

## СТРУКТУРНАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ НЕЙРОНОВ МАММИЛЯРНОГО КОМПЛЕКСА КРЫС С РАЗЛИЧНОЙ КОНСТИТУЦИОНАЛЬНОЙ СТРЕСС-РЕАКТИВНОСТЬЮ

М. Б. Потанин

*Кафедра патологической анатомии ВолГМУ*

С позиций теории нейронного окружения и конституциональной нейроморфологии были изучены особенности строения ядер маммиллярного комплекса у крыс с высокой и низкой стресс-реактивностью. Наиболее выраженные различия количественных характеристик нейронов и нейронного окружения были выявлены в супрамаммилярном и вентральном маммилярном ядрах, что свидетельствует об их участии в формировании конституциональной стресс-реактивности.

*Ключевые слова:* стресс-реактивность, мамиллярный комплекс, нейрон.

## THE MAMMILLARY BODIES NEURONS STRUCTURAL VARIABILITY ASSOCIATED WITH CONSTITUTIONAL STRESS REACTIVITY

M. B. Potanin

*Abstract.* Study on peculiarities of mammillary bodies in rats with high and low stress reactivity was carried based on theory of neuronal environment and constitutional neuromorphology. The most pronounced differences in quantitative characteristics of neurons and their environment were revealed in supramammillary and ventral mammillary nuclei, which indicates their being involved into formation of constitutional stress reactivity.

*Key words:* stress reactivity, mammillary complex, neuron.

Классическими исследованиями в области нейроморфологии и нейрофизиологии доказано ключевое место гипоталамуса в акцепции, трансформации и регулировании силы ответной реакции на стрессовые воздействия. Максимум внимания при этом уделено структурам, переключающим импульсы в направлении таламуса, коры и к эндокринной системе, – то есть морфологически связанным с передней и латеральной гипоталамической областями [2, 3, 12, 15].

Маммилярный комплекс гипоталамуса, обладающий уникальными связями со структурами коры, лимбической системы, ретикулярной формации, специфическим медиаторным представителем (обилие адренергических, ГАМК-, NMDA- и пептидергических нейронов), претендует на ведущую роль в регуляции динамики, эмоциональной окрашенности стрессовой реакции и отчасти формировании "стрессовой памяти" организма [11, 14].

В ряде работ были раскрыты особенности строения отдельных ядер гипоталамуса, связанные с конституциональной устойчивостью к стрессу и формированием алкогольной зависимости [6–9]. Структуры маммилярного комплекса с этих позиций практически не изучались.

### ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявить особенности строения отдельных ядер маммилярного комплекса крыс, связанные с конституциональной стресс-реактивностью.

### МЕТОДИКА ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена с использованием белых крыс-самцов из нелинейных стоков Волгоградского противочумного института. Особое внимание было уделено отбору животных. С помощью практически безвредных тестов определения порога вокализации при раздражении постоянным током малого вольтажа и градиента прироста температуры при действии сверхмалых доз бактериального липополисахарида [5] было отобрано по 8 животных с предположительно низкой (НР) и высокой (ВР) стресс-реактивностью. У половины животных из каждой группы через 7 суток после тестирования был воспроизведен 24-часовой иммобилизационный стресс [10] и показаны гистопатологические различия в тканях желудка, тимуса и надпочечника, подтверждающие различия между НР и ВР группами. Оставшиеся животные из групп без воспроизведения стресса (то есть практически интактные) в эти же сроки были декапитированы под легким эфирным наркозом, а их мозг фиксирован в 10 %-м растворе забуференного формалина и использован для приготовления серийных фронтальных срезов. Использовали окраски гематоксилином и эозин по Нисслю.

Элементы маммилярного комплекса обнаруживали с использованием атласа серийных срезов в сечениях P3,0–P4,5 по Сентаготтаи и идентифицировали как супрамаммилярное ядро (SuM), дорсальную (PMd) и вентральную (PMv)

(21)

части преаммилярных ядер, латеральное маммилярное ядро (ML), медиальную (MMm) и латеральную (MMl) части медиального маммилярного ядра [4]. В связи с достаточно однородным строением и непостоянством выявления MMl у крыс последние два объекта были подвергнуты анализу совместно. Оцифрованные изображения подвергали классической компьютерной морфометрии с использованием аппаратного комплекса "Видеотест-Морфо 4.0". В каждом ядре маммилярного комплекса отдельно определяли объемную долю нейронов (%), среднее число нейронов в 1 мм<sup>3</sup> ткани, средние объемы перикариона нейронов и нейронного окружения (мкм<sup>3</sup>), их отношение, а также среднее число граничных нейронов и астроглиоцитов в окружении перикариона нейрона [1]. Вариационно-статистическую обработку результатов проводили в среде электронных таблиц "MS Excel".

**РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ**

Супрамаммилярное ядро располагалось максимально дорсально и кзади среди всех элементов маммилярного комплекса, в нем выявлялись определенные различия при исследовании у животных групп ВР и НР. Большинство нейронов имело овальную или треугольную форму с несколько эксцентрично расположенным крупным ядром и интенсивным окрашиванием цитоплазмы по Ниссля в виде зернистой субстанции. У животных ВР группы нейроны SuM были относительно крупнее и располагались более плотно в сравнении с аналогичными у животных с НР (табл. 1).

Таблица 1

**Показатели морфометрии SuM гипоталамуса крыс с различной стресс-реактивностью, M±m**

Морфометрические показатели	Группы животных	
	НР	ВР
Объемная доля нейронов, %	34,1±1,2	30,2±1,1*
Среднее число нейронов в 1 мм <sup>3</sup>	1158±44	1145±42
Средний объем ядер нейронов, мкм <sup>3</sup>	189,4±4,9	166,2±4,3*
Средний объем перикарионов нейронов, мкм <sup>3</sup>	940,5±36,2	922,0±51,0
Средний объем нейронного окружения, мкм <sup>3</sup>	4644±205	5110±233
Отношение объемов окружения нейрона/перикарион	4,94±0,19	5,54±0,23*
Среднее число граничных нейронов в объеме	6,9±0,4	7,2±0,5
Среднее число граничных астроглиоцитов	12,8±0,6	15,2±0,7*

Примечание. Здесь и в табл. 2–4: \* – достоверные

различия между группами (p<0,05).

Объемная доля нейронов, средние объемы ядер и перикарионов нейронов, среднее число граничных клеток в SuM у крыс с высокой стресс-реактивностью на 12,3–18,1 % превышали аналогичные показатели у крыс НР группы (все p<0,05). В то же время среднее число клеток в объеме ткани SuM оказывалось примерно одинаковым, в связи с чем на 1 нейрон SuM у крыс ВР группы приходился сравнительно больший объем нейронного окружения и достоверно выше оказывалось отношение этого объема к объему перикариона. С позиций теории нейронного окружения и известных данных о характере повреждения нейронов гипоталамуса при стрессе [8] такие различия можно трактовать как наличие у животных с высокой конституциональной стресс-реактивностью исходно большего потенциала SuM для развития адаптивных, тормозных реакций при стрессе и высокой резистентности нейронов самого ядра к повреждению.

В ML ядре нейроны располагались не так плотно, как в SuM. Перикарионы нейронов в ML имели округлую или овальную форму, ядро было расположено центрально. Цитоплазма в окраске по Ниссля была более гомогенной. В сравнении между группами было выявлено значительное преобладание размеров и численной плотности нейронов ML у животных с ВР (табл. 2).

Показатели средних объемов нейронного окружения и отношения их к объемам перикарионов, а также среднее число граничных нейронов между группами практически не различались, но число граничных астроглиоцитов у животных ВР группы оказывалось на 22,2 % больше по сравнению с аналогичным показателем для животных НР группы (p < 0,01).

Таблица 2

**Показатели морфометрии ML гипоталамуса крыс с различной стресс-реактивностью, M±m**

Морфометрические показатели	Группы животных	
	НР	ВР
Объемная доля нейронов, %	25,0±1,1	29,2±1,3*
Среднее число нейронов в 1 мм <sup>3</sup>	815±27	964±30 *
Средний объем ядер нейронов, мкм <sup>3</sup>	195,8±6,5	241,0±8,4*
Средний объем перикарионов нейронов, мкм <sup>3</sup>	1280±60,5	1415±74,8*
Средний объем нейронного окружения, мкм <sup>3</sup>	12074±669	13202±803
Отношение объемов окружения нейрона/перикарион	9,43±0,51	9,33±0,40
Среднее число граничных нейронов в объеме	6,5±0,4	6,7±0,8*
Среднее число граничных астроглиоцитов	18,0±0,8	22,0±1,3*

астроглиоцитов		
----------------	--	--

Данные находки частично объясняют крайне высокую резистентность нейронов LM к стрессовому повреждению, выявленную ранее [9]. Повидимому, различия нейронной организации LM у животных с ВР и НР имеют причинно-следственные связи с этими различиями.

Как уже было отмечено, медиальное маммилярное ядро было представлено двумя частями: ММт и ММl, среди которых последняя оказывалась непостоянной и отсутствовала в 75 % случаях в группе НР и в половине случаев в группе ВР. Перикарионы нейронов имели овальную форму, содержали центрально расположенное светлое ядро, цитоплазму с мелкозернистыми гранулами, интенсивно окрашенными по Ниссию.

При количественном анализе не удалось выявить достоверных различий в строении этого ядра у животных ВР и НР групп, за исключением несколько большего количества граничных астроглиоцитов в ММ у крыс с ВР (табл. 3).

Вероятно, медиальное маммилярное ядро не имеет значительной роли в модуляции стрессовой реакции в сравнении с описанными выше структурами маммилярного комплекса.

Преаммилярные ядра располагались краинально по отношению ко всем остальным структурам и даже на качественном уровне были неоднородными по строению. Перикарионы нейронов дорсальной части преаммилярных ядер имели треугольную или веретенообразную форму, имели небольшие размеры и располагались довольно плотно. Ядра этих нейронов были гиперхромны, цитоплазма светлая, без выраженной зернистости. Количественный анализ не выявил в этом ядре существенных структурных различий между ВР и НР группами (табл. 4).

Таблица 3

**Показатели морфометрии медиального маммилярного ядра гипоталамуса крыс с различной стресс-реактивностью,  $M \pm m$**

Морфометрические показатели	Группы животных	
	НР	ВР
Объемная доля нейронов, %	32,1±1,1	32,4±1,2
Среднее число нейронов в 1 мм <sup>3</sup>	725±24	733±25
Средний объем ядер нейронов, мкм <sup>3</sup>	143,1±5,3	138,4±6,0
Средний объем перикарионов нейронов, мкм <sup>3</sup>	815±41,2	822±43,1
Средний объем нейронного окружения, мкм <sup>3</sup>	5939±270	6070±293
Отношение объемов окружения нейрона/перикарион	7,29±0,36	7,38±0,45
Среднее число граничных нейронов в объеме	8,0±0,5	7,9±0,5

Среднее число граничных астроглиоцитов	13,4±0,8	17,6±1,0*
--	----------	-----------

Таблица 4

**Показатели морфометрии преаммилярных ядер гипоталамуса крыс с различной стресс-реактивностью,  $M \pm m$**

Морфометрические показатели	Группы животных	
	НР	ВР
<i>Дорсальная часть</i>		
Объемная доля нейронов, %	39,5±1,3	38,9±1,5
Среднее число нейронов в 1 мм <sup>3</sup>	2380±55	2355±51
Средний объем ядер нейронов, мкм <sup>3</sup>	100,2±5,0	109,2±5,3
Средний объем перикарионов нейронов, мкм <sup>3</sup>	612±35,2	625±31,7
Средний объем нейронного окружения, мкм <sup>3</sup>	4921±219	4819±203
Отношение объемов окружения нейрона/перикарион	8,04±0,26	7,71±0,30
Среднее число граничных нейронов в объеме	11,2±0,6	11,4±0,6
Среднее число граничных астроглиоцитов	9,2±0,5	9,5±0,5
<i>Вентральная часть</i>		
Объемная доля нейронов, %	23,3±1,1	29,1±1,4*
Среднее число нейронов в 1 мм <sup>3</sup>	740±29	890±34*
Средний объем ядер нейронов, мкм <sup>3</sup>	127,5±3,6	153,0±3,8*
Средний объем перикарионов нейронов, мкм <sup>3</sup>	580±20,2	606±23,1
Средний объем нейронного окружения, мкм <sup>3</sup>	6290±244	6616±257
Отношение объемов окружения нейрона/перикарион	10,84±0,77	10,91±0,73
Среднее число граничных нейронов в объеме	5,8±0,3	8,1±0,5*
Среднее число граничных астроглиоцитов	10,0±0,6	15,1±1,1*

Вентральная часть содержала нейроны, неплотно прилегающие друг к другу. Перикарионы имели округлую или овальную форму, содержали большое центрально расположенное ядро и небольшой объем цитоплазмы с выраженной зернистостью. Между группами в РМд были выявлены существенные количественные различия.

Так, объемная доля нейронов в РМд у крыс с ВР на 24,9 % превышала аналогичный показатель в группе НР, среднее число нейронов и средние размеры их ядер – на 20 % (все  $p < 0,05$ ). При примерно равных объемах нейронного окружения и отношения их к объемам перикариона на

(21)

каждый нейрон PMd приходилось у животных ВР группы на 39,6 % больше граничных нейронов и на 51 % больше граничных астроглиоцитов.

Несомненно, эти данные указывают на значительное вовлечение филогенетически более молодой вентральной части премаммилярных ядер в формирование стресс-реактивности. Исследуя PMd при хроническом стрессе, В. Б. Писарев описал нейроны этих ядер как максимально резистентные к повреждению среди всех структур маммилярного комплекса [9].

С учетом известных литературных данных о роли нейроглии как компенсирующего компонента при повреждении нейронов [13], следует предположить, что у животных с высокой конституциональной стресс-реактивностью имеются относительно большие возможности к защите нейронов маммилярного комплекса при стрессе.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Маммилярный комплекс является морфологически неоднородным, и в его ядрах нейроны существенно различаются по форме, плотности залегания и характеру нейронного окружения. В супрамаммилярном, латеральном маммилярном и в вентральной части премаммилярных ядер эти особенности в значительной мере связаны с конституциональной стресс-реактивностью животных. Это с учетом известных особенностей связей между ядрами гипоталамуса, лимбической системы и медиаторного представительства предполагает их активное участие в развитии и модуляции стрессовой реакции.

УДК 547.466.3:616–092.9

## ВЛИЯНИЕ ФЕНИБУТА, ЕГО СОЛЕЙ И КОМПОЗИЦИЙ С ОРГАНИЧЕСКИМИ КИСЛОТАМИ НА ФИЗИЧЕСКУЮ РАБОТОСПОСОБНОСТЬ

И. Н. Тюренков, Е. В. Волотова, В. Н. Перфилова

Кафедра фармакологии и биофармации ФУВ ВолГМУ, НИИ фармакологии ВолГМУ

Соль фенибута с янтарной кислотой в соотношении 2:1 и соль фенибута с лимонной кислотой в соотношении 3:1 в большей степени, чем композиции фенибута с указанными кислотами в соотношении 3:3, 3:6, 3:12, стимулировали физическую работоспособность. Очевидно, метаболический компонент, обусловленный присутствием янтарной и лимонной кислот, не играют существенной роли в актопротекторном действии солей фенибута.

*Ключевые слова:* соли фенибута, физическая работоспособность.

## INFLUENCE OF PHENIBUT, ITS SALTS AND COMPOUNDS WITH ORGANIC ACIDS ON EXERCISE PERFORMANCE

I. N. Tyurenkov, E. V. Volotova, V. N. Perfilova

*Abstract.* Phenibut salt with succine acid in the ratio of 2:1 and phenibut salt with citric acid in the ratio of 3:1 stimulated exercise performance to a greater degree than a compound of phenibut with organic acids in the ratio of 3:3, 3:6, 3:12. It is obvious that the metabolic component induced by the presence of succine and citric acids does not play an essential role in actoprotective action of phenibut salts.

*Key words:* phenibut salts, exercise performance.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Автандилов Г. Г. Основы количественной патологической анатомии. – М.: Медицина, 2002. – 240 с.
2. Акмаев И. Г. // Успехи физиол. наук. – 2003. – Т. 34, № 4. – С. 4–15.
3. Анохин К. В., Судаков К. В. // Там же. – Т. 135, № 2. – С. 124–131.
4. Атлас фронтальных срезов головного мозга крысы / Под ред. Т. Сентаготаи. – Будапешт, 1969. – 120 с.
5. Мулик А. Б. Оптимизация медико-биологического эксперимента *in vivo*. – Волгоград: Изд-во ВИЭСП, 2003. – 212 с.
6. Писарев В. Б. // Морфология процессов индивидуального развития, адаптации и компенсации: тр. ВолГМУ. – 2005. – Т. 62, вып. 1. – С. 3–7.
7. Писарев В. Б., Гуров Д. Ю. // Морфология. – 2004. – № 4. – С. 100.
8. Писарев В. Б., Гуров Д. Ю., Потанин М. Б. // Вестн. ВолГМУ – 2004. – № 10. – С. 3–6.
9. Писарев В. Б., Туманов В. П., Ерофеев А. Ю. и др. // Бюлл. эксп. биологии и медицины. – 1995. – № 5. – С. 29–33.
10. Эмоциональный стресс: теоретические и клинические аспекты / Под ред. К. В. Судакова и В. И. Петрова. – Волгоград: Комитет по печати и информации, 1997. – 160 с.
11. Banisadr G., Queraud-Lesaux F., Bouutterin M. C., et al. // J. Neurochem. – 2002. – Vol. 81, № 2. – P. 257–269.
12. Berridge M. J., Bootman M. D., Roderick H. L. // Nat. Rev. Mol. Cell. Biol. – 2003. – Vol. 4, № 7. – P. 517–529.
13. Bonini P., Cicconi S., Cardinale A., et al. // J. Neurosci. Res. – 2004. – Vol. 75, № 1. – P. 83–95.
14. Okere C. O., Waterhouse B. D. // Neuroreport. – 2004. – Vol. 9, № 15 (2). – P. 255–258.
15. Thompson R. H., Swanson L. W. // Brain Res. Brain Res. Rev. – 2003. – Vol. 41, № 2–3. – P. 153–202.