

УДК 612.54

М.С. Муталханов, М.Е. Ермаков, Д.Ж. Молдагалиева, С.А. Шарипова,  
Х.Д. Дюсембин, Б.К. Оксикбаев

Казахский национальный университет им аль-Фараби, Казахстан, г. Алматы  
Институт физиологий человека и животных МОН РК, Казахстан, г. Алматы  
E-mail: meirambek\_86\_1@mail.ru

### Моделирование и коррекция психомоторных расстройств животных

**Аннотация.** В статье представлены результаты изучения психомоторных нарушений новорежденных. Установлено, что в воздействие амниотической жидкостью женщин с осложнениями беременности или сывороткой крови их детей с церебральной ишемией на 14-й день беременности крыс вызывает у потомства структурные и функциональные расстройства. У крысят выявлены эмбриотоксический и тератогенный эффекты, снижение жизнеспособности, задержка нормального формирования и созревания нервной системы, что приводит к психомоторным изменениям и когнитивным нарушениям.

**Ключевые слова:** крысы, психомоторные нарушения, гипоксические нарушения, амниотические жидкости.

В структуре причин перинатальной заболеваемости и смертности одно из ведущих мест занимают гипоксические повреждения головного мозга плода. Гипоксические поражения центральной нервной системы в антенатальный период жизни вызывают широкий спектр отдаленных психомоторных расстройств у детей: синдром дефицита внимания, детский церебральный паралич с двигательными, коммуникативными и интеллектуальными расстройствами [1]. Одной из главных причин перинатальных гипоксических поражений является плацентарная недостаточность, которая имеет мультифакторную природу. Многочисленные этиологические факторы реализуют свое действие на плод через нарушение кровообращения первоначально в плаценте, а в последующем и у плода. Морфофункциональные изменения в плаценте клинически проявляются внутриутробной гипоксией и задержкой развития плода. Группу риска развития плацентарной недостаточности составляют больные с невынашиванием беременности, гестозами, экстрагенитальными и нейроэндокринными заболеваниями, недостаточностью питания, перенесшие или находящиеся в состоянии стресса [2].

При осложненной беременности (преэклампсии, невынашивании, сахарном диабете, анемии) в плаценте наблюдается тканевая гипоксия, обусловленная явлениями окислительного стресса. Гипоксия любого генеза реализуется через активацию процессов перекисного окисления мембранных фосфолипидов и снижения активности антиоксидантных систем защиты. Физиологическое значение перекисного окисления липидов многогранно: активные формы кислорода являются вторичными посредниками регуляторных влияний (пролиферации, апоптоза и дифференцировки, участвует в процессах обновления мембранных клеточных структур) [3].

Механизм перекисного окисления липидов лежит в основе синтеза тканевых регуляторов – простагландинов и лейкотриенов. Накопления продуктов перекисного окисления приводят к повреждениям мембран отдельных клеток, тканей и целого органа, что вызывает морфофункциональные изменения в плаценте и развитие патологических состояний в последующем у плода. Окислительный стресс приводит к повреждению эндотелия сосудов, мембран форменных элементов крови, нарушению реологических и коагуляционных свойств крови, микроцир-

куляции, что вызывает поражение плаценты и головного мозга плода [4].

Параллельно с этими изменениями возникает нарушение синтеза и дисбаланс простаноидов материнского и плодового происхождения (простагландины класса E и F, простаглицлин, тромбоксан). Возникающий дисбаланс определяется концентрацией вазоактивных веществ (недостаточная продукция простаглицлина и простагландинов класса E или гиперпродукция тромбоксана и простагландинов класса F) сопровождается спазмом сосудов в маточно-плацентарно-плодовом комплексе, вносит существенный вклад в нарушение кровотока между матерью и плодом и, следовательно, влияет на весь ход обменных процессов между ними [5].

Для снижения перинатальной заболеваемости и отдаленных последствий гипоксических поражений мозга наиболее актуальными становятся своевременная диагностика развивающихся при беременности осложнений, лекарственная терапия и проведение профилактических мероприятий. Традиционные методы профилактики и лечения часто не дают должного эффекта, в связи с чем одной из актуальных задач является поиск новых методов предупреждения и терапии данной патологии.

Целью работы являлось изучение эксперименте на крысах психомоторных нарушений новорожденных.

Экспериментальная часть работы выполнена на 145 белых крысах (самки и самцы) породы Вистар массой 180-200 г. и на их потомстве (899 крысят). Животных содержали в стандартных условиях вивария при естественном освещении и свободном доступе к воде и пище, исследования проводили в соответствии с правилами, принятыми Европейской конвенцией по защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных целей. В работе использовали амниотические жидкости 21-й беременной женщины и сыворотки пуповинной крови их новорожденных детей, которые получали из родильного дома № 2 Алматы.

Биологические жидкости центрифугировались в течение 15 минут со скоростью 3000 об / минуту, хранились при -18°C. В постнатальном периоде жизни наблюдали за физическим развитием потомства. У родивших самок подсчитывали число живых и мертвых новорожденных

крысят, измеряли массу тела крысят на 1-е, 4-е и 21-е сутки жизни.

Для оценки физического развития определяли индексы жизнеспособности, лактации, прироста массы тела. Индекс жизнеспособности (ИЖ) – отношение числа живых крысят на 4-е сутки жизни к числу родившихся крысят (в процентах). Индекс лактации (ИЛ) – отношение числа живых крысят на 21-е сутки жизни к числу живых на 4-е сутки (в процентах). Индекс прироста массы тела (ИПМТ) – отношение массы крысенок на 21-е сутки жизни к его массе на 4-е сутки жизни (в процентах).

Анализ психомоторного поведения животных проводили по на кафедре биофизика и биомедицина КазНУ им аль-фараби. На 21-30-е сутки жизни контрольные и экспериментальные крысята тестировались на переходных сооружениях. Установка включала две одинаковые площадки размером 20x20 см, расположенные на высоте 35 см, между которыми помещались различные переходные сооружения длиной 120 см:

а) лестница, изготовленная из металлической проволоки диаметром 0,2 см, шириной 1,0 см, с расстоянием между ступенями 2 см; б) рельсы, состоящие из 2 параллельных металлических реек, шириной 0,3 см, расстоянием между рейками 2 см; в) эстакада – рейка шириной 1 см.

На одной из площадок находился съемный домик с норковым отверстием и пищевым подкреплением, который переставлялся в зависимости от направления движения животного. Животным предоставляли последовательно усложняющиеся варианты перехода с одной площадки на другую (лестница, рельсы, эстакада). Каждый тест проводился 4 раза в день в течение 3-х дней. Во время эксперимента регистрировали следующие показатели: время от начала опыта до начала пробежки по переходным сооружениям (латентный период), время пробежки крысят по переходным сооружениям, количество срывов лапок.

Оценку достоверности данных эмбриологических изменений, морфометрии, психомоторного поведения, в том числе показатели срывов лапок проводили с помощью t-критерия Стьюдента для независимых выборок. Все статистические расчеты проводили с помощью компьютерной программы SPSS 11.5. Результаты оценивали как статистически значимые при  $p \leq 0,05$ .

Оценка показателей эмбриотоксического эффекта и постнатального развития крысят по-

казала, что введение амниотической жидкости женщинам с физиологическим течением беременности не оказывало эмбриотоксического и тератогенного эффектов и не влияло на физическое развитие крысят (группа А) (таблицы 1 и 2). Из

результатов исследования следует, что воздействие амниотической жидкостью женщин с осложнениями беременности (группа Б) вызывает внутриутробную гибель, аномалии развития и снижало массу плодов (табл. 1).

**Таблица 1** – Эмбриотоксический эффект у плодов крыс, вызванный введением амниотической жидкости женщин на 14-е сутки эмбрионального развития

Группы крысят	Количество плодов, подвергшихся воздействию	Количество плодов, выживших на 20-е сутки беременности	Количество плодов, погибших внутриутробно (абс. число % ст. откл.)	Средняя масса плода (г)	Частота пороков развития плода (абс. число % ст. откл.)
К	304	278	26 (8,7±1,6)%	2,04±0,3	0
А	58	58	0	2,01±0,04	0
Б	61	26	35 (57,4±6,4)%*▲	1,65±0,0*▲	8 (30,7±1,2)%*▲

\* –  $p \leq 0,05$  статистически значимые различия по сравнению с контролем К.

▲ –  $p \leq 0,05$  статистически значимые различия по сравнению с группой А.

# –  $p \leq 0,05$  статистически значимые различия по сравнению с группой Б.

**Таблица 2** – Физическое развитие крысят, подвергшихся воздействию амниотической жидкости женщин на 14-е сутки эмбрионального развития

Группы крысят	Количество плодов, подвергшихся воздействию	Количество живорожденных крысят	Количество плодов, погибших внутриутробно (абс. число % ±)	ИЛ %	ИПМТ %	ИЖ %
К	76	69	7 (9,2 ±)	100	374	97,1
А	50	44	6 (12,0 ±)	100	460	100
Б	77	52	25 (32,5 ±)	75*▲	452	55,1*▲

Обозначения: ИЛ – индекс лактации; ИПМТ – индекс прироста массы тела;

ИЖ – индекс жизнеспособности. Остальные обозначения те же, что и в таблице 1.

\* –  $p \leq 0,05$  статистически значимые различия по сравнению с контролем К.

▲ –  $p \leq 0,05$  статистически значимые различия по сравнению с группой А.

# –  $p \leq 0,05$  статистически значимые различия по сравнению с группой Б.

Данные показатели крысят группы Б достоверно отличались от соответствующих показателей крысят контрольной группы К и группы А. Оценка постнатального развития показала, что крысята отставали в физическом развитии, наблюдалось достоверное повышение эмбриоletalного эффекта, снижение индексов лактации и жизнеспособности по сравнению с контрольной группой крысят К и группой А, а индекс прироста массы тела не претерпевал значительных изменений (таблица 2).

Таким образом, из данных экспериментальных исследований следует, что внутриамниотическое введение на 14-й день эмбриогенеза крыс амниотической жидкости женщин с физиоло-

гическим течением беременности не оказывало эмбриотоксического, тератогенного эффектов и не влияло на физическое развитие крысят. Аналогичное воздействие амниотической жидкостью женщин с осложненным течением беременности вызывало эмбриотоксический и тератогенный эффекты, снижало жизнеспособность потомства.

Известно, что рост и развитие плода зависят от функционирования плаценты, возможности поступления кислорода и питательных веществ от матери к плаценте, и изменений в ней, непосредственно связанных с нарушениями кровотока. Последующие метаболические нарушения в системе «мать-плацента-плод», активация про-

цессов перекисного окисления липидов с накоплением конечных продуктов приводят к гипоксии клеток и тканей, являясь пусковым механизмом структурных и функциональных нарушений в плаценте, а также в жизненно важных органах плода.

Нарушения функции плаценты (транспортной, дыхательной, эндокринной) приводят к внутриутробной гибели, возникновению пороков развития, снижению массы плодов и жизнеспособности потомства.

Для оценки психомоторного поведения крысят на 21-30-е сутки жизни использованы тесты лестница, рельсы, эстакада. У интактных крысят время от начала опыта до начала пробежки по сооружениям и время прохождения животных по переходным сооружениям в 1-й день исследований во всех тестах было больше, чем в последующие дни и снижалось по мере обучения. Из результатов исследования следует, что усложнение задания (предъявление более сложного теста «эстакада») вызывало значительное увеличение времени от начала опыта до начала пробежки и времени прохождения по переходным сооружениям (рисунок 1, 2). Количество срывов лапок по мере обучения и усложнения тестов у интактных крысят уменьшалось (рисунок 3).

Из результатов исследования следует, что после пренатального воздействия сывороткой крови здоровых новорожденных (группа А) время от начала опыта до начала пробежки по сооружениям у крысят во всех тестах соответствовало контрольным показателям. Показатели двигательной активности (время прохождения по переходным сооружениям) в тестах «лестница» и «рельсы» соответствовали показателям у контрольных крысят. По мере усложнения задания (предъявление теста «эстакада») отмечалось достоверное снижение времени прохождения по переходному сооружению по сравнению с животными контрольной группы, т. е. выявлялось достоверное увеличение двигательной активности (рисунок 2). Несмотря на выявленное нами повышение двигательной активности в тесте «эстакада», количество сры-

вов лапок не только не увеличилось, а также как и в тестах «лестница», «рельсы», снижалось и соответствовало контрольным показателям (рис. 3). Нарушение психомоторного поведения регистрировалось в группе крысят, подвергшихся воздействию в раннем онтогенезе сывороткой крови новорожденных с церебральной ишемией (группа Б). Особенности психомоторного поведения заключались в том, что по мере усложнения тестов («эстакада») время от начала опыта до начала пробежки и время пробежки по переходным сооружениям не только не возрастало, а даже достоверно было ниже, чем в контрольной группе (интактные крысята) (рисунки 1, 2). Проведенными исследованиями выявлено, что динамика количества срывов лапок у крысят в тестах («рельсы», «эстакада») совпадала: выявлялось их достоверное увеличение во все дни опытов по отношению к группе А и к контролю. На 3-й день исследования, несмотря на процесс обучения, количество срывов лапок у животных было выше, чем в 1-й день (рисунок 3).

Следует особо отметить, что снижение времени от начала опыта до начала пробежки по сооружениям свидетельствует о том, что крысята не способны выделять новизну ситуации, у них нарушена ориентировочная реакция.

В наших исследованиях новизна ситуации (усложнение тестов) влечет за собой ориентировочную реакцию, в которой присутствует эмоциональная компонента. Выявленное уменьшение времени пробежки по переходным сооружениям при усложнении тестов указывает на повышенную двигательную активность крысят. Несмотря на процесс обучения, количество срывов лапок по мере усложнения теста увеличивалось, т. е. тренировки не приводили к снижению числа срывов лапок, что говорит об ухудшении способности крысят к обучению. Полученные результаты свидетельствуют о том, что воздействие в пренатальный период сывороткой крови новорожденных с церебральной ишемией, приводит к изменениям ориентировочной реакции, эмоциональности, двигательного поведения и когнитивным нарушениям.

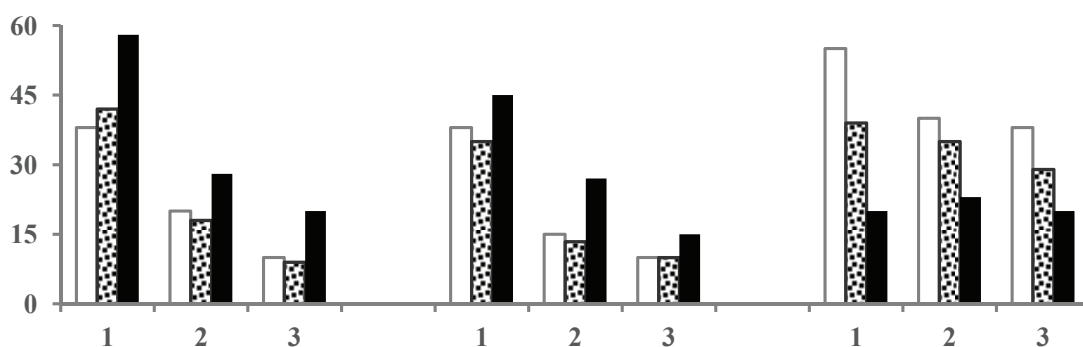


Рис. 1 – Динамика средних показателей времени от начала опыта до начала пробежки по переходным сооружениям

Обозначения: по оси ординат – время от начала опыта до начала пробежки по сооружениям в секундах, по оси абсцисс – дни исследований

- – интактные крысы
- ▨ – воздействие на 14-й день эмбриогенеза крыс сывороткой крови здоровых новорожденных.
- – воздействие на 14-й день эмбриогенеза крыс сывороткой крови новорожденных с церебральной ишемией (СК<sub>2</sub>).

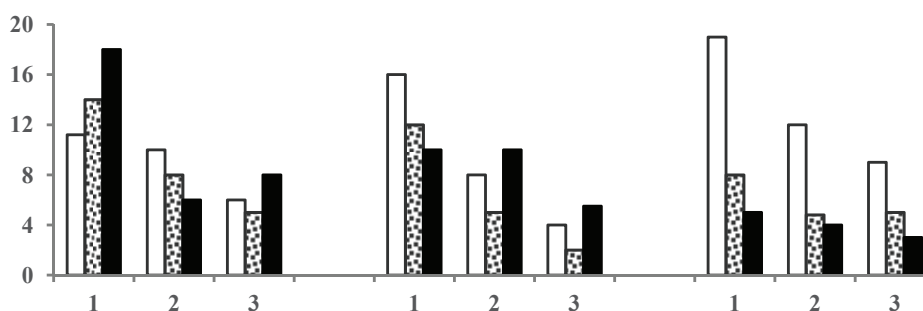


Рис. 2 – Динамика средних показателей времени пробежки по переходным сооружениям

По оси ординат – время пробежки по переходным сооружениям в секундах, по оси абсцисс – дни исследований. Остальные обозначения те же, что на рисунке 1.

- \* –  $p \leq 0,05$ , \*\* –  $p \leq 0,01$  – статистически значимые различия по сравнению с контролем К.
- # –  $p \leq 0,05$  статистически значимые различия по сравнению с группой Б.

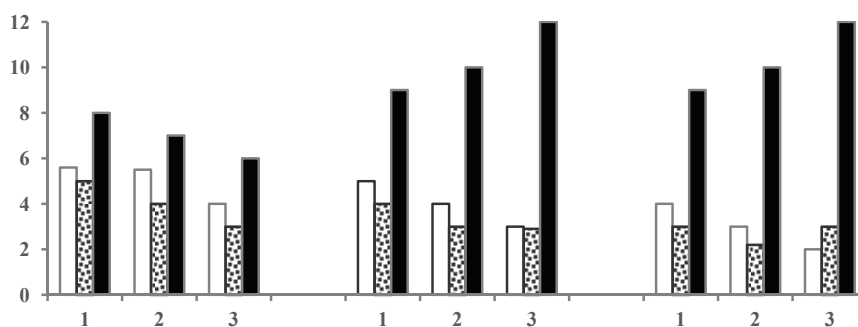


Рис. 3 – Динамика средних показателей количества срывов лапок у крысят

По оси ординат – количество срывов лапок, по оси абсцисс – дни исследований.

Остальные обозначения те же, что и на рисунке 1.

- \* –  $p \leq 0,05$ , \*\* –  $p \leq 0,01$  статистически значимые различия по сравнению с контролем К.
- ▲ –  $p \leq 0,05$  статистически значимые различия по сравнению с группой А.
- # –  $p \leq 0,05$  статистически значимые различия по сравнению с группой Б.

Таким образом, в результате проведенного исследования установлено, что в воздействие амниотической жидкостью женщин с осложнениями беременности или сывороткой крови их детей с церебральной ишемией на 14-й день беременности крыс вызывает у потомства структурные и функциональные расстройства. У крысят выявлены эмбриотоксический и тератогенный эффекты, снижение жизнеспособности, задержка нормального формирования и созревания нервной системы, что приводит к психомоторным изменениям и когнитивным нарушениям.

### Литература

1 Адо А. Д., Адо Н. А., Бочков Г. В. Патоло-

гическая физиология. – Томск: Изд-во ТГУ, 1994. – С. 19.

2 Асатиани В. С. Ферментные методы анализа. – М.: Наука, 1999. – 740 с.

3 Бобырев В. Н., Воскресенский О. Н. Изменения в активности антиоксидантных ферментов при синдроме перекисидации липидов у кроликов // Вопр. мед. химии. 1992. – Т. 28(2). – С. 75-78.

4 Виру А. А. Гормональные механизмы адаптации и тренировки. – М.: Наука, 1991. – С. 155.

5 Голдстейн Д. Л., Браун М. С. Генетические аспекты болезней // Внутренние болезни // под.ред. Е. Браунвальда, К. Д. Иссельбахера, Р. Г. Петерсдорфа и др. – М.: Медицина, 1993. – Т. 2. – С.135.

М.С. Муталханов, М.Е. Ермаков, Д.Ж. Молдағалиева, С.А. Шарипова, Х.Д. Дюсембин, Б.К. Оксикбаев  
**Жануарлардың модельдік және коррекциалды психомоторлы өзгеруі**

Бұл мақалада жаңа туылған нәрестелердің психомоторлық бұзылыстардың реттелуі нәтижелері көрсетілген. Осылайша егеуқұйрықтың ұрғашыларына екіқабаттылықтың 14-ші күні кезінде аминотикалық сұйықтықпен немесе олардың ұрпақтарының церебральді ишемиялы қан сарқылумен әсер еткенде олардың ұрпақтарының құрылымдық және функционалды бұзылуына алып келеді. Ұрпақтарында эмбриотоксикалық және тератогенді эффектілер пайда болады, сонымен қатар өмірге деген мүмкіншілік төмендейді, жүйке жүйесінің қалыпты дамуы тоқтатылып психомоторлы және когнитивті бұзылыстарға алып келеді.

M.S. Mutalhanov, M.E. Ermakov, D.Zh. Moldagaliyeva, S.A. Sharipova, H.D. Dyusembin, B.K. Oxikbayev  
**Modeling and correction psychomotor impairment animals**

The results of the study psychomotoriyh novorezhdennyh violations. Found that exposure to the amniotic fluid of women with complications of pregnancy or blood serum of children with cerebral ischemia on the 14th day of pregnancy in the offspring of rats causes structural and functional disorders. In rats revealed embryotoxic and teratogenic effects, reduced viability, delayed the normal formation and maturation of the nervous system, leading to changes in psychomotor and cognitive impairment.