

Министерство здравоохранения Республики Беларусь

УЧРЕЖДЕНИЕ ОБРАЗОВАНИЯ
«ГРОДНЕНСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ МЕДИЦИНСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ»

С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь

**СТРОЕНИЕ И РАЗВИТИЕ
КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ**

Монография

Гродно
ГрГМУ
2019

УДК 611.81.31:569.323.4
ББК 28.66
3-62

Рекомендовано Редакционно-издательским советом ГрГМУ
(протокол № 14 от 24.09.2018 г.).

Авторы: зав. каф. гистологии, цитологии и эмбриологии ГрГМУ,
д-р биол. наук, проф. С. М. Зиматкин;
ст. препод. каф. патологической физиологии им. Д. А. Маслакова
ГрГМУ канд. биол. наук Е. И. Бонь.

Рецензенты: проф. каф. гистологии, цитологии и эмбриологии
Гродненского государственного медицинского
университета, д-р биол. наук, проф. Я. Р. Мацюк;
декан факультета ветеринарной медицины
УО «Гродненский государственный аграрный университет»,
д-р ветеринар. наук, проф. В. В. Малашко.

Зиматкин, С. М.

3-62 Строение и развитие коры головного мозга крысы : монология
/ С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь. – Гродно : ГрГМУ, 2019. – 156 с.
ISBN 978-985-595-049-4.

Монография посвящена анатомическим особенностям, микроскопической организации, развитию и становлению структурно-цитохимических свойств филогенетически разных отделов коры головного мозга крысы. На современном уровне изложены сведения мировой литературы, а также собственные данные о микроскопическом и ультрамикроскопическом строении и метаболических характеристиках корковых нейронов, а также закономерностях постнатального развития этих нейронов.

Книга предназначена для научных сотрудников, преподавателей, студентов медицинского и биологического профиля, магистрантов, аспирантов, врачей, всех тех, кто работает в области биомедицинского исследования головного мозга.

УДК 611.81.31:569.323.4
ББК 28.66

ISBN 978-985-595-049-4

© Зиматкин С.М., Бонь Е.И., 2018
© ГрГМУ, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ.....	4
ВВЕДЕНИЕ.....	5
Глава 1 МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ АЛЛОКОРТЕКСА И ПЕРИАЛЛОКОРТЕКСА КРЫСЫ	7
Глава 2 МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ИЗОКОРТЕКСА КРЫСЫ.....	33
Глава 3 МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНЕЛЛ НЕЙРОНОВ ИЗОКОРТЕКСА МОЗГА КРЫСЫ.....	46
Глава 4 ОНТОГЕНЕЗ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ	64
Глава 5 ДИНАМИКА ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ИЗОКОРТЕКСА КРЫСЫ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ ...	75
Глава 6 ХАРАКТЕРИСТИКА КОРКОВЫХ НЕЙРОНОВ, РАЗНЫХ ПО СТЕПЕНИ ХРОМАТОФИЛИИ ЦИТОПЛАЗМЫ	83
Глава 7 ОРГАНЕЛЛОГЕНЕЗ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНОВ ИЗОКОРТЕКСА КРЫСЫ В ДИНАМИКЕ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА.....	99
Глава 8 ДИНАМИКА СИНАПТОГЕНЕЗА ИЗОКОРТЕКСА КРЫСЫ	115
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	125
ЛИТЕРАТУРА.....	128
ПРИЛОЖЕНИЕ	151

ПЕРЕЧЕНЬ УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

АТФ	– аденозинтрифосфат
Г-6-Ф-ДГ	– глюкозо-6-фосфат дегидрогеназа
ед. опт. пл.	– единица оптической плотности
КФ	– кислая фосфатаза
ЛДГ	– лактатдегидрогеназа
мРНК	– матричная (информационная) рибонуклеиновая кислота
НАДН-ДГ	– дегидрогеназа восстановленного НАД
НАДФН-ДГ	– дегидрогеназа восстановленного НАДФ
РНК	– рибонуклеиновая кислота
и-РНК	– информационная РНК
РНП	– рибонуклеопротеин
СДГ	– сукцинатдегидрогеназа
СФ	– синаптофизин
Ув.	– увеличение
ЦНС	– центральная нервная система
IQR	– интерквартильный размах
LQ	– значение нижнего квартиля
UQ	– значение верхнего квартиля
Me	– медиана
n	– количество животных в эксперименте

ВВЕДЕНИЕ

Крыса – важный объект экспериментальных исследований, в том числе и при изучении коры больших полушарий головного мозга в норме и при разной патологии. Для экстраполяции на человека данных, полученных в эксперименте на животных, необходимо четкое понимание морфологической организации коры мозга крысы и её возрастной перестройки.

Головной мозг крысы значительно отличается от мозга человека по массе, форме и размерам. У крысы лучше развиты обонятельный мозг и базальные ганглии, в то время как у человека – большие полушария, а обонятельный мозг относительно невелик и вытеснен полушариями в область под вентральной поверхностью лобных долей. Борозды и извилины увеличивают площадь серого вещества коры, поэтому чем больше развита кора полушарий большого мозга, тем больше и складчатость мозга. Увеличение складчатости достигается большим развитием мелких борозд третьей категории, глубиной борозд и их асимметричным расположением. Для мозга крысы, в отличие от человека, не характерно развитие большого числа борозд и извилин, глубоких и асимметричных [Benjamin R. M., 1959; Beckstead R. M., 1979, 1955].

Кора больших полушарий головного мозга – высший отдел центральной нервной системы. Она представляет собой наиболее молодой филогенетически и наиболее сложный по морфофункциональной организации отдел головного мозга и является той материальной основой, с которой связаны сложные формы поведения животных и человека. Это место высшего анализа и синтеза всей информации, поступающей в мозг. Здесь происходит интеграция всех сложных форм поведения. Кора мозга отвечает за сознание, мышление, память, «эвристическую деятельность» (способность к обобщениям, открытиям) [Зиматкин С. М., Бонь Е. И., 2016]. Как и у всех млекопитающих, у крысы кора подразделяется на аллокортекс и изокортекс. Аллокортекс (гетерогенетическая кора) – филогенетически более ранняя часть коры мозга, включает древнюю и старую кору. Древняя кора (архикортекс) содержит кору обонятельного мозга, миндалина, гиппокамп, зубчатую

извилину и грушевидную кору. Согласно другой классификации, к древней коре (архикортекс) относится кора обонятельных бугорков, а к старой (палеокортекс) – гиппокамп, зубчатая извилина, миндалина и грушевидная кора. Промежуточными формациями между палеокортексом и неокортексом (периаллокортекс) являются ретроспленальная, энторинальная и цингулятная кора [Burwell R. D., 1998; Chandler H. C., 1992; Костюк П. Г., 1983; Chapin J. K., 1984].

Изокортекс (новая кора, неокортекс, гомогенетическая кора) – филогенетически самая новая часть коры. Изокортекс покрывает большую часть дорсальной, значительную часть латеральной, и небольшие участки медиальной и базальной сторон мозга, и у крыс изокортекс составляет 30-60% общей поверхности коры. К изокортексу относят лобную, теменную, височную и затылочную кору [Зиматкин С. М., Бонь Е. И., 2016].

Возрастная перестройка коры больших полушарий головного мозга происходит в течение всей жизни человека и животных, причем в период роста организма преобладают процессы пролиферации, роста и дифференцировки нервных элементов с усложнением их структуры, а в период старения – инволюционные изменения. То, что каждому возрасту соответствуют свои особенности строения нервной системы, в определенной мере обусловлено характером функциональных требований, предъявляемых к нервной системе на данном этапе индивидуального развития организма. В постнатальном онтогенезе снижается плотность расположения тел нейронов, нарастает их вариабельность по форме и размерам. В цитоплазме нейронов формируются глыбки хроматофильного вещества, уменьшается число ядрышек, увеличиваются размеры перикарионов, число и длина отростков, их ветвления и синаптический аппарат, происходит усложнение ультраструктуры органелл [Бонь Е. И., Зиматкин С. М., 2017].

В данной монографии изложены современные представления о строении, микроскопической организации и динамике постнатального развития коры головного мозга крысы.

Работа выполнена при поддержке БРФФИ (проект M18M-036).

Глава 1

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ АЛЛОКОРТЕКСА И ПЕРИАЛЛОКОРТЕКСА КРЫСЫ

Обонятельные луковицы

Обонятельные луковицы образуют переднюю часть конечного мозга и являются центральной частью обонятельного анализатора (рис. 1.1). Они имеют корковую структуру с характерной слоистой организацией. Обонятельная кора является филогенетически самым древним отделом коры головного мозга.



Рисунок 1.1. – Базальная поверхность головного мозга крысы [3]

У многих млекопитающих они занимают значительный объем в роstralной части черепа. У человека обонятельные луковицы относительно невелики и вытеснены основным мозгом в область под вентральной поверхностью лобных долей. Добавочная обонятельная луковица – *bulbus olfactorius accessorius* – расположена дорсально и несколько медиально, между главной обонятельной луковицей и роstralным обонятельным ядром – *nucleus*

olfactorius rostralis – в виде чечевицеобразного включения в обонятельную луковицу. Добавочная обонятельная луковица у крыс, как и у других грызунов, зайцеобразных и насекомоядных, имеет внутренний сетчатый слой большой толщины. Фактически этот слой состоит из широкой ленты белого вещества – дорсального латерального обонятельного тракта – *tractus olfactorius lateralis dorsalis*.

В обонятельной луковице различают: слой обонятельных нейронов, гломерулярный (клубочковый) слой, обонятельный клубочек, наружный сетчатый слой, слой митральных клеток, внутренний сетчатый и слой зернистых клеток [Shepherd G. M., 2002; Walton M. E., 2007].

Выделяют несколько основных типов нейронов обонятельной луковицы: митральные, пучковые, амакриновые, околоклубочковые и короткоаксонные. Пучковые нейроны в свою очередь подразделяются на наружные, средние и внутренние, короткоаксонные – на поверхностные и глубокие. Пучковые и митральные клетки выполняют роль релейных нейронов, тогда как значение околоклубочковых, амакриновых и короткоаксонных нейронов (интернейронов) сводится к модуляции их нейрональной активности [Казаков В. Н., 2002; Marin-Padilla M., 1970; Nauta W. J. 1972].

На фронтальном срезе в направлении от поверхности вовнутрь выделяют шесть слоев обонятельной коры – концентрических зон:

1. Слой обонятельных нейронов.

Немиелинизированные аксоны сенсорных нейронов подходят к обонятельной луковице в виде отдельных пучков и переплетаются на её поверхности, формируя слой нервных волокон.

2. Клубочковый слой.

Клубочки представляют собой ветвления аксонов рецепторных клеток органа обоняния, окруженных дендритами околоклубочковых нейронов и иллюстрируют собой принцип группирования нейрональных элементов и синапсов в анатомически выделяемые модули. Каждый аксон иннервирует только одну гломерулу. После входа в гломерулу обонятельный аксон ветвится, распадаясь на отростки с варикозами и терминальными утолщениями. Каждая гломерула окружена многочисленными мелкими перигломерулярными клетками (6-8 мкм по длинной оси). Дендриты перигломерулярных клеток разветвляются и оканчиваются

в пределах одной или нескольких гломерул. Гломерулы – отличительная черта обонятельной луковицы, иллюстрируют «принцип группирования нейрональных элементов и синапсов в анатомически выделяемые модули» [Shepherd G. M., 1981]. Наиболее вероятные медиаторы окологломеруловых нейронов – ГАМК и дофамин.

3. Наружный сетчатый слой.

Слой сформирован дендритами митральных нейронов и содержит относительно небольшое количество перикарионов пучковых нейронов. Предполагаемым медиатором пучковых нейронов является дофамин.

4. Митральный слой.

Этот слой содержит перикарионы митральных нейронов. Их аксоны вместе с аксонами пучковых клеток образуют латеральный обонятельный тракт. Трансмиттером в дендродендритных синапсах между митральными/пучковыми клетками и интернейронами также является глутамат, действующий преимущественно через NMDA-рецепторы. Постсинаптические ответы митральных клеток на фоне стимуляции обонятельных аксонов опосредованы работой двух типов ионотропных рецепторов глутамата. Ранний быстрый ответ опосредован активацией AMPA-рецепторов глутамата, тогда как NMDA-рецепторы опосредуют пролонгированное возбуждение. Действие последних способствует синаптической интеграции и пластичности, – таким образом, может выполнять важную роль в обработке ольфакторной информации и памяти. В качестве модуляторов выброса глутамата могут выступать ГАМК, дофамин.

5. Внутренний сетчатый слой.

Узкий слой, практически лишенный клеточных элементов, образован коллатеральными отростками пучковых, митральных, амакриновых и окологломеруловых нейронов. В этом же слое присутствуют и короткоаксонные нейроны.

6. Слой зернистых клеток.

Зернистые нейроны наиболее многочисленны в обонятельной луковице. Наличие щелевых контактов между соседними клетками способствует синхронизации активности нейронов. Считается, что гранулярные клетки выполняют функцию латерального торможения в переработке обонятельной информации;

в качестве основного медиатора выступает ГАМК [Шерозия М. Г., 2009; Devinsky O., 1995] (табл. 1.1).

Таблица 1.1. – Нейронная и транзиттерная организация обонятельной луковицы

Название нейрона	Слои коры	Медиатор
Околосклубочковые нейроны	Клубочковый	ГАМК, дофамин
Пучковые нейроны	Наружный сетчатый	Дофамин
Митральные нейроны	Митральный	Глутамат
Короткоаксонные нейроны	Внутренний сетчатый	ГАМК, глутамат
Амакриновые нейроны	Митральный, внутренний сетчатый, зернистый	ГАМК, глутамат
Зернистые нейроны	Зернистый	ГАМК

Триаду нейрональных элементов в обонятельной луковице, как и в других отделах мозга, формируют входящие волокна, основные клетки и вставочные нейроны. Выделяют два класса основных клеток обонятельной луковицы: митральные клетки и пучковые клетки. Аксоны митральных и пучковых клеток образуют четко выделяемый латеральный обонятельный тракт, идущий к переднему обонятельному ядру, переднему гиппокампу, обонятельному бугорку, препириформной коре, амигдаллярному комплексу, энторинальной коре, ядру дополнительного обонятельного тракта, ядру латерального обонятельного тракта и ядру конечной полоски [Shepherd G. M., 1981].

Кодирование запаха в ольфакторных луковицах.

В 1991 г. в ольфакторных сенсорных нейронах открыто большое мультигенное семейство ольфакторных белковых рецепторов. Позже гомологичные семейства были обнаружены у других видов позвоночных, в том числе и у людей. Методом гибридизации *in situ* было показано, что:

- 1) каждый рецепторный нейрон экспрессирует только один обонятельный рецептор;
- 2) ольфакторные нейроны, экспрессирующие определенный ольфакторный рецептор, распределены в случайном порядке внутри одной из 4 пространственных зон ольфакторного эпителия;

3) в ольфакторных аксонах обнаружены мРНК для обонятельных рецепторов; последнее обстоятельство позволило исследовать паттерн проекций сенсорных обонятельных нейронов.

Установлено:

1) ольфакторные сенсорные нейроны, экспрессирующие данный рецептор, дают проекции к двум индивидуальным клубочкам, расположенным в дорсомедиальной и вентролатеральной частях луковицы;

2) клубочки расположены билатерально симметрично и константно внутри вида;

3) существует четкое соответствие между количеством генов и числом клубочков в пробе; таким образом, информация от данного вида ольфакторных рецепторов, разбросанных по обонятельному эпителию, передается в отдельные клубочки, трансформируясь в обонятельной луковице в пространственную карту.

Дальнейшие исследования показали, что один одорант может активировать несколько типов рецепторов. Предполагается, что разные рецепторы распознают разные структурные участки молекул и проецируют их на определенные группы клубочков. Так, кодирование запаха осуществляется ансамблем клубочков. Подтверждение такого комбинаторного механизма кодирования получено с использованием автордиографических методов. Показано также, что увеличение концентрации одоранта может приводить к стимуляции дополнительных клубочков, локализованных далеко от клубочков, активируемых малыми концентрациями.

Анализ сигнала в обонятельной луковице осуществляется на двух анатомических уровнях с участием специфичных вставочных нейронов.

Обработка входящих сигналов происходит в клубочковом слое на базе взаимодействий между обонятельными аксонами и околоклубочковыми нейронами. Контроль выходящего сигнала осуществляется через взаимодействие между митральными и зернистыми нейронами во внешнем сетчатом слое.

Центрифугальные проекции модулируют активность на обоих анатомических уровнях.

Возможно, у ряда млекопитающих луковицы выполняют не только сенсорные функции, но и вовлечены в неспецифические

лимбические реакции [Shepherd G. M., 1981]. У булбоктомизированных крыс наблюдается ряд поведенческих отклонений, имеются нарушения в системах нейротрансмиттеров [Yamamoto T., 1981].

Корковая часть миндалины

Постериолатеральные и передние кортикальные ядра миндалины, которые носят название периамигдалоидной коры, занимают промежуточное внешнее положение по отношению к другим компонентам миндалины [Raxino G., 2004]. Сравнительный анализ цитархитектоники отделов, а также поуровневое исследование нейронной организации кортикального ядра миндалины показали, что оно представляет собой гетерогенное образование. Переднее кортикальное ядро, медиальная часть заднего кортикального ядра, латеральная часть заднего кортикального ядра, заднее кортикальное ядро переходного к гиппокампу участка являются зонами диффузно расположенных нейронов, а периамигдаларная кора рострального уровня центрального отдела и периамигдаларная кора каудального уровня центрального отдела и заднего отдела миндалевидного комплекса является старой корой.

В кортикальных ядрах поверхностно располагается молекулярный слой мелких непирамидных нейронов, затем – плотноклеточный, содержащий тела пирамидных нейронов, и мультиформный [Казаков В. Н., 1969; Ramony Cahal S, 1968].

Нейромедиаторы пирамидных нейронов коры миндалины – серотонин, ацетилхолин, аспартат, в то время как непирамидные нейроны мультиформного и молекулярного слоя являются ГАМК-ергическими, тормозными [Привес М. Г., 1974; Хананашвили М. М., 1971; Nigri A., 2013; Niki H., 1967] (табл. 1.2).

Таблица 1.2. – Нейронная и трансммиттерная организация корковой части миндалины

Название нейрона	Слои коры	Медиатор
Пирамидные нейроны	Плотноклеточный	Серотонин, ацетилхолин, аспартат
Непирамидные интернейроны	Молекулярный, мультиформный	ГАМК

В межуточных формациях клетки располагаются диффузно, здесь не обнаружены зоны переплетения отростков, входящие в их состав нейроны характеризуются большим разнообразием основных и переходных форм [Костюк П. Г., 1983].

Миндалины принимают афферентные импульсы от обонятельного бугорка, перегородки, пириформной коры, височного полюса, височных извилин, орбитальной коры, передней части островка, интраламинарных ядер таламуса, передней части гипоталамуса и ретикулярной формации [Костюк П. Г., 1983].

Миндалины играют важную роль в регуляции вегетативных и моторных реакций, оказывают влияние на эндокринную систему организма, на эмоциональный фон, высшую нервную деятельность, память и сенсорное восприятие [Мгалоблишвили М. М., 1971].

Гиппокамп

Среди многих отделов коры особое место занимает гиппокамп (аммонов рог). Он обеспечивает пространственную ориентацию и запоминание определенных мест в пространстве [Hamilton G. F., 2016], играет важную роль в обонятельных реакциях (в запоминании запахов) [Dubek J., 2014]. Гиппокамп и гиппокампальная формация, включающая субикулум, пресубикулум, перисубикулум и зубчатую извилину, имеет большое значение в обеспечении процессов обучения и памяти. У крыс при повреждении гиппокампа ухудшается обученное пассивное избегание в связи с тем, что они не способны локализовать предметы в пространстве, при этом животные плохо справляются с переключением навыка. Наиболее характерное нарушение у крыс после гиппокампэктомии – затруднение выработки отставленных условных рефлексов [Hamilton G. F., 2016].

Гиппокамп находится в глубине больших полушарий головного мозга, входит в состав височной доли и относится к обонятельному мозгу. Одна из классификаций относит гиппокамп вместе с обонятельной корой к древней коре (архикортекс), а другая – к старой (палеокортекс) [Костюк П. Г., 1983].

Гиппокамп состоит из плотно упакованных в ленточную структуру клеток, которые тянутся вдоль медиальных стенок нижних рогов боковых желудочков мозга в переднезаднем

направлении. Обе половины гиппокампа связаны между собой комиссуральными нервными волокнами [Altman J., 1990; Bayer S. A. 1982]. Гиппокампальную формацию подразделяют на «собственно гиппокамп» (поля CA1, CA2 и CA3), зубчатую извилину и субикулум. Собственно гиппокамп делят на проксимальную крупноклеточную и дистальную мелкоклеточную области [Ramón y Cajal, S., 1911], причем поля CA3 и CA2 эквивалентны крупноклеточной области, а CA1 – мелкоклеточной [Lorente de Nó R., 1933; Lorente de Nó R., 1934] (рис. 1.2).

Согласно современной гистологической номенклатуре, в собственно гиппокампе выделяют три слоя:

1) молекулярный (*stratum moleculare*), включающий эумолекулярный (*substratum eumoleculare*), лакунарный (*substratum lacunosum*) и радиальный (*substratum radiatum*) подслои;

2) пирамидный (*stratum pyramidale*);

3) краевой (*stratum oriens*) (рис. 1.3) [Банин В. В., 2009]. Организация слоев, как правило, одинакова для всех полей гиппокампа.

В молекулярном слое находятся тела трех типов непиримидных ГАМК-ергических нейронов [Ishizuka N. J., 2001]. В эумолекулярном подслое лежит пучок волокон, направляющийся из субикулума, заканчиваются афферентные пути из энторинальной коры и ядер срединного таламуса. В лакунарном подслое проходят аксоны, идущие от гиппокампа в субикулум. В поле CA3, в отличие от полей CA2 и CA1, есть узкая бесклеточная зона, расположенная чуть выше слоя пирамидных нейронов, где проходят аксоны клеток зубчатой извилины (*substratum lucidum*). На дистальном конце эти волокна образуют изгиб, который отмечает границу полей CA3 и CA2. *Substratum radiatum* включает нервные волокна, обеспечивающие связи нейронов полей CA3 и CA1.

Пирамидный слой – это основной слой собственно гиппокампа. Он содержит пирамидные, корзинчатые, триламинарные нейроны и клетки-канделябры. Дендриты *пирамидных клеток* направлены как к молекулярному, так и к краевому слою [Ramón y Cajal, S., 1911]. Лоренте де Но (1934) отметил различия в дендритной организации пирамидных клеток в разных частях CA3 и CA1 и использовал это для дальнейшего разделения полей в три подрегиона (CA3a, b, c, CA1a, b, c) [Lorente de Nó, R., 1934].

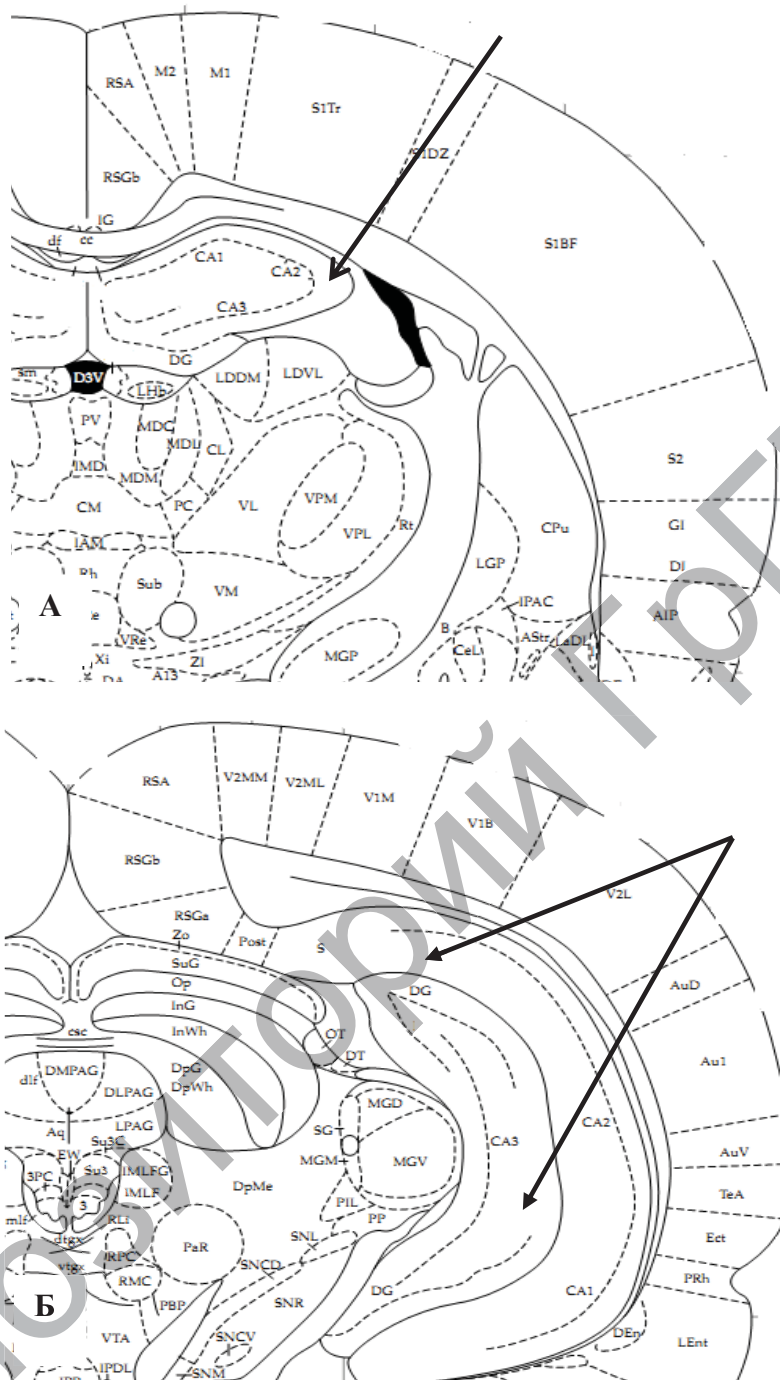


Рисунок 1.2. – Расположение полей (CA1, CA2 и CA3) и зубчатой извилины (DG) гиппокампа (показан стрелками) на схеме фронтальных срезов головного мозга крысы [Paxinos G., 2007]
 А – Bregma – 2.56 мм, Б – Bregma – 6.04 мм

Узкий, относительно бесклеточный *краевой слой* содержит базальные ветвления дендритов пирамидных нейронов, а также тела и ветвления дендритов полиморфных (непирамидных) интернейронов.

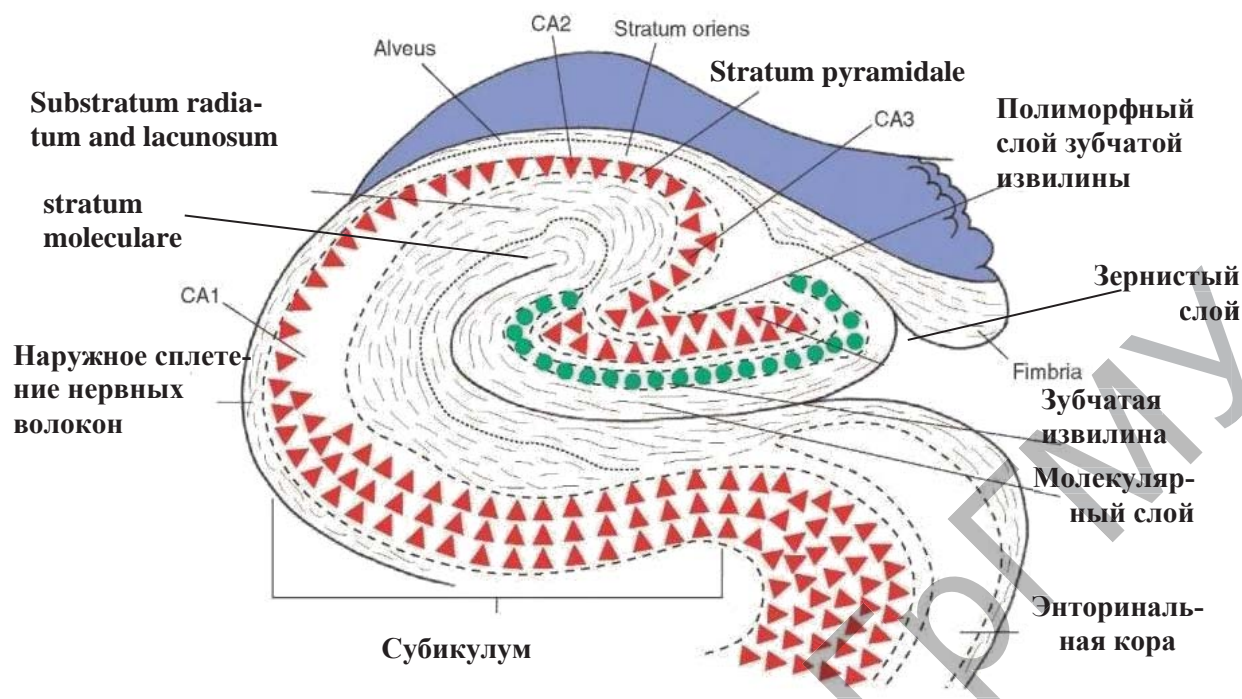


Рисунок 1.3. – Схема нейронной организации гиппокампа крысы
 (по данным US National Library of Medicine)
[\[http://www.fic.nih.gov/anatomy-of-hippocampus.aspx\]](http://www.fic.nih.gov/anatomy-of-hippocampus.aspx)

В собственно гиппокампе различают 8 типов нейронов. Основные из них, пирамидные, являются холинергическими, остальные – ГАМКергическими [Vaimbridge K. G., 1982] (табл. 1.3). *Пирамидные нейроны* располагаются в пирамидном слое. Их размеры и организация в СА3 изменяются последовательно в зависимости от положения вдоль оси СА3. Клетки проксимальной части, расположенные поблизости от зубчатой извилины, имеют наименьшие, а нейроны дистального отдела поля СА3 (около СА2) – наибольшие ветвления дендритов. СА2 содержит смешанную популяцию как нейронов с обширным ветвлением дендритов, аналогичным по размерам таковым для дистального отдела СА3, так и клетки, имеющие меньшие дендритные ветвления, напоминающие пирамидные нейроны СА1. 42-51% базальных дендритов пирамидных нейронов СА3 находится в stratum oriens, в этот же слой простирается 34% ветвлений дендритов нейронов СА1, а 18% апикальных дендритов тех же полей идут в stratum moleculare и lacunosum [Ishizuka N., 2001] (рис. 1.3).

Кроме пирамидных нейронов в пирамидном слое гиппокампа присутствует гетерогенная популяция **корзинчатых**

клеток разных размеров и форм [Freund T. F., 1996; Seress L., 1983]. Они имеют апикальные и базальные ветвления дендритов. Аксоны корзинчатых нейронов простираются в поперечном направлении от тела клеток и формируют сплетения в виде корзин, которые образуют синапсы с телами пирамидных нейронов гиппокампа. Корзинчатые нейроны получают возбуждающие импульсы от пирамидных нейронов, а сами оказывают на них тормозное воздействие. Пирамидные клетки генерируют рекуррентное возбуждение – важный механизм формирования памяти [Freund T. F., 1996; Seress L., 1983] (табл. 1.3).

Таблица 1.3. – Нейронная и транмиттерная организация собственно гиппокампа

Название нейрона	Слои (подслои) коры	Медиатор
Непирамидные интернейроны	Молекулярный (stratum molecular)	ГАМК
Непирамидные интернейроны	Лакунарный подслоем (substratum lacunosum)	ГАМК
Непирамидные интернейроны	Радиальный подслой (substratum radiatum)	ГАМК
Пирамидные нейроны	Пирамидный (stratum pyramidale)	Ацетилхолин
Корзинчатые нейроны	Пирамидный	ГАМК
Триламнарные нейроны	Пирамидный	ГАМК
Клетки-канделябры	Пирамидный	ГАМК
Непирамидные интернейроны	Краевой (stratum oriens)	ГАМК

Существуют разные типы *непирамидных интернейронов*. Они располагаются в молекулярном и краевом слоях. Подавляющее большинство из них считаются нейронами локальных цепей [Morrison J. H., 1983]. Дендриты интернейронов гиппокампа идут в stratum oriens, аксоны же образуют синапсы в stratum moleculare [Han Z. S., 1993; Sik A., 1997]. Эти клетки образуют синапсы с дендритами пирамидных нейронов, оказывая на них тормозное действие [Gulyas A. I., 1993; Desmond N. C., 1994] (табл. 1.3). Некоторые из интернейронов поля CA1 имеют довольно обширные аксональные ветвления вдоль поперечной оси гиппокампа, дости-

гая поля СА3 и зубчатой извилины. Такие клетки обычно встречаются в краевом слое, их дендриты ветвятся в горизонтальной плоскости. Аксоны этих нейронов образуют симметричные синапсы на дендритах пирамидных нейронов и обеспечивают ингибирующую обратную связь [Freund T. F., 1996; Sik A., 1997].

Несмотря на то, что за последнее десятилетие появилось много информации о строении гиппокампальных интернейронов [Freund T. F., 1996; Sik A., 1997; Desmond N. C., 1994; Witter M. P., 1992; Witter M. P., 2000], их функции до сих пор еще не изучены. Интернейроны могут возбуждать или ингибировать другие клетки, имеют чрезвычайно переменное количество возбуждающих и тормозных входов. Более того, общий эффект межнейронной передачи может быть разным в зависимости от вида интернейрона и постсинаптической структуры, с которой он образует синаптический контакт. Большинство из непиримидных клеток являются ГАМКергическими и оказывают тормозное влияние на холинергические пирамидные нейроны гиппокампа [Gupta A., 2000] (табл. 1.3).

Кроме того, в гиппокампе существуют интернейроны с дополнительным терминальным сплетением отростков в пирамидном слое – *триламнарные нейроны*. Их дендриты оплетают дендриты пирамидных нейронов, аксоны формируют экстрагиппокампальные синапсы. Перикарионы других интернейронов располагаются в пирамидном или радиальном слое, имеют довольно ограниченную локальную сеть аксонов, образующих синапсы с дендритами пирамидных клеток [Gulyas A. I., 1993]. Все поля гиппокампа в пирамидном слое также содержат *клетки-канделябры*. Их дендриты образуют синапсы на дендритах пирамидных нейронов, а аксоны иннервируют начальный аксональный сегмент пирамидных нейронов [Desmond N. C., 1994; Witter M. P., 1992; M. J. Dolleman-Van der Weel, 2000].

Субикулум

Субикулум все еще остается недостаточно изученной частью гиппокампальной фармации (рис. 1.4). Согласно гистологической терминологии, в субикулуме выделяют следующие слои: молекулярный, пирамидный, мультиформный, прободающий тракт, лоток, спайку свода, слои дорсальных и вентральных волокон.

Первые три слоя содержат перикарионы нейронов, а ниже-лежащие – их отростки. Основными нейронами субикулума являются большие пирамидные нейроны.

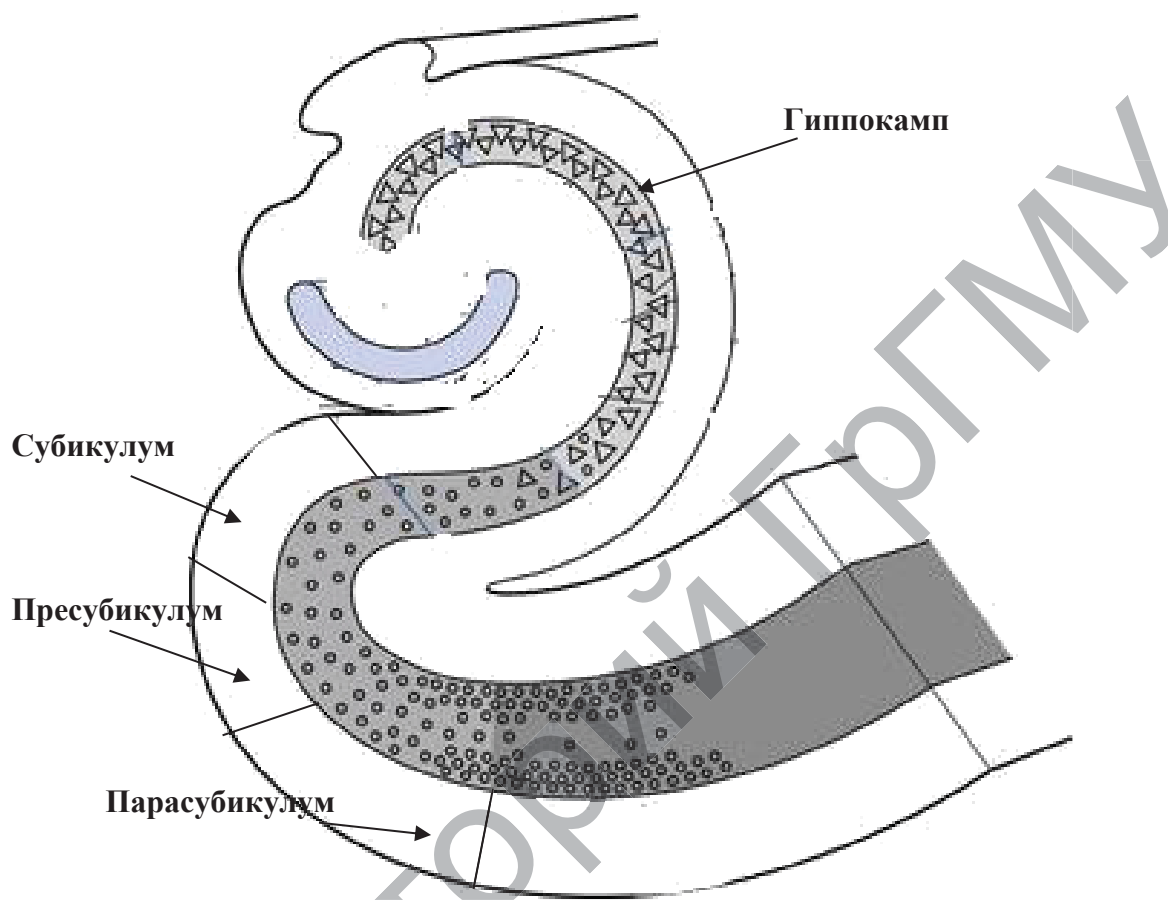


Рисунок 1.4. – Расположение субикулума, пресубикулума и парасубикулума головного мозга крысы (по данным US National Library of Medicine)

Эти клетки относительно однородны по форме и размеру, их апикальные дендриты простираются в молекулярный слой, а базальные дендриты расположены в более глубоких участках пирамидного слоя.

Интернейроны субикулума в основном аналогичны тем, которые расположены в собственно гиппокампе. Нейромедиаторами их являются ГАМК, соматостатин и парвальбумин (табл. 1.4). Интернейроны образуют синаптические связи с волокнами перфорантного пути [Bakste I, 1986; Differential. Greene, J. T. R., 1997; 1997, 1996; Collateral. Verwer R. W. H., 1997; Neurons. Valtschanoff J. G. et al., 1993].

Таблица 1.4. – Нейронная и трансмиссерная организация субикулума

Название нейрона	Слои коры	Медиатор
Непирамидные интернейроны	Молекулярный	ГАМК, соматостатин, парвальбумин
Непирамидные интернейроны	Мультиформный	ГАМК, соматостатин, парвальбумин
Пирамидные нейроны	Пирамидный	Ацетилхолин
Корзинчатые нейроны	Пирамидный	ГАМК,
Клетки-канделябры	Пирамидный	ГАМК

Сведения о субикулярных проекциях противоречивы. Комбинированное электрофизиологическое и нейроанатомическое исследование позволило установить афферентные и эфферентные связи неокортекса с субикулумом [White T. D., 1990]. Однако другие нейроанатомические исследования этого не подтвердили [Vogt B. A., 1983; Sesack S. R., 1989]. В то же время связи субикулума с подкорковыми структурами исследованы достаточно подробно.

Афферентные волокна из септального комплекса и ядра медиальной перегородки образуют синапсы с нейронами пирамидного и молекулярного слоев [Swanson L. W., 1975; 1978; 1977; 1980; 1981; 1982; 1986; 1987)] Афференты каудомедиального парвипеллюлярного базального ядра, паравентрикулярных ядер и ядер таламуса идут в молекулярный слой субикулума [Goto M., 2001].

Субикулум образует эфферентные связи с медиальной частью префронтальной коры, агранулярной частью ретроспленальной коры (слои II-IV), передним обонятельным ядром, ядрами гипоталамуса и септального комплекса [White T. D., 1990; Wilhite B. L., 1986].

Пресубикулум

В пресубикулуме (рис. 1.4) выделяют молекулярный, наружный и внутренний мелкопирамидный, сетчатый, пирамидный и мультиформные слои.

Мелкопирамидные слои состоят из небольших темных при окрашивании по методу Ниссля нейронов. В наружном мелкопирамидном слое они располагаются более плотно, чем во внутреннем.

II, III и IV слои, помимо пирамидных, содержат и звездчатые ГАМКергические нейроны, апикальные дендриты которых достигают молекулярного слоя (табл. 1.5) [Swanson L. W., 1978].

Таблица 1.5. – Нейронная и трансмиссивная организация пресубукула

Название нейрона	Слои коры	Медиатор
Тормозные непирамидные интернейроны	Молекулярный	ГАМК, парвальбумин
Возбуждающие непирамидные интернейроны	Молекулярный мультиформный	кальретинин
Пирамидные нейроны	Наружный и внутренний мелкопирамидный, пирамидный	Ацетилхолин
Корзинчатые нейроны	Наружный и внутренний мелкопирамидный, пирамидный	ГАМК,
Клетки-канделябры	Наружный и внутренний мелкопирамидный, пирамидный	ГАМК
Звездчатые нейроны	Наружный и внутренний мелкопирамидный, пирамидный	ГАМК

Тормозные интернейроны располагаются в поверхностных слоях, образуя аксонные корзинки вокруг тел пирамидных нейронов, их медиаторами являются ГАМК и парвальбумин, они встречаются только в дорсальной части пресубукула. Кальретинин-положительные интернейроны мультиформного и молекулярного слоев являются возбуждающими [Bakste I, 1986].

Электрофизиологические исследования показали, что нейроны поверхностных слоев оказывают выраженные моносинаптические эффекты на нейроны глубоких слоев, тогда как обратная связь практически отсутствует. Пресубукулум образует двухсторонние синаптические контакты с субкулюмом, полями гиппокампа, молекулярным слоем зубчатой извилины и энторинальной корой (преимущественно слой III) [Funahashi M., 1997a, 1997b].

Афференты идут в пресубикулум от ретроспленциальной коры дорсальной части медиальной префронтальной коры, дорсальных ядер таламуса, эндопиридного ядра, ядер гипоталамуса.

Эфференты пресубикулула образуют аксоны пирамидных нейронов. В основном они образуют связи с гранулярной ретроспленциальной корой и ядрами таламуса [Saper С. В., 1985].

Парасубикулум

Парасубикулум (рис. 1.4) содержит молекулярный, пирамидный и мультиформный слои. Второй, основной слой, образован перикарионами крупных пирамидных нейронов. Кроме них, там же располагаются клетки-канделябры и корзинчатые нейроны, оказывающие тормозное влияние на пирамидные нейроны. I и III слои состоят из тормозных ГАМКергических и возбуждающих кальретицин-положительных непирамидных интернейронов (табл. 1.6) [Bakste I, 1986].

Таблица 1.6. – Нейронная и транмиттерная организация парасубикулула

Название нейрона	Слой коры	Медиатор
Тормозные непирамидные интернейроны	Молекулярный	ГАМК, парвальбумин
Возбуждающие непирамидные интернейроны	Молекулярный мультиформный	кальретицин
Пирамидные нейроны	Пирамидный	Ацетилхолин
Корзинчатые нейроны	Пирамидный	ГАМК
Клетки-канделябры	Пирамидный	ГАМК

Афференты в парасубикулум идут из гиппокампа, субикулума, зубчатой извилины, энторинальной коры, миндаины и таламуса. В основном они образуют синапсы на нейронах молекулярного и пирамидного слоев [Van Groen T., 1999, 1990a, 1990b].

Эфферентные волокна, образованные аксонами пирамидных нейронов, образуют связи с гиппокампом, пресубикулумом, энторинальной корой (преимущественно слой II) [Caballero-Bleda M., 1993].

Зубчатая извилина

Зубчатая извилина (парагиппокамп) в передней части мозга находится под собственно гиппокампом, а в задней части – медиальнее его. Она состоит из трех слоев. Самый глубокий на фронтальных срезах – молекулярный (*stratum moleculare*), затем зернистый слой (*stratum granulare*), а самый верхний – мультиформный (*stratum multiforme*) (рис. 1.3). В этих слоях располагаются 9 типов нейронов.

В молекулярном слое располагаются тела *мелких корзинчатых нейронов*, чьи аксоны заканчиваются на корзинчатых клетках зернистого слоя, а дендриты не покидают молекулярного слоя [Ribak С. Е., 1983]. Второй тип нейронов молекулярного слоя – *клетки-канделябры* [Kosaka Т., 1983]. Их аксоны идут в зернистый слой, а дендриты ветвятся в пределах молекулярного слоя. Данные типы нейронов получают импульсы по возбуждающему перфорантному пути, являются ГАМКергическими (также содержат и парвальбумин) и оказывают тормозное влияние на зернистые нейроны [Han Z. S., 1993] (табл. 1.7). Кроме того, в этом слое располагаются дендриты *зернистых, корзинчатых и полиморфных нейронов*.

Таблица 1.7. – Нейронная и трансмиссерная организация зубчатой извилины

Название нейрона	Слой коры	Медиатор
Корзинчатые нейроны	Молекулярный	ГАМК/парвальбумин
Клетки-канделябры	Молекулярный	ГАМК/парвальбумин
Зернистые нейроны	Зернистый	Глутамат/динорфин
Корзинчатые нейроны	Зернистый	ГАМК/парвальбумин
Моховидные нейроны	Полиморфный	ГАМК
Веретеновидные нейроны	Полиморфный	ГАМК
Мелкие полиморфные нейроны	Полиморфный	ГАМК
Звездчатые нейроны	Полиморфный	ГАМК
Клетки-канделябры	Полиморфный	ГАМК

В зернистом слое имеются 2 типа нейронов. *Зернистые нейроны* имеют перикарионы эллиптической формы. Ветвления их дендритов направлены в молекулярный слой [Desmond N. С., 1994]. Между зернистыми и полиморфными нейронами находятся

корзинчатые клетки. Их аксоны оплетают перикарионы зернистых клеток [Ramón y Cajal S., 1911], апикальные дендриты направляются в молекулярный слой, базальные – в полиморфный. Зернистые нейроны используют в качестве медиаторов глутамат и динорфин, а корзинчатые – ГАМК и парвальбумин [Ribak C. E., 1983]. Особо важен тот факт, что нейроны зернистого слоя продолжают свою дифференцировку и у взрослых крыс [Bayer S. A., 1982] (табл. 1.7).

В полиморфном слое находится пять типов нейронов. Самые распространенные из них – *моховидные*. Их перикарионы имеют пирамидную или полигональную форму. Дендриты образуют ветвления в пределах полиморфного слоя, а аксоны оканчиваются на других нейронах этого же слоя и на пирамидных нейронах полей гиппокампа. Кроме моховидных клеток, существуют *веретеновидные, мелкие полиморфные, звездчатые нейроны* и *клетки-канделябры* (табл. 1.7). Аfferентную иннервацию они получают от моховидных волокон, а их аксоны либо образуют синапсы в пределах полиморфного слоя, либо простираются в поля гиппокампа, к его пирамидным нейронам. Все нейроны полиморфного слоя содержат медиатор ГАМК и оказывают тормозное влияние на пирамидные клетки полей гиппокампа и на соседние нейроны своего же слоя [Amaral D. G., 1978].

Существуют два основных типа нейронных цепей в гиппокампе: трисинаптическая и моносинаптическая (рис. 1.4). В трисинаптической цепи аfferентная иннервация идет от энторинальной коры и поступает к зернистым нейронам зубчатой извилины через перфорантный путь (он перфорирует субикулум). Аксоны зернистых нейронов образуют моховидные волокна и формируют синапсы с дендритами пирамидных нейронов СА3. Из СА3 импульсы передаются в СА1 и СА2 волокнами Шаффера (аксоны пирамидных нейронов СА3). Аксоны пирамидных нейронов СА1 через субикулум образуют обратную аfferентную связь с энторинальной корой.

Моносинаптическая цепь, минуя зубчатую извилину и поле СА3, передает информацию напрямую из энторинальной коры на пирамидные нейроны СА1 (рис. 1.5) [Freund T. F., 1996; Sik A., 1997].

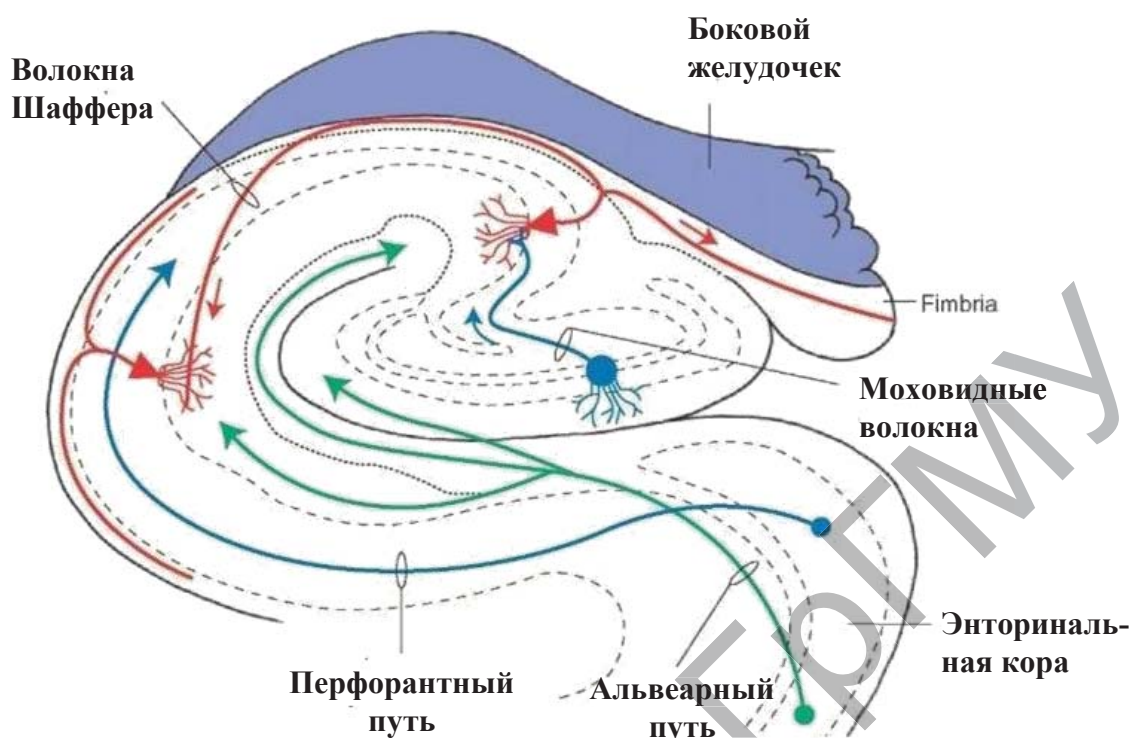


Рисунок 1.5 – Схема проводящих путей гиппокампа крысы
 (по данным US National Library of Medicine)
 [Бонь Е. И., Зиматкин С. М., 2016, 2017, 2018]

Грушевидная кора

Грушевидная (пириформная) кора представляет собой древнюю кору роstralной части грушевидной доли (рис. 1.6). Название грушевидная доля традиционно использовалось как общий термин для роstralного обонятельного ядра, первичной обонятельной (или грушевидной) коры и энторинальной области, которые образуют структуру более или менее грушевидной формы, по крайней мере, у таких макросматиков, как крыса. Роstralно кора тянется в обонятельный бугорок, где она продолжается в латеральную переходную зону роstralного обонятельного ядра. Каудально она постепенно замещается энторинальной областью. Кора подразделяется на роstralную и каудальную части поперечной линией, проведенной через каудальный полюс обонятельного бугорка. Часть грушевидной коры, прилегающая к миндалевидному телу, иногда называется периамигдаллярной корой [Костюк П. Г., 1983].

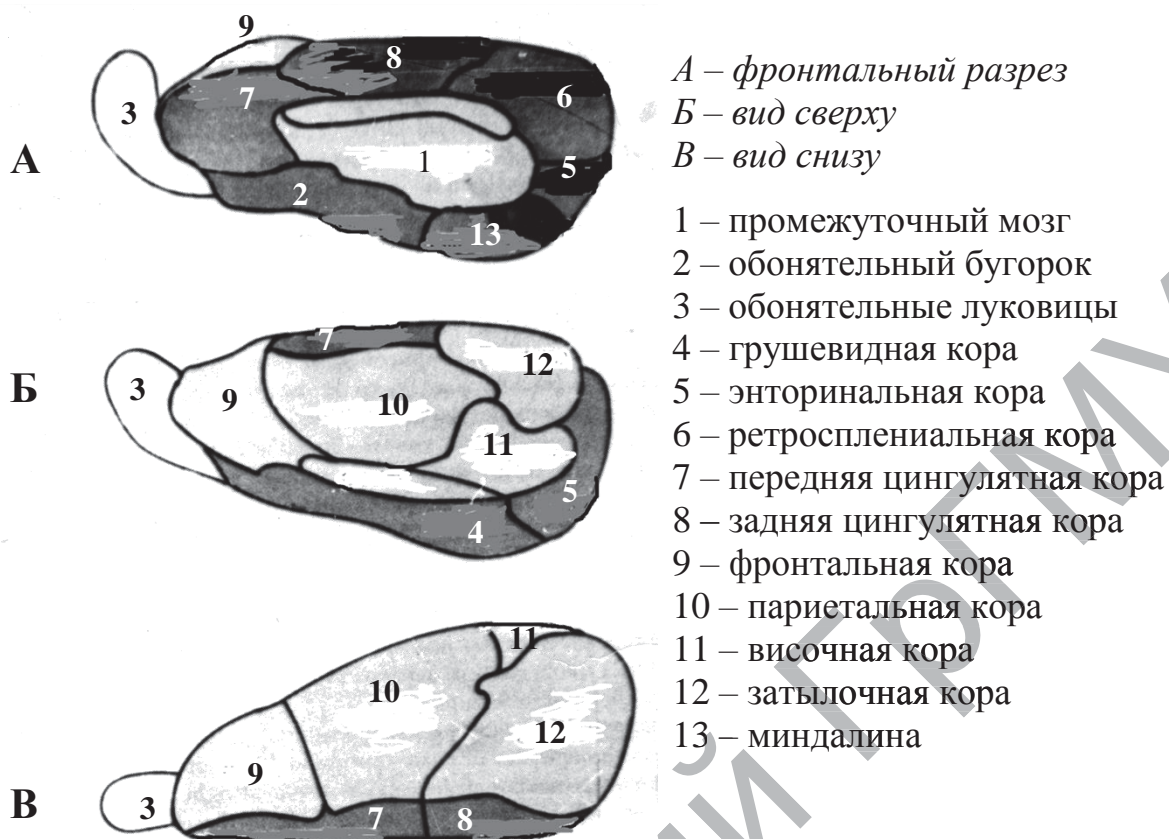


Рисунок 1.6 – Кора головного мозга (по Kuhlenbeck, 1960).

Грушевидная кора содержит три слоя клеток. Поверхностный молекулярный слой грушевидной коры содержит горизонтальные нейроны, и туда приходят афферентные волокна от обонятельной луковицы. Глубже находятся проекции ассоциативных волокон из других частей грушевидной коры и других обонятельных областей [Nigri A., 2013]. Далее находятся пирамидный и мультиформный слои [Костюк П. Г., 1983] (табл. 1.8).

Таблица 1.8. – Нейронная и трансмиссерная организация грушевидной коры

Название нейрона	Слой коры	Медиатор
Горизонтальные нейроны	Молекулярный	ГАМК
Пирамидные нейроны	Пирамидный	Аспартат/глутамат, ацетилхолин
Полиморфные нейроны	Зернистый	ГАМК

Грушевидная кора образует связи с миндалиной и орбитофронтальной корой [Nigri A., 2013], участвует в процессах запоминания обонятельных стимулов у крыс [Wilson D.A., 2010].

Энторинальная кора

Энторинальная кора занимает большую часть парагиппокампальной извилины [Köhler С. 1985; Зиматикин С. М., Бонь Е. И., 2016] и располагается на вентромедиальной поверхности мозга (рис. 1.6, 1.7).

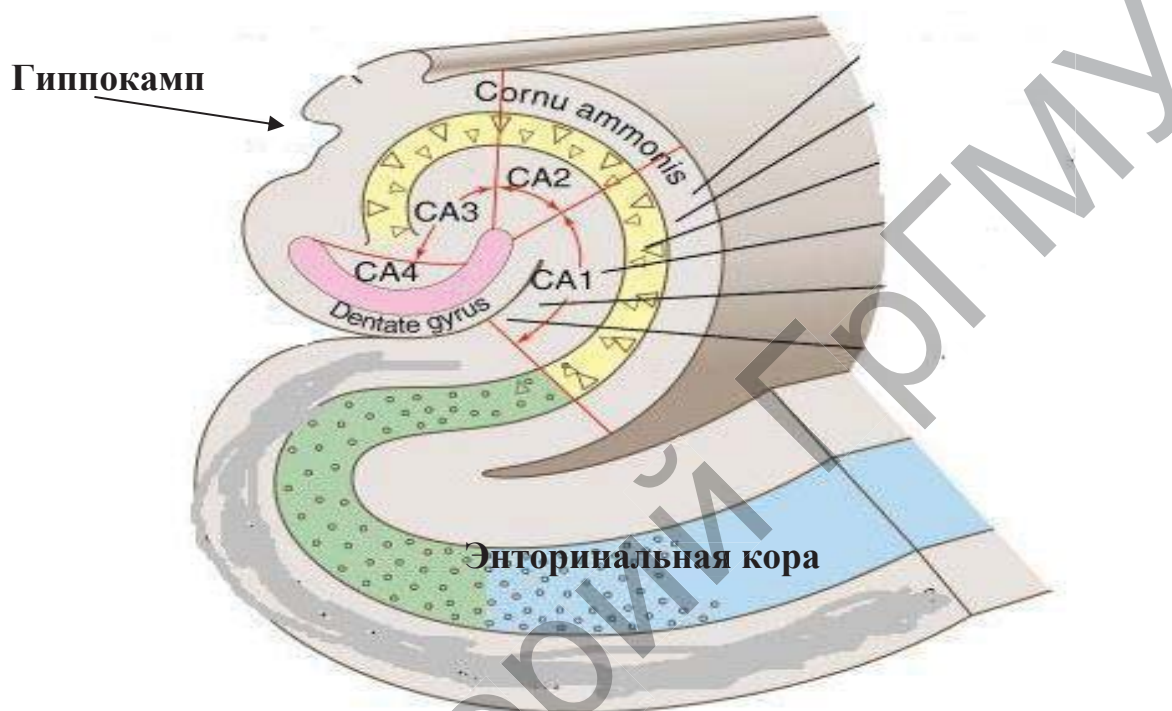


Рисунок 1.7 – Схема расположения энторинальной коры головного мозга крысы
(по данным US National Library of Medicine)

В энторинальной коре выделяют следующие слои: молекулярный, звездчатый, пирамидный, крупноклеточный, мелкоклеточный и мультиформный [Köhler С. 1981, 1983]. Пирамидный, крупноклеточный и мелкоклеточный слои отграничены друг от друга разделяющим подслоем (табл. 1.9). Глубже мультиформного слоя проходит прободающий и альвеолярный тракты.

Первый слой практически лишен нейронов и содержит поперечно-ориентированные нервные волокна.

Слой II в основном содержит средние и крупные звездчатые нейроны. Они, как правило, группируются в кластеры (клеточные острова), каудально они сливаются, образуя непрерывный слой.

Слой III содержит пирамидные нейроны.

Слой IV наиболее выражен в каудальном отделе энторинальной коры. На остальных участках он фрагментарен.

Слой V в верхней части содержит редко расположенные пирамидные и полиморфные нейроны. Затем, в нижнем его подслое, нейроны лежат плотнее.

Слой VI содержит гетерогенную популяцию нейронов, плотность расположения перикарионов которых снижается в нижних отделах, прилежащих к белому веществу [Köhler C. 1984].

Таблица 1.9. – Нейронная и транзиттерная организация энторинальной коры

Название нейрона	Слой коры	Медиатор
Горизонтальные нейроны	Молекулярный, мелкоклеточный, мультиформный	ГАМК
Звездчатые нейроны	Звездчатый, мультиформный	Кальретицин
Пирамидные нейроны	Пирамидный, крупноклеточный, мелкоклеточный	Аспартат/глутамат, калретицин, кальбиндин
Корзинчатые нейроны	Звездчатый, пирамидный	ГАМК/парвальбумин
Клетки-канделябры	Звездчатый, пирамидный	ГАМК/парвальбумин
Веретеновидные нейроны	—//—	—//—
Биполярные нейроны	Мелкоклеточный, мультиформный	Калретицин, кальбиндин, соматостатин, субстанция Р
Полиморфные нейроны	Пирамидный, мелкоклеточный, мультиформный	Калретицин, кальбиндин, соматостатин, субстанция Р

Энторинальная кора играет роль связующего звена при обмене информацией между ассоциативными областями неокортекса и гиппокампом [Köhler C. 1986].

Образует связи с гиппокампом, зубчатой извилиной, субкулумом, передней цингулятной корой, обонятельными луковицами, грушевидной корой и участвует в восприятии запахов [Köhler C. 1988].

Ретроспленциальная кора

Ретроспленциальная кора располагается на медиальной поверхности больших полушарий мозга крысы (рис. 1.6, 1.8). Она включает семь слоев: молекулярный, звездчатый, зернистый, сетчатый, медиопирамидный, крупнопирамидный и мультиформный слой. Четвертый слой у крыс обычно слабо выражен (табл. 1.10).

Таблица 1.10. – Нейронная и транзиттерная организация ретроспленциальной коры

Название нейрона	Слой коры	Медиатор
Горизонтальные нейроны	Молекулярный, мультиформный	ГАМК
Звездчатые нейроны	Звездчатый, мультиформный	Кальретинин
Пирамидные нейроны	Медиопирамидный, крупнопирамидный и мультиформный	Аспартат/глутамат, калретинин, кальбиндин
Корзинчатые нейроны	Звездчатый, медиопирамидный, крупнопирамидный и мультиформный	ГАМК/парвальбумин
Клетки-канделябры	Звездчатый, медиопирамидный, крупнопирамидный и мультиформный	ГАМК/парвальбумин
Зернистые нейроны	Зернистый	Глутамат/динорфин
Биполярные нейроны	Мелкоклеточный, мультиформный	Калретинин, кальбиндин, соматостатин, субстанция Р
Полиморфные нейроны	Звездчатый, медиопирамидный, крупнопирамидный и мультиформный	Калретинин, кальбиндин, соматостатин, субстанция Р
Веретеновидные нейроны	Медиопирамидный, крупнопирамидный и мультиформный	ГАМК/парвальбумин
Звездчатые пирамидные нейроны	Звездчатый, медиопирамидный, и мультиформный	Аспартат/глутамат, калретинин

Ретроспленциальная кора включает гранулярную и агранулярную области.

Отличие гранулярной области ретроспленциальной коры состоит в том, что слои II-III состоят из больших по размеру нейронов.

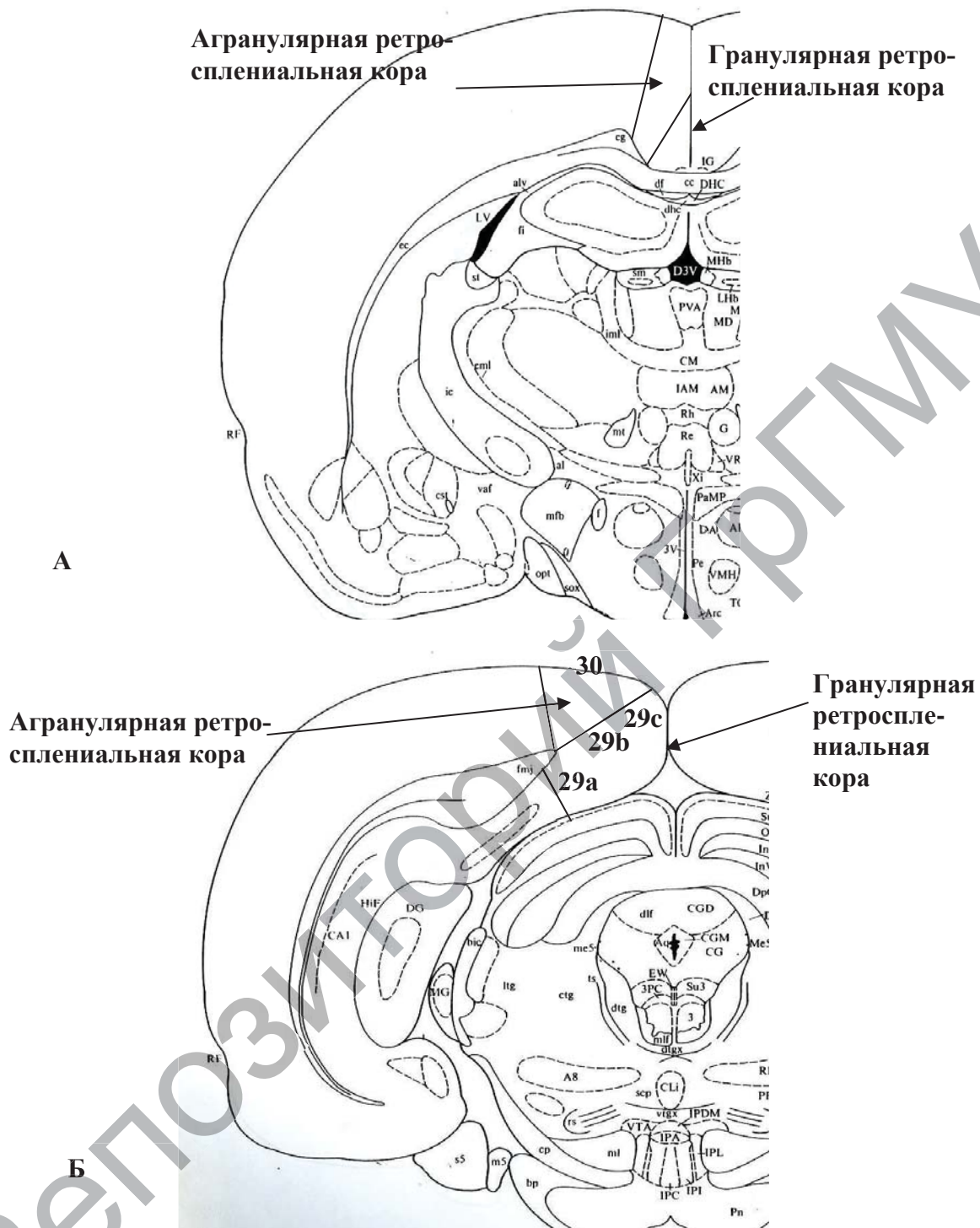


Рисунок 1.8 – Расположение гранулярной (поля 29а, 29б, 29с) и агранулярной (30) ретросплениальной коры на схеме фронтальных срезов головного мозга крысы

[Таиров, О. П., 1972]

А – Vregma – 2.12 мм, Б – Vregma – 6.72 мм

К гранулярной ретросплениальной коре относят следующие поля: 29а, 29б и 29с. В основе классификации лежат особенности

цитоархитектоники, в основном медиопирамидного и крупнопирамидного слоев.

В поле 29а II, III и VII слои тонкие, а медиопирамидный слой едва заметен [Vogt В. А., 1981].

Поле 29b, напротив, имеет хорошо выраженный слой II, образованный плотно расположенными телами звездчатых нейронов, зернистый и медиопирамидный слои менее выражены, перикарионы нейронов находятся в них более дисперсно. Слой VI содержит тела больших типичных пирамидных нейронов. Мультиформный слой, хотя и тонкий, определяется отчетливо.

В поле 29с наиболее выражен зернистый слой и в целом нейроны других слоев меньше по размерам по сравнению с полями 29а и 29b. Преобладающими типами нейронов являются веретеновидные нейроны и переходный тип нейронов – звездчатые пирамиды [Vogt В. А., 1981]. Апикальные дендриты этих нейронов образуют пучки, достигающие молекулярного слоя. Звездчатые пирамидные нейроны старых крыс формируют заметно меньше ветвлений, чем у молодых животных. Медиопирамидный и крупнопирамидный слои хорошо выражены, их организация сходна с организацией пирамидного слоя лобной (фронтальной) коры изокортекса.

Агранулярная область ретроспленальной коры представлена полем 30 [Vogt В. А., 2001]. Микроскопическое исследование данной области позволяет выявить узкий зернистый слой. По этой причине поле 30 нельзя назвать агранулярным в полном смысле этого термина [Donoghue J., 1982].

Ретроспленальная кора образует связи с ядрами таламуса, ядрами шва, ядрами медиального коленчатого тела, моторной корой [Рахинос G., 2004].

Она участвует в процессах зрительной памяти и регуляции поведения для прогнозирования и предотвращения ситуаций, приводящих к болезненным ощущениям [Рахинос G., 2004].

Поясная (цингулярная) кора

Поясная кора, лежащая над мозолистым телом, на медиальной стенке полушария, является промежуточным образованием между палеокортексом и неокортексом, по своему сложному клеточному составу она похожа на неокортикальное образование (рис. 1.6).

В ней присутствует пять слоев нейронов: молекулярный, мелкоклеточный, медиопирамидный, крупноклеточный и мультиформный [Костюк П. Г., 1983; Банин В. В., 2009] (табл. 1.11).

Таблица 1.11. – Нейронная и транзиттерная организация поясной коры

Название нейрона	Слой коры	Медиатор
Горизонтальные нейроны	Молекулярный, мелкоклеточный, мультиформный	ГАМК
Звездчатые нейроны	Мультиформный	Кальретицин
Пирамидные нейроны	Медиопирамидный, мелкоклеточный	Аспартат/глутамат, калретицин, кальбиндин
Корзинчатые нейроны	Звездчатый, пирамидный	ГАМК/парвальбумин
Клетки-канделябры	Звездчатый, пирамидный	ГАМК/парвальбумин
Пирамидные нейроны	Крупноклеточный	ГАМК, нейропептид Y, калретицин, кальбиндин, соматостатин
Веретеновидные нейроны	--/--	--/--
Биполярные нейроны	Мелкоклеточный, мультиформный	Калретицин, кальбиндин, соматостатин, субстанция P
Полиморфные нейроны	Пирамидный, мелкоклеточный, мультиформный	Калретицин, кальбиндин, соматостатин, субстанция P

В верхних слоях плотно расположены преимущественно мелкие клетки. Во втором слое выделяют два типа клеток: биполярные нейроны и мультиполярные нейроны со сферическим ветвлением дендритов. Цингулятная кора получает афферентные связи от новой коры, главным образом от ассоциативных зон задней части полушарий и лобной коры, посылая проекции в гиппокамп через энторинальную область [Nauta W. J., 1972].

Цингулятная кора участвует в регуляции вегетативных и эндокринных функций, в процессах эмоционального обучения, вокализации, оценке мотивационного содержания и эмоциональной валентности внутренних и внешних раздражителей, во взаимодействиях матери и потомства [Западнюк И. П., 1983].

Глава 2

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ОРГАНИЗАЦИЯ ИЗОКОРТЕКСА КРЫСЫ

Слой изокортекса

Все области изокортекса содержат шесть слоёв нейронов (рис. 2.1). Каждый слой коры характеризуется определенным набором клеточных элементов (citoархитектоника), системой афферентных и эфферентных связей, нервных волокон (миелоархитектоника) [Саркисов С. А., 1949; Hall R. D., 1974].

Молекулярный слой

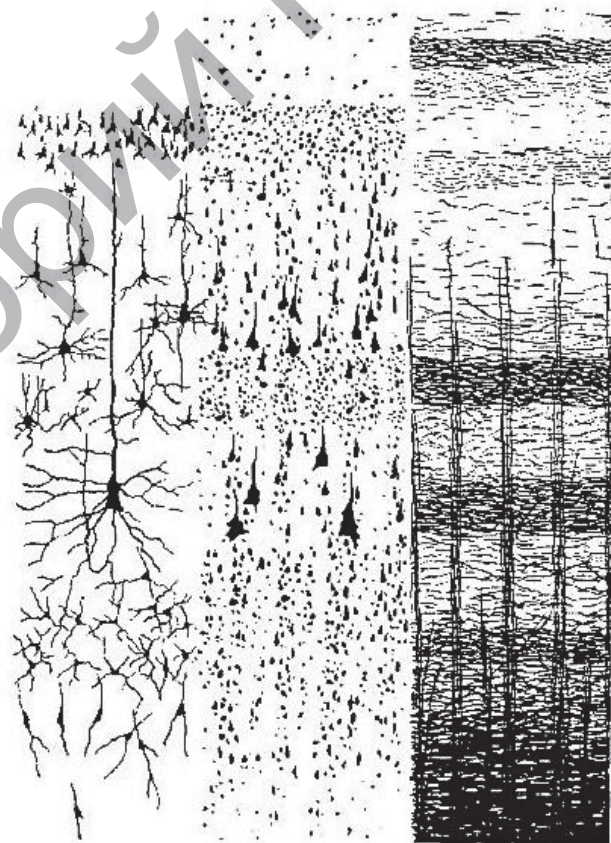
Наружный зернистый слой

Наружный пирамидный слой

Внутренний зернистый слой

Внутренний пирамидный слой

Мультиформный слой



А

Б

В

Рисунок 2.1 – Цито- и миелоархитектоника изокортекса.

А – нейроны и их отростки; Б – перикарионы нейронов;

В – миелиновые волокна

[Афанасьев Ю. И., 2016]

Снаружи внутрь слои коры располагаются в следующем порядке: молекулярный, наружный зернистый, наружный пирамидный, внутренний зернистый, внутренний пирамидный (ганглионарный) и мультиформный (полиморфный) [Саркисов С. А., 1949; Chapin J. K., 1990; Hall R. D., 1974].

Слой I (молекулярный) развивается в онтогенезе очень рано как краевая зона стенки мозга и, по сути дела, не принадлежит корковой пластинке. В нем находятся тела горизонтальных нейронов. Основной объем слоя занимают терминальные ветвления отростков нейронов нижележащих слоев коры и других отделов мозга: апикальные дендриты пирамидных нейронов, на которых оканчиваются ГАМКергические аксоны корково-корковых связей, аксоны горизонтальных и овоидных нейронов, волокна от нейронов неспецифических подкорковых систем мозга (модуляторные норадренергические, допаминергические и серотонинергические волокна из ствола мозга). Все эти волокна располагаются преимущественно параллельно поверхности коры (рис. 2.1). В аксонных окончаниях I слоя выявлен целый комплекс медиаторов и нейропептидов (VIP, холецистокинин и др.).

Слой II (наружный зернистый) содержит большое количество мелких и средних по размеру преимущественно звездчатых и меньше в меньшей степени – пирамидных нейронов. Ширина и клеточная густота слоя в разных полях неокортекса значительно различаются. Основная масса синапсов представлена аксодендритическими и аксосоматическими тормозными ГАМКергическими контактами, располагающимися на телах пирамидных нейронов или на проксимальных участках их дендритов. Сами синапсы распределяются по слою неравномерно, образуя скопления, сложные синаптические комплексы (так называемые «синаптические поля, гроздь, гнезда»). Функциональное значение слоя велико, поскольку в него приходят многочисленные комиссуральные и ассоциативные внутрикортикальные волокна, которые переключаются на нейронах этого слоя.

Слой III (наружный пирамидный) состоит в основном из мелких и средних пирамидных нейронов и корковых интернейронов разного типа. В слое преобладают аксодендритические (аксошиповые) контакты (55%). Важно отметить, что в слоях II-III появляется большое количество (12%) аксоаксональных контактов,

образованных аксонами специализированных тормозных звездчатых интернейронов. Аксоны системы крупных пирамид III слоя образуют часть системы ассоциативных и комиссуральных связей коры.

Слой IV (внутренний зернистый) состоит в основном из кортикальных интернейронов разного типа и небольшого количества пирамидных нейронов, у млекопитающих – наиболее изменчив. В слое преобладают аксодендритические контакты (60%) (в основном на проксимальных сегментах дендритов), много аксоаксональных (12%) синапсов.

Слой V (внутренний пирамидный) содержит популяцию крупных пирамидных нейронов и небольшое количество звездчатых интернейронов разного вида. Иногда пирамидные нейроны достигают гигантских размеров (80-120 мкм). Это так называемые «гигантские пирамиды Беца» в прецентральной области. Апикальные дендриты пирамид проходят через все вышележащие слои коры, достигая молекулярного слоя, аксоны пирамид образуют основную массу корковых эфферентных волокон разного типа (ассоциативных, комиссуральных и проекционных).

Слой VI (мультиформный) состоит из мелких полигональных и овоидных нейронов. Этот слой отличает довольно сложная синаптоархитектоника: встречаются синаптические комплексы конвергентного и дивергентного типов, смешанные и реципрокные синапсы преимущественно аксодендритического типа (до 60%) и другие виды синапсов [Данилова Р. К., 2011; Braun J. J., 1982; Hall R. D., 1974].

Нейронная организация

Нейронная организация изокортекса чрезвычайно сложна. Для нее характерно наибольшее среди других отделов центральной нервной системы разнообразие типов и разновидностей нейронов. Согласно гистологической номенклатуре, нейроны изокортекса подразделяют на проекционные, комиссуральные и ассоциативные [Банин В. В., 2009]. К первым относят малые, промежуточные, большие, гигантские и инвертированные пирамидные нейроны, отростчатые и безотростчатые звездчатые нейроны, веретеновидные и овоидные нейроны. К ассоциативным относят биполярные, горизонтальные, корзинчатые, канделябровидные, нейроглиоморфные

и гроздевидные двухпучковые нейроны. Нейроны изокортекса можно разделить также на три большие группы: пирамидные, непиримидные и переходные нейроны [Данилова Р. К., 2011].

Пирамидные нейроны (ПН) располагаются во всех слоях коры (кроме первого) и характеризуются большим разнообразием форм и размеров. Для типичных пирамид характерно тело конусовидной формы (чем глубже слой коры, тем крупнее пирамиды). От апикального полюса нейрона отходят дендриты, достигающие слоя I. От латеральной и базальной частей тела отходит более или менее развитая система боковых и базальных дендритов. На дендритах располагается огромное количество шипиков. Основная ветвь аксона направляется вниз, выходя за пределы коры, образуя систему эфферентных связей коры. Доля пирамидных нейронов в разных слоях коры сильно колеблется, но в целом составляет (в зависимости от зоны и поля коры) от 50 до 90% клеток. Медиаторами в аксонных окончаниях ПН служат аспартат/глутамат, оказывающие возбуждающее действие на клетки-мишени. Там же обнаружен комплекс комедиаторов и нейропептидов (энкефалин, ацетилхолин и др.). Большинство пирамидных нейронов коры имеют сложную систему дендритных и аксонных ветвлений, образующих богатую сеть коллатералей в пределах коры (важная часть системы внутрикорковых ассоциативных связей) (табл. 2.1).

Таблица 2.1. – Нейронная организация изокортекса

Название нейрона	Слой коры	Афферентная иннервация	Эфферентная иннервация	Медиатор
Горизонтальные нейроны (клетки Кахаля-Ретциуса)	I	Аксоны горизонтальных и овоидных нейронов коры; нейронов подкорковых ядер, таламуса и других ядер ствола мозга, веретеновидных нейронов	Апикальные дендриты пирамидных нейронов, другие горизонтальные нейроны	ГАМК
Инвертированные пирамидные нейроны	II, III, IV, V, VI	Аксоны нейронов подкорковых ядер, таламуса и других ядер ствола мозга; звездчатых, горизонтальных, пирамидных, корзинчатых	Пирамидные и непиримидные нейроны других участков коры	Аспартат/глутамат, энкефалин,

Название нейрона	Слои коры	Афферентная иннервация	Эфферентная иннервация	Медиатор
		канделябровидных, нейроглиоморфных гроздевидных двухпучковых, овоидных нейронов		ацетилхолин
Пирамидные нейроны	III, V	--/–	Мотонейроны спинного мозга, подкорковые ядра, ядра ствола мозга, нейроны др. отделов коры	--/–
Звездчатые нейроны	II, IV	Аксоны пирамидных и непиримидных нейронов других участков коры и нейронов подкорковых ядер, таламуса и других ядер ствола мозга	Пирамидные, гроздевидные двухпучковые нейроны	Аспаратат/глутамат
Гроздевидные двухпучковые нейроны	II, III, V, VI	Звездчатые нейроны	Непиримидные ГАМКергические нейроны	--/–
Корзинчатые нейроны	II, III, V, VI	Аксоны нейронов подкорковых ядер, таламуса и других ядер ствола мозга; пирамидных, канделябровидных, нейроглиоморфных гроздевидных двухпучковых, овоидных, веретеновидных нейронов	Перикарионы пирамидных нейронов	ГАМК
Нейроглиоморфные нейроны	II, III, V, VI	--/–	Дистальные дендриты пирамидных нейронов	--/–
Канделябровидные нейроны	II, III, V, VI	--/–	Начальные сегменты аксонов пирамидных нейронов	--/–
Овоидные нейроны (клетки Мартинотти)	VI	--/–	Дендриты пирамидных нейронов, непиримидные нейроны I-IV слоев	--/–

Название нейрона	Слои коры	Афферентная иннервация	Эфферентная иннервация	Медиатор
Веретеновидные нейроны	VI	--/–	Дистальные ветвления апикальных дендритов пирамидных нейронов	--/–

Инвертированные пирамидные нейроны присутствуют во всех слоях, кроме первого. Они имеют перикарион полигональной формы и короткие дендриты. Аксон направляется вертикально к поверхности коры, отдавая коллатерали во всех слоях изокортекса [Саркисов С. А., 1949; Данилова Р. К., 2011] (табл. 2.1).

Непирамидные нейроны (НПН) – это наиболее гетероморфная группа нейронов неокортекса. Их разделяют на две большие группы:

- 1) шипиковые звездчатые нейроны;
- 2) бесшипиковые/редкошипиковые звездчатые нейроны.

Первая группа достаточно гетерогенна: среди них есть как «проекционные нейроны», чьи аксоны достигают соседних областей полушария (длинноаксонные шипиковые звездчатые нейроны), так и шипиковые короткоаксонные нейроны, чьи аксоны распространяются в локальном участке коры внутри данного слоя или соседних слоев коры.

Безшипиковые звездчатые нейроны представлены преимущественно короткоаксонными внутрикорковыми интернейронами, которые составляют от 15 до 30% от общего числа нейронов коры. В настоящее время среди них выделяют несколько разновидностей:

- 1) *нейроглиоморфные* клетки – мелкие мультиполярные с очень компактной системой дендритных и аксонных ветвлений;
- 2) *корзинчатые клетки* – мультиполярные нейроны мелких и средних размеров, отличающиеся присутствием многочисленных вертикальных претерминальных аксонных ветвлений в пределах 100-120 мкм;
- 3) *канделябровидные клетки*, имеющие короткие, вертикально направленные аксонные терминальные веточки – «свечи» (каждый нейрон-канделябр образует несколько десятков таких

веточек); это – тормозные нейроны коры, образующие синапсы исключительно на начальных сегментах аксонов ПН;

4) *звездчатые нейроны* – наиболее распространенный тип короткоаксонных интернейронов коры (располагаются преимущественно во II и IV слоях); это клетки мелких и средних размеров с дендритами мультиполярной или биполярной ориентации; их аксоны образуют богатые разветвления во всех плоскостях коры;

5) *корзинчатые нейроны* с длинными дендритами и системой длинных горизонтальных аксонных ветвлений; аксоны этих клеток простираются на сотни микрон и дают богатые концевые разветвления (корзинки) на телах пирамид V слоя;

6) *гроздевидные двухпучковые клетки* – мультиполярные и биполярные нейроны с аксоном, образующим богатую сеть вертикально ориентированных восходящих и нисходящих коллатералей; они контактируют с корковыми ГАМКергическими нейронами, оказывая на них тормозное влияние;

7) *овоидные нейроны (клетки Мартинолли)* – мультиполярные или биполярные редкошиповые клетки, расположенные в нижних слоях коры; их аксон образует два сплетения – одно около тела клетки, другое – на отдалении от тела клетки, образуя либо очень плотное сплетение, либо более рассеянное; ветвление аксона может распространяться как среди клеток своего слоя, так и пронизывать всю кору от 6-го слоя до 1-го, где он дает горизонтальные или веерообразные разветвления;

8) *горизонтальные нейроны (клетки Кахаля-Ретциуса)* – мелкие редкошиповые мультиполярные интернейроны, расположенные в молекулярном слое аксоны которых образуют горизонтальные ветвления в пределах I слоя и оканчиваются на апикальных дендритах пирамидных нейронов нижележащих слоев;

9) *веретеновидные нейроны* чаще встречаются в слое VI. Их дендриты отходят от противоположных концов перикариона [Саркисов С. А., 1949; Краснощекова Е. И., 2007; Hall R. D., 1974; Банин В. В., 2009] (табл. 2.1).

Однако данная классификация не исчерпывает все возможные разновидности интернейронов коры. Существуют и переходные формы [Данилова Р. К., 2011].

Все интернейроны образуют синапсы как с пирамидами, так и с непиримидными нейронами, причем местом окончания синапсов могут быть разные части клетки-мишени.

Большинство НПН коры являются тормозными элементами. Медиатор у 90% интернейронов – ГАМК.

Тормозные непиримидные нейроны коры играют ключевую роль при объединении нейронов в радиальные структуры и дальнейшем построении на их основе функционально пластичных модулей. По приуроченности аксонных терминалей к определенной части постсинаптического нейрона принято выделять несколько разновидностей ГАМК-ергических интернейронов.

Корзинчатые клетки образуют плотные сплетения вокруг тел пирамидных нейронов.

Клетки-канделябры характеризуются тем, что аксон каждой из них образует систему коллатералей с множеством пресинаптических бутонов на инициальных сегментах аксонов большого количества пирамидных нейронов.

Радиально ориентированные веретеновидные клетки с двойным букетом дендритов и мощным ветвлением аксона устанавливают контакты с дистальными ветвлениями апикальных дендритов пирамид всех слоев.

Коллатерали аксона овоидных нейронов образуют синаптические контакты на дендритах пирамидных нейронов, вплоть до слоя I [Краснощекова Е. И., 2007; Данилова Р. К., 20011; Vuxhoeveden D. P., 2002; De Felipe J., 2002; Frostig R. D., 2017].

Методы нейроиммуногистохимии позволили ввести новые параметры классификации ГАМКэргичных нейронов.

Большинство из них избирательно метятся антителами к кальцийсвязывающим белкам: клетки-канделябры – к калбиндину и калретинину, веретеновидные с двойным букетом дендритов – к калретинину, корзинчатые – к парвальбумину, клетки Мартинолли – к парвальбумину и калбиндину [Markram H., 2004].

Кальций-связывающие белки поддерживают определенный баланс ионов кальция в нервных клетках, используя для этого разные механизмы, и в результате регулируют эффективность синаптической передачи [Белехова М. Г., 2004].

Интернейроны коры связываются между собой и другими элементами коры не только системой химических синапсов,

но и через электрические контакты. И, наконец, медиаторы, выделяемые из аксонных терминалей НПН, могут диффундировать по межклеточным пространствам мозга на определенное расстояние и взаимодействовать со многими клетками, осуществляя так называемое «модуляторное, несинаптическое» влияние на нейроны коры [Burwell, R. D., 2001; Burwell, R. D., 1998].

Переходные формы корковых нейронов сочетают в себе признаки того или иного основного класса нейронов: например, пирамидо-звезды, звездообразные пирамиды, пирамидо-веретена и т. п. Их присутствие в коре демонстрирует проявление в строении нервной системы крысы принципов полиморфизма и структурной переходности [Данилова Р. К., 2011].

Особенности организации разных отделов изокортекса

Лобная (фронтальная) кора

Фронтальная кора располагается в передней части больших полушарий за обонятельными луковицами, относится к новой коре и состоит из шести слоев. Морфологической особенностью фронтальной коры является наличие, наряду с пирамидными нейронами, тормозных корзинчатых клеток, аксонные разветвления которых охватывают пирамидные клетки. Данные клетки располагаются от II до VI слоя. Предполагается, что корзинчатые клетки тормозят активность пирамидных нейронов [Frostig R. G., 2017].

Тангенциальные срезы позволили выявить у крыс в IV слое своеобразные бочкообразные скопления нейронов, окруженные волокнистыми структурами. Диаметр этих колонок-бочек – 100-400 мкм. Каждая такая структурная единица связана с определенными крупными волосками крысы – вибриссами [Stoelzel C. R., 2017].

В области фронтальной коры находится центральный отдел анализатора кинестетических раздражений, исходящих от костей, суставов, скелетных мышц и их сухожилий. Здесь замыкаются двигательные условные рефлексы. В глубоких слоях фронтальной коры (5-й слой) лежат гигантские пирамиды Беца, вставочные нейроны, связывающие кору мозга с подкорковыми узлами, ядрами головных нервов и передними рогами спинного мозга, т. е. с двигательными нейронами.

Среди важнейших эфферентных связей фронтальной коры отмечают пути к разным отделам лимбической системы [Hall R. D., 1974], ассоциативным неспецифическим ядрам, образованиям экстрапирамидной системы мозга и ретикулярной формации [Corwin J. V., 1998].

Во фронтальной коре находится ядро двигательного анализатора, имеющего отношение к сочетанному повороту головы и глаз в противоположную сторону и ядро осязательной, болевой и температурной чувствительности. В ней происходит анализ импульсов, идущих от внутренних органов и сосудов.

Одна из функций – формирование доминирующей мотивации, участие в регуляции целенаправленной селекции действий, социальном взаимодействии и выборе линии поведения [Priebe N. J., 2016].

Теменная (париетальная) кора

Париетальная кора занимает среднюю часть новой коры больших полушарий, имеет шестислойное строение. Из морфологических особенностей парietальной коры следует отметить преобладание пирамидных клеток в верхних слоях, равномерное распределение звездчатых нейронов по всему модулю [Adams A. D., 1968].

Париетальная кора, снабжена системой эфферентных путей как к другим, корковым формациям рострального полюса больших полушарий, так и к подкорковым образованиям: ядрам таламуса, гипоталамусу, ядрам экстрапирамидной системы, а также к спинному мозгу по путям пирамидного тракта [Белехова М. Г., 2004]. Особого внимания заслуживают нейроны, реагирующие на гетеромодальную комплексную стимуляцию и не отвечающие на отдельные мономодальные компоненты, – так называемые детекторы комплекса [Краснощекова Е. И., 2007; Данилова Р. К., 2011; Burwell R. D., 2001]. Наличие их может свидетельствовать о присущих собственно теменной коре интегративных механизмах, не связанных с подкорковой активацией [Burwell R. D., 1998].

В парietальной коре находится центральная часть двигательного анализатора, который регулирует целенаправленные комбинированные движения. Это координированные движения, образованные по принципу временных связей и выработанные практикой

индивидуальной жизни. При поражении париетальной коры сохраняется способность к движению вообще, но появляется неспособность совершать целенаправленные движения. Кроме того, в теменной коре находятся центральные отделы анализа осязательных, болевых и температурных раздражителей [Braun J. J., 1982].

Таким образом, наряду с проекцией отдельных сенсорных систем и отражением сложных пространственных признаков раздражений в теменной коре содержатся полисенсорные клетки, отражающие докорковый уровень интеграции, и нейроны, на мембране которых реализуются собственно кортикальные механизмы межсенсорного синтеза [Саркисов С. А., 1949].

Височная (темпоральная) кора

Височная кора занимает боковую часть новой коры больших полушарий головного мозга. Как и в других проекционных зонах неокортекса, в ней большую часть нейронов составляют пирамидные клетки. В данной коре преобладают мелкие модифицированные пирамидные нейроны типа пирамид-звезд, пирамид-зерен и инвертированных пирамид. Типичные пирамидные нейроны обнаружены лишь в III и V слоях. Апикальные дендриты этих нейронов направляются перпендикулярно к поверхности коры, их основное ветвление происходит в I и II слоях. Базальные дендриты расположены горизонтально по обе стороны от тела клетки. На дендритных стволах и шипиках располагается большое количество синапсов с афферентными волокнами медиального коленчатого тела. Характерно также большое количество звездчатых нейронов во II, III и IV слоях. Кроме пирамидных и звездчатых нейронов в височной коре имеются короткоаксонные веретенообразные и паукообразные нейроны. Данная кора характеризуется мелкоклеточностью всех ее слоев [Зиматкин С. М., 2015].

Височная кора – высший интегративный центр слухового анализатора. В ней происходит окончательная обработка слуховой информации. Особое место при этом занимает оценка сложных звуков биологического происхождения, которое состоит не только в анализе их по отдельным параметрам и компонентам, но и в синтетическом восприятии разнообразных сочетаний данных компонентов [Саркисов С. А., 1949].

Затылочная (окципитальная) кора

Затылочная кора занимает заднюю часть неокортекса больших полушарий головного мозга крысы. У крысы значительно меньше пирамидных нейронов в третьем слое, чем у человека. Афферентные пути затылочной коры идут к наружному колленчатому телу [Chapin J. K., 1990].

В затылочной доле находится центральная часть зрительного анализатора, она обеспечивает также зрительную память и ориентацию в непривычной обстановке. Рецептивные поля зрительной коры выделяют признаки изображения и являются у крыс детекторами. Детекторы служат для выявления тех характеристик объекта, которые существенны для поведения животного и запускают жизненно важные реакции. Реакции на образы в зрительной системе являются как генетически закрепленными, так и формируются в процессе обучения, что более характерно для млекопитающих и человека [Данилова Р. К., 2011].

Проводящие пути изокортекса

Каждое поле и область коры имеют многочисленные связи с другими отделами коры и частями мозга. Примерно половина из них образована афферентными волокнами, входящими в данное поле. Они разделяются на три большие группы: кортико-кортикальные (ассоциативные), межполушарные (каллозальные) и проекционные [Kolb W., 1990; Kolb W., 1994].

Ассоциативные волокна объединяют поля и зоны в пределах одного полушария. В образовании этих связей принимают участие нейроны многих слоев коры, в основном это ПН II-III слоев (от 60 до 90%). Распределение терминалей ассоциативных волокон зависит от слоя коры, в котором проходят кортико-кортикальные аксоны, а также от типа полей, связанных друг с другом. Основная масса ассоциативных волокон оканчивается на дистальных участках дендритов и их шипиков как пирамидных, так и непиримидных нейронов. Важно отметить, что соседние модули, а также модули соседних полей коры соединены друг с другом системой упорядоченных проекций – типа «точка в точку» [Hall R. D., 1974].

Проекционные афференты коры образованы системой таламокортикальных и экстраталамических волокон. Основная масса специфических таламических афферентов проходит в IV слой. На пирамидных нейронах коры таламические афференты образуют преимущественно аксошипиковые синапсы, на непиримидных нейронах разного типа – аксодендритные и аксосоматические [Kolb B., 1990; Kolb B., 1994; Cotel F., 2017; Stoelzel C. R., 2017].

Экстраталамические неспецифические афференты берут начало в основном от нейронов ствола мозга (в частности: ядер шва, черной субстанции, голубого пятна и др.), в соответствии с источником проекции разделяются на холин-, адрен- дофамин- и серотонинергические. По своему ходу они образуют как типичные концевые синаптические соединения, так и модуляторные контакты в виде многочисленных варикозностей вдоль аксона. Кроме того, каждая область коры получает афференты от базальных (стриатарных) ядер полушарий и неспецифических ядер таламуса [Данилова Р. К., 2011; Corwin, J. V., 1998].

Комиссуральные (каллозальные) волокна сосредоточены в мозолистом теле. Большинство каллозальных связей симметричны, хотя есть и несимметричные проекции между полями разных функциональных зон коры. Нейроны, образующие каллозальные связи, располагаются во всех слоях коры с преимущественной концентрацией в III и V слоях. Обнаружено, что ряд нейронов как пирамидного, так и непиримидного типов образуют одновременно и каллозальные, и ассоциативные связи. Морфологически это обеспечивается присутствием у таких нейронов развитой системы аксонных коллатералей [Данилова Р. К., 2011; Adams A. D., 1968].

Наиболее крупными эфферентными проекциями коры считаются кортикоспинальные и кортикобульбарные тракты. Они образованы аксонами пирамидных нейронов нижних (V-VI) слоев коры.

Большинство эфферентов (особенно от моторных полей коры) имеют строгую топическую организацию. Волокна нисходящих трактов отдают по своему ходу многочисленные коллатерали, оканчивающиеся в разных отделах мозга (от подкорковых центров полушарий до спинного мозга) [Burwell R. D., 2011, 1998; Krieg W. J. S. 1946, 1947].

Глава 3

МОРФОФУНКЦИОНАЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ОРГАНЕЛЛ НЕЙРОНОВ ИЗОКОРТЕКСА МОЗГА КРЫСЫ

Митохондрии

Митохондрии являются органеллой, которая содержится в цитоплазме всех корковых нейронов. Форма митохондрий разная в разных типах нейронов. Они имеют вид либо небольших гранул (собственно митохондрии), либо нитей (хондриоконты), либо цепочек из отдельных гранул (хондриомиты). Первоначально полагали, что эти разновидности имеют специфические морфологические и функциональные особенности и поэтому пользовались специальными терминами для обозначения каждой из них. Однако в дальнейшем стало очевидным, что форма митохондрий не отражает их специфических различий. Митохондрии очень лабильны и при изменении состава среды (осмотического давления, концентрации водородных ионов), при разных функциональных состояниях и разном воздействии на клетку одна разновидность митохондрий может переходить в другую.

Электронно-микроскопическими исследованиями [Шёстранд Ф., 1959, 1963] показано, что митохондрии образованы тремя компонентами (рис. 3.1, 3.2):

1. Снаружи митохондрии ограничены наружной мембраной, образованной двумя плотными осмиофильными слоями, между которыми расположен светлый слой, не окрашивающийся осмиевой кислотой.

2. Изнутри наружную мембрану подстилает внутренняя мембрана, отделенная от наружной мембраны узким щелевидным пространством. Обе мембраны образуют ограничивающую митохондрии оболочку и придают ей характер двойной многослойной мембраны. От внутренней митохондриальной мембраны внутрь вдаются ее складки, которые называют митохондриальными кристами. Кристы лежат параллельно друг другу и обычно

ориентированы поперек продольной оси митохондрии. Кресты образованы двойными мембранами, каждая из которых имеет трехслойную структуру. Между обеими мембранами внутри каждой кресты описывают иногда центральную пластинку, служащую ее сердцевинкой.

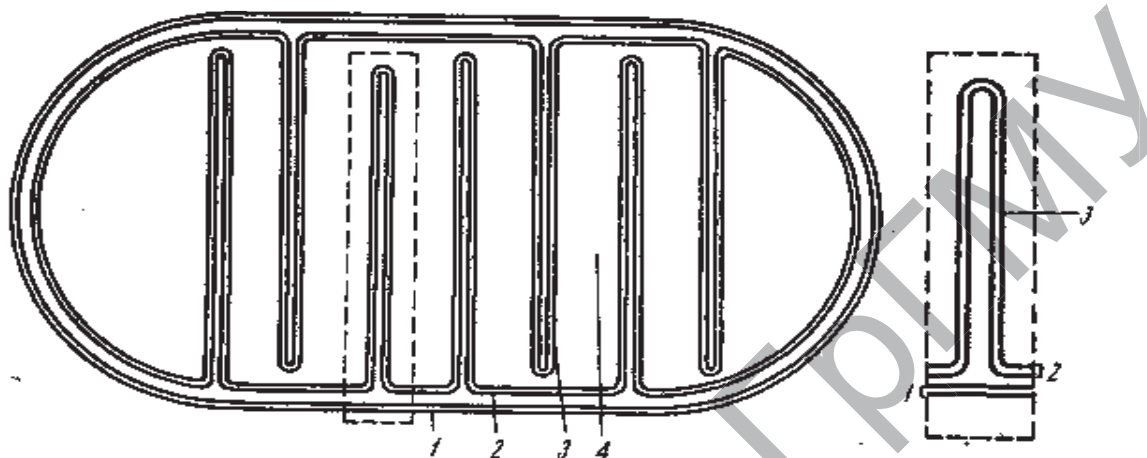


Рисунок. 3.1 – Схема ультраструктурной организации митохондрий

1 – наружная митохондриальная мембрана; 2 – внутренняя мембрана;

3 – митохондриальные кресты – складки внутренней мембраны;

4 – матрикс [Шёstrand Ф., 1959]

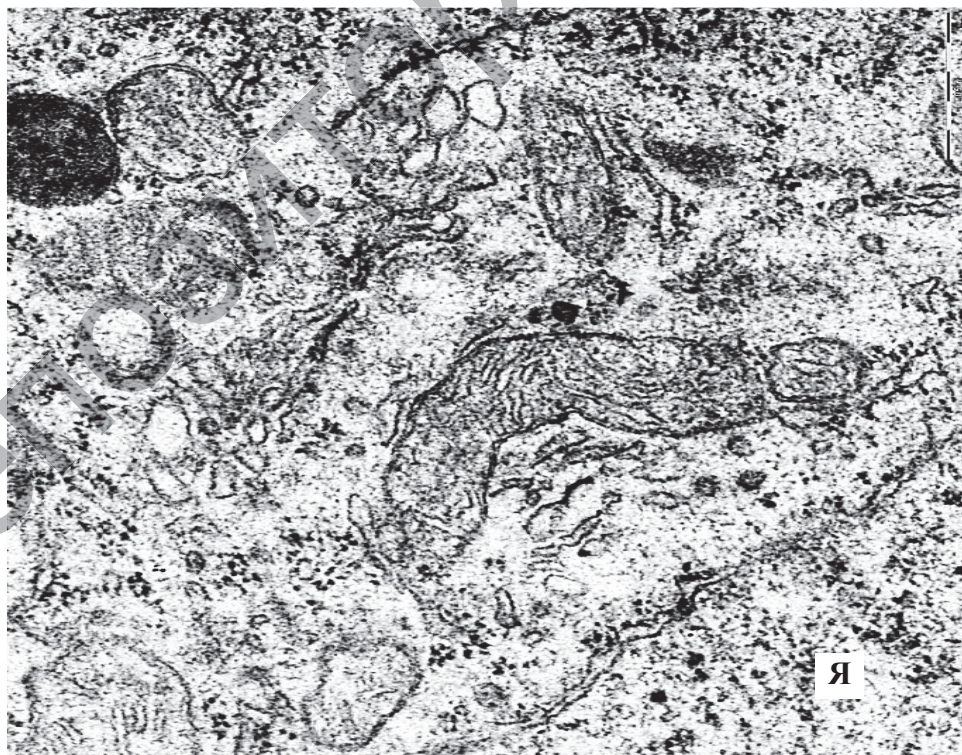


Рисунок 3.2. – Митохондрии нейронов внутреннего пирамидного слоя изокортекса 45-суточной крысы

Увеличение: 50000. Электронограмма

3. Внутренние пространства между митохондриальными кристами заполнены гомогенным веществом – матриксом, которое плотнее, чем окружающая митохондрии цитоплазма. В матриксе иногда встречаются митохондриальные включения, имеющие вид мелких гранул.

При фиксации материала марганцовокислым калием на электронных микрофотографиях обнаружена пятислойная структура митохондриальных мембран: три плотных слоя были разделены двумя светлыми слоями. Это привело к представлению, что митохондриальные мембраны состоят из двух двойных слоев липидов, расположенных между двумя белковыми слоями. В середине мембраны допускалось существование еще одного белкового слоя, который окрашивается при фиксации марганцовокислым калием [Шёстранд Ф., 1963; Eroshenko, V. P., 2013; Gartner L. P., 2001; Ross, M. H., 2011; Mescher, A. L., 2013; Wheater's. Young B., 2012].

Наблюдается тенденция к расположению митохондрий в функционально наиболее активных зонах клетки. Локализация митохондрий может претерпевать изменения в процессе онтогенеза. Так, например, у нейронов эмбрионов 22% всех митохондрий сосредоточено в околядерной области, тогда как у взрослых организмов в этой зоне расположено лишь около 6% митохондрий. Эти изменения локализации органоида связывают с особенностями обмена растущих клеток, в частности с участием ядра и митохондрий в синтезе нуклеотидов.

Элементарный химический состав митохондрий характеризуется высоким содержанием азота, углерода, фосфора и водорода, которые входят в состав липопротеидов, образующих митохондрии. Содержание железа и меди обусловлено присутствием дыхательных ферментов (цитохромов), в состав которых входят эти элементы. Сера, содержащаяся в митохондриях в относительно больших количествах, включена в сульфгидрильные группы белков (ферментов) органоида. Гистохимическими исследованиями установлено, что митохондрии дают положительную реакцию на сульфгидрильные группы (реакция Барнетта и Зелигмана).

В митохондриях содержится митохондриальная ДНК (мтДНК). Митохондрии нейронов крыс содержат от двух до десяти идентичных копий кольцевых молекул ДНК [Джинкс Д., 1966; Iborra F., 2004; Zhao X., 2004].

Кодирующие последовательности (кодоны) митохондриального генома имеют некоторые отличия от кодирующих последовательностей универсальной ядерной ДНК.

Так, кодон AUA кодирует в митохондриальном геноме метионин (вместо изолейцина в ядерной ДНК), кодоны AGA и AGG – терминаторные кодоны (в ядерной ДНК кодируют аргинин), кодон UGA в митохондриальном геноме кодирует триптофан [Schwartz M., 2002; Gyllensten U., 1991; Shitara H., 1998].

Таблица 3.1. – Белки и молекулы РНК, кодируемые геномом митохондрий крыс

Белки или РНК	Гены
NADH-дегидрогеназа (комплекс I)	MT-ND1, MT-ND2, MT-ND3, MT-ND4, MT-ND4L, MT-ND5, MT-ND6
Кофермент Q – цитохром с редуктаза/Цитохром b (комплекс III)	MT-CYB
цитохром с оксидаза (комплекс IV)	MT-CO1, MT-CO2, MT-CO3
АТФ-синтаза	MT-ATP6, MT-ATP8
рРНК	MT-RNR1 (12S), MT-RNR2 (16S)
тРНК	MT-TA, MT-TC, MT-TD, MT-TE, MT-TF, MT-TG, MT-TH, MT-TI, MT-TK, MT-TL1, MT-TL2, MT-TM, MT-TN, MT-TP, MT-TQ, MT-TR, MT-TS1, MT-TS2, MT-TT, MT-TV, MT-TW, MT-TY, MT1X

Митохондрии состоят главным образом из белков и липидов. Содержание белка в митохондриях составляет 65-70% сухого веса. Часть белков митохондрий связана с ультраструктурами митохондрий, а другая часть белков при разрушении органоида быстро переходит в раствор. Содержание «связанного» и «растворимого» белков варьирует в митохондриях разного типа. В митохондриях с большим числом крист, соответственно субмикроскопической организации, содержание «связанного» белка (82%) значительно выше, чем «растворимого» белка (18%). Наоборот, при слабом развитии митохондриальных крист содержание «связанного» белка (40%) ниже, чем «растворимого» (60%).

Химическими анализами белков митохондрий показано, что почти 50% аминокислот структурного белка органоида имеет неполярную боковую цепь. Структурный белок митохондрий содержит сравнительно немного аспарагиновой и глутаминовой аминокислот (18%).

Липиды митохондрий составляют 25-30% сухого веса и представлены главным образом фосфолипидами. Липиды митохондрий отличаются от других цитоплазматических липидов не только своим химическим составом, но и степенью растворимости.

В состав митохондрий входит ряд витаминов и коферментов. В них найдены витамины А, В₆, В₂, К, Е, пантотеновая кислота, рибофлавин и кофермент А [Грин Д. Е., 1961, 1962; Eroshenko, V. P., 2013; Gartner L. P., 2001; Ross, M. H., 2011; Mescher, A. L., 2013; Wheater's. Young B., 2012].

Наиболее характерная особенность митохондрий – содержание в них большого числа ферментов, участвующих в дыхании клетки. Цитохромоксидаза и сукцинатдегидрогеназа целиком сосредоточены в митохондриях. Другие ферменты цепи переноса электронов содержатся в митохондриях в больших количествах (НАДФ- и НАДН₂-цитохром-с-редуктазы), хотя обнаруживаются и в других компонентах клетки (мембраны эндоплазматической сети и комплекса Гольджи).

В митохондриях содержится ряд ферментов цикла трикарбоновых кислот (сукцинатдегидрогеназа, 2-оксоглутаратдегидрогеназа, малатдегидрогеназа, глутаматдегидрогеназа, изоцитратдегидрогеназа). В митохондриях сосредоточен весь набор ферментов, катализирующих реакции превращения промежуточных продуктов в цикле Кребса [Лапшин К., 1963].

В митохондриях содержится также ряд ферментов (цитохромы, аденозинтрифосфатаза), участвующих в фосфорилировании, сопряженном с дыханием [Линдберг О., 1957].

Особый интерес представляет биохимическая топография ферментных систем. Электронно-микроскопические исследования (окраска препаратов теллуридом калия или нитросиним тетразолием) показали, что сукцинатдегидрогеназа локализована преимущественно в кристах митохондрий либо в пространстве между темными слоями митохондриальных крист. НАДН₂-

цитохром-с-редуктаза (окраска нитросиним тетразолием) также локализована в кристах и в наружной мембране митохондрий. Реакция с азотнокислым свинцом по Вахштейну и Мейзелю на аденозинтрифосфатазу позволила локализовать этот фермент преимущественно на кристах митохондрий). В кристах митохондрий локализована также глюкозо-1-фосфатаза. Содержание и активность митохондриальных ферментов изменяются в процессе развития, при изменениях состава среды и при разном функциональном состоянии клетки. Гистохимически обнаружено, что при раздражении нейронов в их митохондриях увеличивается активность сукцинатдегидрогеназы, обусловленная, вероятно, повышением проницаемости митохондриальных мембран [Алов И. А., 1966].

Благодаря содержанию ферментов системы переноса электронов, цикла трикарбоновых кислот и фосфорилирования, митохондрии служат основной энергетической станцией клетки. Ими осуществляется окисление углеводов, ряда аминокислот, жирных кислот, а также некоторых веществ (холин), распад которых происходит независимо от механизмов трикарбонового цикла. Энергия, которая освобождается при переносе электронов, непосредственно не используется работающей клеткой, а предварительно аккумулируется на макроэргических фосфатных связях АТФ. Этот процесс окислительного фосфорилирования и снабжения клетки энергией также связан с митохондриями. Митохондрии – основная «силовая станция» клетки, в которой продуцируется энергия, используемая в процессах синтеза и рабочей активности клетки (секреция, движение, рост и др.) [Лапшин К., 1963].

Значение митохондрий для клеточного дыхания подтверждает ряд наблюдений. Ферменты клеточного дыхания либо целиком, либо преимущественно сосредоточены в митохондриях. Разного рода воздействие на этот органоид неизбежно нарушает дыхание клетки. Например, при окрашивании клеток в культуре ткани флюоресцирующим веществом – берберинном – избирательно адсорбирующемся на наружной мембране, снижается интенсивность поглощения кислорода клетками. Аналогичный эффект наблюдают при центрифугировании живой клетки, когда митохондрии смещаются к ее центробежному полюсу и таким

образом отделяются от субстратов окисления. Набухание митохондрий при их повреждении неизбежно сопровождается снижением поглощения кислорода клеткой.

Имеются данные о зависимости интенсивности дыхания от числа митохондрий в клетке. Параллельно на том же объекте были отмечены аналогичные небольшие колебания клеточного дыхания. Наиболее демонстративные данные получены на изолированных митохондриях. Было показано, что при добавлении к свежесодержимым митохондриям субстратов, НАД, цитохрома с и магния они могут осуществлять окисление и окислительное фосфорилирование.

Отмечая главную роль митохондрий в клеточном дыхании, необходимо учитывать участие в этом процессе (поставка субстратов и веществ, которых в митохондриях недостаточно) гиалоплазмы и других компонентов клетки.

Наряду с окислительным фосфорилированием в митохондриях происходит синтез компонентов, необходимых для деятельности самого органоида. В них осуществляется синтез гиппуровой кислоты, фосфолипидов и белков (цитохрома с). При наличии необходимых аминокислот и источника энергии изолированные митохондрии способны синтезировать белок. На свежесодержимом органоиде или на его фрагментах наблюдали включение меченых аминокислот в митохондриальные белки [Eroshenko, V. P., 2013; Gartner L. P., 2001; Ross, M. H., 2011; Mescher, A. L., 2013; Wheater's. Young B., 2012].

Эндоплазматическая сеть и рибосомы

Эндоплазматическая сеть была описана в 50-х годах XX века и ее изучение шло параллельно развитию электронно-микроскопической техники.

Электронно-микроскопические исследования ультратонких срезов показали, что нежные сетевидные структуры, которые были видны в целой клетке, образованы сложной системой канальцев, вакуолей и цистерн. Так как в клетках культуры ткани эта вакуолярная система располагалась в эндоплазме, она была названа «эндоплазматическая сеть».

Эндоплазматическая сеть представляет собой систему внутриклеточных канальцев, вакуолей и цистерн, ограниченных цитоплазматическими мембранами. Анастомозируя между собой, канальцы и цистерны образуют сложную трехмерную сеть, пронизывающую цитоплазму клетки. Пространства эндоплазматической сети заполнены гомогенным веществом, слабо поглощающим электроны [Алов И. А., 1966; Eroshenko, V. P., 2013; Gartner L. P., 2001; Ross, M. H., 2011; Mescher, A. L., 2013; Wheater's. Young B., 2012] (рис. 3.3).

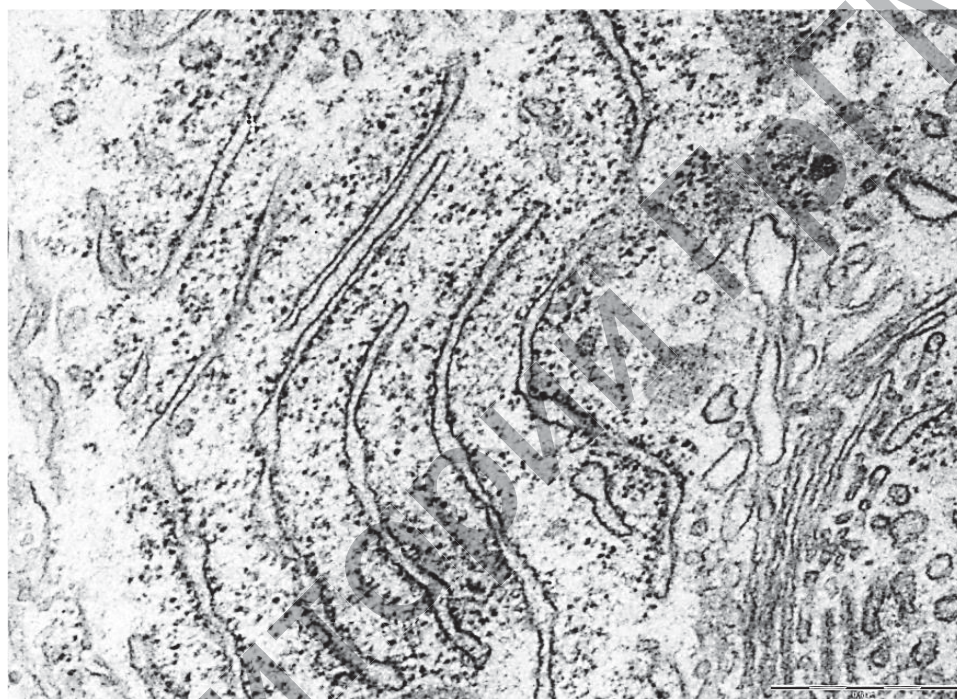


Рисунок 3.3. – Эндоплазматическая сеть нейронов внутреннего пирамидного слоя изокортекса 45-суточной крысы
Увеличение: 50000. Электронограмма

Форма и интенсивность развития эндоплазматической сети изменяются и в связи с функциональной активностью нейрона.

Существует предположение, что система канальцев и цистерн эндоплазматической сети связана с выпячиваниями клеточной оболочки в цитоплазму, а также с перинуклеарным пространством, причем наружная мембрана ядра имеет структуру, типичную для эндоплазматических гранулярных мембран, и сливается с ними. Более того, двойную оболочку ядра с перинуклеарным пространством рассматривают иногда как уплощенный эндоплазматический пузырек, как бы обернутый вокруг ядра (рис. 3.4).



Рисунок 3.4. – Гранулярная эндоплазматическая сеть внутреннего пирамидного слоя изокортекса 5-суточной крысы
Увеличение: 50000. Электронограмма

Имеются также данные о связи эндоплазматической сети с цистернами комплекса Гольджи и митохондриями. В некоторых местах мембраны эндоплазматической сети окружают митохондрии подобно колпачку. Таким образом, эндоплазматическая сеть рассматривается как единая циркуляторная система клетки, связанная с плазматической мембраной клетки, с ее ядром и клеточными органеллами. Контакты эндоплазматической сети с цитоплазматической оболочкой клетки встречаются редко. Они не дают оснований говорить о стабильных открытых коммуникациях между внешней средой и цитоплазмой. Учитывая особенности проникновения разных веществ в клетку, а также пограничные свойства клеточной поверхности, трудно допустить существование открытых коммуникаций внешней среды с цитоплазмой и ядром клетки. Такие коммуникации на фиксированном препарате могут отражать лишь один из моментов динамической связи поверхности клетки с эндоплазматической сетью: из клеточной оболочки периодически (например, при пиноцитозе) могут возникать дивертикулы в цитоплазму и отшнуровываться вакуоли, сливающиеся затем с эндоплазматической сетью. При таком типе

динамической коммуникации между внешней и внутренней средой клетки постоянно сохраняется пограничная поверхность обмена [Алов И. А., 1966].

Открытые коммуникации между эндоплазматической сетью и комплексом Гольджи сравнительно редки и между ними также осуществляется преимущественно динамическая связь. Существует мнение, что микропузырьки комплекса Гольджи возникают из прилежащих к нему участков эндоплазматической сети («переходные» участки). Отделяясь от эндоплазматической сети, микропузырьки включаются в комплекс Гольджи, осуществляя таким образом транспорт веществ из одного органоида в другой [Алов И. А., 1966].

Сведения о химических особенностях эндоплазматической сети получены преимущественно путем анализа микросомной фракции гомогенатов клетки. Эта фракция образована фрагментами эндоплазматических мембран, рибосомами и обрывками других компонентов клетки.

Биохимический анализ эндоплазматической сети позволил полагать, что мембраны ее образованы белками и липидами. Эндоплазматические мембраны содержат ряд ферментов: НАДН₂-дигидрохром-с-редуктазу, НАДФН₂-цитохром-с-редуктазу, глюкозо-6-фосфатазу, АТФазу, 5-нуклеотидазу, нуклеозиддифосфатазу и лишены кислой и щелочной фосфатаз. В эндоплазматических мембранах обнаружено и небольшое количество РНК [Палад Дж., 1962; Сикевич Р. О., 1962, Алов И. А., 1966].

Всеобщее распространение эндоплазматической сети, особенности ее структуры и тесный контакт с другими компонентами нейрона позволяют предполагать ее важную роль в обменных процессах. Эндоплазматическую сеть обеспечивает транспорт веществ из окружающей среды в цитоплазму и коммуникации между отдельными внутриклеточными структурами. Предполагают, что при этом мембраны эндоплазматической сети совершают активные движения, нагнетая разные вещества в полости канальцев и цистерн. Мембраны эндоплазматической сети играют, вероятно, не пассивную роль и в судьбе веществ, проникших в просвет между ними. Эндоплазматическую сеть следует рассматривать как динамическую циркуляторную систему, в которой

вещества, попавшие в нее из окружающей среды, остаются отграниченными от основного вещества цитоплазмы пограничными поверхностями. Такие поверхности (мембраны) обладают разной проницаемостью для разных веществ и, возможно, будучи связанными с ферментами, оказывают на них первичное воздействие. Эндоплазматическая сеть осуществляет также функцию сегрегационного аппарата нейрона: разные вещества, поступающие в цитоплазму из внешней среды или из других внутриклеточных структур, накапливаются в интрацистернальных пространствах и затем переносятся в другие части клетки или выводятся из нее [Хирш Г., 1963].

Различают два типа эндоплазматической сети: гранулярную (шероховатую), эндоплазматическую сеть, мембраны которой связаны с рибосомами, и агранулярную (гладкую) эндоплазматическую сеть.

Рибосомы располагаются на наружной поверхности мембран, образуя на них скопления в форме розеток или спиралей, и необходимы для синтеза белка на экспорт, к синаптическим терминалям.

Связь между базофилией цитоплазмы нейрона и эндоплазматической сетью обусловлена именно рибосомами. При длительном раздражении или повреждении нейрона происходит дезорганизация канальцев и скопления гранулярной эндоплазматической сети распадаются на отдельные фрагменты. Данное явление называется «хроматолиз».

Что касается гладкой эндоплазматической сети нейронов, то она участвует в других метаболических процессах и прежде всего в синтезе, сегрегации и транспорте липидов и гликогена [Алов И. А., 1966; Eroshenko, V. P., 2013; Gartner L. P., 2001; Ross, M. H., 2011; Mescher, A. L., 2013; Wheater's. Young B., 2012].

Рибосомы

Рибосомы, связанные с мембранами гранулярной эндоплазматической сети, расположены на их наружной поверхности, где они локализуются либо беспорядочно, либо лежат линейно или в виде розеток и спиралей.

Рибосомы могут прикрепляться также к наружной мембране ядерной оболочки. В незрелых или поврежденных нейронах часто

встречаются рибосомы, не связанные с мембранными структурами, свободно лежащие в цитоплазме.

Связь рибосом с мембранами эндоплазматической сети имеет большое значение для функционирования этой системы. Именно в таком комплексе рибосомы принимают наиболее активное участие в процессах синтеза белка.

Рибосомы описаны также в ядрах. Ядерные рибосомы отличаются от цитоплазматических рибосом физико-химическими и метаболическими особенностями, но также принимают участие в синтезе внутриядерных белков [Спирин А. С., 1963; Eroshenko, V. P., 2013; Gartner L. P., 2001; Ross, M. H., 2011; Mescher, A. L., 2013; Wheater's. Young B., 2012].

Рибосомы содержат почти равное количество РНК и белка. В состав рибосом входит также рибонуклеаза в неактивном состоянии. Имеются данные о содержании в рибосомах и некоторых других ферментов: латентной дезоксирибонуклеазы, активной лейцинаминопептидазы, галактозидазы (следы), а также кислой и щелочной фосфатаз. Несмотря на большую электронную плотность, рибосомы обладают высокой степенью гидратации [Рич А., 1964].

Рибосомальная РНК составляет 80-90% всей РНК клетки. Она состоит из очень небольшого числа крупных молекул. Рибосомальная РНК по сравнению с информационной РНК более инертна и обновляется менее энергично. Белок рибосом разных клеток сходен по аминокислотному составу. Он содержит много основных аминокислот, ведет себя как белки щелочного характера и близок к нуклеогистонам [Робертс Р. Б., 1964].

Таким образом, рибосомы состоят из большого числа белковых комплексов, обладающих щелочными свойствами и низким молекулярным весом, и 2-3 молекул высокополимерной РНК. Входящие в состав рибосом белки и РНК соединяются между собой водородными связями при помощи ионов.

При кажущейся простоте и однородности структуры рибосомы состоят из субъединиц. Рибосомы распадаются на более мелкие субъединицы при снижении в среде концентрации двухвалентных катионов (Mg, Ca, Co, Mn). Этот процесс обратим: при увеличении концентрации двухвалентных катионов субъединицы соединяются, образуя нативные рибосомы [Портер К., 1963].

Биохимические и электронно-микроскопические исследования показали, что каждая рибосомная субъединица построена из свернутого тьяа РНК. Тяж рибосомальной РНК имеет спиральные участки, расположенные перпендикулярно основной цепи. Такой молекулярный тьяа плотно упакован в рибосоме, причем между впадинами спирали и между целыми спиральными участками расположен рибосомальный белок, цементирующий всю конструкцию в компактную структуру рибосомы. При высоких разрешениях электронного микроскопа в нативных рибосомах удастся выявить молекулярную структуру рибонуклеопротеидных гранул.

Дезагрегация рибосом на субъединицы приводит к изменениям свойств рибонуклеопротеидных гранул. Они становятся более чувствительными к рибонуклеазе и, вероятно, не способны катализировать включение аминокислот в белки [Робертс Р. Б., 1964].

Функция рибосом заключается в том, что на них происходит конденсация активированных аминокислот и укладка их в полипептидную цепь в соответствии с генетической информацией, переданной из ядра через информационную РНК (и-РНК).

В синтезе белка участвуют не все, а только тяжелые, «активные» рибосомы. Они отличаются тем, что после снижения концентрации магния не распадаются на субъединицы. Не все активные рибосомы функционируют одновременно. В процессе синтеза белка участвует лишь около 10% «активных» рибосом одновременно. Ритм «работа – отдых», свойственная и ультраструктурам, обеспечивает длительный период их функциональной работоспособности. Активные рибосомы после присоединения к ним и-РНК становятся тяжелее [Вебстер Г., 1962].

Синтез белка в нейронах осуществляется не столько одиночными рибосомами, сколько целой системой их – «полирибосомами». Последние состоят из 5-70 рибосом, связанных между собой тонкими нитями диаметром около 1 нм и расположенными на расстоянии 5-15 нм друг от друга. Предполагают, что эти нити образованы молекулами и-РНК [Робертс Р. Б., 1964; Eroshenko, V. P., 2013; Gartner L. P., 2001; Ross, M. H., 2011; Mescher, A. L., 2013; Wheater's. Young B., 2012].

В процессе синтеза белка в системе полирибосом отдельные рибосомы движутся по пронизывающей их нити информационной

РНК, «считывая» заложенную в ней информацию, и соответствующим образом укладывают аминокислоты. Рибосома, завершившая образование полипептидной цепи, освобождает ее, а сама сходит с цепи и-РНК [Бреннер С., 1963]. Синтез субъединиц рибосом происходит в ядрышке и в готовом виде РНП-частицы поступают в цитоплазму [Вебстер Г., 1962].

Комплекс Гольджи

Комплекс Гольджи отличается большим полиморфизмом и изменчивостью формы. Электронно-микроскопическими исследованиями [Дальтон А., 1963] показано, что комплекс Гольджи образуют несколько компонентов:

1. Система уплощенных цистерн, которые ограничены парными, гладкими мембранами (ламеллами). Уплощенные цистерны лежат обычно пачками по 5-8, плотно прилегая друг к другу.

2. Мелкие, довольно плотные микропузырьки, расположенные на концах сплюснутых цистерн.

3. Крупные вакуоли, ограниченные такими же мембранами, как и цистерны. Расположены они обычно в средней части пачки уплощенных цистерн, снаружи от них или между ними.

Имеются данные, согласно которым мембраны Гольджи так же, как и мембраны митохондрий, эндоплазматические мембраны и клеточная мембрана, имеют трехслойное строение и состоят из двойного фосфолипидного слоя расположенных на поверхности белковых слоев. Плоские цистерны образуют стопки, которые выпуклой стороной обращены к ядру (цис-поверхность), а вогнутой – к цитолемме (транс-поверхность). Между ними располагаются цистерны медиальной части комплекса Гольджи. В созревающую цис-поверхность вливаются пузырьки из эндоплазматической сети, а от зрелой транс-поверхности отделяются вакуоли, предназначенные для экзоцитоза либо образования эндосом и первичных лизосом [Токин И. Б., 1961; Eroshenko, V. P., 2013; Gartner L. P., 2001; Ross, M. H., 2011; Mescher, A. L., 2013; Wheater's. Young B., 2012].

Разные компоненты комплекса Гольджи взаимосвязаны между собой и могут возникать друг из друга. Микропузырьки

образуются путем отшнуровывания от концевых частей уплощенных цистерн. Крупные вакуоли возникают путем расширения цистерн, а, уплощаясь, могут превращаться в систему цитоплазматических мембран. По другим данным, микропузырьки являются производными «переходных» участков эндоплазматической сети [Токин И. Б., 1961].

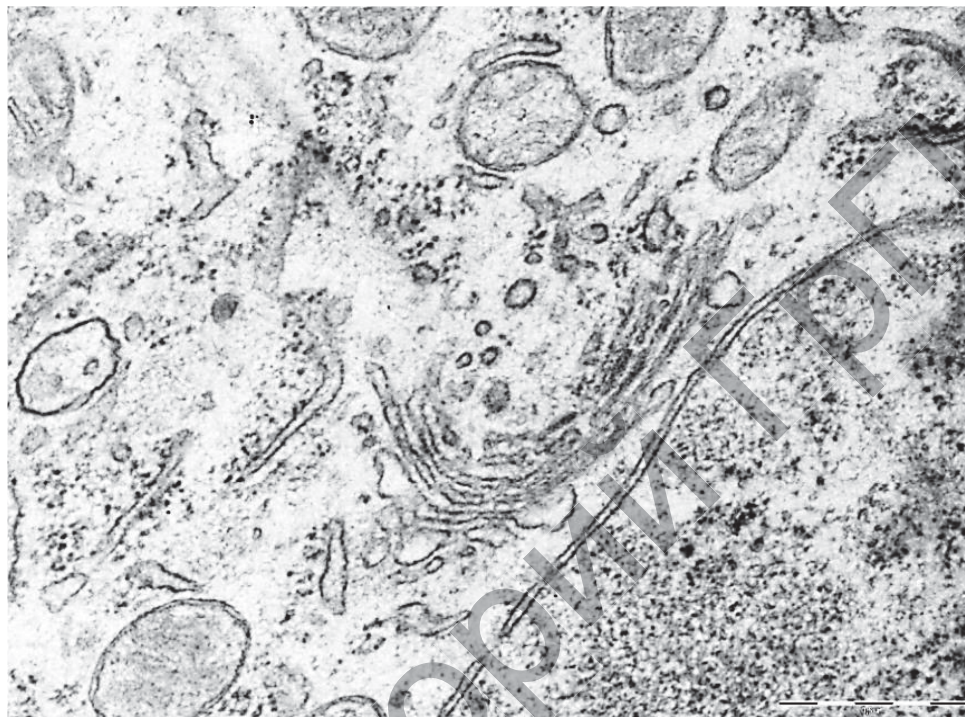


Рисунок 3.5. – Комплекс Гольджи нейронов внутреннего пирамидного слоя изокортекса 20-суточной крысы
Увеличение: $\times 50000$. Электронограмма

В комплексе Гольджи выявлены аргинин, небольшие количества РНК и щелочная фосфатаза. Гистохимически дыхательные ферменты в комплексе Гольджи обнаружить не удалось, была выявлена лишь слабоположительная реакция на липоаминдегидрогеназу и НАДФ-диафоруазу [Кафф Э., 1962; Шнейдер В., 1957].

Биохимический анализ показал, что комплекс Гольджи содержит равные количества фосфолипидов и белка. Фракция Гольджи содержала незначительное количество РНК и липоаминдегидрогеназы. Отсутствие специфических биохимических особенностей и относительная бедность ферментов в комплексе Гольджи позволили полагать, что функция этого органоида осуществляется неферментативным путем.

Установлено, что образование секрета (ферментов) начинается синтетическими процессами в рибосомах. Синтезированный секреторный материал поступает в интрацистернальные пространства гранулярной эндоплазматической сети, где происходит образование первичных презимогеновых гранул. Через гладкую эндоплазматическую сеть секреторный материал поступает в комплекс Гольджи, где происходит окончательное оформление и созревание секреторных гранул. Разработаны представления о принципе внутриклеточного «конвейера» в выработке ферментов. Согласно этим представлениям, в клеточной «фабрике», вырабатывающей секрет, комплекс Гольджи служит последним «упаковочным цехом», в котором конденсируется и оформляется секреторный материал. Учитывая бедность комплекса Гольджи ферментами, можно представить себе, что эта конденсация секреторных гранул происходит не ферментативным путем, а за счет осмотического удаления воды. В комплексе происходит:

- фосфорилирование и сульфатирование белка, его частичное расщепление (процессинг), образование сложных комплексов между белками, углеводами и липидами, синтезированными в эндоплазматической сети;

- накопление и упаковка секрета в мембраны;

- выведение секрета из нейрона;

- образование первичных неактивных лизосом [Палад Дж., 1962; Сикевич Р. О., 1962, Алов И. А., 1966; Eroshenko, V. P., 2013; Gartner L. P., 2001; Ross, M. H., 2011; Mescher, A. L., 2013; Wheater's. Young B., 2012].

Таким образом, комплекс Гольджи – это органелла, в которой накапливаются, конденсируются и упаковываются материалы, идущие на построение разных внутриклеточных включений. Он служит одним из последних участков клеточного «конвейера», завершающего формирование включений.

Лизосомы

Данные органеллы полиморфны (рис. 3.6). Окружены однослойной оболочкой и заполнены плотным содержимым. Внутри некоторых лизосом видны полости неправильной формы, расположенные в плотном веществе. Большей частью органеллы

имеют тонкозернистую структуру. Мелкие зерна в лизосомах сильно поглощают электроны и напоминают мицеллы железа в кристаллическом ферритине. Химические исследования подтвердили, что около 10% ферритина нейрона содержится в лизосомах [Сикевитц Ф., 1961].

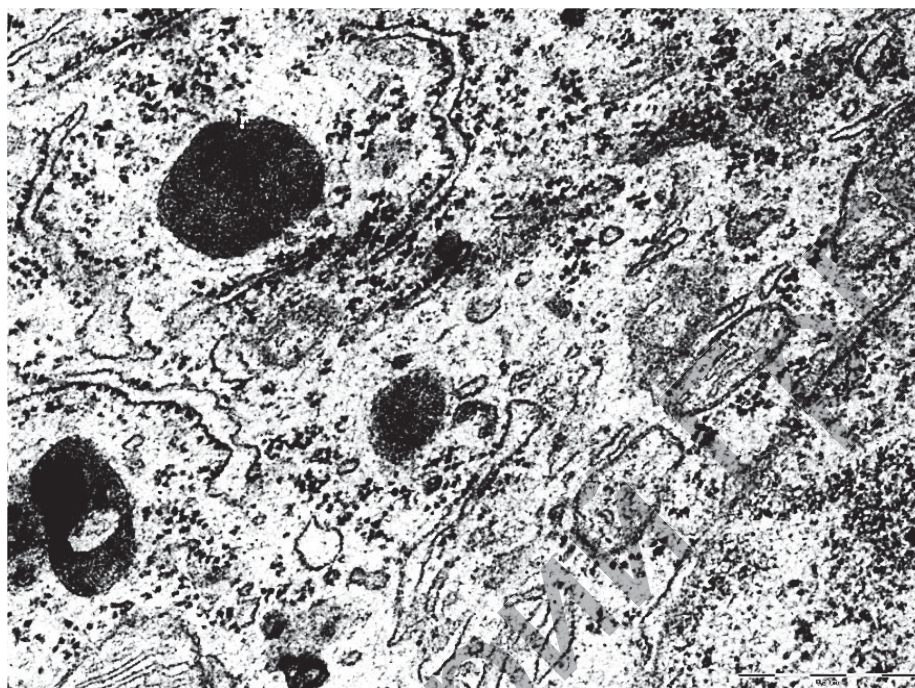


Рисунок 3.6. – Лизосомы нейронов внутреннего пирамидного слоя изокортекса 45-суточной крысы
Увеличение: 50000. Электронограмма

Лизосомы дают положительную реакцию Гомори на кислую фосфатазу. Они содержат также фосфолипиды и ШИК-положительное вещество.

Электронно-цитохимическое изучение лизосом показало, что внутри каждой органеллы содержится разное число гранул высокой электронной плотности и несколько глыбок, расположенных по периферии и отделенных от ограничивающей мембраны светлой зоной. Кислая фосфатаза нейрона локализована преимущественно в лизосомах [Де Дюв, 1962].

Лизосомы формируются на мембранах комплекса Гольджи и в процессе развития накапливают кислую фосфатазу. Биохимическая характеристика лизосом позволяла предполагать участие этих образований в процессах кислотного гидролиза, с которым связано переваривание чужеродных веществ при

фагоцитозе и пиноцитозе [Хогбум Д., 1957; Eroshenko, V. P., 2013; Gartner L. P., 2001; Ross, M. H., 2011; Mescher, A. L., 2013; Wheater's. Young B., 2012].

Имеются данные, прямо свидетельствующие, что лизосомы являются временными образованиями клетки, возникающими в процессе ее жизнедеятельности. Согласно гипотезе о лизосомах, эти образования играют важную роль в процессах физиологического и патологического аутолиза. Полагают, что после завершения внутриклеточного пищеварения лизосомы еще долгое время сохраняют не только остатки фагоцитированного материала, но и ферменты, которые накопились в пиноцитозных вакуолях.

Лизосомы участвуют в процессах физиологического аутолиза для обновления компонентов цитоплазмы нейрона и в освобождении ткани мозга от гибнущих нейронов путем освобождения и активацией кислых гидролаз, а также в развитии некротического процесса.

Различают первичные, вторичные и третичные лизосомы.

Первичные лизосомы (гидролазные пузырьки) неактивны, они отделяются от комплекса Гольджи. Их гидролитические ферменты активизируются только в кислой среде, которая постепенно устанавливается в данных органеллах с помощью протонных насосов их мембран.

Вторичные лизосомы (фагосомы) – это активированные первичные лизосомы, слившиеся с чужеродными частицами (гетерофагосомы) или с компонентами самого нейрона (аутофагосомы) и содержат вещества, подлежащие перевариванию

Третичные лизосомы содержат непереваренные остатки содержимого фагосом (липофусцин). Этот вид лизосом с возрастом накапливается в цитоплазме нейронов [Алов И. А., 1966; Eroshenko, V. P., 2013; Gartner L. P., 2001; Ross, M. H., 2011; Mescher, A. L., 2013; Wheater's. Young B., 2012].

Совокупность органелл нейронов формирует белоксинтезирующую и энергетическую системы, аппарат внутриклеточного переваривания и защиты.

Глава 4

ОНТОГЕНЕЗ КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ

Возрастная перестройка коры больших полушарий головного мозга происходит в течение всей жизни человека и животных, причем в период роста организма преобладают процессы пролиферации и дифференцировки нервных элементов с усложнением их структуры, а в период старения – инволюционные изменения. В процессе онтогенеза снижается плотность расположения клеточных элементов, нервные клетки укрупняются, нарастает их вариабельность по форме и размерам. В цитоплазме нейронов формируются глыбки хроматофильного вещества, уменьшаются число ядрышек и размеры ядра, но увеличиваются размеры цитоплазмы перикариона, число и длина отростков и усложняется их ветвление. То, что каждому возрасту соответствуют свои особенности строения нервной системы, в определенной мере обусловлено характером функциональных требований, предъявляемых к нервной системе на данном этапе индивидуального развития организма [Попова Э. Н., 1988, 2010].

В онтогенезе коры больших полушарий головного мозга крысы выделяют четыре периода. *Первый период* длится до рождения и представляет собой этап закладки коры и интенсивной клеточной пролиферации.

В основе образования неокортекса лежат два важнейших процесса – генерация нейронов в вентрикулярной зоне стенки мозгового пузыря и миграция постмитотических нейронов. Нейроны, формирующие корковую пластинку, мигрируют в зону конечного мозга, расположенную между вентрикулярной зоной и базальной мембраной, выстилающей стенку мозгового пузыря, обращенную к тонкой мозговой оболочке. Ко времени начала образования корковой пластинки эта зона представляет собой первичную нейрофибрилярно-плексиморфную закладку коры. Исследования, проведенные на плодах крыс, показали, что аксоны, проникающие первыми в стенку конечного мозга,

принадлежат норадренергическим нейронам синего пятна. На 12-й день внутриутробного развития эти волокна достигают ростральных отделов конечного мозга, а затем растут в каудальном направлении. Несколько позднее этих первых норадренергических аксонов в развивающийся конечный мозг по той же траектории вырастают аксоны серотонинергической системы, идущие от ядер ствола мозга.

На 13-й день внутриутробного развития в первичную плексиморфную зону начинают проникать нейроны, закончившие митотическое деление в вентрикулярной зоне. Одновременно туда мигрируют и клетки первичной глии.

На данной стадии эмбриогенеза примордиальная плексиморфная закладка неокортекса, близкая по своей толщине вентрикулярной зоне, представлена аксонами, ориентированными в тангенциальном направлении и диффузно распределенными крупными полиморфными нейронами и глиальными элементами. Имеющиеся в ней нейроны представляют собой относительно гомогенную популяцию. Клетки, образовавшиеся в этот ранний период нейрогенеза, локализуются в маргинальной зоне, превращающейся позднее в I слой коры, в так называемом подпластиночном слое, и в промежуточной зоне стенки мозгового пузыря [Максимова Е. В., 1990, 1985; Оленев С. Н., 1978].

Продолжающаяся генерация нейронов и выход их из вентрикулярной зоны на 13-14-е сутки внутриутробного развития приводят к появлению в этой зоне принципиальной иной популяции клеток нейронов, располагающейся в ней в виде радиально ориентированной первоначально однослойной колонки. Первичную единую плексиморфную зону теперь разделяет корковая пластинка. Одна из них, расположенная над корковой пластинкой, образует маргинальный плексиморфный слой, а другая, расположенная под корковой пластинкой – промежуточный слой [Максимова Е. В., 1990, 1985].

Постмитотические нейроны выходят из вентрикулярной зоны, теряют свой радиальный отросток и становятся полиморфными. Некоторые из клеток, находящихся в промежуточной зоне, вытянуты в тангенциальном направлении. Нейроны, входящие в корковую пластинку, имеют 1 или 2 радиальных отростка

и 2-3 базальных, один из которых – аксон. Некоторые клетки, мигрирующие в корковую пластинку, лишаются аксона, растущего в промежуточную зону. Ширина корковой пластинки в данный период развития невелика, размеры ее не превышают 1-2 длины находящихся в ней нейронов. Апикальный отросток нейронов, находящихся в корковой пластинке, входит в маргинальную зону. Нейроны, находящиеся в маргинальной зоне, так же, как и их отростки, вытянуты в тангенциальном направлении. Как в маргинальной, так и в промежуточной зоне имеется свободное внеклеточное пространство [Максимова Е. В., 1990, 1985; Оленев С. Н., 1978].

К 15-м суткам внутриутробного развития происходит выделение коры из переднего мозгового пузыря конечного мозга. При этом закладка коры представлена 16-20 рядами клеток разной степени дифференцировки с преобладанием нейробластов (рис. 4.1). На 16-й день пренатального онтогенеза, по сравнению с предыдущим днём, толщина закладки неокортекса возрастает на 86%, в последнем насчитывается 25-30 слоев клеток. Между закладкой коры и клетками, расположенными вблизи полостей желудочков, отмечается появление нервных волокон. На 17-е сутки толщина стенки возрастает ещё на 83%. В коре полушарий отмечается дифференцировка клеток молекулярного и наружного зернистого слоев. На 18-е сутки эмбриогенеза стенка конечного мозга белой крысы утолщается еще на 18%, что объясняется увеличением числа нейронов в коре, особенно в наружных зернистом и пирамидных слоях. На 19-е сутки внутриутробной жизни толщина неокортекса у белой крысы увеличивается на 11%, что связано с нарастанием числа нейронов во всех слоях коры и обособлением ее внутреннего зернистого слоя. При этом клетки наружного и внутреннего пирамидных слоев находятся на разных стадиях дифференцировки. Слой полиморфных клеток выражен слабо, в нем выявляются единичные фигуры митоза). На 20-е сутки эмбриогенеза клетки пирамидных слоев находятся на разных стадиях дифференцировки, среди них наблюдается нарастание зрелых форм, что характерно в эти сроки для всех слоев. На внутренней поверхности полиморфного слоя определяется пластинка белого вещества. В связи с нарастанием процесса

дифференцировки структурных элементов коры полушарий мозга толщина неокортекса увеличивается на 4% по сравнению с эмбрионами 19-х суток [Дмитриева Н. И., 1981; Brizzee K. R., 1959; Globus A., 1967].

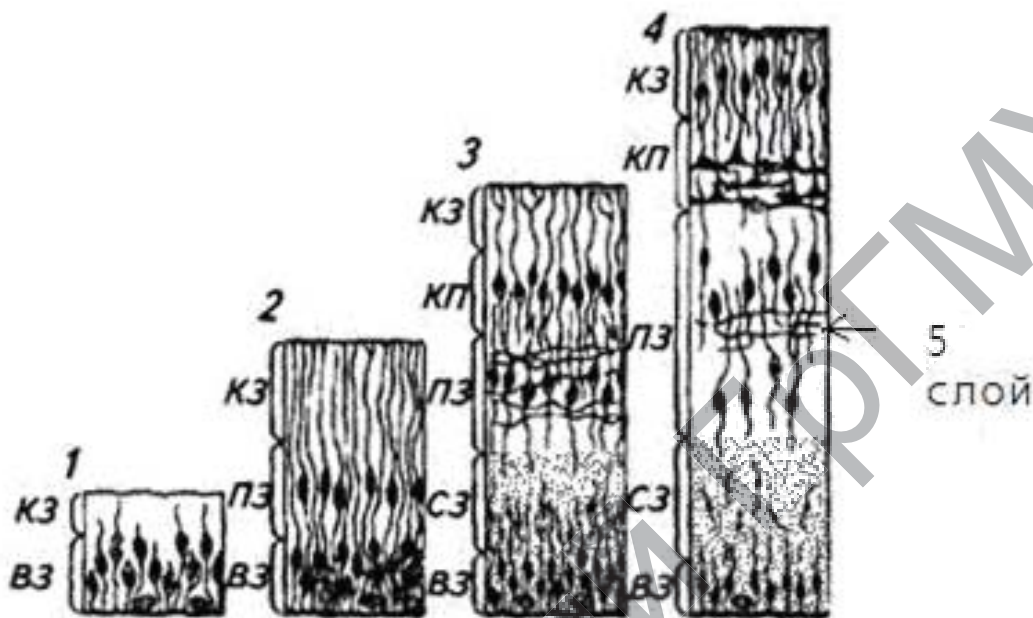


Рисунок 4.1. – Развитие корковой пластинки

1 – 15-е сутки эмбриогенеза, 2 – 19-е сутки эмбриогенеза,
3 – период новорожденности, 4 – вторые сутки после рождения;
ВЗ – вентрикулярная зона; СЗ – субвентрикулярная зона;
ПЗ – промежуточная зона; КП – корковая пластинка; КЗ – краевая зона
[Дубровинская Н. В., 2000]

Второй период онтогенеза коры головного мозга крысы занимает первые 10 дней после рождения [Дмитриева Н. И., 1981], его обычно называют *ростовым* периодом. На протяжении первых 10 дней постнатального развития мозг крысы интенсивно растет в орально-каудальном направлении, а в высоту и ширину – в меньшей степени. Толщина коры головного мозга новорожденной крысы равна 0,59-0,74 мм. Увеличение толщины коры происходит как за счет роста тел нейронов, так и нейропилия. Цитоархитектонически кора мозга новорожденных крыс крайне незрелая: в соматосенсорной области новой коры можно различить комплекс 2-6-го слоев и 7-й слой. Пирамидные нейроны слабо дифференцированы, они имеют лишь верхушечные дендриты, базальные – лишь в виде зачатков, а их аксоны не имеют коллатералей [Brizzee K. R., 1959].

У двухдневной крысы в коре мозга выделяются все слои, имеющиеся у взрослого животного, но в верхнем этаже коры клетки еще тесно прилежат друг к другу. Нейроны имеют узкий ободок цитоплазмы, их ядра округлой или овальной формы, мало различающиеся по размерам в разных слоях коры. К семидневному возрасту величина ядер и клеточных тел более вариабельна, особенно в 5 и 3 слоях. Форма ядер округлая или овальная. В цитоплазме четко выделяется эндоплазматическая сеть, в которой возрастает количество цистерн [Попова Э. Н., 1976].

С 6-го по 10-й день постнатального развития происходят интенсивные процессы дифференцировки в коре головного мозга крысы: в цитоплазме нейронов появляются отчетливо выраженные глыбки хроматофильного вещества, растут дендриты и шипики на них. К седьмому дню образуются первые синапсы, что можно наблюдать при электронной микроскопии [Дмитриева Н. И., 1969; Brizzee K. R., 1959].

Третий период (с 11-го по 20-й день) – это период *продолжающегося роста* мозга [Дмитриева Н. И., 1981]. В этот период завершается рост дендритов и тел нейронов. Усложняется структура нейронов и межнейрональных связей. На 14-е сутки в коре цитоархитектонически определяются все слои, которые имеются в мозге взрослого животного, но ширина слоев продолжает возрастать, преимущественно за счет верхних слоев. К 14-м суткам отмечается значительное уменьшение плотности расположения нейронов. Они имеют выраженное хроматофильное вещество в цитоплазме. Увеличивается число и протяженность дендритов. Количество синапсов возрастает, усложняются ветвления дендритов, а их субмикроскопическая структура становится похожей на таковую у взрослой крысы [Попова Э. Н., 1976].

Основная масса дендритов к 18-22 дню по своей протяженности и разветвленности достигает показателей у взрослых животных [Globus A., 1967]. Быстрое увеличение количества дендритов в коре совпадает с резким возрастанием содержания калия в мозге. Это происходит на 15-25-е сутки постнатального развития. Количество синапсов особо возрастает к концу 2-й недели в зрительной коре, что связано с созреванием крыс и увеличением зрительной афферентации. После 20-го дня постнатального

развития содержание ДНК в коре головного мозга крысы практически не изменяется. РНК на протяжении третьего периода продолжает интенсивно накапливаться. Причем ее метаболизм крайне чувствителен к разным внешним воздействиям. Обмен гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), более всего ассоциирующийся с метаболизмом в дендритах и аксонах нейронов, на данном этапе развития особенно высок. При этом скорость образования ГАМК превышает интенсивность ее использования. Условные рефлексy у крысы становятся устойчивыми с 23-24 дня [Дмитриева Н. И., 1969].

Четвертый период приходится на 21-40-е сутки постнатального развития. В этом периоде увеличение массы мозга проходит крайне медленно. Основной процесс – интенсивная миелинизация в коре, откуда и его название – *период миелиогенеза* [Мак-Ильвейн Г., 1962]. Миелинизация представляет собой один из важных физиологических процессов, которые происходят во время созревания головного мозга. Начало миелинизации совпадает с ростом активности ферментов сфингомиелиназы и церебросидазы. Сфингомиелин, церебросиды и сульфатиды – это основные липиды, входящие в состав миелина и являющиеся его маркерами [Satomi D., 1981]. Результаты ряда исследований подчеркивают важнейшую функцию эндогенной опиоидной системы в контроле развития олигодендроцитов и сроков миелинизации. Вмешательство в эти регуляторные системы могут нарушить нормальный процесс созревания мозга в критические этапы формирования миелина [Vestal-Laborde A. A., 2014].

К началу данного периода достигается максимум числа нейронов в коре мозга крысы, толщина коры становится в 2,6 раза больше, чем у новорожденных крыс. Количество синапсов продолжает расти, но еще не достигает уровня, присущего взрослому животному [Попова Э. Н., 1976]. Вплоть до 45 суток происходит постоянное накопление церебросидов в мозге, максимальная же их концентрация достигается к концу 1-го года после рождения [Дмитриева Н. И., 1969].

Половозрелыми животные становятся к двум месяцам жизни. Однако развитие мозга крысы полностью завершается только к 90-м суткам после рождения [Дмитриева Н. И., 1981],

когда в коре головного мозга в целом завершается процесс миелинизации [Дмитриева Н. И., 1969].

Таким образом, в постнатальном развитии коры головного мозга крысы можно выделить несколько ключевых моментов, доступных для исследования и несущих информацию о нормальном развитии: 7-е сутки после рождения, когда образуются первые синапсы, что можно наблюдать при электронной микроскопии [Дмитриева Н. И., 1969], 14-е сутки, когда в коре цитоархитектонически определяются все слои, которые имеются в мозге взрослого животного [Дмитриева Н. И., 1981], 40-е сутки, когда в основном завершается миелинизация, и 90-е сутки, когда полностью завершается рост головного мозга и его коры [Дмитриева Н. И., 1969].

Молекулярно-генетические механизмы развития коры головного мозга

В процессе гистогенеза нервной ткани – стадии пролиферации и дивергентной дифференцировки (т. е. развития клеток в определенном направлении) нейроэпителиальных предшественников – медуллобластов и их превращение в нейробласты и глиобласты – преимущественное значение имеют генетические факторы и позиционная информация (специализация клетки, которая определяется контактными взаимосвязями с соседними низкодифференцированными предшественниками). Генетически и фенотипически детерминированные предшественники нейронов оказывают выраженное взаимное трофическое влияние (т. е. влияние с помощью выделения таких веществ, как цитокины или кейлоны) в процессе своего развития [Воронова Н. В., 2005].

Сложностью структуры коры головного мозга и упорядоченностью в ней межклеточных связей обусловлены особенности генной регуляции ее онтогенеза. Гены не содержат точных инструкций процесса образования коры, а обеспечивают скорее общие направления развития. Сначала в клетках, из которых в будущем образуется кора, активируется ген *Emx1*. В момент, когда стволовые клетки начинают свое деление, они выстраиваются еще в несколько одинаковых слоев, – начинается экспрессия гена *Lhx2*. Он задает дальнейшее направление их развития –

превращение в те или иные типы нейронов. Кодированный им белок при этом синтезируется в разных количествах, а ранее однородные слои с этого момента начинают приобретать специфические черты. Количество этого белка, выработанного клеткой, определяет дальнейшую ее специализацию, в каждом из слоев запускается своя цепочка биохимических реакций, зависящая от изначальной активности гена $Lh \times 2$. Для расслоения одинаковых клеток используется показатель количества белка, кодируемого одним геном, в зависимости от чего клетка направляется по тому или иному пути развития. Задержка экспрессии гена $Lh \times 2$ приводит к тому, что вместо неокортекса развивается обонятельная, трехслойная и более примитивная кора [Воронова Н. В., 2005; Горелов А. А., 2016; Козлов В. И., 2016].

Важную роль в процессе развития коры головного мозга играет микроРНК. МикроРНК – малые некодирующие молекулы РНК длиной 18-25 нуклеотидов (в среднем 22), принимающие участие в транскрипционной и посттранскрипционной регуляции экспрессии генов, участвующих в гистогенезе коры головного мозга крысы путём РНК-интерференции [Аппель Б. И., 2013; Chen K., 2007; Finch M. L., 2014]. МикроРНК кодируются ядерной ДНК и участвуют в подавлении активности генов, чья экспрессия нежелательна для нормальной дифференцировки нервных клеток: они комплементарно спариваются с участками мРНК и угнетают их трансляцию. Имеются также данные, указывающие на возможность взаимодействия микроРНК непосредственно с ДНК в процессе РНК-зависимого метилирования ДНК, которое является одним из ключевых механизмов репрессии генов, аллельного исключения и предотвращения активности транспозонов [Place R. F., 2008; O'Carroll D., 2013; Hasegawa Y., 2004; Pratt A. J., 2009].

МикроРНК играют центральную роль в координации транскрипции матричной РНК и стабильности почти всех известных биологических процессов, включая развитие центральной нервной системы. Разнообразные формы микроРНК обеспечивают гибкий контроль экспрессии мРНК развивающихся клеток мозга, что является необходимым условием функциональной специализации нейронов, так как постоянный поток информации требует адаптации нейронов к сигналам окружающей среды [O'Carroll D.,

2013]. МикроРНК, управляющие созреванием клеток коры головного мозга крыс, действуют на разные наборы генов. Известно, что двуцепочечные молекулы РНК (дцРНК) могут активировать гены. Мишенями дцРНК являются промоторы генов, которые потенциально могут увеличить транскрипцию связанных генов [Place R. F., 2008]. Выделен ряд микроРНК-кодирующих генов, вовлеченных в процессы миграции, дифференцировки и созревания нейронов. Экспрессия данных генов имеет значительные последствия для развития нейронных структур [Mukhopadhyay P., 2011; Hollins S. L., 2014].

Нейронные микроРНК вовлечены в разные этапы формирования нейронных связей, включая дендритогенез (miR-132, miR-134 и miR-124), образование синапсов и их созревание (в эти процессы вовлечены miR-134 и miR-138) на втором этапе онтогенеза коры головного мозга крысы. Исследования показали, что некоторые микроРНК экспрессируются на протяжении дифференцировки нервных клеток, а другие – только в зрелых нейронах или синапсах. Таким образом, с помощью микроРНК происходит регуляция развития и функционирования нервной системы, начиная от ее закладки и пролиферации стволовых нервных клеток на протяжении всего онтогенеза. Нарушения экспрессии микроРНК лежат в основе нейродегенеративных заболеваний [Trivedi S., 2009].

Для оценки дифференцировки стволовых клеток мозга в настоящее время широко используются методы иммуноцитохимического выявления синтезируемых ими маркерных белков, чей синтез также управляется микроРНК. К таким нейромаркерам относятся: даблкортин, ядерный белок нервных клеток NeuN, β -тубулин III, ассоциированный с микротрубочками белок MAP2, белки нейрофиламентов, нейрон-специфическая енолаза, синаптофизин и связанная с полисиаловой кислотой молекула адгезии нервных клеток CPSA-NCAM [Коржевский Д. Э., 2005; Коржевский Д. Э., 2015].

Даблкортин (Doublecortin, DCX) – это белок, ассоциированный с микротрубочками, используется для определения степени зрелости нейронов; он экспрессируется почти исключительно незрелыми нейронами коры мозга. Нейрональные клетки-

предшественники в эмбриогенезе начинают производить DCX вскоре после входа в клеточный цикл с затуханием экспрессии через 2-3 недели, ко времени окончательного превращения в развитые нейроны, что соответствует второму этапу онтогенеза коры мозга крысы. Даблкортин необходим для стабилизации микротрубочек и нормальной радиальной и тангенциальной миграции дифференцирующихся нейробластов в развивающейся коре головного мозга. Даблкортин экспрессируется при миграции нейронов в соответствующие слои коры. При нарушении экспрессии даблкортина возникают гетеротопии нейронов. Однако в исследованиях получены и противоречащие этому данные о том, что даблкортин синтезируется в нейронах и после завершения их миграции может использоваться как маркер для идентификации нейрогенной активности мозга взрослого животного. Экспрессия даблкортина в дифференцированных нейронах может быть связана со способностью нервных клеток к реорганизации микротрубочек, ростом и регенерацией отростков нейронов. Даблкортин локализуется в перикарионе нейрона (ассоциированный с полирибосомами), дендритах и начальном сегменте аксона и обеспечивает морфологическую стабильность нейронов, рост и ветвление дендритов [Коржевский Д. Э., 2005; Friocourt G., 2003].

Белок NeuN (neuronal nuclear antigen) располагается в ядрах и перинуклеарной цитоплазме только зрелых нейронов мозга. Считается, что NeuN появляется на ранних этапах эмбрионального развития в постмитотических нейробластах, нарастает в дифференцирующихся нейронах и достигает максимума в терминально дифференцированных нейронах на протяжении всего последующего онтогенеза. Связывание антител к белку NeuN приурочено преимущественно к ядрам клеток и в меньшей степени – к области перинуклеарной цитоплазмы. В ядре NeuN располагается преимущественно в областях с низкой плотностью хроматина и отсутствует в местах с плотной упаковкой ДНК. Большая часть внутриядерного NeuN связана с ядерным матриксом. Данные хроматографии ядерных белков мозга свидетельствуют о способности белка NeuN связываться с ДНК. Тот факт, что экспрессия NeuN связана с нейрональной дифференцировкой и сохраняется в течение всей жизни клетки, может указывать

на NeuN как на постоянный регулятор общих проявлений нейронального фенотипа [Гусельникова В. В., 2015; Mullen R. J., 1992].

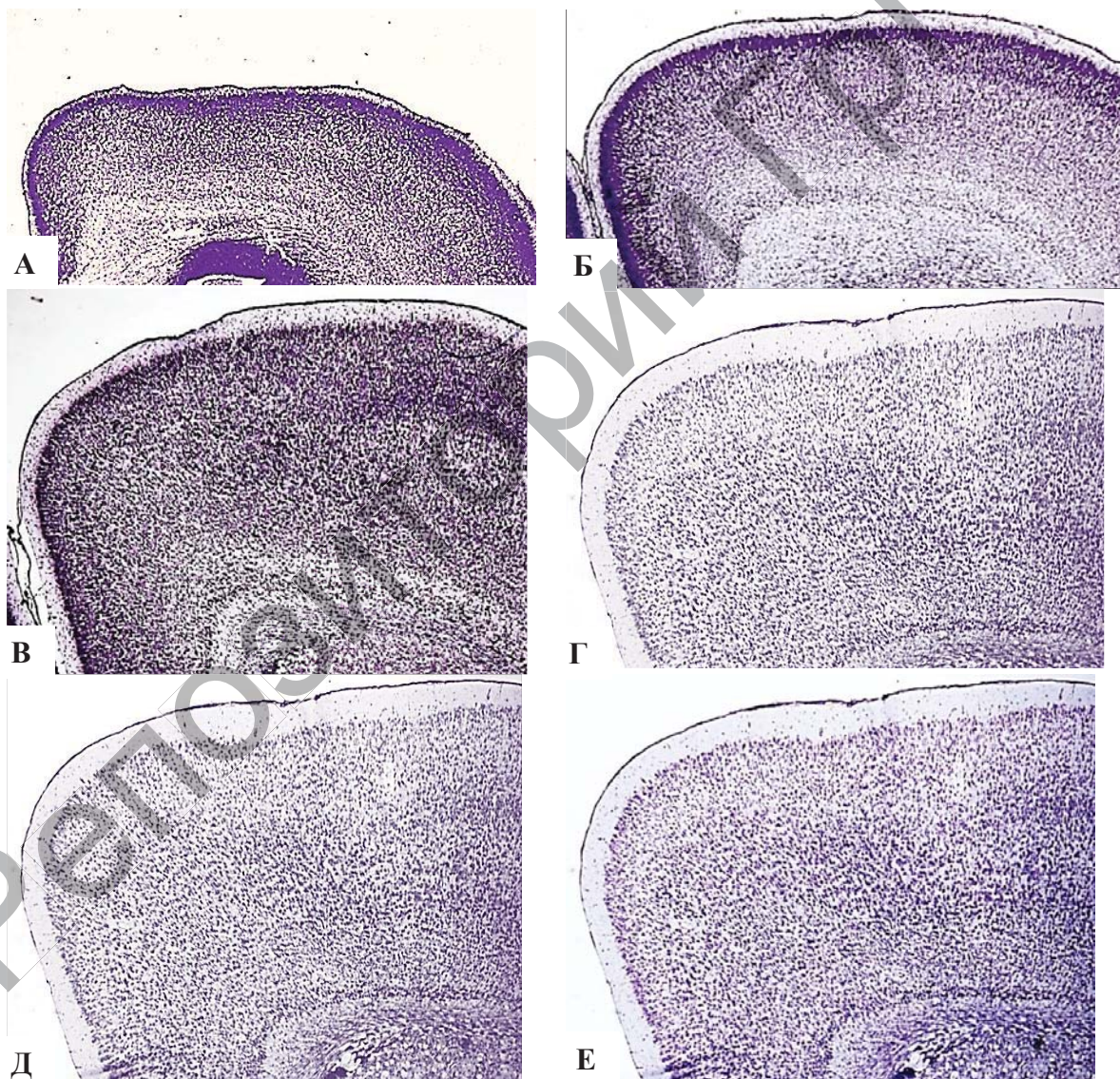
Синаптофизин – гликопротеин, находящийся в синаптических пузырьках нейронов мозга, сетчатке глаза, мозговом веществе надпочечников. Синаптофизин обеспечивает контакт синаптического пузырька с плазмолеммой и участвует в процессе экзо- и эндоцитоза медиатора при синаптической передаче. Используется как специфический маркер синапсов. Синаптофизин применяется для оценки дифференцировки нервных стволовых клеток *in vitro*. С помощью иммуногистохимической реакции на синаптофизин оценивается синаптогенез, плотность расположения синапсов, изучается иннервация внутренних органов. Мутация синаптофизина в гене белка приводит к тому, что нейроны теряют способность упаковывать и транспортировать нейромедиаторы и перестают эффективно передавать нервный импульс. Без синаптофизина везикулы с сигнальными молекулами свободно выбрасывают содержимое в синаптическую щель, но при этом запас пузырьков в нейроне не возобновляется. Нервная клетка в отсутствие этого белка может передать нервный импульс только очень ограниченное число раз, пока не исчерпается весь запас синаптических пузырьков. Мутации в гене синаптофизина часто выявляются при задержках умственного развития, так как в основе когнитивных процессов лежит многократное повторное проведение нервного импульса. В созревающих нейронах крысы с 7-х суток после рождения в период формирования синапсов активно образуется синаптофизин; его выработка продолжается и на протяжении всей жизни животного [Колос Е. А., 2015].

В ходе онтогенеза при гистохимическом исследовании наблюдается подъем активности ферментов дегидрогеназ, в том числе альдегиддегидрогеназы, в структурах мозга. Четкое возрастание активности дегидрогеназ с 10-го по 20-й день постнатального развития крыс хорошо коррелирует с функциональным созреванием мозга, с известной активацией в этот же период ферментов энергетического метаболизма, особенно пируватдегидрогеназы мозга крыс, являющейся важнейшим источником эндогенного ацетальдегида в мозге [Зиматкин С. М., 2008; Зиматкин С. М., 2006; Немеря Н. С., 1988; Ujjwal, K., 1988; Woosley, T. A., 1970].

Глава 5

ДИНАМИКА ГИСТОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ ИЗОКОРТЕКСА КРЫСЫ В ПОСТНАТАЛЬНОМ ОНТОГЕНЕЗЕ

Установлено, что у контрольных крыс со вторых по 90-е сутки после рождения происходит прогрессивное утолщение всех изучаемых отделов коры в 2,5-3 раза ($p < 0,05$) (рис. 5.3; табл. 5.1).



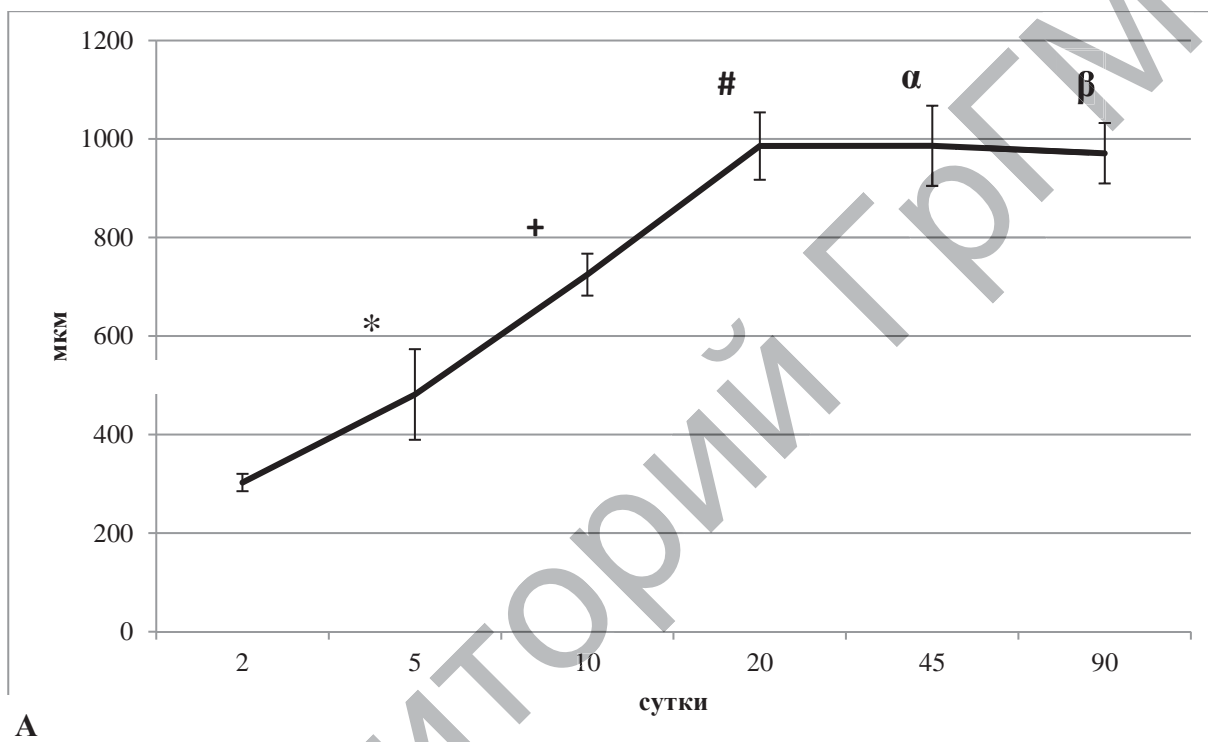
Окраска по Нисслю. Цифровая микрофотография. Ув. 25

**Рисунок 5.1. – Изокортекс крысы на 2 (А), 5 (Б) и 10 (В), 20 (Г),
45 (Д) и 90-е (Е) сутки после рождения**

Таблица 5.1. – Толщина изокортекса крыс (Me (LQ; UQ)), мкм

2-е сутки	5-е сутки	10-е сутки	20-е сутки	45-е сутки	90-е сутки
538 (532; 567)	695 (679; 711)*	1156 (1131; 1182)+	1277 (1251; 1307)#	1465 (1444; 1473) ^α	1645 (1584; 1654) ^β

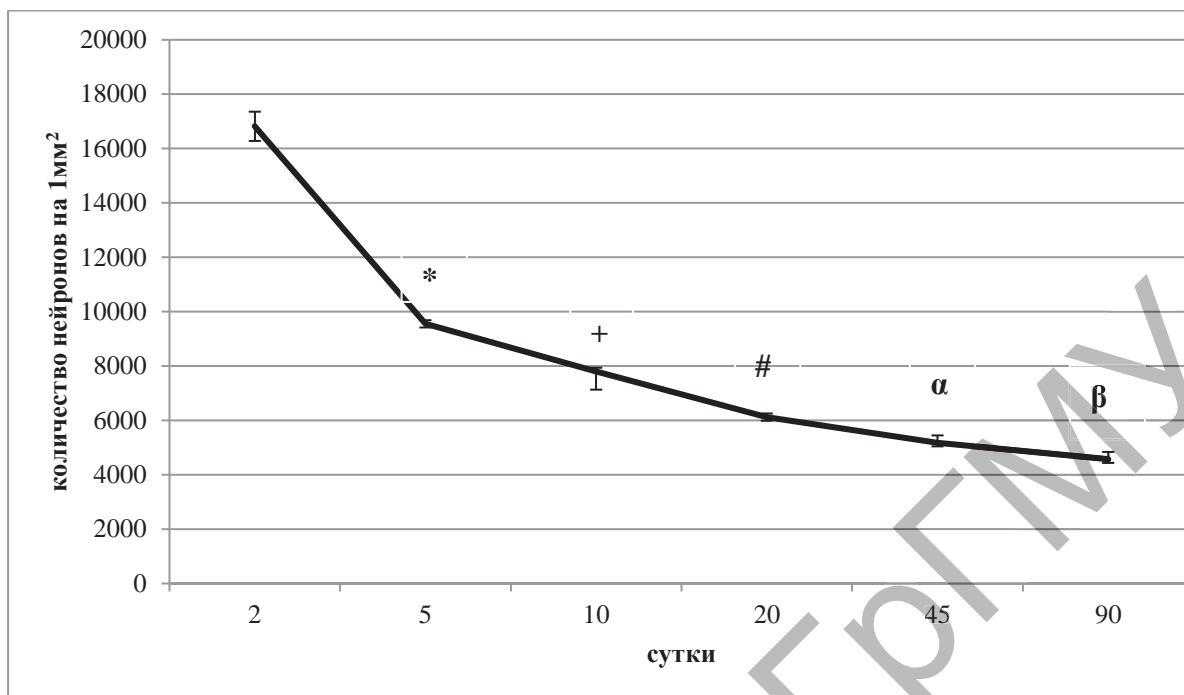
Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению со вторыми сутками, + – $p < 0,05$ по сравнению с пятыми сутками, # – $p < 0,05$ по сравнению с 10-ми сутками, α – $p < 0,05$ по сравнению с 20-ми сутками, β – $p < 0,05$ по сравнению с 45-ми сутками



Примечание – Me±IQR; * – $p < 0,05$ по сравнению со вторыми сутками, + – $p < 0,05$ по сравнению с пятыми сутками, # – $p < 0,05$ по сравнению с 10-ми сутками, α – $p < 0,05$ по сравнению с 20-ми сутками, β – $p < 0,05$ по сравнению с 45-ми сутками

Рисунок 5.2. – Изменение толщины изокортекса крыс в разные сроки после рождения, мкм

Плотность расположения нейронов. В изокортексе наблюдалось закономерное уменьшение во времени (со вторых по 90-е сутки постнатального онтогенеза) плотности расположения тел нейронов (примерно в 3 раза; $p < 0,05$), что связано с ростом тел нейронов и их отростков. Наиболее значимое снижение плотности перикарионов на единицу площади наблюдалось со вторых по пятые сутки – на 43% ($p < 0,05$) (рис. 5.3, 5.4, 5.5; табл. 5.2).



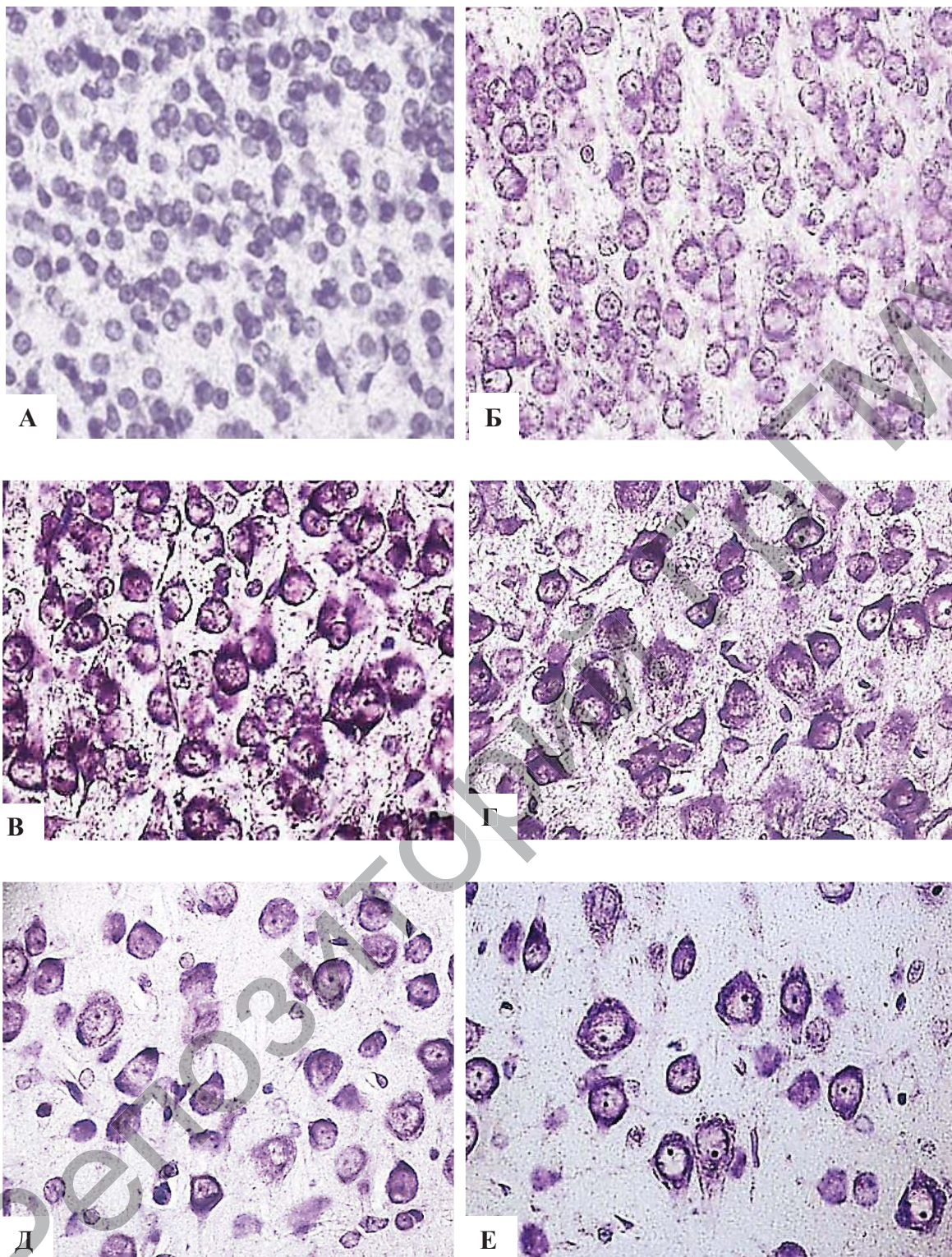
Примечание – Me±IQR; 2) * – p<0,05 по сравнению со вторыми сутками, + – p<0,05 по сравнению с пятыми сутками, # – p<0,05 по сравнению с 10-ми сутками, α – p<0,05 по сравнению с 20-ми сутками, β – p<0,05 по сравнению с 45-ми сутками

Рисунок 5.3. – Плотность расположения нейронов в пятом слое изокортекса мозга крыс в постнатальном онтогенезе, на площадь 1 мм²

Таблица 5.2. – Количество нейронов в поле зрения в изокортексе крыс (Me (LQ; UQ, на площадь 1 мм²))

Сроки после рождения	Количество нейронов
2-е сутки	16819 (16684; 17223)
5-е сутки	9553 (9553; 9688)*
10-е сутки	7804 (7669; 7804)+
20-е сутки	6122 (6055; 6189)#
45-е сутки	5180 (4978; 5247)α
90-е сутки	4575 (4306; 4575)β

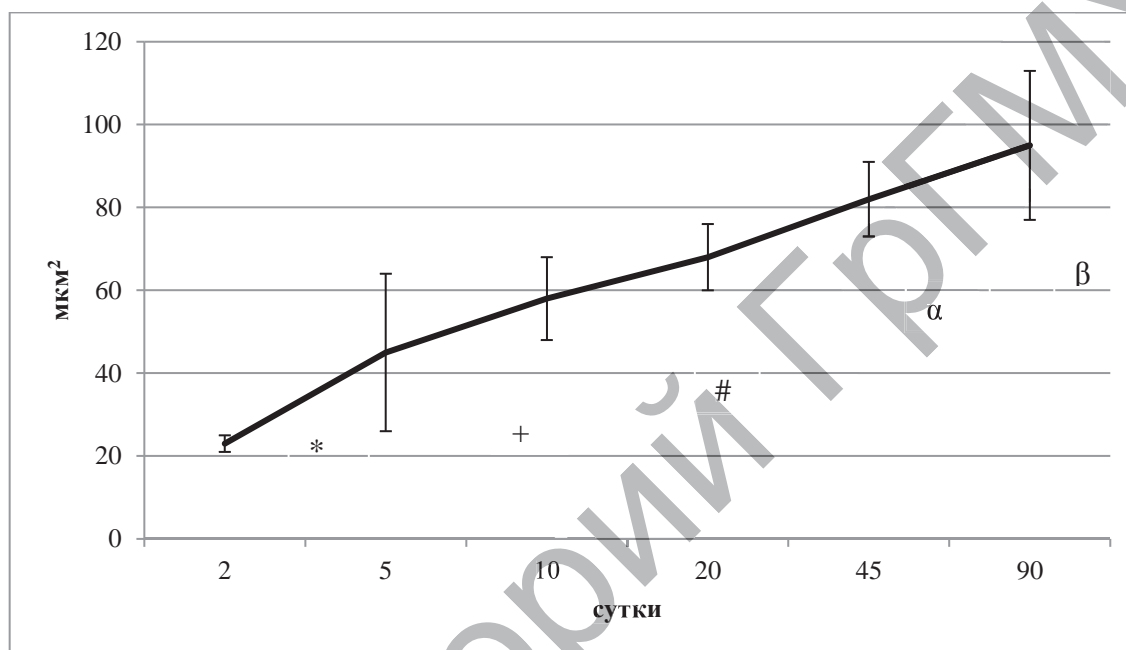
Примечание – * – p<0,05 по сравнению со вторыми сутками, + – p<0,05 по сравнению с пятыми сутками, # – p<0,05 по сравнению с 10-ми сутками, α – p<0,05 по сравнению с 20-ми сутками, β – p<0,05 по сравнению с 45-ми сутками



Окраска по Ниссля
Цифровая микрофотография. Ув. 400

**Рисунок 5.4. – Нейроны пятого слоя изокортекса крыс
на вторые (А), пятые (Б), 10 (В), 20 (Г), 45 (Д)
и 90-е (Е) сутки после рождения**

Размеры и форма перикарионов нейронов. Отмечалось прогрессивное возрастание площади перикарионов нейронов в постнатальном онтогенезе изокортекса крыс, особенно высокими темпы роста были в период со вторых по 10-е сутки (на 60% ($p < 0,05$)) и с 20-х по 90-е сутки – на 28% ($p < 0,05$). С 10-х по 20-е и с 45-х по 90-е сутки увеличение площади было гораздо менее выраженным (рис. 5.5; табл. 5.3).



Примечания – $Me \pm IQR$; * – $p < 0,05$ по сравнению со вторыми сутками, + – $p < 0,05$ по сравнению с пятыми сутками, # – $p < 0,05$ по сравнению с 10-ми сутками, α – $p < 0,05$ по сравнению с 20-ми сутками, β – $p < 0,05$ по сравнению с 45-ми сутками

Рисунок 5.5. – Динамика площади перикарионов нейронов пятого слоя изокортекса крыс в постнатальном онтогенезе

Периметр тел нейронов возрастал со вторых по 90-е сутки на 54% ($p < 0,05$). С 10-х по 20-е сутки данный показатель практически не изменялся (табл. 5.4).

Большой радиус увеличился со вторых по 90-е сутки на 57% ($p < 0,05$). Изменения его не были достоверны в период с 10-х по 20-е и с 20-х по 45-е сутки постнатального развития (табл. 5.5).

Малый радиус в изучаемый период возрос на 44% ($p < 0,05$). Данный показатель прогрессивно увеличивался до 10-х суток. Затем, в период с 10-х по 20-е сутки он значительно не изменялся,

а затем, начиная с 45-х суток, существенно превысил показатели 10-х суток (табл. 5.6).

Таблица 5.3. – Площадь перикарионов нейронов пятого слоя изокортекса мозга крыс (Me (LQ; UQ))

Сроки после рождения	Площадь, мкм ²
2-е сутки	23 (22; 24)
5-е сутки	45 (29; 48)*
10-е сутки	58 (53; 63) ⁺
20-е сутки	68 (65; 73) [#]
45-е сутки	82 (78; 86) ^α
90-е сутки	95 (86; 104) ^β

Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению со вторыми сутками, + – $p < 0,05$ по сравнению с пятыми сутками, # – $p < 0,05$ по сравнению с 10-ми сутками, α – $p < 0,05$ по сравнению с 20-ми сутками, β – $p < 0,05$ по сравнению с 45-ми сутками

Таблица 5.4. – Периметр перикарионов нейронов пятого слоя изокортекса мозга крыс (Me (LQ; UQ))

Сроки после рождения	Периметр, мкм
2-е сутки	18 (17,7; 18,4)
5-е сутки	25 (21; 26)*
10-е сутки	29 (28; 30) ⁺
20-е сутки	31 (29; 32)
45-е сутки	34,2 (33,8; 35) ^α
90-е сутки	39 (37; 40) ^β

Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению со вторыми сутками, + – $p < 0,05$ по сравнению с пятыми сутками, α – $p < 0,05$ по сравнению с 20-ми сутками, β – $p < 0,05$ по сравнению с 45-ми сутками

Таблица 5.5. – Большой радиус перикарионов нейронов пятого слоя изокортекса мозга крыс (Me (LQ; UQ))

Сроки после рождения	Большой радиус, мкм
2-е сутки	6 (5,9; 6,1)
5-е сутки	9 (8; 9,3)*
10-е сутки	9,7 (9,4; 9,7) ⁺

Сроки после рождения	Большой радиус, мкм
20-е сутки	10 (9,6; 11) ⁺
45-е сутки	11,5 (11; 12) [#]
90-е сутки	13,6 (13; 14) ^β

Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению со вторыми сутками, + – $p < 0,05$ по сравнению с пятыми сутками, # – $p < 0,05$ по сравнению с 10-ми сутками, β – $p < 0,05$ по сравнению с 45-ми сутками

Таблица 5.6. – Малый радиус перикарионов нейронов пятого слоя изокортекса мозга крыс (Me (LQ; UQ))

Сроки после рождения	Малый радиус, мкм
2-е сутки	5 (4,8; 5)
5-е сутки	6,6 (6,5; 7) [*]
10-е сутки	7,8 (7,5; 8) ⁺
20-е сутки	8 (7,9; 9) ⁺
45-е сутки	9 (8,9; 9,3) [#]
90-е сутки	9 (8,6; 9,3) [#]

Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению со вторыми сутками, + – $p < 0,05$ по сравнению с пятыми сутками, # – $p < 0,05$ по сравнению с 10-ми сутками

Фактор элонгации и форм-фактор не претерпевали изменений со вторых по 90-е сутки после рождения. Возможно, это связано с тем, что во все исследуемые сроки в изокортексе преобладали нормохромные нейроны, имеющие округлую форму (см. главу 6) (табл. 5.7, 5.8).

Таблица 5.7. – Фактор элонгации перикарионов нейронов пятого слоя изокортекса мозга крыс (Me (LQ; UQ))

Сроки после рождения	Фактор элонгации, единицы
2-е сутки	1,18 (1,16; 1,2)
5-е сутки	1,24(1,2;1,4)
10-е сутки	1,22 (1,15; 1,3)
20-е сутки	1,27 (1,24; 1,29)
45-е сутки	1,2 (1,19; 1,3)
90-е сутки	1,24 (1,2; 1,25)

Таблица 5.8. – Форм-фактор перикарионов нейронов пятого слоя изокортекса мозга крыс (Me (LQ; UQ))

Сроки после рождения	Форм-фактор, единицы
2-е сутки	0,89 (0,88; 0,9)
5-е сутки	0,88 (0,86; 0,9)
10-е сутки	0,9 (0,88; 0,91)
20-е сутки	0,89 (0,87; 0,9)
45-е сутки	0,9 (0,88; 0,92)
90-е сутки	0,87 (0,8; 0,9)

Таким образом, можно выделить два основных периода роста перикарионов нейронов 5-го слоя изокортекса: со вторых по 10-е и с 45-х по 90-е сутки постнатального развития (рис. 5.5; табл. 5.3, 5.4, 5.5, 5.6, 5.7, 5.8).

Глава 6

ХАРАКТЕРИСТИКА КОРКОВЫХ НЕЙРОНОВ, РАЗНЫХ ПО СТЕПЕНИ ХРОМАТОФИЛИИ ЦИТОПЛАЗМЫ

В цитоплазме нейронов находятся скопления хромотофильного вещества (тигроида, нисслевского (базофильного) вещества)), что отличает эти клетки от клеток других тканей. Электронно-микроскопические исследования показали, что эти скопления представляют собой сгустки гранулярной эндоплазматической сети, обеспечивающие биосинтез белка на экспорт, видимо для транспорта по отросткам, в терминали нейрона.

В мелких нейронах коры мозга оно расплыено в форме зерен по всей цитоплазме, а в более крупных образует небольшие скопления гранул преимущественно в местах отхождения базальных дендритов. Для большинства нейронов ЦНС характерно наличие гранул средней величины, диффузно распределенных по цитоплазме или локализованных по периферии клетки.

Обнаружено, что по мере усложнения ЦНС в ряду позвоночных животных отмечается укрупнение глыбок базофильного вещества [Попова Э. Н., 1976].

Изучая величину клеток и количество содержащегося в них базофильного вещества в одних и тех же образованиях ЦНС человека и разных животных, Клосовский Б.Н. (1939) пришел к выводу, что количество базофильного вещества в нейронах в основном определяется напряженностью функциональной деятельности того или иного вида нервных клеток у данного животного.

Ниссль (1889) впервые высказал мысль о том, что характер базофилии цитоплазмы нейронов связан с их разным функциональным состоянием. По интенсивности окраски базофильного вещества им выделены две крайние группы клеток: апикноморфные и пикноморфные. В течение долгого времени во многих морфологических работах делался такой же вывод о связи степени окрашиваемости и количества базофильного вещества с функциональным состоянием нейрона, но характер этой связи оставался

невыясненным, и не было даже попыток представить хотя бы общую функциональную интерпретацию различий в морфологическом строении базофильного вещества. В 50-х годах XX века появилось много работ, претендовавших на решение сложных вопросов функциональной морфологии. Среди них по своему значению выделяется работа Einarson и Krogh (1955), после которой наиболее распространенной стала точка зрения о наличии в ЦНС 3 основных групп нервных клеток: нормохромных, гипохромных и гиперхромных, отражающих разное функциональное состояние нейронов. Между этими основными группами имеются промежуточные формы [Попова Э. Н., 1976].

Einarson и Krogh выделили:

1. Хромонейтральные клетки, имеющие среднюю интенсивность окраски. В функциональном отношении они характеризуют состояние покоя или нормальной активности (индифферентная фаза активности).

2. Умеренно хромофильные клетки – это темноокрашенные клетки с хорошо ограниченными глыбками, часть из которых расположена около ядра. В ядре довольно много глыбок хроматина. Ядрышко также интенсивно окрашено и подчас несколько увеличено. Такие клетки рассматриваются как клетки, активность которых начинает усиливаться (хромофилия первоначальной активности).

3. Умеренно хромофобные клетки имеют пониженное количество базофильного вещества при ослаблении окрашиваемого глыбок и повышенное содержание хроматина; оболочка ядра интенсивно окрашена, ядрышко увеличено. Базофильное вещество сохраняется около ядра (периферическая хромофобия) или иногда на периферии цитоплазмы (центральная хромофобия). Умеренная, постепенно усиливающаяся хромофобия выражает повышение активности клетки в течение продолжительного периода (хромофобия продолжительной активности).

4. Гиперхромофобные клетки бедны базофильным веществом. Они или слабо окрашиваются, или не окрашиваются совсем. Ядро и цитоплазма тенеподобные. Зачастую ядро расположено эксцентрично и бывает набухшим, имеет неправильную или сморщенную форму; ядрышко не выявляется. Указанные клетки выражают состояние тяжелой функциональной нагрузки: усталости и истощения (хромофобия усталости и истощения).

5. Гиперхромофильные клетки содержат большие скопления плотных, интенсивно окрашенных базофильных глыбок. Контуры клетки хорошо очерчены, дендриты определяются на значительном протяжении. Ядро окрашивается интенсивно. Ядрышко обычно определяется отчетливо, а ядерная мембрана едва различима. Гиперхромофилия характеризует клетку, находящуюся в состоянии первичного активного торможения (хромофилия торможения) или прекращения активности на некоторое время (хромофилия заторможенной активности).

Стоит отметить, что некорректно категорично приурочить структурную организацию компонентов клеточного тела к определенному функциональному состоянию клетки без учета гистохимических показателей [Попова Э. Н., 1976; Einarson L., 1955].

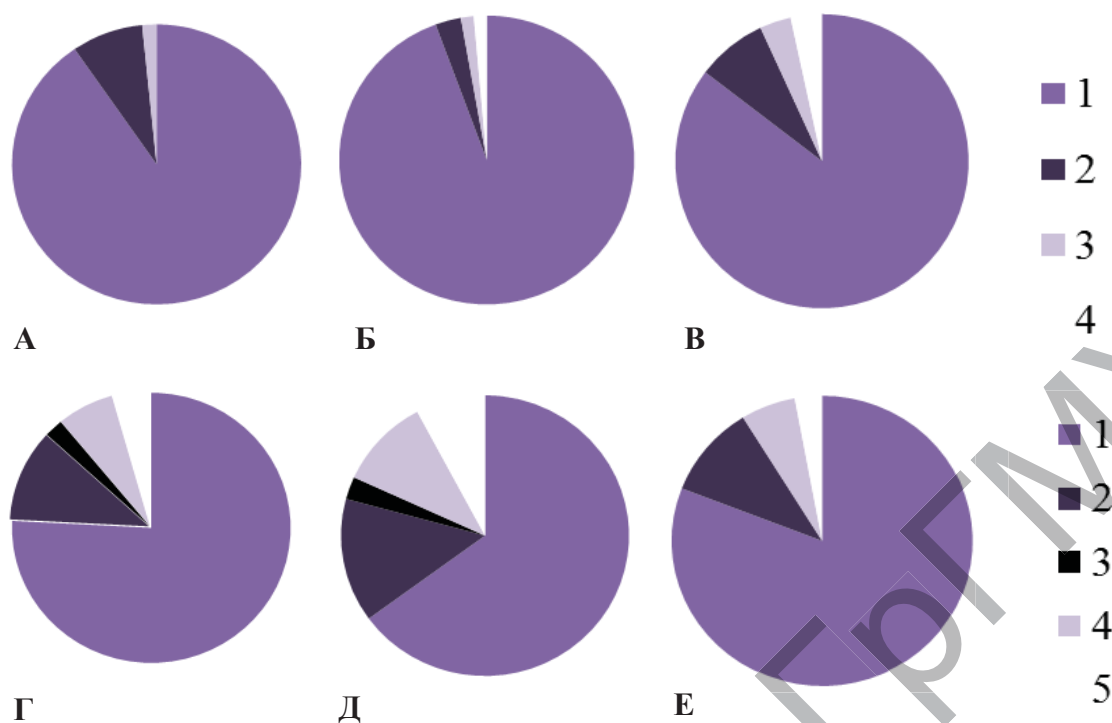
В нашем исследовании в популяции нейронов изокортекса на препаратах, окрашенных по методу Ниссля, проводили анализ типов клеток по степени хромофилии цитоплазмы (интенсивности окраски цитоплазмы нейронов): нормохромные (умеренное окрашивание цитоплазмы), гиперхромные нейроны (интенсивное окрашивание), гиперхромные сморщенные, гипохромные (слабое окрашивание) и клетки-тени (очень слабое окрашивание) [Зиматкин С. М., 2012].

У крыс во все сроки постнатального развития на препаратах, окрашенных по Ниссля, процентное соотношение нейронов по степени хромофилии цитоплазмы менялось, однако среди них всегда преобладали нормохромные клетки (60-70%; $p < 0,05$) (рис. 6.1, 6.2; табл. 6.1, 6.2, 6.3, 6.4, 6.5).

Таблица 6.1. – Количество нормохромных нейронов в поле зрения в изокортексе мозга крыс (Me (LQ; UQ, на площадь 1 мм²))

Сроки после рождения	Количество нейронов
2-е сутки	15205 (15071; 15340)
5-е сутки	9016 (9016; 9151)*
10-е сутки	6661 (6429; 6698) ⁺
20-е сутки	4643 (4576; 4980) [#]
45-е сутки	3364 (3229; 3364) ^α
90-е сутки	3701 (3499; 3768)

Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению со вторыми сутками, + – $p < 0,05$ по сравнению с пятыми сутками, # – $p < 0,05$ по сравнению с 10-ми сутками, α – $p < 0,05$ по сравнению с 20-ми сутками



Примечания –
 1 – для первой строки: 1 – нормохромные нейроны; 2 – гиперхромные нейроны; 3 – гипохромные нейроны; 4 – клетки-тени;
 2 – для второй строки: 1 – нормохромные нейроны; 2 – гиперхромные нейроны; 3 – гиперхромные сморщенные нейроны; 4 – гипохромные нейроны; 5 – клетки-тени

Рисунок 6.1. – Соотношение форм нейронов с разной хроматофилией на вторые (А), пятые (Б), 10 (В), 20 (Г), 45 (Д) и 90-е (Е) сутки после рождения в изокортексе, %

Таблица 6.2. – Количество гиперхромных несморщенных нейронов в поле зрения в изокортексе мозга крыс (Me (LQ; UQ, на площадь 1 мм²))

Сроки после рождения	Количество нейронов
2-е сутки	1345 (1345; 1614)
5-е сутки	269 (269; 269)*
10-е сутки	605 (538 ; 672) ⁺
20-е сутки	672 (538; 672) ⁺
45-е сутки	740 (672; 942) ⁺
90-е сутки	471 (404; 538) ^β

Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению со вторыми сутками, + – $p < 0,05$ по сравнению с пятыми сутками, # – $p < 0,05$ по сравнению с 10-ми сутками, β – $p < 0,05$ по сравнению с 45-ми сутками

Таблица 6.3. – Количество гиперхромных сморщенных нейронов в поле зрения в изокортексе мозга крыс (Me (LQ; UQ, на площадь 1 мм²))

Сроки после рождения	Количество нейронов
2-е сутки	0 (0; 0)
5-е сутки	0 (0; 0)
10-е сутки	0 (0; 0)
20-е сутки	134 (134; 134) [#]
45-е сутки	134 (134; 134) [#]
90-е сутки	0 (0; 0) ^β

Примечание – # – $p < 0,05$ по сравнению с 10-ми сутками, β – $p < 0,05$ по сравнению с 45-ми сутками

Таблица 6.4. – Количество гипохромных нейронов в поле зрения в изокортексе мозга крыс (Me (LQ; UQ, на площадь 1 мм²))

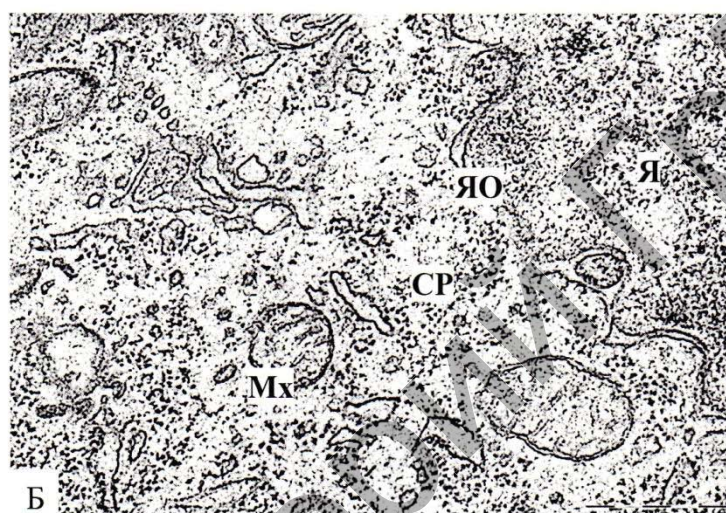
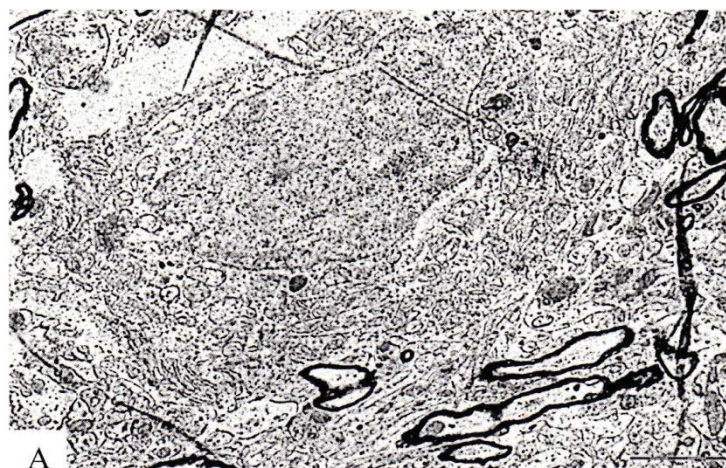
Сроки после рождения	Количество нейронов
2-е сутки	269 (269; 269)
5-е сутки	134 (134; 134) [*]
10-е сутки	269 (269; 404) ⁺
20-е сутки	404 (269; 404) ⁺
45-е сутки	538 (404; 538) [*]
90-е сутки	269 (269; 404) ⁺

Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению с 2-ми сутками, + – $p < 0,05$ по сравнению с пятыми сутками

Таблица 6.5. – Количество клеток-теней в поле зрения в изокортексе мозга крыс (Me (LQ; UQ, на площадь 1 мм²))

Сроки после рождения	Количество нейронов
2-е сутки	0 (0; 0)
5-е сутки	134 (134; 134) [*]
10-е сутки	269 (164; 269) ⁺
20-е сутки	269 (134; 269) ⁺
45-е сутки	404 (404; 404) ^α
90-е сутки	134 (134; 269) ^β

Примечание – * – $p < 0,05$ по сравнению со вторыми сутками, + – $p < 0,05$ по сравнению с пятыми сутками, # – $p < 0,05$ по сравнению с 10-ми сутками, α – $p < 0,05$ по сравнению с 20-ми сутками, β – $p < 0,05$ по сравнению с 45-ми сутками



Ядро нейрона (Я), ядерная оболочка (ЯО), митохондрии (Мх), гранулярная эндоплазматическая сеть (ГрЭС), свободные рибосомы (СР), комплекс Гольджи (КГ). Масштабный отрезок: А – 2 мкм, Б, В – 0,5 мкм.

Электроннограмма. Ув.: А – 8000, Б, В – 50000

Рисунок 6.2. – Нейроны внутреннего пирамидного слоя изокортекса 20-суточных крыс

А – общий вид нейрона; Б, В – фрагменты ядра и цитоплазмы нейрона

Следует отметить, что снижение количества нормохромных нейронов в онтогенезе в некоторой степени связано со снижением плотности расположения тел нейронов в 1 мм^2 в постнатальном онтогенезе.

Доля гиперхромных несморщенных нейронов среди общего количества клеток наиболее велика на 20 и 45-е сутки (15 и 13% от общего количества нейронов, соответственно ($p < 0,05$)), а на пятые сутки минимальна – 3% от общего количества нейронов ($p < 0,05$) (рис. 6.1, 6.2; табл. 6.2).

Гиперхромные сморщенные нейроны появляются на 20 и 45-е сутки постнатального развития, а к 90-м суткам вновь исчезают (рис. 6.1, 6.2; табл. 6.3).

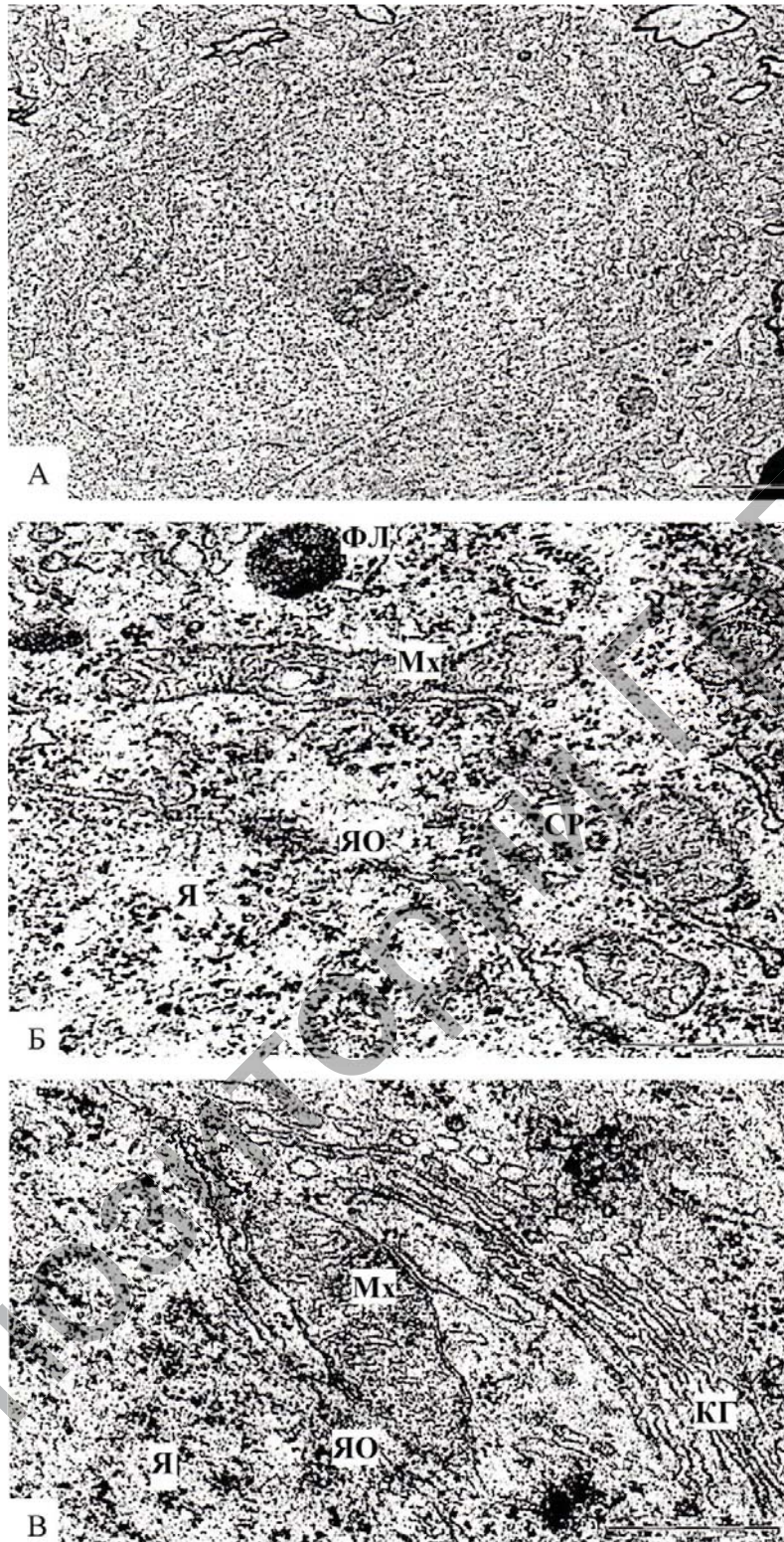
Доля гипохромных нейронов минимальна на пятые сутки (1% ($p < 0,05$)), а на 20-45-е сутки, возрастает (7 и 11% от общего количества нейронов, соответственно ($p < 0,05$)) (рис. 6.1, 6.2; табл. 6.4).

Клетки-тени не обнаруживаются у 2-суточных крысят, их количество значительно возрастает на 45-е сутки, когда они составляют 8% от общего количества нейронов ($p < 0,05$), а к 90-м суткам вновь снижается (рис. 6.1, 6.2; табл. 6.5).

Важные данные о структурной организации нейронов, разных по степени хроматофилии цитоплазмы, получены при электронно-микроскопическом исследовании.

В цитоплазме нормохромных нейронов изокортекса крыс выявляются узкие каналцы гранулярной эндоплазматической сети (ГрЭС) с большим количеством рибосом и умеренное количество митохондрий с хорошо выраженными кристами (рис. 6.3, 6.4). На 20-е сутки постнатального развития митохондрии имеют большие размеры и меньшее количество крист, чем у взрослых животных (рис. 6.3). Комплекс Гольджи, представленный стопками уплощенных цистерн разной протяженности, располагается в перинуклеарной зоне. В цитоплазме диффузно распределены свободные рибосомы и полисомы в умеренном количестве (рис. 6.3, 6.4).

В цитоплазме гиперхромных несморщенных нейронов (рис. 6.5 А) содержатся более многочисленные цистерны ГрЭС, покрытые рибосомами, характерно и повышенное число свободных рибосом. Эти нейроны содержат меньшее количество митохондрий, чем нормохромные нейроны (рис. 6.5 Б, В).



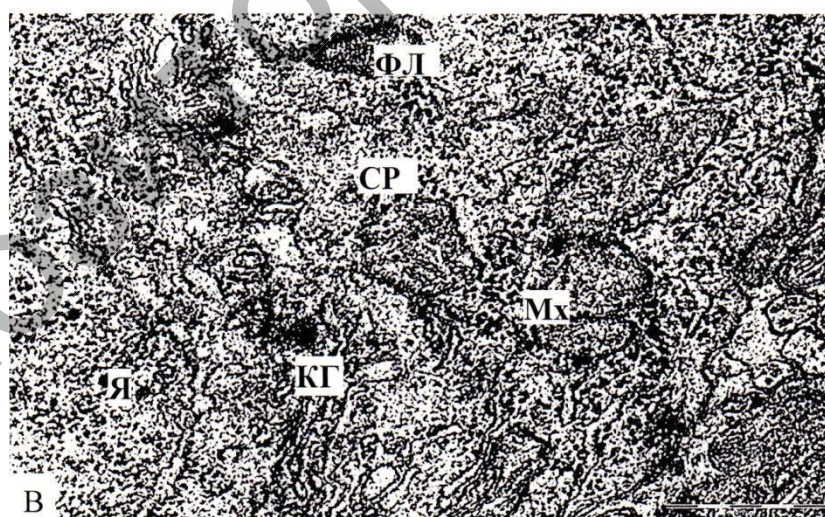
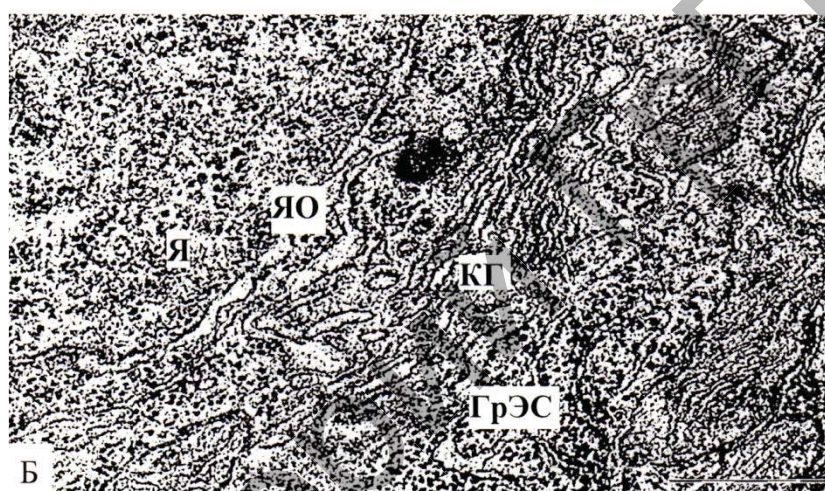
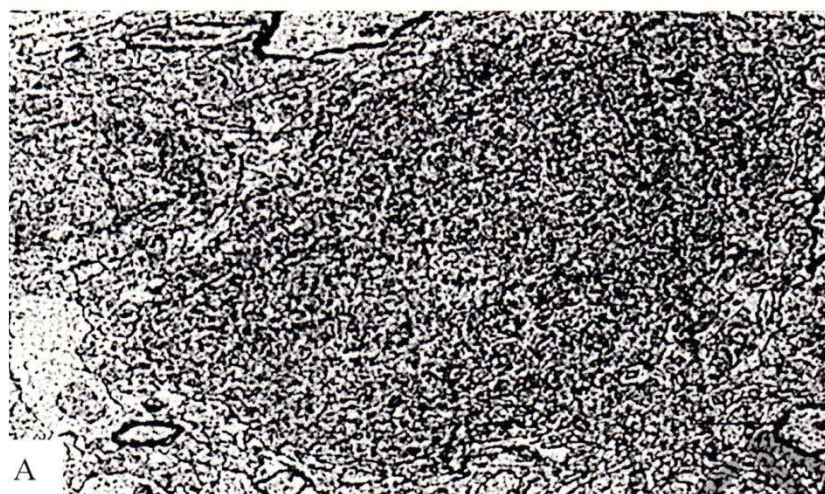
Ядро (Я), ядерная оболочка (ЯО), митохондрии (Мх), фаголизосома (ФЛ), свободные рибосомы (СР), комплекс Гольджи (КГ).

Масштабный отрезок: А – 2 мкм, Б, В – 0,5 мкм.

Электроннограмма. Ув.: А – 8000, Б, В – 50000

**Рисунок 6.3. – Нейроны внутреннего пирамидного слоя
изокортекса 45-суточных крыс**

А – общий вид нейрона. Б, В – фрагменты ядра и цитоплазмы

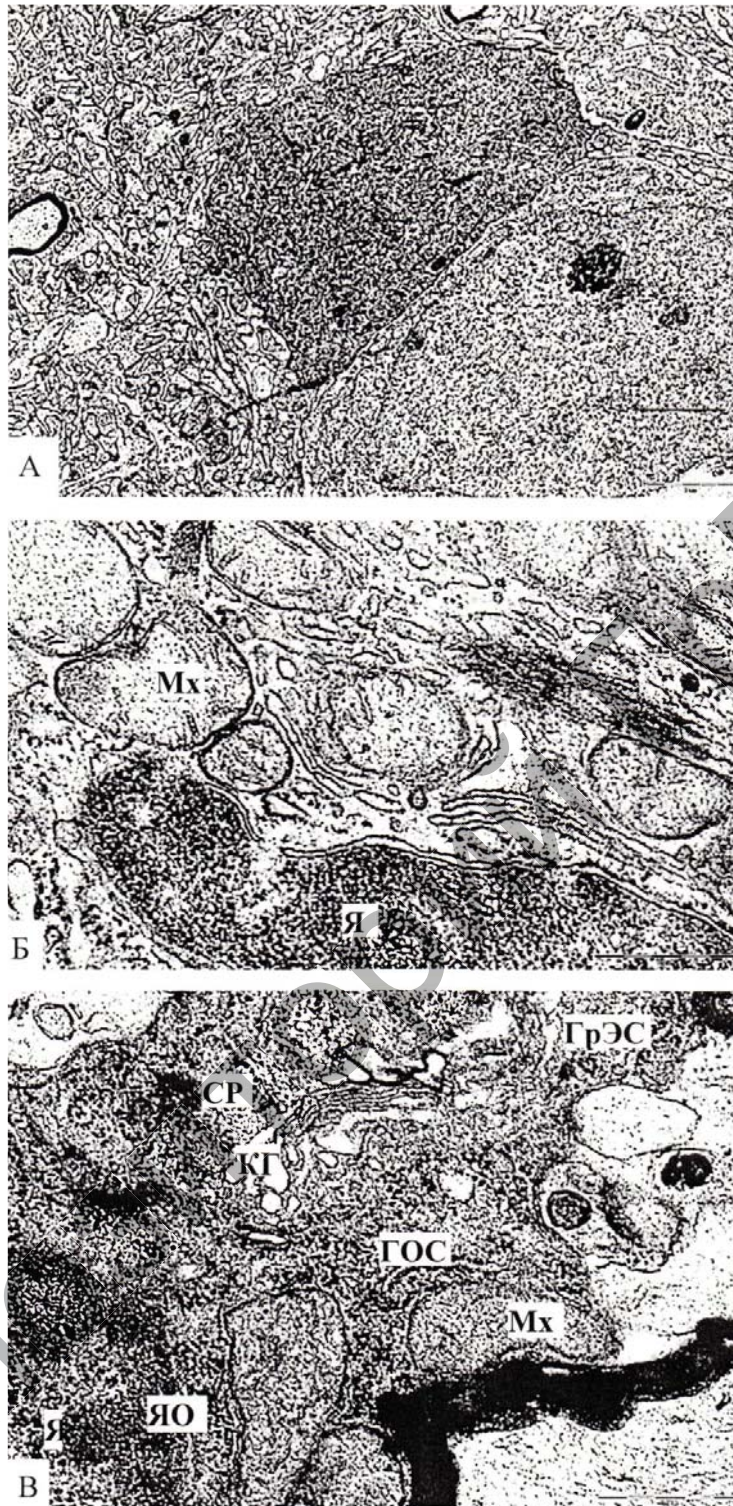


Ядро (Я), ядерная оболочка (ЯО), митохондрии (Мх), фаголизосома (ФЛ), свободные рибосомы (СР), комплекс Гольджи (КГ), гранулярная эндоплазматическая сеть (ГрЭС). Масштабный отрезок: А – 2 мкм, Б, В – 0,5 мкм.

Электроннограмма. Ув.: А – 8000, Б, В – 50000

Рисунок 6.4. – Гиперхромные нейроны внутреннего пирамидного слоя изокортекса 45-суточных крыс

А – общий вид нейрона; Б, В – фрагменты ядра и цитоплазмы нейрона



Ядро нейрона (Я), ядерная оболочка (ЯО), митохондрии (Мх), гранулярная эндоплазматическая сеть (ГрЭС), свободные рибосомы (СР), гомогенное осмиофильное содержимое (ГОС), комплекс Гольджи (КГ).

Масштабный отрезок: А – 2 мкм, Б, В – 0,5 мкм.

Электроннограмма. Ув.: А – 8000, Б, В – 50000

Рисунок 6.5. – Гиперхромные сморщенные нейроны внутреннего пирамидного слоя изокортекса 6 20-суточных крыс

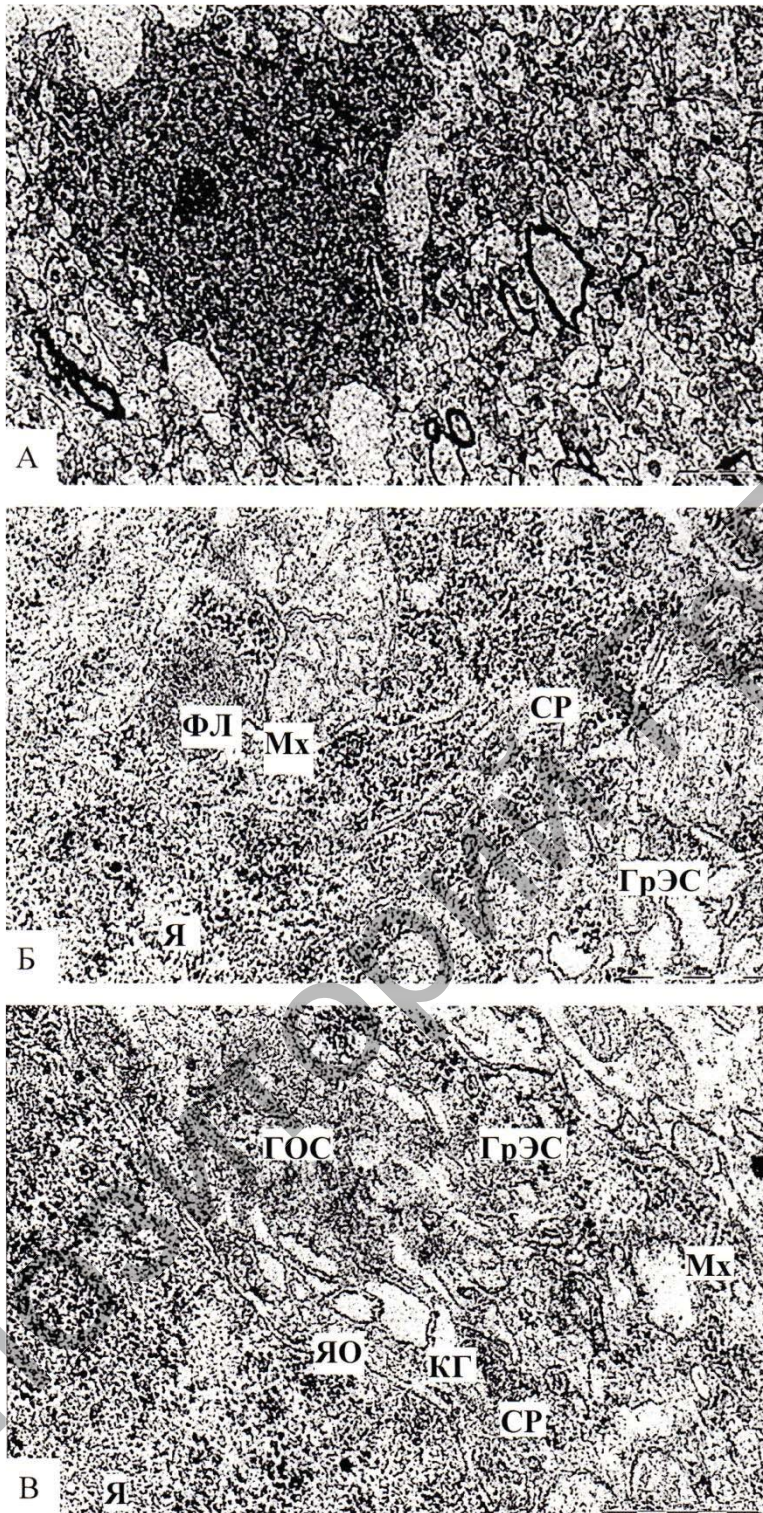
А – общий вид нейрона; Б, В – фрагменты ядра и цитоплазмы нейрона

Гиперхромные сморщенные нейроны имеют темные складчатые ядра и осмиофильную цитоплазму со множеством складок (рис. 6.6, 6.7). В них наблюдаются дезорганизация и деструктивные изменения органелл. Цистерны ГрЭС и комплекса Гольджи еще более расширены по сравнению с гиперхромными несморщенными клетками. Преобладают свободные рибосомы, образующие обширные скопления. Митохондрии набухшие, с разрушенными кристами. В цитоплазме встречаются участки с гомогенным осмиофильным содержимым (рис. 6.6, 6.7).

Во внутреннем пирамидном слое изокортекса встречаются гипохромные, светлые клетки. Их перинуклеарное пространство часто расширено, цитоплазма бедна органеллами, почти не встречается ГрЭС, свободных рибосом мало. В цитоплазме присутствуют митохондрии с малым количеством крист (рис. 6.8).

Гиперхромные нейроны имеют гораздо больше связанных (особенно свободных) рибосом, что обеспечивает их гиперхромную окраску по Нислю. При гистохимическом исследовании в цитоплазме гиперхромных нейронов выявлено повышенное содержание рибонуклеопротеинов (РНП). Гиперхроматофилия нейронов может характеризовать преобладание синтеза белка над его расходом [Зурабошвили З. А., 1964; Ионтов А. С., 1981; Кузнецова В. Б., 2015; Орловская Д. Д., 1986].

Сведения о «темных», гиперхромных нейронах обобщены Г. В. Ясвоиным еще в середине XIX века. Автор охарактеризовал гиперхромную клетку как обладающую интенсивно окрашенными ядром и цитоплазмой [Ясвоин Г. В., 1948]. Einarson [1955] определял гиперхроматофилию клетки как состояние торможения, временного прекращения ее активности. Накопление базофильного вещества в нейроне и его гиперхромное окрашивание можно рассматривать как морфологическое выражение процесса охранительного торможения [Попова Э. Н., 1976; Александровская М. М., 1964; Ясвоин Г. В., 1948].

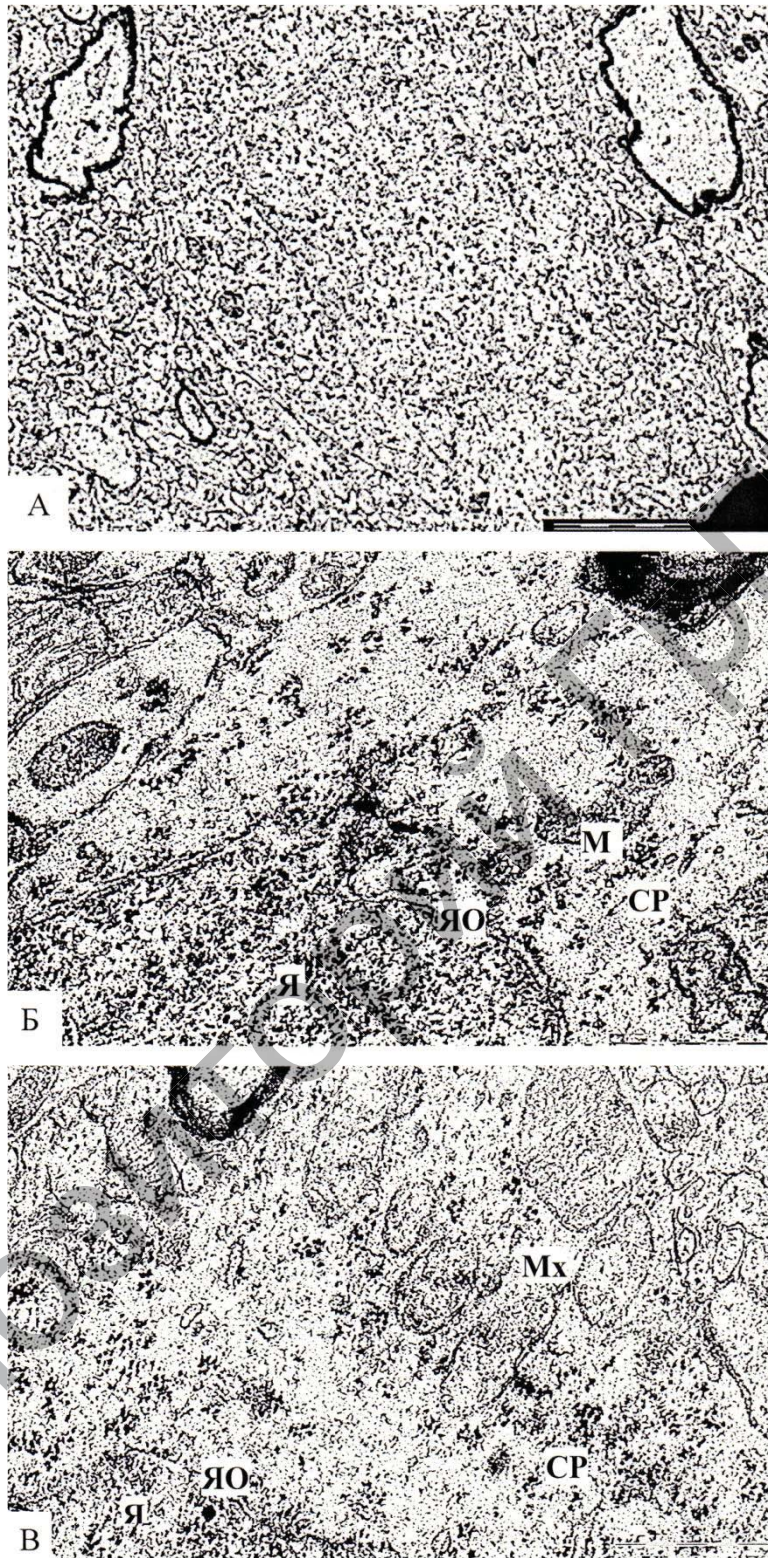


Ядро (Я), ядерная оболочка (ЯО), митохондрии (Мх), фаголизосома (ФЛ), свободные рибосомы (СР), комплекс Гольджи (КГ), гомогенное осмиофильное содержимое (ГОС). Масштабный отрезок: А – 2 мкм, Б, В – 0,5 мкм.

Электроннограмма. Ув.: А – 8000, Б, В – 50000

Рисунок 6.6. – Гиперхромные сморщенные нейроны внутреннего пирамидного слоя изокортекса 45-суточных крыс

А – общий вид нейрона; Б, В – фрагменты ядра и цитоплазмы нейрона



Ядро (Я), ядерная оболочка (ЯО), митохондрии (Мх), свободные рибосомы (СР).

Масштабный отрезок: А – 2 мкм, Б, В – 0,5 мкм.

Электроннограмма. Ув.: А – 8000, Б, В – 50000

Рисунок 6.7. – Гипохромные нейроны внутреннего пирамидного слоя изокортекса 45-суточных крыс

А – общий вид нейрона; Б, В – фрагменты ядра и цитоплазмы нейрона

Клосовский Б. Н. и Космарская Е. Н. [1961] выделяют несколько стадий изменений нейронов коры при тормозном состоянии от первоначального набухания перикарионов и гипохромии до гиперхромной окраски. Гиперхромное окрашивание, за исключением сморщивания, относят к группе функциональных изменений. Иногда гиперхромия затрагивает только часть нейрона, что приводит к мысли о том, что отдельные зоны клетки могут находиться в разном функциональном состоянии. Подтверждением низкой функциональной активности гиперхромных клеток служат результаты электронно-микроскопического и ауторадиографического исследования, показавшие снижение (в 2 раза) скорости выведения вновь синтезированной РНК из ядра в цитоплазму клетки [Попова Э. Н., 1976; Волянский Ю. Л., 1994; Калиниченко С. Г., 2007; Карахан В. Б., 2001; Клещинов В. Н., 1987, 1983].

Однако существуют данные, согласно которым гиперхромный нейрон – это клетка с интенсивным белковым синтезом, который обеспечивается суперэкспрессией амплифицированных генов [Калимуллина Л. Н., 2002].

Э. Н. Попова выделяет 3 типа гиперхромных нейронов в сомоторной коре мозга крыс на электронно-микроскопическом уровне. Гиперхромные клетки первого типа содержат менее осмиофильное по сравнению с цитоплазмой ядро, цитоплазма – расширенные цистерны эндоплазматической сети, распавшиеся на вакуоли цистерны комплекса Гольджи, митохондрии с разрушенными кристами. В гиперхромных клетках второго типа заметно повышена осмиофилия цитоплазмы за счет накопления мелкогранулярного материала, а уплотненное ядро приобретает неправильные очертания. Гиперхромные нейроны третьего типа имеют темное, неправильной формы ядро; в их уплотненной цитоплазме выявляются щелевидные уплотнения и поврежденные органеллы [Попова Э. Н., 2010, 1984; Сенчик Ю. И., 1976; Снесарев А. Е., 1950; Черкасова Л. В., 1988; Ярыгин Н. Е., 1973].

В наших исследованиях постнатального развития коры мозга крыс на препаратах, окрашенных по Нисслю, в норме гиперхромные нейроны выявляются уже на вторые сутки после рождения и составляют в коре головного мозга 8% ($p < 0,05$) от общего количества нейронов, на 45-е сутки – 11% ($p < 0,05$), а на 90-е –

9% ($p < 0,05$). Гиперхромные сморщенные нейроны выявлены, начиная с 20-х суток после рождения (2% ($p < 0,05$)), на 45-е сутки они составляют 3% ($p < 0,05$), а на 90-е практически не встречаются [Бонь Е. И., Зиматкин С. М., 2015, 2016]. Во фронтальной коре мозга взрослых крыс гиперхромные нейроны составляют 2% ($p < 0,05$), а гиперхромные сморщенные – 1% ($p < 0,05$), кора мозжечка содержит 4% гиперхромных клеток ($p < 0,05$), ядра гипоталамуса – 1% ($p < 0,05$) [Емельянчик С. В., 2011, 2012].

В нормальных условиях в мозге животных и человека встречаются лишь единичные «темные» гиперхромные и гиперхромные сморщенные нейроны. Их количество может значительно возрасти при экспериментальных воздействиях и патологических состояниях. «Темные» нейроны нужно рассматривать как клетки с увеличенным количеством рибосом, особенно свободных, в цитоплазме и, соответственно, с повышенным белковым синтезом, ориентированным в основном на собственные нужды клетки. Это можно рассматривать как гиперфункцию нейронов и их обратимое состояние [Ермохин П. Н., 1969; Жаботинский Ю. М., 1970; Зенков Н. К., 1999; Рублева З. Я., 1977].

Сморщивание нейронов возникает, вероятно, в результате резкого нарушения его водно-солевого обмена и потери значительного количества воды. При этом цитоплазма и ядро клетки уменьшаются в объеме, что приводит к увеличению плотности расположения в них рибосом (соответственно, и РНК) и гиперхроматозу. Кроме того, происходит фрагментарное сгущение и уплотнение гиалоплазмы этих нейронов, хорошо видимое на электронограммах. Сморщивание нейронов следует рассматривать как тяжелое патологическое их состояние, иногда необратимое и приводящее к гибели нейронов. Возможно, сморщенные нейроны образуются не из гиперхромных, а прямо из нормохромных нейронов. В любом случае следует более четко разграничивать «темные» гиперхромные несморщенные и «темные» гиперхромные сморщенные нейроны. При этом функциональная активность первых повышена, сморщенных – угнетена [Зиматкин С. М., Бонь Е. И., 2018; Baraskay P., 2008; Carrascal E., 1977; Czurko A., 1993; Gallyas F., 2006, 2007, 2008; Argiophilic. Ishida K., 2004; Appearance. Islam N., 1994; Kovesdi E., 2007; The fate. Ooigawa H., 2006].

Совершенно иную ультраструктурную картину имеют гипохромные нейроны. В их цитоплазме мало ГрЭС и свободных рибосом, в их мелких ядрах не видны ядрышки, в митохондриях плохо развиты кристы. Это свидетельствует о нарушении в них биосинтетических процессов и низкой функциональной активности гипохромных нейронов, что, вероятно, приводит к их превращению в клетки-тени и к гибели. Эти ультрамикроскопические черты – набухание митохондрий и малое количество их крист в цитоплазме нейронов – соответствуют гистохимическим данным об угнетении в них активности окислительных ферментов, что свидетельствует о снижении энергообеспечения клеток.

Глава 7

ОРГАНЕЛЛОГЕНЕЗ И МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ ИЗМЕНЕНИЯ ПИРАМИДНЫХ НЕЙРОНОВ ИЗОКОРТЕКСА КРЫСЫ В ДИНАМИКЕ ПОСТНАТАЛЬНОГО ОНТОГЕНЕЗА

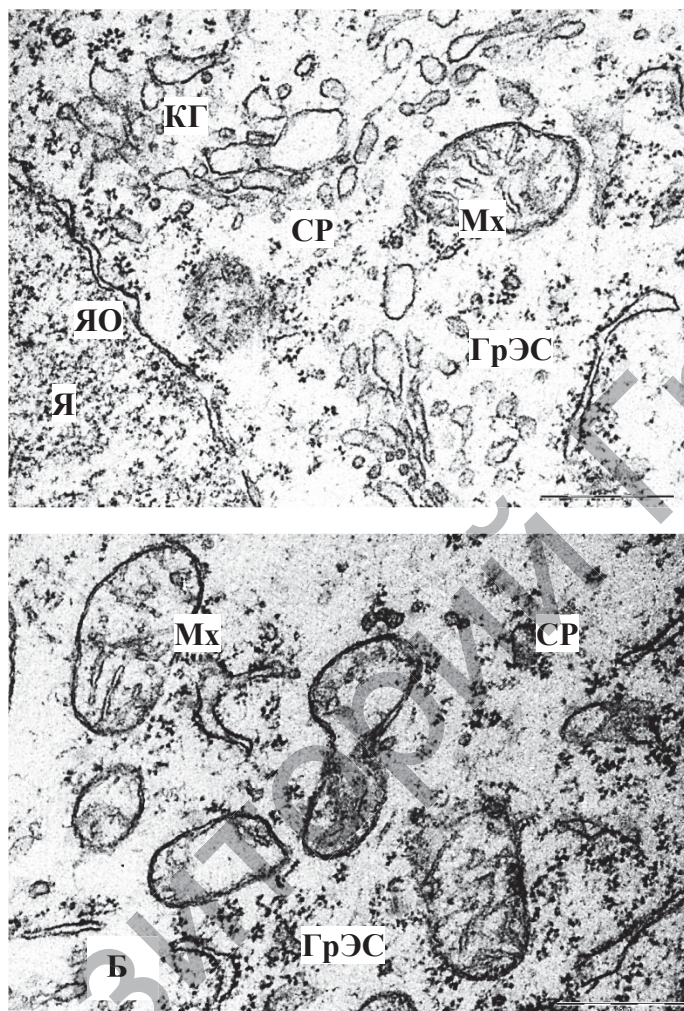
На пятые сутки после рождения в пирамидных нейронах изокортекса крысы наблюдалось расширение перинуклеарного пространства. В цитоплазме выявлялись каналцы гранулярной эндоплазматической сети (ГрЭС) с небольшим количеством рибосом и умеренным количеством митохондрий, чьи кристы не всегда были хорошо выражены. Выявлены и делящиеся митохондрии. Цистерны комплекса Гольджи на данном этапе постнатального развития еще не сформированы. В цитоплазме диффузно распределены свободные рибосомы в умеренном количестве (рис. 7.1, 7.2, 7.3).

Установлено, что у крысы в постнатальном онтогенезе во внутренних пирамидных нейронах коры мозга происходит прогрессивное нарастание относительного количества митохондрий на единицу площади цитоплазмы (в 2,5 раза ($p < 0,05$)). Их площадь с пятых по 20-е сутки после рождения увеличивается в 5 раз, а затем в 2 раза снижается ($p < 0,05$). При этом они становятся менее сферичными и более вытянутыми (особенно на 20-е сутки) (рис. 7.2).

В митохондриях прогрессивно нарастает количество и длина крист (в 5-7 раз ($p < 0,05$)). При пересчете на площадь митохондрии количество крист на 20-е сутки несколько снижается, а на 45-е сутки резко возрастает (рис. 7.4; табл. 7.1).

В цитоплазме этих нейронов в постнатальном онтогенезе повышается активность маркерных ферментов митохондрий СДГ НАДН-ДГ. Активность НАДФН-ДГ возрастает, отражая уровень обеспечения процессов синтеза в цитоплазматическом матриксе и мембранах эндоплазматической сети. Значительно повышается

активность фермента пентозофосфатного пути Г-6-Ф-ДГ с 20-х по 45-е сутки, в то время как активность ЛДГ практически не изменяется в динамике постнатального онтогенеза (табл. 7.2; рис. 7.5, 7.6, 7.7, 7.8, 7.9, 7.10, 7.11, 7.12, 7.13, 7.14, 7.15, 7.16).



Ядро (Я), ядерная оболочка (ЯО), митохондрии (Мх), рибосомы (Р), гранулярная эндоплазматическая сеть (ГрЭС), КГ – комплекс Гольджи.

Масштабный отрезок равен 0,5 мкм.

Электроннограмма. Ув. 50000

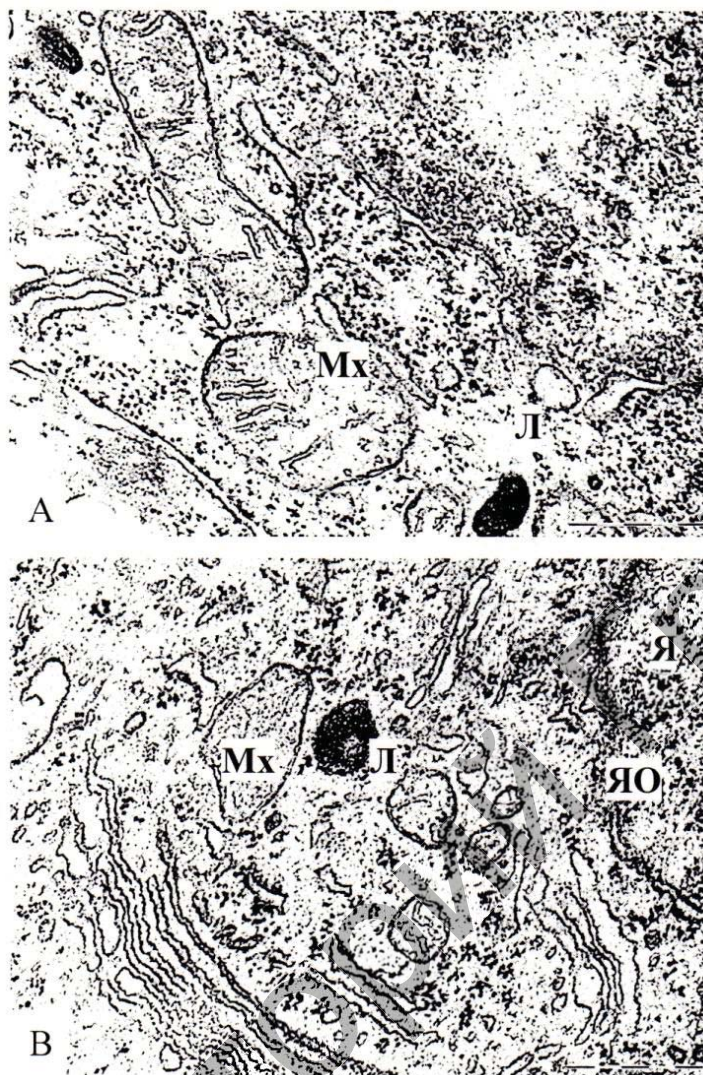
Рисунок 7.1. – Фрагмент нейрона пятого слоя изокортекса 5-суточных крыс



Ядро (Я), ядерная оболочка (ЯО), митохондрии (Мх), рибосомы (Р), гранулярная эндоплазматическая сеть (ГрЭС), КГ – комплекс Гольджи.

Масштабный отрезок равен 0,5 мкм. Электронограмма. Ув. 50000

Рисунок 7.2. – Фрагмент нейрона пятого слоя изокортекса 5-суточных крыс



Ядро нейрона (Я), ядерная оболочка (ЯО), митохондрии (Мх), лизосомы (Л).
Масштабный отрезок равен 0,5 мкм.
Электроннограмма. Ув. 50000.

**Рисунок 7.3. – Фрагмент нейрона пятого слоя изокортекса
20-суточных крыс**

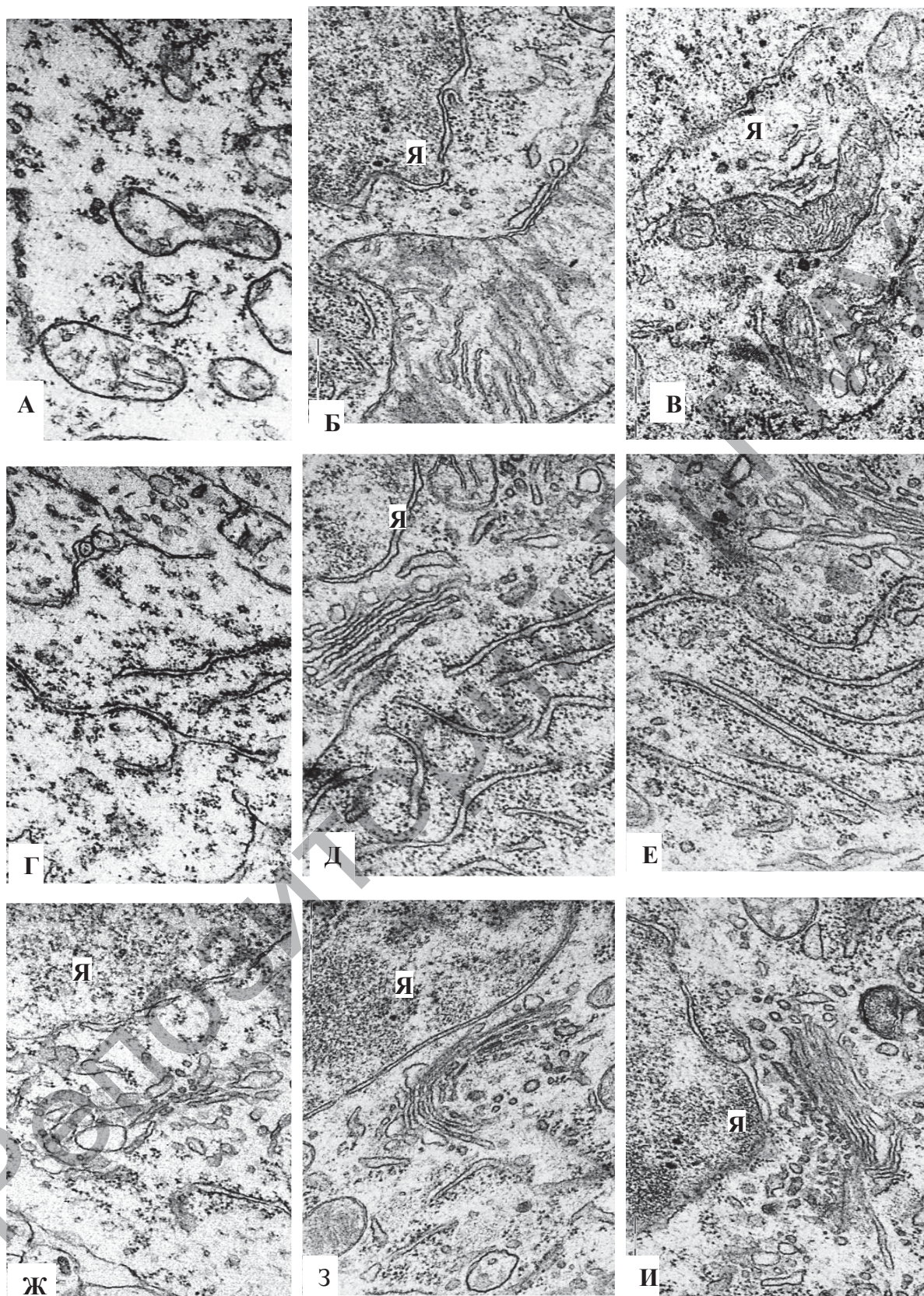


Рисунок 7.4. – Органеллы нейронов внутреннего пирамидного слоя изокортекса крыс. А, Б, В – митохондрии, Г, Д, Е – ГрЭС, Ж, З, И – комплекс Гольджи. А, Г, Ж – пятые сутки, Б, Д, З – 20-е сутки, В, Е, И – 45-е сутки. Я – ядро. Увеличение: 50000. Электронограммы

Таблица 7.1. – Показатели ультрамикроскопической морфометрии оргanelл нейронов пятого слоя изокортекса крыс (Me (LQ; UQ))

	Показатель	Пятые сутки	20-е сутки	45-е сутки
Митохондрии	количество на 1 мкм ²	0,8 (0,6; ,8)	1,4 (1,4; 1,6)*	1,9 (1,6; 2,2)*
	площадь, мкм ²	0,075 (0,073; 0,08)	0,345 (0,34; 0,35)*	0,16 (0,15; 0,2)*+
	форм-фактор, ед.	0,88 (0,87; 0,89)	0,64 (0,6; 0,66)*	0,62 (0,6; 0,64)*
	фактор элонгации, ед.	1,37 (1,26; 1,5)	4 (3; 4,5)*	2,8 (2,76; 2,82)*+
	количество крист в митохондрии	4 (3; 4)	13,5 (12; 14)*	24,5 (24; 25)*+
	общая длина крист на митохондрию, мкм	0,6 (0,45; 0,64)	3,3 (2,9; 3,6)*	4,4 (3,8; 5)*+
	количество крист в митохондрии на 1 микрон ²	53 (41; 53)	39 (35; 40)	153 (125; 160)*+
	общая длина крист в митохондрии на 1 микрон ²	8 (6; 8)	9,6 (8,8; 10)*	25 (25; 25)*+
Рибосомы	связанные на 1 мкм ²	1,6 (1,4; 1,8)*	6,8 (6; 7)*	9 (8; 9,2)*+
	свободные на 1 мкм ²	13,8 (13,2; 14)	8,5 (8; 10)*	7 (6; 7,4)*+
	общее количество на 1 мкм ²	15,6 (14,6; 15,8)	15,3 (14; 17)	16 (14; 16,6)
ГрЭС	протяженность цистерн, мкм	0,39 (0,38; 0,4)	1,1 (1; 1,1)*	2,2 (2; 2,2)*+
	ширина цистерн, мкм	0,035 (0,03; 0,04)	0,1 (0,08; 0,1)*	0,071 (0,07; 0,074)*+
Комп-лекс Гольджи	ширина цистерн	0,15 (0,13; 0,16)	0,1 (0,08; 0,11)*	0,07 (0,06; 0,08)*
Лизосомы	количество на 1 мкм ²	0,2 (0,2; 0,2)	0,8 (0,6; 0,8)*	0,5 (0,4; 0,6)*
	площадь, мкм ²	0,039 (0,037; 0,04)	0,1 (0,08; 0,12)*	0,1 (0,1; 0,11)*
	форм-фактор, ед.	0,88 (0,86; 0,9)	0,9 (0,87; 0,92)	0,87 (0,85; 0,9)
	фактор элонгации, ед.	1,41 (1,4; 1,43)	1,8 (1,7; 1,9)*	1,75 (1,7; 1,8)*

Примечания – * – p<0,05 по сравнению с пятими сутками; + – p<0,05 по сравнению с 20-ми сутками

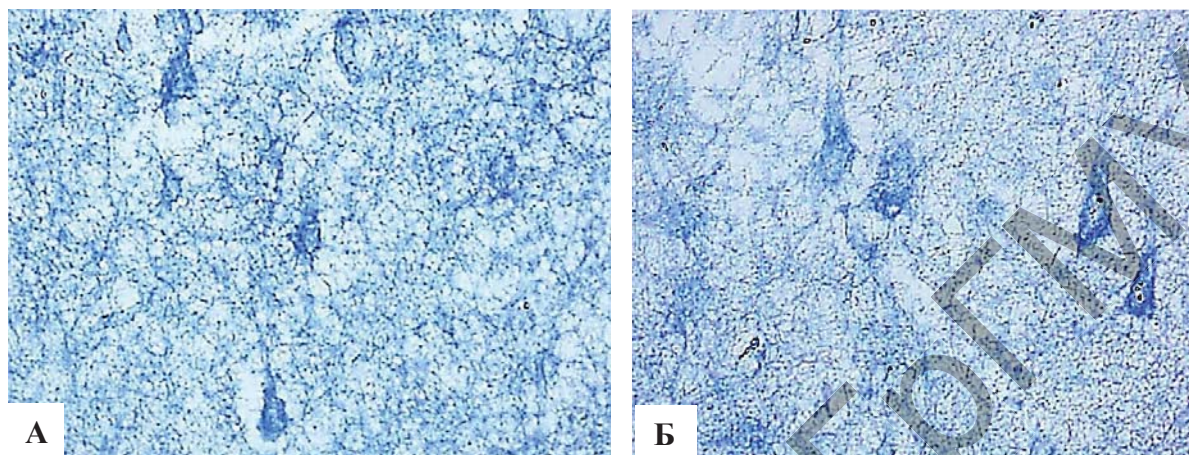
Таблица 7.2. – Активность ферментов в единицах оптической плотности в цитоплазме нейронов пятого слоя изокортекса крыс (Me (LQ; U))

Пятые сутки	20-е сутки	45-е сутки
СДГ		
-	0,14 (0,12; 0,16)	0,17 (0,16; 0,174)
НАДНДГ		
0,156 (0,15; 0,17)	0,2 (0,2; 0,23)*	0,24 (0,23; 0,26)*
НАДФДГ		
-	0,115 (0,11; 0,116)*	0,13 (0,128; 0,14)+
Г-6-Ф-ДГ		
-	0,19 (0,18; 0,22)*	0,244 (0,24; 0,25)+
ЛДГ		
0,134 (0,13; 0,14)	0,15 (0,14; 0,15)	0,14 (0,13; 0,144)
Кислая фосфатаза		
-	0,24 (0,22; 0,28)*	0,23 (0,22; 0,236)*
РНП		
0,2 (0,18; 0,22)	0,16 (0,13; 0,18)	0,19 (0,18; 0,2)

Примечания – активность фермента не определяется (ниже уровня чувствительности метода), * – $p < 0,05$ по сравнению с пятыми сутками, + – $p < 0,05$ по сравнению с 20-ми сутками

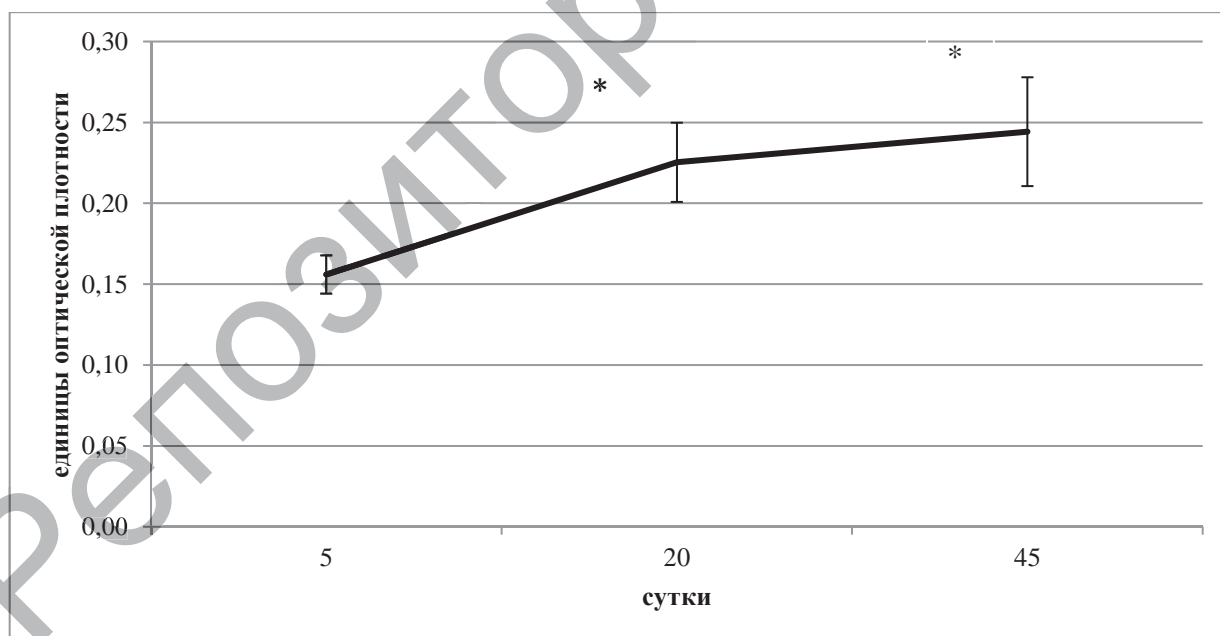
На пятые сутки после рождения в цитоплазме нейронов преобладают свободные рибосомы (87,5% от их количества ($p < 0,05$)). Затем их количество постепенно снижается и происходит прогрессивное возрастание количества связанных с ГрЭС рибосом. При этом на 45-е сутки постнатального развития связанные рибосомы уже преобладают (56% от их общего количества ($p < 0,05$)). При этом протяженность цистерн гранулярной эндоплазматической сети (ГрЭС) на единицу площади цитоплазмы прогрессивно возрастает (с пятых по 45-е сутки в 5 раз ($p < 0,05$)) (рис. 7.4; табл. 7.1).

Характерно, что общее количество рибосом в цитоплазме нейронов в постнатальном онтогенезе практически не меняется, что соответствует и неизменному содержанию в ней РНП (табл. 7.2; рис. 7.17, 7.18).



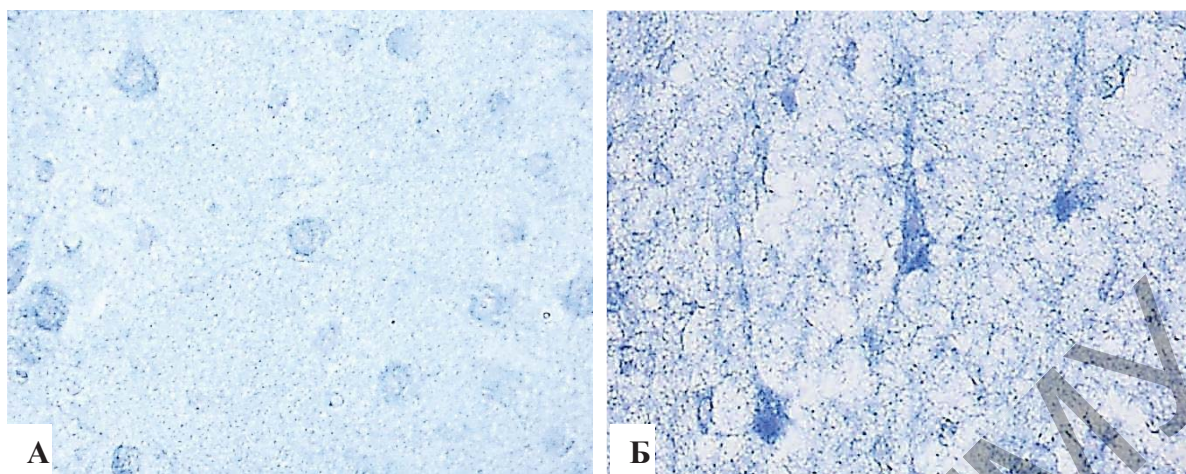
Окраска по Нахласу, Уокеру, Зелигману.
Цифровая микрофотография. Ув. 400

Рисунок 7.5. – Активность НАДН-ДГ в нейронах пятого слоя изокортекса крыс на 20 (А) и 45-е (Б) сутки после рождения



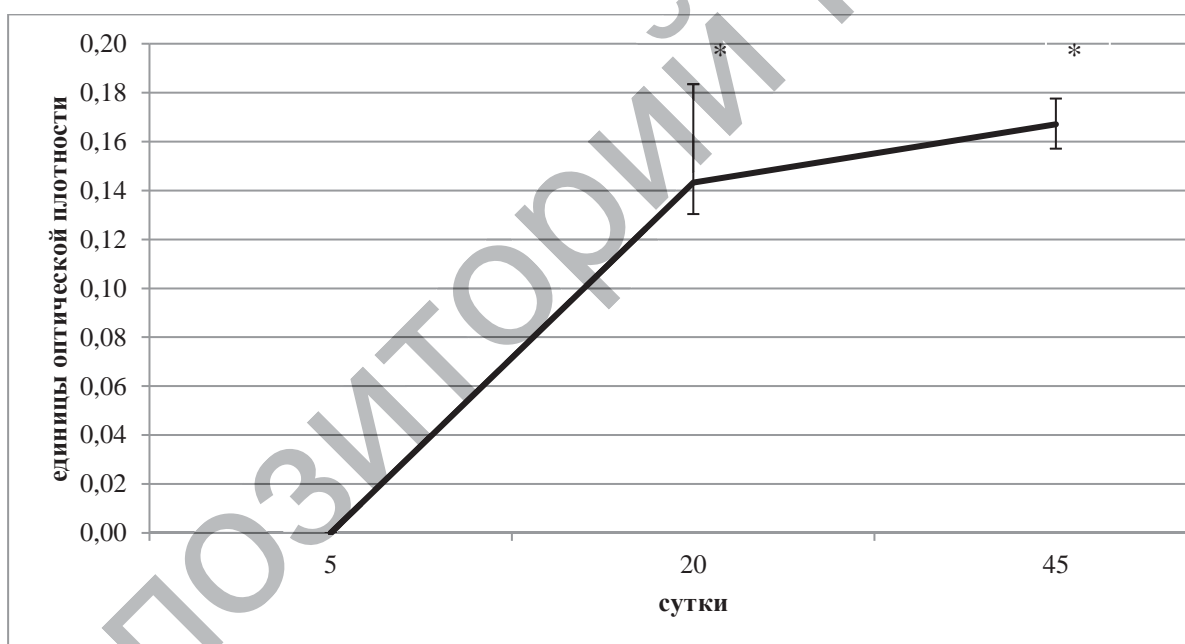
Примечания – Me±IQR; * – $p < 0,05$ по сравнению с пятью сутками

Рисунок 7.6. – Изменение активности НАДН-ДГ в нейронах пятого слоя изокортекса крыс в постнатальном онтогенезе



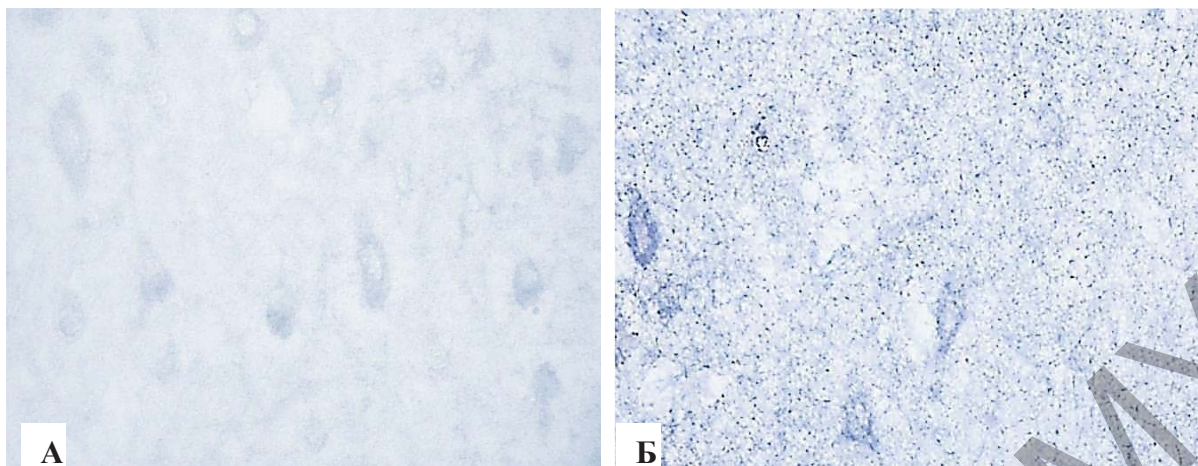
Окраска по Нахласу и др.
Цифровая микрофотография. Ув. 400

Рисунок 7.7. – Активность СДГ в нейронах пятого слоя изокортекса крыс на 20 (А) и 45-е (Б) сутки после рождения



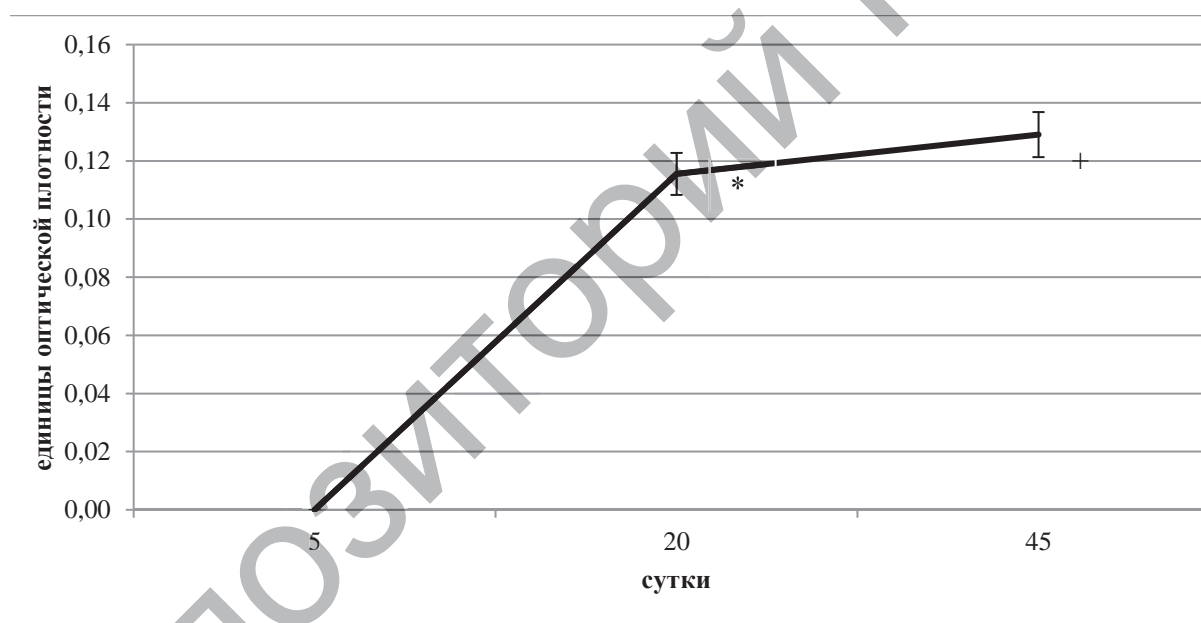
Примечания – Me±IQR; 2) * – $p < 0,05$ по сравнению с пятью сутками

Рисунок 7.8. – Изменение активности СДГ в нейронах пятого слоя изокортекса крыс в постнатальном онтогенезе



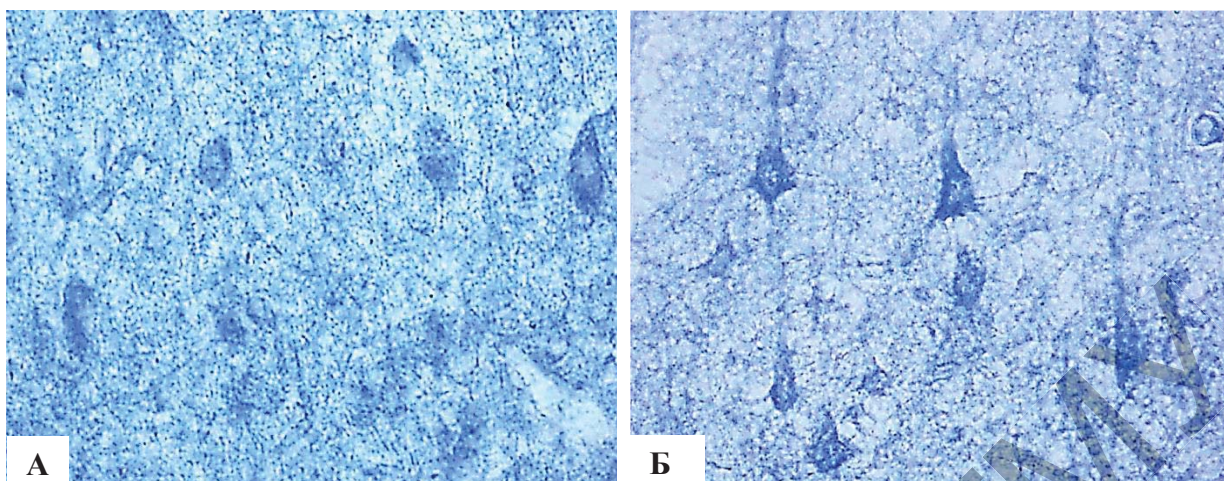
Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу.
Цифровая микрофотография. Ув. 400

Рисунок 7.9. – Активность НАДФН-ДГ в нейронах пятого слоя изокортекса крыс на 20 (А) и 45-е (Б) сутки после рождения



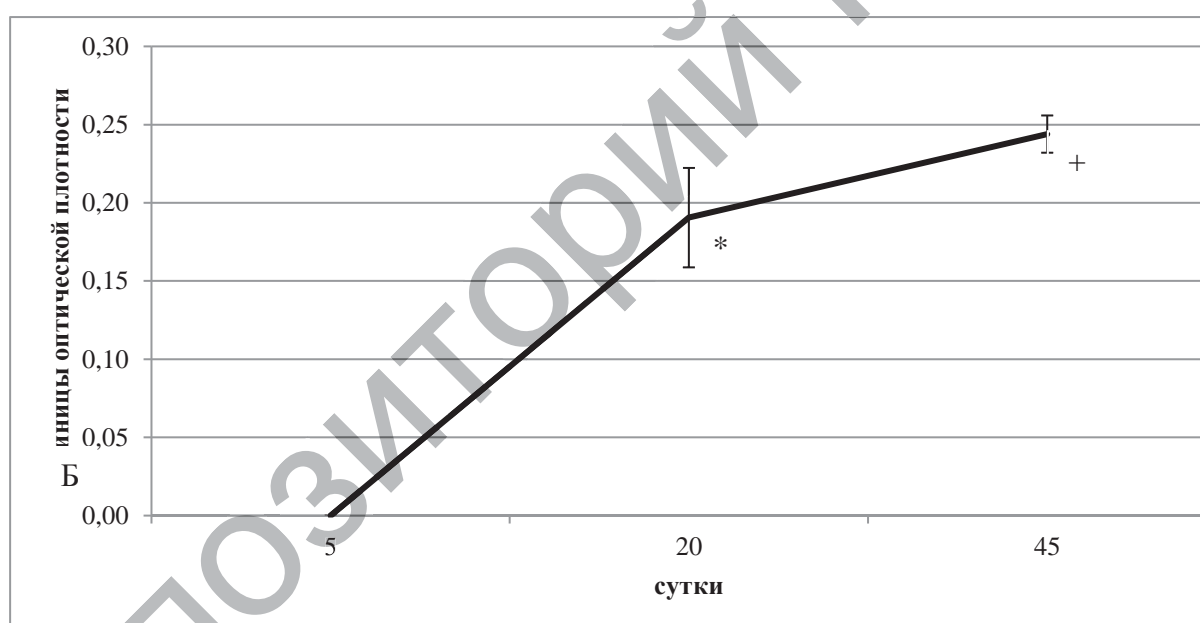
Примечания – Me±IQR; * – $p < 0,05$ по сравнению с пятью сутками;
+ – $p < 0,05$ по сравнению с 20-ми сутками

Рисунок 7.10. – Изменение активности НАДФН-ДГ в нейронах пятого слоя изокортекса крыс в постнатальном онтогенезе



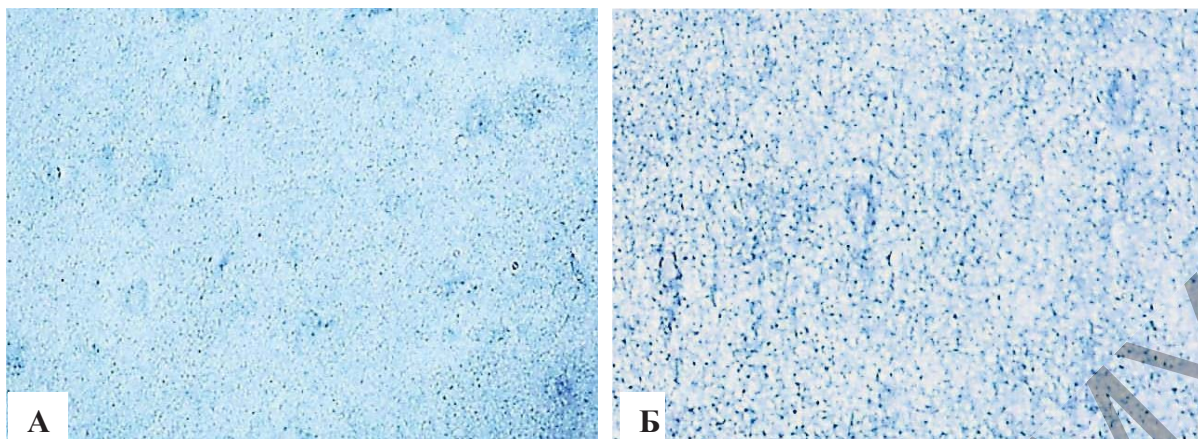
Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу.
Цифровая микрофотография. Ув. 400

Рисунок 7.11. – Активность Г-6-Ф-ДГ в нейронах пятого слоя изокортекса крыс на 20 (А) и 45-е (Б) сутки после рождения



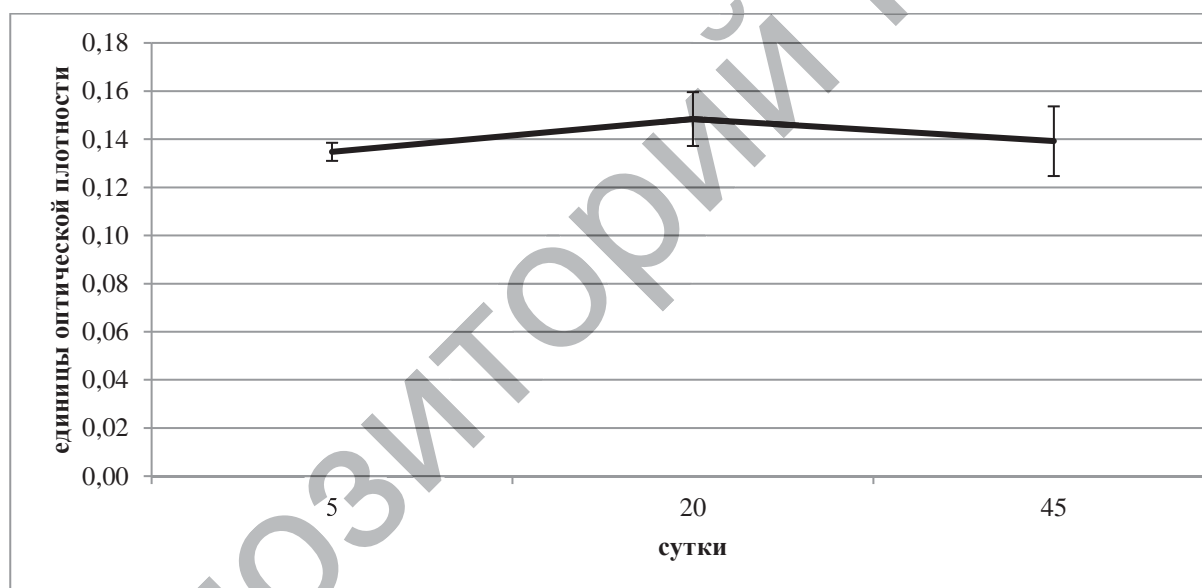
Примечания – Me±IQR; * – $p < 0,05$ по сравнению с пятью сутками;
+ – $p < 0,05$ по сравнению с 20-ми сутками

Рисунок 7.12. – Изменение активности Г-6-Ф-ДГ в нейронах пятого слоя изокортекса крыс в постнатальном онтогенезе



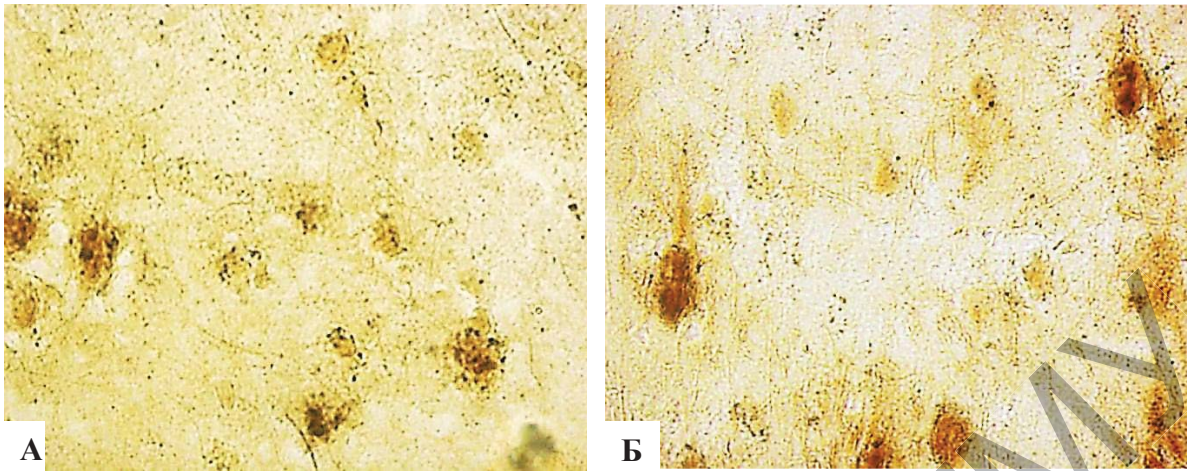
Окраска по Гесс, Скарпели, Пирсу.
Цифровая микрофотография. Ув. 400

Рисунок 7.13. – Активность ЛДГ в нейронах пятого слоя изокортекса крыс на 20 (А) и 45-е (Б) сутки после рождения



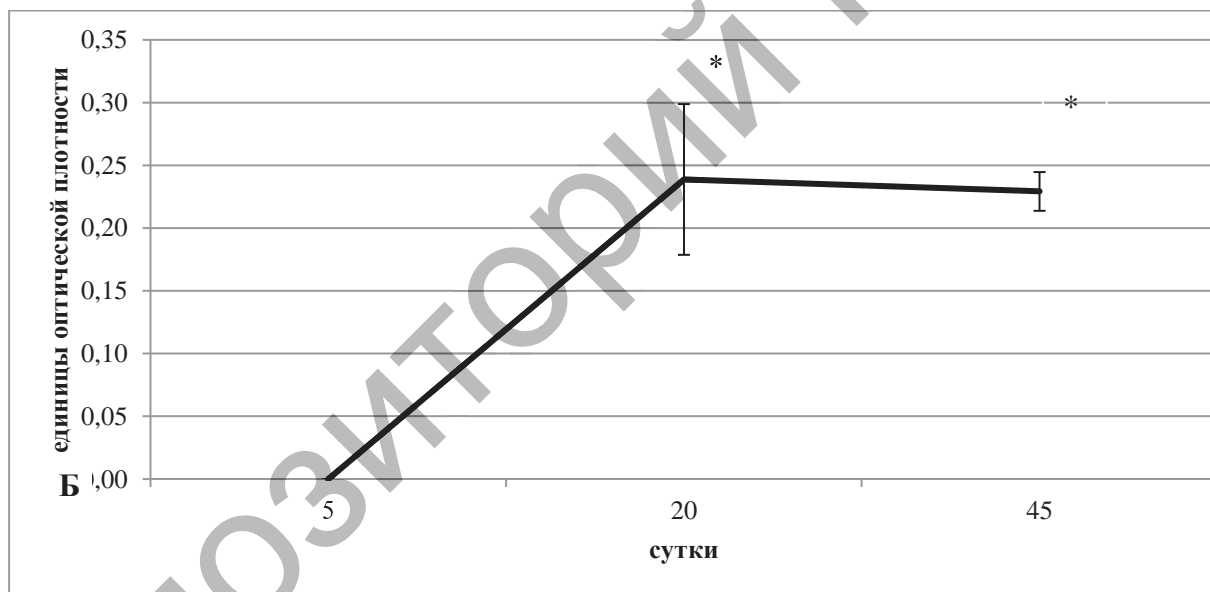
Примечание – Me±IQR

Рисунок 7.14. – Изменение активности ЛДГ в нейронах пятого слоя изокортекса крыс в постнатальном онтогенезе



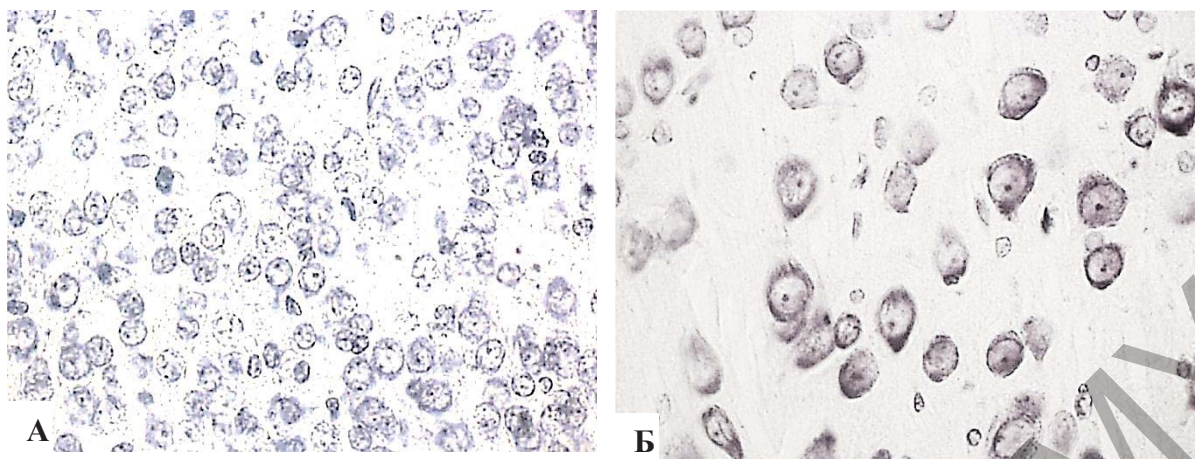
Окраска по Гомори.
Цифровая микрофотография. Ув. 400

Рисунок 7.15. – Активность КФ в нейронах пятого слоя изокортекса крыс на 20 (А) и 45-е (Б) сутки после рождения



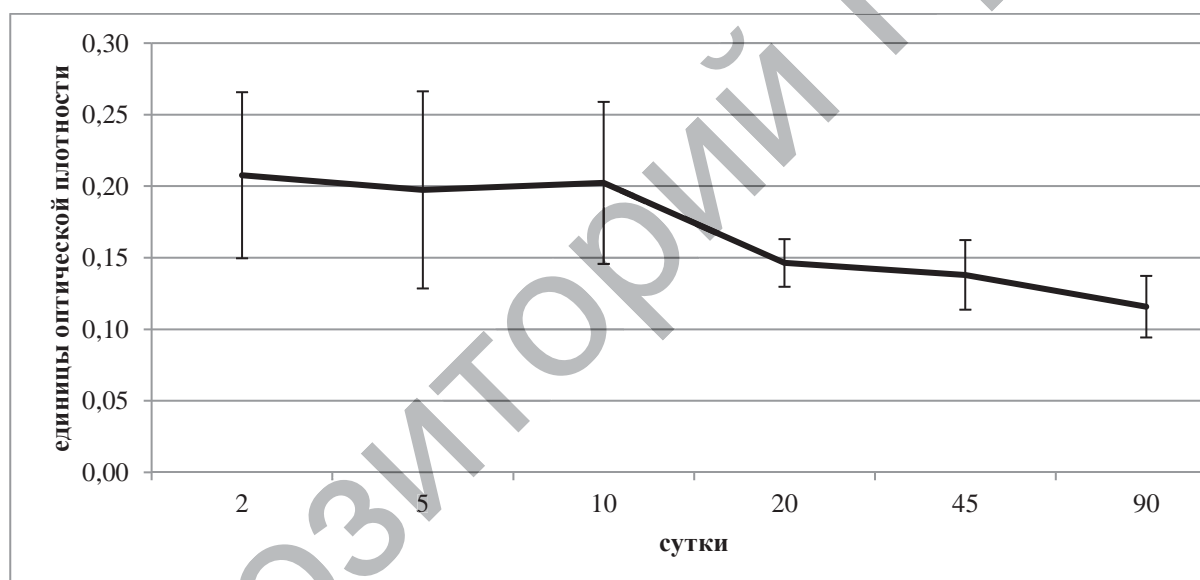
Примечания – Me±IQR; * – p<0,05 по сравнению с пятью сутками

Рисунок 7.16. – Изменение активности КФ в нейронах пятого слоя изокортекса крыс в постнатальном онтогенезе



Окраска по Эйнарсону.
Цифровая микрофотография. Ув. 400

Рисунок 7.17. – Содержания РНП в нейронах пятого слоя изокортекса крыс на 5 (А) и 90-е (Б) сутки после рождения



Примечание – Me±IQR

Рисунок 7.18. – Динамика содержания РНП в цитоплазме нейронов пятого слоя изокортекса крыс в постнатальном онтогенезе

На пятые сутки после рождения цистерны комплекса Гольджи еще не сформированы и представлены вакуолями. Затем вакуоли преобразуются в плоские цистерны, ширина которых постепенно уменьшается (рис. 7.4, табл. 7.1).

Относительное количество лизосом на единицу площади цитоплазмы и их размеры значительно увеличиваются к 20-м

суткам постнатального развития (в 3-4 раза ($p < 0,05$)), а затем несколько снижаются; при этом электронно-микроскопически лизосомы становятся более вытянутыми (табл. 7.1).

Сходным образом изменяется и активность КФ в цитоплазме маркерного фермента лизосом. На пятые сутки после рождения ее активность крайне мала (ниже уровня чувствительности метода), а на 20-е сутки достигает максимума (табл. 7.2).

Таким образом, в постнатальном онтогенезе мозга крысы происходят закономерные качественные и количественные изменения органелл внутренних пирамидных нейронов фронтальной коры. Так, очевидно прогрессивное нарастание количества митохондрий, их площадь к 20-м суткам резко увеличивается, а затем несколько снижается. При этом митохондрии становятся менее сферичными и более вытянутыми, в них прогрессивно нарастает количество и длина крист.

Это сопровождается повышением в цитоплазме нейронов активности маркерных ферментов митохондрий СДГ (фермента аэробного окисления углеводов в цикле Кребса) и НАДН-ДГ (митохондриального фермента, участвующего в переносе электронов и являющегося важным связующим звеном между конечными продуктами распада углеродного скелета и дыхательной цепью). Это свидетельствует о повышении функциональной активности митохондрий и энергетического обеспечения нейронов.

На пятые сутки после рождения в цитоплазме нейронов преобладают свободные рибосомы, затем они постепенно связываются с мембранами ГрЭС. При этом протяженность ее цистерн на единицу площади цитоплазмы прогрессивно возрастает. Преобладание свободных рибосом на раннем этапе постнатального развития свидетельствует о преобладании биосинтеза белка для собственных нужд бурно растущих нейронов. Происходящее в более поздние сроки повышение протяженности цистерн ГрЭС и числа связанных рибосом свидетельствует о нарастании биосинтеза белка на экспорт для транспорта белка к формирующимся терминалям.

Цистерны комплекса Гольджи на 5-е сутки после рождения не сформированы, в процессе формирования, их ширина последовательно снижается.

Относительное количество лизосом на единицу площади цитоплазмы и их размеры увеличиваются, затем несколько снижаются в постнатальном онтогенезе. Гистохимические исследования показали, что сходным образом изменяется и активность маркерного фермента лизосом КФ [3]. Все это отражает нарастание процессов аутофагии в данных нейронах.

Все результаты вполне согласуются с данными литературы о возрастных особенностях ультраструктуры пирамидных нейронов коры мозга крысы [8, 10, 12].

Полученные ультраструктурные и гистохимические данные характеризуют формирование и дифференцировку органелл, развитие энергетической, белоксинтезирующей систем, аппарата внутриклеточного переваривания и защиты внутренних пирамидных нейронов коры мозга в постнатальном онтогенезе.

Глава 8

ДИНАМИКА СИНАПТОГЕНЕЗА ИЗОКОРТЕКСА КРЫСЫ

Процессы переработки информации в разных областях коры больших полушарий у крыс базируются на некоторых универсальных для всех отделов нервной системы механизмах, в основе которых лежат процессы, изменяющие возбудимость нервных клеток. При этом структурами, обеспечивающими межнейрональные связи, являются коммуникационные соединения, называемые синапсами. Нервный импульс передается с одного нейрона на другой через медиатор, химический посредник. Медиатор взаимодействует со специфическими рецепторами другого нейрона, изменяя его функциональную активность посредством вторичных внутриклеточных мессенджеров. Всего в нервной системе обнаружено около сотни разных медиаторов и, соответственно, нейронов разной медиаторной природы. Причем на каждом нейроне могут заканчиваться аксоны нейронов разной медиаторной природы [Бонь Е. И., Зиматкин С. М., 2016, 2017].

Развитие нейропиля в динамике постнатального онтогенеза

Кроме тел нейронов, в нервной ткани мозга выделяют нейропил, образованный дендритами корковых нейронов и многочисленными аксонами афферентных нейронов, образующих синапсы. У пирамидных нейронов новорожденных крысят определяются верхушечные дендриты и зачатки базальных дендритов, причем разветвления верхушечных дендритов плохо развиты. Дендриты имеют неровные контуры и варикозноподобные утолщения. На дендритах встречаются лишь единичные шипики. Аксоны, спускаясь вниз, почти не имеют коллатералей. Синаптические контакты у новорожденного выявляются крайне редко. В основном это аксо-дендритические синапсы на крупных дендритах

с незначительным уплотнением синаптических мембран и редкими синаптическими пузырьками.

На вторые сутки постнатального развития базальные дендриты у многих нейронов изокортекса крысы более выражены, чем у новорожденного. Они длиннее, иногда покрыты единичными шипиками. Верхушечные дендриты имеют короткие боковые ответвления. Часто можно видеть, как аксон идет параллельно апикальному дендриту, касаясь его в одном или нескольких местах. Гетерохронность в созревании отростков (более ранняя дифференцировка верхушечных дендритов по сравнению с базальными) является универсальной, характерной для созревания корковых клеток как животных, так и человека [Антонова А. М., 1973]. Это определяется их разным функциональным назначением. Структура синапсов аналогична описанной выше у новорожденного крысенка.

Периоду слабого развития межнейронных связей на ранних стадиях постнатального онтогенеза соответствует незрелость функциональной активности коры мозга. У новорожденных крысят нейроны электрически не возбудимы: до шестидневного возраста нет признаков электрической активности или она нерегулярна и непостоянна [Попова Э. Н., 1976].

На 7-е сутки после рождения на верхушечных дендритах нейронов пятого слоя изокортекса можно выделить три зоны с разной формой и плотностью расположения шипиков. В первой зоне, вблизи от тела нервной клетки, шипики редкие, широкие и низкие, имеющие форму выступов и утолщений. Во второй зоне число шипиков увеличивается и меняется их форма: они становятся более узкими и длинными. На конечных разветвлениях дендритов шипики редкие, узкие и длинные. Выявляются контакты аксонных разветвлений со стволом и шипиками дендритов. В верхнем этаже коры часто встречаются нейроны со слабо развитыми базальными дендритами.

Возрастает количество асимметричного типа синапсов на крупных и среднего калибра дендритах, имеются синапсы на шипиках, в которых в этом возрасте не удается обнаружить достаточно выраженного шипикового аппарата. Ультраструктура многих синапсов усложняется: повышается электронная плотность синаптических мембран, особенно постсинаптической, увеличивается число синаптических пузырьков. Однако синапсы в этом

возрасте еще мелкие, их «активные зоны» в большинстве случаев имеют незначительную протяженность, количество синаптических пузырьков невелико и распределяются они по синаптическому окончанию чаще всего диффузно [Попова Э. Н., 1976].

К 14-м суткам жизни увеличивается число и протяженность дендритов, усложняется их ветвление. Базальные дендриты большинства нейронов имеют первичные, вторичные и третичные ветви, густо покрытые шипиками, хотя в верхних слоях еще встречаются нейроны со слабо развитыми базальными дендритами.

Количество шипиков во всех трех зонах верхушечных дендритов возрастает, а сами шипики становятся более разнообразными по форме и величине, причем многие из них имеют отчетливо выраженную ножку и головку. Часто выявляются касательные контакты разветвлений аксона с рядом следующих друг за другом шипиков и изредка – концевые контакты на одном шипике.

К 14-м суткам постнатального онтогенеза количество синапсов увеличивается, а субмикроскопическая структура многих из них становится похожей на таковую у взрослой крысы. Увеличивается протяженность «активной зоны», чаще встречаются синапсы с двумя утолщениями синаптических мембран. В синапсах возрастает количество синаптических пузырьков и меняется соотношение разных форм синаптических контактов. В этом возрасте преобладающую часть синапсов составляют контакты на шипиках, в которых отчетливо выявляется шипиковый аппарат. Часто определяются аксо-соматические контакты и сходные с ними синапсы на крупных ветвях дендритов. Появляются также сложные формы взаиморасположения синапсов, синапсы на инвагинированных отростках и аксо-аксональные синапсы, которые у семидневного крысенка не обнаруживались [Попова Э. Н., 1976, 2010].

Отражением усложнений структурной организации коры на протяжении первых недель постнатального онтогенеза крысы являются изменения биоэлектрической активности. В возрасте 7-10 дней в коре мозга крыс развивается тенденция к увеличению регулярности, ритмичности, постоянства и продолжительности электрической активности. С пятого по 10-й день жизни на электроэнцефалограмме (ЭЭГ) возрастает частота и амплитуда электрических колебаний: от 10-15 в секунду при амплитуде 5-10 мВ

на пятый день до 20 колебаний в секунду с амплитудой 10-50 мВ – на 10-й день. Около двухнедельного возраста у крыс развивается зрелый тип ЭЭГ, причем с 10-го по 15-й день после рождения быстро растет постсинаптический потенциал, достигая 6-12 мВ по сравнению с 19 мВ у взрослой крысы [Хананашвили М. М., 1971].

Между 14 и 30-м днями жизни электрическая активность в коре возрастает, что выражается в значительном увеличении амплитуды быстрых колебаний и появлении медленных волн. Электрическая реакция на звук регистрируется на 14-й день жизни, но регулярной она становится на 17-19-й день, а с 20-го дня биоэлектрическая реакция коры приближается по своей характеристике к типу, наблюдаемому у взрослого организма [Адрианов О. С., 1974].

Период функционального созревания синаптических контактов совпадает с динамикой процесса миелинизации. К 10-му дню жизни миелинизация охватывает лобную кору, к 12-му – теменную, и отсюда распространяется на соседние области. Позднее всего миелинизируется затылочная кора [Полякова А. Г., 1976].

Структурная незрелость высших звеньев двигательной системы у новорожденных и крысят первых дней жизни коррелирует с функциональной незрелостью мозга и несовершенством двигательных реакций. В этот период онтогенеза у крысят отсутствует четкая двигательная реакция на звуковой раздражитель и невозможна выработка оборонительного условного рефлекса. Спустя 2 недели после рождения двигательные реакции крысят уже довольно сложны и координированы. Такому проявлению двигательной функции соответствует достаточная дифференцировка изокортекса [Попова Э. Н., 1976].

С помощью метода фракционирования исследованы синапсомы в изокортексе крыс от вторых до 21-х суток постнатального онтогенеза. После рождения нарастало количество синапсов, изменялась ультраструктура: уменьшалось количество рибосом и увеличивалось число синаптических пузырьков. Начиная с 4-го дня жизни, десмосомовидные контакты постепенно становятся асимметричными, причем постсинаптическое утолщение подвергается дифференцировке с седьмого дня после рождения, когда появляются шипики.

У новорожденного крысенка наряду с симметричными синапсами, содержащими редкие синаптические пузырьки, имеются синапсы с постсинаптической специализацией. С седьмого дня жизни происходит увеличение числа асимметричных синапсов и усложнение их субмикроскопического строения. В возрасте 60 дней количество синапсов в изокортексе достигает 65,5% от такового у взрослого животного.

На 12-13-й день жизни у крысят в пятом слое лобной коры имеется мало синапсов. Их количество резко увеличивается в период между 14 и 26-м днями после рождения, но и на относительно поздних стадиях постнатального онтогенеза имеются незрелые (десмосомовидные) синаптические контакты [Артюхина Н. И., 1975].

Говоря об общей закономерности развития синапсов в лобной коре крыс, следует отметить, что в верхних слоях коры на ранних стадиях онтогенеза встречаются профили с малым числом синаптических пузырьков, концентрирующихся около синаптической щели. Количество всех типов синапсов резко возрастает к 14-му дню жизни и составляет больше половины их числа у взрослой крысы, у которой оно равно 12×10^{11} в 1 см^3 .

В затылочной коре на протяжении 2-3-й недели жизни крыс также происходят наиболее значительные изменения структуры нейронов и межнейрональных связей, причем в период с 12-го по 16-й день жизни (начало зрительной афферентации) дифференцировка нейронов практически заканчивается. В это время резко увеличивается количество синапсов, усложняется их ультраструктура, выявляются все три основных типа межнейрональных контактов. Появляются новые формы синаптических контактов на тонких ветвях дендритов, одного аксона с несколькими постсинаптическими отростками или, наоборот, нескольких аксонов с одним дендритом. Однако в противоположность лобной коре, в затылочной коре в период прозревания имеются лишь единичные аксосоматические синапсы в верхних слоях. Шипиковый аппарат впервые появляется на 12-14-й день.

В конце третьей недели жизни крыс типичную для взрослой особи ультраструктуру приобретает и теменная область коры мозга [Костюк П. Г., 1983].

Установлено, что онтогенез дендритов в изокортексе крыс проходит ряд последовательных стадий:

- 1) развитие верхушечных дендритов;
- 2) развитие ветвей верхушечного дендрита в 1-м слое;
- 3) развитие первичных ветвей базальных дендритов и коллатеральных ветвей верхушечного дендрита вблизи перикариона;
- 4) дальнейшее развитие базальных дендритов и появление новых коллатеральных ветвей верхушечного дендрита;
- 5) появление шипиков [Попова Э. Н., 1976].

Вполне возможно, что шипики образуются из варикозных утолщений.

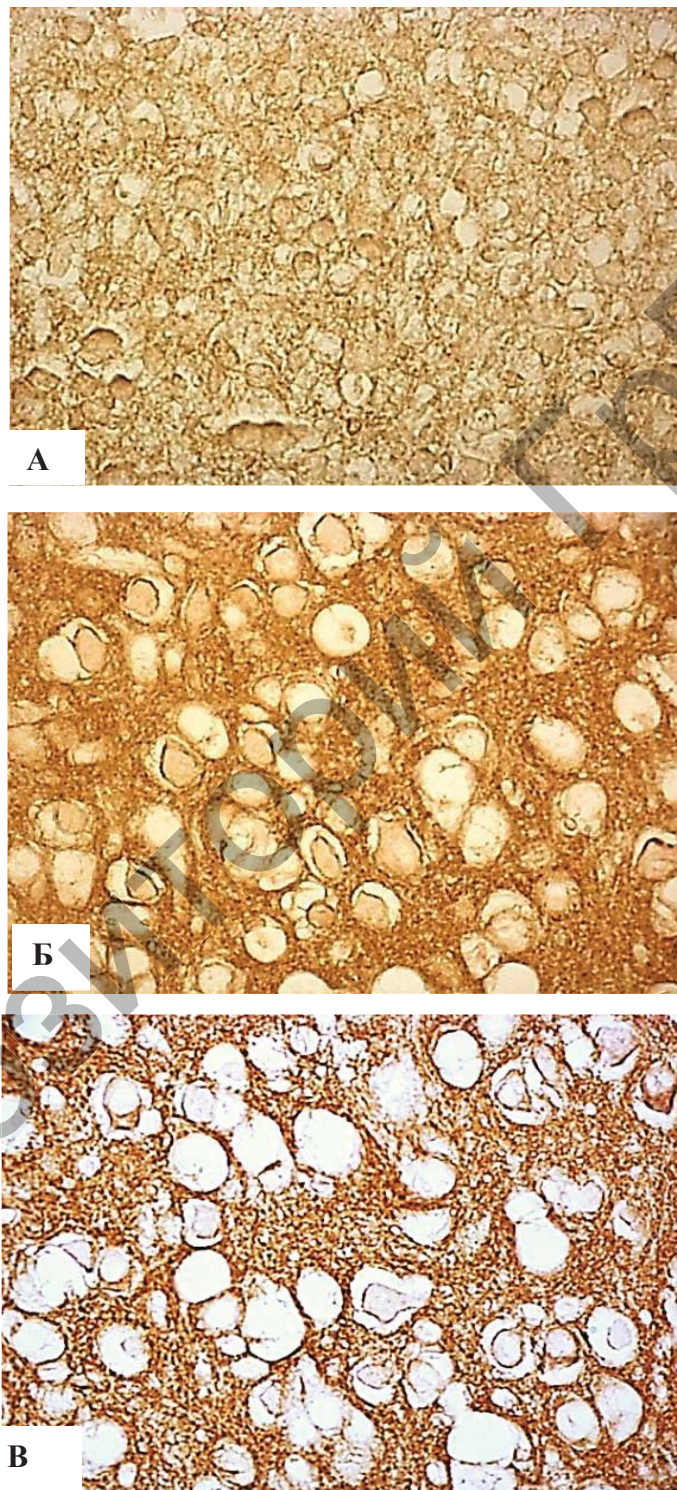
Электронная микроскопия углубила светооптические данные и показала, что у крысят в возрасте до 6-9 дней еще нет тонких дендритных разветвлений, хотя группы нейронов имеют 3-4 отростка, а цитоплазма этих клеток богата внутриклеточными органеллами. Развитие дендритных терминалей идет параллельно с падением плотности расположения клеток [Шёstrand Ф., 1963; Попова Э. Н., 1976].

Изучение постнатального синаптогенеза изокортекса

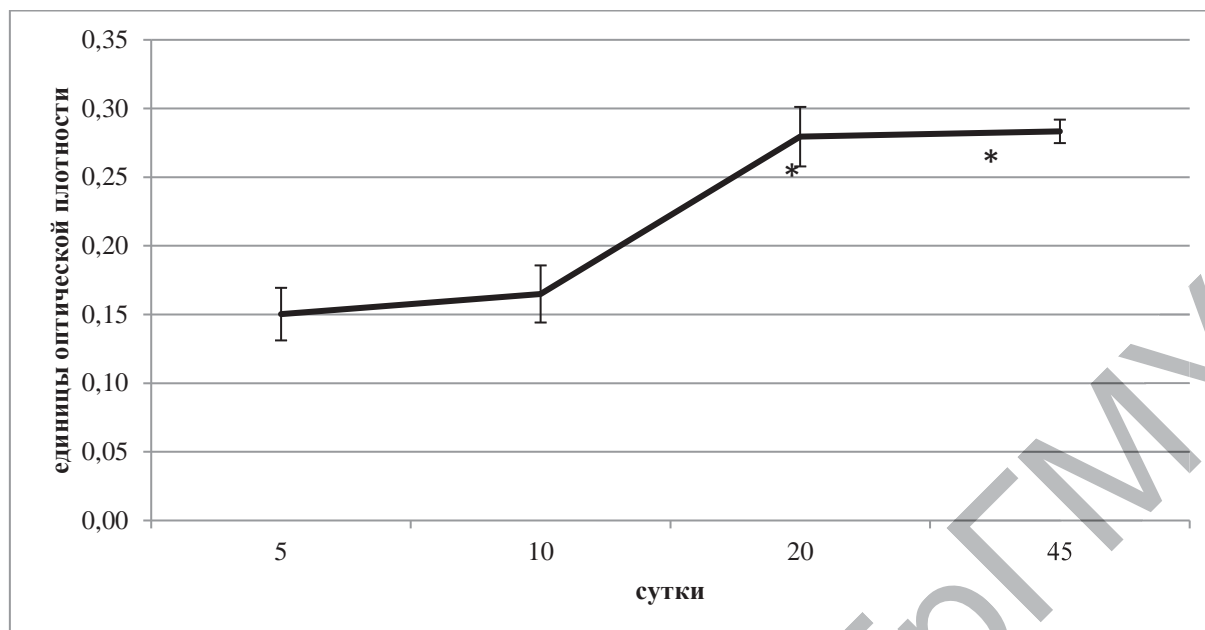
Синаптофизин (СФ) – это трансмембранный гликопротеин мелких синаптических пузырьков нейронов. С помощью ультраструктурной иммуноцитохимии СФ выявлен во всех малых (не содержащих пептиды) синаптических пузырьках в нервной системе, независимо от того, какой медиатор они содержат, но не был обнаружен в мембранах крупных пептид-содержащих пузырьков [обзор Zimatkin S. M.; Von E. I., 2017]. Основные функции СФ связывают с формированием синаптических пузырьков, выделением из них нейромедиаторов и синаптогенезом. Известно, что мембрана синаптических пузырьков в большей степени обогащена холестерином в сравнении с другими мембранами нейронов. Показано, что одним из основных холестерин-связывающих белков пузырьков является СФ. На этом факте основывается мнение, что СФ является одним из ключевых белков, необходимых для биогенеза синаптических пузырьков [Barr A. M., 2005].

В нашем исследовании показано, что в постнатальном онтогенезе происходит прогрессивное нарастание экспрессии маркера синаптических пузырьков синаптофизина (СФ).

На пятые и 10-е сутки иммунореактивность была низкой, а с 10 по 20-е сутки наблюдалось значительное ее повышение – на 47% ($p < 0,05$). Затем с 20 по 45-е сутки экспрессия СФ существенно не менялась (табл. 8.1; рис. 8.1, 8.2) [Бонь Е. И.; С. М. Зиматкин, 2017].



Экспрессия СФ. Цифровая микрофотография. Ув. 400
**Рисунок 8.1. – Экспрессия СФ в нейропиле пятого слоя
изокортекса крыс на 5 (А), 20 (Б) и 45-е (В) сутки после рождения**



Примечания – Me±IQR; * – p<0,05 по сравнению с 10-ми сутками

Рисунок 8.2. – Изменение экспрессии СФ в пятом слое изокортекса крыс в разные сроки после рождения

Таблица 8.1. – Экспрессия СФ в нейропиле пятого слоя изокортекса крыс, (Me (LQ; UQ)), в единицах оптической плотности

Сроки после рождения	Контроль
5-е сутки	0,15 (0,14; 0,16)
10-е сутки	0,165 (0,15; 0,17)
20-е сутки	0,28 (0,27; 0,3)*
45-е сутки	0,28 (0,27; 0,3)*

Примечание – * – p<0,05 по сравнению с 10-ми сутками

На электронно-микроскопическом уровне во внутреннем пирамидном слое в постнатальном онтогенезе наблюдалось повышение плотности расположения синапсов, в них содержалось большее количество синаптических пузырьков, в основном связанных с пресинаптической мембраной (рис. 8.3, 8.4, 8.5, 8.6).

Развитие синаптического аппарата коррелирует со становлением ультраструктуры и гистохимических характеристик нейронов изокортекса крыс в динамике постнатального онтогенеза.

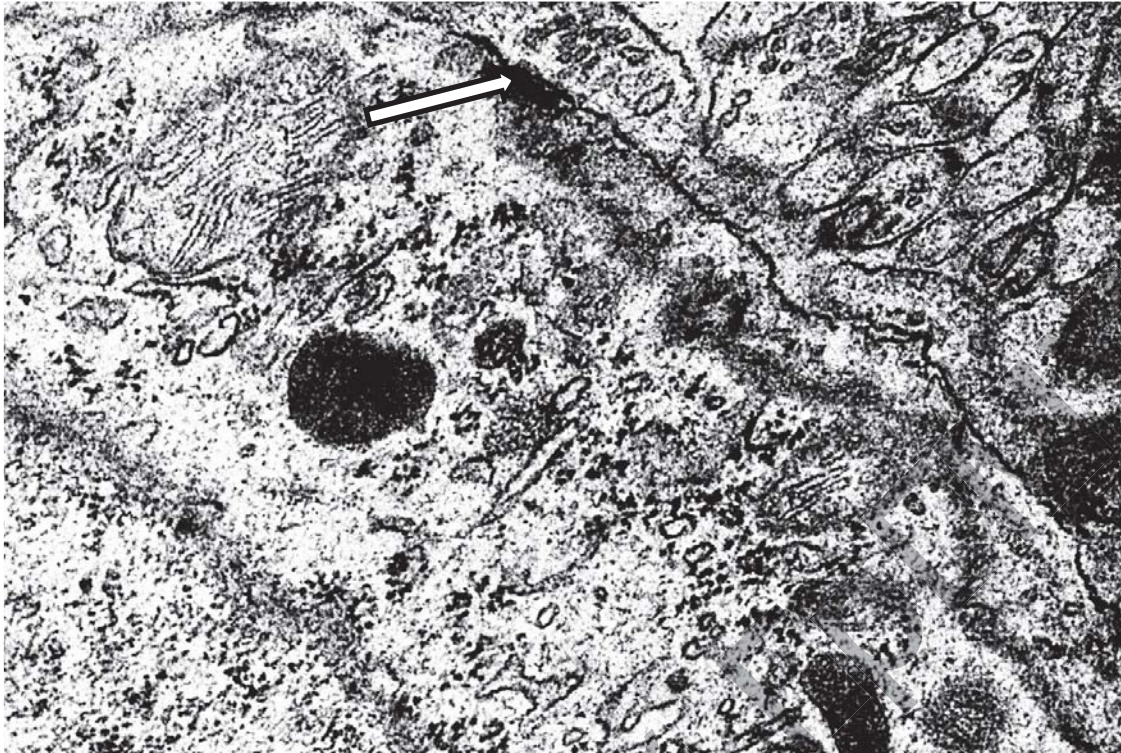


Рисунок 8.3. – Аксосоматические синапсы на внутренних пирамидных нейронах изокортекса 20-суточных крыс
Синапсы показаны стрелками. Увеличение: 50000. Электронограммы

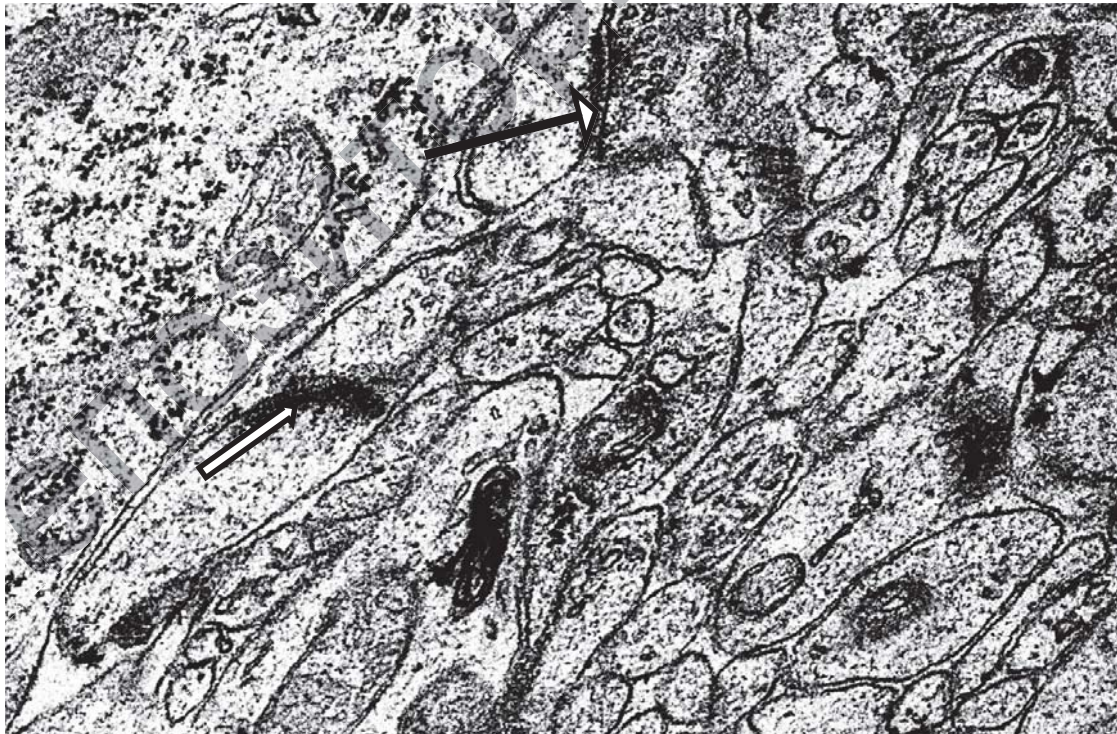


Рисунок 8.4. – Аксодендритические синапсы в нейрониле внутреннего пирамидного слоя изокортекса 20-суточных крыс
Синапсы показаны стрелками. Увеличение: 50000. Электронограммы

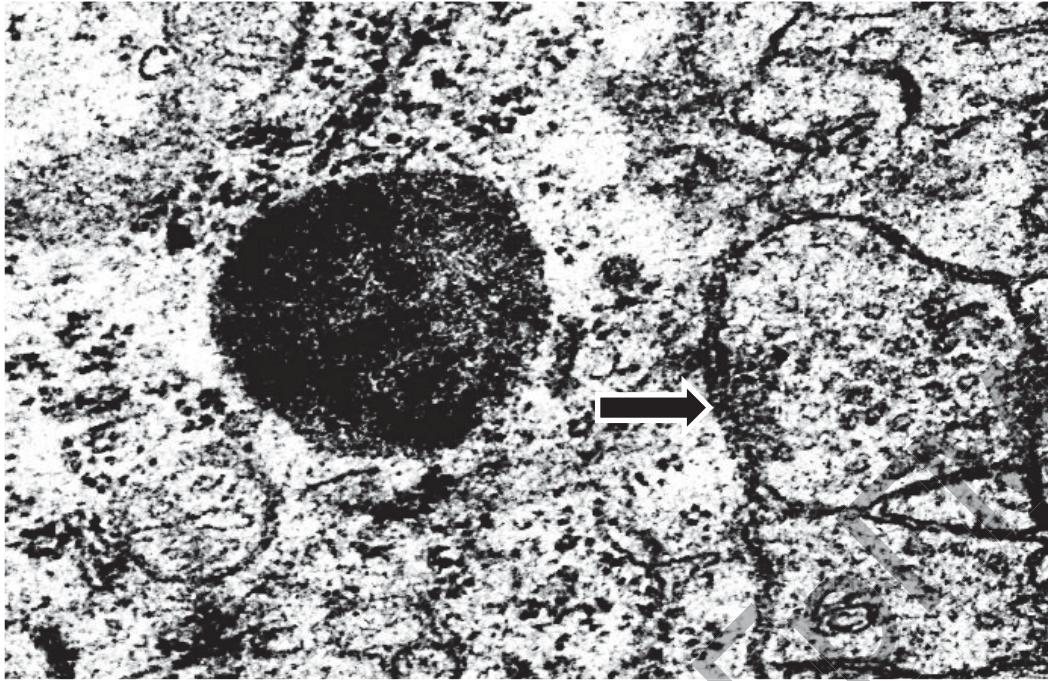


Рисунок 8.5. – Аксосоматические синапсы на внутренних пирамидных нейронах изокортекса 45-суточных крыс
Синапсы показаны стрелками. Увеличение: 50000. Электронограммы

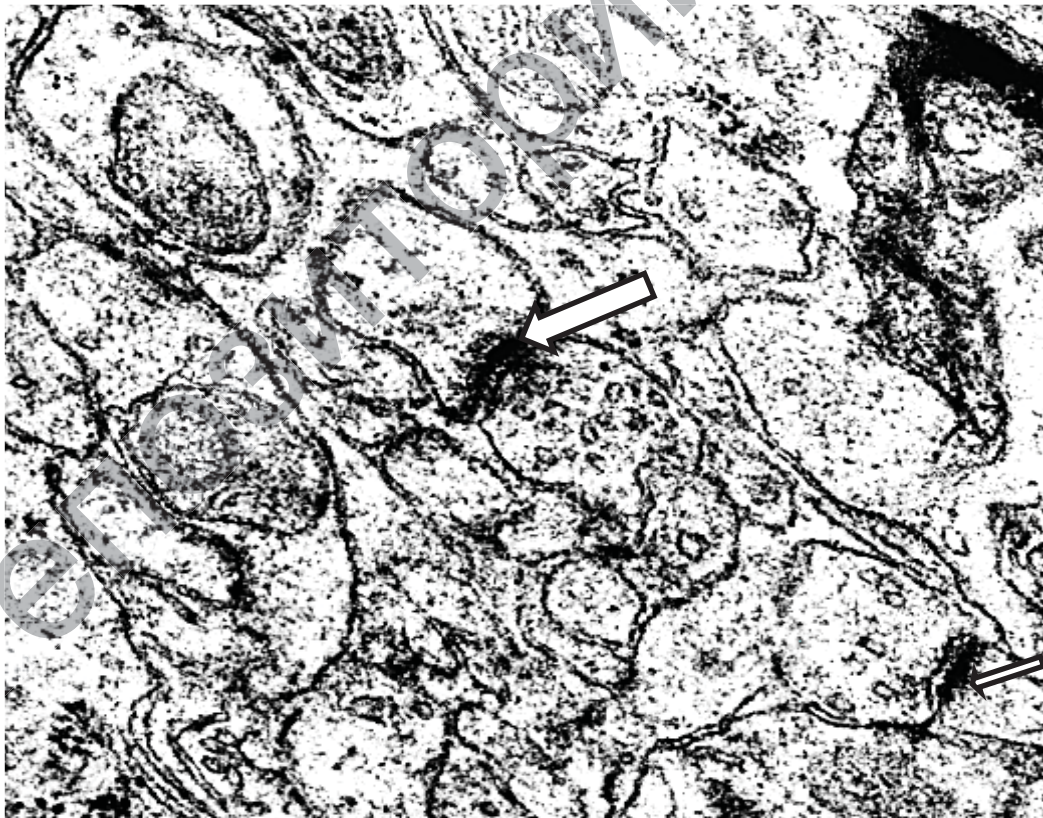


Рисунок 8.6. – Аксодендритические синапсы в нейроне внутреннего пирамидного слоя изокортекса 45-суточных крыс
Синапсы показаны стрелками. Увеличение: 50000. Электронограммы

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Несмотря на явные различия размеров и формы головного мозга крысы и человека, микроскопическое строение разных отделов древней, старой и новой коры мозга крысы сходно по строению и функциям с корой головного мозга человека. Изложенные в главах 1 и 2 сведения о морфофункциональной организации филогенетически разных отделов коры головного мозга крысы дают основу для дальнейшего изучения их в норме и при патологии, позволяют экстраполировать на человека полученные экспериментальные данные в тех их аспектах, которые не связаны со второй сигнальной системой, уникальной для человека.

Внутриклеточная организация нейронов коры мозга включает ряд органелл, формирующих энергетическую, белоксинтезирующую систему, аппарат внутриклеточного переваривания и защиты. Особенности ультраструктурной организации корковых нейронов описаны в главе 3.

В главе 4 изложены современные представления об онтогенезе коры головного мозга крысы, раскрыты молекулярно-генетические механизмы развития коры.

У крыс со вторых по 90-е сутки после рождения происходит прогрессивное утолщение всех изучаемых отделов коры. В коре головного мозга наблюдалось закономерное уменьшение во времени (со вторых по 90-е сутки постнатального онтогенеза) плотности расположения нейронов, что связано с ростом тел нейронов (площадь перикарионов прогрессивно нарастает) и их отростков. По нашим данным, можно выделить два основных периода роста перикарионов нейронов – со вторых по 10-е и с 45-х по 90-е сутки постнатального развития (глава 5).

Проведен анализ типов клеток по степени хромофилии цитоплазмы (интенсивности окраски цитоплазмы нейронов): нормохромные (умеренное окрашивание цитоплазмы), гиперхромные нейроны (интенсивное окрашивание), гиперхромные сморщенные, гипохромные (слабое окрашивание) и клетки-тени

(очень слабое окрашивание). «Темные» нейроны нужно рассматривать как клетки с увеличенным количеством рибосом, особенно свободных, в цитоплазме и, соответственно, с повышенным белковым синтезом, ориентированным в основном на собственные нужды клетки. Сморщивание нейронов следует рассматривать как тяжелое патологическое их состояние, иногда необратимое и приводящее к гибели нейронов. Гипохромные нейроны имеют низкую функциональную активность, о чем свидетельствуют гистохимические данные об угнетении в них активности окислительных ферментов и снижении энергообеспечения (глава 6).

В постнатальном онтогенезе мозга крысы происходят закономерные качественные и количественные изменения органелл внутренних пирамидных нейронов изокортекса. Происходит прогрессивное нарастание количества митохондрий, в них нарастает количество и длина крист. Это сопровождается повышением в цитоплазме нейронов активности маркерных ферментов митохондрий, что свидетельствует о повышении функциональной активности митохондрий и энергетического обеспечения нейронов. Преобладание свободных рибосом на раннем этапе постнатального развития свидетельствует о преобладании биосинтеза белка для собственных нужд бурно растущих нейронов. Происходящее в более поздние сроки повышение протяженности цистерн ГрЭС и числа связанных рибосом свидетельствует о нарастании биосинтеза белка на экспорт для транспорта белка по отросткам к формирующимся терминалям. Полученные ультраструктурные и гистохимические данные характеризуют формирование и дифференцировку органелл, развитие энергетической, белоксинтезирующей систем, аппарата внутриклеточного переваривания и защиты внутренних пирамидных нейронов коры мозга в постнатальном онтогенезе (глава 7).

Период функционального созревания синаптических контактов совпадает с динамикой процесса миелинизации. Установлено, что онтогенез дендритов в изокортексе крыс проходит ряд последовательных стадий: 1) развитие верхушечных дендритов; 2) формирование ветвей верхушечного дендрита в 1-м слое; 3) формирование первичных ветвей базальных дендритов и коллатеральных ветвей верхушечного дендрита вблизи перикариона;

4) дальнейшее развитие базальных дендритов и появление новых коллатеральных ветвей верхушечного дендрита; 5) появление шипиков. Экспрессия маркера синаптических пузырьков синаптофизина в нейропиле нейронов пятого слоя фронтальной коры головного мозга крыс с пятых по 45-е сутки постнатального развития постепенно закономерно возрастает, что связано с прогрессивным синаптогенезом, особенно в период с 10 по 20-е сутки постнатального развития (глава 8).

В литературе накоплены многие разрозненные данные о строении и развитии коры головного мозга животных и человека. В нашей монографии мы попытались на уровне современных знаний, с учетом материалов исследований других ученых объединить имеющиеся сведения в целостную картину. Однако методы исследования в биологии постоянно совершенствуются, что способствует пересмотру теорий и углублению понимания морфофункциональной организации коры головного мозга и её развития в онтогенезе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адрианов, О. С. О таламических проекциях теменной области коры мозга / О. С. Адрианов // Журн. высш. нервн. деятельности им. И. П. Павлова. – 1974. – Т. 24, № 3. – С. 596–603.
2. Александровская, М. М., Гейнисман Ю.Я. Структурные и метаболические изменения головного мозга у животных после повторного введения аминазина / М. М. Александровская, Ю. Я. Гейнисман // Бюллетень экспериментальной биологии. – 1964. – № 9. – С. 80–86.
3. Алов, И. А. Основы функциональной морфологии клетки: монография / И. А. Алов, А. И. Брауде, М. Е. Аспиз. – Москва, «Медицина», 1966. – 414 с.
4. Антонова, А. М. // Арх. анат., гистол. и эмбриол. – 1973. – Т. 65, № 12. – С. 22–32.
5. Аппель, Б. И. Нуклеиновые кислоты: от А до Я / Б. И. Аппель. – М. : Бином. Лаб. знаний, 2013. – 413 с.
6. Батин, Н. В. Компьютерный статистический анализ данных : учеб.-метод. пособие / Н. В. Батин. – Минск : Ин-т подгот. науч. кадров НАН Беларуси. – 2008. – 160 с.
7. Белехова, М. Г. Распределение кальций связывающих протеинов в центральных и периферических отделах слухового центра черепах / М. Г. Белехова, Н. Б. Кенигфест, О. А. Карамян, Н. П. Веселкин // Журн. эвол. биох. и физиол. – 2004. – Т. 40, №4. – С. 450–455.
8. Боголепов, Н. Н. Методы электронно-микроскопического исследования мозга : учеб. пособие / Н. Н. Боголепов // I Моск. мед. ин-т им. И. М. Сеченова. – М., 1976. – 72 с.
9. Бонь, Е. И. Анатомические особенности коры мозга крысы / Е. И. Бонь, С. М. Зиматкин // Новости мед.-биол. наук. – 2016. – Т. 14, № 4. – С. 49–54.
10. Бонь, Е. И. Динамика гистологических изменений в парietальной коре мозга крыс, подвергавшихся антенатальному воздействию алкоголя / Е. И. Бонь, С. М. Зиматкин // Новости медико-биологических наук. – 2015, № 2. – С. 146–151.
11. Бонь, Е. И. Динамика цитохимических изменений в цингулятной коре мозга крыс, подвергавшихся антенатальному воздействию алкоголя / Е. И. Бонь, С. М. Зиматкин // Новости медико-биологических наук. – 2016. – Т. 13, № 1. – С.17–22.
12. Бонь, Е. И. Микроскопическая организация изокортекса крысы / Е. И. Бонь, С. М. Зиматкин // Новости медико-биологических наук. – 2017. – № 4. – С. 80–88.

13. Бонь, Е. И. Нарушения синаптогенеза в коре мозга крыс, подвергавшихся антенатальному воздействию алкоголя / Е. И. Бонь, С. М. Зиматкин // Журнал Гродненского медицинского университета. – 2017. – № 15(5). – С. 538–542.

14. Бонь, Е. И. Онтогенез коры головного мозга крысы / Е. И. Бонь, С. М. Зиматкин // Новости мед.-биол. наук. – 2014. – Т. 10, № 4. – С. 238–244.

15. Бреннер, С. РНК, рибосомы и белковый синтез. В кн.: Регуляторные механизмы клетки. ИЛ. – 1963. – 245 с.

16. Вебстер, Г. Структура и функция рибосом / Г. Вебстер, С. Уитман // В кн.: Труды V международного биохимического конгресса. II симпозиум. М. – 1962. – С. 34.

17. Волянский, Ю. Л. Молекулярные механизмы программированной клеточной гибели / Ю. Л. Волянский, Т. Ю. Колотова, Н. В. Васильев // Успехи соврем. биологии. – 1994. – Т. 114, № 6. – С. 679–692.

18. Воронова, Н. В. Анатомия центральной нервной системы : учеб. пособие / Н. В. Воронова, Н. М. Климова, А. М. Менджерицкий. – М. : Аспект Пресс, 2005. – 128 с.

19. Гатенби Дж. Аппарат Гольджи. В кн.: Проблемы цитологии. ИЛ, 1957, С. 242—272.

20. Гистология, цитология и эмбриология : учебник для студентов учреждений высшего образования по специальности «Медико-психологическое дело» / С. М. Зиматкин [и др.] ; под ред. проф. С. М. Зиматкина. – Гродно : ГрГМУ. – 2015. – 408 с.

21. Гистология, цитология и эмбриология : учебник для студентов учреждений высшего образования по специальности / Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Б. В. Алешин и др.; Под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. – 6-е изд., переаб. и доп. – М. : ГЭОТАР-Медиа. – 2016. – 800 с.

22. Горелов, А. А. Концепции современного естествознания [Электронный ресурс] : учеб. пособие / А. А. Горелов. – 5-е изд., переаб. и доп. – М. : Академия, 2010. – 512 с. – Режим доступа: http://inpo.svf.ru/distant/pluginfile.php/2083/mod_resource/content.1.pdf. – Дата доступа: 17.05.2016.

23. Грин, Д. Е. Строение и функция митохондрий / Д. Е. Грин // В кн.: Структурные компоненты клетки. ИЛ. – 1962. – С. 78–101.

24. Грин, Д. Е. Структура и функция субклеточных частиц / Д. Е. Грин // В кн.: V Международный биохимический конгресс. Пленарные заседания. – 1961. – Т. 5. – С. 7–36.

25. Гусельникова, В. В. NeuN – нейрональный ядерный антиген и маркер дифференцировки нервных клеток / В. В. Гусельникова, Д. Э. Коржевский // Acta Naturae. – 2015. – Т. 7, № 2 (25). – С. 46–51.

26. Дальтон, А. Аппарат Гольджи и секреторные гранулы / А. Дальтон // В кн.: Функциональная морфология клетки. ИЛ. – 1963. – С. 157–166.

27. Джинкс, Д. Нехромосомная наследственность / Д. Джинкс // М., 1966. – 213 с.

28. Дмитриева, Н. И. О периодах развития структур головного мозга в онтогенезе крысы / Н. И. Дмитриева // Журн. эволюц. биохимии и физиологии. – 1981. – Т. 17, № 3. – С. 287–292.

29. Дмитриева, Н. И. Рост головного и спинного мозга в постнатальном онтогенезе у белых крыс / Н. И. Дмитриева // Развитие головного мозга животных / ред. кол.: И. М. Вавилова [и др.]; АН СССР, Ин-т физиологии им. И. П. Павлова. – Л. : Наука, Ленингр. отд-ние, 1969. – С. 132–144.

30. Дубровинская, Н. В. Психофизиология ребенка: Психофизиологические основы детской валеологии / Н. В. Дубровинская, Д. А. Фарбер, М. М. Безруких. – Учеб. пособие для студ. высш. учеб. заведений. М.: Гуманит. изд. центр ВЛАДОС, 2000. 144 с.

31. Дюв, Де. Лизосомы — новый тип цитоплазматических частиц // Де Дюв. В кн.: Структурные компоненты клетки. – М., 1962. – С. 128–172.

32. Емельянчик, С. В. Мозг при отведении желчи: монография / С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин. – Гродно, ГрГУ. – 2012. – 303 с.

33. Емельянчик, С. В. Мозг при холестазах: монография / С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин. – Гродно, ГрГУ. – 2011. – 265 с.

34. Ермохин, П. Н. Гистология центральной нервной системы / П. Н. Ермохин // М.: Медицина. – 1969. – 278 с.

35. Жаботинский, Ю. М. Источник ошибок при морфологических исследованиях / Ю. М. Жаботинский. – Л., Наука. – 1970. – 196 с.

36. Западнюк, И. П. Лабораторные животные. Разведение, содержание, использование в эксперименте / И. П. Западнюк. – Киев : Вища шк. – 1983. – 383 с.

37. Зенков, Н. К. Внутриклеточный окислительный стресс и апоптоз / Н. К. Зенков, Е. Б. Меньшикова, Н. Н. Вольский // Успехи биол. наук. – 1999. – № 5. – С. 440–450.

38. Зиматкин, С. М. Ультраструктурные изменения нейронов фронтальной коры мозга у 45-суточных крыс после пренатального

воздействия алкоголя / С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь, О. Б. Островская // *Новости медико-биологических наук.* – 2016. – № 3. – С. 33–37.

39. Зиматкин, С. М. Гистаминергические нейроны мозга крысы после хронической алкогольной интоксикации / С. М. Зиматкин, Е. М. Федина // *Новости медико-биологических наук.* – 2012. – № 2. – С. 137–144.

40. Зиматкин, С. М. Динамика гистологических изменений во фронтальной коре мозга крыс, подвергавшихся антенатальному воздействию алкоголя / С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь // *Морфология.* – 2016. – № 2. – С. 11–15.

41. Зиматкин, С. М. Инволюция нейронов коры головного мозга крыс, потреблявших алкоголь во время беременности / С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь // *Весті НАН Беларусі.* – 2016. – № 1. – С. 59–64.

42. Зиматкин, С. М. Постнатальный органеллогенез в пирамидных нейронах коры большого мозга крысы / С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь // *Морфология.* – 2017. – № 2. – С. 20–24.

43. Зиматкин, С. М. Темные нейроны мозга / С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь // *Морфология.* – 2017. – Т. 152, № 6. – С. 81–86.

44. Зиматкин, С. М. Темные нейроны мозга / С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь // *Морфология.* – 2017. – Т. 152, № 6. – С. 81–86.

45. Зиматкин, С. М. Ультраструктура нейронов фронтальной коры мозга 20-суточных крыс после антенатальной алкоголизации / С. М. Зиматкин, Е. И. Бонь, О. Б. Островская // *Весті НАН Беларусі.* – 2016. – № 3. – С. 43–46.

46. Зурабошвили, З. А. Вопросы патоархитектоники и гистохимии центральной нервной системы при действии аминазина и тофрадила / З. А. Зурабошвили // *Тбилиси, Изд-во АН Грузинской ССР.* – 1964. – 120 с.

47. Иванова, Г. В. Условия и особенности подготовки тканей для гистоэнзимологических исследований / Г. В. Иванова // *Введение в количественную гистохимию ферментов* / Р. А. Прочуханов [и др.] ; под ред. Т. Б. Журавлёвой. – М. : Медицина, 1978. – Гл. 2. – С. 14–57.

48. Иммуноцитохимическое выявление нейронов головного мозга с помощью селективного маркера NeuN / Коржевский Д. Э. [и др.] // *Морфология.* – 2005. – Т. 128, № 5. – С. 76–78.

49. Ионтов, А. С. Изменения в коре головного мозга при височной эпилепсии / А. С. Ионтов, В. Ф. Шефер // *Журнал невропатологии и психиатрии.* – 1981. – №. 6. – С. 891–895.

50. Казаков, В. Н. К вопросу о происхождении ассоциативных вызванных потенциалов орбитальной коры / В. Н. Казаков // Физиол. Журн. СССР, 1969. – Т. 55, № 9. – С. 1070 – 1078.

51. Казаков, В. Н. Реакции нейронов теменной ассоциативной коры на различные периферические раздражения / В. Н. Казаков, В. А. Измestьев // Нейрофизиология. – 1972. – Т.4, №4. – С. 350–358.

52. Калимуллина, Л. Б. К вопросу о «темных» и «светлых» клетках / Л. Б. Калимуллина // Морфология. – 2002. – Т. 122, № 4. – С. 75–80.

53. Калиниченко, С. Г. Морфологическая характеристика апоптоза и его значение в нейрогенезе / С. Г. Калиниченко, Н. Ю. Матвеева // Морфология. – 2007. – Т. 131, № 2. – С. 16–28.

54. Карахан, В. Б. Травматические поражения центральной нервной системы / В. Б. Карахан, В. В. Крылов, В. В. Лебеде // М.: Медицина. – 2001. – 744 с.

55. Карахан, В. Б. Травмы центральной нервной системы / В. Б. Карахан // Болезни нервной системы : рук. для врачей : в 2 т. / под ред.: Н. Н. Яхно, Д. Р. Штульман, П. В. Мельничук. – М. : Медицина, 1995. – Т. 2, гл. 2. – С. 59–115.

56. Каркищенко, Н. Н. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях / Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева // М.: Профиль-2С. – 2010. – 241 с.

57. Кафф, Э. Биохимическое изучение изолированных мембран аппарата Гольджи / Э. Кафф, А. Дальтон // В кн.: Структурные компоненты клетки. ИЛ. – 1962. – С. 117–127.

58. Клецинов, В. Н. Особенности ультраструктуры нейронов с явлениями гиперхромии и вакуолизации, обнаруживаемых в нервной ткани после гипоксии / В. Н. Клецинов // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1987. – Т. 65, № 11. – С. 622–625.

59. Клецинов, В. Н. Ультраструктура нейронов с гиперхромией и вакуолизацией, наблюдаемых в нервной ткани в результате гипоксии / В. Н. Клецинов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1987. – № 11. – С. 622–625.

60. Клецинов, В. Н. Характеристика гиперхромных нейронов из очага локальной деструкции / В. Н. Клецинов // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 1983. – № 8. – С. 104–106.

61. Клецинов, В. Н. Характеристика гиперхромных нейронов из очага локальной деструкции / В. Н. Клецинов, Е. И. Койдан, Н. С. Колomeец // Бюл. эксперим. биологии и медицины. – 1983. – Т. 61, № 8. – С. 104–106.

62. Клосовский, Б. Н. Деятельное и тормозное состояние мозга / Б. Н. Клосовский, Е. Н. Космарская. – М. : Медгиз, 1961. – 411 с.

63. Ковецкий, Н. С. Нейроморфологическое и электронно-микроскопическое исследование головного мозга эмбрионов, полученных от больных алкоголизмом матерей / Н. С. Ковецкий, А. В. Солонский, А. Н. Моховиков // Алкоголизм. – 1988. – № 12. – С. 76–80.

64. Козлов, В. И. Анатомия нервной системы и органов чувств : учеб. пособие / В. И. Козлов. – М. : Практ. медицина, 2016. – 255 с.

65. Колос, Е. А. Маркер синаптических контактов – синаптофизин / Е. А. Колос, Д. Э. Коржевский // Морфология. – 2015. – Т. 147, № 1. – С. 78–82.

66. Копаладзе, Р. А. Биоэтика : Эксперименты на животных – история, состояние, перспективы : монография / Р. А. Копаладзе. – М. : Компания Спутник, 2003. – 65 с.

67. Копаладзе, Р. А. Регламентация экспериментов на животных – этика, законодательства, альтернативы: обзор / Р. А. Копаладзе ; под ред. Н.А. Горбуновой. – М., 1998. – 341 с.

68. Корочкин, И. Дифференцировка и старение нейрона. – М., Наука. – 1959. – 256 с.

69. Костюк, П. Г. Частная физиология нервной системы. – Л.: Наука. – 1983. – 734 с.

70. Краснощекова, Е. И. Модульная организация нервных центров СПб, изд-во СПбГУ. – 2007. – 130 с.

71. Кузнецов, В. К. Вопросы профилактики и лечения алкоголизма, токсикоманий и наркоманий / В. К. Кузнецов, Н. А. Лаврентьева, В. Н. Калмыкова // Фельдшер и акушерка. – 1988. – № 10. – С. 43–46.

72. Кузнецова, В. Б. Особенности ультраструктуры нейронов гистаминергического ядра E2 гипоталамуса после субтотальной ишемии головного мозга и реперфузии / В. Б. Кузнецова, Е. И. Криштофик, О. О. Козлякова // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 1. – С. 45–48.

73. Лакин, Г. Ф. Биометрия : учеб. пособие для биол. специальностей вузов / Г. Ф. Лакин. – 4-е изд., перераб. и доп. – М. : Высш. шк., 1990. – 352 с.

74. Лапшин, К. Электронномикроскопическое изучение клеток асцитной лимфомы, леченной различными химиотерапевтическими агентами / К. Лапшин, Ф. Губа // Труды VIII Международного противоракового конгресса. – 1963. – № 6. – С. 150—152.

75. Линдберг, О. Химия и физиология митохондрии и микросом / О. Линдберг, Л. Эрнстер // В кн.: Проблемы цитофизиологии. ИЛ. – 1957. – С. 111—225.

76. Майзелис, М. Я. Нарушение высшей нервной деятельности и синтеза белка в отделах мозга крыс, подвергавшихся внутриутробному воздействию этанола / М. Я. Майзелис, А. Л. Заблудовский, С. Н. Шихов // Алкоголизм и наследственность : материалы Междунар. симп., г. Ленинград, 17-19 июня 1986 г. / редкол.: И. П. Анохина [и др.]. – М., 1987. – С. 104–107.

77. Мак-Ильвейн, Г. Биохимия и центральная нервная система / Г. Мак-Ильвейн ; пер. с англ.: С. В. Гастевой, Л. Ф. Помазанской, И. Н. Улыбиной. – М. : Изд-во иностр. лит., 1962. – 143 с.

78. Максимова, Е. В. Онтогенез коры больших полушарий / Е. В. Максимова. – М.: Наука, 1990. – 184 с.

79. Максимова, Е. В. основные этапы дифференцировки нервных клеток / Е. В. Максимова // Нейроонтогенез. – М.: Наука, 1985. – С. 6–77.

80. Маркирование дифференцирующихся нервных клеток при изучении развития и патологии головного мозга [Электронный ресурс] / Д. Э. Коржевский [и др.] // Вопросы морфологии XXI века : сб. науч. тр. – СПб. : ДЕАН, 2015. – Вып. 4 : Учение о тканях. Гистогенез и регенерация / под ред. И. А. Одинцовой, С. В. Костюкевича. – С. 34–36. – Режим доступа: <http://biomed.szgmu.ru/morphology/v4/34-36.pdf>. – Дата доступа: 22.02.2017.

81. Мгалоблишвили, М. М. Влияние повреждения миндалевидного комплекса на условно-рефлекторную активность и краткосрочную память животных / М. М. Мгалоблишвили // Сообщ. АН Груз. ССР, т. 62, № 3, с. 685, 1971.

82. Микеладзе, А. Л. Электронномикроскопическая дифференциация нервных клеток коры головного мозга / А. Л. Микеладзе // Сообщ. АН Грузинской ССР. – 1971. – Т. 61. – С. 709–712.

83. Молекулярная нейроморфология. Нейродегенерация и оценка реакции нервных клеток на повреждение / Д. Э. Коржевский (ред.) [и др.]. – СПб. : СпецЛит, 2015. – 110 с.

84. Насонов, Д. Н. Физиологическое значение аппарата Гольджи / Д. Н. Насонов. – В кн.: Избранные труды. – 1963. – С. 130–151.

85. Оленев С. Н. Развивающийся мозг / С. Н. Оленев. – Л.: Наука. – 1978. – 220 с.

86. Орловская, Д. Д. Нейрон и его гиперхромное состояние / Д. Д. Орловская, В. Н. Клецинов // Журнал невропатологии и психиатрии. – 1986. – № 7. – С. 981–988.

87. Орловская, Д. Д. Нейрон в его гиперхромном состоянии / Д. Д. Орловская, В. Н. Клецинов // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1986. – Т. 86, № 7. – С. 981–988.

88. Палад, Дж. Функциональные изменения структурных компонентов клетки / Дж. Палад // В кн.: Структурные компоненты клетки. ИЛ, 1962. – С. 58–77.

89. Пирс, Э. Гистохимия. Теоретическая и прикладная : пер. с англ. / Э. Пирс ; ред. В. В. Португалов. – М. : Изд-во иностр. лит., 1962. – 962 с.

90. Полякова, А. Г. Некоторые аспекты проблемы морфофункциональной иерархии корковых структур мозга / А. Г. Поляков // Успехи Физиологических Наук. – 1976. – № 6. – С. 30–35.

91. Полякова, А. Г. Некоторые аспекты проблемы морфофункциональной иерархии корковых структур мозга / А. Г. Полякова // Успехи физиол. наук. – 1976. – Т. 7, № 6. – С. 30–35.

92. Попова, З. А. О возрастных изменениях строения коры больших полушарий белой мыши в постэмбриональной жизни / З. А. Попова // В кн.: Вопросы нейроморфологии. Ярославль. – 1959. – С. 47–51.

93. Попова, Э. Н. Мозг и алкоголь: монография. – М. : Наука. – 1984. – 223 с.

94. Попова, Э. Н. Морфология приспособительных изменений нервных структур: монография / Э. Н. Попова, С. К. Лапин, Г. Н. Кривицкая // Москва. Изд. Медицина. – 1976. – С. 62–82.

95. Попова, Э. Н. Ультраструктура мозга, алкоголь и потомство: монография. Москва. Изд. Научный мир. – 2010. – 155 с.

96. Попова, Э. Н. Ультраструктура нейронов и межнейронных связей сенсомоторной коры у потомства алкоголизованных крыс : монография / Э. Н. Попова. – М. : Науч. мир, 2010. – 158 с.

97. Попова, Э. Н. Ультраструктура нейронов и межнейронных связей сенсомоторной коры у потомства алкоголизованных крыс: монография / Э. Н. Попова // Москва.: Научный мир. – 2010. – 158 с.

98. Попова, Э. Н. Ультраструктура нейронов сенсомоторной коры у потомства крыс, получавших алкоголь во время беременности / Э. Н. Попова // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1988. – № 3. – С. 5–10.

99. Портер, К. Основное вещество цитоплазмы по данным электронной микроскопии. В кн.: Функциональная морфология клетки. ИЛ. – 1963. – С. 86–112.

100. Реброва, О. Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ Statistica / О. Ю. Реброва. – М. : МедиаСфера, 2003. – 312 с.

101. Рич А. Полирибосомы. В кн.: Структура и функции клетки. «Мир». – 1964. – С. 215.

102. Робертс, Р. Б. Изучение кинетики и синтеза РНК и рибосом / Р. Б. Робертс, Р. И. Бриттен, Б. И. Мак Карти // В кн.: Молекулярная генетика. «Мир». – 1964. – С. 319—384.

103. Рокицкий, П. Ф. Биологическая статистика : учеб. пособие / П. Ф. Рокицкий. – 3-е изд., испр. – М. : Высш. шк., 1973. – 328 с.

104. Рублева, З. Я. Сравнительное электронно-микроскопическое и ауторадиографическое исследование «темных» и «светлых» нейронов коры головного мозга / З. Я. Рублева, Ю. И. Савулев, А. С. Пылаев // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1977. – Т. 77, № 7. – С. 966–970.

105. Руководство по гистологии / под редакцией Данилова Р.К. – 2-е изд., испр. и доп. – СПб. : «СпецЛит». – 2011. – Т. 1. – 831 с.

106. Руководство по лабораторным животным и альтернативным моделям в биомедицинских исследованиях [Электронный ресурс] / под ред. Н. Н. Каркищенко, С. В. Грачева. – М. : Профиль-2С, 2010. – 358 с. – Режим доступа: www.scbmt.ru/mag/rukovodstvo.pdf. – Дата доступа: 23.01.2016.

107. Сенчик, Ю. И. Некоторые данные по электронной микроскопии нейросекреторных клеток супраоптического ядра белой мыши / Ю. И. Сенчик, А. Л. Поленов // Арх. анатомии, гистологии и эмбриологии. – 1976. – № 3. – С. 45–53.

108. Сикевитц, Р. О значении внутриклеточных структур для регуляции обмена. В кн.: Регуляция клеточного обмена. ИЛ. – 1962 – С. 27–64.

109. Смирнова, Г. В. Ультраструктура вегетативных ганглиев белых крыс в онтогенезе: автореф. диссертации канд. биологических наук / Г. В. Смирнова // Саранск: Мордовский ГИИ имени Н.П. Огарева. – 1999. – 20 с.

110. Снесарев, А. Е. Теоретические основы патологической анатомии психических болезней / А. Е. Снесарев // М.: Медгиз. – 1950. – 372 с.

111. Спириин, А. С. Некоторые проблемы макромолекулярной структуры рибонуклеиновых кислот / А. С. Спириин // М. – 1963. – 412 с.

112. Сэджер, Р. Гены вне хромосом / Р. Сэджер // М., 1966. – 173 с.

113. Таиров, О. П. Топография ассоциативных ответов в теменной коре кошки / О. П. Таиров // Вестн. ЛГУ. – 1970. – Т. 15, № 3. – С. 80–86.

114. Таиров, О. П. Нейрональная организация теменной ассоциативной коры мозга // О. П. Таиров, Г. А. Толченева // Матер. XXIII совещания по высшей нервной деятельности, г. Горький. – 1972. – Т. 2. – С. 219.

115. Токин, И. Б. Электронномикроскопические исследования соматических и половых клеток / Токин, И. Б. // Л. – 1961. – 213 с.

116. Хананашвили, М. М. Материалы к физиологии теменной области коры больших полушарий / М. М. Хананашвили, М. М. Богословский, Э. Г. Заркешев // Материалы симпозиума по эволюции теменных долей мозга. – Л., 1971, 34 с.

117. Хирш, Г. О принципе «конвейера» в выработке ферментов / Г. Хирш // В кн.: Функциональная морфология клетки. ИЛ. – 1963. – С. 167–184.

118. Хогебум, Д. Цитоплазма / Д. Хогебум, В. Шнейдер // В кн.: Нуклеиновые кислоты. М. – 1957. – С. 102–141.

119. Цитоархитектоника коры большого мозга человека / Саркисов С. А. [и др.] ; редкол.: С. А. Саркисов (отв. ред.) [и др.]. – М. : Медгиз. – 1949. – 449 с.

120. Частная физиология нервной системы / П. Г. Костюк [и др.] ; редкол.: П. Г. Костюк (отв. ред.) [и др.]. – Л. : Наука. Ленингр. отд-ние. – 1983 – 734 с.

121. Черкасова, Л. В. Ультраструктура нейронов коры больших полушарий мозга при гипоксической гипоксии / Л. В. Черкасова, Р. Ф. Давлетчинова // Журн. невропатологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. – 1988. – Т. 88, № 7. – С. 16–19.

122. Шерозия, М. Г. Спонтанная нейронная активность в энторинальной коре новорожденных крыс. Автореф дис. кандидат биологических наук 03.00.13. Москва. – 2009. – 131 с.

123. Шёstrand, Ф. Морфология упорядочных биологических структур / Ф. Шёstrand // В кн.: Функциональная морфология клеток. – ИЛ. – 1963. – С. 68–85.

124. Шёstrand, Ф. Ультраструктура клеток, наблюдаемая в электронном микроскопе / Ф. Шёstrand // В кн.: Вопросы электронной микроскопии тканей. ИЛ. – 1959. – С. 9–66.

125. Школьник-Яррос, Е. Г. Нейроны и межнейрональные связи. Зрительный анализатор / Е. Г. Школьник-Яррос // М.: Наука, 1978. – 231 с.

126. Шнейдер, В. О выделении вещества Гольджи по некоторым его биохимическим свойствам / В. Шнейдер, Э. Кафф // В кн.: Проблемы цитофизиологии. ИЛ. – 1957. – С. 273—282.

127. Эристави, Н. Г. Электрофизиологическое изучение связей прореальной извилины с другими областями мозга / Н. Г. Эристави // Сообщ. АН ГССР. – 1973. – № 1. – С. 149–152.

128. Ярыгин, Н. Е. Патологические и приспособительные изменения нейронов / Н. Е. Ярыгин, В. Н. Ярыгин. – М.: Медицина, 1973. – 190 с.

129. Ясвоин, Г.В. Темные и светлые клетки / Г.В. Ясвоин // М., Изд-во АМН СССР. – 1948. – 255с.

130. Adams, A. D. The projection of the rat's visual field on the cerebral cortex / A. D. Adams, J. M. Forrester // Q. J. Exp. Physiol. – 1968. – V. 53. – P. 327–336.

131. Altman, J. Mosaic organization of the hippocampal neuroepithelium and the multiple germinal sources of dentate granule cells / J. Altman, S. A. Bayer // J. Comp. Neurol., 1990. – V. 301. – P. 325–342.

132. Amaral, D. G. A Golgi study of the cell types in the hilar region of the hippocampus in the rat / D. G. Amaral // J. Comp. Neurol., 1978. – V. 182. – P. 851–914.

133. Baimbridge, K. G. Immunohistochemical localization of calcium-binding protein in the cerebellum, hippocampal formation and olfactory bulb of the rat / K. G. Baimbridge, J. J. Miller // Brain Res., 1982. – V. 245. – P. 223–229.

134. Bakst, I. An experimental analysis of the origins of somatostatin-like immunoreactivity in the dentate gyrus of the rat / I. Bakst, C. Avendano, J. H. Morrison, D. G. Amaral // J. Neurosci. – 1986. – V. 6. – P. 1452–1462.

135. Baraskay, P. Generalization of seizures parallels the formation of «dark» neurons in the hippocampus and pontine reticular formation after focal-cortical application of 4-aminopyridine (4-AP) in the rat / P. Baraskay, Z. Szepesi, G. Orban // Brain Research. – 2008. Vol. 1228. – P. 217–228.

136. Bayer, S. A. Changes in the total number of dentate granule cells in juvenile and adult rats: a correlated volumetric and [3H] thymidine autoradiographic study / S. A. Bayer // Exp Brain Res. – 1982. – V. 46. – P. 315–323.

137. Bayer, S. A. Neurons in the rat dentate gyrus granular layer substantially increase during juvenile and adult life / S. A. Bayer, J. W., Yackel, P. S. Puri // Science, 1982. – V. 216. – P. 890–892.

138. Beckstead, R. M. An autoradiographic examination of cortico-cortical and subcortical projections of the mediodorsal projection

(prefrontal) cortex of the rat / R. M. Beckstead // *J. Comp. Neurol.* – 1979. – V. 184. – P. 43–62.

139. Behavioral deficits induced by third-trimester equivalent alcohol exposure in male C57BL/6J mice are not associated with reduced adult hippocampal neurogenesis but are still rescued with voluntary exercise / G. F. Hamilton [et al.] // *Behav Brain Res.* – 2016. – V. 45. – P. 615–620.

140. Benjamin, R. M. Cortical and thalamic areas involved in taste discrimination in the albino rat / R. M. Benjamin, K. Akert // *J. Comp. Neurol.* – 1959. – V. 111. – P. 231–259.

141. Benjamin, R. M. Cortical localization of taste in albino rat / R. M. Benjamin, C. Pfaffmann, // *J. Neurophysiol.* – 1955. – V. 28. – P. 56–64.

142. Braun J. J., Lasiter P. S., and Kiefer S. W. // *Physiol. Psychol.*, 1982, V. 10, P. 13–45.

143. Brizzee, K. R. Early postnatal changes in neuron packing density and volumetric relationships in the cerebral cortex of the white rats / K. R. Brizzee, J. Vogt, X. Kharetchko // *Growth.* – 1959. – V. 23. – P. 337–347.

144. Burwell, R. D. Borders and cytoarchitecture of the perirhinal and post-rhinal cortices in the rat // *J. Comp. Neurol.*, 2001. – V. 437. – P. 17–41.

145. Burwell, R. D. Perirhinal and postrhinal cortices in the rat: Interconnectivity and connections with the entorhinal cortex / R. D. Burwell, D. G. Amaral // *J. Comp. Neurol.* – 1998. – V. 391. P. 293–321.

146. Buxhoeveden, D. P. The minicolumn and evolution of the brain / D. P. Buxhoeveden, M. F. Casanova // *Brain Behav Evol.* – 2002. – V. 60. – P. 125–151.

147. Caballero-Bleda, M. Regional and laminar organization of projections from the presubiculum and the parasubiculum to the entorhinal cortex: An anterograde tracing study in the rat. / M. Caballero-Bleda, M. P. Witter // *J. Comp. Neurol.* – 1993. – V. 328. – P. 115–129.

148. Calculating the cost of acting in frontal cortex / M. E. Walton [et al.] // *Ann. NY Acad. Sci.* – 2007. – Vol. 1104. – P. 340–356. – DOI: 10.1196/annals.1390.009.

149. Calculating the cost of acting in frontal cortex / M. E. Walton [et al.] // *AnnNYAcadSci.* 2007. – V. 1104. – P. 340-356.

150. Carrascal, E. Ultrastructure of the dark neurons of the cerebral cortex / E. Carrascal, R. Campora, M. Bullon // *Arch. Neurobiology.* – 1977. – V. 40. – P. 165–176.

151. Chandler, H. C. Thalamocortical connections of rat posterior parietal cortex / H. C. Chandler, V. King, J. V. Corwin, R. L. Reep // *Neurosci. Lett.* – 1992. – V. 143. – P. 237–242.

152. Chapin, J. K. The somatic sensory cortex of the rat / J. K. Chapin, C. S. Lin // MIT Press, Cambridge, 1990. – pp. 341–380.

153. Chapin, J. K. Mapping the body representation in the SI cortex of anesthetized and awake rats / J. K. Chapin, C. S. Lin // J. Comp. Neurol. – 1984. – V.229. – P. 199–213.

154. Chen, K. The evolution of gene regulation by transcription factors and microRNAs / K. Chen, N. Rajewsky // Nat. Rev. Genet. – 2007. – Vol. 8 (2). – P. 93–103.

155. Connectivity of the amygdala, piriform, and orbitofrontal cortex during olfactory stimulation: a functional MRI study / A. Nigri [et al.] // Neuroreport. – 2013. – V. 24 – P. 171–175.

156. Corwin, J. V. Rodent posterior parietal cortex / J. V. Corwin, R. L. Reep // Psychobiology. – 1998. – V. 26. – P. 87–102.

157. Cotel F. Class-Dependent Intracortical Connectivity and Output Dynamics of Layer 6 Projection Neurons of the Rat Primary Visual Cortex / F. Cotel // Cereb Cortex. – 2017. – V. 52. – P.114-119.

158. Czurko, A. Collapsed' (argyrophilic, dark) neurons in rat model of transient focal cerebral ischemia / A. Czurko, H. Nishino // Neurosci. Lett. 1993. – Vol. 162. – P. 71–74.

159. De Felipe J. Cortical interneurons: from Cajal to 2001 / J. De Felipe // Pr. Brain Res. – 2002. – V. 136. – P. 215–234.

160. Developmental changes in enzyme activities and in morphology of rat cortex mitochondria / I. Sato [et al.] // Okajimas Folia Anat. Jpn. – 2000. – V. 76 (3). – P. 353–361.

161. Devinsky, O. Contributions of anterior cingulate cortex to behavior / O. Devinsky, M. Morrell, B. Vogt // Brain. – 1995. – V. 118. – P. 279–306.

162. Dissociation of the medial prefrontal, posterior parietal, and posterior temporal cortex / B. Kolb [et al.] // J. Cereb. Cortex. – 1994. – V. 4. – P. 664–680.

163. Dolleman-Van der Weel, M. J. Nucleus reuniens-thalami innervates gamma aminobutyric acid positive cells in hippocampal field CA1 of the rat // M. J. Dolleman-Van der Weel, M. P. Witter // Neurosci., 2000. – V. 278. – P. 145–148.

164. Donoghue, J. P. The motor cortex of the rat: Cytoarchitecture and microstimulation mapping / J. P. Donoghue, S. P. Wise // J. Comp. Neurol. – 1982. – V. 212. – P. 76–88.

165. Droogleever Fortuyn, A. B. Cortical cell lamination of the hemisphere of some rodents / A. B. Droogleever Fortuyn, // Arch. Neurol. Psychol. – 1914. – V. 6. – P. 221–254.

166. Eastwood, S. L. Decreased expression of vesicular glutamate transporter 1 and complexin II mRNAs in schizophrenia: further evidence for a synaptic pathology affecting glutamate neurons / S. L. Eastwood, P. J. Harrison // *Schizophr. Res.* – 2005. – V. 73, iss. 2/3. – P. 159–172. – DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.schres.2004.05.010>.

167. Effects of alcohol exposure during development on social behavior in rats / J. N. Lugo [et al.] // *Physiol. Behav.* – 2003. – V. 78. – P. 185–194. – DOI: 10.1016/S0031-9384(02)00971-X.

168. Einarson, L. Variation in the basophilia of nerve cells associated with increase cell activity and functional stress / L. Einarson, E. Kroch // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr.* – 1955. – V. 18 (1). – P. 1–12.

169. Eroshenko, V. P. di Filore's atlas of histology : with functional correlations. 12th ed. – Philadelphia, 2013. – 603 p.

170. Freund, T. F. Interneurons of the hippocampus / T. F. Freund, G. Buzsaki // *Hippocampus*, 1996. – V. 6. – P. 345–470.

171. Friocourt, G. Doublecortin functions of the extremities of growing neuronal processes / G. Friocourt, A. Koulakoff, P. Chafey // *Cereb. Cortex.* – 2003. – V. 13(6). – P. 620–626.

172. Funahashi, M. Presubicular and parasubicular cortical neurons of the rat: Functional separation of deep and superficial neurons in vitro / M. Funahashi, M. Stewart // *J. Physiol.* – 1997a. – V. 501. – P. 387–403.

173. Funahashi, M. Presubicular and parasubicular cortical neurons of the rat: Electrophysiological and morphological properties / M. Funahashi, M. Stewart // *Hippocampus* 7. – 1997b. – P. 117–129.

174. Gallyas, F. Novel cell-biological ideas deducible from morphological observations on «dark» neurons revisited / F. Gallyas // *Ideggyogy. Sz.* – 2007 – V. 78 (5/6). – P. 212–222.

175. Gallyas, F. Pathological circumstances impair the ability of «dark» neurons to undergo spontaneous recovery / F. Gallyas, B. Gasz, A. Szigeti, M. Mazlo // *Brain Res.* – 2006. – V. 1110. – p. 211–220.

176. Gallyas, F. Supravital microwave experiments support that the formation of «dark» neurons is propelled by phase transition in an intracellular gel system / F. Gallyas, J. Pal, P. Bucovich // *Brain Res.* – 2009. – V. 1270. – P. 152–156.

177. Gartner, L. P. Color atlas of histology / L. P. Gartner, G. J. Hiatt. – Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 3rd ed. – 2001. – 444 p.

178. Globus, A. Synaptic loci on visual cortical neurons of the rabbit: the specific afferent radiation / A. Globus, A. Scheibel // *Exp. Neurol.* – 1967. – V. 18. – P. 116–120.

179. Goto, M. Connections of the nucleus incertus / Goto M., Swanson L. W., Canteras, N. S. // *J. Comp. Neurol.* – 2001. – V. 438. – P. 86–122.

180. Green, J. T. The effects of ethanol on the developing cerebellum and eyeblink classical conditioning / J. T. Green // *Cerebellum.* – 2004. – V. 3 (3). – P. 178–187.

181. Greene, J. T. R. Differential expression of NADPH-diaphorase between electrophysiologically defined classes of pyramidal neurons in the rat ventral subiculum, in vitro / Greene, J. T. R., Lin, H., Mason, A. J. R., Johnson, L. R., and Totterdell, S. // *Neuroscience* 80. – 1997. – P. 95–104.

182. Greene, J. T. R. Morphology and distribution of electrophysiologically defined classes of pyramidal and nonpyramidal neurons in the rat ventral subiculum in vitro / J. T. R. Greene, S. Totterdell, // *J. Comp. Neurol.* – 1997. – V. 380. – P. 395–408.

183. Greene, J. T. R. Neuronal diversity in the subiculum: Correlations with the effects of somatostatin on intrinsic properties and on GABA-mediated IPSPs in vitro / J. T. R. Greene, A. Mason // *J. Neurophysiol.* – 1996. – V. 76. – P. 1657–1666.

184. Gupta, A. Organizing principles for a diversity of GABAergic interneurons and synapses in the neocortex / A. Gupta, Y. Wang, H. Markram // *Science*, 2000. – V. 287. – P. 273–278.

185. Gyllenstein, U. Paternal inheritance of mitochondrial DNA in mice / U. Gyllenstein, D. Wharton, A. Josefsson, A. C. Wilson // *Nature.* – 1991. – V. 352 (6332). – P. 255–257. DOI:10.1038/352255a0. PMID 1857422.

186. Hall, R. D. Organization of motor and somatosensory neocortex in the albino rat / R. D. Hall, E. P. Lindholm // *Brain Res.* – 1974. – V. 66. – P. 23–38.

187. Han, Z. S. A high degree of spatial selectivity in the axonal and dendritic domains of physiologically identified local-circuit neurons in the dentate gyrus of the rat hippocampus / Z. S. Han // *Eur. J. Neurosci.*, 1993. – V. 5. – P. 395–410.

188. Hippocampal abnormalities in youth with alcohol-related neurodevelopmental disorder / J. Dubek [et al.] // *J. IntNeuropsychol Soc.* – 2014. – Vol. 31. – P. 191–192.

189. Hippocampal complexin proteins and cognitive dysfunction in schizophrenia / K. Sawada [et al.] // *Arch. Gen. Psychiatry.* – 2005. – Vol. 62 (3). – P. 263–272.

190. Iborra, F. The functional organization of mitochondrial genomes in human cells / F. Iborra, H. Kimura, P. R. Cook // *BMC Biol.* – 2004. – DOI:10.1186/1741-7007-2-9. PMID 15157274.

191. Immunohistochemical distribution of pro-somatostatin-related peptides in cerebral cortex / J. H. Morrison // *Brain Res.*, 1983. – V. 262. – P. 344–351.

192. Impaired cerebellar learning in children with prenatal alcohol exposure: a comparative study of eyeblink conditioning in children with ADHD and dyslexia / J. M. Coffin [et al.] // *Cortex.* – 2005. – V. 41 (3). – P. 389–398.

193. Interneurons of the neocortical inhibitory system / H. Markram [et al.] // *Nat. Rev. Neurosci.* – 2004. – V. 10. – P. 793–807.

194. Ishida, K. Argrophilic dark neurons represent various states of neuronal damage in brain insults: some come to die and others survive / K. Ishida, H. Shimizu, H. Hida, S. Urakawa // *Neuroscience.* – 2004. – Vol. 125. – P. 633–644.

195. Ishizuka, N. Laminar organization of the pyramidal cell layer of the subiculum in the rat / N. J. Ishizuka // *Comp. Neurol.*, 2001. – V. 435. – P. 89–110.

196. Islam, N. Appearance of dark neurons following anodal polarization in the rat brain / N. Islam, A. Moriwaki, Y. Hattori, Y. Hori // *Acta Med. Okayama.* – 1994. – V. 48. – P. 123–130.

197. Köhler, C. A projection from the deep layers of the entorhinal area to the hippocampal formation in the rat brain / C. Köhler // *Neurosci. Lett.* – 1985. – V. 56. – P. 13–19.

198. Köhler, C. Intrinsic connections of the retrohippocampal region in the rat brain. II. The medial entorhinal area / C. Köhler // *J. Comp. Neurol.* – 1986. – V. 246. – P. 149–169.

199. Köhler, C. Intrinsic connections of the retrohippocampal region in the rat brain. III. The lateral entorhinal area / C. Köhler // *J. Comp. Neurol.* – 1988. – V. 271. – P. 208–228.

200. Köhler, C. Septal neurons containing glutamic acid decarboxylase immuno-reactivity project to the hippocampal region in the rat brain / C. Köhler, V. Chan-Palay, J. Y. Wu // *Anat. Embryol.* – 1981. – V. 169. – P. 41–44.

201. Köhler, C. The distribution and orientation of serotonin fibers in the entorhinal and other retrohippocampal areas: An immunohistochemical study with antiserotonin antibodies in the rat's brain / C. Köhler, V. Chan-Palay, H. Steinbusch // *Anat. Embryol.* – 1981. – V. 161. – P. 237–264.

202. Köhler, C., and Chan-Palay, V. (1983). Somatostatin and vasoactive intestinal polypeptide-like immunoreactive cells and terminals in the retrohippocampal region of the rat brain / C. Köhler, V. Chan-Palay // *Anat. Embryol.* – 1983. – V. 167. – P. 151–172.

203. Kolb, B. Posterior parietal and temporal association cortex. / B. Kolb, R. C. Tees // In *The Cerebral Cortex of the Rat*. – 1990. – P. 459–481.

204. Kosaka, T. Axon initial segments of the granule cell in the rat dentate gyrus: Synaptic contacts on bundles of axon initial segments / T. Kosaka // *Brain Res.*, 1983. – V. 274. – P. 129–134.

205. Kovesdi, E. The fate of «dark» neurons produced by transient focal cerebral ischemia in a non-necrotic and non-excitotoxic environment: neurobiological aspects / E. Kovesdi, J. Pal, F. Gallyas // *Brain Res.* – 2007. – Vol. 1147. – P. 272–283.

206. Kovesdi, E. The fate of «dark» neurons produced by transient focal cerebral ischemia in a non-necrotic and non-excitotoxic environment: neurobiological aspects / E. Kovesdi, J. Pal, F. T. Gallyas // *Brain Res.* – 2007. – Vol. 1147. – P. 272–283.

207. Krieg, W. J. S. Connections of the cerebral cortex. The albino rat; topography of the cortical areas / W. J. S. Krieg // *J. Comp. Neurol.* – 1946. – V. 84. – P. 221–275.

208. Krieg, W. J. S. Connections of the cerebral cortex. The albino rat. Extrinsic connection / W. J. S. Krieg // *J. Comp. Neurol.* – 1947. – V. 86. – P. 267–394.

209. Lateral entorhinal modulation of piriform cortical activity and fine odor discrimination / J. Chapuis [et al.] // *J Neurosci.* – 2013. – V. 33. – P. 13449-13459.

210. Lorente de Nó, R. Studies on the structure of the cerebral cortex / R. Lorente de Nó // *J. Psychol. Neurol.* – 1933. – V. 45. – P. 381–438.

211. Lorente de Nó, R. Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the ammonic system / R. Lorente de Nó // *J. Psychol. Neurol.* – 1934. – V. 46. – P. 113–177.

212. Marin-Padilla, M. Prenatal and postnatal ontogenesis of the motor cortex / M. Marin-Padilla // *Brain Res.* – 1970. – Vol. 23. – P. 185–192.

213. Mescher, A. L. *Junqueira's Basic Histology : text and atlas* / A. L. Mescher. – 13th ed. – New York, 2013. – 544 p.

214. MicroRNA gene expression signatures in the developing neural tube / P. Mukhopadhyay [et al.] // *Birth Defects Res. Part A: Clin. Mol. Teratol.* – 2011. – Vol. 91 (8). – P. 744–762. – DOI: 10.1002/bdra.20819.

215. MicroRNA-373 induces expression of genes with complementary promoter sequences / Place R. F. [et al.] // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA = PNAS USA.* – 2008. – Vol. 105 (5). – P. 1608–1613. – DOI: 10.1073/pnas.0707594105.

216. Millonig, G. Advantages of a phosphate buffer for OsO₄ solutions in fixation / G. Millonig // *J. Appl. Physics.* – 1961. – Vol. 32. – P. 1637–1643.

217. Mistlberger, R. E. Circadian regulation of sleep in mammals: role of the suprachiasmatic nucleus / R. E. Mistlberger // *Brain Res. Brain Res. Rev.* – 2005. – Vol. 49 (3). – P. 429–454.

218. Mullen R. J. NeuN, a neuronal specific nuclear protein in vertebrates / R. J. Mullen, C. R. Buck, A. M. Smith // *Development.* – 1992. – Vol. 116 (1). – P. 201–211.

219. Multiple overlapping circuits within olfactory and basal forebrain systems / G. Shepherd [et al.] // *Adv. Physiol. Sci.* – 1981. – V. 30. – P. 263–278.

220. Nauta, W. J. Neural associations of the coronal cortex [Electronic resource] : Lecture delivered at Symp. «The frontal granular cortex and behavior», held in Jablonna near Warszawa, Aug. 1971 / W. J. Nauta // *Acta Neurobiol. Exp.* – 1972. – Vol. 32. – P. 125–140. – Mode of access: www.lac.ane.pl/pdf/3211.pdf. – Date of access: 15.11.2016.

221. Nauta, W. J. Neural associations of the frontal cortex / W. J. Nauta // *Acta Neurobiol. Exp.* – 1972. – V. 32. – P. 125–140.

222. Niki, H. Effect of hippocampal ablation on learning in the rat. – In: *Progr. In Brain Research. Structure and function of the limbic system* / Ed. Adey W.R., Tokizane T. Elsevier; Amsterdam; London; New York. – 1967. – P. 305–317.

223. O'Carroll, D. General principals of miRNA biogenesis and regulation in the brain / D. O'Carroll, A. Schaefer // *Neuropsychopharmacology.* – 2013. – V. 38. – P. 39–54. – DOI: 10.1038/npp.2012.87.

224. Ontogeny of small RNA in the regulation of mammalian brain development / Hollins S. L. [et al.] // *BMC Genomics.* – 2014. – V. 15. – P. 777–781. – DOI: 10.1186/1471-2164-15-777.

225. Ooigawa, H. The fate of Nissl-stained dark neurons following traumatic brain injury in rats: difference between neocortex and hippocampus regarding survival rate / H. Ooigawa, H. Nawashiro, S. Fukui, N. Otani, A. Osumi // *Acta Neuropathologica.* – 2006. – V. 112. – P. 471–481.

226. Overexpression of Nrf2 protects cerebral cortical neurons from ethanol-induced apoptotic death / M. Narasimhan [et al.] // *Mol. Pharmacol.* – 2011. – V. 80(6). – P. 988–999. – DOI: 10.1124/mol.111.073262.

227. Parnavelas, J. G. An ultrastructural study of the maturation of neuronal somata in the visual cortex of the rat / J. G. Parnavelas, A. R. Lieberman // *Anat. Embriol.* – 1979. – Vol. 157 (3). – P. 311–328.

228. Pathological circumstances impair the ability of «dark» neurons to undergo spontaneous recovery / F. Gallyas [et al.] // *Brain Res.* – 2006. – V. 1110, iss. 1. – P. 211–220.

229. Paxinos, G. *The Rat Brain in stereotaxic coordinates* / G. Paxinos, C. Watson // Academic Press, Australia. – 1998. – 242 p.

230. Pigache R. M. *The Anatomy of «paleocortex»: A critical review* / R. M. Pigache // *Adv. Anat., Embryol. and Cell Biol.* –1970. –V. 43. – P. 1–62.

231. Pratt, A. J. *The RNA-induced silencing complex: a versatile gene-silencing machine* / A. J. Pratt, I. J. MacRae // *J. Biol. Chem.* – 2009. – V. 284 (27). – P. 17897–17901. – DOI: 10.1074/jbc.R900012200.

232. Precision and variability in postsynaptic target selection of inhibitory interneurons in the hippocampal CA3 region / A. I. Gulyas [et al.] // *Eur. J. Neurosci.*, 1993. – V. 5. – P. 1729–1751.

233. Ramón Cajal, S. *Histologie du Systeme Nerveux de l'Homme et des Vertebres* / S. Ramón Cajal // Maloine: Paris. – 1911. – 456 p.

234. Ramon y Cahal S. *The structure of Ammons horn*. Springfield: Charles C. Thomas. – 1968. – 321 p.

235. Rat hippocampus (picture). National Library of medicine, NIH. – 2012. – <http://www.fic.nih.gov/anatomy-of-hippocampus.aspx>. Accessed on 25.05.2017.

236. Ratey, J. J. *A User's Guide to the Brain: Perception, Attention, and the Four Theaters of the Brain* : monograph / J. J. Ratey. – New York : Vintage Books, 2001. – 416 p.

237. Regulation of microRNAs and their role in liver development, regeneration and disease / Finch M. L. [et al.] // *Int. J. Biochem. Cell Biol.* – 2014. – Vol. 24. – P. 56–62. – DOI: 10.1016/j.biocel.2014.04.002.

238. Reynolds, E. S. *The use of lead citrate at high pH as an electron opaque stain in electron microscopy* / E. S. Reynolds // *J. Cell Biol.* – 1963. – Vol. 17. – P. 208–212.

239. Ribak, C. E. *Five types of basket cell in the hippocampal dentate gyrus: A combined Golgi and electron microscopic study* / C. E. Ribak, L. J. Seress // *Neurocytol.*, 1983. – V. 12. – P. 577–597.

240. Rinvik, E. *The corticothalamic projection from the second somatosensory cortical area* / E. Rinvik // – *Exp. Brain Res.* – 1968. – V. 5. – P. 153–158.

241. Ross, M. H. *Histology : a text and atlas* / M.H. Ross, G.I. Kaye, W. Pavlina. 6nd ed. – Lippincott Williams&Wilkins, Philadelphia, 2011. – 974 p.

242. Saper, C. B. Organization of cerebral cortical afferent systems in the rat. II. Hypothalamocortical projections. / C. B. Saper // *J. Comp. Neurol* – 1985. – V. 237. – P. 21–46.

243. Sato, I. Developmental changes in enzyme activities and in morphology of rat cortex mitochondria / I. Sato, K. Konishi, A. Mikami // *Okajimas Folia Anat Jpn.* – 2000. – V. 76. – P. 353–361.

244. Satomi D. Change of galactolipids and metabolism of fatty acids in the organotypic culture of myelinating mouse brain / D. Satomi, Y. Kishimoto // *Biochem. Biophys. Acta.* – 1981. – Vol. 666 (3). – P. 446–454.

245. Sawada, K. Hippocampal complexin proteins and cognitive dysfunction in schizophrenia / K. Sawada, A. M. Barr, M. Nakamura // *General Psychiatry.* – 2005. – Vol. 62. – P. 263–272.

246. Schwartz, M. Paternal inheritance of mitochondrial DNA N. / M. Schwartz, J. Vissing // *Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 347 (8). – P. 576–80. DOI:10.1056/NEJMoa020350. PMID 12192017.

247. Seress, L. GABAergic cells in the dentate gyrus appear to be local circuit and projection neurons / L. Seress, C. E. Ribak // *Exp. Brain Res.*, 1983. – V. 50. – P. 173–182.

248. Sesack, S. R. (1989). Topographical organization of the efferent projections of the medial prefrontal cortex in the rat: An anterograde study with *Phaseolus vulgaris* leucoagglutinin / S. Sesack, A. Y. Deutsch, R. H. Roth, B. S. Bunney, // *J. Comp. Neurol.* – 1989. – V. 290. – P. 213–242.

249. Shepherd, G. M. Olfactory bulb / G. M. Shepherd, C. A. Greer // Oxford University Press, New York, 1998. – pp. 159-203.

250. Shitara, H. Maternal inheritance of mouse mtDNA in interspecific hybrids: segregation of the leaked paternal mtDNA followed by the prevention of subsequent paternal leakage / H. Shitara, JI. Hayashi, S. Takahama, H. Kaneda, H. Yonekawa // *Genetics.* –1998. – V. 148 (2). – P. 851–7. PMID 9504930.

251. Sik, A. Interneurons in the hippocampal dentate gyrus: An in vivo intracellular study / A. Sik, M. Penttonen, G. Buzsaki // *Eur. J Neurosci.*, 1997. – V. 9. – P. 573–588.

252. Swanson, L. W. An autoradiographic study of the organization of the efferent connections of the hippocampal formation in the rat / L. W. Swanson, W. M. Cowan // *J. Comp. Neurol.* – 1977. – V. 172. – P. 49–84.

253. Swanson, L. W. Anatomical evidence for direct projections from the entorhinal area to the entire cortical mantle in the rat / L. W. Swanson, C. Köhler // *J. Neurosci.* – 1986. – V. 6. – P. 3010–3023.

254. Swanson, L. W. Evidence for collateral projections by neurons in Ammon's horn, the dentate gyrus, and the subiculum: A multiple retrograde labeling study in the rat / L. W. Swanson, P. E. Sawchenko, W. M. Cowan, // *J. Neurosci.* – 1981. – V. 1. – P. 548–559.

255. Swanson, L. W. Evidence that the commissural, associational and septal projections of the regio inferior of the hippocampus arise from the same neurons / L. W. Swanson, P. E. Sawchenko, W. M. Cowan // *Brain Res.* – 1980. – V. 197. – P. 207–212.

256. Swanson, L. W. The anatomical organization of septohippocampal projections. In *Functions of the Septo-Hippocampal System.* – 1978. – P. 25–48. Elsevier/North Holland, Amsterdam.

257. Swanson, L. W. The central adrenergic system: An immunofluorescence study of the location of cell bodies and their efferent connections in the rat utilizing dopamine- β -hydroxylase as a marker / L. W. Swanson, B. K. Hartman // *J. Comp. Neurol.* – 1975. – V. 163. – P. 467–506.

258. Swanson, L. W. The projections of the ventral tegmental area and adjacent regions: A combined fluorescent retrograde tracer and immunofluorescence study in the rat / L. W. Swanson // *Brain Res. Bull.* – 1982. – V. 9. – P. 321–353.

259. Swanson, L. W. The septohippocampal system. / L. W. Swanson, C. Köhler, A. Björklund, // *In Handbook of Chemical Neuroanatomy.* – 1989. – V. 5. – Part I. – P. 125–227.

260. Terminologia histologica. Международные термины по цитологии и гистологии человека с официальным списком русских эквивалентов : [справоч. пособие] / Feder. Intern. Comm. on Anat. Terminol. (FICAT), Рос. гистол. номенклатур. комис., Рос. мед. науч. о-во анатомов, гистологов и эмбриологов ; Банин В. В. [и др.] ; под ред. В. В. Банина, В. Л. Быкова. – М. : ГЭОТАР-Медиа, 2009, 272 с.

261. The mode of death of epilepsy-induced «dark» neurons is neither necrosis nor apoptosis: an electron-microscopic study / F. Gallyas [et al.] // *Brain Res.* – 2008. – Vol. 1239. – P. 207–215. – DOI: 10.1016/j.brainres.2008.08.069.

262. The opioid system and brain development: effects of methadone on the oligodendrocyte lineage and the early stages of myelination / A. A. Vestal-Laborde [et al.] // *Dev. Neurosci.* – 2014. – Vol. 36 (5). – P. 409–421. – DOI: 10.1159/000365074.

263. Trivedi, S. miRNA and neurons / S. Trivedi, G. Ramakrishna // *Int. J. Neurosci.* – 2009. – Vol. 119 (11). – P. 1995–2016.

264. Ujjwal, K. Developmental changes in aldehyde dehydrogenases from mouse tissues / K. Ujjwal, S. H. Roger // *Alcohol Alcohol.* – 1988. – Vol. 23, № 3. – P. 67–72.

265. Ultrastructural identification of entorhinal cortical synapses in CA1 stratum lacunosum-moleculare of the rat / N. C. Desmond [et al.] // *Hippocampus*, 1994. – V. 4. – P. 594–600.

266. Valtschanoff, J. G. Neurons in the rat hippocampus that synthesize nitric oxide / J. G. Valtschanoff, R. J. Weinberg, V. N. Kharazie, M. Nakane, H. H. H. W. Schmidt // *J. Comp. Neurol.* – 1993. – V. 331. – P. 111–121.

267. Van Groen, T. Efferent connections of the anteromedial nucleus of the thalamus of the rat / T. Van Groen, I. Kadish, J. M. Wyss // *Brain Res.* – 1999. – V. 30. – P. 1–26.

268. Van Groen, T. Extrinsic projections from area CA1 of the rat hippocampus: Olfactory, cortical, subcortical and bilateral hippocampal formation projections / T. Van Groen, J. M. Wyss // *J. Comp. Neurol.* – 1990b. – V. 302. – P. 515–528.

269. Van Groen, T. The connections of presubiculum and parasubiculum in the rat / T. Van Groen, J. M. Wyss // *Brain Res.* – 1990a. – V. 518. – P. 227–243.

270. Verwer, R. W. H. Collateral projections from the rat hippocampal formation to the lateral and medial prefrontal cortex / R. W. H. Verwer, R. J. Meijer, M. P. Witter // *Hippocampus*. – 1997. – V. 7. – P. 397–402.

271. Vogt, B. A. Cortical connections between rat cingulate cortex and visual, motor, and postsubicular cortices / B. A. Vogt, M. W. Miller // *J. Comp. Neurol.* – 1983. – V. 216. – P. 192–210.

272. Vogt, B. A. Cytology of human caudomedial cingulate, retrosplenial and caudal parahippocampal cortices / Vogt B. A., Vogt, L. J., Perl D. P., Hof P. R. // *J. Comp. Neurol.* – 2001. – V. 438. – P. 353–376.

273. Vogt, B. A. Synaptic termination of thalamic and callosal afferents in cingulate cortex of the rat / B. A. Vogt, D. L. Rosene, A. Peters // *J. Comp. Neurol.* – 1981. – V. 201. – P. 265–283.

274. Watson, M. L. Staining of tissue sections for electron microscopy with heavy metals / M. L. Watson // *J. Biophys. Biochem. Cyt.* – 1958. – V. 4 (4). – P. 475–478.

275. Wheater's Functional Histology : text and atlas./ B. Young [et al.]. – Philadelphia. 5th ed, 2012. – 437 p.

276. White, T. D. (1990). Functional reciprocal connections of the rat entorhinal cortex and subicular complex with the medial frontal cortex: An in vivo intracellular study / T. D. White, A. M. Tan, D. M. Finch // *Brain Res.* – 1990. – V. 533. – P. 95–106.

277. White, T. D. Functional reciprocal connections of the rat entorhinal cortex and subicular complex with the medial frontal cortex:

An in vivo intracellular study / T. D. White, A. M. Tan, D. M. Finch // *Brain Res.* – 1990. – V. 533. – P. 95–106.

278. Wilhite, B. L. Functional relations of the rodent claustral-entorhinal-hippocampal system / B. L. Wilhite, T. J. Teyler, C. Hendriks // *Brain Res.* – 1986. – V. 365. – P. 54–60.

279. Wilson, D. A. Single-unit activity in piriform cortex during slow-wave state is shaped by recent odor experience / D. A. Wilson // *J Neurosci.* – 2010. – V. 30(5). – P. 1760-1765.

280. Witter, M. P. Perforant pathway projections to the ammons horn and the subiculum in the rat. An electron microscopical PHA-L study / M. P. Witter, B. Jorritsma-Byham, F. G. Wouterlood // *Soc. Neurosci.*, 1992. – V. 1. – P. 323–354.

281. Wonders, C. The origin and specification of cortical interneurons / C. Wonders, S. Anderson // *Nature Rev. Neurosci.* – 2006. – V. 7. – P. 687–696.

282. Woosley, T. A. The structural organization of layer IV in the somatosensory region / T. A. Woosley // *Brain Res.* – 1970. – V. 17 (2). – P. 205–242.

283. Yamamoto, T. Characteristics of memory dysfunction in olfactory bulbectomized rats and the effects of cholinergic drugs / T. Yamamoto, J. Jin, S. Watanabe // *Behav. Brain Res.* – 1997. – V. 83. – P. 57–62.

284. Zhao, X. Further evidence for paternal inheritance of mitochondrial DNA in the sheep (*Ovis aries*) / Zhao X, Li N, Guo W // *Heredity.* – 2004. – V. 93(4). – P. 399–403. DOI:10.1038/sj.hdy.6800516. PMID 15266295.

285. Zilles, K. Cortex: Areal and laminar structure. / K. Zilles, A. Wree // *In Forebrain and Midbrain.* Academic Press, San Diego. – 1985. – P. 375–415.

286. Zilles, K. Cortex: Areal and laminar structure. / K. Zilles, A. Wree // *In Forebrain and Midbrain.* Academic Press, San Diego. – 1995. – P. 649–685.

287. Zimatkin, S. M. Dynamics of histological changes in the frontal cortex of the brain in rats subjected to antenatal exposure to alcohol / S. M. Zimatkin, E. I. Bon // *Neuroscience and Behavioral Physiology.* – 2017. – V. 47. – P. 370–374.

ПРИЛОЖЕНИЕ

Материалы и методы исследований, результаты которых использованы в настоящей книге

Эксперименты выполнены на самках беспородных белых крыс (всего 75) с исходной массой 212 ± 29 г и на родившемся от них потомстве (всего 156) (табл. 2.1).

Крыс для исследования получали из вивария Гродненского государственного медицинского университета. Их содержали в стандартных условиях микровивария [Западнюк И. П., 1983; Руководство. Каркищенко Н. Н., 2010]. Соблюдались правила гуманного обращения с животными [Руководство. Каркищенко Н. Н., 2010; Копаладзе, 2003]. На выполнение данных исследований получено разрешение этического комитета Гродненского государственного медицинского университета (протокол № 1, 11.03.2014). Самок брали примерно одного возраста, из одной популяции.

Первым днём беременности считался день обнаружения сперматозоидов во влагалищных мазках. Самцов подсаживали к самкам после 18.00 из расчёта 1 самец на 3 самки, а выявление беременности проводили на следующий день до 9.00 утра. Все беременные самки, как и родившееся от них потомство, находились под пристальным наблюдением, в одинаковых условиях микровивария.

Учитывая поэтапное становление морфофункциональных свойств коры головного мозга у крыс, для исследования использовали потомство разных возрастных групп: двухсуточные, пятисуточные (ранний постнатальный период), 10-суточные, 20-суточные (пубертатный период), 45-суточные и 90-суточные животные (половозрелый период). Крыс контрольных и опытных групп, достигших этого возраста, выводили из опыта быстрой декапитацией. У экспериментальных животных сразу же забирали материал головного мозга. Кусочки переднего отдела коры больших полушарий тщательно осматривали для выявления каких-либо изменений и подвергали дальнейшим гистологическим,

гистохимическим, иммуногистохимическим и электронно-микроскопическим исследованиям с целью изучения становления структуры и гистохимических свойств коры головного мозга. Для объективности и достоверности результатов от контрольных и опытных самок из пометов брали по 1-2 животных.

Гистологическое исследование. Кусочки больших полушарий головного мозга сразу после забора фиксировали в жидкости Карнуа, обезвоживали в спиртах восходящей концентрации и про-светляли в ксилоле, заключали в парафин и с помощью микротомы (Leica RM2125, Германия) изготавливали парафиновые срезы толщиной 7 мкм. Серийные парафиновые срезы окрашивали 0,1% толуидиновым синим по методу Ниссля и гематоксилин-эозином.

Расположение фронтальной (лобной) коры изокортекса в гистологических препаратах мозга крыс определяли с помощью стереотаксического атласа [Рахinos G., 2007].

Измеряли толщину каждого из изучаемых отделов коры головного мозга. Подсчитывали количество нейронов внутреннего слоя фронтальной коры на единицу площади срезов коры мозга. В популяции нейронов коры мозга на препаратах, окрашенных по методу Ниссля, проводили анализ типов клеток по степени хромофилии цитоплазмы (интенсивности окраски цитоплазмы нейронов): нормохромные (умеренное окрашивание цитоплазмы), гиперхромные нейроны (интенсивное окрашивание), гиперхромные сморщенные, гипохромные (слабое окрашивание) и клеткитени (очень слабое окрашивание), подсчитывали их количество на единице площади. Для изучения размеров и формы перикарионов нейронов измеряли минимальный и максимальный радиусы, периметр, площадь, форм-фактор и фактор элонгации.

Электронно-микроскопическое исследование. Сразу после декапитации и быстрого извлечения головного мозга лезвием вырезали участки фронтальной коры и помещали их в 1% осмиевый фиксатор на буфере Миллонига (pH=7,4) на 2 часа при температуре +4°C. Далее их промывали в смеси буфера Миллонига (20 мл) и сахарозы (900 мг), обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, смеси спирта и ацетона, в ацетоне; проводили через смесь смол (аралдит М + аралдит Н + дибутилфталат + ДМР-30) и ацетона и заключали в эту заливочную смесь смол.

Полутонкие срезы (толщиной около 0,35 мкм) изготавливали на ультрамикротоме MT-7000 (RMC, США), окрашивали метиленовым синим и вырезали лезвием необходимые для изучения участки внутреннего пирамидного слоя. Ультратонкие срезы (толщиной около 35 нм) изготавливали на том же ультрамикротоме, собирали на опорные сеточки, контрастировали ацетатом урана и цитратом свинца. Для этого сеточки со срезами опускали в каплю уранилацетата и выдерживали 20 минут в темноте при комнатной температуре, затем промывали в трех порциях бидистиллированной воды по 5 секунд и контрастировали цитратом свинца в течение 8 минут, промывали в трех порциях бидистиллированной воды по 5 секунд [Боголепов Н. Н., 1976; Millionig G., 1961; Reynolds E. S., 1963; Watson M. L., 1958].

Полученные препараты изучали в электронном микроскопе JEM-1011 (JEOL, Япония), фотографировали цифровой камерой Olympus MegaView III (Olympus Soft Imaging Solutions, Германия). Ультраструктурную морфометрию проводили с помощью программы для обработки изображения Image Warp (Bit Flow, США), обводя курсором на мониторе компьютера митохондрии, комплекс Гольджи, гранулярную эндоплазматическую сеть, рибосомы и лизосомы, оценивая их количество, размеры и форму.

Гистохимическое исследование. Образцы больших полушарий головного мозга замораживали и хранили в жидком азоте. В криостате Leica CM 1850 (Leica Microsystems GmbH, Германия) при температуре -12°C готовили серийные фронтальные срезы переднего отдела больших полушарий мозга толщиной 10 мкм, монтировали на предметные стекла и подсушивали на протяжении 1 часа при комнатной температуре.

Для изучения особенностей метаболизма нейронов криостатные срезы обрабатывали на выявление активности оксидоредуктаз, связанных с циклом Кребса – сукцинатдегидрогеназы (СДГ, сукцинат: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.3.99.1; по Нахласу и др., 1957); с гликолизом – лактатдегидрогеназы (ЛДГ, L-лактат: НАД-оксидоредуктаза; КФ 1.1.1.27; по Гесс, Скарпелли, Пирсу, 1958); с транспортом электронов – НАДН-дегидрогеназы (НАДН-ДГ, НАДН: акцептор – оксидоредуктаза; КФ 1.6.99.3; по Нахласу, Уокеру и Зелигману, 1958); с пентозофосфатным путем –

глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы (Г-6-Ф-ДГ, D-глюкозо-6-фосфат: НАДФ-оксидоредуктаза; КФ 1.1.1.49; по Гесс, Скарпелли, Пирсу, 1958); НАДФН-дегидрогеназы (НАДФН-ДГ, НАДФН₂: НАД-оксидоредуктаза; КФ 1.6.1.1; по Гесс, Скарпелли, Пирсу, 1958); кислой фосфатазы – маркерного фермента лизосом (КФ, фосфогидролаза моноэфиров ортофосфорной кислоты; КФ 3.1.3.2; по Гомори, 1950) [Иванова Г. В., 1978; Пирс Э., 1972]. Кроме того, в парафиновых срезах выявляли содержание рибонуклеопротеинов (РНП) по Эйнарсону.

Окрашенные срезы промывали в дистиллированной воде (после окраски на выявление активности дегидрогеназ), далее срезы фиксировали в течение 30 минут в 10% нейтральном формалине), обезвоживали в спиртах возрастающей концентрации, просветляли в ксилоле и заключали в полистирол. После реакции на кислую фосфатазу срезы подсушивали и заключали в теплый глицерин-желатин.

Количественную оценку активности СДГ, ЛДГ, НАДН-ДГ, НАДФН-ДГ, Г-6-Ф-ДГ и КФ проводили, определяя оптическую плотность полученного осадка хромогена в цитоплазме нейронов, на максимуме поглощения окрашенных продуктов реакций. Относительную активность ферментов или содержание вещества выражали в единицах оптической плотности.

Иммуногистохимическое исследование. От каждой самки брали по одному животному по достижении ими 5, 10, 20 и 45 суток после рождения и декапитировали. Для получения сопоставимых результатов от всех животных образцы фронтальной коры головного мозга обрабатывали параллельно и в одинаковых условиях. Их фиксировали в цинк-формалине при +4°C (на ночь), а затем заключали в парафин. Парафиновые срезы толщиной 5 мкм готовили с помощью микротомы (LeicaRM 2125 RTS, Германия) и монтировали на предметные стекла. Для иммуногистохимического выявления синаптофизина (СФ) применяли первичные поликлональные кроличьи антитела фирмы Thermo scientific (США) Synaptophysin Antibody (PA5-27286) (в разведении 1:400, при +4°C, 20 часов, во влажной камере). Связавшиеся первичные антитела выявляли с помощью набора EXPOSE Rabbit specific HRP/DAB detection IHC kit ab.80437Abcam (Великобритания),

а для СФ – с помощью набора EXPOSE Rabbit specific HRP/DAB detection IHC kit Thermo scientific (США). Соседние срезы окрашивали 0,1% раствором тионина по методу Ниссля. В пятом слое фронтальной коры измеряли оптическую плотность осадка хромогена в иммунопозитивных нейронах и нейропиле [Иммуноцитохимическое. Коржевский Д. Э., 2005; Маркирование. Коржевский Д. Э., 2015; Молекулярная. Коржевский Д. Э., 2015].

Изучение гистологических и гистохимических препаратов, их микрофотографирование, морфометрию и цитофотометрию проводили при разных увеличениях микроскопа Axioskop 2 plus (Zeiss, Германия), с помощью цифровой видеокамеры Leica DFC 320 (Leica Microsystems GmbH, Германия) и программы компьютерного анализа изображения Image Warp (Bit Flow, США). В каждой экспериментальной группе оценивали 120-150 нейронов, что обеспечивало достаточный объем выборки для последующего статистического анализа.

Статистическая обработка цифровых данных. Для предотвращения систематической ошибки измерений образцы мозга от сравниваемых контрольных и опытных животных обрабатывали параллельно в одинаковых условиях.

В результате морфометрических и цитофотометрических исследований получены количественные непрерывные данные. Их обрабатывали с помощью лицензионной компьютерной программы Statistica 6.0 для Windows (StatSoft, Inc., США, серийный номер 31415926535897) с применением описательной статистики. Для каждого показателя определяли значение медианы (Me), значение нижнего квартиля (LQ), значение верхнего квартиля (UQ) и интерквартильного диапазона (IQR) [Лакин Г. Ф., 1990; Батин Н. В., 2008].

Так как в эксперименте нами использованы малые выборки, которые не всегда имели нормальное распределение, анализ проводили методами непараметрической статистики [Батин Н. В., 2008]. Объекты исследования набирали в группы независимо друг от друга, поэтому сравнение групп по одному признаку проводили с помощью критерия Манна-Уитни для независимых выборок (Mann-Whitney U-test) [Реброва О. Ю., 2003]. Различия между группами считали статистически значимыми, если вероятность ошибочной оценки не превышала 5% ($p < 0,05$) [Рокицкий П. Ф., 1973].

Научное издание

Зиматкин Сергей Михайлович
Бонь Елизавета Игоревна

**СТРОЕНИЕ И РАЗВИТИЕ
КОРЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА КРЫСЫ**

Монография

Ответственный за выпуск С. Б. Вольф

Компьютерная верстка М. Я. Милевской
Корректор Л. С. Засельская

Подписано в печать 23.01.2019
Формат 60x84/16. Бумага офсетная.
Гарнитура Times New Roman. Ризография.
Усл. печ. л. 9,07. Уч.-изд. л. 6,08. Тираж 20 экз. Заказ 9.

Издатель и полиграфическое исполнение
учреждение образования
«Гродненский государственный медицинский университет».
ЛП № 02330/445 от 18.12.2013.
Ул. Горького, 80, 230009, г. Гродно.