the following groups: 1) animals, receiving bleomycin in a dose of 1 mg/kg administered intraperitoneally at the age of 1 month, daily, for 3 days; 2) rats, receiving bleomycin, and administered simultaneously echinochrome per os; 3) control groups of animals, which were injected saline intraperitoneally three times as those in the first group; 4) 60-day-old intact rats; 5) adult (5-months) intact rats. Euthanasia of rats of the 1st-3rd groups was carried out at the age of 45 days, 4-th group at the age of 60 days, the 5th – at the age of 5 months. Mass of the body and brain was investigated in animals of all groups. In paraffin sections of the parietal lobe of the hemispheres of the brain, painted with gallocyanine, the thickness of the cortex and its 1st layer was measured. It was found out that the administration of bleomycin (group 1) and bleomycin, and of echinochrome (group 2) resulted in a significant increase in absolute brain mass and thickness of the cortex compared to the rats of the 3rd and 4th groups.

Key words: brain, development, bleomycin.

Известно, что развитие головного мозга зависит как от генетических, так и от средовых факторов. При этом установлено, что целый ряд факторов могут замедлять и нарушать его пренатальный и постнатальный органогенез [5]. В то же время, показано, что ряд воздействий на животных приводит к ускорению темпов развития головного мозга, оцениваемых по морфологическим показателям, закономерно изменяющимся в течение пренатального и постнатального развития. Среди таких воздействий – обогащенная среда, определенные изменения эндокринного статуса, а также ускоренные темпы соматического и полового развития, т. е. акселерация [6]. Среди возможных причин акселерации называют влияние ряда химических агентов на развивающийся организм. В частности, способность ускорять рост животных установлена у антибиотиков, что обусловило их применение для стимуляции темпов роста сельскохозяйственных животных [9]. В то же время в доступной литературе мы не встретили данных о влиянии антибиотиков на показатели развития головного мозга.

В связи с этим, в настоящей работе исследовано влияние на некоторые показатели развития мозга блеомицина – препарата, представляющего смесь гликопептидных антибиотиков, обладающего противоопухолевым действием и применяемого при лечении злокачественных опухолей [8]. К его эффектам относятся также активация образования свободных радикалов, токсическое действие на легкие [2, 3].

Материалы и методы

Исследование проведено на крысах линии Вистар, разделенных на следующие группы: 1) животные (n=7), которым, начиная с возраста 1 мес., ежедневно, в течение 3 дней внутрибрюшинно вводился блеомицин в дозе 1 мг/кг; 2) Во второй группе (n=9) крысам, получавшим как и в 1-й группе блеомицин, через желудочный зонд вводили эхинохром, обладающий способностью подавлять свободнорадикальное окисление (СРО. Эхинохром вводили в водном растворе, приготовленном ex tempore, в дозе 10 мг/кг, в течение 5 суток (3 суток во время введения блеомицина и 2 суток – после его окончания); 3) контрольная группа (n=8), 30-дневным животным которой внутрибрюшинно троекратно вводили физраствор в эквивалентных дозах с дозами блеомицина; 4) 60-дневные интактные крысы (n=9); 5) взрослые интактные крысы (n=9). Эвтаназию крыс 1-й -3-й групп проводили в возрасте 45 суток, 4-й группы в возрасте 60 суток, 5-й – в возрасте 5 месяцев, декапитацией. У животных всех групп определяли массу тела и головного мозга. Мозг животных 1-й – 4-й групп фиксировали в жидкости Карнуа. Парафиновые срезы, полученные из собственно теменной доли (СТД) левого полушария, толщиной 7 мкм, окрашивали галлоцианином. На них при помощи окуляр-микрометра МОВ-15 измеряли толщину коры и ее слоя I. Статистическую обработку данных проводили при помощи программы Statistica.

Результаты и обсуждение

Масса тела крыс 1-й группы была большей, чем в контроле (3-я группа) на 10,3 % ($P>0,05$). Абсолютная масса их мозга превышала ее в контроле на 10,8 %. Межгрупповые различия массы мозга в 1-й и 3-й груп-

пах были статистически достоверными (таблица). Масса тела и мозга животных 2-й группы (введение блеомицина и эхинохрома) практически не отличалась от таковых в 1-й группе и достоверно превышала их у крыс 3-й группы (таблица).

Таблица

Показатели развития головного мозга крыс при введении блеомицина

Группы	Введение блеомицина, 45-дневные	Введение блеомицина и эхинохрома, 45-дневные	Введение физраствора (контроль), 45-дневные	Интактные 60-дневные
Показатели				
Масса тела, г	204±16	206±8*	185±6	232±6
Масса мозга абс., мг	1769±32*	1797±21*	1643±25	1697±22
Масса мозга отн., мг/г	8,98±0,62	8,8±0,31	8,9±0,24	7,3±0,14
Толщина коры СТД, мкм	1451±44*	1398±45*	1239±21	1268±38
Толщина слоя I, мкм	166±12	140±12	141±11	138±4

Примечание. * – различия с контролем статистически достоверны.

Относительная масса мозга животных в 1-й, 2-й и 3-й группах была близкой и не имела статистически значимых различий (таблица). Эти результаты представляют значительный интерес, поскольку известно, что между массой тела и относительной массой мозга имеется сильная отрицательная корреляционная зависимость [5, 6]. То есть, при ускорении темпов роста массы тела у животных 1-й и 2-й групп относительная масса мозга должна была стать меньше, чем в контроле. Отсутствие такого эффекта у подопытных животных свидетельствует о том, что рост массы мозга у них был ускорен в той же мере, как и рост массы тела.

Заслуживает внимания тот факт, что введение обладающего способностью подавлять интенсивность СРО эхинохрома крысам, получавшим блеомицин (2-я группа), никак не отразилось на темпах роста массы тела и мозга, которые были у животных 2-й группы очень близки к таковым в 1-й группе.

Сравнение массы мозга 45-дневных крыс, получавших блеомицин (1-я и 2-я группы), и 60-дневных интактных животных (4-я группа) показало, что у подопытных животных абсолютная масса органа превосходит их у интактных, несмотря на существенную разницу возраста, а также – на большую массу тела крыс 4-й группы. Вследствие этого и относительная масса мозга у подопытных крыс 1-й и 2-й групп была достоверно большей, чем у 60-дневных интактных животных 4-й группы.

У исследованных в настоящей работе 5-месячных интактных крыс масса тела равнялась 348±15 г, абсолютная масса мозга – 1771±32 мг, то есть у взрослых животных данной группы, она не имела достоверных отличий от массы мозга 45-дневных животных, которым вводился блеомицин. При этом относительная масса мозга 5-месячных крыс равнялась 5,1±0,27 мг/г и была значительно меньшей, чем у животных опытных групп (таблица). Полученные результаты свидетельствуют, что введение блеомицина месячным крысам существенно ускорило темпы роста массы мозга, которая уже в препубертатном периоде онтогенеза достигла величины, характерной для взрослых крыс.

Изучение гистологических препаратов полушария мозга в области СТД не выявило патологических из-

менений. Измерение толщины коры показало, что у животных, которым вводили блеомицин, а также блеомицин в сочетании с эхинохромом, она была статистически достоверно большей, чем у крыс контрольной группы (введение физраствора), а также у 60-дневных интактных животных. При этом толщина слоя I СТД у крыс всех сравниваемых групп не имела статистически значимых различий (таблица).

Таким образом, животные 1-й и 2-й групп, которым вводился блеомицин, имели морфологические признаки ускоренного развития мозга – большие темпы увеличения массы органа, а также роста толщины неокортекса, то есть тех показателей, которые закономерно изменяются в процессе его органогенеза [1, 4-6].

Как известно, блеомицин, являясь антибиотиком, обладает также цитостатическим эффектом, чем обусловлено его применение в онкологии. Он способен повреждать альвеолоциты, инициировать образование гиалиновых мембран, активировать СРО в органе, приводить к пневмофиброзу, стимулировать поступление в легкие клеток-предшественников из костного мозга [2, 3, 8, 9]. Однако с каким из известных свойств блеомицина связана способность блеомицина стимулировать развитие мозга у крыс, не понятно. Ранее нами было показано, что препарат, полученный из эхинохрома, «гистохром», уменьшал интенсивность СРО

в мозге крыс, пренатально подвергнутых действию нитрата свинца, а также – в легких крыс, которым вводили блеомицин [3, 7]. Поскольку масса тела, мозга и толщина неокортекса у крыс 1-й и 2-й групп практически не различались, можно предполагать, что действие блеомицина на эти показатели развития мозга не было обусловлено его способностью активировать СРО.

Нам представляется допустимым предположение, согласно которому выявленный эффект блеомицина обусловлен его принадлежностью к антибиотикам [8], которые обладают способностью стимулировать рост животных [9]. При этом, однако, выявленный эффект блеомицина отличался от ожидаемого на основании данных литературы о том, что при увеличении массы тела относительная масса мозга снижается [5, 6]. Отсутствие этого при введении блеомицина, по-видимому, говорит о том, что его действие на развитие мозга обладало определенной органоспецифичностью. Высказывая данные предположения, мы понимаем, что они требуют проверки, тем более что полученные результаты представляются нам заслуживающими дальнейшего изучения.

Работа выполнена при частичном финансировании по гранту 15-1-5-030 программы фундаментальных исследований ДВО РАН «Дальний Восток» на 2015–2017 гг.

Литература

1. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. – М.: Медицина, 1990. – 384 с.
2. Дыгай А.М., Скурихин Е.Г., Ермакова Н.Н. и др. Антифибротический эффект нейролептика и иммобилизированной гиалуронидазы при совместном назначении в условиях пневмофиброза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2012. – Т. 154, № 9. – С. 312-316.
3. Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я., Демидова О.В. Влияние антиоксиданта эхинохрома А на блеомициндуцированный пневмофиброз // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2015. – № 9. – С. 329-332.
4. Мотавкин, П.А. Введение в нейробиологию. – Владивосток: Медицина ДВ, 2003. – 252 с.
5. Рыжавский Б.Я. Развитие головного мозга: отдаленные последствия влияния некомфортных условий. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2009. – 277 с.
6. Рыжавский Б.Я. Головной мозг при экспериментальной акселерации (морфологические аспекты). – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2015. – 114 с.
7. Рыжавский Б.Я., Лебедько О.А., Белолубская Д.С. Влияние препарата «гистохром» на выраженность отдаленных последствий пренатального воздействия нитрата свинца в головном мозге крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2008. – № 8. – С. 236-240.
8. Энциклопедия лекарств. – М.: ООО «РЛС-2005», 2004. – 1440 с.
9. <http://biologylib.ru/books/item/f00/s00/z0000000/st047.shtml>.

Literature

1. Avtandilov G.G. Medical morphometry. – M.: Medicine, 1990. – P. 384.
2. Digai A.M., Skurikhin E.G., Ermakova N.N., et al. Antifibrotic effect of antipsychotic drugs and immobilized hyaluronidase in combined treatment of pneumofibrosis // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2012. – Vol. 154, № 9. – P. 312-316.
3. Lebedko O.A., Pizhavskiy B.Ya., Demidova O.V. Influence of antioxidant echinochrome A on the bleomycin-induced pneumofibrosis // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2015. – № 9. – P. 329-332.
4. Motavkin P.A. Introduction in neurobiology. – Vladivostok: Medicine DV, 2003. – P. 252.
5. Rizhavskiy B.Ya. Brain development: long-term effects of influence of uncomfortable conditions. – Khabarovsk: FESMU publishing house, 2009. – P. 277.
6. Rizhavskiy B.Ya. Influence of experimental acceleration on the brain (morphologic aspects). – Khabarovsk: FESMU publishing house, 2015. – P. 114.
7. Rizhavskiy B.Ya., Lebedko O.A., Belolubskaya D.S. Influence of drug «histochrom» on expressiveness of long-term effects of prenatal influence of lead nitrate on the rat brain // Bulletin of experimental biology and medicine. – 2008. – № 8. – P. 236-240.
8. Encyclopedia of drugs. – M.: LLC «RLS – 2005», 2004. – P. 1440.
9. <http://biologylib.ru/books/item/f00/s00/z0000000/st047.shtml>.

Координаты для связи с авторами: Рыжавский Борис Яковлевич – д-р мед. наук, профессор, зав. кафедрой биологии и гистологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-76-13-96; Лебедько Ольга Антоновна – д-р мед. наук, директор Хабаровского филиала ФГБУ «Дальневосточный научный центр физиологии и патологии дыхания» СО РАМН – НИИ охраны материнства и детства; Ткач Ольга Владимировна – аспирант кафедры биологии и гистологии ДВГМУ.