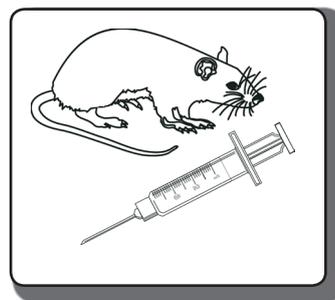


Теоретическая и экспериментальная МЕДИЦИНА



УДК 616.831-027.12:612.014.1:575.191]-0929

Б. Я. Рыжавский

ОДНОНАПРАВЛЕННЫЕ ИЗМЕНЕНИЯ МОРФОМЕТРИЧЕСКИХ И ГИСТОХИМИЧЕСКИХ ХАРАКТЕРИСТИК РАЗЛИЧНЫХ НЕЙРОНОВ В ПРОЦЕССЕ ОНТОГЕНЕТИЧЕСКОГО РАЗВИТИЯ ГОЛОВНОГО МОЗГА И ПРИ ИЗМЕНЕНИЯХ ЕГО ФУНКЦИОНАЛЬНОГО СОСТОЯНИЯ (ТЕОРЕТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ)

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Резюме

Проведен анализ причин и механизмов, определяющих однонаправленность морфометрических и гистохимических отклонений состояния нейронов разных отделов мозга в процессе развития мозга и при действии на организм того или иного агента. Обосновывается положение, что причины этого – в общих свойствах, присущих нейронам, а также наличие факторов, которые в каждой конкретной ситуации могут действовать на множество различных отделов мозга, однонаправленно меняя определенные свойства клеток органа. К этим факторам относятся: 1) вещества, вводимые в организм и способные оказывать прямое воздействие на нейроны разных отделов органа; 2) соединения, образующиеся в организме, не относимые к биологически активным веществам, но способные оказывать влияние на нейроны разных отделов мозга; 3) объемная нейротрансмиссия 4) гормоны эндокринных желез; 5) гормоны, нейропептиды, факторы роста, вырабатываемые в мозге. В результате при действии *общей* причины (фактора, ситуации) на разные клетки, обладающие *общими* свойствами, они *сходным образом* «готовятся» для участия в совместном выполнении *общей* задачи, определяемой ситуацией.

Ключевые слова: мозг, нейроны, морфометрия, гистохимия.

B. Ya. Ryzhavskii

ONE-DIRECTION CHANGES OF MORPHOMETRIC AND HISTOCHEMICAL CHARACTERISTICS OF DIFFERENT NEURONS IN THE PROCESS OF ONTOGENIC BRAIN DEVELOPMENT AND IN ITS FUNCTIONAL CHANGES CONDITION (THEORETICAL ASPECTS)

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The author analyzed the causes and mechanism determining one-direction deviations of the morphometric and histochemical parameters of neurons in different compartments of the brain during its development under the influence of different agents. The causes of the changes are explained by the neurons qualities as well as the factors that may have an impact on many cerebral compartments, changing in one direction certain cells of the organ. These factors are: 1) agents introduced into the organism affecting directly different organs neurons, 2) compounds formed in the organism. They are not biologically active substances but can affect cerebral neurons 3) extensive neurotransmission 4) endocrine hormones 5) hormones, neuropeptides, growth factor produced in the brain. As a result, under the effect of a general cause (a factor or a situation) on different cells possessing general properties, they “get prepared” to participate in the same way to fulfill the task determined by the situation.

Key words: brain, neurons, morphometry, histochemistry.

Одно из морфологических отличий головного мозга от других органов состоит в том, что в нем нет морфофункциональных единиц как в печени (печеночная долька), щитовидной железе (тироидный фолликул), скелетной мышце (мышечное волокно), из которых можно «сложить» структурно и функционально весь орган. Каждый отдел мозга обладает уникальными строением и связями, что является важным фактором, обуславливающим высочайшую сложность органа. При этом, морфологические особенности строения разных частей мозга сочетаются с различиями их функций, особенностями химического состава, набора медиаторов, модуляторов, рецепторов. Поэтому вполне объяснимо, что при различных воздействиях на организм морфологические изменения, происходящие в разных отделах, мозга могут значительно отличаться как по интенсивности, так и направленности. В то же время, анализ данных литературы, наши исследования показывают, что такой «топографически обусловленный», специфический тип реагирования разных отделов мозга не является единственным [1-3, 5-8, 13, 14]. При целом ряде процессов и воздействий изменения морфологии нейронов, количественно регистрируемые в морфологически и функционально разных отделах мозга, а также в разных слоях неокортекса, характеризуются однонаправленностью [1, 5-8, 13]. Исследуемые показатели могут при этом отражать степень продвинутойности мозга в его онтогенетическом развитии или/и уровень активности его нейронов в определенной ситуации. Аналогичная закономерность выявляется и при анализе биохимических изменений в разных отделах мозга при действии на организм различных факторов [1, 3, 5-8].

В связи с этим, настоящая статья посвящена рассмотрению возможных факторов и механизмов, обуславливающих нередко наблюдающиеся однотипные изменения микроскопического строения мозга в разных его отделах, отличающихся по таким важным параметрам, как локализация, характер связей, химическое строение продуцируемых медиаторов, регулируемые процессы в организме.

Материалы и методы

Материалом для анализа данного вопроса послужили: 1) базы данных, полученных в нашей лаборатории при изучении головного мозга интактных и подвергнутых экспериментальным воздействиям крыс ($n > 1500$), опубликованные в работах [5-8]; 2) результаты, отраженные в публикациях других авторов [1, 3, 13, 14].

Результаты и обсуждение

Онтогенетические процессы. Показано, что в ранние периоды постнатального онтогенеза животных и человека нейроны разных отделов претерпевают изменения своих размерных параметров. Они включают в себя увеличение размеров данных клеток, их ядер и цитоплазмы. При этом, происходит уменьшение ядерно-цитоплазматического отношения. Во многих отделах мозга при этом значительно (кратно) уменьшается плотность расположения нейронов, что связано с развитием нейропиля [5, 10, 13]. Это установлено

[5], в частности, при изучении слоев II (ассоциативные корковые нейроны) и V (эфферентные корковые нейроны) коры переднетеменной доли (ПТД) (соматосенсорная кора) и собственно теменной доли (СТД), являющейся зоной перекрытия анализаторов [9], а также поля I-го гиппокампа – центральной структуры лимбической системы, участвующую в обеспечении такой функции мозга, как память [2].

Гистохимический анализ свидетельствует, что постнатальное развитие мозга сопровождается сначала увеличением концентрации РНК в цитоплазме нейронов, затем – некоторым ее уменьшением и ростом концентрации белка. Это показано в нейронах разных отделов неокортекса, гиппокампа. Происходящее снижение концентрации РНК расценивается как следствие ее «разведения» другими соединениями, в частности, белком [5]. Биохимический анализ выявляет, кроме того, снижение в мозге с возрастом концентрации ДНК, что обуславливается нарастанием абсолютного и относительного объема нейропиля, белого вещества в различных отделах мозга. Общим для разных отделов мозга изменением химизма, происходящим на ранних этапах постнатального онтогенеза, является также увеличение концентрации разных классов липидов, что обуславливается интенсивно идущими процессами синтеза миелина [5, 12]. Таким образом, несмотря на морфофункциональные особенности различных отделов мозга, слоев неокортекса, их онтогенетическое созревание сопровождается однонаправленными морфологическими и биохимическими изменениями.

Процессы старения разных отделов мозга также включают в себя ряд однотипных изменений. Это, прежде всего, уменьшение численности нейронов, обуславливающее появление «зон разрежения». Оно выявлено в разных отделах мозга, в том числе, в неокортексе, гиппокампе. Другим общим признаком старения разных отделов мозга является накопление в значительном числе нейронов липофусцина [5].

Вышеизложенное свидетельствует, что, несмотря на различия локализации нейронов в головном мозге, их созревание и старение имеют сходство по ряду морфологических и биохимических признаков, отражающих важные стороны их цитофизиологии, хотя при этом выраженность указанных возрастных изменений нервных клеток существенно зависит от их локализации [5].

Изменения темпов онтогенетического развития. В настоящее время имеются данные о возможности как ускорения, так и замедления темпов: 1) созревания мозга в ранние периоды онтогенеза (пре- и постнатального); 2) старения мозга. Эти отклонения темпов органогенеза могут наблюдаться в естественных условиях, а также быть следствием экспериментальных воздействий. В наших работах описаны [5, 6] особенности неокортекса и гиппокампа мозга крыс при опережающих темпах развития органа в разные возрастные периоды у 1-, 14-, 30- и 40-дневных животных. В каждой из перечисленных возрастных групп направленность морфометрических (размеры ядер, ядрышек, цитоплазмы) и гистохимических (активность НАДН- и НАДФН-дегидрогеназ) отклонений от контроля был однотипным у нейронов исследованных зон коры – ПТД, СТД, гиппокампа. При этом, было выявлено,

что у животных разного возраста отличия размерных и гистохимических показателей нейронов ПТД, СТД, гиппокампа в мозге подопытных от контроля не были однотипными, то есть могли быть как большими, так и меньшими по сравнению с контролем.

Эти факты свидетельствуют о том, что при измененных темпах онтогенетического развития мозга, как и в контроле, обнаруживается «согласованность» динамики, сходство «траектории» морфометрических и гистохимических характеристик различных корковых нейронов.

Подобная «согласованность» направленности отличий от контроля наблюдалась нами также при экспериментальных воздействиях, существенно меняющих функциональные свойства мозга – при гонадэктомии, пренатальном стрессе, пре- и постнатальном введении преднизолона, мужских половых гормонов, нитрата свинца [1, 5]. Таким образом, однотипность, однонаправленность изменений морфометрических и гистохимических показателей состояния большего или меньшего числа нейронов можно считать общей закономерностью. При этом, однотипные изменения происходят как в течение нормального онтогенеза, так и в условиях влияния на организм различных воздействий.

Корреляционный анализ связей ряда размерных (площадь сечения ядрышка, ядра, цитоплазмы) и гистохимических (концентрация РНК или активность НАДН- и НАДФН-дегидрогеназы) характеристик нейронов слоев II и V ПТД, СТД, гиппокампа, осуществленный нами на большом материале, включавшем мозг как интактных, так и подвергнутых различным воздействиям животных, показал, что выявленные достоверные корреляционные связи были преимущественно положительными [5], что также отражает однонаправленность изменений различных нейронов в определенных условиях жизни при воздействии того или иного фактора.

В настоящее время имеются гистохимические, иммуногистохимические и иные морфологические методы, позволяющие судить об интенсивности синтеза, концентрации в нейронах веществ, прямо связанных со специфической функцией нейрона [2, 5, 12]. Тем не менее, при морфометрических, цитоспектрофотометрических исследованиях данных клеток часто регистрируют их «общеклеточные», неспецифические показатели, отражающие содержание тех или иных классов соединений (нуклеиновых кислот, белков, липидов и т.д.), активность ферментов, которые не связаны прямо с выполнением специфических функций данного нейрона. Именно они однонаправленно изменяются в нейронах различных отделов мозга.

В связи с вышеизложенным, возникает вопрос о том, в чем же тогда значимость синхронно идущих однонаправленных изменений в нейронах разных отделов мозга? По-видимому, допустимо предположение о том, что они необходимы для *возможности (готовности)* обеспечивать специфическую функцию клетки в требуемом в данной ситуации объеме. При этом, эти изменения не отражают прямо интенсивность *ее выполнения*. Учитывая, что функционирование мозга определяется характером взаимосвязей, кооперативной деятельностью нейронов разных в функциональ-

ном отношении нейронов, вполне объяснимо, что «подготовка» клеток к изменениям интенсивности функционирования (или темпов развития) должна распространяться на «избыточное» их количество по сравнению с тем их числом, которое будет участвовать в *специфическом* реагировании на ситуацию.

Приведенные данные и предположения ставят вопросы о механизмах, обуславливающих однотипность направленности изменений нейронов мозга, функционально различных зон на то или иное воздействие/ситуацию. Данные литературы позволяют считать маловероятным, что причина этого – в однотипности изменений приходящих к ним импульсов от других отделов мозга, периферической нервной системы, органов чувств [2, 11, 12]. Логично считать, что в связи с функциональной специализацией разных структур мозга, его коры, характером связей разные отделы мозга имели бы в таком случае различные отклонения от контроля.

Что же в таком случае определяет однонаправленность отклонений состояния нейронов разных отделов мозга (или слоев коры)? Можно предположить ряд факторов и механизмов (не являющихся взаимоисключающими), обуславливающих их.

1. Общие свойства, присущие нейронам как клеткам, имеющим общее происхождение, обладающим способностью генерировать и передавать нервные импульсы. При этом, реализация данных функций предполагает наличие обеспечивающих их общих цитологических механизмов [2, 12]. Наиболее сильно их влияние, по-видимому, проявляется однотипностью онтогенетического созревания нейронов мозга и их возрастной инволюции.

2. Наличие факторов, которые в каждой конкретной ситуации могут синхронно действовать на множество различных отделов мозга, однонаправленно меняя определенные, в том числе морфологически регистрируемые, свойства клеток органа.

Есть основания предполагать, что вероятными «претендентами» на роль этих регуляторов могут быть следующие факторы.

1) Вещества, вводимые в организм, попадающие в мозг и способные (при достижении определенной концентрации) оказывать прямое воздействие на нейроны разных отделов органа [5].

2) Соединения, образующиеся в организме, не относимые к биологически активным веществам, но, тем не менее, способные оказывать влияние, при отклонениях их концентрации в крови (увеличении, уменьшении), на нейроны разных отделов мозга.

3) Гормоны, доставляемые кровью в мозг от эндокринных желез и действующие на соответствующие цитореперторы нейронов [1, 5].

Действие 1-3-го факторов подтверждалось, в частности, при корреляционном анализе связей, осуществленном нами, между такими «общеорганизменными» показателями, как темпы роста массы тела крысы, активности 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы в коре их надпочечников (индикатор интенсивности стероидогенеза), с одной стороны, и показателями морфометрии разных нейронов неокортекса и гиппокампа, концентрации в них РНК – с другой. При этом, выявлены до-

стоверные зависимости, часто сильные, между показателями из 1-й и 2-й групп.

4) Объемная нейротрансмиссия, осуществляемая веществами, продуцируемыми нейронами и другими клетками мозга, влияющими как на синаптические, так и на несинаптические рецепторы нейронов. Особая роль среди этих веществ отводится оксиду азота, способному диффундировать на большие расстояния в ткани мозга, действующему на нейроны как в области синапсов, так и в других их частях [2, 4].

5) Биологические активные вещества (гормоны, нейропептиды, факторы роста), вырабатываемые в мозге [2, 11, 12]. Среди гормонов, продуцируемых в органе, важная роль может принадлежать нейростероидам, поскольку головной мозг является органом-мишенью стероидных гормонов. Эти соединения секретируются как нейронами, так и глиоцитами. Среди них прогестерон, прегненолон, дегидроэпиандростерон, эстрадиол [1, 6, 7, 15]. Особый интерес, в связи с рассматриваемым вопросом, может быть вызван к эпендимоцитам, выстилающим желудочки мозга и покрывающим ворсинки сосудистых сплетений, продуцирующих в ликвор свои секреты, в том числе, нейростероиды [2, 7]. Вырабатываемые эпендимоцитами, в том числе таницитами, вещества могут поступать в разные отделы органа как из цереброспинальной жидкости, так и непосредственно, через базальный полюс этих клеток [1, 4, 7, 8]. При этом, в каждый момент времени состав и соотношения биологически активных веществ, действующих на *разные отделы мозга* («гормональный статус» органа), будут *сходными*, что может определять однотипность изменений разных мозговых нейронов в каждой конкретной ситуации.

Выводы

В целом, можно сказать, что при действии *общей* причины (фактор, ситуация) на клетки, обла-

дающие *общими* свойствами, они «готовятся» для участия в совместном выполнении *общей* задачи, определяемой данной ситуацией. Благодаря этому, значительная часть нейронов мозга будет находиться в готовности к выполнению специфических функций с необходимой интенсивностью, которая определяется факторами, действующими на разные его отделы.

В то же время, поскольку характер и интенсивность входящих импульсов в разные отделы мозга будет в разных ситуациях различаться, реализация имевшихся предпосылок функционирования будет в разных его нейронах различной. Это может обуславливать появление отличий морфофункциональных характеристик клеток, в зависимости от того, связаны или не связаны они прямо с выполнением специфических функций, востребованных конкретной ситуацией. В связи с этим, такие часто исследуемые показатели, как коэффициенты корреляции между морфометрическими (размеры цитоплазмы, ядра, ядрышка) или гистохимическими показателями состояния нейронов при различных ситуациях, будут зависеть от такого фактора, как соотношение реагирования клеток на «общемозговые» регуляторы, с одной стороны, и импульсы, поступающие от нейронов, связанные с выполнением их специфической функции, с другой. Полученные нами данные [5] позволяют высказать предположение о том, что синхронное однонаправленное реагирование нейронов и отражающие его высокие коэффициенты положительных корреляционных связей должны быть наиболее выраженными при «крайних» состояниях: 1) в экстремальных ситуациях; 2) в условиях минимальной активности мозговых функций; 3) в течение наиболее интенсивно идущих процессов постнатального органогенеза мозга.

Литература

1. Демидова О. В., Рыжавский Б. Я. Влияние половых стероидов на развитие головного мозга // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013, № 2. – С. 100-104.
2. Мотавкин П. А. Введение в нейробиологию. – Владивосток: Медицина ДВ, 2003. – 251 с.
3. Ордян Н. Э., Пивина С. Г. Влияние пренатального стресса на активность фермента, участвующего в синтезе нейростероидов в «критический период» половой дифференциации мозга крыс-самцов // Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 10. – С. 1255-1261.
4. Отеллин В. А. Межклеточное пространство и несинаптические связи головного мозга млекопитающих // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1987. – Т. 93, № 9. – С. 5-19.
5. Рыжавский Б. Я. Развитие головного мозга: отдаленные последствия влияния некомфортных условий. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2009. – 278 с.
6. Рыжавский Б. Я. Величина массы развивающегося мозга и ее связь с морфометрическими характеристиками неокортекса и гиппокампа // Дальневосточный медицинский журнал. – 2010, № 3. – С. 66-70.
7. Рыжавский Б. Я., Задворная О. В. 3 β -гидроксистероиддегидрогеназа в эпендимоцитах головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2013. – Т. 155, № 1. – С. 123-124.
8. Рыжавский Б. Я., Литвинцева Е. М. Гистохимическое выявление 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы в нейронах головного мозга // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – Т. 152, № 9. – С. 347-349.
9. Светухина В. М. Цитоархитектоника новой коры мозга в отряде грызунов (белая крыса) // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1962. – Т. 42, № 2. – С. 31-45.
10. Семенова Л. К., Васильева В. А., Цехмистренко Т. А. Структурные преобразования коры большого мозга человека в постнатальном онтогенезе // Структурно-функциональная организация развивающегося мозга. – Л.: Наука, 1990. – С. 8-12.
11. Угрюмов М. В. Мозг в роли эндокринной железы во взрослом и развивающемся организме //

Российский физиологический журнал им. И. М. Сеченова. – 2004. – Т. 90, № 5. – С. 625-637.

12. Хухо Ф. Нейрохимия. Основы и принципы. – М.: Мир, 1990. – 384 с.

13. Шумейко Н. С. Возрастные изменения цитоархитектоники сенсомоторной коры человека // Морфология. – 1997. – Т. 111, № 2. – С. 31-34.

14. Bodnoff Sh., Humphrey A. G., Lehman J. C. et al. Enduring effects of chronic corticosterone treat-

ment on spatial learning, synaptic plasticity, and hippocampal neuropathology in young and middle-aged rats // J. Neurosci. – 1995. – Vol. 15, № 1. – Pt.1. – P. 61-69.

15. Tsutsui K., Ukena K., Usui M. et al. Novel brain function: biosynthesis and actions of neurosteroids in neurons // Neurosci Res. – 2000. – Vol. 36, № 4. – P. 261-273.

Координаты для связи с автором: Рыжавский Борис Яковлевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-32-63-93.



УДК 616.831-077+612.438.62:591.882]:616-092.9:599.323.4

Б. Я. Рыжавский, О. В. Демидова, Е. В. Васильева, И. Р. Еременко, Т. В. Соколова

ВЛИЯНИЕ ГОНАДЭКТОМИИ ПОЛОВОЗРЕЛЫХ КРЫС НА ЧИСЛЕННУЮ ПЛОТНОСТЬ ГЛИОЦИТОВ И НЕЙРОНОВ В НЕОКОРТЕКСЕ И ГИППОКАМПЕ

*Дальневосточный государственный медицинский университет,
680000, ул. Муравьева-Амурского, 35, тел. 8-(4212)-32-63-93, e-mail: nauka@mail.fesmu.ru, г. Хабаровск*

Резюме

Исследовался мозг 90-дневных крыс обоего пола, которых в 60-дневном возрасте подвергли двусторонней гонадэктомии, и контрольных, подвергнутых в 60-дневном возрасте ложной операции. Определяли массу тела, головного мозга, правого полушария. Парафиновые срезы окрашивали 1 % метиленовым синим и галлоцианином по Эйнарсону на нуклеиновые кислоты. На этих препаратах проводилось морфометрическое изучение передне-теменной (ПТД), собственно теменной долей (СТД) и поля I-го гиппокампа: определялись толщина коры головного мозга, а также численная плотность (ЧП) нейронов и глиоцитов и отдельно – клеток сателлитной глии.

Полученные данные свидетельствуют, что гонадэктомия приводит к увеличению ЧП нейронов и глиоцитов в коре мозга. При этом выраженность указанных отклонений, а также соотношение глия-нейроны имеют гендерные особенности и по-разному проявляются в ПТД, СТД, гиппокампе. Данные отклонения могут рассматриваться как факторы, обуславливающие нарушения высшей нервной деятельности, наблюдаемые в подобных ситуациях.

Ключевые слова: нейроны, глиоциты, кора мозга, гонадэктомия.

B. Ya. Ryzhavsii, O. V. Demidova, E. V. Vasileva, I. R. Yeremenko, T. V. Sokolova

THE EFFECT OF GONADOECTOMY IN MATURE RATS ON QUANTITATIVE DENSITY OF GLYOCYTES AND NEURONS IN NEOCORTEX AND HIPPOCAMPUS

Far Eastern State Medical University, Khabarovsk

Summary

The authors studied the brain of 90-days old rats of both gender having undergone bilateral gonadoectomy at the age of 60 days and the control animals that had a false operation. We determined mass of the body, the brain, right hemisphere. Paraffin slices were stained with 1 % metilen blue and hallo cyanine on nucleon acids according to Einarson. The authors studied morphometry of anterior parietal lobe (APL), parietal proper lobe (PPL) and field I of hippocampus. Cerabral cortex thickness as well as the density amount of neurons and glyocytes and satellite glya separately were analyzed.

The received data demonstrated that ganadoectomy resulted in increased density amount of neurons and gluocytes in the cerebral cortex. The intensity of the deviations as well as glya-neuron ratio have gender peculiarities and are differently manifested in APL, PPL and hippocampus. These deviations may be considered as the factors explaining disorders of the high nervous activity observed in the described situation.

Key words: neurons, gluocytes, cerebral cortex, gonadoectomy.