

УДК 591.487:591.74:591.465.31

*Б.Я. Рыжавский, Ю.Ю. Рудман, И.Р. Еременко,
Р.В. Учакина*

ИТОГИ ЭКСПЕРИМЕНТАЛЬНОГО ИЗУЧЕНИЯ МАТЕРИНСКИХ ФАКТОРОВ, ОБУСЛОВЛИВАЮЩИХ ОПЕРЕЖАЮЩЕЕ РАЗВИТИЕ МОЗГА ПОТОМСТВА

Дальневосточный государственный медицинский университет (г. Хабаровск),
Институт охраны материнства и детства СО РАМ
(г. Хабаровск)

Ключевые слова: мозг, развитие, потомство, яичники, надпочечники.

Роль материнского фактора, состояния эндокринной системы беременной в эмбриональном развитии потомства, формировании различных органов хорошо известна. Установлено, в частности, что эмбриональный органогенез мозга является гормонозависимым процессом [1-3,5, 13-15], и целый ряд нарушений функциональной активности эндокринных желез беременной и плода вызывает отклонения в развитии мозга. Эти факты дают основания предполагать, что могут возникать ситуации, при которых эндокринный статус беременной способствует опережающему развитию головного мозга потомства. В течение ряда лет нами проводилось изучение данного вопроса [4-12]. Основные результаты работ этой направленности представлены в настоящей статье.

Первая часть исследований проведена на 20 интактных крысах-самках (возраст 4,5-5,5 мес.) и их 1-дневном потомстве (201 крысенок) [12]. В течение беременности и после родов животные находились одновременно в условиях одного вивария, корм и воду получали *ad libitum*. Забой самок и крысят проводили через 1 сут. после родов декапитацией. Определялись масса тела самок-крыс, их яичников, надпочечников, щитовидной железы, а также — количество крысят в помете, масса их тела и мозга, пренатальная смертность. Головной мозг крысят фиксировали в жидкости Карнуа, после чего из левого полушария вырезали переднетеменную долю, заливали в парафин, срезы толщиной 7 мкм окрашивали 1% раствором метиленового синего. Окуляр-микрометром МОВ-15 измеряли толщину коры и ее I слоя, в 5 стандартных полях зрения формирующегося V слоя подсчитывали число нейронов. В яичниках и надпочечниках матерей выявляли активность 3 α -гидроксистероиддегидрогеназы (ГСДГ) в стероидпродуцирующих клетках яичников и разных зон коры надпочечников. Ее активность определяли на основании фотометрии на микроскопе «Люам И-2» при длине волны 550 нм. В этих же структурах

полуколичественно, в баллах, определялась интенсивность окраски суданом черным как показатель концентрации в них липидов. В крови матерей радиоиммунным методом исследовали концентрацию эстрадиола и трийодтиронина

Методом кластерного анализа 20 пометов крысят были подразделены на 3 группы, различавшиеся по показателям развития мозга 1-дневного потомства: 1) с ускоренным (7 пометов, 1-я группа) 2) со средним (6 пометов, 2-я группа) 3) с замедленным развитием (7 пометов, 3-я группа). Кроме того, была выделена объединенная группа, включавшая в себя 2-ю и 3-ю группы.

Животные 1-й группы отличались признаками, совокупность которых может трактоваться как свистелство опережающего развития мозга. Оно проявлялось достоверно большей массой органа и толщиной неокортекса, чем во 2-й, 3-й и объединенной группах. При этом животные 1-й группы имели, кроме того, достоверно меньшую плотность расположения нейронов в V слое, чем животные с замедленным развитием мозга (3-я группа), и большую толщину молекулярного слоя, который, как известно, образуется преимущественно волокнами нейронов более глубоких слоев коры и отражает уровень их развития. Различия этих показателей были менее выражены между 1-й и 2-й группами, однако были достоверными при сравнении 1-й группы и объединенной по толщине коры, плотности расположения в ней нейронов и близки к достоверным по толщине I слоя (табл. 1).

Изучение яичников у матерей исследованных крысят показало, что самки, потомство которых характеризовалось опережающим развитием мозга, отличались меньшей, чем во всех остальных выделенных группах, активностью ГСДГ в стероидпродуцирующих клетках желтых и атретических тел, внутренней теки овариальных фолликулов. Максимальная величина данных показателей была в яичниках самок 3-й группы, животные 2-й группы занимали по ним промежуточное положение. Параллельно с этим обнаруживалась большая степень суданофилии клеток атретических тел. Сниженная активность ГСДГ, более высокая степень суданофилии стероидпродуцирующих клеток атретических тел яичников самок 1-й группы коррелировали с меньшей концентрацией в их крови эстрадиола, тогда как его максимальное содержание наблюдалось в крови самок 3-й группы. Однако данные различия не были статистически значимыми. В то же время концентрация этого гормона у животных 1-й группы была достоверно и значительно ниже, чем в объединенной группе. При этом межгрупповые различия показателя были почти четырехкратными (табл. 1).

В коре надпочечников самок 1-й группы активность ГСДГ в адренокортикоцитах клубочковой, пучковой и сетчатой зон была ниже, чем в других группах. Параллельно с этим обнаруживалась большая степень суданофилии адренокортикоцитов пучковой зоны.

Таблица 1

Показатели состояния эндокринной системы самок-крыс и головного мозга их 1-дневного потомства

Показатель	Группа			
	1-я	2-я	3-я	2-я + 3-я
Масса тела самок, г	195±7	206±13	208±8	207±7
Масса, мг:				
яичников	114±3,7	101±10,5	109±10,8	105±7,4
надпочечников	68±4,1	70±4,3	73±4,3	71±4,5
щитовидной железы	27±1,8	26±2,7	23±3,1	25±2,1
Активность ГСДГ, усл. ед.				
желтое тело	79±8,5	95±18,7*	116±13,7*	106±11,3*
атретическое тело	42±3,4	53±9,3	78±9,5*	66±7,4*
тека фолликулов	26±3,4	34±6,2	58±12*	47±7,6*
клубочковая зона	52±4,7	78±10,3*	77±20	77±11,5*
сетчатая зона	40±7,7	131±18*	60±5,2*	93±13,1*
клубочковая/сетчатая	1,70±0,40	0,69±0,16*	1,26±0,52	1,00±0,20
клубочковая/пучковая	1,10±0,24	0,42±0,08*	0,75±0,16	0,60±0,10
Концентрация липидов, усл. ед.				
желтое тело	31±1,4	30±2,6	27±1,8	28±1,5
атретическое тело	29±1,4	23±2,1*	23±1,3*	23±1,3*
тека фолликулов	10±1,7	11±2,0	11±1,8	11±1,8
клубочковая зона	29±1,4	23±2,1*	23±1,3*	23±1,3*
пучковая зона	23±1,8	16±3,7	18±1,4*	17±1,8*
сетчатая зона	15±2,9	13±2,5	13±1,8	12±1,5
Концентрация, нмоль/л				
эстрадиола	0,0077±0,0037	0,0232±0,0063	0,0375±0,0210	0,0296±0,0098*
трийодтиронина	2,86±0,57	2,40±0,37	3,80±0,66	2,82±0,39
Число крысят в помете	8,7±1,0	10,5±1,4	11,1±0,5*	10,8±0,7
Пrenатальная гибель				
суммарная	3,6±1,4	2,7±1,1	1,3±0,5	1,9±0,6
преимплантационная	1,3±0,7	1,2±0,8	0,9±0,4	1,0±0,4
постимплантационная	2,3±1,1	1,5±1,1	0,4±0,2	0,9±0,5
Масса плодов, г	5,5±0,06	5,2±0,30	5,0±0,03*	5,1±0,02*
Масса мозга				
абсолютная, мг	244±2,2	223±0,9*	214±0,8*	218±0,7*
относительная, мг/г	43,9±0,15	43,5±0,15	43,0±0,10*	43,2±0,02*
Толщина, мкм				
коры	555±4,7	524±7,7*	469±3,8*	495±4,5*
Ислюя	43±0,9	43±0,8	40±0,6*	41±0,5
число нейронов в п/з	65±2,5	68±1,4	74±1,9*	71±1,5*

* Различия с 1-й группой статистически достоверны.

Другая особенность активности ГСДГ в коре надпочечников самок 1-й группы — большая величина ее отношения в клубочковой зоне к таковой в пучковой и сетчатой. Эти факты заслуживают внимания в связи с имеющимися данными о способности высоких концентраций глюкокортикоидов замедлять развитие мозга [5, 14–15]. Содержание трийодтиронина и масса щитовидной железы у животных всех групп не имели достоверных отличий (табл. 1).

Среди особенностей, характеризовавших 1-ю группу, необходимо отметить также несколько меньшую величину пометов (различия достоверны с 3-й группой), что обусловлено большей пренатальной смертностью в данной группе. Масса тела крысят в данной группе превышала таковую в контрольных. Как указано выше, потомство самок 1-й группы имело несколько большую, чем у других, массу тела. Это может рассматриваться как один из факторов, обуславливающих большую массу мозга крысят данной группы, т.к. масса мозга и тела характеризуются положительной корреляционной зависимостью [5].

В то же время, по-видимому, это — не единственный механизм, обусловивший большую массу мозга, поскольку между массой тела и относительной массой мозга зависимость отрицательная, и увеличение массы тела должно было приводить к уменьшению массы мозга, тогда как у животных 1-й группы она была больше, чем у других (табл. 1). Кроме того, морфометрические отличия неокортекса потомства самок 1-й группы не могут ставиться в прямую зависимость от большей массы тела [5]. В связи с этим нам представляется допустимым предположение, согласно которому выявленные морфофункциональные отличия яичников, надпочечников матерей данной группы могли обуславливать опережающее развитие мозга их потомства.

Оценивая в комплексе особенности самок, потомство которых имело признаки ускоренного развития мозга, можно считать, что их существенным отличием была меньшая, чем в остальных группах, репродуктивная способность. Свидетельством этого являются меньшее число рожденных ими плодов, их

большая пренатальная смертность, меньшая активность ГСДГ — ключевого фермента стероидогенеза — в желтых и атретических телах, тека-ткани фолликулов, меньшая концентрация в крови эстрадиола. Возможно, что эти моменты обуславливали большую пренатальную смертность, приводя к элиминации плодов с недостаточными адаптационными потенциями и параллельно с этим увеличивая обеспеченность оставшихся плодов нутриентами, а также стимулируя развитие их мозга.

Таким образом, самки, потомство которых отличалось большей степенью развития головного мозга, имели ряд морфофункциональных особенностей яичников, надпочечников. На основании этих данных была сформулирована гипотеза, согласно которой у интактных животных сниженная репродуктивная способность, малая активность коры надпочечников беременной являются факторами, способствующими опережающему развитию головного мозга потомства.

Данная гипотеза была подтверждена фактами, полученными в ряде других наших работ. Во-первых, было установлено, что 1-дневное потомство 9-10-месячных крыс-самок (то есть в возрасте, когда репродуктивные функции животных снижаются) имело большую массу головного мозга, толщину коры, меньшую плотность расположения нейронов в формирующемся V слое, чем потомство 4-5-месячных самок [5, 7]. Во-вторых, 1-дневное потомство крыс, подвергнутых за 1,5-2 мес. до спаривания односторонней овариоэктомии, отличалось от контроля достоверно большей абсолютной и относительной массой мозга, толщиной коры и ее I слоя [9]. Особого внимания заслуживает тот факт, что признаки опережающего развития мозга обнаруживались у потомства односторонне овариоэктомированных крыс также в 5-, и 30-дневном возрасте [5,10]. В-третьих, введение крысам в последние дни беременности производных тестостерона, один из эффектов которого — антиэстрогенный [1, 3], приводило к тому, что мозг их 1-дневного потомства имел комплекс морфологических признаков, расцениваемых как показатели его выраженного опережающего развития [6].

Мы полагаем, что высказанные предположения о связи особенностей эндокринного статуса крыс-самок, с одной стороны, и уровня развития мозга их потомства, с другой, требуют проверки в специальных исследованиях, учитывающих, что в течение эмбриогенеза концентрация гормонов в крови плода (плодов) определяется интенсивностью секреции желез матери, плода (плодов) и эндокринной активностью плаценты. С другой стороны, представляет интерес ответ на вопрос о том, проявляются ли описанные закономерности, обнаруженные при изучении развития мозга крыс, у других видов, особенно у человека. Имеющиеся в настоящее время методы прижизненного изучения развития мозга, в частно-

сти магниторезонансная томография, с одной стороны, и определение концентрации гормонов как у матери, так и у ее плода (новорожденного), с другой, позволяют считать возможным получение ответа на данный вопрос, представляющий значительный теоретический и практический интерес.

Литература

1. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Фадеев В.В. Эндокринология. — М.: Медицина, 2000.
2. Мицкевич М.С. Гормональные регуляции в онтогенезе животных. — М.: Наука, 1978.
3. Розен В.Б. Основы эндокринологии. — М.: Изд-во МГУ, 1994.
4. Рыжавский Б.Я. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1997. — Т. 124, №7. — С. 115-117.
5. Рыжавский Б.Я. Развитие головного мозга: отдаленные последствия влияния некомфортных условий. — Хабаровск: Изд-во ДГМУ, 2002.
6. Рыжавский Б.Я. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 2002. — Т. 134, №11. — С. 590-592.
7. Рыжавский Б.Я., Бирюкова С.И. // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 1995. — Т. 80, №1. — С. 119-122.
8. Рыжавский Б.Я., Еременко И.Р., Васильева Е.В., Нагорская Н.В. // Пробл. эндокринологии. — 1993. — Т. 39, №2. — С. 39-41.
9. Рыжавский Б.Я., Еременко И.Р. // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 1992. — Т. 78, № 5. — С. 109-112.
10. Рыжавский Б.Я., Еременко И.Р. // Физиологический журнал им. И.М. Сеченова. — 1998. — Т. 84, № 4. — С. 373-379.
11. Рыжавский Б.Я., Ивашкина С.И. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1996. — Т. 121, № 5. — С. 582-584.
12. Рыжавский Б.Я., Рудман Ю.Ю., Якубович Н.В. // Бюлл. эксперим. биол. и мед. — 1999. — Т. 127, № 3. — С. 336-339.
13. Хухо Ф. Нейрохимия. — М.: Мир, 1990.
14. Diaz R., Fuxe K., Orgen S. // J. Neuroscience. — 1997. — Vol. 81, No. 1. — P. 129-140.
15. Huang W.L., Harper C.G., Evans E.F. et al. // J. Neuroscience. — 2001. — Vol. 19, No. 4. — P. 415-425.

Поступила в редакцию 02.03.04.

OUTCOMES OF EXPERIMENTAL RESEARCHES INTO MATERNAL FACTORS RESULTING IN PRECOCIOUS BRAIN DEVELOPMENT OF PROGENY

B. Ya. Ryzhavsky, Yu. Yu. Rudman, I.R. Eremenko, R. V. Uchakina

Far-Eastern State Medical University, Institute of Motherhood and Childhood Protection of the Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences (Khabarovsk)

Summary — The authors provide the results of the pilot morphologic and statistical researches in relationship between brain development parameters in foetuses and state of ovaries and adrenal cortex of their mothers. They set up a hypothesis according to which low reproductive performance and lesser adrenal cortex activity, as compared with the "average statistical one", in mother's organism provoke precocious brain development in progeny.

Pacific Medical Journal, 2005, No. 1, p. 75-77.