

*a* – самцы, *b* – самки. Окраска гематоксилином и эозином. Ув.  $\times 40$

Таблица 2

## Морфометрические показатели исследуемых групп

Объект исследования		У. е.
Размер ядер	оперированные самцы	1,81 $\pm$ 0,16
	оперированные самки	1,16 $\pm$ 0,35
Ядерно-цитоплазматическое отношение	самцы	1,9
	самки	1,7

Изменения размеров ядер и ядерно-цитоплазматического отношения, вероятнее всего, были обусловлены воспалительным процессом и деструкцией эндотелия на фоне недостаточности половых гормонов. Для выявления особенностей механизмов развития изменений в эндотелиальной выстилке необходимо дальнейшее изучение структурных особенностей эндотелия с использованием электронно-

микроскопического и иммуногистохимического метода исследований.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, данные морфологического и морфометрического исследований свидетельствуют о развитии сосудистой патологии с воспалительными изменениями и повреждением эндотелиальной выстилки внутриорганных сосудов у обеих экспериментальных групп животных. Наиболее выраженные изменения развиваются у группы оперированных самок.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Аликханова З.М. // Акуш. и генекол. – 1996. – № 1. – С. 11–14.
2. Петрищев Н.Н., Власов Т.Д. Дисфункция эндотелия. Причины, механизмы, фармакологическая коррекция. – СПб.: СПбГМУ. – 2003. – С. 4–5.
3. Саркисов Д.С., Перов Ю.Л. Микроскопическая техника. – М.: Медицина, 1996. – 544 с.
4. Mombouli J.V., Vanhoutte P.M. // J. Mol. Cell Cardiol. – 1999. – Vol. 31(1). – P. 61–74.

© И.Н. Тюренков, А.В. Воронков, Г.Л. Снигур, 2006

УДК 591.147.8:616.89–092.9

## ИЗУЧЕНИЕ ВЛИЯНИЯ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ПОЛОВЫХ ГОРМОНОВ НА МНЕСТИЧЕСКИЕ И КОГНИТИВНЫЕ ФУНКЦИИ ЖИВОТНЫХ ОБОЕГО ПОЛА

И.Н. Тюренков, А.В. Воронков, А.И. Робертус

Лаборатория фармакологии сердечно-сосудистых средств, НИИ фармакологии ВолГМУ

Демографические изменения, произошедшие в обществе за последнее столетие, характеризуются увеличением продолжительности жизни людей и, в следствие этого, ростом численности людей пожилого возраста [7]. Традиционно старение человека ассоциируется со снижением репродуктивной функции организма как у женщин, так и у мужчин. Наступление менопаузы характеризует конец репродуктивного периода, а снижение уровня половых гормонов приводит к появлению различных постменопаузальных расстройств: вегетососудистых, нервно-психических и др. [3, 5, 6, 7]. С другой стороны, возросло количество прооперированных женщин с полностью удаленными маткой и придатками. В данном случае резкое изменение гормонального уровня также ведет к развитию психосоматических расстройств [2, 8]. Достаточно полная оценка психоэмоциональных расстройств у данной категории пациентов является не всегда возможной [6], а сравнительная характеристика нарушений когнитивных и мнестических функций среди мужчин и женщин в полном объеме возможна лишь при проведении экспериментальных исследований.

## ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Изучить влияние недостаточности половых гормонов на мнестические и когнитивные функции животных обоего пола.

## МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Для выполнения планируемого исследования были сформированы 6 групп по 12 животных в каждой: оперированные самцы, оперированные самки, ложнооперированные самки, ложнооперированные самцы и две группы интактных крыс, состоящих из самок и самцов. В эксперименте было использовано 72 крысы линии *Wistar* массой 250–300 г, содержащихся в стандартных условиях вивария, со свободным доступом к воде и пище. Все животные были рандомизированы по массе и возрасту. Чтобы смоделировать гормональную недостаточность у самцов, было проведено удаление яичков, у самок осуществлялась экстерпация матки с придатками. Для профилактики послеоперационных осложнений всем оперированным животным был проведен курс антибиотикотерапии (амоксоил ретард 150 мг/кг) в течение 10 дней. Группам интактных животных вводился физ-

раствор в эквивалентном объеме.

У всех животных двукратно – после проведенной операции и курса антибиотикотерапии (через 10 дней) и через месяц после оперативного вмешательства – была проведена оценка поведения животных, мнестическая функция, психическое состояние с помощью психофармакологических тестов "условной реакции пассивного избегания" (УРПИ) [4], "экстраполяционного избегания" (ТЭИ) [4], "принудительного плавания" [1], проводился однократно, через месяц после операции.

Результаты опытов обрабатывались методами базисного статистического анализа в программе STATISTICA/w5.0 фирмы StatSoft, Inc., (США) для Windows.

#### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Оценка состояния долговременной памяти проводилась на модели условной реакции пассивного избегания (УРПИ). Результаты эксперимента отражены в табл. 1.

Контрольное тестирование мнестической функции животных в рандомизированных группах продемонстрировало сохранность навыка УРПИ после проведенных операций и курса антибиотикотерапии практически у всех животных, и во всех выделенных группах латентный период захода в темный отсек был достоверно выше по сравнению с латентным периодом захода в темный отсек до процедуры обучения. Количество заходов в темный отсек также сопоставимо снижалось во всех шести группах. Полученные данные свидетельствуют о сохранности памяти у экспериментальных животных в постоперационном периоде.

Анализ сохранности навыка УРПИ в дальнейшем ходе эксперимента позволил оценить степень мнестических нарушений на фоне недостаточности половых гормонов.

Установлено, что в группах ложноперирированных и интактных животных достоверных различий по изучаемым параметрам (латентному времени и количеству заходов в темный отсек) не выявлено. У животных с удаленными яичками и экстерпацией матки с придатками латентный период захода в темный отсек снижался по сравнению с исходными данными и группой ложноперирированных животных, что свидетельствует об угасании навыка УРПИ у животных с недостаточностью половых гормонов. Постоянное увеличение в этих группах общего времени нахождения в темном отсеке и увеличение изменений показателя количества заходов в темный отсек свидетельствует о повышении уровня тревожности животных.

Таким образом, полученные данные свидетельствуют об ухудшении памяти у животных с недостаточностью половых гормонов и повышенной тревожности у оперированных самок и самцов, причем достоверных отличий изучаемых параметров поведения при межвидовой рандомизации не наблюдалось.

Влияние недостаточности половых гормонов на когнитивную функцию животных нашло подтверждение в проведенном нами тесте экстраполяционного избегания, по условиям которого животное решает задачу по определению выхода из-под стеклянного цилиндра, погруженного в воду, что может быть достигнуто путем экстраполяции траектории выхода либо активной поисковой деятельностью. В соответствии с дизайном эксперимента оценка когнитивной деятельности крыс в условиях аверсивной среды проводилась на интактных животных, а затем время решения вышеизложенной задачи в динамике фоновых гормональных нарушений у групп ложноперирированных и оперированных животных обоего пола.

Данные по изменению регистрируемых показателей представлены в табл. 2.

Таблица 1

#### Изменение степени сохранности памятного следа в тесте УРПИ на фоне недостаточности половых гормонов ( $M \pm m$ )

Показатели	Контроль интакт ♂	Контроль интакт ♀	Ложноперирированные ♂	Ложноперирированные ♀	Оперированные ♂	Оперированные ♀
<i>УРПИ при первом тестировании через 10 дней после проведенной операции</i>						
ЛП	13,8±1,24	14,6±2,19	14,7±1,37	14,9±1,95	14,8±1,75	12,6±1,76
КЗ	1,6±0,22	1,5±1,17	1,4±0,22	1,5±0,22	1,6±0,16	1,6±0,27
<i>Воспроизведение УРПИ через 24 ч после первого тестирования</i>						
ЛП	152,6±18,29	165,3±14,70	162,9±13,12	149,3±20,48	138,4±21,30	152,5±18,41
КЗ	0,2±0,13	0,1±0,10	0,2±0,13	0,2±0,13	0,3±0,15	0,2±0,13
ОВ	27,4±18,29	14,7±14,70	17,1±13,12	30,7±20,48	41,6±21,30	27,5±18,41
<i>Воспроизведение УРПИ через 1 мес. после первого тестирования</i>						
ЛП	119,0±24,95	119,4±24,74	92,2±21,99	95,6±23,40	56,3±20,78**	37,1±16,03**
КЗ	0,9±0,38	0,8±0,33	1,3±0,33	1,0±0,33	0,9±0,18	0,9±0,10
ОВ	46,5±19,19	45,0±18,50	63,7±15,86	70,1±20,09	121±20,29**	142,9±16,03**

Примечание. ЛП – латентный период первого захода в темный отсек; КЗ – количество заходов в темный отсек; ОВ – общее время нахождения в темном отсеке. Достоверность различий по сравнению с интактом и ЛО: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$  ( $t$  критерий Стьюдента, критерий Уайта-Вилкоксона).

Таблица 2

#### Влияние недостаточности половых гормонов

**на формирование навыка избегания аверсивной среды (M±m)**

Группа	Регистрируемые показатели		
	ЛПП	ВИ	ДИ
<i>Интактные</i>			
Исход	66,5±14,40	30,2±6,03	45,41±2,08
<i>Показатели после операции (1 мес.)</i>			
Интакт ♂	50±14,92	27,3±2,48	54,6±5,01
Интакт ♀	48,8±14,82	31,2±3,35	63,9±3,45 <sup>#</sup>
ЛО ♂	57,4±15,20	19,4±1,86 <sup>#</sup>	33,8±2,09
ЛО ♀	69,6±19,10	40,8±14,37	58,6±5,53
О ♂	144,5±16,99 <sup>##**</sup>	36,2±4,30	25,1±3,94 <sup>#*</sup>
О ♀	153,3±15,85 <sup>##**</sup>	37,8±6,73	24,6±2,54 <sup>#*</sup>

Примечание. ЛПП – латентный период подныривания, с; ВИ – время иммобилизации, с; ДИ – доля иммобилизации, %. ЛО – ложнооперированные, О – оперированные. Достоверность различий по сравнению с интактом и ЛО: \* –  $p < 0,05$ ; \*\* –  $p < 0,01$ ; по сравнению с исходом: <sup>#</sup> –  $p < 0,05$ ; <sup>##</sup> –  $p < 0,01$  (t-критерий Стьюдента, критерий Уайта-Вилкоксона).

Таким образом, у животных, подвергнутых удалению половых желез, отмечается ухудшение когнитивной деятельности. Так, после кастрации у крыс обоего пола наблюдалось значительное снижение скорости решения задачи избегания аверсивной среды (т. е. увеличение латентного периода подныривания), в то же время латентный период подныривания в группах ложнооперированных животных был достоверно ниже.

Практически все ложнооперированные животные сохраняли способность к решению задачи избегания аверсивной среды, в то время как в группах прооперированных животных обоего пола через месяц после проведенной операции количество не решивших задачу крыс составило более 60%.

Дополнительно регистрировался показатель общего времени иммобилизации (по аналогии с тестом форсированного плавания), по продолжительности которого можно судить о степени выраженности депрессивного компонента. Однако разное время нахождения животных в аверсивной среде не позволяет сравнивать непосредственно время иммобилизации, в связи с чем был рассчитан показатель доли иммобилизации (процент иммобилизации от времени решения задачи). Увеличение этого показателя, по нашему мнению, скорее свидетельствует о сохранности и преобладании в поведении животных мнестических и когнитивных процессов животных интактных и ложнооперированных групп в противовес бессмысленной и случайной активной поисковой деятельности крыс. Многочисленные эпидемиологические и клинические данные указывают на высокую взаимосвязь между гормональной недостаточностью и депрессией [6, 8], что косвенно подтверждают и результаты наших экспериментов.

Таблица 3

**Поведение интактных и кастрированных крыс в тесте принудительного плавания (M±m)**

Группа	Иммобилизация (с)	Плавание (с)	Активное избегание (с)
Интакт ♂	112,4±25,6	136,9±17,6	50,7±16,9
Интакт ♀	118,4±28,5	119,1±24,5*	62,4±13,3
ЛО ♂	118,1±18,7	113,3±14,1	88,6±10,4
ЛО ♀	112,1±18,8	90,8±9,6	97,1±16,7
О ♂	183,6±27,3*	63,5±19,5*	52,9±13,0
О ♀	172,3±24,3*	64,0±15,2*	63,7±29,1

Примечание. \* – достоверное отличие от интактной и ЛО групп при  $p < 0,05$ ; \*\* – достоверное отличие при  $p < 0,005$  (критерии Крускала-Уоллиса и Даннета) (n=10).

Через месяц после операции на фоне недостаточности половых гормонов был использован тест принудительного плавания. В этом тесте через сутки после предварительного обучения животных регистрировали в течение 300 с время нахождения крыс в состоянии иммобилизации (животное пассивно плавает в воде со слегка поднятой головой), время плавания (умеренные движения задними лапами, перемещение по периметру бассейна) и время активного избегания (интенсивные движения передними лапами над и под водой, чаще возле стенки бассейна; попытка избегания аверсивного воздействия).

По результатам теста принудительного плавания время иммобилизации в группах интактных и ложнооперированных крыс было достоверно ниже относительно групп оперированных животных обоего пола (табл. 3). Полученные результаты полностью подтверждают данные, представленные выше, и свидетельствуют о формировании у животных обоего пола достаточно сильных депрессивных наслоений на фоне недостаточности половых гормонов.

**ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Таким образом, полученные нами результаты отражают негативное влияние гормональной недостаточности на состояние высших интегративных функций мозга, вызываемое ею угнетение когнитивной активности, провоцирование депрессивных реакций, проявлений невротических и психопатических состояний (страх, тревога, беспокойство, напряжение и др.).

**ЛИТЕРАТУРА**

1. Андреева Н.И. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ: руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: ИИА "Ремедиум", 2000. – С. 121–125.
2. Алиханова З.М. // Акуш. и генекол. – 1996. – № 1. – С. 11–14.
3. Бескровный С.В., Цвелев Ю.В., Ткаченко Н.Н. и др. // Вестн. Рос. ассоциации акушергинекол. – 1998. – № 2. – С. 32–36.
4. Воронина Т.А., Островская Р.У. Методические указания по изучению ноотропной активности фармакологических веществ: руководство по экспериментальному (доклиническому) изучению новых фармакологических веществ. – М.: ИИА "Ремедиум", 2000. – С. 153–161.

5. Глушков Р.Г., Андреева Н.И., Алеева Г.Н. // Рус. мед. ж. – 2005. – Т. 13. – № 12. – С. 1–3.

6. Кулаков В.И., Краснов В.Н., Юреньева С.В. и др. // Науч. прак. ж., Рос. асс. спец. перинатальной мед. – 2003. – Т. 2, № 1. – С. 1–4.

7. Сметник В.П., Кулаков В.И. Руководство по климаксу. – М.: МИА, 2001. – С. 686.

8. Топчий Н.В. // Фарматека – 2005. – № 10. – С. 2–7.

© И.Н. Тюренков, А.В. Воронков, А.И. Робертус, 2006

УДК 616.441:576.8.097.29

## СТРУКТУРНЫЕ И ФУНКЦИОНАЛЬНЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ В ЩИТОВИДНОЙ ЖЕЛЕЗЕ ПРИ ХРОНИЧЕСКОМ ЭНДОТОКСИКОЗЕ

Л.В. Полякова, С.А. Калашникова, В.В. Новочадов, А.В. Разваляева

*Лаборатория фундаментальных исследований ВНЦ РАМН и Администрации Волгоградской области*

Развитие эндогенной интоксикации складывается из многих компонентов, где ведущим звеном патогенеза становится нарушение нейроэндокринной регуляции организма, во многом усугубляющей течение эндотоксикоза. Одним из важнейших эндокринных органов является щитовидная железа, поражение которой может привести к серьезным сдвигам гомеостаза [4, 5].

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Установить характер патоморфологических изменений и активность гормонопоза в щитовидной железе при хроническом эндотоксикозе.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Моделирование хронического эндотоксикоза производилось с помощью стандартных методик (Новочадов В.В., 2001). Работа была выполнена на 35 белых крысах-самках линии "Вистар" массой 180–200 г. Выбор, содержание животных, моделирование патологических процессов и выведение крыс из опыта осуществляли на основе базисных нормативных документов МЗ РФ и рекомендациями ВОЗ.

Перед включением в эксперимент все животные прошли необходимый карантин и подверглись осмотру перед исследованием. Контрольные группы формировались для каждой серии экспериментов с учетом пола и возраста животных, во всех случаях определены границы биологической нормы для всех тестируемых показателей. При моделировании ЭТ изменения оценивались в трех временных интервалах.

Опытной группе животных ежедневно внутрибрюшинно вводился 4%-й раствор гентамицина из расчета 20 мг/кг массы тела и ЛПС 1 мг/кг еженедельно внутрибрюшинно. Контролем служили 10 интактных крыс. Животные выводились из эксперимента на 30, 60 и 90-е сутки путем передозировки нембутала (100 мг/кг массы). Производилось гистологическое исследование ткани щитовидной железы

с использованием окраски гематоксилином и эозином по ван Гизон. В сыворотке крови определяли уровень трийодтиронина и тиреотропного гормона (ТТГ) методом иммуно-ферментного анализа. Статистическая обработка проводилась общепринятыми для медико-биологических исследований методами с использованием пакета программ "MS Excel" (USA) [2, 3].

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

#### И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

На 30-е сутки эксперимента преобладал геморрагический экссудат в паренхиме железы, в основном в интерфолликулярном пространстве. Железа сохраняла нормопластический тип строения (рис. 1).

При изучении гормонального профиля было установлено достоверное снижение уровня трийодтиронина в сыворотке крови и увеличение в тканевых гомогенатах щитовидной железы ( $p < 0,05$ ), в то время как для ТТГ достоверных различий выявлено не было.

На 60-е сутки сосудистый компонент с геморрагическими явлениями становится менее выраженным. Щитовидная железа приобретает паренхиматозный тип строения с сохранением единичных фолликулов с нормальным содержанием коллоида. Пролиферативные процессы характеризуются образованием подушечек Сандерсона.

К 90-м суткам наблюдается беспорядочное склерозирование стромы с активной пролиферацией тироцитов экстра- и интерфолликулярного эпителия (рис. 2). Концентрация трийодтиронина в плазме крови снижается (рис. 3), и повышается концентрация ТТГ (рис. 4).

При проведении корреляционного анализа по Пирсону было выявлено, что между уровнями трийодтиронина и ТТГ при хроническом эндотоксикозе существует сильная отрицательная корреляционная зависимость ( $r = -0,97, p < 0,01$ ).