

МИНИСТЕРСТВО ОБРАЗОВАНИЯ И НАУКИ РЕСПУБЛИК КАЗАХСТАН
ИННОВАЦИОННЫЙ ЕВРАЗИЙСКИЙ УНИВЕРСИТЕТ

УДК 574.24

(на правах рукописи)

ПФУНТ НАТАЛЬЯ НИКОЛАЕВНА

**Пространственное ориентирование потомства свинециндуцированных
крыс в условиях гипокинезии**

6N0607 - Биология

магистерская диссертация

Научный руководитель
кандидат биологических наук,
профессор Химич Галина Захаровна

Республика Казахстан
Павлодар, 2008г.

Работа выполнена в Инновационном Евразийском Университете на кафедре «Биология»

Научный руководитель кандидат биологических наук, профессор Химич Галина Захаровна

Рецензент: кандидат биологических наук, доцент кафедры «Общая Биология» Павлодарского Государственного Университета (ПГУ), Даржуман Гульсара Канатовна

Защита состоится 20.06.08 на заседании Государственной аттестационной комиссии кафедры «Биология» Инновационного Евразийского Университета (ИнЕУ) по адресу г. Павлодар, ул. М.Горького 102/4, кааб.209

С магистерской диссертацией можно ознакомиться на кафедре «Биология» ИнЕУ

Секретарь Государственной
Аттестационной комиссии
Кафедры «Биология» ИнЕУ

_____ Карашашева Д.Б.

Нормоконтролер
Кафедры «Биология»

_____ Шакенова Т.Ж.

АҢДАПТА

Қазақстан Республикасында қорғасынның таралу көздері болып өнеркәсіптен бөлінетін улы газдар, автокөлік, құрылыс материалдары, ойыншықтар, ыдыс және басқа тұрмыс заттар табылады. Қозғалу белсенділігінің жетіспеушілігі қорғасын интоксикациясымен бірге кеңістегі бағдарлау үрдісі біршама төмендетеді.

АННОТАЦИЯ

В Республике Казахстан среди приоритетных источников распространения свинца называют промышленное загрязнение окружающей среды, содержание свинца в топливе автотранспорта, строительных материалах, в игрушках, посуде и других бытовых предметах. Согласно данным исследований, свыше 20 % казахстанских детей в возрасте до 6 лет имеют содержание свинца в крови выше нормы. Недостаток двигательной активности совместно со свинцовой интоксикацией намного ухудшает процесс научения пространственного ориентирования.

THE SUMMARY

The foreground sources of lead in the Republic of Kazakhstan are industrial pollution of environment, transport fuel, construction materials, toys, crockery and other domestic appliances. According to some researches, more than 20 % Kazakhstani children at the age of 6 have lead content in blood that is higher than the normal one. The lack of physical activity and lead intoxication worsen the process of spatial orientation training.

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	7
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	9
1 ХАРАКТЕРИСТИКА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СВИНЦА	9
1.1 Влияние свинца на центральную нервную систему	9
1.2 Влияние свинца на пространственное ориентирование	12
1.3 Влияние недостаточной двигательной активности на организм человека	14
1.4 Гипокинезия, ее феноменологическая картина	16
2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	18
2.1 Общая характеристика материала	18
2.2 Изучение двигательной активности крыс в приподнятом крестообразном лабиринте	19
2.3 Выработка навыка ориентирования животных в	

пространстве	20
2.4 Оценка состояния постнатального развития крыс	22
2.5 Модель экспериментальной гипокинезии и интактная группа	22
2.6 Методы статистической обработки	24
3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ	26
3.1 Пространственное ориентирование и индивидуальная двигательная активность крыс при действии малыми дозами свинца	26
3.2 Двигательная активность и научение пространственному ориентированию животных, подвергшихся хроническому воздействию малыми дозами свинца в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе	26
3.3 Морфологические особенности крыс, подвергшихся в пренатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца	27
3.4 Индивидуальная двигательная активность в ПКЛ крысят, подвергшихся в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца	30
3.5 Научение пространственному ориентированному в ВЛМ крысят, подвергшихся в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца	33
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	36
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ	37

ВВЕДЕНИЕ

В последние годы Казахстан все активнее набирает темпы экономического развития. Правительство страны делает все возможное, чтобы следовать указанию Президента о приоритетном внимании к вопросам здоровья человека и гигиены среды обитания.

В Республике среди приоритетных источников распространения свинца называют промышленное загрязнение окружающей среды, содержание свинца в топливе автотранспорта, строительных материалах, в игрушках посуде и других бытовых предметах. Согласно данным исследований, свыше 20% казахстанских детей в возрасте до 6 лет имеют содержание свинца в крови выше нормы.

Актуальность проблемы. Актуальной проблемой всего человечества остается загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами, которое происходит в процессе переработки, получения и использования их соединений. Среди них одно из приоритетных мест занимает свинец и его соединения [1,2,3,4]. Интенсивное поступление свинца в воздушный бассейн городов с выбросами промышленных предприятий и отработанными газами автотранспорта, использующего этилированный бензин, привело к значительному повышению уровня этого высокотоксичного элемента в окружающей среде [5,6].

Исходя из реальной экологической ситуации, характерной для крупных городов понимание всей серьезности последствий острой и хронической свинцовой интоксикации на здоровье популяции остается острой проблемой.

Человек, попадая в неблагоприятные условия, способен некоторое время качественно и безошибочно выполнять какую-либо деятельность, хотя при этом не исключаются изменения его функционального состояния. Эти компенсаторно-приспособительные реакции человеческого организма, позволяют человеку продолжать биологическое существование в неблагоприятных условиях. Необходимо отметить, что в отличие от органических соединений, свинец не разрушается, а накапливается в воде, в почве, в организме. Поэтому и цена такой компенсации чрезвычайно велика, что служит еще одним свидетельством актуальности проблемы, требующей изучения влияния свинца и его солей на здоровье человека и отдаленных последствий воздействия малых доз этого ксенобиотика.

Эволюция человека происходила в условиях высокой двигательной активности. Для образа жизни современного человека характерно ее заметное ограничение. При этом известно, что гипокинезия ведет к снижению адаптационных возможностей организма и заболеваниям. Ведущая роль в осуществлении механизмов адаптации принадлежит нервной системе. Поэтому изучение двигательного поведения в экспериментах на животных важно для оценки повреждающего действия свинца на фоне различного уровня двигательной активности [12].

Цель: изучение пространственного ориентирования крыс при хронической интоксикации малыми дозами свинца в условиях гипокинезии.

Задачи:

- изучить морфологические изменения у новорожденных крыс, подвергшихся в пренатальном периоде хроническому воздействию малых доз свинца;
- изучить условно-рефлекторную деятельность крыс при совместном воздействии свинца и ограничения движений, используя сравнительный анализ полученных данных с изолированным влиянием свинца и гипокинезии.

Объект исследования – потомство белых лабораторных крыс, затравленных свинцом в период беременности и лактации в условиях экспериментальной гипокинезии.

Предмет исследования – показатели пространственного ориентирования и двигательной активности

Методы исследования:

1. изучение двигательной активности крыс в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ);
2. выработка навыка пространственного ориентирования животных в водном лабиринте Морриса (ВЛМ)

Научная новизна. Для изучения пространственного ориентирования крыс использован водный лабиринт Морриса, для оценки индивидуальной двигательной активности – приподнятый крестообразный лабиринт. Выявлены возрастные и половые особенности пространственного ориентирования у крыс при действиях малых, соответствующих ПДК, доз свинца. Показана зависимость устойчивости пространственной ориентации от индивидуальной двигательной активности животных и ее изменения при свинцовой интоксикации. У крыс, подвергшихся в пренатальный период воздействию малыми дозами свинца, установлены нарушения пространственного ориентирования, снижение индивидуальной двигательной активности.

Практическая значимость работы. Полученные результаты позволяют расширить и уточнить представления об особенностях хронического воздействия малых доз свинца на формирование навыка пространственного ориентирования в водном лабиринте Морриса у животных разного пола и уровня двигательной активности. Примененную в исследовании схему можно использовать как модель при разработке путей профилактики и коррекции формирующихся нарушений развития мозга и поведенческих функций.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1 ХАРАКТЕРИСТИКА ТОКСИЧЕСКОГО ДЕЙСТВИЯ СВИНЦА

Производственная деятельность человека и научно-технический прогресс повлекли за собой глобальное загрязнение окружающей среды токсическими веществами. По масштабам использования человеком, по силе и тяжести воздействия на организм наибольшую опасность представляют соединения тяжелых металлов, среди которых одно из приоритетных мест занимает свинец и его соединения [7,8,9,10,18]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), ежегодное выделение свинца в атмосферу в связи с деятельностью человека оценивается в 600 тыс. тонн, из которых большая часть (2/3) поступает с выхлопными газами автомобилей [19], особенно дизелей [20,21]. Серьезную опасность интоксикации свинцом представляет использование этилированного бензина, где в качестве антидетонатора моторного топлива применяется тетраэтилсвинец. При сжигании бензина с антидетонационными свойствами в двигателях внутреннего сгорания происходит образование галогенных, оксигалогенных и оксидных соединений свинца, поступающих в атмосферу с выхлопными газами, в виде аэрозолей. В результате взаимодействия свинца с газами в атмосфере образуются карбонаты, оксикарбонаты и оксиды [22,23]. Если естественная концентрация свинца в атмосфере воздуха составляет около 0,5 мкг/м³ [24,26], то в городах с интенсивным загрязнением от автомобильного транспорта она достигает 2,4 -5,9 мкг/м³ [19].

Опасность свинца для человека определяется его значительной токсичностью и способностью накапливаться в организме. Различные соединения свинца обладают разной токсичностью: малотоксичен стеарин свинца; токсичны соли неорганических кислот (хлорид свинца, сульфат свинца и др.); высокотоксичны алкилированные соединения, в частности, тетраэтилсвинец. Однако на практике, как правило, анализируется только общее содержание свинца в различных компонентах окружающей среды, продовольственном сырье и пищевых продуктах, без дифференциации на фракции и идентификации вида соединений.

1.1 Влияние свинца на центральную нервную систему

При свинцовой интоксикации в патологический процесс вовлекаются многие органы и системы организма, но преимущественно поражается нервная система, являющаяся одной из основных мишеней воздействия токсиканта [28]. Это проявляется в виде различной степени выраженности: астеновегетативного, недостаточности мозгового кровообращения, энцефалопатии. Повышенную нейротоксичность свинца исследователи объясняют поражением кровеносных сосудов мозга, непосредственным действием на нервную ткань и образованием прочных связей с компонентами биоструктур мозга, изменением функционального состояния нервной ткани,

действием на популяцию глии и образование миелина [33]. Разнообразие неврологических синдромов свидетельствуют о поражении нервной системы на всех уровнях [28]. Это зависит от дозы, длительности, интенсивности действия, путей проникновения в органы, а также от возраста и индивидуальной чувствительности. Слабые симптомы влияния свинца на центральную нервную систему появляются в виде ослабления умственных способностей, гиперкинезии, агрессии. В легких случаях возникает недостаточность двигательной координации, чувствительности восприятия, нарушение пространственной ориентации [34].

В экспериментах на крысах при свинцовой интоксикации обнаружено присутствие свинца в эпителии хориоидального сплетения, эндотелиальных, глиальных клетках и в клетках мозговых оболочек, что позволило авторам высказать предположение о существовании барьера «кровь-мозг» для свинца [7,8,9,10,]. Установлено, что нарушение митохондриального дыхания является ранним признаком энцефалопатии у молодых крыс и связано с определенной областью мозга и повышенным содержанием свинца в митохондриях мозжечка [35,36].

Под влиянием свинца изменяется высшая нервная деятельность. Отмечено замедление выработки условных рефлексов, и быстрое их угасание [37]. Выявлено ослабление памяти, ухудшение выполнения зрительно-моторных проб у рабочих, контактирующих со свинцом [38,39]. Ухудшение воспроизведения условных рефлексов обнаружено у крыс в результате действия свинца в течение 26 дней после рождения, что авторы связывают с нарушением холиноэргических систем мозга [40]. Однако, по другим данным потребление свинца не влияет на обучение молодых крыс в лабиринте [41].

Т.П. Ударцевой установлено свинец-индуцированная зависимость процесса обучения и памяти от режима двигательной активности животных. Дозированная физическая нагрузка, в противоположность гипокинезии, улучшала условно-рефлекторную деятельность, стимулировала ультраструктурные основы синтеза белка, развивала шипиковый аппарат пирамидных нейронов гиппокампа [43]. Двигательная активность животных – это результат активности нейронов. Недавно было показано, что нейрональная активность моделирует количество синапсов на нейронах как в процессе эмбриогенеза и онтогенетического развития, так и у взрослых организмов. Запускающим процессом в сложной цепи внутриклеточных реакций нервных клеток, включая гиппокамп, является вход ионов кальция в клетку. Свинец же, как хорошо известно, является конкурентом кальция за место связывания, но он не способен выполнять функции кальция, за исключением очень низких, субнанолярных концентраций [44]. Свинец в более высоких концентрациях ухудшает обучение, вмешиваясь в механизмы активации, которые усиливают синапсы во время критического периода онтогенеза, когда постнатальный опыт критичен для когнитивного развития. Механизмы, запускаемые активацией, которые, вероятнее всего,

прерываются свинцом, это именно те, для которых необходим кальций, то есть в первую очередь связанные с протеинкиназой С.

Известно также, и это очень важно, что тяжелые металлы оказывают не только непосредственное токсическое действие на взрослый организм, но и прямо или косвенно воздействуют на его потомство.

Установлено, что увеличение количества свинца в крови сопровождается рядом осложнений у беременных женщин. Накопление свинца обуславливает у беременных женщин и новорожденных детей нарушения эндокринной, иммунной, кроветворной и других систем, что отрицательно влияет на здоровье родившихся детей, вызывает репродуктивные потери [44-50]. Во время беременности увеличение концентрации свинца в крови происходит за счет мобилизации его из костей [51]. Клинические наблюдения и экспериментальные исследования показывают, что свинец вызывает повышенную возбудимость мускулатуры матки, что, возможно, является причиной возникновения аборта и внутриутробной смерти плода [42].

Свинец, попадая в организм женщины, действует на генеративную систему, причем изменения в органах репродукции могут оставаться незаметными, но в то же время необратимыми, приводящими к порокам развития детей. Свинец, практически беспрепятственно проходя через плаценту, оказывает на плод тератогенное воздействие [52-55], вызывая необратимые неврологические нарушения у плода даже при низких уровнях свинца в крови. В последнее время все чаще стали выявляться неврологические последствия воздействия свинца в концентрациях, ранее считавшихся безопасными. Это увеличивает риск возможного поражения плода и новорожденного. Доказано, что свинец проходит через плацентарный барьер и оказывает токсическое действие на развитие плода [53-55]. А.А. Динерман с соавторами считают, что свинец проходит через плацентарный барьер в наибольшем количестве в период начала плацентации [56].

Особенно риск отравления свинцом, возникающий у женщин во время беременности, возрастает во время кормления новорожденного грудью и в первые месяцы жизни. Среди женщин репродуктивного возраста более чем половина из числа обследованных имела повышенный уровень свинца в крови, чаще всего 10 мкмоль/л [58]. Следовательно, маленьким детям заранее обеспечены повышенное содержание свинца в организме [58]. Показано также, что соли тяжелых металлов допонируются в биологических средах беременной женщины. Выраженность нарушений репродуктивной функции и лактации при этом повышается [59-62].

Экспериментально исследованы особенности гонадотропного, эмбрио-токсического и тератогенного действия свинца. Даже при кратковременном воздействии малых доз свинца (0,002 – 0,02 – 0,2 мкг/кг., шестикратно, в течении 10 дней), которые не вызывали изменений крови и нервной системе, наблюдалось увеличение массы семенников и предстательной железы, ее гипертрофия, нарушение сперматогенеза,

извращение митозов, появление патологических форм сперматозоидов, снижение их подвижности в сперме, снижение синтеза или распада РНК в половых клетках; у самок крыс – нарушение астрального цикла, атрофия коркового слоя яичников, дегенеративные изменения в яйцеклетках [63,34]. У крыс, получавших свинец до спаривания и в период беременности, часты выкидыши, мертворожденное или неполноценное потомство. При скормливания свинца только самцам снижалось количество крысят в помете на 15%, уменьшалась масса тела у новорожденных на 12%, снижалась рождаемость потомства на 18%; при скормливания свинца только самкам наблюдалось снижение соответственно – на 26%, 19% и на 41%; при скормливания тем и другим – на 35%, 29% и 67% [64-67].

Таким образом, свинец оказывает токсическое действие на все органы и системы организма женщины и, прежде всего, на ее репродуктивную систему. Проникая через плацентарный барьер, свинец оказывает нейротоксический эффект и на развитие плода. Давно известно, что увеличение концентрации свинца в организме человека, а особенно ребенка, приводит к появлению проблем, связанных с поведением, снижению уровня интеллекта (IQ), нарушению внимания, и ухудшению восприятия пространства и пространственного ориентирования [12,13]. Ряд исследований убедительно показали, что такие экспериментальные животные, как мыши, крысы, обезьяны, так же, как люди, страдают от дефицита научения, если уровень свинца в их крови превышает 10 мкг/дл [14,15]. Действие свинца на взрослых или животных постнатального возраста не было обусловлено изменениями сенсорных, моторных или мотивационных функций. Оно, скорее всего, вызывается прямым воздействием свинца на процесс научения. Эти поведенческие исследования установили, что крысы и обезьяны могут успешно использоваться как модели для изучения свинцовой нейротоксичности, что, безусловно, облегчает изучение физиологических и молекулярных механизмов, нарушаемых свинцом [68,69].

1.2 Влияние свинца на пространственное ориентирование

Индивидуально-приспособительное поведение животного позволяет ему выживать, преодолевая трудности и опасности повседневного существования. Это поведение многообразно, оно включает в себя приобретенные компоненты разной природы. В основе его лежат процессы научения. На обучении основано формирование навыков отыскивания пищи, избегания опасных и отыскивания спасительных участков местности и т.п. В лабораторных условиях на основе модели эксперимента можно наблюдать динамику формирования навыков и их устойчивость при действии различного рода агентов, в том числе и токсикантов. Способность к научению базируется на присущем центральной нервной системе свойстве пластичности, когда изменяется ее реакция на воздействие как результат внутренних преобразований. Наиболее популярным направлением в

анализе поведения животных на моделях эксперимента является изучение способности к научению пространственным навыкам и двигательной исследовательской активности животных.

Известно, что увеличение концентрации свинца в организме человека, а особенно ребенка, приводит к появлению проблем, связанных с поведением, - нарушению уровня интеллекта (IQ), внимания, ухудшению восприятия пространства и пространственного ориентирования [10,11]. Показано, что свинец оказывает нейротоксическое воздействие, включающее, наряду с морфологическими, нейрофизиологические и поведенческие эффекты. Это подтверждается множественными изменениями нейрохимических параметров и структур мозга, дефицитом научения и памяти. Экспериментальные животные, как и люди, при этом страдают от дефицита научения. У них ухудшается пространственное ориентирование, память, изменяется характер двигательной активности [12,13,78]. Однако результаты нейрофизиологических и поведенческих исследований при токсическом воздействии свинца, особенно на юный организм, в имеющейся литературе разноречивы. В настоящее время не существует гипотезы, объясняющей поведенческие и когнитивные дисфункции, наблюдаемые у людей и животных, подвергшихся токсическому воздействию свинца. По-видимому, причиной противоречивости данных, полученных при изучении токсического воздействия свинца на поведение животных, послужило отсутствие единой схемы постановки эксперимента, разнообразие используемых методик. Отсутствие унифицированных методических подходов затрудняет сравнение результатов исследований различных авторов.

Выяснение возрастных особенностей нарушений высших психических функций (память, когнитивные процессы, пространственное ориентирование и др.) и других проявлений отдаленных последствий биологического действия этого опасного нейротоксического агента необычайно важно.

Свинец вмешивается в осуществление большого количества важнейших метаболических процессов, происходящих на мембранах и во всех других клеточных структурах организма, искажая и повреждая их нормальные функции. Преимущественная универсальность основополагающих субклеточных и клеточных метаболических реакций и процессов объясняет документированную множественность токсического влияния свинца. Центральная нервная система – главный регулятор всех систем жизнеобеспечения и всех видов поведения организма, биологического и социального. При отравляющем действии свинца центральная нервная система оказывается как непосредственной мишенью свинца, так и опосредованно страдает в результате вовлечения поврежденных участков в многократно усложняющиеся интегрированные системы, обеспечивающие осуществление всех функций мозга – от безусловно рефлекторных до поведенческих. На поведенческом уровне нарушения высших психических функций мозга проявляются в дефиците

внимания, памяти, когнитивных процессов, пространственных и других функций.

Между тем механизмы влияния свинцовой интоксикации на поведенческую деятельность изучены недостаточно.

Наиболее популярным направлением в анализе поведения животных в модельных экспериментах является изучение способности к обучению пространственных навыков и индивидуальной двигательной исследовательской активности. Известно, что увеличение концентрации свинца в организме человека, а особенно у ребенка, приводит к нарушению уровня интеллекта, внимания, ухудшению восприятия пространства и пространственного ориентирования [10,11]. Показано, что свинец, способный накапливаться в различных структурах организма, оказывает на него выраженное токсическое воздействие, как в больших, так и малых дозах. При этом, для свинца, как и других металлов, существует предельно-допустимая концентрация (ПДК), предполагающая существование безопасных для организма концентраций этого металла, несмотря на появившиеся в последнее время данные об отсутствии пороговых концентраций для свинца. В связи с этим целесообразно изучение возможного токсического воздействия доз свинца, соответствующих ПДК, на живой организм на разных этапах его индивидуального развития.

В исследовании использована методика формирования у животных пространственных представлений и памяти в водном лабиринте Морриса.

1.3 Влияние недостаточной двигательной активности на организм человека

Для образа жизни современного человека в крупных городах с автомобилями, компьютерами, бытовой техникой и прочими техническими усовершенствованиями характерна гипокинезия. Нередко ограничение движений является существенной неизбежной чертой профессиональной деятельности ряда специалистов: персонала, работающего с компьютерами; водителей автомобильного, грузового, железнодорожного транспорта, фактором авиационных и космических полетов, длительного пребывания в условиях постельного режима[70]. Изучение адаптационной перестройки организма к условиям гипокинезии представляет собой актуальную медико-социальную проблему.

В обычных условиях жизнедеятельности человек, как правило, подвергается одновременному влиянию нескольких неблагоприятных факторов окружающей среды [71], изолированное патогенное воздействие практически не имеет места [72]. Одновременному воздействию свинца и ограничения движений выхлопных газов ограничению движений подвергаются жители крупных городов. Проблема сочетанного воздействия неблагоприятных факторов, порождаемых научно-технической революцией, принимает особую актуальность в производственных условиях. Исследованиями казахстанских ученых установлено наличие гипокинезии у

работников предприятий цветной металлургии, в частности, свинцово-цинкового комбината г. Усть-Каменогорска [73], где одним из важных факторов воздействия является свинец. Ограничение двигательной активности сопутствует профессиональной деятельности водителей, подвергающихся длительному влиянию выхлопных газов [74]. Связь многих профессиональных заболеваний с гипокинезией отмечена М.Э. Эглите [75]. Таким образом, изучение влияния свинца и выхлопных газов двигателей в условиях гипокинезии представляет собой актуальную проблему. Анализ механизмов развития патологических процессов, связанных с действием на организм неблагоприятных экологических факторов и их сочетаний, является важнейшей задачей экологической патологической физиологии [76].

В центральной нервной системе гипокинезия вызывает потерю многих межцентральных взаимосвязей, в первую очередь, из-за нарушения проведения возбуждения в межнейронных синапсах, т. е. возникает асинапсия. При этом изменяется психическая и эмоциональная сфера, ухудшается функционирование сенсорных систем. Поражение мозговых систем управления движениями приводит к ухудшению координации двигательных актов, возникают ошибки в адресации моторных команд, неумение оценивать текущее состояние мышц и вносить коррекции в программы действий.

В двигательном аппарате отмечаются некоторые дегенеративные явления, отражающие атрофию мышечных волокон – снижение веса и объема мышц, их сократительных свойств. Ухудшается кровоснабжение мышц, энергообмен. Происходит падение мышечной силы, точности, быстроты и выносливости при работе (особенно статической выносливости). При локомоциях усиливаются колебания общего центра масс, что резко снижает эффективность Движений при ходьбе и беге.

Дыхание при недостаточной двигательной активности характеризуется уменьшением ЖЕЛ, глубины дыхания, минутного объема дыхания и максимальной легочной вентиляции. Резко увеличивается кислородный запрос и кислородный долг при работе. Основной обмен понижается.

Нарушается деятельность сердечно-сосудистой системы. Возникает атрофия сердечной мышцы, ухудшается питание миокарда. В результате развивается ишемическая болезнь сердца. Уменьшение объема сердца приводит к меньшим величинам сердечного выброса (уменьшение систолического и минутного объема крови). Частота сердечных сокращений при этом повышается как в покое, так и при физических нагрузках.

Ослабленные скелетные мышцы не могут в должной мере способствовать венозному возврату крови. Недостаточность или полное отсутствие их сокращений практически ликвидирует работу «мышечного насоса», облегчающего кровоток от нижних конечностей к сердцу против силы тяжести. Выпадение помощи со стороны этих «периферических сердец» еще более затрудняет работу сердца по перекачиванию крови. Время кругооборота крови заметно возрастает. Количество циркулирующей крови уменьшается.

При низких физических нагрузках и малом увеличении глубины дыхания при работе почти не помогает кровотоку и «дыхательный насос», так как присасывающее действие пониженного давления грудной полости и работа диафрагмы ничтожны. Все эти следствия пониженной двигательной активности вызывают в современном мире огромный рост сердечно-сосудистых заболеваний.

В эндокринной системе отмечается снижение функций желез внутренней секреции, уменьшается продукция их гормонов.

В случаях акинезии происходят наиболее глубокие поражения организма, и происходит сглаживание суточных биоритмов колебания частоты сердцебиения, температуры тела и других функций.

1.4 Гипокинезия, ее феноменологическая картина

Для обеспечения нормальной жизнедеятельности организма человека необходима достаточная активность скелетных мышц. Работа мышечного аппарата способствует развитию мозга и установлению межцентральных и межсенсорных взаимосвязей. Двигательная деятельность повышает энергопродукцию и образование тепла, улучшает функционирование дыхательной, сердечно-сосудистой и других систем организма. Недостаточность движений нарушает нормальную работу всех систем и вызывает появление особых состояний – гипокинезии и гиподинамии.

Гипокинезия – это пониженная двигательная активность. Она может быть связана с физиологической незрелостью организма, с особыми условиями работы в ограниченном пространстве, с некоторыми заболеваниями и др. причинами. В некоторых случаях (гипсовая повязка, постельный режим) может быть полное отсутствие движений или акинезия, которая переносится организмом еще тяжелее.

Тот факт, что двигательная активность совершенствует физические особенности, повышает работоспособность, общеизвестен. Он подтвержден неоднократно в специальных экспериментах и наблюдениях.

Не менее известно, что научно-техническая революция ведет к уменьшению доли тяжелого физического труда и на производстве, и в быту, а, следовательно, к неуклонному снижению доли активной двигательной деятельности. Каковы же причины неблагоприятных последствий гипокинезии?

Снижение двигательной активности приводит к нарушению слаженности в работе мышечного аппарата и внутренних органов вследствие уменьшения интенсивности проприоцептивной импульсации из скелетных мышц в центральный аппарат нейрогуморальной регуляции (стволовый отдел мозга, подкорковые ядра, кору полушарий большого мозга).

На уровне внутриклеточного обмена гипокинезия приводит к снижению воспроизводства белковых структур: нарушаются процессы транскрипции и трансляции (снятие генетической программы и ее реализация в биосинтезе).

При гипокинезии изменяется структура скелетных мышц и миокарда. Падает иммунологическая активность, а также устойчивость организма к перегреванию, охлаждению, недостатку кислорода.

Уже через 7—8 суток неподвижного лежания у людей наблюдаются функциональные расстройства; появляются апатия, забывчивость, невозможность сосредоточиться на серьезных занятиях, расстраивается сон; резко падает мышечная сила, нарушается координация не только в сложных, но и в простых движениях; ухудшается сократимость скелетных мышц, изменяются физико-химические свойства мышечных белков; в костной ткани уменьшается содержание кальция.

Последние полмиллиона лет человек эволюционирует филетически, т. е. без изменений в своей генетической программе. Между тем условия, в которых жили наши далекие предки, и условия, в которых живем мы, отличаются, прежде всего, требованиями к объему выполняемых движений. То, что было необходимо древним людям, стало ненужным современному человеку. Мы затрачиваем несравненно меньше физических сил, чтобы обеспечить собственное существование. Но закрепленная тысячелетиями в геноме человека норма двигательной активности не стала для него анахронизмом, ибо не просто при неизменном геноме освободиться от обусловленных им программ жизнедеятельности.

Действительно, нормальное функционирование сердечнососудистой, дыхательной, гормональной и других систем организма тысячелетиями развертывалось в условиях активной двигательной деятельности, и вдруг на последнем 100-50-летнем отрезке эволюции условия жизни предлагают организму совершенно необычную при недостатке движений форму реализации сложившихся способов жизнедеятельности его органов и систем. Природа человека не прощает этого: появляются болезни гипокинезии. Их развитие связано с глубокими функциональными и структурными изменениями на уровне воспроизводства клеточных структур в цепи ДНК – РНК – белок.

2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1 Общая характеристика материала

Исследования проводились на беспородных лабораторных крысах. В опыте участвовали только здоровые животные, которые не отличались по массе и общему состоянию и делились на группы: опытные и контрольные. В эксперименте использовались половозрелые крысы.

Выбор этой категории животных обусловлен тем, что крысы и человек имеют одинаковый гемохориальный тип плаценты, геном крыс на 1% отличается от генома человека [56], а способность крыс к научению выгодно отличает их от других млекопитающих. Поведенческие исследования установили, что крысы могут успешно использоваться как модели для изучения свинцовой интоксикации, что, безусловно, облегчает изучение физиологических механизмов, нарушаемых свинцом [14,15]. И, наконец, крысы удобны в эксперименте, так как длительность беременности длится всего 22 дня, и у них редко возникают спонтанные аномалии развития.

В постановке эксперимента большое внимание уделялось полноценности пищевого рациона и тщательности ухода за животными, так как каждый из этих факторов сам по себе может оказать негативное влияние на состояние животных и чистоту эксперимента [16]. Содержание и сбалансированность кормления животных осуществлялось в соответствии с рекомендациями [77].

В своем исследовании мы в пренатальный и ранний постнатальный период вводили животным токсикант в количествах, приближающихся к тем, которые могут поступать в организм человека из окружающей среды.

Эксперименты проводились на потомстве белых лабораторных крыс, разделенных на три группы: свинециндуцированные гипоактивные, свинециндуцированные и контрольная группа.

Для получения потомства учитывались особенности биологии крыс. Для спаривания крыс наиболее оптимальным является время после захода солнца (20-23 часа). Самок подсаживали к одной и той же группе самцов в соотношении 3:1. первый день беременности устанавливался на основании обнаружения сперматозоидов во влагалищном мазке. Мазок брали из влагалища крысы ватным тампоном, перенося его содержимое на стекло с физиологическим раствором (0,9% NaCl). Нативный препарат рассматривался под микроскопом. В случае возникновения сомнений в наличии беременности после спаривания (при обнаружении в мазке единичных сперматозоидов) вагинальные мазки просматривали в течение первых 10-12 дней после спаривания. Появление в мазке на 10-12 день эритроцитов все сомнения по поводу беременности снимают.

2.2 Изучение двигательной активности крыс в приподнятом крестообразном лабиринте

Приподнятый крестообразный лабиринт (ПКЛ) используется для изучения исследовательской двигательной активности крыс (рис.1)[78]. Он состоит из двух открытых и двух закрытых рукавов, расположенных крестообразно на вертикальной подставке.

Животных помещали на 5 минут в центр ПКЛ и определяли:

- Общую двигательную активность по:
 - а) времени пребывания в открытых рукавах;
 - б) числу свешиваний с открытых рукавов;
 - в) времени движения по лабиринту;
 - г) числу заходов в рукава.
- Активно-исследовательское поведение оценивали по числу вертикальных стоек;
- Активно-исследовательское смещенное поведение определяли по числу реакций груминга;
- Пассивно-исследовательское поведение определяли по частоте принюхивания.

Каждый из показателей, полученных у подопытных крыс, выражали в процентах.



Рис. 1 Самец в приподнятом крестообразном лабиринте



Рис. 2 Самка в приподнятом крестообразном лабиринте

2.3 Выработка навыка ориентирования животных в пространстве

В последнее десятилетие для выработки навыка ориентирования в пространстве большую популярность приобрел лабиринт, предложенный Ричардом Моррисом. За исключительно высокую популярность предложенного типа лабиринта изобретатель удостоился высшей научной почести – эпонимии, а сам аппарат именуется теперь «водный лабиринт Морриса» (ВЛМ). В последние годы ВЛМ практически вытеснил ящик Скиннера, как неперенный атрибут всех психофизиологических лабораторий [79-80].

Водный лабиринт Морриса (ВЛМ) – это круглый бассейн диаметром 2,5м. с высокими стенками и единственной небольшой площадкой для отдыха животных. ВЛМ заполняется теплой водой (уровень воды чуть выше площадки) и замутняется добавлением молока (рис.2). В мутной воде площадки не видно ВЛМ находился в комнате, на стенах которых были легко узнаваемые ориентиры: часы, плакаты, планшеты, полки с оборудованием, цветы.

Помещенная в бассейн крыса начинала беспорядочно плавать, пока более или менее случайно не натыкалась на площадку для отдыха и не взбиралась на нее. Прослеживали путь и по секундомеру определяли время, за которое крыса найдет площадку, ее специально усаживали на нее и давали минуту осмотреться. После нескольких тренировок здоровая крыса начинает быстро направляться к площадке по прямой траектории (за 7-8 секунд).

Изменение начальной точки плавания почти не влияет на способность крысы находить спасительную площадку. Вместе с тем при изменении относительного положения настенных ориентиров, например при

перемещении часов, с северной стены на южную, крыса теряет дорогу и плывет к той области бассейна, где находилась бы площадка относительно часов, если бы часы оставались на прежнем месте. Следовательно, животное определяет свое местоположение в пространстве, используя в качестве ориентиров окружающие объекты [80]. Такой план эксперимента позволяет легко оценивать действие различных веществ, повреждений или иных манипуляций по изменению быстроты, с которой крыса находит скрытую площадку. Известно, что утрата способности обучаться задачам на пространственную ориентацию является следствием повреждения гиппокампа и других структур мозга у этих животных[20].

ВЛМ имеет ряд преимуществ при анализе обучения пространственному ориентированию, так как помещенное в бассейн животное ничем не ограничено в выборе пути, нет возможности ему пометить свой путь, а потому искать более надежные варианты поиска площадки для отдыха.

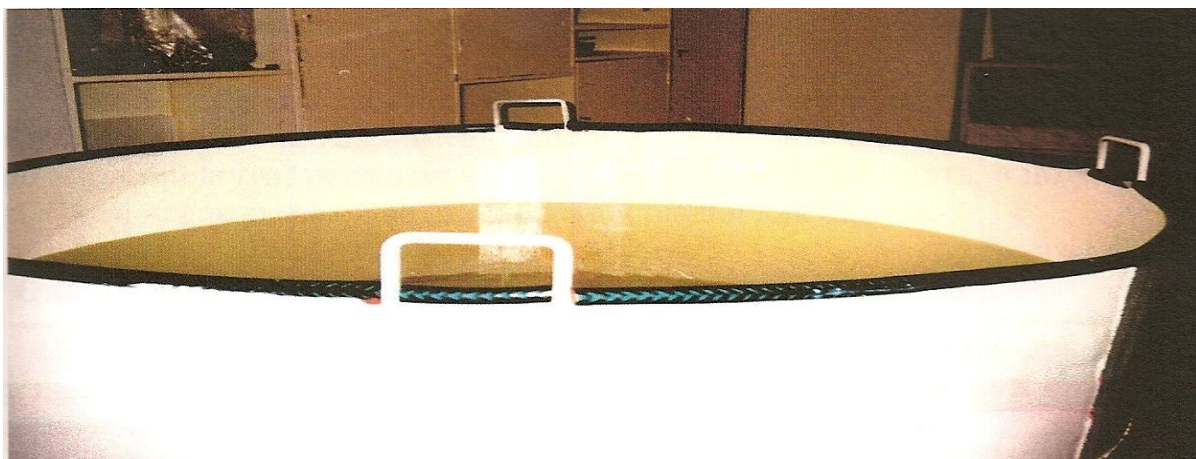


Рис.3 Водный лабиринт Морриса



Рис.4 Самка, нашедшая спасительный мостик в Водный лабиринт Морриса

2.4 Оценка состояния постнатального развития крыс

При оценке состояния постнатального развития потомства крыс, подвергшихся в период беременности хронической свинцовой интоксикации, учитывались интегральные и специфические показатели [56].

Интегральные показатели:

- 1) Динамика увеличения массы тела;
- 2) Двигательная активность в приподнятом крестообразном лабиринте;
- 3) Пространственное ориентирование в водном лабиринте Морриса.

Специфические показатели:

- 1) День открытия глаз;
- 2) День отлипания ушной раковины.

Параллельно проводилась оценка состояния постнатального развития потомства intactных крыс. У потомства крыс, подвергшихся в период беременности экспозиции свинцом, по достижении ими месячного возраста ежедневно изучалась динамика пространственного ориентирования в водном лабиринте Морриса.

2.5 Модель экспериментальной гипокинезии и intactная группа

Экспериментальная двигательная активность достигалась следующим образом:

- Intactная группа:
 - ✓ Самки содержались по отдельности в больших просторных аквариумах (длина - 60см, ширина – 30см, высота – 45 см)



Рис. 5 Самка норма-контроль с потомством

- Гипоактивная и свинециндуцированная группа:
 - ✓ Самки содержались по отдельности в маленьких аквариумах, которые полностью ограничивали их двигательную активность (длина – 30см, ширина – 20см, высота – 13 см)
 - ✓ Их никогда не выпускали наружу, они не имели движения больше, чем позволял их аквариум



Рис. 6 Гипоактивные самки



Рис. 7 Беременная гипоактивная самка

2.6 Методы статистической обработки

Полученные в ходе исследования данные были обработаны методом вариационной статистики с вычислением основных параметров вариационного ряда: средняя арифметическая (М), среднее квадратичное отклонение (σ), ошибка средней арифметической (m).

1. средняя арифметическая - М

$$M = \frac{X_1 + X_2 + X_3 + \dots + X_n}{n} = \frac{\Sigma X}{n}, \text{ где}$$

$X_1, X_2, X_3 \dots$ - значение отдельных вариантов;

Σ – символ суммы;

n – общее число вариантов.

2. среднее квадратичное отклонение σ (сигма)

$$\sigma = \sqrt{\frac{\Sigma(X - M)^2}{n - 1}}, \text{ где}$$

в числителе – сумма квадратов отклонений отдельных вариантов от средней арифметической; в знаменателе – число степеней свободы, равное числу наблюдений без одного.

3. Ошибка средней арифметической – m

$$m = \frac{\sigma}{n};$$

4. Достоверность различий t-Стьюдента

$$t = \frac{M_1 - M_2}{\sqrt{m_1^2 + m_2^2}};$$

Достоверность считается доказанной при 95%-ном уровне значимости. Это свидетельствует о том, что различия средних величин достоверны в тех случаях, когда вероятность ошибочных заключений не превышала 5% ($P < 0,05$)[57].

3 РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

3.1 Пространственное ориентирование и индивидуальная двигательная активность крыс при действии малыми дозами свинца

Индивидуально-приспособительное поведение животного позволяет ему выживать, преодолевая трудности и опасности повседневного существования. Это поведение многообразно, оно включает приобретенные компоненты разной природы. В основе его лежат процессы научения. На обучении основано формирование навыков отыскивания пищи, избегания опасных и отыскивания спасительных участков местности и т.п. в лабораторных условиях на основе модели эксперимента можно наблюдать динамику формирования навыков и их устойчивость при действии различного рода агентов, в том числе и токсикантов. Способность к научению базируется на присущем центральной нервной системе свойстве пластичности, когда изменяется ее реакция на воздействие как результат внутренних преобразований. Наиболее популярным направлением в анализе поведения животных на моделях эксперимента является изучение способности к научению пространственным навыкам и двигательной исследовательской активности животных.

Известно, что увеличение концентрации свинца в организме человека, а особенно ребенка, приводит к появлению проблем, связанных с поведением, - нарушению уровня интеллекта (IQ), внимания, ухудшению восприятия пространства и пространственного ориентирования. Показано, что свинец оказывает нейротоксическое воздействие, включающее, наряду с морфологическими, нейрофизиологические и поведенческие эффекты. Это подтверждается множественными изменениями нейрохимических параметров и структур мозга, дефицитом научения и памяти. Экспериментальные животные, как и люди, при этом страдают от дефицита научения. У них ухудшается пространственное ориентирование, память, изменяется характер двигательной активности.

3.2 Двигательная активность и научение пространственному ориентированию животных, подвергшихся хроническому воздействию малыми дозами свинца в пренатальном и раннем постнатальном онтогенезе

Для изучения влияния действия нитрата свинца на обучение и память нами проведены исследования на потомстве крыс, затравлявшихся токсикантом в период беременности и лактации. В исследовании использована методика формирования у крыс пространственных представлений и пространственной памяти в ВЛМ. Также изучалась динамика индивидуальной двигательной активности потомства интактных и экспериментальных групп животных.

При решении вопроса об эмбриотоксическом и тератогенном действии свинца мы осуществляли следующее:

- 1 На всем протяжении беременности крысам ежедневно пероральным способом через зонд вводили нитрат свинца в дозах, соответствующих ПДК.
- 2 Введение токсиканта производилось с первого дня беременности, устанавливаемого на основании обнаружения сперматозоидов в вагинальном мазке;
- 3 Об эмбриотоксическом действии нитрата свинца судили по числу мертворожденных и погибших в первые дни после рождения. Среднему числу особей в помете, весу и размерам одного новорожденного [81].
- 4 О тератогенном действии токсиканта свидетельствовали: внешние и внутренние аномалии развития, динамика развития в постнатальном периоде [82];
- 5 По достижению потомства одномесячного возраста у животных контрольной и экспериментальной групп определяли индивидуальную двигательную-исследовательскую активность в ПКЛ и формировали навык пространственного ориентирования.

3.3 Морфологические особенности крыс, подвергшихся в пренатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца

Наблюдения проводились с момента рождения крысят обеих групп (интактных и экспериментальных). Учитывались следующие показатели: *специфические* – день открытия глазной щели, день отлипания ушной раковины, число особей в помете, выживаемость; *интегральные* – динамика увеличения массы тел, двигательная активность в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ), пространственное ориентирование в ВЛМ.

Группа интактных животных от 5 самок составила 55 крысят (самцов-25; самок – 30). В экспериментальной группе от 5 самок (гипоактивные самки), подвергшихся в период беременности экспозиции малыми дозами свинца, из 48 выжило только 30 крысят (17 самок и 13 самцов). Остальные 18 детеныш погибли в период рождения, через несколько часов после рождения, либо спустя 1-2 дня. При этом у 40% погибших особей отмечены выраженные аномалии: дисплазия всех конечностей, отсутствие (полное или частичное) глазных щелей и ушных раковин.

Таким образом, изучение специфических и интегральных показателей для оценки морфологических и поведенческих изменений у потомства самок, подвергшихся интоксикации в период беременности и до конца лактации, проводилось на двух группах крысят: интактные – 55, гипоактивные – 30.

В таблице 1 представлена динамика морфологических показателей у потомства крыс. Данные таблицы свидетельствуют, что масса потомства контрольных самок в среднем $2,5 \pm 0,05$ г, а по достижению месячного возраста увеличилась до $102,4 \pm 0,06$ г, что соответствует уровню нормативных данных (вес новорожденного крысенка в среднем 2,5 г, а к концу первого месяца жизни – 100 г). Специфические показатели также соответствовали норме.

Морфологические показатели экспериментальной гипоактивной группы, затравленной свинцом очень отличаются от контрольной группы, и, следовательно, от нормы (табл. 1, приложение А).. Так у гипоактивного потомства с высокой двигательной активностью показатели массы в среднем равны $2,2 \text{ г.} \pm 0,6$ ($p < 0.01$). А у потомства с низкой двигательной активностью – $2,05 \text{ г.} \pm 0,53$ ($p < 0.001$).

К началу 4 недели мы можем увидеть, что масса потомства экспериментальной группы крыс, получавшего свинец, практически от 2 до 5 раз ниже, чем у потомства контрольной группы ($p < 0.001$). Следовательно, затравка свинцом и ограниченная двигательная активность сказывает негативное влияние на развитие потомства.

Таблица 1- Динамика морфологических показателей потомства свинец-индуцированных групп крыс в условиях разного режима двигательной активности

по ка за те ли	Масса тела											
	1 неделя			2 неделя			3 неделя			4 неделя		
	К о н т р о л ь	Экспер имент. гипоак тивность		К о н т р о л ь	Экспе римен т. гипера ктивн ость		К о н т р о л ь	Экспе римен т. гипоак тивно сть		К о н т р о л ь	Экспер имент. гипоакт ивность	
		С	Н		С	Н		С	Н		С	Н
М	2,5	2,2	2,05	28,2	12,5	11	56,4	18	14,5	102,4	25	18
σ	0,08	0.3	0.07	0,25	1.4	1.4	0,58	3.9	5.3	0,42	0.69	2.3
±m	0,05	0.6	0.53	0,61	0.6	0.7	0,08	1.6	1.8	0,06	1.7	1.8
t		3	8		18.3	18.5		15.3	20.3		63.9	68.2
p		<0.01	<0.01		<0.01	<0.01		<0.01	<0.01		<0.01	<0.01

					0			0				
					0			0				
					1			1				

Продолжение таблицы 1

Активность: С – средняя; Н - низкая

Специфические показатели также отличаются от нормативных. Открытие глазных щелей, отлипание ушных раковин у потомства гипоактивной группы отличаются от контрольной на 3 дня, (соответственно на 19-й и 16-й день).

Таблица 2 - Морфологические показатели потомства экспериментальных групп крыс

	Время открывания глазной щели		День отлипания ушной раковины	
	Контроль	Гипоактивные	Контроль	Гипоактивные
ГРУППА				
	16	19	13	16
Р	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001

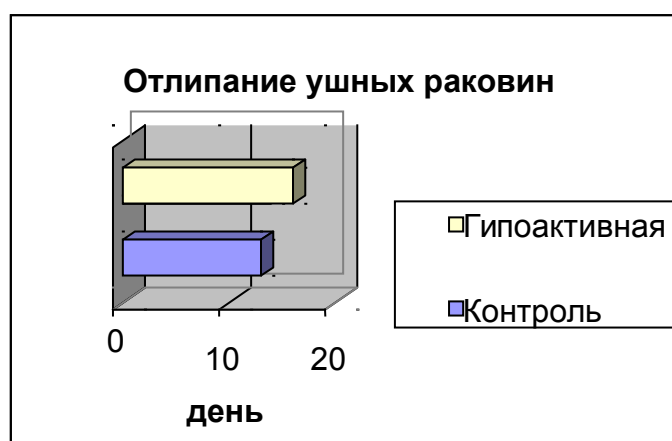


Рис. 8 Морфологические показатели

Анализ полученных данных позволяет заключить, что у потомства самок, подвергшихся в период беременности воздействию малыми дозами нитрата свинца в дозе 0,0015 мг/кг массы тела, происходят нарушения эмбрионального развития, проявляющиеся в эмбриотическом и тератогенном действии. Это высокий процент гибели новорожденных (42%), малый вес тела при рождении, сниженная динамика развития в постнатальном периоде, наличие внешних аномалий развития. Ограничение двигательной активности при свинцовой интоксикации еще более ухудшает развитие потомства.

3.4 Индивидуальная двигательная активность в ПКЛ крысят, подвергшихся в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца

Изучение уровня общей двигательной активности потомства крыс (контрольная и экспериментальная гипоактивная группы) проводили по достижении ими одномесячного возраста в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ). Анализ данных показывает выраженную индивидуальную вариабельность параметров уровня двигательной активности.

Время пребывания в открытых рукавах у крысят-самцов контрольной группы колебалось у разных особей от 29 до 97 сек.; число свешиваний с открытых рукавов – 2 – 16 (у большинства крысят этот параметр вообще отсутствовал); число заходов в закрытые рукава – 6 – 32; вертикальных стоек – 0-29, а реакций груминга – 4 – 40. Аналогичная картина наблюдалась у крысят-самок. Однако среди них больше особей, длительное время пребывавших в закрытых рукавах. Таким образом, по степени активности все интактное потомство разделилось на три группы: высокоактивные, среднеактивные и низкоактивные, причем у крысят-самцов более высокий уровень двигательно-исследовательской активности имели 4 особи (16%), средний уровень – 32% (табл.3, рис 7).

Таблица 3 - Уровень двигательно-исследовательской активности одномесячного потомства крыс интактной группы

Двигательная активность	Общее число особей	%
Самцы		
Высокоактивные	4	16
Среднеактивные	8	32
Низкоактивные	13	52
	n =25	
Самки		
Высокоактивные	2	7
Среднеактивные	12	40
Низкоактивные	16	53
	n =30	

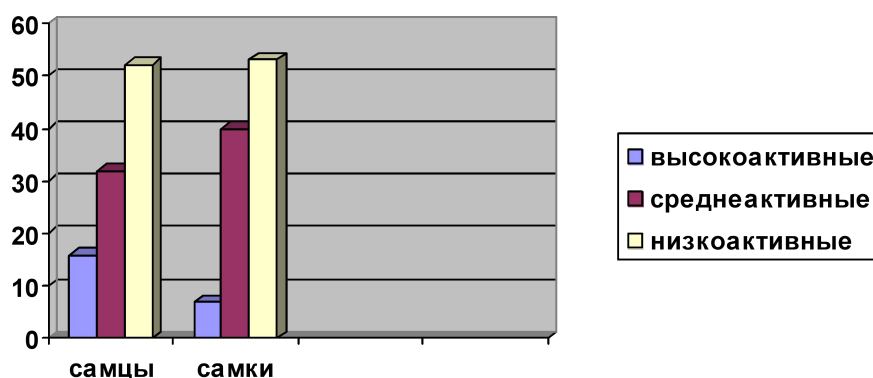


Рис.9 Двигательно-исследовательская активность одномесячного потомства крыс (самцов и самок) интактной группы

Двигательная активность потомства экспериментальной группы резко отличалась от контрольной. В отличие от контрольной группы, крысята-самцы практически не были в открытых рукавах, число вертикальных стоек и реакций груминга было минимальным. При этом резко выражена была реакция принюхивания. Двигательная активность самок также была существенно ниже. Также отсутствовало пребывание в открытых рукавах. Реакция принюхивания также резко выражена. При этом было частое посещение закрытых рукавов, зато число вертикальных стоек и реакций груминга было высоким.

Таблица 4 - Уровень двигательной-исследовательской активности
одномесячного потомства крыс экспериментальной группы
(гипоактивная группа)

Двигательная активность	Общее число особей	%
Самцы		
Высокоактивные	0	0
Среднеактивные	7	53
Низкоактивные	6	46
	n =13	
Самки		
Высокоактивные	0	0
Среднеактивные	8	47
Низкоактивные	9	53
	n =17	

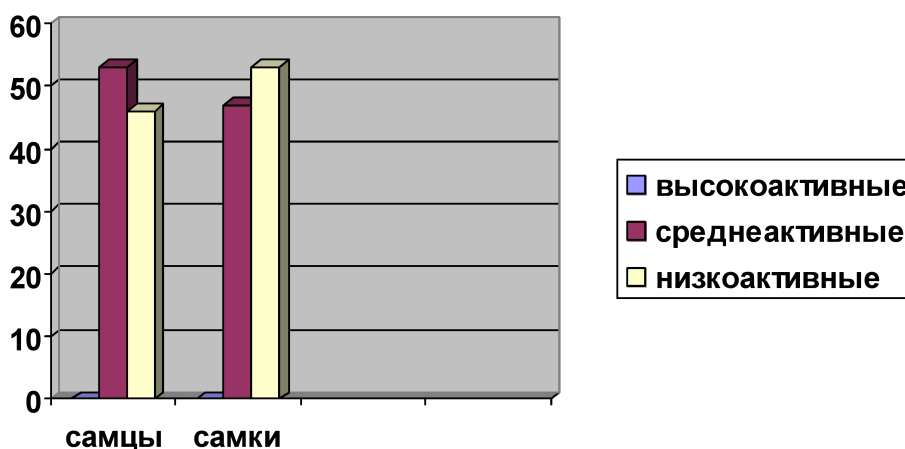


Рис. 10 Двигательно-исследовательская активность
одномесячного потомства крыс экспериментальной гипоактивной группы

Анализ показателей параметров поведения животных в ПКЛ позволяет их отнести по уровню индивидуальной активности к средне- и низкоактивным. Между тем, сравнивая двигательную активность потомства групп обоих полов, правомерно заключить, что двигательная активность и поведение в крестообразном лабиринте всего потомства животных, затравливавшихся в период беременности лактации свинцом, снижены.

3.5 Научение пространственному ориентированному в ВЛМ крысят, подвергшихся в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца

Контрольная группа. Процесс научения животных контрольной группы протекал у различных особей по-разному. В первые дни отмечена выраженная вариативность времени нахождения площадки в ВЛМ (50-120 сек у самцов и до 180 сек у самок), сохранявшаяся в течение 10 дней. В последующие дни несколько самцов уже за 7 секунд (по прямой траектории) находили площадку. Причем у двух из них пространственное ориентирование сформировалось на 10-12 день обучения и было стабильным в течение всего месяца исследования. Это были самцы, которые в ПКЛ и показали высокий уровень двигательной активности. У пяти особей, отнесенных по уровню двигательной активности к среднеактивным, ориентация в пространстве сформировалась на 12-15 день. У остальных самцов – лишь к концу месяца обучения. Это были крысята с низким уровнем двигательной активности.

Процесс научения интактных самок протекал иначе. В отличие от самцов, у крысят-самок со средним уровнем двигательной активности пространственное ориентирование сформировалось лишь на 29-31 день, и лишь на 33-35 – у низкоактивных самок. Причем у некоторых из них пространственное ориентирование выработалось в еще более поздние сроки.

Таким образом, практически у всех интактных животных пространственное ориентирование сформировалось в течение месяца. Причем высокоактивные животные с этой задачей справлялись быстрее, нежели особи с более низким уровнем двигательной активности.

Научение крысят, подвергшихся в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца, происходило более длительное время и менее результативно.

Особенностью поведения потомства гипоактивной группы в ВЛМ было то, что нахождение ими площадки в лабиринте носило характер случайности, оно не было результатом активного поиска. На протяжении месяца ежедневного обучения практически для всех животных было характерно хаотичное, беспорядочное перемещение в ВЛМ. Время от времени животные на несколько секунд замирали на поверхности воды (вероятно, так они отдыхали), часто прижимались к бортику лабиринта. Траектории их движения были однообразны, что свидетельствовало от

низкой исследовательской поисковой активности. После неоднократных «подсказок» о наличии площадки результат не изменялся. Исключительно пассивно вели себя в лабиринте гипоактивные самцы. Нахождение площадки практически всегда было случайным: они натыкались на нее. Таким образом, к концу 1 месяца время «возможного обнаружения» площадки в ВЛМ у самцов варьировало у разных особей от 45 до 84 секунд. Поведение гипоактивных самок в ВЛМ, мало, чем отличалось от группы самцов. Наблюдения за поведением крыс-самок в лабиринте при научении пространственному ориентированию не выявило каких-либо особенностей у животных с разным уровнем двигательной активности.

Сравнивая контрольную группу с экспериментальной, можно отметить, что показатели времени гипоактивной группы были не постоянны. Так в контрольной группе потомство на протяжении эксперимента научалось находить площадку, и результаты времени нахождения площадки ежедневно варьировали. В экспериментальной группе показатели не оставались постоянными и каждый день они могли варьировать. Это означает, что процесс научения ни как не повлиял на результат, и, следовательно, свинец оказал влияние на память, на ориентацию и т.п. (рис. 11).

Время нахождения

площадки (сек)

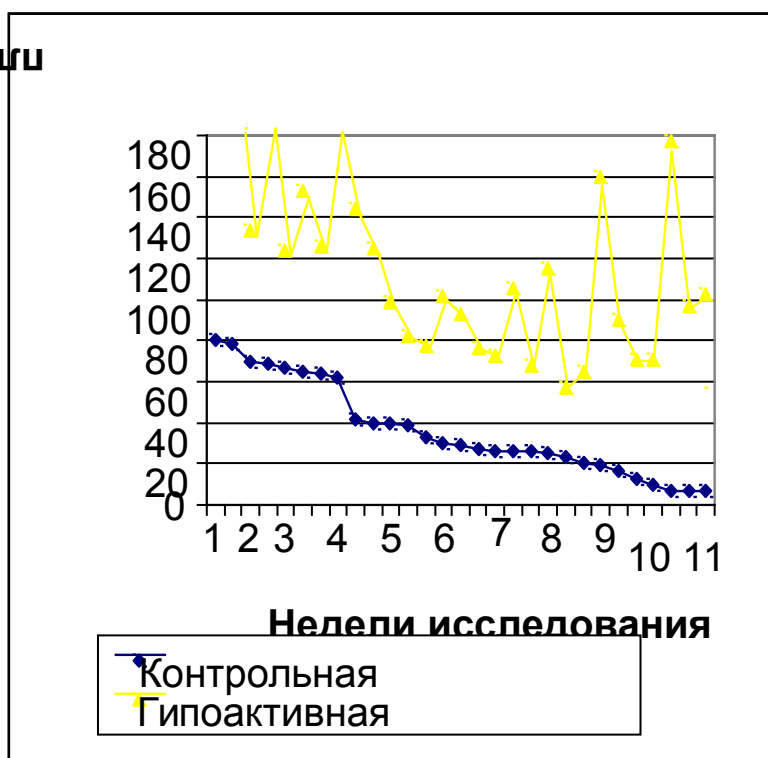


Рис.11 Динамика научения пространственному ориентированию крысят, подвергшихся в пренатальный и ранний постнатальный период онтогенеза воздействию малыми дозами свинца

Сравнивая наши данные с результатами, полученными в ходе эксперимента, проведенного Хлущевской О.А. [83], можно увидеть, что на фоне ежедневного потребления соли свинца обученность пространственному ориентированию одномесячных крыс сохранялась в течение полутора месяцев. В последующие дни второго и третьего месяца интоксикации наблюдалась нестабильность, выражающаяся в колебании времени в разные дни от исходного уровня до 8-8,3 сек $\pm 0,27$ ($P < 0,001$). В дальнейшем время, затрачиваемое на поиски «спасительной» площадки в лабиринте, продолжало нарастать. Свинцеиндуцированное гипоактивное потомство же, ни в первый месяц, ни в последующий не находило площадки, и намного больше затрачивало время на ее поиски.

Таким образом, анализ результатов исследования показал выраженное эмбриотоксическое влияние нитрата свинца на характер нейроповеденческих реакций потомства крыс, затравливавшихся в период беременности и лактации. Действие нитрата свинца в малых дозах (0,0015 мг/кг массы тела) оказало тяжелое эмбриотоксическое и тератогенное воздействие на потомство: сниженное число особей в помете; высокий процент гибели новорожденных; малый вес тела при рождении; наличие внешних аномалий развития; низкая индивидуальная двигательная активность; резко сниженная обучаемость пространственному ориентированию.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

На основании полученных результатов можно сделать следующие **ВЫВОДЫ:**

1. У новорожденных крысят, подвергшихся в пренатальном периоде развития хроническому воздействию малыми дозами свинца, выявлены многочисленные морфологические изменения: снижение массы тела, более поздние сроки открывания глазных щелей, отлипание ушных раковин; у некоторых отмечены аномалии: дисплазия всех конечностей, отсутствие (полное или частичное) глазных щелей и ушных раковин.
2. Введение крысам в пренатальный и ранний постнатальный периоды онтогенеза малых, соответствующих ПДК, доз нитрата свинца оказывает на потомство эмбриотоксическое действие и вызывает тератогенные нарушения.
3. Ограничение двигательной активности приводит к повышенному воздействию свинца на организм, к стрессу, агрессивности, снижению памяти и навыка пространственного ориентирования.
4. У потомства животных, затравливаемых свинцом в пренатальный и ранний периоды онтогенеза, индивидуальная двигательная активность снижена, что можно расценить, как следствие функциональных нарушений центральной нервной системы.
5. В результате воздействия свинца выявлены нарушения у потомства экспериментальной группы в формировании и консолидации рефлекса пространственного ориентирования, еще более усугубляется в условиях гипокинезии.
6. Обучение гипоактивной группы навыку пространственного ориентирования в ВЛМ было безуспешным.

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННЫХ ИСТОЧНИКОВ

1. Ревич Б.А. Свинец в биосубстратах жителей промышленных городов // Гигиена и санитария. – 1990.- №4.- С. 28-33
2. Millstone E., Russell J. Lead toxicity and public health policy // J.R. Soc.health.- 1995.-V.115.-N 6.- P. 347-350
3. Bogden J.D., Oleske J.M., Louria D.V. Lead poisoning – one approach to a problem that won't away // Environ. Health Perspect. -1997.-V.105-N12.-P.1284-1287
4. Снакин В.В. Доклад о свинцовом загрязнении окружающей среды Российской федерации и его влияние на здоровье населения // РЭФИФ-1997.- 223 с.
5. Кулманов М.У., Слажнева Т.И., Штифанова А.К. и др. Реализация программы «Профилактика» по оздоровлению окружающей среды и укреплению здоровья населения Павлодарской области // Здравоохр. Казахстана. – 1994. -№4. – С. 11-13
6. Белоног А., Онищенко Г., Слажнева Т., Карчевский А. Научные основы управления гигиеническими факторами общественного здоровья. Алматы, 2003 – 203 с.
7. Вавилова Н.М. Гомеопатическая фармакодинамика. М.: 1994. – ч.1. – С. 110-115
8. Доклады III Международной научно-практической конференции «Тяжелые металлы, радионуклиды и элементы-биофилы в окружающей среде». Семипалатинск, 2004. – Т.2. – 698 с.
9. Скальный А.В. Свинец и здоровье человека. М., Медицина. – 1997. – С.72
10. Касавина Б.С., Горбатенко В.П. Жизнь костной ткани. М.: Наука. – 1979. – С. 24-44
11. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. М., Медицина. – 1997. – 352 с.
12. Ударцева Т.П. Механизмы адаптации к совместному воздействию свинца и ограничений движений. Алматы, 2001. – 226 с.
13. Faust D., J. Brown. Moderately elevated blood lead level: Effects on neuropsychological functioning of children // Pediatrics. – 1987. - V.80 – P. 623-629
14. Bellinger D.C. Epidemiologic approaches to characterizing the developmental neurotoxicity of lead // In: Yasuy M., MI Strong, K. Ota, MA Verity (eds) Mineral and metal neurotoxicity. CRC Press, Inc., New Yourk. – P.275-283
15. Cory-Slechta DA. Relationships between lead-induced learning impairments and changes of dopaminergic, cholinergic, and glutamayergic neurotransmitter system functions // Annual Review of Pharmacol. Toxicol. – 1995. – V.35. – P. 391-415
16. Rice DC. Behavioral effects of lead: Commonalities between experimental and epidemiologic data // Environ. Health Perspectives. – 1996. – V.104. – P. 337-351

17. Авцин А.П. Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова Л.С. Микроэлементы человека; этиология, классификация, органопатология. М.: Медицина – 1991. – С. 496
18. Омарова Д.К. Физиолого-гигиеническая оценка трудовой деятельности и состояния здоровья, рабочих при процессах рафинирования свинца – 2004. – 30 с.
19. Свинец // Совместное издание Программы ООН по окружающей среде и Всемирной организации здравоохранения. Женева. ВОЗ. – 1980
20. Мельдеханов Т.Т. Патогенез изменений функциональной системы кислородоснабжения организма при загрязнении окружающей среды. – Алматы, 1995. – С.46
21. Кундаев Ю.Е., Трахтенберг И.М. Экологические аспекты проблемы тяжелых металлов как техногенных загрязнителей // Гигиена трудаю – 1995. - №27. – С. 3-8
22. Tomas J., Anglov B., Christensen Jytte M. Comparative study of certified reference materials and quality control materials of the quality assurance of blood-lead determination: 27. Colloq. Spectrosc. Ind., Bergen, June 9-14, 1991. // Analust. – 1992. N.3 – P. 271
23. Неменко Б.А., Уважанова А.С., Бердалина Р.А. Влияние загрязнения атмосферного воздуха на физическое развитие девочек-дошкольниц // Современные проблемы экологии человека в РК. Алматы, 1995.-С.45-48
24. Неменко Б.А., Грановский Э.И. Загрязнение окружающей среды тяжелыми металлами и здоровье населения (аналитический обзор)// Алма-Ата. КазНИИНТИ. – 1990. – С. 24-50
25. E.R. Kandel. In Search of Memory: The Emergence of a New Science of Mind. – 2006
26. Трахтенберг И.М. Тяжелые металлы как загрязнители окружающей среды.//Проблемы токсикологии и прикладной экологии. Л.: – 1991. – ВНИИГ. – С. 40-41
27. Атчабаров Б.А. Поражения нервной системы при свинцовой интоксикации. Алма-Ата, Наука. 1966-487 с.
28. Feldman Robert. Neurological picture of lean poisoning // Acteneurol. Scand. – 1982.-V.66.-No92.-P. 185-199
29. Genovese O.M., Sanz Olga, Conti Honorina, Battle Algira, Sica R.E.P. Potenciales evocados somatosensitivos en una poblacion cronicamente in toxicada con plomo // Arg. Neuro-psiquiat. – 1990 – V.48.-No1.-P.78-81
30. Kubota Kazufumi, Ito Shigeo, Ohta Toshio, Nakazato Yoshikazu, Ohga Akira. The inhibitory action of lead on mechanical responses of the proventricular smooth muscle in the chick // Jap.J.Vet.Res.-1994.-V.42.-No3-4.-P.109-117
31. Inorganic lead // Environ. Health Criteria. – 1995. – No165.-P.1-300
32. Chia S.E., Chia H.P., Ong C.N., Jeyaratha J. Cumulative blood lead levels and nerve conduction parameters // Ocup.Med.-1999.-V.46.-No1.-P. 59-64.
33. Жумашева Г.Х. Коррекция свинециндуцированных нарушений функций головного мозга при помощи физических и химических адаптогенов. Алматы, 1999ю-23 с.

34. Глобальная стратегия ВОЗ по здоровью и окружающей среде. М.: 1993 – 80 с.
35. Mette T.D., Figueroa J., Ostrowski S. et al. Lead poisoning among household member exposed to lead-acid battery repair shops in Kingston, Jamaica // *Int. J. Epidemiol.* – 1990. – V.18.-No4.-P.874-881.
36. Fischbein Alf, Tsang Peter, Luo Jiin-Chyuan J., Bekesi J. George. The immune system as target for subclinical lead related toxicity // *Brit J. Ind. Med.*-1993.- V.50.-No2.-P.185-186
37. Ландриган Ф. Современные проблемы эпидемиологии и токсикологии профессионального воздействия свинца // *Гигиена труда и проф. Заболевания.* М. -1991 – №6- С. 25-27
38. Donald J.M, Cutler M.G., Moore M.R., Bradley M. Effects of lead in the laboratory mouse. 2: development and social behavior after lifelong administration of a small dose of lead acetate of drinking fluid // *Neuropharmacology* – 1986 – V.25.- N 2 – P. 151-160
39. Clarkson T.W. Metal toxicity in the central nervous system // *Environ-Health. Perspect.* – 1988 – V.75.- P. 59-61
40. Alfano D.P., Petit T.L. Postnatal lead exposure and the cholinergic system // *Physiol. And Behav.* – 1985 V.34.-N 3.- P.449-455
41. Massaro T.F. Chronic lead exposure and latent learning performance in the young adult rat // *Toxicologist.*-1986.-V.6.-N 1.-P.101
42. Ernhart C.B., Morrow-Tlucak M., Wolf A. W/ et al. Low level lead exposure in the prenatal and early preschool periods: intelligence prior to school entry // *Neurological. And Teratol* – 1989 – V.11. – N 2. – P. 161-170
43. Ударцева Т.П. Механизмы адаптации к совместному действию загрязнителей окружающей среды и ограничения движений. Алматы, 2002 – 246 с.
44. Flavell S.W., Coman Ch.W, Tae Kyung Kim, P.L. Greer, Vingxi Lin, S.Paradis, E.C. Griffin, L.S. Hu, Chinfai Chen, M.E.Greenberg. Activity-dependent regulation of MEK-2 transcription factors suppresses excitatory synaptic number // *Science.* – 2006. – V.311.-N.5763.-P.1008-1012
45. Радомская В.М., Виноградова Л.Н., Шафранские И.Е. Многозвеньевая защита организма в условиях экологического неблагополучия. Новые подходы в профилактике и лечении нарушений // *Экология и здоровье человека.* Самара, 1995.- С.78-79
46. Длин В.В., Османов И.М. Роль тяжелых металлов в формировании заболеваний у детей // *Российский медицинский журнал.* – 1997.- №6- С. 48-50
47. Золотов П.А., Хмелевская Г.А., Хван П.А. Изменение генеративной функции организма животных в эксперименте при хронической ингаляционной загрузке пылью неорганических свинцов содержащих веществ. // *Токсикология новых химических веществ и гигиена труда при их производстве и применение* // Сб. научн.тр. Ростовского гос. мед. Института. Ростов-на-Дону, 1974.- С.99-112

48. Березина О.В., Гоев А.А. Оценка токсичности некоторых тяжелых металлов методом поведенческой токсикологии // Гигиена и санитария – 1982.-№1-С.42-46
49. Гресс Л.И., Бенедиктов В.А. К вопросу о течении беременности, родов и послеродового периода у женщин, занятых в производстве цинка и свинца // Алма-ата, 1975. – С.128-129
50. Valentino M., Coppa J., Ruschioni A. Gravidanza in un'operaia esposta al piombo // Med. Lavoro – 1984- N.4 – P.296-299
51. Manton W.I. Total contribution of airborne lead to blood lead. // Brit. J. industry. Med.-1985.-V.42.-No.3 – P. 168-172
52. Носова Л.И. О тератогенном эффекте ацетата свинца. // Труды Крымского мед. Института, 1983 - Т. 101 – С. 258-259
53. Danielsson B.R., Dencker L., Lingren A. Transplacental movement of inorganic lead in early and late gestation in the mouse. // Arch.-Toxicol. – 1983 – V.54 - No2 – P. 97-107
54. Mayer-Popken O., Denkhau W., Konietzko Y. Lead content of fetal tissues after maternal intoxication // Arch. Toxicol – 1986 –V.58 – N3. – P.203-294
55. Odenbro A., Kilhstrom I., Kilhstrom J.E. Perinatal growth retardation caused by triethyl lead chloride treatment of mice during late gestation // Pharmasik. – Toxicol -1988 – V.63 – No4 – P.253-256
56. Динерман А.А. с соавт. Роль загрязнителей окружающей среды в нарушении эмбрионального развития. М.: 1980 – С.234
57. Гмурман В.Е. Руководство к решению задач по теории вероятностей и математической статистике. М.: 1975 – С.7-11
58. Давыдов С.Л. Тяжелые металлы. М.: 1990-. – 320 с.
59. Кулаков В.И., Кирбасова Н.П., Пономарева Л.П. Медико-экологические проблемы Аральского кризиса. М.: 1993 – С.29-39
60. Смоляр В.И.//Гипо- и гипермикроэлементозы. Киев, 1987 – С. 92-108
61. Welch Laurie. Reproductive hazards associated with exposures at work // New Orleans. – 1987 – V.4 – P.251
62. Singh C., Sexena D.K., Murthy RC et al. Embryo-fetal development influenced by lead exposure in iron-deficient rats. // Hum/ and ExpP. Toxicol.-1993 – V.12 – No1. – P.25-28
63. Фоменко В.Н., Глушенко В.Л., Катосова Л.Д. и др. К вопросу о мутагенном и гонадотропном действии свинца // Гигиена труда и профессиональные заболевания. – 1982 - №10 – С.38-41
64. Тарабаева Г.И. Действие свинца на мужские и женские половые железы. - (в эксперименте) // Тр. Казахск. Ин-та краевой патологии. Алма-ата, 1970 – Т.8. – С.101-117
65. Мамашева Л.Л., Ермошенко Б.Г., Монастырский О.А. Влияние экологических факторов на беременность // Вести Рос. Ассоц. Ак.-гинеколог. – 1996 №2 – С.38-41
66. Mihnerowicz H. Concentration of metals, ceruloplasmin. Metallo-thionien and activity of N-acetyl – D-glucosaminidase and gamma-glutamyltransferase in pregnant women who smoke and is thosr environmetantal exposure in the Coppoe

- Basin // Int J. Occup. Med-and Environ. HEALTH – 1997 – V/10 – N 3 – P. 273-282
67. Мамынова Т.Ж. Изучение состояния здоровья детей от 3-х до 6-и лет, проживающих в районах с повышенным содержанием Pb в окружающей среде. Шымкент, 2003 – 105 с.
68. Kandel E.R. Early experience, critical periods, and developmental fine tuning of brain architecture // In Kandel E.R., J.H. Schwartz (eds). Principles of Neural Science. Elsevier. New York – 1985 – P. 757-769
69. Kandel E.R Synaps formation, throhic interaction between neurons and the development of behavior // In Kandel E.R., J.H. Schwartz (eds). Principles of Neural Science. Elsevier. New York – 1985 – P.743-755
70. Федоров И.В, Обмен веществ при гиподинамию – М.: Наука, 1982 -254 с.
71. Алдашев А.А., Джунусова Р.М., Шумаева Г.Н., Мороз В.М. Некоторые итоги научных исследований о сочетанном действии факторов окружающей среды на здоровье // Город и окружающая среда. – Алма-Ата. 1986 – С.5-6
72. Крыжановский Г.Н. Общая патофизиология нервной системы. Руководство. М.: Медицина, 1997 – 352 с.
73. Макашев К.К., Оспанова Ч.М. Влияние гипокинезии на функциональное состояние организма и работоспособность рабочих цветной металлургии // Вопросы физиологии труда в в едущих отраслях промышленности. - Алма-Ата, 1988 – С.5-13
74. Вайсман А.И. Гигиена труда водителей автобусов. М.: Медицина, 1988 – 187с.
75. Эглите М.Э. Научно-практическая конференция «Актуальные вопросы профпатологии» // Гиг. Труда и проф. Заболевания. – 1991 – № 8 – С. 44-45
76. Информация о Пленуме научного общества патофизиологов Российской Федерации // Пат. Физиол. и эксперим. терапия – 1992 - № 3 – С. 60-61
77. Егеубаев А.А., Крикавцов В.Т. Рекомендации по кормлению лабораторных животных. Алматы, 2002 – 10 с.
78. Авцын А.П., Жаворонков А.А., Риш М.А., Строчкова М.С. // Микроэлементозы человека. Сборник статей. М., 1991 – С. 385-393
79. Рыжавский Б.Л. и др. Влияние введения свинца беременным крысам на головной мозг их потомства // Бюл. Эксперим. биологии и медицины М.: 2001 – т. 129. - №1 – С. 28-30
80. Роуз С. Устройство памяти. Механизмы и модели. М.: Мир. – 1996
81. Morris R.G.M. Development of a waters – maze procedure for stealinf spatial learning in the rat // J.Neuroski. Methods – 1994 – V.1 – P.47-60
82. Динерман А.А., Рожденственская Н.А., Храмова С.И. Накопление свинца в плаценте и эмбрионе при егоо введение беременным самкам // Свинец в окружающей среде. М.: 178 – С.63
83. Хлущевская О.А. Возрастные и половые особенности пространственного ориентирования крыс при свинцовой интоксикации. Павлодар, 2006, 100 – С.42