

ИЗУЧЕНИЕ РАЗВИТИЯ И СТАНОВЛЕНИЯ НЕЙРОСЕКРЕТОРНОЙ ФУНКЦИИ ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАРНОЙ НЕЙРОСЕКРЕТОРНОЙ СИСТЕМЫ У ПЛОДОВ И ПОТОМСТВА ЖИВОТНЫХ, ОТРАВЛЕННЫХ ХЛОРПИРИФОСОМ В ТЕЧЕНИЕ БЕРЕМЕННОСТИ

Ш. А. Джуманиязов, А. Г. Карабаев, Д. В. Ким

Самаркандский государственный медицинский университет, Самарканд, Узбекистан

Ключевые слова: гипоталамо-гипофизарная нейросекреторная система, паравентрикулярное ядро, онтогенез, супраоптическое ядро, нейрогипофиз, нейросекретция, фосфорорганические пестициды.

Таянч сўзлар: гипоталамо-гипофизар нейросекретор тизим, паравентрикуляр ядро, супраоптик ядро, нейрогипофиз, нейросекретция, онтогенез, фосфорорганик пестицидлар.

Key words: hypothalamo-pituitary neurosecretory system, paraventricular nucleus, supraoptic nucleus, neurohypophys, neurosecretion, organophosphate pesticides.

В статье исследована гипоталамо-гипофизарная нейросекреторная система лабораторных крыс в онтогенезе при антенатальном воздействии фосфорорганическим пестицидом хлорпирифос. Исследование проводилось на уровне крупноклеточных ядер переднего гипоталамуса (супраоптическое и паравентрикулярное ядра), срединного возвышения и задней доли гипофиза. Повреждения, наблюдаемые в ГГНС, характеризуются дезорганизацией и угнетением нейросекреторных процессов, расстройством кровообращения и повышенной гибелью нейронов в гипоталамусе. Во всех возрастных группах остаётся заметным выраженное отставание роста и развития нейронов в крупноклеточных ядрах гипоталамуса по сравнению с интактными крысами того же возраста. У 2-х недельных крысят и более старших животных наблюдаются признаки напряженного функционирования ГГНС, что, по-видимому, связано с необходимостью поддержания нарушенного гомеостаза. Вместе с тем, такая повышенная активность сопровождается высоким содержанием в крупноклеточных ядрах гипоталамуса нейронов в стадиях "депонирования" и дистрофии. В то же время, объёмы ядер нейронов не достигают показателей, характерных для интактных крысят.

ҲОМИЛАДОРЛИК ДАВРИДА ХЛОРПИРИФОС БИЛАН ЗАҲАРЛАНГАН ҲАЙВОНЛАР АВЛОДИДА ГИПОТАЛАМО-ГИПОФИЗАР НЕЙРОСЕКРЕТОР СИСТЕМАСИНING НЕЙРОСЕКРЕТОР ФУНКЦИЯСИНИ РИВОЖЛАНИШИ ВА ШАКЛЛАНИШИ

Ш. А. Джуманиязов, А. Г. Карабаев, Д. В. Ким

Самарканд давлат тиббиёт университети, Самарканд, Ўзбекистон

Мақолада лаборатория каламушларининг гипоталамо-гипофизар нейросекретор тизимининг (ГГНС) онтогенезига фосфорорганик пестицид хлорпирифоснинг антенатал таъсири ўрганилди. Тадқиқот олдинги гипоталамуснинг катта хужайрали ядролари (супраоптик ва паравентрикуляр ядролар), медиал устунлик ва нейрогипофиз кесимида ўтказилди. ГГНСда кузатиладиган ўзгаришлар нейросекретор жараёнларнинг бузилиши ва ингибицияси, қон айланишининг бузилиши ва гипоталамусда нейронларнинг ўлимининг кўпайиши билан тавсифланади. Барча пестицид билан таъсирланган гуруҳларда гипоталамуснинг катта хужайрали ядроларида нейронларнинг ўсиши ва ривожланишида интакт каламушларга нисбатан сезиларли кечикиши кузатилган. 2 ҳафталик каламушчалар ва улардан каттароқ ҳайвонларда ГГНСнинг зўриқиш белгилари кузатилади, бу, назаримизда, бузилган гомеостазни сақлаш зарурияти билан боғлиқ. Шу билан бирга, бундай фаоллик гипоталамуснинг катта хужайрали ядроларида "деполаниш" ва дистрофия босқичларидаги нейронлар сонини кўпайишига олиб келади. Шу билан бирга, нейрон ядроларининг ҳажми интакт каламушларга хос кўрсаткичларга етиб бормади.

STUDY OF THE DEVELOPMENT AND FORMATION OF THE NEUROSECRETORY FUNCTION OF THE HYPOTHALAMIC-PITUITARY NEUROSECRETORY SYSTEM IN THE OFFSPRING OF ANIMALS POISONED WITH CHLORPYRIFOS DURING PREGNANCY

Sh. A. Djumaniyazov, A. G. Karabaev, D. V. Kim

Samarkand state medical university, Samarkand, Uzbekistan

The article investigates the hypothalamic-pituitary neurosecretory system of laboratory rats in ontogenesis under antenatal exposure to organophosphate pesticide chlorpyrifos. The study was carried out at the level of large-cell nuclei of the anterior hypothalamus (supraoptic and paraventricular nuclei), median eminence and posterior pituitary gland. The lesions observed in the HPNS are characterized by disorganization and inhibition of neurosecretory processes, circulatory disorders and increased death of neurons in the hypothalamus. In all age groups, there remains a marked lag in the growth and development of neurons in the large-cell nuclei of the hypothalamus compared with intact rats of the same age. In 2-week-old rat pups and older animals, signs of strained functioning of the HPNS are observed, which, apparently, is associated with the need to maintain disturbed homeostasis. At the same time, such increased activity is accompanied by a high content of neurons in the large-cell nuclei of the hypothalamus in the stages of "deposition" and dystrophy. At the same time, the volumes of neuronal nuclei do not reach the indicators characteristic of intact baby rats.

Актуальность проблемы. Широкое применение пестицидов способствует расши-

рению контакта человека и животных с токсическими веществами, возникновению случаев отравления и возрастанию заболеваемости населения в районах интенсивного применения пестицидов. В патогенезе интоксикаций большую роль играет функциональное состояние регулирующих систем организма и, особенно, нейроэндокринной системы, которая в значительной степени обуславливает развитие реакций на вредное воздействие и, в тоже время, является наиболее ранимой [3,10,11,12,13]. Пренатальный (внутриутробный) период развития является самым уязвимым, т.к. окружающая среда влияет на формирование и физиологию плода с помощью эпигенетических механизмов. Факторы, действующие в критические периоды развития плода, могут запускать ряд дезадаптивных механизмов, что оказывает большое влияние на строение и функцию тканей, и последствия этого могут также передаваться из поколения в поколение [1,2,6]. Следует отметить, что морфофункциональное состояние нейроэндокринной системы в онтогенетическом аспекте в условиях неблагоприятного течения беременности изучено недостаточно [14,17].

Цель исследования. Изучение развития и становления нейросекреторной функции ГГНС у плодов и потомства животных, отравленных различными дозами ФОП хлорпирифос в течение всего периода беременности.

Материалы и методы исследования. Данное исследование проведено на беспородных белых крысах массой тела 180-200 гр. и их потомстве различных периодов постнатального развития. Животные были подразделены на 2 группы. Первую группу составили интактные животные. Во 2 группе отравление крыс проводилось хлорпирифосом в течение всего периода беременности в дозе 1/50 ЛД₅₀. Забой животных производился в 1, 7, 14, 21, 30-е дни после рождения путем одномоментной декапитации. Кусочки мозга, включающие гипоталамус с гипофизом, фиксировали в жидкости Буэна (для окраски по методу Гомори) или по Карнуа (для окраски по Нисслю). После проводки по спиртам кусочки заливали в парафин, затем из них готовили срезы толщиной 5-7 мкм., ориентированные фронтально или сагиттально. Срезы окрашивали одной из следующих методик: 1) крезилвиолетом по Нисслю; 2) паральдегид-фуксином (ПАФ) по Гомори-Габу; 3) хромовоквасцовым гематоксилином по Гомори с докраской ядрышек по Гайденгайну.

Изучение гипоталамо-гипофизарной нейросекреторной системы проводилось на уровне гипоталамических ядер (СОЯ и ПВЯ), срединного возвышения и задней доли гипофиза. Изменение морфофункционального состояния нейросекреторных клеток (НСК) супраоптического и паравентрикулярных ядер устанавливали подсчитывая процентное соотношение отдельных типов нейросекреторных клеток [3,16]. Наряду с этим, учитывалось содержание нейросекрета в гипоталамо-гипофизарном тракте и в задней части нейрогипофиза (ЗДГ).

В гипоталамических ядрах (СОЯ и ПВЯ) измеряли объём ядер нейронов для оценки состояния функциональной активности НСК. При описании морфологического состояния нейросекреторных ядер обращали внимание также и на структурные изменения в клетках, на состояние сосудов и глии.

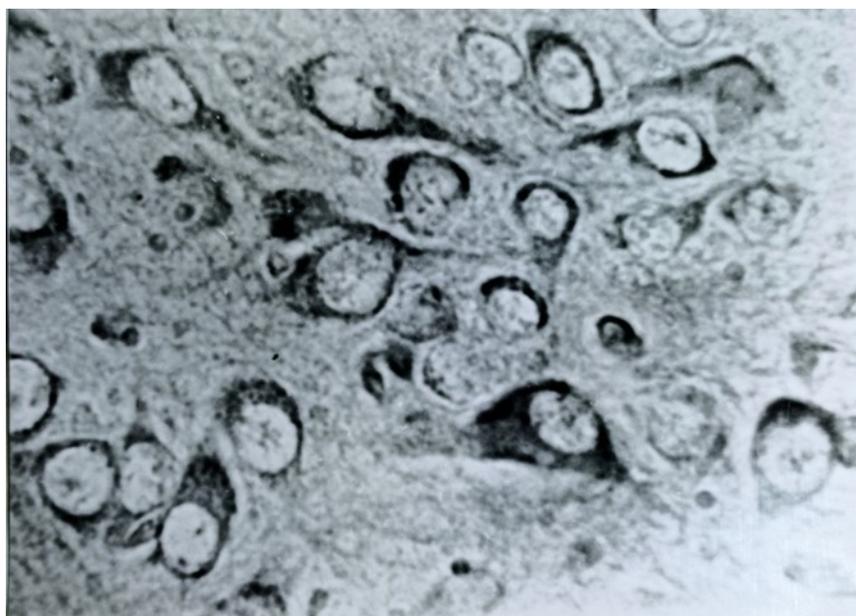
Кроме перечисленных показателей, нами учитывались данные об общем состоянии животных, показатели наступления и сохранения беременности, количество пре- и постнатальной гибели потомства.

Результаты исследования и их обсуждение.

1. Развитие ГГНС у интактных животных. Исследование ГГНС у интактных крыс показало, что крупноклеточные ядра гипоталамуса уже новорожденных крысят обособлены в хорошо различимые образования. Но, вместе с тем, морфологический анализ ГГНС показывает, что данная система далека от степени развития, характерной для взрослых животных, это проявляется не только малыми размерами ядер и ядрышек нейронов, но и отсутствием хорошо выраженной цитоплазмы. О незавершенности процесса созревания ГГНС свидетельствуют также относительная рыхлость распределения нейронов в ядрах, наличие митотически делящихся клеток и малое количество нисслевской субстанции в цитоплазме нейронов. В процессе постнатального онтогенеза крысят имеет место рост размеров нейронов гипоталамуса (рис. 1).

Вместе с тем увеличивается содержание нейросекрета в различных отделах ГГНС. К концу 3-й недели жизни крысят морфологическая картина нейроэндокринной системы при-

*Рис. 1. Крупные ядрышки
нейронов паравентрикулярного
ядра у интактных
новорожденных крыс.
Хромовый гематоксилин.
Ок.х10, Об.х90.*



ближается к той, которая характерна для взрослых животных. Начиная с 21-го дня постнатального развития в крупноклеточных ядрах можно увидеть нейроны в различных фазах секреторного цикла. К 30-му дню жизни нейросекреторная система крысят становится практически идентичной с таковой у взрослых [16].

2. ГНС при отравлении хлорпирифосом в дозе 1/50 ЛД₅₀ на протяжении всего периода беременности.

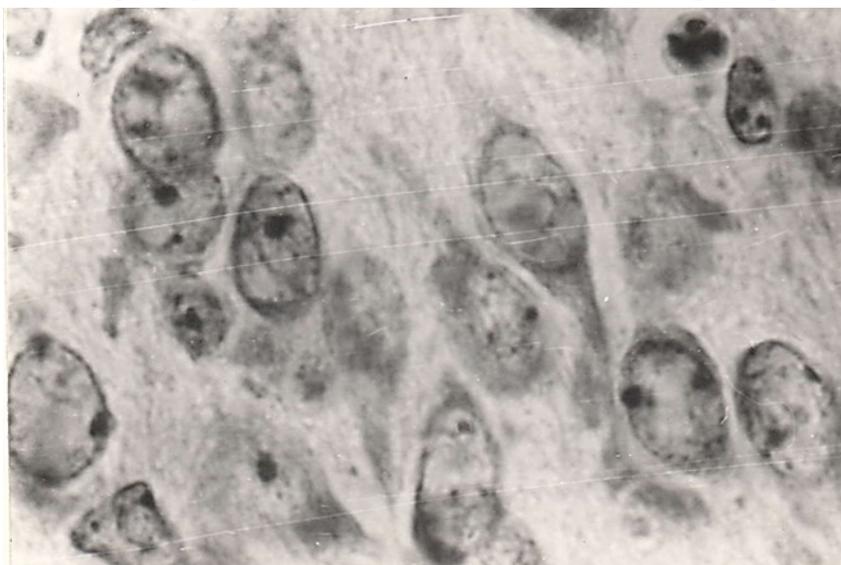
В данной экспериментальной группе наблюдались самые значительные деструктивные изменения в ГНС и общем состоянии потомства отравленных крыс по сравнению с интактными животными.

Изменения, наблюдаемые в ГНС новорожденных крысят, характеризовались дезорганизацией и угнетением нейросекреторных процессов, расстройством кровообращения и повышенной гибелью нейронов в крупноклеточной части гипоталамуса. Деструктивные процессы были более выраженными в СОЯ, чем в ПВЯ.

В последующих возрастных группах остается заметным значительное отставание роста и развития нейронов в крупноклеточных ядрах гипоталамуса по сравнению с интактными крысятами того же возраста. У 2-недельных и более старших крысят наблюдаются признаки напряженного функционирования ГНС, что по-видимому, связано с необходимостью поддержания нарушенного гомеостаза (рис. 2, 3).

Вместе с тем, такая повышенная активность системы сопровождается высоким содержанием в крупноклеточных ядрах гипоталамуса нейронов в стадиях «депонирования» и дистрофии. В то же время, объемы ядер нейронов не достигают показателей, характерных

*Рис. 2. Перинуклеарное
расположение
нейросекреторного вещества в
ПВЯ 14-дневного крысёнка.
Отравление хлорпирифосом в
дозе 1/50 ЛД₅₀.
Паральдегид-фуксин.
Ок.х10, об.х40.*



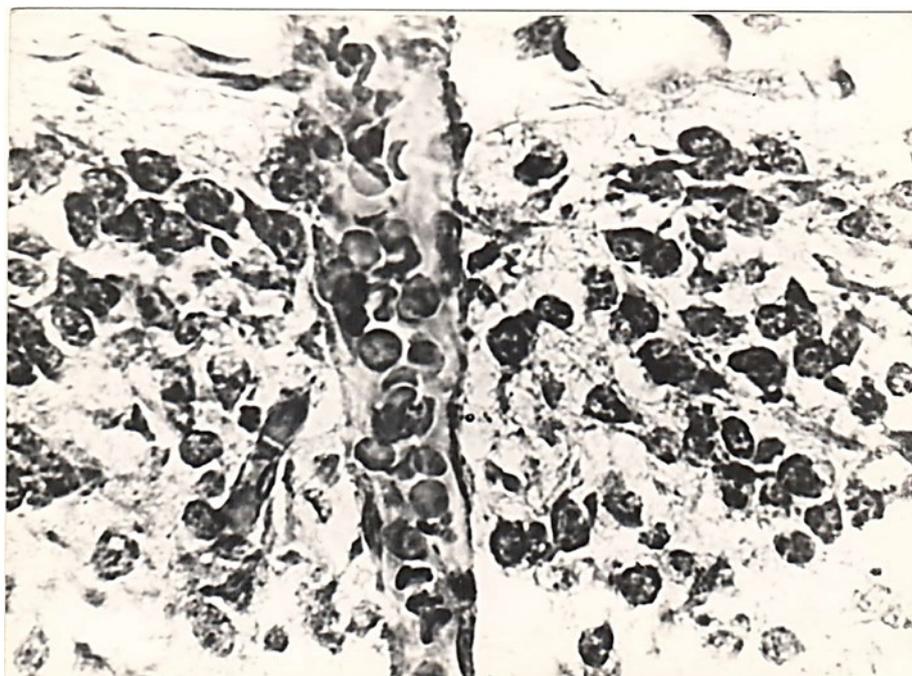


Рис. 3. Гиперемия сосудов, рыхлое расположение нейронов. СОЯ новорожденного крысёнка. Отравление хлорпирифосом в дозе 1/50 ЛД₅₀. Хром. гематоксилин. Ок.х10, об.х20.

Таблица 1.

Объёмы ядер (в мкм³) нейронов СОЯ и ПВЯ у потомства крыс, отравленных хлорпирифосом в дозе 1/50 ЛД₅₀ в течение всего периода беременности.

Ядра	Возраст крысят / дни /				
	новорожд.	7	14	21	30
СОЯ	196,6**±6,03	289,3***±8,46	425,6**±10,04	430,3*±12,2	416,4**±9,16
ПВЯ	182,1**±5,15	280,7***±8,22	443,6*±7,82	421,2*±10,17	425,3**±8,27

Примечание: * - P<0,05; ** - P<0,01; ***- P<0,001 относительно интактных крысят соответствующего возраста. В каждом случае было проведено не менее 150 измерений.

для интактных крысят (табл. 1).

Выводы. Анализируя морфофункциональное состояние ГГНС плодов и крысят первого месяца жизни в данной серии опытов, нужно отметить, что:

1. Антенатальное отравление антио в дозе 1/50 ЛД₅₀ вызывает нарушение становления и развития нейроэндокринной системы на всех этапах раннего онтогенеза. Если у новорожденных крысят преобладают деструктивные процессы в ГГНС, то у более старших животных отмечается напряженное функционирование системы и её истощение.

2. Реакция ГГНС неполовозрелых крысят на отравление совершенно отличается от реакции взрослого организма, имеющего четкий фазовый характер (А.Г. Карабаев, 2021 [11,12,13]). Такое положение мы объясняем тем, что ткани молодых животных, а тем более плодов, весьма чувствительны к токсическим воздействиям, а нейроэндокринная система не имеет завершенного строения [10,15].

3. Помимо нарушений в ГГНС у крысят в данной экспериментальной группе мы констатировали высокую пре- и постнатальную смертность, явления общей гипотрофии и более поздние сроки прозревания животных. Весьма вероятно, что в этих явлениях деструкция и дезинтеграция в ГГНС потомства сыграли не последнюю роль.

Использованная литература:

1. Акарачкова Е.С. с соавт. Материнский стресс и здоровье ребенка в краткосрочной и долгосрочной перспективе. РМЖ «Медицинское обозрение» №3, 2019. с. 26-32.
2. Бабанов С.А. и др. Производственные факторы и репродуктивное здоровье: каузация и оценка профессиональных рисков. Гинекология. 2019;21(4): 33-43.

3. Вулси Т. А. и др. Атлас анатомии головного мозга / Т. А. Вулси, Дж. Ханауэй, М. Х. Гадо; – М.: Издательство Панфилова, 2020 – 260 с.
4. Домуладжанов И.Х. Экофорум Узбекистана. Доклад об обращении особо опасных пестицидов в Узбекистане. 2020. С. 1-91.
5. Забродский П.Ф. Иммунотоксикология фосфорорганических соединений. Саратов. Издательство «Саратовский источник». 2016. 289 с.
6. Илюшина Н. А. Системная оценка генотоксичности пестицидов в Российской Федерации: дисс. ... докт. Биол. наук: 2020. 318 с.
7. Мирошникова Д.И., Ракитский В.Н., Березняк И.В., Иванова Л.Г. Влияние пестицидов на основе глифосата на здоровье работников сельскохозяйственного производства. Гигиена и санитария. 2021;100(9):933-937.
8. Рогозин М. Ю. Экологические последствия применения пестицидов в сельском хозяйстве // Молодой ученый. — 2018. — № 25 (211). — С. 39-43.
9. Christensen, K.; Harper, B.; Luukinen, B.; Buhl, K.; Stone, D. "Chlorpyrifos Technical Fact Sheet". National Pesticide Information Center. Retrieved 3 July 2014. "
10. Herman JP, Tasker JG. Paraventricular Hypothalamic Mechanisms of Chronic Stress Adaptation. Front Endocrinol (Lausanne). 2016;7:137.
11. Karabaev A.G. Relationship between the reactivity of the autonomic nervous system and the morphofunctional activity of basophilic cells of the adenohypophysis in the post-resuscitation period. Science and world 2020, P. 61.
12. Karabayev A. G., Nurimov P. B., Urokov G.M., Bobokandova M. F. Reactivity of the supraoptic, arcuate nucleus of the hypothalamus and the B- and D-basophilic cells of the adenohypophysis in the early postreanimation period. European Journal of Molecular & Clinical Medicine 2021/3 Vol.8, P. 954-957.
13. Rekha K. Gupta, Ramesh C. Gupta. Placental Toxicity//Reproductive and Developmental Toxicology, 2017, p. 1301-1325.
14. Silver, M. K.; Shao, Jie; Zhu, Binqun; Chen, et al (2017). "Prenatal naled and chlorpyrifos exposure is associated with deficits in infant motor function in a cohort of Chinese infants". Environment International. 106: 248–256.
15. Swaab Dick F., Kreier F., Lucassen P. J., et al. The Human Hypothalamus: Anterior Region// Handbook of Clinical Neurology (2021), Volume 179, Pages 2-514.
16. Urokov G.M., Karabayev A.G., Yusupov M.M., et al. Morphofunctional activity of neurosecretor cells in the arcuate nucleus of hypothalamus during the period post-reanimation disease //European Journal of Molecular & Clinical Medicine 2021/3 Vol.8 P. 448-453.
17. Winstock A.R. Effects on Pregnancy and the Newborn //in Reproductive and Developmental Toxicology (Second Edition)/ 2017, Pages 1301-1325.