

## Особенности динамики поведения животных-опухоленосителей на фоне озono- и химиотерапии

Е. С. Клинцева Т. Г. Щербатюк, Н. В. Вдовина

Кафедра биологии, ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Росздрава», г. Нижний Новгород

### Резюме

Целью исследования явилось изучение динамики поведенческих реакций животных-опухоленосителей на фоне действия озонированного физиологического раствора и 5-фторурацила. Крысам с гепатомой 27 инъекции 5-фторурацила и озонированного физиологического раствора общим курсом 10 дней проводили так, что введение озона чередовалось с введением химиопрепарата. Наблюдения за поведением животных проводили в тесте «открытое поле» [6]. На фоне роста гепатомы 27 повышается уровень тревожности. Комбинированное введение озона и 5-фторурацила животным-опухоленосителям приводит к нормализации исследовательской, смещенной, элиминационной активности, посещений центра по сравнению с показателями животных, подвергавшихся монотерапевтическим воздействиям.

**Ключевые слова:** озонированный физиологический раствор, 5-фторурацил, гепатома 27, исследовательская, смещенная, элиминационная активность.

Значительную роль среди факторов вторичного повреждения мозга многие исследователи отдают нейротоксическому воздействию на нервную ткань избытка нормальных и извращенных продуктов обмена веществ, особенно при развитии злокачественного новообразования в организме. Динамика поведения при опухолевом росте у животных мало изучена, однако показано, что отделом мозга, в котором происходят выраженные изменения при опухолевом росте, является гипоталамус; установлена взаимосвязь между различными образцами поведения экспериментальных животных в «открытом поле», соотношением медиаторов в ЦНС [1, 2, 3] и изменениями метаболизма [4, 5].

Эффект каждого из нейромедиаторов представляет лишь одну из сторон нейрохимического механизма, и каждый поведенческий акт — это результат комплексного антагонистического или взаимодействующего влияния ряда биологически активных соединений, т.е. с нейрохимической точки зрения поведение является сложным сбалансированным процессом, обусловленным действием комплекса медиаторов и других биогенных регуляторов в мозге.

Находясь в динамическом равновесии, этот процесс сдвигается то в одну сторону путем повышения активности или торможения одних медиаторных систем, то в другую сторону — в связи с повышением активности или торможением других медиаторных систем. Биологической причиной подобного сдвига является та или иная мотивация организма, зависящая от внешних или внутренних факторов с вводом в действие всей функциональной системы поведенческого акта [3].

Эксперименты выполнены на 230 белых нелинейных крысах, самцах, массой  $200 \pm 25$  г. Животным с гепатомой 27 (Г-27) инъекции 5-фторурацила (5-ФУ) в дозе 500 мг/м<sup>2</sup> в/м и озонированного физиологического раствора (ОФР) с концентрацией озона в озono-кислородной смеси 0,2 мг/л в/б общим курсом 10 дней проводили таким образом, что введение озона чередовалось с введением химиопрепарата. Озонкислородную смесь получали из медицинского сверхчистого кислорода на озонаторе (АОТ-НСК-01-«С (А-16)», РФЯЦ-ВНИИЭФ, г. Саров).

Наблюдения за поведением животных проводили в тесте «открытое поле» (ОП) в течение 3 дней по 5 минут [6]. По протоколам наблюдений определяли показатели: «исследовательская активность» (ИА) — сумма перемещений в центральных, периферических квадратах, стоек с упором и без упора, движений на месте; «смещенная активность» (СА) — сумма чисток,

Клинцева Елена Сергеевна — к. б. н., ассистент кафедры биологии ГОУ ВПО НГМА Росздрава;

Щербатюк Татьяна Григорьевна — д. б. н., зав. кафедрой биологии ГОУ ВПО НГМА Росздрава;

Вдовина Наталья Всеволодовна — д. б. н., ассистент кафедры биомедицины НГУ им. Н.И. Лобачевского.

чихания, «замирания на месте»; количество посещений центральных квадратов (Ц) и «элиминационная активность» (ЭА) — сумма уринаций и дефекаций.

Определив диапазон изменчивости показателей в ходе эксперимента, для каждого из них выделяли значение, при превышении которого считали вид активности, характеризующийся этим показателем, высоким, а при его меньших значениях — низким.

Оценка поведения экспериментальных животных в тесте ОП показала, что рост опухоли (Г-27) сопровождается нарушением основных показателей поведенческих реакций. Нами выявлено повышение уровня тревожности у животных с гепатомой по сравнению с интактными крысами; предполагается, что повышение тревожности — это реакция на «новизну».

На фоне роста опухоли (в сравнении с интактной группой) увеличивается показатель «посещения центральных квадратов» в 2 раза и снижается исследовательская активность на 34%, что вероятно, обусловлено уменьшением содержания норадреналина, дофамина, ацетилхолина в крови. Кроме того, рост гепатомы 27 приводит к увеличению уровня «смещенной активности» на 18% ( $p \leq 0,05$ ) (таблица).

Можно предположить, что на фоне роста опухоли, наступает блокировка надгипоталамических образований (новая и старая кора, подкорковые образования, таламус, средний мозг) и их регулирующее влияние на гипоталамус ослабляется или прекращается совсем. Активности гипоталамуса недостаточно для восстановления нормального функционирования поврежденных структур, и процесс приобретает замкнутый (чаще — необратимый) характер.

Таким образом, у животных на фоне роста опухоли повышаются тревожно-фобические реакции и снижается «исследовательская активность», что является реакцией на стрессовую ситуацию.

При изучении суммарных поведенческих реакций после перевивки опухолевого штамма лимфосаркомы Плисса было замечено значительное снижение общей активности животных, уменьшение «исследовательской активности», увеличение тревожности животных [7].

Вместе с тем известно, что эффективность терапевтических воздействий также отражается в структуре поведения [8]. Психотропные вещества оказывают влияние на вертикальную и горизонтальную активность; субстанция Р — на поведенческие показатели; тест ОП претерпевает изменения в экспериментах с применением различных терапевтических воздействий на постреанимационные изменения в мозге крыс [9, 10, 11].

Изучение поведенческих реакций экспериментальных животных на фоне воздействия цитотоксическим препаратом показало (таблица), что введение 5-ФУ животным с гепатомой 27 угнетает двигательную активность. В то время как дополнительное введение озонированного физиологического раствора оказывает нормализующее действие на исследуемые параметры, что, вероятно, обусловлено регулирующим действием продуктов озонлиза, опосредованно влияющих на активацию интегративных функций головного мозга. Продукты метаболизма озона способны стимулировать аэробный гликолиз в клетках и увеличивать синтез АТФ, что может лежать в основе функционального восстановления поврежденных нейронов и нейропластики. Кроме того, в экспериментах показана возможность реакций озона с аминокислотами, которые являются предшественниками нейромедиаторов в ЦНС [12].

Так, нами установлено, что совместное применение цитостатика и ОФР приводит к нормализации основных показателей «исследовательской», «смещенной», «элиминационной» активности, посещения центра.

Выявленное нами восстановление поведенческих реакций животных-опухоленосителей

Таблица Особенности структуры поведения экспериментальных животных

Параметр	Интактная	Г-27	Г-27+ОФР	Г-27+5-ФУ	Г-27+5-ФУ+ ОФР
ИА, отн.ед.	93±4	61±3**	62,2±3	27,6±4*	79,3±3*
СМА, отн.ед.	7,4±0,5	8,8±0,3**	8,4±0,4	6,4±0,3*	7,5±0,4*
Ц, отн.ед.	3±1	6±1**	9±1*	1,6±1*	4,9±1
ЭА, отн.ед.	0,6±0,05	0,8±0,05**	0,6±0,05*	1,8±0,05*	0,5±0,05*

Примечание. \*\* — различия достоверны по сравнению с интактной группой ( $p \leq 0,05$ );

\* — различия достоверны по сравнению с контрольной группой ( $p \leq 0,05$ );

ИА — исследовательская активность; СМА — смещенная активность;

Ц — посещение центральных квадратов; ЭА — элиминационная активность;

Г-27 — гепатома 27;

Г-27+ОФР — гепатома 27 + озонированный физиологический раствор;

Г-27+5-ФУ — гепатома 27 + 5-фторурацил;

Г-27+5-ФУ+ОФР — гепатома 27 + 5-фторурацил + озонированный физиологический раствор.

на фоне дополнительного введения ОФР может быть объяснено обнаруженной ранее способностью озона повышать резистентность мозга в условиях стрессовых воздействий за счет активации синтеза специфических белков. Авторы показали, что внутрибрюшинное введение ОФР интактным животным приводит к увеличению в нейронах количества рибосом, полисом, реактивным изменения формы ядра, соответствующим увеличению белок-синтезирующей функции клетки [13].

Итак, комбинированное действие озонированного физиологического раствора и  $\beta$ -фторурацила на организм животных с гепатомой 27 приводит к восстановлению основных показателей поведенческих реакций, нарушенных на фоне роста опухоли и усугубленных цитостатическим лечением.

### Литература

1. Данилова Н. Н. Функциональные состояния организма: механизмы и диагностика. М.: изд-во МГУ, 1985. 285.
2. Дьюсбери Д. Поведение животных: сравнительные аспекты. М.: Мир, 1981; 480.
3. Кулагин Д. А., Болондинский В. К. Нейрохимические аспекты эмоциональной реактивности и двигательной активности крыс в новой обстановке. Успехи физиологических наук. 1986; 17/1: 92-109.
4. Ливанова Л. М., Саркисова К. Ю., Лукьянова Л. Д. и др. Дыхание и окислительное фосфорилирование митохондрий мозга крыс с разным типом поведения. Журнал ВНД. 1991; 41/5: 973-981.
5. Хоничева Н. М., Гуляев Н. В., Идонов Н. В. и др. Тип поведения и активность супероксиддисмутазы в голов-

- ном мозге у крыс (сравнение 2-х линий крыс). Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1986; 102/12: 643-645.
6. Буреш Я., Бурешова О., Хьюстон Д. П. Методики и основные эксперименты по изучению мозга и поведения. М.: Высш. шк., 1991; 399.
7. Иванова И. П. Влияние высокоэнергетических лазерных факторов на обменные процессы крыс в норме и с перерывом лимфосаркомой Плисса. Труды международной конференции «Высокоинтенсивные физические факторы в биологии, медицине, сельском хозяйстве и экологии». Саров, 2004; 113-121.
8. Балицкий К. П. и др. Нервная система и противоопухолевая защита. Киев: Наукова думка, 1983; 271.
9. Лапин И. П., Хаузина Р. А., Мирзаев С. М. Вертикальная двигательная активность мышей тормозится меньшими дозами психотропных препаратов, чем горизонтальная. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1995; 10: 385-387.
10. Заржецкий Ю. В. Механизмы влияния постренимационных изменений в мозге на динамику угашения ориентировочно-исследовательской реакции у крыс. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2004; 138/12: 608-611.
11. Саркисова К. Ю., Куликов М. А., Коломейцева И. А. Влияние субстанции Р на поведенческие показатели в тестах «открытого поля» и «вынужденного плаванья» у крыс с разным типом поведения. Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 1996; 3: 244-247.
12. Viebahn R. The biochemical process underlying ozone therapy. Ozonachrichter. 1985; 4: 18-30.
13. Дудина Е. В., Бояринов Г. А., Мухина И. В. Влияние озонированного физиологического раствора на окислительные процессы головного мозга в норме и постренимационном периоде. Труды международной конференции «Высокоинтенсивные физические факторы в биологии, медицине, сельском хозяйстве и экологии». Саров, 2004. 68-74.

## Экспериментальное исследование влияния тизоля и дерината на индукцию микроядер в костном мозге крыс, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения

О. Ю. Береснева, Д. Ю. Гребнев, В. В. Базарный

Отдел общей патологии ЦНИЛ ГОУ ВПО «Уральская государственная медицинская академия» Росздрава, г. Екатеринбург

### Резюме

*В эксперименте на крысах, подвергавшихся воздействию ионизирующего излучения в 0,5 Грей, изучали антимиутагенное действие тизоля и дерината. Исследования проводили микроядерным методом в полихроматофильных эритроцитах костного мозга. Показано мутагенное действие ионизирующего излучения в дозе 0,5 Грей, антимиутагенный эффект тизоля и комбинации препаратов тизоля и дерината.*

*Береснева Ольга Юрьевна* — к. б. н., ст. научный сотр. отдела общей патологии ЦНИЛ, доцент кафедры цитологии, эмбриологии и гистологии;

*Гребнев Дмитрий Юрьевич* — к. м. н., ассистент кафедры патологической физиологии;

*Базарный Владимир Викторович* — д. м. н., профессор, зав. отделом общей патологии ЦНИЛ, профессор кафедры клинической лабораторной диагностики ГОУ ВПО УГМА Росздрава.

*Ключевые слова:* тизоль, деринат, ионизирующее излучение, крысы, микроядерный тест.