

УДК 612.014.46

ФУНКЦИОНАЛЬНОЕ СОСТОЯНИЕ АРКУАТНОГО ЯДРА ГИПОТАЛАМУСА В ДИНАМИКЕ ТОКСИЧЕСКОГО СТРЕССА, ВЫЗВАННОГО СОЛЬЮ КАДМИЯ

Муратова Н.Р., Котельникова С.В.

ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный технический университет», Астрахань, Россия (414056, Астрахань, ул. Татищева, 16), e-mail: kotas@inbox.ru

Изучено морфофункциональное состояние аркуатного ядра гипоталамуса самцов и самок белых крыс в условиях развития интоксикации и после ее прекращения. Интоксикацию вызывали ежедневным пероральным введением раствора хлорида кадмия из расчета 2 мг/100 г массы тела животного. Были сформированы экспериментальные группы с длительностью введения соли кадмия - 5, 10 и 15 дней, а также с длительностью восстановительного периода - 5, 10 и 15 дней после прекращения 15-дневной интоксикации. Введение хлорида кадмия приводит к снижению объемов ядра нейроэндокриноцитов самцов и самок, а его отмена – к их восстановлению до значений, характерных для контрольных животных. При этом у самцов наблюдается более выраженное угнетение функционального состояния нейроэндокринного центра на поступление соли кадмия в начальный период интоксикации и более эффективное восстановление до исходных значений после прекращения введения токсиканта.

Ключевые слова: кадмий, токсический стресс, аркуатное ядро гипоталамуса.

THE FUNCTIONAL CONDITION OF THE ARCUATE NUCLEUS OF THE HYPOTHALAMUS IN THE DYNAMICS OF TOXIC STRESS CAUSED BY CADMIUM SALT

Muratova N.R., Kotelnikova S.V.

Astrakhan State Technical University, Astrakhan, Russia (414056, Astrakhan, Tatishcheva street, 16, e-mail: kotas@inbox.ru

The morphofunctional state of hypothalamic arcuatus nucleus of white rats' males and females in the conditions of intoxication development and after its termination was studied. An intoxication caused daily enteral introduction a cadmium chloride solution calculating 2 mg/100 g of a body's animal weights. Experimental groups with duration 5, 10 and 15 days of cadmium salt introduction, and also with duration 5, 10 and 15 days of the regenerative period after the termination of a 15-day intoxication were formed. Introduction of cadmium chloride led to decrease nucleus volumes of neuroendocrinocytes at both males and females, and its cancellation led to their recovery to values proper to control animals. Thus more expressed suppression of the functional state of the neuroendocrine centre on receipt of cadmium salt was at males in an initial stage of the intoxication and more effective restoration to base values was at them after the termination toxic introduction.

Keywords: cadmium, toxic stress, arcuate nucleus of the hypothalamus.

Кадмий относится к токсичным микроэлементам и является одним из самых опасных терраполлютантов [5]. Кадмий обладает высокотоксичными свойствами, вызывая поражения различных органов и физиологических систем. Этот элемент накапливается в организме, особенно в почках, печени, легких и мозге, и при достижении критической концентрации приводит к поражению дыхательной системы, нарушению работы почек, а также к иммуносупрессии и канцерогенезу [2]. Данный токсикант оказывает нейротоксический эффект действуя на сосудистое русло мозга и нарушая мозговой кровоток [2]. Длительное введение его соединений экспериментальным животным (крысы) сопровождается некрозом нервных клеток чувствительных ганглиев и аксональной дегенерацией и демиелинизацией периферических нервных стволов. Ткани мозга одними из первых подвергаются

воздействию кадмия [3], особенно это отмечено для центра регуляции гомеостаза внутренней среды организма – гипоталамуса [8].

Аркуатное ядро гипоталамуса играет важную роль в дофаминергическом контроле секреции гормона роста, вазопрессина, пролактина, регуляции эстрального цикла и полового поведения. Этот нейроэндокринный центр является особенно важным для центральной регуляции приема пищи, расхода энергии, и контроле массы тела. В аркуатном ядре присутствуют гипофизотропные нейроны, секретирующие кортиколиберин – центральный гормон стресса [6, 10].

Одним из ключевых вопросов в физиологии, которому в настоящее время уделяется большое внимание – это проблема половых различий в чувствительности организмов к токсическим веществам. Это связывают как с исходными различиями в гормональном профиле самцов и самок, так и их различной скоростью синтеза гормонов в ответ на стрессор. Так, при стрессе концентрация глюкокортикоидов, вазопрессина и окситоцина возрастает в крови самок сильнее, чем у самцов [4].

Вместе с тем, динамика развития токсического стресса и процессы восстановления функции органов и систем после интоксикации изучены крайне недостаточно. В связи с вышеизложенным, целью исследования стало изучение функционального состояния аркуатного ядра гипоталамуса у животных обоего пола в динамике токсического стресса, вызванного хлоридом кадмия.

Материал и методы исследования

Экспериментальные исследования выполнены на 82 лабораторных животных (белых беспородных крысах) обоего пола. Токсический стресс моделировали ежедневным введением экспериментальным животным раствора хлорида кадмия в дозе 2 мг на 100 г массы тела *per os* через зонд. Животные были разделены на несколько групп: 1 группа – контроль; 2 – животные, получавшие хлорид кадмия в течение 5 дней; 3 – животные, получавшие хлорид кадмия в течение 10 дней; 4 – животные, получавшие хлорид кадмия в течение 15 дней; 5 – животные, восстанавливающиеся после 15-ти дневной интоксикации хлоридом кадмия в течение 5 дней; 6 - животные, восстанавливающиеся после 15-ти дневной интоксикации хлоридом кадмия в течение 10 дней; 7 - животные, восстанавливающиеся после 15-ти дневной интоксикации хлоридом кадмия в течение 15 дней.

Функциональную активность аркуатного ядра оценивали по морфометрическим показателям, а именно по объему ядра нейроцитов. Эти структуры нейроэндокринных клеток тесно коррелируют с интенсивностью транскрипции [1] и могут служить инструментом оценки их функционального состояния. На каждую экспериментальную группу было

исследовано не менее 150 нейронов, все измерения переведены в $\mu\text{м}^3$ при помощи объект-микрометра. Результаты статистически обработаны с использованием критерия Стьюдента.

Результаты исследований и их обсуждение

Аркуатное или дугообразное ядро гипоталамуса представляет собой скопление мелкоклеточных нейроэндокринных клеток, расположенных по бокам третьего желудочка мозга. У интактных самцов и самок средние размеры ядер нейронов существенно не отличались (таблица).

Введение хлорида кадмия сопровождалось снижением размеров ядра нейроэндокринных клеток у самцов уже в начальный период интоксикации. Через 5 дней после начала ввода подопытным самцам раствора соли кадмия объемы ядер оказались на 15%, а через 10 дней – на 11% ниже по сравнению с контрольной группой ($p < 0,05$ для обоих сравнений). Наибольшее угнетение транскрипционных процессов у самцов было отмечено в группе 15 Cd, где объемы ядер составили только 72% от таковых в контроле ($p < 0,01$).

Объемы ядер нейронов аркуатного ядра гипоталамуса в динамике токсического стресса

Экспериментальная группа		Объем ядра, $\mu\text{м}^3$	
		Самцы	Самки
Контроль		209,2±8,67	217,7±9,11
Период интоксикации	5 Cd	178,4±8,24*	239,1±8,34 ^{°°}
	10 Cd	186,0±5,36*	217,7±8,11 [°]
	15 Cd	163,4±10,22**	163,1±14,34*
Период восстановления после интоксикации	15 Cd +5	211,4±6,60	239,1±9,03 [°]
	15 Cd +10	208,6±8,05	220,4±8,00
	15 Cd +15	224,6±8,39	168,9±8,39 ^{°°**}

Примечание: * - отличия между контрольной и опытными группами по Стьюденту: * –

$p < 0,05$, ** – $p < 0,01$; ° – половые отличия: ° – $p < 0,05$, °° – $p < 0,01$, °°° – $p < 0,001$

У самок, в отличие от самцов, торможение транскрипционных процессов наблюдалось только к концу периода интоксикации. Объем ядра в группе самок 15 Cd уменьшился на 25% по сравнению с контролем ($p < 0,05$), что составило величину того же порядка, что и у самцов. Тем не менее, в группах с длительностью интоксикации 5 и 10 дней размеры ядер у самок были сопоставимы с таковыми у интактных животных, что может свидетельствовать о большей устойчивости энергетического метаболизма самок к небольшим дозам хлорида кадмия по сравнению с самцами. О значительной реактивности самцов к интоксикации свидетельствует также отмеченный у них более выраженный

воспалительный ответ на введение соли кадмия по сравнению с самками [7]. Возможно, что в основе механизмов подобных отличий лежит способность эстрогенов усиливать выведение кадмия [5].

В связи с разной реактивностью размеров ядер нейронов аркуатного ядра самцов и самок к вводимому токсиканту, на начальных этапах интоксикации были выявлены половые отличия, отсутствовавшие в контроле. Так, в группах с длительностью интоксикации 5 дней размеры ядер самок оказались на 34% ($p < 0,001$), а в группе 10 Cd – на 16% больше, чем у самцов ($p < 0,01$).

Среди групп животных с периодом восстановления после интоксикации также были выявлены различия в реакции нейроэндокриноцитов аркуатного ядра самцов и самок. У самцов уже через 5 дней после прекращения введения токсиканта объемы ядер нервного центра не отличались от контрольных и оставались таковыми вплоть до окончания периода наблюдения. У самок размеры ядер нейроэндокринных клеток через 5 и 10 дней после прекращения поступления хлорида кадмия также соответствовали таковым у контрольных животных, однако в группе самок с длительностью периода восстановления 15 дней объемы ядер нейроэндокриноцитов оказались на 23% ниже по сравнению с контролем ($p < 0,01$). Снижение интенсивности транскрипционных процессов к концу периода наблюдения может быть следствием отдаленных последствий интоксикации, которые у самок проявляются быстрее, чем у самцов.

Более быстрые темпы восстановления самцов после токсической нагрузки хлоридом кадмия отмечены и по снижению у них содержания биомаркера почечной дисфункции в моче, N-ацетил- β -D-глюкозаминидазы, в то время как у самок его концентрация оставалась повышенной [9].

Заключение

Введение хлорида кадмия приводит к снижению транскрипционной активности нейроэндокриноцитов аркуатного ядра гипоталамуса самцов и самок крыс, а его отмена – к ее восстановлению до значений, характерных для контрольных животных. При этом у самцов наблюдается более выраженная реакция нейроэндокринного центра на поступление доз соли кадмия в начальный период интоксикации и более эффективное восстановление исходных значений размеров ядер нервных клеток при прекращении введения токсиканта.

Список литературы

1. Жарская О.О. Динамика и механизмы реорганизации ядрышка в митозе. / О.О. Жарская, О.В. Зацепина // Цитология. – 2007. – Т. 49, № 5. – С. 355-369.

2. Куценко С.А. Основы токсикологии. – СПб.: Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова, 2002. – 395 с.
3. Малов А.М. Накопление кадмия в некоторых органах и тканях крыс / А.М. Малов, В.К. Сибиряков, А.А. Иваненко // Клиническая токсикология. – 2013. – Т. 14. – С. 228-240.
4. Розен Б.В. Половая дифференцировка функций печени / Б.В. Розен, Г.Д. Матарадзе, О.В. Смирнова, А.Н. Смиронов. – М.: Медицина, 1991. – 336 с.
5. Скальный А. В. Химические элементы в физиологии и экологии человека. - М.: ОНИКС 21 век: Мир, 2004. - 216 с.
6. Bouret S.G. Formation of Projection Pathways from the arcuate nucleus of the hypothalamus to hypothalamic regions implicated in the neural control of feeding behavior in mice / S.G. Bouret, S.J. Draper, R.B. Simerly // J. of Neurosci. - 2004. – V. 24, № 11. – P. 2805-2797.
7. Kataranovski M. Gender differences in acute cadmium-induced systemic inflammation in rats / M. Kataranovski, S. Janković, D. Kataranovski, J. Stosić, D. Bogojević // Biomed. Environ. Sci. – 2009. – V. 22, № 1. – P. 1-7.
8. Lafuente A. Are cadmium effects on plasma gonadotropins, prolactin, ACTH, GH and TSH levels, dose-dependent? / A. Lafuente, P. Cano, A. Esquifino // Biometals. – 2003. – V. 16, № 2. – P. 243-250.
9. Liang Y. Increased hepatic and decreased urinary metallothionein in rats after cessation of oral cadmium exposure / Y. Liang, H. Li, C. Xiang, L. Lei, T. Jin, M. Nordberg, G.F. Nordberg // Basic Clin. Pharmacol. Toxicol. – 2010. – V. 106, № 4. – P. 348-355.
10. Liu Y. Exposing to cadmium stress cause profound toxic effect on microbiota of the mice intestinal tract / Y. Liu, Y. Li, K. Liu, J. Shen // PloS ONE. – 2014. – V. 9, № 2. – P. 1-9.

Рецензенты:

Горст В.Р., д.б.н., доцент, профессор кафедры нормальной физиологии ГБОУ ВПО «Астраханский государственный медицинский университет» Минздрава РФ, г. Астрахань;
Курьянова Е.В., д.б.н., доцент, профессор кафедры физиологии морфологии человека и животных ФГБОУ ВПО «Астраханский государственный университет», г. Астрахань.