

НЕЙРОТОКСИЧЕСКОЕ ВОЗДЕЙСТВИЕ ДИМЕФОСФОНА НА МОЗЖЕЧОК КРЫС

Перфильева Наталья Петровна, доктор биологических наук, профессор кафедры «Анатомия, физиология и гигиена человека»

Ипастова Ирина Дмитриевна, аспирантка кафедры «Анатомия, физиология и гигиена человека»

ФГБОУ ВПО «УлГПУ им. И.Н. Ульянова»

432700 г. Ульяновск, пл. 100-летия со дня рождения В.И. Ленина, дом 4;

тел.: +7 (917) 6143484, +7 (905) 7957227; e-mail: iri-ipast@yandex.ru

Ключевые слова: димефосфон, мозжечок крысы, нейротоксическое воздействие, морфометрия.

Определено нейротоксическое воздействие различных доз димефосфона — терапевтической и летально-токсической — при многократном его введении внутривентриально белым крысам. Изучены и приведены морфометрические характеристики мозжечка крысы, такие как общая толщина коры мозжечка, его зернистого и молекулярных слоёв, площадь серого и белого вещества извилин.

Введение

Известно, нейротоксичность — свойство химических веществ вызывать нарушение структуры и функций нервной системы. Такой лекарственный препарат, как димефосфон, содержащий в своём составе фосфор и обладающий широким спектром действия, у некоторых исследователей вызывает скептическое отношение [1]. Они считают, что его использование может привести к непредсказуемым последствиям в функционировании систем организма и его морфологии.

Вместе с тем, в доступной литературе мы не нашли сведений о влиянии димефосфона на макро- и микроструктуру нервной ткани мозжечка животных и человека. Ввиду этого мы считаем настоящую тему *актуальной*.

Цель исследования: изучить изменения макро- и микроморфологии мозжечка половозрелых крыс под воздействием многократного введения димефосфона в терапевтической и летально-токсической дозах.

В задачи исследования входило проведение эксперимента с использованием димефосфона в двух экспериментальных группах белых крыс с последующим изучением изменений морфометрических и микроморфологических показателей моз-

жечка в сравнении с таковыми контрольной группы.

Объекты и методы исследований

Материалом для исследования служил мозжечок 36 здоровых половозрелых белых крыс-аналогов, находящихся в одинаковых условиях содержания и кормления в одном виварии. Крысы были разделены на три группы с равным количеством животных: контрольную (КГ), экспериментальную-1 (ЭГ-1) и экспериментальную-2 (ЭГ-2).

Димефосфон экспериментальным крысам вводили 1 раз в день внутривентриально в течение 10 дней в дозах, указанных в табл. 1. Крысам контрольной группы димефосфон не вводили. Животным первой экспериментальной группы вводили терапевтическую дозу, таковым второй экспериментальной группы — летально-токсическую с учётом указаний ряда авторов [2,3].

Содержание животных и выведение их из опыта соответствовало правилам лабораторной практики [4].

После убоя крыс в течение 5 минут извлечённый головной мозг помещали в 12% раствор нейтрального формалина, осуществляли парафиновую проводку, нарезку срезов на микротоме и окраску гематоксилином-эозином, а также импрегнацию азотнокислым серебром по Бильшовскому-Грос.

Таблица 1
Дозы однократного введения димефосфона экспериментальным крысам

Группа животных	Терапевтическая	Летально-токсическая
Дозы		
КГ	-	-
ЭГ-1	500 мг/кг	-
ЭГ-2	-	2500 мг/кг

На срезах изучали общую толщину коры мозжечка, его зернистого и молекулярных слоёв, площадь серого и белого вещества извилин. Для морфометрии использовали окулярные линейку и сетки, окуляр-микроскоп.

Полученные морфометрические данные от 50 полей мозжечка каждой группы крыс обрабатывали с помощью компьютерной программы Statistica 6.0.

Статистический анализ количественных переменных основывался на вычислении средней величины, среднего квадратического отклонения, ошибки среднего арифметического, дисперсии. Результат сравнения средних значений с применением дисперсионного анализа при условии нормального распределения выборки и равенстве дисперсий оценивался по уровню значимости. В том случае, если Р-уровень значимости различий не превышал 0,05 ($P < 0,05$), нулевая гипотеза отклонялась и принималась альтернативная о существовании различий средних значений в группе. Это означало, что различия не были случайны-

ми, а были обусловлены влиянием димефосфона на морфологические показатели. В противном случае нулевая гипотеза об отсутствии различий средних значений не отклонялась и группы считались не различающимися [5,6,7].

Результаты исследований

Влияние димефосфона на морфологическую характеристику мозжечка в контрольной и экспериментальной группах приведено в табл. 2.

Известно, что за последние 100 лет отечественными и зарубежными учеными были накоплены сведения о микроскопическом строении мозжечка: определена толщина зернистого и молекулярного слоёв коры у разных животных, в том числе крыс. Уже тогда была выдвинута гипотеза, что соотношение площадей этих двух слоёв является величиной постоянной у различных видов организмов и служит тонким индикатором наличия структурных изменений. Толщина молекулярного слоя мозжечка крысы составила 199 ± 16 мкм ($0,20 \pm 0,02$ мм), отношение площади молекулярного слоя к площади зернистого слоя — 1,61 [8].

По нашим данным, **зернистый слой** трёх выборок по 12 крыс в каждой (контрольная группа и две экспериментальных) не имели статистических различий между собой при сравнении. Так, уровень значимости $P=0,45$ показал низкую вероятность обусловленности различий параметра влиянием димефосфона. Вероятно, различия связаны с действием другого слабого, незначительного фактора. Это означает, что любая из выборок даёт одинаково объективную оценку толщины зернистого слоя мозжечка крысы. Используя результаты по контрольной и двум экспериментальным

Таблица 2
Влияние димефосфона на морфометрические показатели коры мозжечка крысы

Группа животных	Толщина			Соотношение площади серого и белого вещества, %
	зернистого слоя, мм	молекулярного слоя, мм	коры, мм	
КГ	$0,14 \pm 0,03$	$0,19 \pm 0,06$	$0,35 \pm 0,04$	$92,80 \pm 3,44$
ЭГ-1	$0,13 \pm 0,02$	$0,16 \pm 0,03$	$0,32 \pm 0,03$	$91,70 \pm 3,35$
ЭГ-2	$0,15 \pm 0,01$	$0,16 \pm 0,02$	$0,31 \pm 0,03$	$93,90 \pm 2,04$

Таблица 3

**Средние морфометрические показатели
коры мозжечка крысы**

зернистого слоя, мм	Толщина		Соотношение площади се- рого и белого вещества, %
	молеку- лярного слоя, мм	коры, мм	
0,14±0,01	0,17±0,02	0,33±0,02	92,75±1,40

группам, получим среднее значение по совокупности – 0,14±0,01 мм. (табл. 3).

Молекулярный слой. Нет причин сомневаться в случайности неравенства средней величины у крыс контрольной и экспериментальной групп, веским доказательством служит уровень значимости $P=0,28$. Вероятность, что под действием димефосфона получена разница в показаниях (табл.3) мала – 78% вместо минимума в 95%. Учитывая это, по показателям толщины молекулярного слоя коры мозжечка половозрелых белых крыс в контрольной и двух экспериментальных группах было подсчитано среднее значение по совокупности — 0,17±0,02 мм (табл. 3).

Толщина коры. Различия средних величин в трёх выборках не зависели от исследуемого фактора. Уровень значимости различий ($P=0,10$) достиг критического значения, когда можно принять нулевую гипотезу (различия обусловлены случайными, слабыми факторами). В связи с этим средняя толщина коры мозжечка была подсчитана по результатам всех групп – 0,33±0,02 мм (табл. 3).

Соотношение площади серого и белого вещества извилин мозжечка остаётся почти неизменным в трёх группах (табл. 2). Нулевая гипотеза об отсутствии различий в группах верна ($P=0,49$). Незначительные различия между средними значениями по измеряемому показателю можно связать с действием слабых факторов. Так, площадь коры мозжечка белых крыс составляет 93% от площади извилин.

Однако полученные «абсолютные» результаты нашего исследования всё-таки указывают на слабое влияние обеих доз димефосфона на морфологию мозжечка. Так, под влиянием терапевтической дозы уменьшается толщина зернистого, молекулярного слоёв коры мозжечка и, соответственно, процентное соотношение серого вещества к белому.

Летально-токсическая доза димефосфона ассоциируется с незначительным увеличением толщины зернистого и уменьшением молекулярного слоёв мозжечка при истончении его коры. Соотношение серого вещества к белому возрастает на 1%, что

всё-таки свидетельствует о нейротоксическом воздействии лекарственного средства в данной дозе.

Заключение

Согласно гистологическим исследованиям, проведённым в 1980-м году Бурнашёвой Д.В. и в 1996-м Овчинниковой А.Г. с соавт., димефосфон в летально-токсической дозе при однократном введении не вызывает структурных изменений в тканях и клетках нервной системы [9].

В нашем исследовании при многократном введении димефосфона на протяжении 10 дней доказано отсутствие статистически достоверных различий в морфометрических показателях структурных изменений мозжечка крыс при использовании терапевтической и летально-токсической дозы. Однако в абсолютных величинах отмечается незначительная разница.

Выводы

1. Впервые выявлены морфометрические показатели мозжечка половозрелых белых крыс, характеризующие его состояние при различном воздействии димефосфона: толщину зернистого и молекулярного слоёв, толщину серого и белого вещества.

2. Выявлен незначительный нейротоксический эффект воздействия димефосфона на морфометрические показатели мозжечка крыс.

3. Полученные морфометрические данные нейротоксического воздействия димефосфона на мозжечок белых крыс статистически недостоверны.

Библиографический список

1. Куценко, С.А. Основы токсикологии : учебное пособие / С. А. Куценко. -СПб. : Фолиант, 2002. - 395 с. - Режим доступа: http://biochem.vsmu.edu.ua/biochem_common_u/

toxycology.pdf

2. Ипастова, И.Д. Общетокические свойства димефосфона / И.Д. Ипастова, Л.Н. Милюткина, И.С. Бильданова // Университетское образование: проблемы и перспективы. Сборник материалов молодёжного научного форума. - Ульяновск : УЛГПУ, 2009. - С. 303-306.

3. Малышев, В.Г. Влияние димефосфона на гомеостаз организма : монография / В. Г. Малышев, И. В. Федосейкин. – М. : Наука, 2007. - 213 с.

4. Приказ Министерства Здравоохранения и социального развития Российской Федерации «Об утверждении правил лабораторной практики» № 708н от 23 августа 2010 года. - Режим доступа: <http://old.soramn.ru/getres.php3?resid=15&reslocale=RU&resgroup=5>

5. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA : учебное пособие / О.Ю. Реброва.- М. : Ме-

диаСфера, 2002. - 312 с.

6. Стем, Д.А. Отсевивание фактов: почему нас не удовлетворяют статистические критерии значимости? / Д.А. Стем, Г.Д. Смит // Британский медицинский журнал. - 2001. - № 18.- С. 326-331. Режим доступа: <http://www.psychosor.org/1998/18/9-1.php>

7. Гланц, С.А. Медико-биологическая статистика : практическое руководство / С.А. Гланц; научный ред. перевода Ю.А. Данилов. - 4-е изд. - М.: Практика, 1999. - 459 с.

8. Блинков, С.М. Мозг человека в цифрах и таблицах : справочное пособие / С. М. Блинков, И. И. Глезер. - СПб, 1964. - 471 с.

9. Бурнашова, Д.В. Структурные особенности элементов нервной и сосудистой систем после введения димефосфона животным / Д. В. Бурнашова, Х. Г. Валеева, А. З. Миндубаева // Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ. -1996. - №5. - С. 26-29.

УДК 574.472:576.89

ЭКОЛОГИЧЕСКИЕ ЗАКОНОМЕРНОСТИ ЦИРКУЛЯЦИИ ГЕОНЕМАТОДОЗОВ НА ТЕРРИТОРИИ УЛЬЯНОВСКОЙ ОБЛАСТИ

Романова Елена Михайловна, доктор биологических наук, профессор, заведующая кафедрой «Биология, ветеринарная генетика, паразитология и экология»

Мишонкова Анна Николаевна, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры «Биология, ветеринарная генетика, паразитология и экология»

Романов Василий Васильевич, кандидат технических наук, заведующий кафедрой «Информатика»

Игнаткин Денис Сергеевич, кандидат биологических наук, старший преподаватель кафедры «Биология, ветеринарная генетика, паразитология и экология»

Баева Татьяна Геннадьевна, аспирант кафедры «Биология, ветеринарная генетика, паразитология и экология»

Щеголенкова Анастасия Евгеньевна, аспирант кафедры «Биология, ветеринарная генетика, паразитология и экология»

ФГБОУ ВПО «Ульяновская ГСХА им. П.А. Столыпина»

432017, г. Ульяновск, бульвар Новый Венец, 1; тел. 8(8422) 55-95-38; e-mail: ignatkin82@yandex.ru

Ключевые слова: окружающая среда, агроклиматические зоны, эндемичные заболевания, геогельминтозы, экстенсивность инвазии.