

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.

Колебания в уровне половых гормонов в организме существенно изменяют деятельность головного мозга и отдельных его структур, могут приводить к нарушениям высших психических функций [1, 3-5, 9, 11-15]. Изменения уровня и соотношения андрогенов, эстрогенов и кортикостероидов могут быть причиной дисфункций регуляторных систем мозга и, как следствие, изменения вегетативных, когнитивных функций и поведения, а также таких существенных компонентов развития мозга и его функционирования, как процессы миелинизации, апоптоз, свободнорадикальное окисление [3, 4, 9, 11, 13]. Анализ данных литературы свидетельствует о том, что изучение влияния половых стероидов на мозг проводилось преимущественно физиологами, биохимиками и клиницистами [1, 3, 9]. Морфологические исследования влияния половых гормонов на мозг ограничивались преимущественно анализом их действия на отделы органа, которые непосредственно связаны с регуляцией процессов репродукции, тогда как действие половых стероидов на другие отделы мозга освещены в гораздо меньшей степени [2, 4, 7, 9, 11, 13]. В частности, в доступной литературе нами не было обнаружено данных о влиянии снижения концентрации половых стероидов в крови на численность глиоцитов и ее соотношение с численностью нейронов в коре мозга. Исследование данного вопроса проведено в настоящей работе.

Материалы и методы

Исследовался мозг крыс обоего пола, которых в 60-дневном возрасте подвергли двусторонней гонадэктомии под эфирным наркозом (2 помета, $n=17$). Контролем явились животные, взятые из тех же пометов, что и подопытные, подвергнутые в 60-дневном возрасте ложной операции ($n=14$). Животные содержались в условиях одного вивария, корм и воду получали *ad libitum*. Забой крыс контрольной и экспериментальной групп производили одновременно, декапитацией в утренние часы на 90-й день жизни. Определяли массу тела, головного мозга, правого полушария. Левое полушарие фиксировали в жидкости Карнуа, затем разрезали в переднетеменной (ПТД) и собственно теменной (СТД) долях строго перпендикулярно длиннику и верхней поверхности и заливали в парафин. Срезы толщиной 7 мкм окрашивали 1 % метиленовым синим и галлоцианином по Эйнарсону на нуклеиновые кислоты. На этих препаратах проводилось морфометрическое изучение ПТД, СТД и гиппокампа.

Оно включало в себя: 1) определение толщины коры головного мозга. В каждом случае измерение проводилось в 3 участках, при помощи окуляр-микрометра МОВ-15, при увеличении объектива $\times 3,7$.

2) В слоях II и V неокортекса и поля СА1 гиппокампа производили определение плотности расположения нейронов, для чего подсчитывали количество клеток в 5 стандартных ($S=10\ 000\ \mu\text{м}^2$) полях зрения каждого слоя при увеличении окуляра $\times 10$, объектива $\times 40$.

3) В этих же зонах неокортекса и гиппокампа определялось среднее суммарное количество глиоцитов в поле зрения, а также (в их числе) клеток сателлитной глии.

Полученные данные обрабатывали с помощью программы Statistica 6.0. Межгрупповые различия считали достоверными при $p<0,05$.

Результаты и обсуждение

Масса тела животных, подвергнутых в 2-месячном возрасте гонадэктомии, в 3-месячном возрасте не имела межгрупповых отличий у животных обоего пола. Гонадэктомия не отразилась и на массе их головного мозга и полушария. У подопытных самцов они равнялись $1\ 712\pm 20$ и $607\pm 10,6$ мг соответственно (в контроле – $1\ 712\pm 21$ и $596\pm 7,9$ мг), у самок – $1\ 667\pm 14$ и $577\pm 7,8$ мг (в контроле – $1\ 660\pm 16$ и 584 ± 12 мг). Морфометрический анализ показал, что у подопытных самцов толщина неокортекса ПТД ($1\ 755\pm 17$ мкм) была достоверно увеличена в сравнении с контролем ($1\ 615\pm 49$ мкм). У самок межгрупповые показатели были сходной направленности, но статистически недостоверными. Толщина коры СТД как у самцов, так и у самок не имела статистически значимых межгрупповых различий.

ЧП нейронов в мозге у самцов в слое II ПТД достоверно превышала контрольные показатели на 34 %, в слое V ПТД – на 25 %. У самок экспериментальной группы число нейронов в стандартном поле зрения в слоях II и V ПТД также достоверно возросло (на 16 и 11 % соответственно, $p<0,05$) по сравнению с контрольной группой (таблица). В слое II СТД количество нейронов в стандартном поле зрения у самцов крыс имело значение $21,8\pm 0,66$, что на 24 % было выше, чем в контроле – $17,5\pm 1$ ($p<0,05$). ЧП нейронов гиппокампа у экспериментальных самцов составила $25,6\pm 0,7$ против $21,9\pm 0,5$ в контроле ($p<0,05$). У самок достоверных межгрупповых отличий по данным показателям не обнаружено (таблица).

Изложенные данные в совокупности (увеличенная или не имеющая достоверных различий толщина коры в сочетании с увеличенной ЧП нейронов) могут, по-видимому, расцениваться как свидетельство большего суммарного количества нейронов у гонадэктомированных крыс обоего пола в исследованных областях коры. В связи с этим, возникает вопрос о возможных механизмах, обусловивших это. Учитывая данные литературы, можно предполагать, что указанные отличия могут быть результатом снижения уровня апоптотической гибели нейронов, постоянно происходящей в коре мозга или/и усилением постнатальной дифференцировки нейронов из клеток-предшественников, наличие которой в головном мозге доказано в последние годы [8, 9].

Изучение ЧП глиоцитов показало, что межгрупповые различия у самцов проявлялись увеличением у орхэктомированных крыс сателлиоцитов в слое II ПТД, а также глиоцитов и сателлиоцитов в гиппокампе. Таким образом, в этих областях коры имелись однонаправленные изменения показателя нейроцитов и глиоцитов (таблица). В результате этого, отношение глия-нейроны в них, по-видимому, останется близким к контрольному. В то же время, в слое V ПТД, слое II и V СТД, в которых ЧП нейронов повысилась, а ЧП глиоцитов осталась без выраженных отклонений от

контроля, отношение глия-нейроны (в том числе сателлитоциты-нейроны) будут уменьшены. Можно предполагать, что такие изменения в соотношении численности нейронов и глии увеличивают «нагрузку» на глиальные клетки и могут ухудшать условия функционирования нейронов.

В коре мозга гонадэктомированных самок ЧП глиоцитов возросла в слое II и V ПТД, причем это было характерно как для всех глиоцитов, так и для клеток сателлитной глии. В гиппокампе была увеличена суммарная ЧП глиоцитов, тогда как число сателлитоцитов в стандартном поле зрения не отличалось от контрольного. ЧП глиоцитов и отдельно сателлитоцитов в слое II и V СТД не имела достоверных межгрупповых различий. Сопоставление этих данных с данными о численной плотности нейронов в коре мозга самок показывает полное совпадение характера изменений ЧП исследованных клеточных популяций – нейронов и клеток глии (таблица).

Влияние гонадэктомии на численную плотность глиоцитов и нейронов в коре головного мозга крыс

Группа Число в поле зрения	Самки		Самцы	
	опыт	контроль	опыт	контроль
Нейроны				
ПТД II	18,4±0,71*	15,7±0,9	20,4±0,87*	15,2±0,61
ПТД V	8,9±0,24*	8,1±0,23	10,6±0,32*	8,4±0,32
СТД II	19±0,54	17,6±0,73	21,8±0,66*	17,6±1,01
СТД V	9,8±0,2	9,1±0,36	10,8±0,38*	9,3±0,29
Гиппокамп	24,5±0,7*	23±0,7	25,6±0,7*	21,9±0,1
Глиоциты				
ПТД II	9,3±0,46* (5,4±0,27*)	6,9±0,4 (3,6±0,25)	7,8±0,53 (4,7±0,54*)	7,7±0,87 (3,6±0,34)
ПТД V	11,7±0,42* (6±0,3*)	8,7±0,46 (4,1±0,19)	9,5±0,6 (4,9±0,54)	8,3±0,4 (3,7±0,33)
СТД II	3,9±0,31 (2,1±0,25)	4,2±0,19 (2,5±0,14)	4,9±0,34 (3,0±0,2)	4,7±0,28 (3,0±0,24)
СТД V	5,3±0,33 (2,7±0,17)	5,9±0,55 (2,8±0,29)	6,0±0,49 (4,1±0,29)	6,4±0,16 (3,4±0,21)
Гиппокамп	36,4±1,9* (17,4±0,82)	28,8±0, (18,7±1,49)	25,7±1,54* (19,3±1,26*)	21,4±1,49 (14±0,9)

Примечание. * – различия с контролем достоверны ($p < 0,05$), в скобках – данные по сателлитной глии.

В связи с этим у самок соотношение глиоциты (сателлитоциты)-нейроны у овариоэктомированных крыс будет близким к таковому у контрольных животных. Можно предполагать, что это отражает большую устойчивость самок к резкому падению уровня половых стероидов по сравнению с самцами, что может

быть обусловлено «адаптированностью» самок к постоянно происходящим циклическим колебаниям концентрации этих гормонов, а также резким изменениям их содержания при беременности.

Анализ полученных данных свидетельствует также о том, что изменения ЧП нейронов и глиоцитов различались в разных областях коры. Максимально выраженными они были в слое II (ассоциативные корковые нейроны) и V (эфферентные корковые нейроны) ПТД, обозначаемой как соматосенсорная кора. Минимальными они были в СТД (таблица), являющейся зоной перекрытия анализаторов [2, 6, 10].

Таким образом, гонадэктомия самцов и самок крыс, приводящая к резкому снижению концентрации половых стероидов в крови, обусловила увеличение ЧП глиоцитов в коре мозга подопытных животных. Поскольку глиоциты обладают способностью к митотическому делению [6, 8, 9], можно предполагать, что именно его интенсификация приводит к обнаруженному эффекту операции.

В целом полученные результаты можно рассматривать как свидетельство изменений важных морфологических параметров состояния мозга – изменения нейроглиальных соотношений [7-9], выраженных в разной степени в разных отделах коры, слоях неокортекса, и определяющих функциональные свойства нейронов и, как следствие, всего мозга.

Выводы

Полученные данные свидетельствуют, что гонадэктомия молодых половозрелых крыс обоего пола, обуславливающая резкое снижение концентрации половых стероидов, приводит к увеличению ЧП нейронов и глиоцитов в коре мозга. При этом, выраженность указанных отклонений, а также отношение глия-нейроны имеет гендерные особенности и по-разному проявляется в ПТД, СТД, гиппокампе. Эти данные дополняют результаты морфометрического и гистохимического изучения нейронов этих же локализаций при гонадэктомии, опубликованные ранее, и согласуются с ними [3]. В целом, описанные в этой и предыдущих работах [3] морфологические особенности неокортекса и гиппокампа могут рассматриваться как компоненты «морфологического эквивалента» нарушений высшей нервной деятельности, наблюдаемых при выраженном снижении эндокринной функции гонад.

Литература

1. Бабичев В. Н. Нейроэндокринный эффект половых гормонов // Успехи физиологических наук. – 2005. – Т. 36, № 1. – С. 54-67.
2. Боголепова И. Н., Малофеева Л. И. Особенности строения некоторых корковых структур мозга у мужчин и женщин // Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга: материалы Всерос. конф. с междунар. участием. – М., 2005. – С. 63-66.
3. Демидова О. В., Рыжковский Б. Я. Влияние половых стероидов на развитие головного мозга // Дальневосточный медицинский журнал. – 2013, № 2. – С. 100-104.
4. Жуковский М. А. Детская эндокринология. Руководство для врачей. – М.: Медицина, 1995. – 656 с.
5. Моренков Э. Д., Петрова Л. П. Гормональная регуляция полового диморфизма асимметрии и асинхронности прозревания крысят и других незрелорождающихся млекопитающих // Структурно-функциональные и нейрохимические закономерности асимметрии и пластичности мозга: материалы Всерос. конф. с междунар. участием. – М., 2006. – С. 303-306.
6. Мотавкин П. А. Введение в нейробиологию / – Владивосток: Медицина ДВ, 2003. – 251 с.

7. Оржеховская Н.С. Половой диморфизм нейроглиальных соотношений в лобных полях мозга человека // Морфология. – 2005. – Т. 127, № 1. – С. 7-9.
8. Руководство по гистологии. – 2-е изд. – Т. 1. – СПб: СпецЛит, 2011. – 831 с.
9. Рыжавский Б.Я. Развитие головного мозга: отдаленные последствия влияния некомфортных условий. – 3-е изд. – Хабаровск: Изд-во ДВГМУ, 2009. – 278 с.
10. Светухина В.М. Цитоархитектоника новой коры мозга в отряде грызунов (белая крыса) // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1962. – Т. 42, № 2. – С. 31-45.
11. Федотова О.Ю., Сапронов Н.С. Влияние тестостерона и эстрадиола на обучение и поведение кастрированных крыс обоего пола // Патологическая физиология и клиническая терапия. – 2001. – № 3. – С. 19-21.
12. Gur R. C., Turetsky B. I., Matsui M. et al. Sex differences in brain gray and white matter in healthy young adults: correlations with cognitive performance // J. Neurosci. – 1999. – Vol. 9, № 10. – P. 4065-4072.
13. Luine V. N., Richards S. T., Wu V. Y. et al. Estradiol enhances learning and memory in a spatial memory task and effects levels of monoaminergic neurotransmitters // Horm. Behav. – 1998. – Vol. 34, № 2. – P. 149-162.
14. Peper J. S., Brouwer R. M., Schnack H. G. et al. Sex steroids and brain structure in pubertal boys and girls // Psychoneuroendocrinology. – 2009. – Vol. 3, № 34. – P. 332-342.
15. Swaab D. F., Hoffman M. A. Sexual differentiation of the human hypothalamus ontogeny of the sexually dimorphic nucleus of the preoptic area // Dev. Brain Res. – 1988. – Vol. 44. – P. 314-318.

Координаты для связи с авторами: Рыжавский Борис Яковлевич – д-р мед. наук, профессор, заведующий кафедрой гистологии ДВГМУ, тел. 8-(4212)-32-63-93; Демидова Ольга Викторовна – канд. мед. наук, старший преподаватель кафедры физиологии ДВГМУ; Васильева Елена Васильевна – канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии ДВГМУ; Еременко Инна Рамазановна – канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии ДВГМУ; Соколова Таисия Владимировна – канд. мед. наук, доцент кафедры гистологии ДВГМУ.

