

Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение высшего образования
«Дальневосточный государственный медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации

На правах рукописи

Лазинская Ольга Владимировна

**Морфологические особенности развития коры головного
мозга крыс при экспериментальной акселерации**

03.03.04 – клеточная биология, цитология, гистология

Диссертация на соискание ученой степени кандидата биологических наук

Научный руководитель
доктор медицинских наук,
профессор,
Рыжавский Борис Яковлевич

Хабаровск – 2016

Оглавление

| | |
|--|----|
| Список принятых сокращений..... | 5 |
| ВВЕДЕНИЕ..... | 6 |
| 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ..... | 13 |
| 1.1. Акселерация: определение, распространенность, причины и механизмы..... | 13 |
| 1.2. Стероидные гормоны и их производные как регуляторы развития головного мозга..... | 22 |
| 1.3. Морфологические показатели постнатального развития головного мозга..... | 27 |
| 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ..... | 36 |
| 2.1. Характеристика исследованных групп животных..... | 36 |
| 2.2. Методы морфометрического исследования коры головного мозга..... | 38 |
| 2.3. Методы гистохимического исследования | 38 |
| 2.4. Методы биохимического исследования | 41 |
| 2.5. Исследование высшей нервной деятельности крыс | 43 |
| 3. Особенности развития коры головного мозга крыс при экспериментальной акселерации | 44 |
| 3.1. Возрастная динамика гравиметрических показателей у крыс при экспериментальной акселерации | 44 |
| 3.2. Возрастная динамика морфометрических изменений неокортекса при экспериментальной акселерации..... | 57 |
| 3.3. Возрастная динамика концентрации липидов в слое I неокортекса и белом веществе при экспериментальной акселерации..... | 77 |
| 3.5. Особенности нейронов коры при экспериментальной акселерации..... | 79 |
| 3.5.1. Особенности нейронов коры у 5-суточных крыс при экспериментальной акселерации | 79 |
| 3.5.1.1. Морфометрическая характеристика нейронов неокортекса и гиппокампа..... | 79 |
| 3.5.1.2. Гистохимическая характеристика нейронов неокортекса и гиппокампа..... | 82 |

| | |
|---|-----|
| 3.5.2. Особенности нейронов коры у 14-суточных крыс при экспериментальной акселерации..... | 90 |
| 3.5.2.1. Морфометрическая характеристика нейронов неокортекса и гиппокампа..... | 90 |
| 3.5.2.2. Гистохимическая характеристика нейронов неокортекса и гиппокампа..... | 92 |
| 3.5.3. Особенности нейронов коры у 30-суточных крыс при экспериментальной акселерации..... | 98 |
| 3.5.3.1. Морфометрическая характеристика нейронов неокортекса и гиппокампа..... | 98 |
| 3.5.3.2. Гистохимическая характеристика нейронов неокортекса и гиппокампа..... | 100 |
| 3.5.3.3. Биохимические показатели..... | 103 |
| 3.5.4. Особенности нейронов коры у 60-суточных крыс при экспериментальной акселерации..... | 108 |
| 3.5.4.1. Морфометрическая характеристика нейронов неокортекса и гиппокампа..... | 108 |
| 3.5.4.2. Гистохимическая характеристика нейронов неокортекса и гиппокампа..... | 111 |
| 3.5.5. Особенности поведения крыс с экспериментальной акселерацией в приподнятом крестообразном лабиринте..... | 118 |
| 3.6. Заключение..... | 121 |
| 4. Влияние ретаболила на показатели развития коры головного мозга крыс при экспериментальной акселерации..... | 126 |
| 4.1. Влияние ретаболила на показатели развития коры головного мозга 14-суточных крыс при экспериментальной акселерации..... | 126 |
| 4.1.1. Гравиметрические показатели..... | 126 |
| 4.1.2. Морфометрические показатели..... | 126 |
| 4.1.3. Гистохимические показатели..... | 130 |

| | |
|---|-----|
| 4.1.4. Биохимические показатели..... | 132 |
| 4.2. Влияние ретаболила на показатели развития коры головного мозга 30-суточных крыс при экспериментальной акселерации..... | 137 |
| 4.2.1. Гравиметрические показатели..... | 137 |
| 4.2.2. Морфометрические показатели..... | 137 |
| 4.2.3. Гистохимические показатели..... | 141 |
| 4.2.4. Биохимические показатели..... | 143 |
| 4.3. Влияние ретаболила на показатели развития коры головного мозга 60-суточных крыс при экспериментальной акселерации..... | 146 |
| 4.3.1. Гравиметрические показатели..... | 146 |
| 4.3.2. Морфометрические показатели..... | 147 |
| 4.3.3. Гистохимические показатели..... | 151 |
| 4.3.4. Биохимические показатели..... | 154 |
| 4.4. Заключение..... | 158 |
| ОБСУЖДЕНИЕ..... | 161 |
| ВЫВОДЫ..... | 172 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 174 |

Список принятых сокращений

- ВНД – высшая нервная деятельность;
- ГСДГ – 3β-гидроксистероиддегидрогеназа;
- ДНК – дезоксирибонуклеиновая кислота;
- НАДН-д – НАДН-дегидрогеназа;
- НАДФН-д – НАДФН-дегидрогеназа;
- ПКЛ – приподнятый крестообразный лабиринт;
- ПОЛ – перекисное окисление липидов;
- ПТД – переднетеменная доля;
- РНК – рибонуклеиновая кислота;
- СРО – свободнорадикальное окисление;
- СТД – собственно теменная доля;
- ЦНС – центральная нервная система;
- ХМЛ – хемилюминесценция.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования. Развитие головного мозга зависит как от генетических (Guestry, 1998; Susanne, Bodzsar, 1998; Wolanski, 1999; Kesler et al., 2008; Chauhan, Grissom, 2013), так и от средовых факторов (Гребнева, Загайнова, 2000; Алтухов, 2003; Westwood et al., 2013; Nicolas et al., 2015). Показано, что целый ряд факторов может влиять на данный процесс, вызывать нарушения структуры органа, а также замедлять темпы его развития (Casper, 2004; Laplante, 2004; Нетребенко, 2007; Исенгулова и др., 2009; Buss et al., 2010). С другой стороны, известно, что ряд воздействий, оказанных в период интенсивного развития головного мозга, обуславливает ускорение его темпов. При этом головной мозг «опережает» свой календарный возраст по морфологическим показателям органогенеза (Рыжавский, 2009).

В связи с этим заслуживает внимания изучение развития мозга при акселерации, наиболее яркими и характерными признаками которой считаются опережающие темпы роста массы тела и полового развития (Сауткин, Стунева, 2005; Нетребенко, 2007; Красильников и др., 2008; Kurokawa et al., 2008; Година, 2009; Hadzihalilovic et al., 2009). Данный процесс наблюдался в течение многих десятилетий в разных странах, включая СССР и Россию (Величковский и др., 2004; Давыденко, 2004; Година, 2009; Kryst et al., 2012; Милушкина, 2013; Божченко и др., 2014; Valter, 2015). При этом особенности развития мозга детей не исследовались. В то же время, известно, что 1) масса тела на ранних стадиях постнатального онтогенеза, как у человека, так и у таких животных как крысы, имеет положительную связь с массой головного мозга (Автандилов, 1990) и 2) между темпами роста массы мозга и гистологическим строением его различных отделов имеются определенные зависимости (Матвеева и др., 2005; Литвинцева, 2010; Рыжавский, Литвинцева, 2012). В связи с этим встает вопрос о том, каково влияние ускоренного соматического развития организма на массу органа, морфологию коры, ее нейроны. Ответ на него, представляющий как

теоретический, так и практический интерес, может быть получен при исследовании мозга животных, имеющих признаки акселерации.

Степень разработанности. Ранее в лаборатории кафедры гистологии Дальневосточного государственного медицинского университета исследовались морфологические особенности головного мозга крыс, имевших такие признаки акселерации как ускоренные темпы роста массы тела, развития эндокринных желез и гонад (Рыжавский и др., 2007, 2009, 2010; Матвеева, 2007; Малофей и др., 2010; Еременко и др., 2010; Литвинцева, 2010). 14-, 30- и 40-суточные животные, имевшие их, были получены при выращивании в искусственно уменьшенных пометах (5-7 крысят в помете). Постановка этих экспериментов базировалась на данных о большей скорости роста массы тела у крысят из пометов малой численности. Изучение головного мозга также показало, что он имел морфологические признаки опережающего развития по ряду морфометрических, гистохимических и физиологических показателей (Литвинцева, 2012; Рыжавский и др., 2014)

Настоящая работа является продолжением этих исследований. В ней расширен возрастной диапазон онтогенеза исследованных животных, а также поставлен вопрос о том, будут ли еще более интенсивно увеличиваться темпы роста мозга при более значительном уменьшении численности пометов и большей степени увеличении массы тела животных, а также – о том, какими будут в этих условиях взаимоотношения между массой тела (одного из признаков, отражающих наличие акселерации) и массой мозга с морфометрическими и гистохимическими особенностям его коры у крыс в период онтогенеза, характеризующийся высокими темпами роста органа. Кроме того, в работе изучался вопрос о возможном влиянии стероидного стимулятора анаболизма, ретаболила, на процессы постнатального развития коры мозга животных при акселерации.

Цели и задачи исследования. В связи с вышеизложенным, целью исследования явилось изучение особенностей динамики морфологических показателей развития головного мозга крыс при экспериментальной акселерации

Задачи исследования

1. Изучить влияние экспериментальной акселерации крыс на динамику гравиметрических показателей развития головного мозга в возрасте от 5 до 60 суток.

2. Изучить влияние экспериментальной акселерации крыс на динамику морфометрических и гистохимических показателей развития головного мозга в возрасте от 5 до 60 суток, а также на СРО в органе и поведение крыс.

3. Изучить влияние введения стероидного препарата с выраженными анаболическими свойствами (ретаболила) на морфометрические, гистохимические показатели развития и СРО в коре головного мозга крыс-акселератов.

Научная новизна исследования. Впервые дана характеристика гравиметрических, морфометрических, гистохимических показателей, отражающих особенности развития головного мозга крыс в возрастном интервале от 5- до 60-суточного возраста при экспериментальной акселерации, вызванной значительным уменьшением численности пометов. Совокупность выявленных отличий мозга при акселерации свидетельствует об опережающем развитии мозга. Они проявляются увеличением абсолютной и уменьшением относительной массы мозга, увеличением массы полушарий, толщины коры в СТД и ПТД, уменьшением численной плотности нейронов слоя II и V СТД и ПТД, увеличением размеров ядрышек, ядер и цитоплазмы нейронов неокортекса и гиппокампа, а также увеличенной концентрацией РНК и повышенной активностью НАДН- и НАДФН-дегидрогеназы в цитоплазме нейронов неокортекса и гиппокампа.

Впервые дана морфометрическая и гистохимическая характеристика показателей развития головного мозга 14-, 30- и 60-суточных крыс-акселератов

при введении стероидного препарата с выраженным анаболическим эффектом (ретаболила). Установлено, что введение ретаболила обуславливает увеличение толщины коры, слоя I СТД, уменьшение численной плотности нейронов, размерных характеристик нейронов неокортекса и гиппокампа, снижение интенсивности СРО липидов в неокортексе 14-, 30- и 60-суточных животных. Введение препарата приводит к повышению концентрации РНК, активности НАДН-д, НАДФН-д и ГСДГ в цитоплазме корковых нейронов, причем эти изменения выявляются не во всех возрастных группах, зависят от гендерной принадлежности животных.

Теоретическая и практическая значимость работы. Полученные данные о морфологических особенностях мозга при акселерации расширяют представления о факторах, регулирующих развитие этого органа. Они устанавливают связи между общесоматическим развитием, с одной стороны, и развитием мозга, с другой, а также между темпами роста массы мозга и формированием его неокортекса и гиппокампа. Результаты диссертации также вносят вклад в изучение широко распространенного явления - акселерации. Они могут представлять интерес для нейроморфологов, нейрофизиологов, а также - для педиатров, психологов, педагогов, занимающихся лечением, обучением и воспитанием детей, отличающихся темпами онтогенетического развития.

Методология и методы диссертационного исследования. В данной работе были применены общегистологические, гистохимические, в том числе гистоэнзимологические методы исследования, результаты которых регистрировались при помощи компьютерной морфометрии, компьютерной цитоспектрофотометрии. Методы постановки экспериментов осуществлялись на крысах, с соблюдением правил содержания лабораторных животных. Гравиметрическое исследование подопытных крыс, включало в себя определение массы тела животных, гонад, надпочечников, головного мозга, полушария. Исследование толщины коры головного мозга, численной плотности нейронов в неокортексе, площади сечения цитоплазмы, ядер и ядрышек нейронов разных

локализаций неокортекса и гиппокампа осуществлялось с помощью цитоспектрофотометрического аппарата «Мекос» (Медицинские компьютерные системы). Гистохимическое исследование включало в себя определение концентрации РНК в цитоплазме пирамидных нейронов слоев II и V неокортекса передней и собственно теменной доли, поля СА I гиппокампа, активности НАДН-дегидрогеназы, отражающей активность внутримитохондриальных окислительных процессов и НАДФН-дегидрогеназы, отражающей активность внемитохондриальных окислительных процессов, активности 3β -гидроксистероиддегидрогеназы (ГСДГ), как маркера клеток, синтезирующих нейростероиды. Активность НАДН-д, НАДФН-д и ГСДГ проводили на криостатных срезах полушария в цитоплазме нейронов слоев II и V разных зон неокортекса и поля СА I гиппокампа. Для выявления концентрации липидов в слое I и белом веществе головного мозга исследовали криостатные срезы из собственно теменной доли полушария, окрашенных суданом черным. Интенсивность всех гистохимических реакций определяли цитоспектрофотометрически на аппарате Мекос при длине волны, 550 и 600 нм. Биохимическое исследование включало в себя исследование методом хемилюминесценции показателей свободнорадикального окисления в коре лобной доли.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Акселерация крыс, обусловленная значительным уменьшением численности пометов, является фактором, приводящим к ускоренному развитию их головного мозга. Это проявляется увеличением массы мозга, его полушарий, морфометрическими и гистохимическими признаками ускоренного развития нейронов неокортекса и гиппокампа.

2. Выраженность отличий мозга при акселерации в возрасте от 5 до 60 суток зависит от периода онтогенеза: наибольшие отличия мозга крыс с акселерацией от контроля наблюдаются в неонатальном и молочном периодах; в препубертатном и пубертатном периодах они уменьшаются.

3. Введение ретаболила не влияет на темпы роста массы головного мозга 14-, 30-, 60-суточных крыс из уменьшенных пометов, но отражается на морфометрических и гистохимические показатели развития нейронов неокортекса и гиппокампа, проявляясь увеличением толщины коры и слоя I, площади сечения цитоплазмы, ядер и ядрышек нейронов, увеличением концентрации РНК, активности НАДН-д, НАДФН-д, ГСДГ в цитоплазме нейронов неокортекса и гиппокампа, концентрации липидов в белом веществе и слое I коры мозга. Введение препарата приводит также к снижению интенсивности СРО в головном мозге.

Степень достоверности результатов. О достоверности результатов проведенных экспериментов свидетельствует их воспроизводимость, использование объективных современных методов компьютерной морфометрии и цитоспектрофотометрии, корректный анализ полученных данных, публикации результатов работы в рецензируемых журналах. Фактические материалы, представленные в диссертации, полностью соответствуют первичной документации – протоколам исследований.

Апробация диссертации. Материалы исследования представлены на XVII (январь 2015 г., г. Хабаровск) и XVIII (январь 2016 г., г. Хабаровск) Краевых конкурсах молодых ученых и аспирантов, на III научной конференции с международным участием «Актуальные вопросы экспериментальной биологии и медицины» посвященной памяти профессора С.С. Тимошина (ноябрь 2015 г., г. Хабаровск).

Публикации. По теме диссертации опубликовано 8 работ в журналах, рекомендованных ВАК для публикации диссертационных материалов.

Личный вклад соискателя. Автором в полном объеме выполнена экспериментальная часть исследования. Соискатель непосредственно участвовала в анализе и интерпретации данных, в представлении результатов на конференциях и подготовке публикаций по результатам исследования.

Структура и объем работы. Диссертация изложена на 205 страницах и содержит 16 таблиц, 18 рисунков. Список литературы включает 308 источников, в том числе 144 отечественных и 169 иностранных. Работа состоит из введения, обзора литературы, описания материалов и методов исследования, 2 глав собственных данных, обсуждения, выводов и списка литературы.

Благодарности. Автор выражает благодарность своему научному руководителю Борису Яковлевичу Рыжавскому за ясно поставленные цели и руководство, всем сотрудникам кафедры биологии и гистологии ДВГМУ за постоянную помощь на всех этапах выполнения работы и обсуждение полученных результатов. Автор искренне благодарит ведущего научного сотрудника ЦНИЛ, д.м.н. Ольгу Антоновну Лебедько за помощь в проведении биохимических исследований коры головного мозга.

1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Акселерация: определение, распространенность, причины и механизмы

Термин «акселерация развития» впервые использовал немецкий ученый Е.В. Кох (Koch, 1953) при сравнении детей и подростков 19 и 20 века. Акселерация (Voas, 1940; Tanner, 1962; Величковский и др., 2004; Година, 2009) трактуется как ускорение ростовых процессов, физического развития, раннее созревание организма (Зилов, Смирнов, 2008; Hadzihalilovic et al., 2009; Богомолова и др., 2013; Malina et al., 2010; Чагаева и др., 2011, Kryst et al., 2012; Милушкина, Бокарева, 2013).

Ускорение роста и полового созревания в ряде городов Европы наблюдались с конца 19 века, преимущественно в экономически развитых странах (Властовский, 1976; Сердюковская, 1979; Kurokawa et al., 2008). Тогда в основном анализировались пропорции веса и роста детей, половое развитие подростков. В то же время учитывалось, что развитие организма – это все качественные возрастные изменения, происходящие в детском организме и охватывающие усложнение строения и функций тканей, органов и их систем (Фарбер, Безруких, 2001; Безруких и др., 2008; Зилов, Смирнов, 2008). Развитие может включать в себя рост или количественное изменение массы тела, органов, возрастание числа клеток в организме и увеличение их размеров (Зилов, Смирнов, 2008). Основным составляющим развития является также созревание, то есть качественное преобразование, приближение детского организма к взрослому; и формообразование – изменение пропорций тела (Властовский, 1976; Клиорин, Чтецов, 1979; Коньшина и др., 2002; Савченков и др., 2013).

В России первые измерения детей и подростков были проведены Н.Н. Виллямовским в 19 веке. Было выявлено, что мальчики, учащиеся средних учебных заведений Москвы, из более обеспеченных семей превосходили своих сверстников из бедных семей по длине тела, обхвату грудной клетки. Уже тогда была обнаружена зависимость между экономическим статусом семьи, уровнем

образования родителей (Bodzsar, 1998) и количеством детей в семье (Mascie-Taylor, 1991; Година, Миклашевская, 1990; Година, 2000, 2001; Ямпольская, Година, 2005).

В СССР акселерация началась в 1960-е годы, а ее пик пришелся на 1970-е годы (Величковский и др., 2004; Давыденко, 2004; Година, 2009; Милушкина, Бокарева, 2013). Некоторые авторы (Волкова, 1988) связывают подъем акселерации в России с 1960 – 1970 гг. с испытаниями ядерного оружия в открытой окружающей среде и глобальным выпадением радиоактивных осадков. Во второй половине 20 века начали четко проявляться признаки акселерации у детей: увеличение массы тела, ранняя смена молочных зубов, ускорение развития вторичных половых признаков (Кардашенко, 1988). Большинство исследований, проведенных в России за последние 30-40 лет, говорят, что темпы акселерации сходны у русских и украинцев, литовцев и белорусов, казахов и узбеков (Властовский, 1976). По данным А.П. Божченко (2014) такой признак как длина тела относится к числу наиболее важных признаков акселерации детей. Так, например, установлено, что родившиеся в 1930 – 1940-е годы имели среднее значение длины тела – 166,2см; родившиеся в 1950 – 1960 годы – 169,1 см; родившиеся в 1980-е и в начале 1990-х – 172, 5 см. Наблюдаемое увеличение среднего значения длины тела за последние годы происходит в результате акселерации; по литературным данным, ее величина в середине 20 века составила 1,5 см в каждое десятилетие (Большакова, Громбаха, 1980; Божченко и др., 2014). При изучении физического развития школьников города Уфы за 2011 год, было выявлено, что современные подростки старше 12 лет имеют достоверно большие показатели длины и массы тела, чем их сверстники в 1998 году (Поварго и др., 2014). Аналогичные исследования по изучению динамики показателей длины и массы тела были проведены среди сельских школьников Нижегородской области за 1946 – 2012 годы (Кузьмичев и др., 2015). Были получены следующие результаты: средние показатели длины тела статистически значимо увеличились как у мальчиков, так и у девочек. Современные мальчики стали выше своих

сверстников середины прошлого столетия на 9,4%, девочки – на 9,2%. С 1946 по 2012 года было выявлено увеличение средних показателей массы тела в возрастных группах 8 и 15 лет (Кузьмичев и др., 2015).

Наиболее высокий рост параметров тела, как у мальчиков, так и у девочек, наблюдался в 1968, это подтверждается данными Б.Т. Величковского, Е.З. Годиной и другими, установившими, что пик акселерации приходился в России на 1970-е годы (Кузьмичев и др., 2015).

В темпах развития городских и сельских детей наблюдались различия. Наибольшее опережение ростовых показателей у городских мальчиков, по сравнению с сельскими, наблюдалось в 14 лет. К 2012 году происходило выравнивание показателей размеров тела у городских и у сельских школьников (Кузьмичев и др., 2015). Это рассматривается как следствие нивелирования различий социальных, экономических и других условий жизни детей.

Процесс акселерации в отдельных странах и регионах России происходил неравномерно, наиболее интенсивным он был в больших городах (Сауткин, Толстова, 2000). Так, например, дети, проживающие в селе, отличаются более низкими антропометрическими показателями, по сравнению с городскими (Ковригович, 1981; Бенедь, 1983; Абросимова и др., 1998; Киеня и др., 2001), хотя физическое здоровье сельских детей не отличается от такового у городских (Чмилль, 2002). По В.Г. Зиллову и В.М. Смирнову (2008) различаются два вида акселерации. Первый вид – эпохальная акселерация, связанная с ускорением физического развития детей и подростков в сравнении с предшествующими поколениями. Так, в Москве, по результатам наблюдений с 1960 – 1970 гг. средние показатели длины тела увеличились на 3-4 см, массы тела - на 2-5 кг, окружности грудной клетки - на 3-4 см. В исследованиях Л. Крист и др. (Kryst et al., 2012) анализировалось физическое развитие (рост, вес, возраст наступления менархе) девушек г. Кракова с 1938 по 2010 год, в ходе которого выявилась тенденция к увеличению роста в подростковом возрасте (Kryst et al., 2012). Также, в работе Н. Курокава и др. (Kurokawa et al., 2008) показано, что с 1994 по

2003 год произошли изменения роста школьников в г. Сендай (Япония). Выявилось, что между 1994 и 1999 годами у школьников наблюдалась тенденция к увеличению роста и массы тела, а с 1999 по 2003 год степень увеличения данных показателей снижалась (Kurokawa et al., 2008). В начале 20 века в России максимальный рост девушек и юношей регистрировался в 25-26 лет, в конце 20 века – в 16-19 лет (Зилов, Смирнов, 2008). По данным В.К. Третьяковой у девушек 17-19 лет г. Саратова продолжают акселеративные процессы, по сравнению с таковыми в 1950-х годах 20 века. Об этом свидетельствует увеличение длины тела (со 158,2 до 165,3 см), уменьшение возраста появления менархе, увеличение продолжительности менструального цикла (Третьякова, 2003). Второй вид акселерации – внутригрупповая акселерация, обозначается как ускорение роста и развития отдельных детей и подростков в определенных возрастных группах. Например, у детей с ускоренным темпом развития раньше наступает половое созревание, заканчивается рост и стремительнее идет психическое развитие. При этом они составляют 15-20 % от общего числа детей данного возраста (Властовский, 1976).

Существуют несколько гипотез о причинах акселерации. Одна из них – это улучшение социально-экономических условий жизни (Boas, 1892, 1912, 1940; Величковский, 1976; Tanner, 1962; Баранов, 1986; Година, 2009). Социальная принадлежность индивида может являться одной из причин акселерации (Furu, 1976; Danker-Hopfe, 1986; Susanne, Bodzsar, 1998), т.е. при стабильной социальной структуре темпы полового созревания не отличаются (Година, Задорожная, 1990), а там, где значительно выражено социальное расслоение общества, показатели соматического развития варьируются (Weber et al., 1995; Abioye-Kuteyi et al., 1997; Prebeg, 1998; Pasquet et al., 1999; Olesen et al., 2000). Вторая гипотеза, объясняющая причины возникновения акселерации у детей, – это рост потока информации. По мнению многих авторов (Boas, 1940; Tanner, 1962; Година, 2001; Величковский и др., 2004), эти факторы должны стимулировать темпы роста и формирования организма. Имеется также предположение, согласно которому

акселерация представляет собой циклический процесс, приводивший то к ускорению, то к замедлению физического развития (Величковский и др., 2004).

Результаты некоторых исследований показывают, что акселерация может иметь генетическую природу (Властовский, 1976; Wolanski et al., 1999). По данным экспериментов Ю.П. Алтухова (Алтухов, 2003), в ходе которых изучался генофонд различных этнических групп (Chauhan, Grissom, 2013) и их биологические характеристики (рост, обмен веществ), акселерация происходит в результате роста внутривнутрипопуляционной гетерозиготности.

Рост и развитие неразрывно связаны между собой, но их механизмы и результаты не одинаковы. Представление о пластичности процессов роста – как адаптации организма к окружающей среде, впервые высказал Ф. Боас (Boas, 1940). Е.В. Кох (Koch, 1953) в своих исследованиях объяснял, что основанием всех положительных изменений физических проявлений молодого поколения являлся солнечный свет. Увеличение роста детей, по его мнению, связано с большим получением солнечного света, лучшим усвоением кальция и усилением роста. На рост, развитие, характер акселерации могут оказывать влияние те природно-климатические условия регионов Российской Федерации, где проживает население (Година, Миклашевская, 1989; Гребнева, Загайнова, 2000; Ковязина, 1998; Матюхин, Разумов, 1999; Протасов, 1999).

В исследованиях Е.З. Годиной (2001) установлено, что мальчики и девочки реагируют на неблагоприятные условия окружающей среды по-разному. У первых – уменьшаются показатели продольного роста и костных диаметров, а у вторых – увеличиваются вес и жировые компоненты (Tanner, 1962; Михайлова, 1996; Susanne, Bodzsar, 1998; Година, 2001). По данным Б.А. Никитюка (1989) акселерация соматического развития может сопровождаться астенизацией телосложения, то есть рост тела в длину обгоняет увеличение обхвата груди, другие показатели крепости организма (Никитюк, 1989).

Ускоренное физическое и половое развитие детей и подростков может являться важной медицинской, психологической и социальной проблемой

(Рудкевич, 2005; Banerjee et al., 2007), имеющей многогранный характер (Yermachenko, Dvornyk, 2014).

В последние десятилетия некоторыми авторами (Шилова, 1999; Cole et al., 2000; Ямпольская, 2000; Година, 2001; Ямпольская, Година, 2005; Larnkjaer et al., 2006; Баранов, Щеплягина, 2006; Баранов и др., 2008; Danubio, Sanna 2008; Изотова, 2015) выявлено замедление физического и полового развития некоторых детей и подростков, возникновение обратного явления – ретардации. Циклические изменения размеров тела детей могут объясняться влиянием меняющейся солнечной активности (Изотова, 2015). Так, акселерацию связывают с годами минимальной солнечной активности, а ретардацию – наоборот, максимальной активности солнца (Воронцов, Мазурин, 2009; Ямпольская и др., 2011).

Явление ретардации может быть связано с влиянием различных неблагоприятных факторов внутренней и внешней среды на растущий организм (Година, Миклашевская, 1989; Шилова, 2007; Ямпольская, 2000; Гребнева, 2001; Гребенникова, 2005): неправильное питание (Никитин и др., 2003.), наследственные, врожденные и приобретенные в постнатальном онтогенезе нарушения (Зилов, Смирнов, 2008). Так, в исследовании О.Ю. Шиловой (2007) производилось сравнение основных параметров физического и полового развития девушек-подростков в 1982 и 2006 годах. В результате было выявлено, что девушки 2006 года отставили в половом развитии своих сверстниц 1982 года (Шилова, 2007).

Учитывая, что механизмы акселерации недостаточно изучены, можно полагать, что их анализу могли бы способствовать их исследования на экспериментальных моделях. В течение длительного времени они осуществлялись на кафедре гистологии Дальневосточного государственного медицинского университета (Рыжавский, 2009). Животных (крыс), имевших признаки акселерации, получали 1) в результате изменений их гормонального статуса или 2) уменьшением численности пометов в пренатальном и постнатальном периодах онтогенеза. Изменения гормонального статуса животных

достигалось односторонней овариоэктомией самок – их будущих матерей или – введением прогестерона, андрогенов. Для уменьшения численности пометов проводилось удаление одного рога матки у крыс (пренатальное уменьшение численности пометов) или уменьшение числа крысят в помете через сутки после их рождения – постнатальное уменьшение численности. Было установлено, что животные из экспериментальных пометов отличались от контрольных большей массой тела, а в некоторых группах – опережающими темпами развития гонад (Еременко, 1997; Васильева, Рыжавский, 1997; Матвеева и др., 2005; Рыжавский и др., 2007; Литвинцева и др., 2009; Рыжавский и др., 2010; Еременко и др., 2010; Литвинцева, 2010; Рыжавский, Литвинцева, 2012). При этом было установлено, что увеличение массы тела крыс сочеталось с увеличением массы мозга и полушария подопытных животных, ускоренным ростом толщины неокортекса, темпов миелинизации, отличиями его кортикальных нейронов. Совокупность отличий мозга крыс, полученных в исследованных моделях, свидетельствовала об опережающем развитии органа (Рыжавский, 2009).

Влияние на функциональное и анатомическое развитие ЦНС в разные периоды жизни может оказывать влияние так называемая обогащенная среда (Baroncelli et al., 2010; Nicolas et al., 2015). Считается, что обогащенная среда способствует более быстрому созреванию зрительной системы, повышает пластичность коры головного мозга, улучшает познавательную деятельность (Lambert et al., 2005; Griñan-Ferré et al., 2015), социальное взаимодействие (Huang et al., 2006). Создание обогащенной среды у грызунов (Guzzetta et al., 2009) способствовало ускоренному развитию головного мозга. В качестве примера обогащенной среды, была принята тактильная стимуляция (массаж). При исследовании эффекта массажа у недоношенных младенцев, был обнаружен более высокий уровень в крови ИФР-1 (инсулиноподобный фактор роста), а у крысят ИФР-1 был повышен в коре головного мозга. Таким образом, в ходе исследования, выявилось, что массаж оказывает влияние на развитие мозга, в частности приводит к ускоренному созреванию зрительных функций (Cancedda et

al., 2004; Guzzetta et al., 2009). Важная роль в памяти и обучении принадлежит гиппокампу (Bruehl-Jungerman et al., 2007; He et al., 2010; Liu et al., 2012). В ходе эксперимента обнаруживалось, что обогащенная среда, физические упражнения, обучение могут ускорить процесс образования и созревания нейронов в зубчатой извилине в области СА 1 гиппокампа взрослых грызунов (Silveira et al., 2002; He et al., 2010). Выявлено, что физические упражнения способствуют улучшению памяти, увеличению экспрессии белков, созданию новых синаптических связей между нейронами (Novaes et al., 2014).

Обогащенной средой для грызунов может стать клетка с разными специальными устройствами (игрушки, беговые колеса, лестницы, веревки) (Wood et al., 2011; Simpson, Kelly, 2012; Westwood et al., 2013; Venebra-Muñoz et al., 2014; Tomas et al., 2015; Hong et al., 2016). В результате эксперимента было обнаружено что крысы, содержащиеся в такой среде, имеют большую двигательную активность, более долгосрочные изменения в переднем отделе головного мозга, чем животные, которые были в пустых клетках (Hong et al., 2016). Для лучшей когнитивной (Wood et al., 2011) и физической стимуляции (Hong et al., 2016), приспособленности к меняющимся условиям, месторасположение игрушек в клетке можно менять (Slater, Cao, 2015). В экспериментах С. Хосини и др. (Hosseiny et al., 2015) у крыс, проживающих в условиях обогащенной среды (беговые колеса, лестницы, игрушки), наблюдалось усиление нейрогенеза в гиппокампе (Mustroph et al., 2012; Hosseiny et al., 2015), увеличение числа синаптических контактов (McNair et al., 2007; Johnson et al., 2013; Westwood et al., 2013), уменьшение окислительных повреждений в гиппокампе и интенсивности апоптоза клеток мозга (Cheng et al., 2014; Yang et al., 2015). Обогащенная среда может способствовать снижению никотиновой зависимости (Mesa-Gresa et al., 2012). В то же время, специальные условия в клетках могут вызвать тревожность у крыс, по отношению к раздражителям (Ravenelle et al., 2014). Содержание крыс-самцов линии Вистар в больших клетках с несколькими специальными устройствами привело к снижению половой

активности, по сравнению с животными, выращенными в стандартных условиях (Urakawa et al., 2014).

У крыс, выращенных в обогащенной среде, было обнаружено увеличение плотности дендритных шипиков пирамидальных нейронов слоя III теменной коры головного мозга (Leggio et al., 2005). У 60-суточных крыс, находящихся в таких условиях, наблюдалось увеличение толщины медиальной затылочной доли коры головного мозга, по сравнению с животными, содержащимися в обычных условиях (Diamond et al., 1987). Обогащенная среда может оказывать влияние на миелинизацию коры головного мозга. Так, 18-месячные крысы, содержащиеся в специальных, развивающих клетках имели больший объем белого вещества, толщину и длину миелиновых волокон по сравнению с животными из обычных клеток (Yang et al., 2015). Условия обогащенной среды могут влиять и на потомство беременных крыс-самок, стимулируя более быстрое их развитие (Cárdenas et al., 2015).

Развитию головного мозга, речи, когнитивных и эмоциональных функций в детском возрасте способствуют различные традиционные игры, активная деятельность, чтение книг (Cardoso-Leite, Bavelier, 2014; Shaheen, 2014; Bartie et al., 2016). В то же время, электронные игры в детском возрасте могут отрицательно влиять на качество речи детей (Sosa, 2016). Условия обогащенной, развивающей среды у детей в 3-5 лет могут выступать, как средства для профилактики шизофрении и асоциального поведения (Raine et al., 2003).

Ускоренное морфологическое созревание клеток гиппокампа крыс приходится на первые две недели постнатального развития (Altman, Bayer, 1990) и продолжается до зрелого возраста, но в гораздо меньшей степени, поэтому наиболее интересным представляет возможность изучения нейрогенеза в разные возрастные периоды (Brael-Jungerman et al., 2007; Liu et al., 2012). Выводы об ускоренном созревании нейронов в зубчатой извилине после пребывания животных в условиях обогащенной среды основывались на анализе различных компонентов развития нейронов: повышенной экспрессии нейрональных

маркеров, большего количества возбуждающих и тормозных синапсов (Steib et al., 2014).

В исследованиях, проведенных М. Балтером (Balter, 2015), головной мозг детей и взрослых в возрасте от 3 до 20 лет, подвергался сканированию с помощью МРТ (магнитно-резонансной томографии). Исследовались площадь поверхности коры мозга, ее наружного слоя, где происходит когнитивная обработка информации, а также чтение, речь. Испытуемые делились на 2 группы: с высоким социальным статусом, дети родителей, закончивших университет, и низким статусом, чьи родители имели только среднее образование (12 лет обучения и меньше). Было выявлено, что площадь поверхности коры головного мозга детей из малообеспеченных семей была меньше на 3 % чем у испытуемых с высоким социально-экономическим статусом (Balter, 2015). С другой стороны, известно, что одаренные дети характеризуются ускоренным психическим развитием, высокой познавательной потребностью и умственной активностью, стремлением к самостоятельному приобретению знаний (Матюшкин, 1989; Кузнецова, 1996; Савенков, 1997; Лейтес, 2000; Фокина, 2003).

Таким образом, приведенные данные говорят о том, что имеются факторы, которые можно рассматривать, как способные ускорять развитие головного мозга, что, по-видимому, может быть определено как акселерация развития данного органа.

1.2. Стероидные гормоны и их производные как регуляторы развития головного мозга

Стероидные гормоны выполняют самые разные биологические функции в организме: регулируют гестационный период, углеводный, водно-солевой обмен, сперматогенез, овуляцию, половое поведение (Pradhan, Olesen, 2015) т.е. отличаются биологической мультифункциональностью (Розен, 1994). Они могут также регулировать биологическую активность друг друга (Шмагель, Черешнев, 2004). Все стероидные гормоны являются производными холестерина, который

проходит ряд последовательных ферментативных реакций: окисление, гидроксирование, изомеризацию (Камерницкий, Левина, 1991; Zeelen, 1997; Северин, 2003). В итоге в организме образуются более 100 стероидных гормонов в таких органах, как надпочечники, яичники, семенники, плацента (Ковганко, Ахрем, 1990; Pepe, Albrecht, 1995; Mesiano, Jaffe, 1997; Strauss et al., 2000; Гончаров, 2012). Для каждого гормона имеется определенный рецептор, который может быть расположен в клеточной мембране или в цитоплазме клетки (Green, Leake, 1987; Riggs, Hartmann, 2003; Подзолкова, Колода, 2005; Novac, Heinzl, 2004). Данные рецепторы относятся к так называемому надсемейству ядерных рецепторов (Подзолкова, Колода, 2005; Федюшкина и др., 2013), которые регулируют рост и дифференцировку клеток, апоптоз и разные стороны обмена веществ в организме (Сергеев и др., 1999). С ядерными рецепторами соединяются ретиноиды, витамин Д, желчные кислоты, гормоны щитовидной железы. Каждый гормон воздействует через свой собственный рецептор. Они подразделяются на 5 типов таких ядерных рецепторов, имеющие сходное строение: 1) эстрогеновые; 2) прогестероновые; 3) андрогенные; 4) глюкокортикоидные; 5) минералокортикоидные (Novac, Heinzl, 2004; Подзолкова, Колода, 2005; Федюшкина и др., 2013).

Особую группу стероидных соединений, которые стимулируют синтез белка в организме, составляют анаболические стероиды (Журавлева, 2013). Они образуются из андрогенов (Romana et al., 2013) и обладают двумя эффектами - андрогенным и анаболическим, причем последний у них выражен сильнее (Сейфулла и др., 2010; García-Espesón et al., 2013). Их действие на организм взрослого может проявляться задержкой азота, снижением концентрации мочевины в моче, задержкой кальция, фосфора в костной ткани, уменьшением распада гликогена в печени, увеличением концентрации жирных кислот (Сейфулла и др., 2010). При этом отмечается увеличение массы некоторых скелетных мышц, стимулируется рост костной ткани, повышается активность энергетического обмена в организме (Mooradian et al., 1987; Hanada et al., 2003;

Smith et al., 2004). Увеличение массы тела достигается не только из-за прироста мышечной ткани, но также вследствие увеличения массы внутренних органов: печени, сердца, почек (Буланов, 1993; García-Espéron et al., 2013). При этом анаболические стероиды имеют и побочные действия, которые в основном могут проявляться при длительном их применении: увеличение печени, желтуха, у женщин – огрубение голоса, сальность кожных покровов, нарушение менструального цикла (Буланов, 1993).

Одним из часто применяемых анаболических стероидов является ретаболил, анаболический эффект введения которого сохраняется до 3 месяцев (Буланов, 1993; Грундинг, 1994). Анаболические стероиды широко применяются в спорте в качестве допинга (Mhillaj et al., 2015). По данным специалистов (Hong et al., 2008; Do Carmo et al., 2012; Журавлева, 2013; García-Espéron et al., 2013; Rainer et al., 2014), примерно 80 % тяжелоатлетов, метателей диска и копья использовали «анаболики» для увеличения мышечной массы тела, повышения аэробной производительности, интенсивности восстановительных процессов и, в общем, для достижения высоких спортивных результатов.

Анаболические стероиды угнетают секрецию гонадотропных гормонов, контролирующей развитие и функцию половых желез. У мужчин это приводит к атрофии яичек (Do Carmo et al., 2012), пониженному количеству спермы, увеличению грудных желез, предстательной железы (Zmuda, 1997; Cohen, 2008). У женщин они вызывают нарушение овуляции, секреции эстрогенов, менструального цикла, уменьшение объема груди, рост волос на лице.

Влияние анаболических препаратов на функциональные и морфологические показатели состояния головного мозга. Стероидные препараты применяли с конца 1930-х и до середины 1980-х годов против нервных и психических расстройств, для улучшения настроения, учитывая, что половые стероидные гормоны, а также анаболические стероидные препараты влияют на развитие и функционирование нервной системы, работу мозга (Acevedo-Rodriguez et al., 2015; Pellegrini et al., 2015; Schipper, 2015). В то же время, чрезмерное

употребление анаболических стероидов, влияет на функционирование центральной нервной системы и поведенческие реакции, вызывая агрессивность, повышенную возбудимость, депрессию. При этом может развиваться психологическая зависимость от данных препаратов (Макарова, 2003; Mhillaj et al., 2015; Pomara et al., 2015).

Головной мозг имеет рецепторы для взаимодействия с половыми стероидными гормонами и их синтетическими аналогами (Pellegrini et al., 2015). Они находятся в клетках гипоталамуса, гиппокампа (Kloet et al., 1990; Kloet, 2003) неокортекса (Neil et al., 1979; Розен, 1994; Kruijver et al., 2001). Концентрация в них стероидных гормонов даже больше, чем в крови (Моренков, Петрова, 2009). Андрогены, превращаясь в нейронах половых центров в эстрогены, «настраивают» головной мозг по мужскому типу (McCarthy, Besmer, 1997; Simerly, 2002). Особое влияние на головной мозг оказывают половые гормоны в подростковом возрасте, формируя психику, память, эмоции, интеллект (Kloet et al., 1990; Kloet, 2003). Эстрогены способствуют улучшению долговременной памяти вследствие увеличения количества синапсов в поле СА 1 гиппокампа и плотности апикальных дендритов (Luine et al., 1998), повышают когнитивные функции (Hara et al., 2015), влияют на координацию движений. Эстрадиол способствует более быстрому росту нейронов, аксонов и дендритов (Audesirk et al., 2003; Бабичев, 2005; Acevedo-Rodriguez, 2015).

В ходе морфометрических исследований было обнаружено, что численная плотность нейронов, их величина зависят от уровня андрогенов (Ахмадеев, Калимуллина, 2004). Так, например, при кастрации 30-суточных животных, в 60-суточном возрасте у самцов опытной группы выявилось увеличение численной плотности нейронов слоя II и V СТД, повышение активности НАДН-д в цитоплазме нейронов слоя V СТД. У самок наблюдалось увеличение численной плотности нейронов в слое II ПТД, снижение активности НАДФН-д в нейронах гиппокампа, по сравнению с интактной группой (Задворная и др., 2010; Задворная, 2012).

Гонадэктомия 60-суточных самцов привела в 90-суточном возрасте к увеличению толщины коры ПТД, численной плотности нейронов слоя II и V ПТД, STD и гиппокампа. 90-суточные самки, которых кастрировали в возрасте 60 суток, имели достоверное увеличение численной плотности нейронов слоев II и V ПТД неокортекса. У гонадэктомированных крыс обоего пола активность 3β -гидроксистероиддегидрогеназы в нейронах слоя V коры мозга и гиппокампа была увеличена, что говорит об интенсивных процессах синтеза нейростероидов клетками головного мозга (Задворная и др. 2010, 2011; Задворная, 2012). Исследовательская активность гонадэктомированных животных в 50- и 80-суточном возрасте была ниже, а уровень тревожности – выше, по сравнению таковой контрольной группой (Задворная и др., 2011).

При ежедневном двухнедельном введении ретаболила крысам-самцам в трех различных дозах (1 мг, 5 мг и 15 мг/кг в день) было отмечено, что ретаболил воздействует на экспрессию генов, дофаминергические рецепторы в головном мозге животных (Lindqvist et al., 2002; Kindlundh et al., 2003; Hallberg et al., 2005).

При изучении влияния ретаболила на гиппокамп и неокортекс (Tugyan et al., 2013) было выявлено, что он вызывает уменьшение числа нейронов в поле CA 1, CA 2, CA 3, зубчатой извилине гиппокампа и неокортексе, а также усиливает окислительное повреждение мозга (Tugyan et al., 2013; Turillazzi et al., 2016), что может являться причиной апоптоза нейронов, снижения пролиферативной активности клеток (Tugyan et al., 2013; Novaes et al., 2014).

В экспериментах, проведенных К. Магнусоном и др. (Magnusson et al., 2009), было выявлено, что длительное введение ретаболила крысам-самцам в дозе 15 мг/кг приводит к ухудшению памяти (Kouvelas et al., 2008; Magnusson et al., 2009). В аналогичных экспериментах с крысами-самцами линии Вистар, которым однократно был введен ретаболил в дозе 15 мг/кг, а затем человеческий гормон роста (1 мл/кг), изучалось влияние данных препаратов на процесс обучения и памяти. Обнаружилось, что гормон роста положительно влияет на память и обучение. У крыс, получавших только ретаболил, не выявилось каких-либо

изменений памяти, по сравнению с группой сравнения (Grönbladh et al., 2013). Следствием действия ретаболила может являться агрессивное и импульсивное поведение (Birgner et al., 2008; Elfverson et al., 2011). Проявления агрессии (Lindqvist et al., 2002; Hallberg et al., 2005), были отмечены при ежедневном двухнедельном введении ретаболила крысам-самцам в трех различных дозах (1 мг, 5 мг и 15 мг/кг в день) (Kindlundh et al., 2003), а также - при введении крысам ретаболила в дозе 3 и 14 мг/ кг в течение 14 дней (Birgner et al., 2008). В другой серии экспериментов, которая заключалась в ежедневном ведении ретаболила крысам-самцам в дозе 15 мг/кг в течение 28 дней (Ambar, Chiavegatto, 2009), у опытных животных наблюдалось тревожное поведение (Magnusson et al., 2006; Rocha et al., 2007; Kouvelas et al., 2008; Ambar, Chiavegatto, 2009; Zotti et al., 2013; Rainer et al., 2014). Для ингибирования действия ретаболила, в экспериментах М.А. Ахмеда и С.А. Эл-Эвдана (Amed, El-Awdan, 2015) использовались липоевая кислота и пентоксифилин, которые способствовали снижению уровня тревожности, нейротоксичности, нормализации поведения у крыс-самцов.

1.3. Морфологические показатели постнатального развития головного мозга

Масса мозга и полушария. У новорожденных доношенных детей масса мозга составляет 350-400 г. (Автандилов 1990), причем у девочек и мальчиков она имеет близкие показатели (388 г и 391 г у девочек и мальчиков соответственно) (Courchesne et al., 2000). По отношению к массе тела мозг у новорожденного значительно больше, чем у взрослого. Так, если у новорожденного он составляет 1/8 массы тела, то у взрослого – 1/40. К 12 месяцам масса мозга примерно равняется 1 кг, а к 5-7 годам – к величине, близкой к таковой у взрослого (Joffe et al, 2005). Наиболее интенсивно головной мозг человека развивается в первые два года постнатального развития, и это особо проявляется в созревании лобной и затылочной долей (Семенова, Шумейко, 1994; Sowell et al., 2004). Далее темпы его роста снижаются, но продолжают оставаться высокими до 6-7 лет. К этому моменту масса мозга достигает уже 4/5 массы взрослого мозга. По данным МРТ,

масса мозга с 1,5 до 15 лет увеличивается примерно на 25-27% (Courchesne et al., 2000). К 17-20 годам она увеличивается по сравнению с новорожденными в 4-5 раз и составляет в среднем у мужчин 1400 г, а у женщин - 1260 г (Шульговский, 1997; Joffe et al, 2005; Lenroot et al., 2007). После 20 лет масса мозга остается постоянной, а после 50 лет – начинает медленно уменьшаться – примерно на 30 г за каждые 10 лет жизни. При этом данные показатели различаются у мужчин и женщин, у различных этнических групп, рас и народов (Савельев, 2012).

Абсолютная масса мозга у животных также изменяется с возрастом. У 1-суточных крысят она составляет около 200 - 232 мг (Рыжавский и др., 2010). В 5-суточном возрасте этот показатель равняется 419 мг. Таким образом, прирост массы мозга между 1 и 5 днями жизни оставляет примерно 40 мг в сутки (Рыжавский, 2009). В течение первых двух недель после рождения масса мозга крыс увеличивается в 3-4 раза (Галкина и др., 2002). К двухнедельному возрасту она составляет 984 мг (Литвинцева, 2010), то есть между 5 и 14 днями жизни крысят масса мозга увеличивается каждый день примерно на 60 мг. У месячных крысят данный показатель возрастает до 1300-1400 мг, а ежедневный прирост массы мозга к этому возрасту снижается. К 40-суточному возрасту абсолютная масса мозга составляет 1400 – 1500 мг, а в 60 дней – 1500 – 1600 мг (Рыжавский, 2009). То есть к двухмесячному возрасту темпы роста массы мозга становятся значительно ниже, чем в предшествующие периоды. Показатели массы полушарий у крыс изменяются однотипно с изменениями массы мозга. Так, у 5-суточных крысят она составляет в среднем 118 мг, у 14-суточных – 375 мг, у 30-суточных – 476 мг, 40-суточных – 547 мг (Литвинцева, 2010), у 60-суточных – 600 мг (Рыжавский, 2009).

Относительная масса мозга отражает высокую скорость роста мозга у плодов и новорожденных. У новорожденных она равняется примерно 10 % от массы тела, у взрослого – менее 2%, то есть данный показатель резко уменьшается по мере роста организма (Рыжавский, 2009). Аналогичные изменения характерны и для крыс: с 1-суточного до 23-суточного возраста

наблюдаются высокие показатели относительной массы мозга, далее у 30-,40- и 60-суточных крыс показатель существенно снижается, что обуславливается значительным «отставанием» роста массы мозга от роста массы тела.

Развитие коры. Формирование полушарий мозга человека, начинающееся в эмбриогенезе, интенсивно продолжается и в первые годы постнатального развития, особенно до 2 лет. В разных отделах коры клеточное строение, форма и расположение борозд и извилин к 7 – 12 годам приближается к таковым в сформированном мозге. К 20-22 годам созревание полушарий и коры мозга завершается (Симонов, 1998). Толщина коры у новорожденных детей в височно-теменно-затылочной подобласти в полях 37ас, 37а, 37д варьирует в пределах от 1400 мкм до 1480 мкм (Цехмистренко, Козлов, 2016). В переднетеменной доле у доношенных новорожденных она составляет 1946 ± 193 мкм (Рыжавский, 2009).

При изучении возрастных изменений толщины коры у детей в возрасте от 5 до 11 лет установлено, что ее прирост – около 0,4-1,5 мм в год, и наиболее заметен в лобной и затылочной долях. В лобной доле толщина коры равняется около 5,5 мм, в затылочной – 1,5 мм (Sowell et al., 2004). В исследованиях В.А. Васильевой и др. (2014) изучалась толщина коры двигательной, зрительной и задней ассоциативной областях коры большого мозга у человека от рождения до 20 лет. Стабильный рост ширины коры обнаруживался после 6 лет в поле 4р, после 7 лет – в поле бор, после 8 лет – в поле 6. В двигательной области сразу после рождения наибольшую толщину кора имела в слое VI. Самая высокая скорость роста слоя III выявлялась от рождения до 3 лет в поле 4р, до 5 лет – рост толщины коры был наиболее выражен в полях 6 и бор. От 1 до 3 лет выявляется наибольшее увеличение толщина коры зрительной зоны в полях 17, 19, 37ас. С 7 лет устойчивый рост коры характерен для поля 17, с 8 лет – для поля 19, с 10 лет – для поля 37ас, при этом скорость роста в исследованных полях была неодинакова. С 6 лет толщина слоя IV в поле 17 начинает стабилизироваться. В слое III поля 19 это происходит с 8 лет, в поле 37ас – с 9 лет. Интенсивность роста во всех полях слоя V небольшая (Васильева и др., 2014).

При магнитно-резонансной томографии детей 5-11-летнего возраста (Sowell et al., 2004), было выявлено, что толщина коры каждый год увеличивается примерно на 0,4-1,5 мм (Sowell et al., 2004). Увеличение толщины коры во многом связано с критическими периодами в развитии детей, усложнением сенсорных систем (Harrison et al., 2005; Levi, 2005; Lewis, Maurer, 2005). При изучении толщины коры детей и подростков 5-16 лет, отличавшихся уровнем развития интеллекта, выяснилось, что у детей с наилучшими показателями интеллекта рост толщины коры происходит динамичнее, то есть она быстро растет, а затем происходит уменьшение ее темпа. В 11 лет у таких детей наблюдалась наибольшая толщина коры, особенно в лобных долях. В результате данного исследования авторы пришли к выводу, что интеллектуальный уровень детей зависит от его развития в детстве и юности (Shaw et al., 2006). У детей в возрасте 3,5-7 и 12-15 лет происходят важнейшие морфологические изменения в развитии моторной и зрительной коры (Смирнов, 2000; Lewis, Maurer, 2005). С 7 до 16 лет значительно увеличивается объем головного мозга и белого вещества (Симонов, 1998). С 13 до 16 лет преобразуется структура зрительной коры, ее функциональная организация, развиваются проекционные и ассоциативные зрительные области (Васильева, Шумейко, 2014).

У взрослого человека и приматов толщина коры на поверхности извилин составляет примерно 1,5 мм, в глубине борозд – до 3-5 мм (Петровский, 1979), в среднем примерно 2,5 мм (1-3, 4 мм) (Fischl, Dale, 2000). По С.А. Саркисову (1980), толщина коры в прецентральной извилине равняется 1,75 мм, в постцентральной – 1,5 мм (Саркисов, 1980). В ходе исследования с помощью МРТ показано, что толщина коры головного мозга мужчин и женщин в возрасте 20-37 лет равняется 1- 4,5 мм (Fischl, Anders, 2000).

Существует точка зрения о том, что толщина коры может определять интеллектуальные свойства человека (Shaw et al., 2006), а физические и умственные упражнения, познавательная деятельность, обогащенная среда способствуют более быстрому увеличению массы мозга, толщины коры (Anderson

et al., 2002), созреванию лобных долей (Семенова и др., 1990, Боголепова, Малофеева, 2003).

Показатели толщины коры у животных различны: у собаки толщина лобной коры примерно 0,8 мм, теменной коры – 1,6 мм; у китов большая часть коры головного мозга имеет толщину менее чем 2 мм (De Felipe, 2011). У крыс, как и у человека, данный показатель изменяется с возрастом, а в разных долях он варьируется. В СТД, ассоциативной зоне, у 1-суточных крысят толщина коры равняется 520 мкм; 5-суточных – 853 мкм (Рыжавский, 2009); 14-суточных – 1183 мкм; 30-суточных – 1213 мкм; 40-суточных – 1367 мкм; 60-суточных – 1180 мкм (Литвинцева, 2010). В соматосенсорной ПТД показатели несколько выше, однако, динамика толщины коры однотипна (Рыжавский и др., 2014). При проведении экспериментов на 60- и 90-суточных крысах выявилось, что толщина коры может зависеть от условий обитания. Так, крысы, находящиеся в обогащенной среде, имели увеличение толщины коры в лобной, теменной и затылочной долях мозга. Наибольшее утолщение коры мозга обнаруживалось в затылочной доле (Rosalie et al, 1981; Anderson et al, 2002).

Миелинизация. Образование миелина во многом связано с поступлением питательных веществ, витаминов, полиненасыщенных жирных кислот, как в эмбриональный, так и в постэмбриональный периоды (Cunnane, Crawford, 2003; Kidd, 2007). Степень миелинизации нервных волокон может влиять на толщину коры головного мозга (Sowell et al., 2004). У человека процессы миелинизации происходят неравномерно и начинаются на 4-м месяце эмбрионального развития. В нервных волокнах, образующих афферентные системы боковых канатиков спинного мозга, миелин выявляется только в конце 4-месяца эмбриональной жизни, а в конце 6-месяца – в нервных волокнах эфферентных систем (Талантова, 2002). У новорожденных детей периферическая нервная система еще недостаточно миелинизирована. Миелинизация черепных нервов начинается в 3-4 месяца и заканчивается к 1-3 годам (Симонов, 1998), а спинномозговых нервов длится до 2-3 лет постнатального развития (Бадалян, 1998). У крыс интенсивная

миелинизация нервных волокон в ЦНС начинается на 7-12 сутки после рождения (Климов, Никульчева, 1995). Более быстрое накопление липидов в головном мозге отмечается с 10-го по 35-й день жизни. С возрастом изменяется состав миелина, а миелинизация продолжается, но уже в низких темпах (Erkelens, 1991; Quan et al., 2003). Белое вещество головного мозга наиболее богато миелиновыми волокнами (Bashat et al., 2005), поэтому при исследовании концентрации липидов оценивают их содержание под корой и в слое I (молекулярном) коры мозга. У 30-суточных крыс концентрация липидов в слое I и белом веществе мозга выше, чем у 14-суточных (Еременко и др., 2010). При исследовании содержания липидов в полушариях мозга 40-суточного потомства интактных крыс (опыт) и крыс, испытывающих стресс в результате круглосуточного светового воздействия (контроль), выявилось, что последние имели большую концентрацию липидов в мозжечке и полушариях мозга (Еременко и др., 2010).

Численная плотность нейронов. Нейроны новорожденных детей имеют веретенообразную форму, с небольшим количеством отростков (Симонов, 1998), неокортекс стратифицирован (Ахунжанов, Жалилов, 1999). У новорожденных доношенных детей число нейронов в поле зрения в слое II неокортекса составляет 136 ± 12 , в слое V – 40 ± 5 . У недоношенных их количество значительно большее (Рыжавский, 2009). С 1 по 6 месяц постнатального развития происходит «разрежение нейронов». В течение первого года жизни в префронтальной коре слоя V наблюдается быстрый рост базальных дендритов пирамидных нейронов (Koenderink, Uylings, 1995). С 4-7 лет увеличивается численность глиальных клеток, объем нейропиля (Амунц, 1997). К 8 годам в III³ подслое фронтальной коры поля 45 смешанные нейронные группировки ансамблеобразующего слоя III формируют относительно плотные гнездные скопления, состоящие из 4-6 – 9-11 нейронов разных типов, при этом площадь группировок нейронов равняется $2286,1 \pm 176,9$ мкм², а площадь нейронов в группировке – $1068,8 \pm 62,3$ мкм². К 8 годам площадь группировок нейронов в поле 10 составляет $2211,7 \pm 111,4$ мкм², площадь нейронов в группировке – $828,3 \pm 58,8$ мкм². Нейронные группировки в

поле 8 объединяют от 3-4 до 6-7 нейронов. Площадь группировок нейронов с 8 до 12 лет возрастает на 10-14 %, что зависит от увеличения размеров нейронов в этом возрасте. С 12 лет проявляются специализированные формы пирамидных нейронов, удельный объем волокон превышает объем клеточных элементов (Безруких и др., 2008). Увеличение площади нейронных группировок и нейронов в группировке в разных полях происходит ассинхронно, что является следствием неравномерного становления внутрикорковых, межкорковых и корково-подкорковых связей (Цехмистренко, Козлов, 2016).

Нейрогенез у крыс завершается к моменту рождения, а образование клеток глиии длится до 30-суточного возраста. Как у человека, так и у крыс, с возрастом уменьшается плотность расположения нейронов, увеличивается число глиальных клеток (Семенова и др., 1990; Амуниц, 1997). Например, у 1-суточных крыс число нейронов в поле зрения в слое V STD неокортекса равно 70 ± 2 (Рыжавский, 2009), 5-суточных – $35 \pm 2,1$, 14-суточных – $9 \pm 0,2$, 30-суточных – $7,2 \pm 0,1$, 40-суточных – $7 \pm 0,2$ (Литвинцева, 2010; Рыжавский и др., 2010). Однотипные изменения в сторону уменьшения численности нейронов выявляются и в ПТД коры мозга крыс.

Размерные характеристики нейронов. Размеры нейронов у человека могут быть от 6 до 120 мкм (Покровский, Коротько, 2003). На первом году жизни у детей увеличиваются в размерах пирамидные клетки, при этом у них становится больше дендритных и аксонных разветвлений. До 3-х лет наблюдается наибольшая скорость роста пирамидных нейронов, увеличение разных видов нервных клеток (Смирнов, 2004). К 7 годам становится больше крупных нейронов. К 10 годам усложняется структура отростков нейронов. С 16 лет проявляется их значительные индивидуальные различия (Васильева и др., 2014).

Н.А. Зимушкиной и др. (2012), проводилось морфометрическое исследование площади тел пирамидных нейронов в гиппокампе у людей разного возраста (22-90 лет). Была обнаружена межполушарная асимметрия в размерах тел нейронов полей СА 1 и СА 2 гиппокампа у лиц всех возрастов. В возрасте 22-

35 лет средние размеры тел нейронов в поле СА 1 правого гиппокампа были $418,7 \pm 33,9$ мкм², в поле СА 1 левого – $211,3 \pm 15,7$ мкм² ($p < 0,001$). Было установлено, что у пожилых людей размеры пирамидных нейронов меньше, чем у лиц зрелого возраста (Зимушкина и др., 2012). У крыс с возрастом размеры нейронов увеличиваются, уменьшается ядерно-цитоплазматическое соотношение. Так, с 1 по 30 сутки жизни площадь сечения ядер нейронов слоя V неокортекса увеличивается примерно в 3 раза (Рыжавский, 2009). У 1-суточных крысят площадь сечения ядер нейронов слоя V СТД коры мозга составляет $28 \pm 1,8$ мкм², у 5-суточных – 59 ± 3 мкм² (Рыжавский, 2009), у 14-суточных – $106,5 \pm 5,6$ мкм², у 30-суточных – $99,8 \pm 2,2$ мкм², у 40-суточных – $95 \pm 2,4$ мкм² (Литвинцева, 2010). Размерные характеристики цитоплазмы нейронов слоя V СТД коры мозга 1-суточных животных равняются – $55 \pm 2,4$ мкм², 5-суточных – $87 \pm 5,4$ мкм², 14-суточных – $95,6 \pm 2,1$ мкм², 30-суточных – $89,6 \pm 2,03$ мкм², 40-суточных – $82 \pm 1,9$ мкм² (Рыжавский и др., 2010; Литвинцева, 2010). Таким образом, начиная с 1-суточного возраста до 30-суточного, происходит увеличение размеров ядер и цитоплазмы нейронов коры, затем, к 40-суточному возрасту, эти показатели стабилизируются.

Гистохимические характеристики нейронов. Концентрация РНК в цитоплазме нейронов мозга крыс с возрастом увеличивается. Наиболее высокие показатели проявляются у 30-суточных животных, что говорит об интенсификации процесса синтеза белка, далее с возрастом постепенно концентрация РНК уменьшается. Так, у 1-суточных крыс показатель в цитоплазме нейронов слоя V ПТД коры мозга составляет $0,149 \pm 3,9$ усл. ед., у 5-суточных – $0,325 \pm 0,046$ усл. ед., у 14-суточных – $0,457 \pm 0,02$ усл. ед., у 30-суточных – $0,497 \pm 0,016$ усл. ед., 40-суточных – $0,312 \pm 0,017$ усл. ед. (Литвинцева, 2010). Возрастные изменения концентрации РНК в цитоплазме нейронов СТД коры мозга и гиппокампа были аналогичны.

С возрастом в головном мозге увеличивается интенсивность синтетических и метаболических процессов. Высокая активность НАДФН-д выявляется как в

цитоплазме нейронов, так и в нейропиле мозга (Ашмарин, 1996). Так у 14-суточных крыс активность НАДН-д в цитоплазме нейронов гиппокампа равняется $0,345 \pm 0,018$ усл. ед., 30-суточных – $0,449 \pm 0,025$ усл. ед., 40-суточных – $0,421 \pm 0,015$ усл. ед. (Рыжавский и др., 2010). Активность НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя V составила у 14-суточных – $0,305 \pm 0,01$ усл. ед., у 30-суточных – $0,381 \pm 0,01$ усл. ед., у 40-суточных – $0,396 \pm 0,01$ усл. ед. (Литвинцева, 2010).

Приведенные данные свидетельствуют о том, что в постнатальном онтогенезе происходят закономерные изменения морфометрических и гистохимических характеристик. С возрастом увеличивается масса органа, толщина коры, размеры нейронов, объем нейропиля, повышается концентрация РНК и активность ферментов в нейронах. Совокупность этих показателей может отражать степень зрелости коры головного мозга, его нейронов, использоваться для суждения об уровне его онтогенетического развития, в частности, при акселерации.

Заключение. Анализ литературы показал, что акселерация, являющаяся широко распространенным явлением, обусловленным рядом причин, влияет на важные биологические и социальные характеристики человека. Однако влиянию акселерации на динамику развития головного мозга, морфологические особенности этого органа посвящены единичные работы, выполненные ранее в лаборатории кафедры гистологии ДВГМУ. В связи с этим, настоящая работа посвящена изучению особенностей головного мозга крыс в неонатальном, молочном, препубертатном и пубертатном периодах онтогенеза. При этом в основе работы – методы объективного морфологического анализа, дающие информацию о показателях, закономерно изменяющихся в процессе развития мозга, его коры.

2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Характеристика исследованных групп животных

В работе были исследованы 212 крыс линии Вистар из 32 пометов в возрасте 5, 14, 30 и 60 суток, потомство 4-5-месячных самцов и самок. Все животные содержались одновременно в условиях одного вивария, корм и воду получали *ad libitum*. Исследования были проведены согласно принципам, изложенным в Европейской конвенции по защите позвоночных животных, применяемых для экспериментов или в других научных целях. При постановке опытов руководствовались приказом МЗ РФ № 267 от 19.06.2003 «Об утверждении правил лабораторной практики».

В первом разделе работы изучали влияние уменьшенной численности пометов на показатели развития головного мозга крыс. Исследовались 5-, 14-, 30-, 60-суточные крысы из искусственно уменьшенных (через сутки после рождения) пометов. В каждой возрастной группе было 3 помета, оставленное число крысят в каждом помете – 4. Контролем служили 5-, 14-, 30- и 60-суточные крысята из интактных пометов (2 помета каждой возрастной группы, число крысят в каждом помете – 10 – 13).

Во втором разделе работы исследовали головной мозг, гонады и надпочечники 14-, 30- и 60-суточных белых крыс из искусственно уменьшенных через сутки после рождения пометов (число крысят в помете – 6). В каждом помете 3 крысятам однократно введен ретаболил, 3 – введено эквивалентное количество растворителя (персиковое масло). Препарат вводили 7-суточным животным (25мг/кг); их забой осуществлялся декапитацией в утренние часы в возрасте 14 суток. 14-суточным и 30-суточным ретаболил вводился в дозе 15мг/кг, их забой осуществлялся соответственно в 30- и 60-суточном возрасте.

Для изучения высшей нервной деятельности (ВНД) животных в 25-суточном возрасте подвергли исследованию в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ). Оценку проводили как описано в (Сапожников и др., 2002).

Забой животных контрольных и экспериментальных групп производили одновременно, декапитацией. Взвешиванием на электронных весах определяли гравиметрические показатели: массу тела, головного мозга, правого полушария, гонад и надпочечников, а также – длину тела. Левое полушарие в течение часа фиксировали в жидкости Карнуа. Далее разрезали в переднетеменной (ПТД) и собственно теменной (СТД) долях строго перпендикулярно длиннику и верхней поверхности по схемам В.М. Светухиной (1962), заливали в парафин. Срезы толщиной 7 мкм, готовили на микротоме фирмы Reichert, окрашивали 1% метиленовым синим и галлоцианином по Эйнарсону на нуклеиновые кислоты (Бухвалов, 1996).

Сразу после забоя проводили забор ткани коры лобной доли правого полушария для исследований методом хемилюминесценции показателей свободнорадикального окисления.

Из СТД правого полушария готовили криостатные срезы толщиной 30 мкм для проведения реакции на НАДН-, НАДФН-дегидрогеназы (НАДН-д, НАДФН-д), 3 β -гидроксистероиддегидрогеназу (ГСДГ) – ключевой фермент стероидогенеза. Для суждения о степени миелинизации срезы окрашивали суданом черным В (для выявления липидов). На препаратах, окрашенных метиленовым синим, проводили их обзорное микроскопическое изучение (Рис. 1).

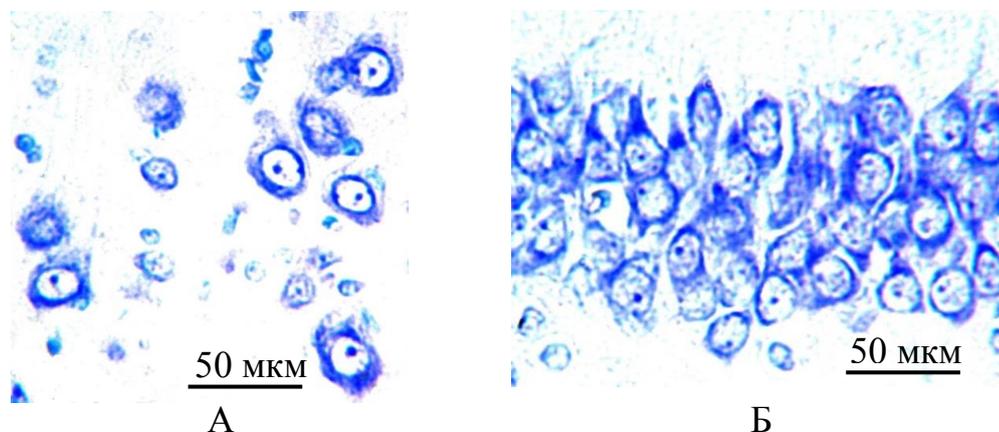


Рис. 1. Нейроны слоя V неокортекса (А) и гиппокампа (Б). Окраска метиленовым синим.

2.2. Методы морфометрического исследования коры головного мозга

Морфометрическое исследование проводили на препаратах ПТД и СТД, окрашенных галлоцианином по Эйнарсону. Были произведены следующие измерения:

1. Определение толщины коры головного мозга. Измерение проводилось в 3 участках, при помощи окуляр-микрометра МОВ-15, при увеличении объектива $\times 3,7$ (Автандилов, 1990). Аналогичным способом измеряли толщину слоя I коры головного мозга.

2. Определение плотности расположения нейронов производили в слоях II и V ПТД и СТД неокортекса. Для этого на цитоспектрофотометрическом аппарате «Мекос» (медицинские компьютерные системы) в 5 стандартных полях зрения считали количество клеток в каждом слое и производили расчет на единицу площади.

3. Измерение площади сечения цитоплазмы, ядер и ядрышек нейронов слоев II и V ПТД и СТД неокортекса и поля СА I гиппокампа осуществляли с помощью цитоспектрофотометрического аппарата «Мекос». В каждой зоне измеряли по 25 клеток в 5 полях зрения.

2.3. Методы гистохимического исследования

1. Определение концентрации нуклеиновых кислот в цитоплазме пирамидных нейронов слоев II и V неокортекса ПТД и СТД, поля СА I гиппокампа проводили на препаратах, окрашенных галлоцианином (Рис. 2), на аппарате «Мекос», в зеленом спектре, полученном при прохождении света через монохроматор, при $\lambda=550$ нм. Исследовали по 25 клеток каждого слоя. Учитывалось, что нуклеиновые кислоты в цитоплазме представлены преимущественно рибосомной РНК (Ченцов, 1995).

2. Определение активности НАДН-д, НАДФН-д, и ГСДГ, проводили тетразоливым методом по З. Лойда (1982) в цитоплазме нейронов слоев II и V СТД неокортекса и поля СА I гиппокампа. Из СТД правого полушария готовили криостатные срезы толщиной 30 мкм, которые монтировались на покровные

стекла. Затем на них наносился инкубационный раствор, содержащий 1,5 мл фосфатного буфера (рН=7,4), 4 мг нитросинего тетразолия и 2 мг НАДН-д и НАДФН-д для выявления активности данных ферментов по З. Лойда (1982). Для определения активности ГСДГ по З. Лойда (1982) использовали фосфатный буфер – 1,5 мл, дегидроэпиандростерон – 50мкг, НАД – 2 мг и нитросиний тетразолий – 4 мг (все реактивы - производства Sigma, США). Реакцию проводили в термостате при температуре 37°C в течение 30 минут. Препараты заключали в глицерин-желатину. Результат оценивали измерением оптической плотности продуктов реакции в цитоплазме на аппарате «Мекос» при $\lambda=550$ нм. Исследовали по 25 нейронов в каждой из областей.

Оценивая интенсивность реакций, учитывали, что активность НАДН-д (Рис. 3) и НАДФН-д (Рис.4) отражает соответственно интенсивность митохондриальных и немитохондриальных окислительных процессов, а ГСДГ (Рис. 5) – интенсивность синтеза нейростероидов в цитоплазме нейронов головного мозга (Стайер, 1985).

3. Для выявления концентрации липидов в слое I и белом веществе головного мозга готовили криостатные срезы из СТД правого полушария толщиной 30 мкм, затем монтировали на предметные стекла, окрашивали суданом черным В и заключали в глицерин-желатин (Рис. 6). Интенсивность окраски суданом измерялась на аппарате «Мекос» при длине волны $\lambda=600$ нм.

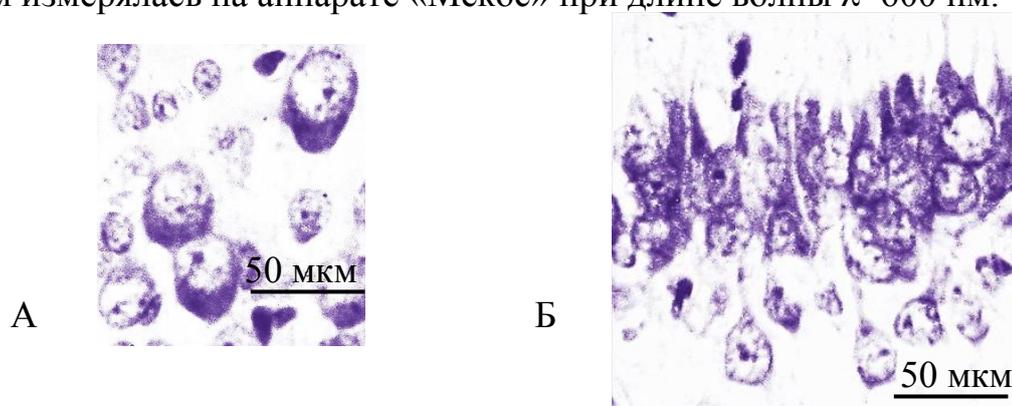


Рис. 2. Нейроны слоя V неокортекса (А) и гиппокампа (Б). Окраска галлоцианином.

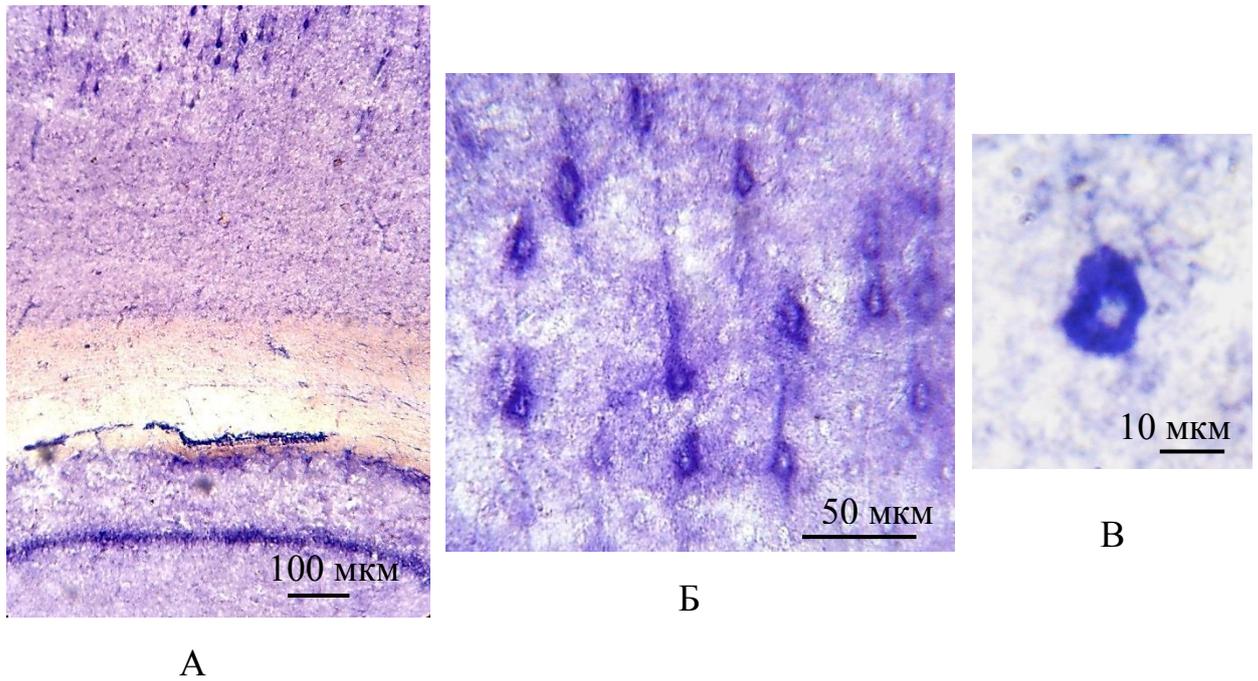


Рис. 3. Внутренние слои коры собственно теменной доли и поля I гиппокампа (А), нейроны слоя V неокортекса (Б, В). Реакция на НАДН-д.

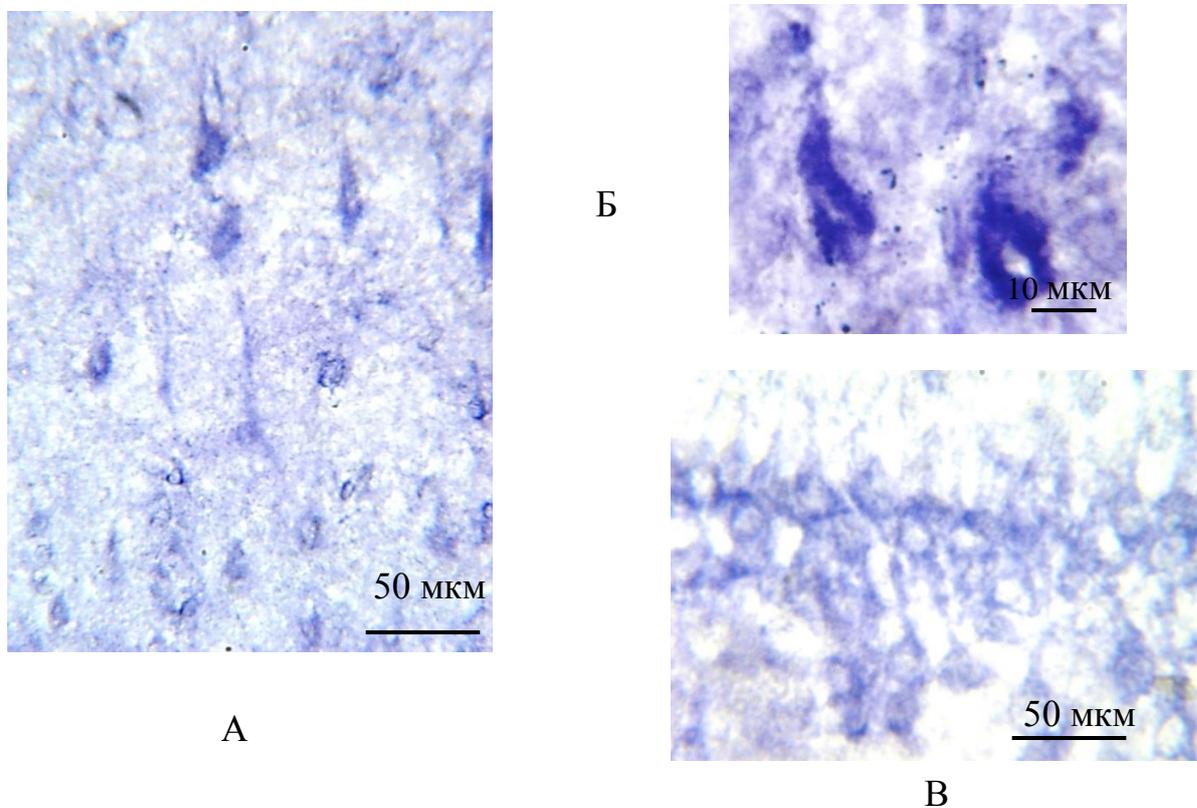


Рис. 4. Нейроны слоя V неокортекса (А, Б) и гиппокампа (В). Реакция на НАДФН-д.

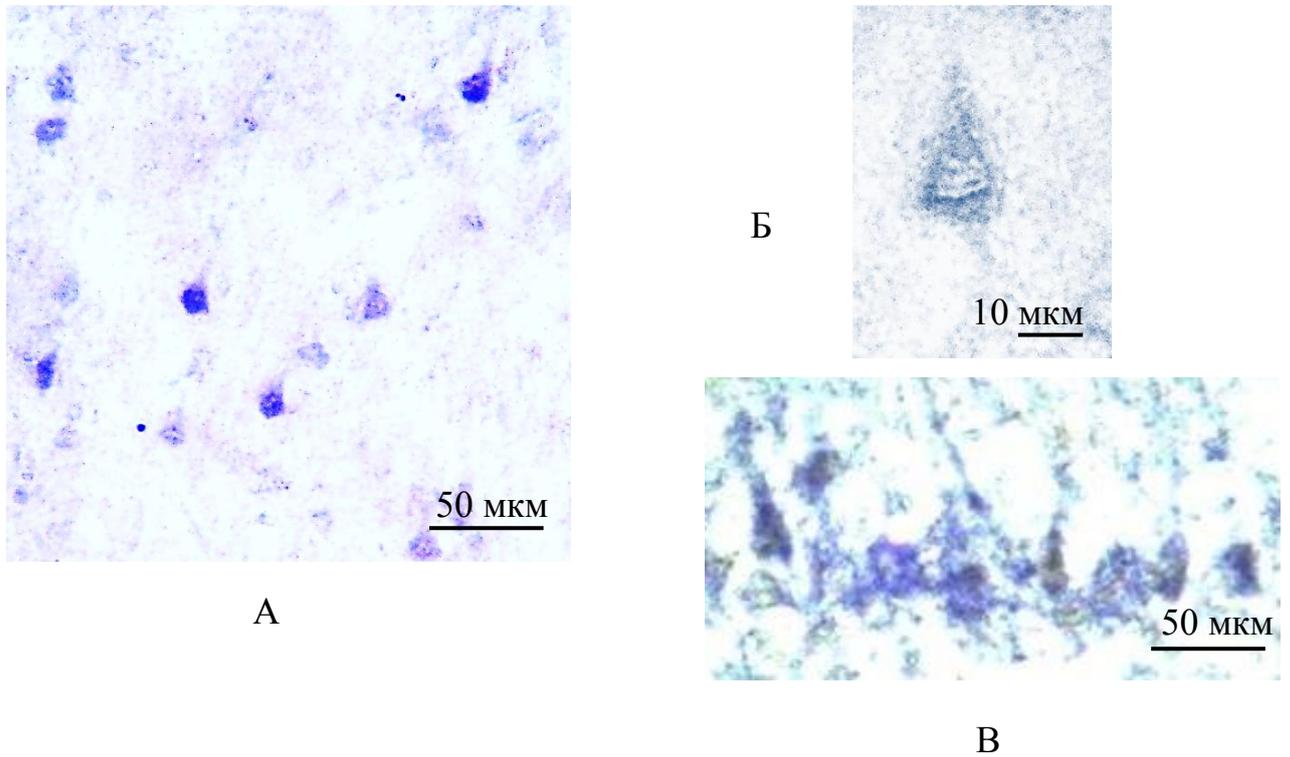


Рис. 5. Нейроны слоя V неокортекса (А, Б) и гиппокампа (В). Реакция на ГСДГ.

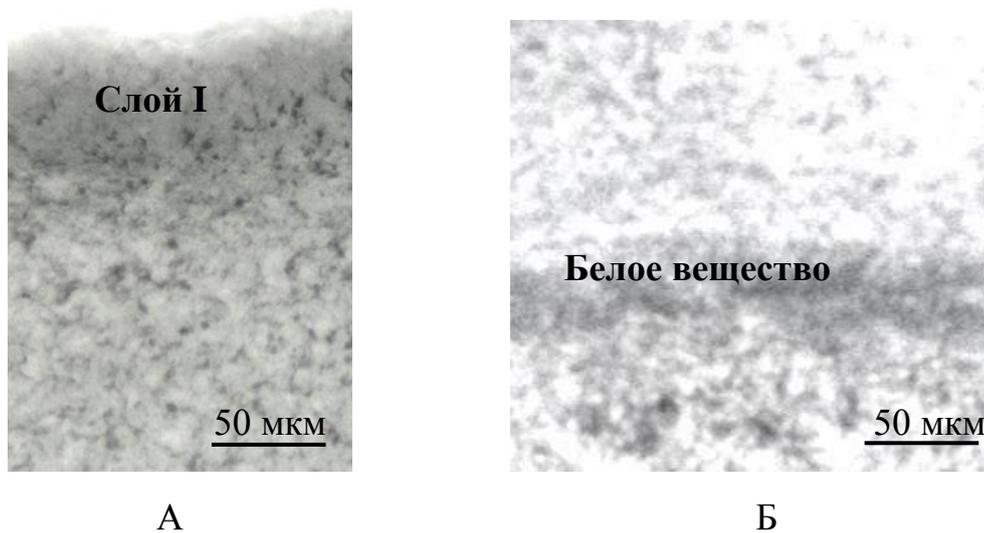


Рис. 6. Липиды в слое I собственно теменной доли коры мозга (А) и белом веществе (Б). Окраска суданом черным.

2.4. Методы биохимического исследования головного мозга

Для проведения данного исследования брали навески влажной ткани коры лобной доли правого полушария взвешивали, гомогенизировали в течение 1

минуты при температуре 4°C в охлажденной среде гомогенизирования, при этом соотношение ткань-среда составляла 1:40. В качестве среды гомогенизирования использовали фосфатный буфер, содержащий 20 мМ KH_2PO_4 и 105 мМ KCl (рН 7,45). Полученные исследуемые образцы центрифугировали в микропробирках в рефрижераторной центрифуге при температуре -10°C при 3000 оборотах в минуту в течение 10 минут, далее отбирали аликвоты супернатанта для проведения хемилюминесцентного анализа.

Процессы свободнорадикального окисления исследовали стандартным методом спонтанной и индуцированной хемилюминесценции (Арутюнян и др., 2000). В качестве хемилюминометра использовали люминесцентный спектрометр LS-50B «Perkin Elmer» (USA). Стандартизацию сигнала и математическую обработку кривых хемилюминесценции выполняли с помощью встроенной программы «Finlab». В измерительную кювету вносили 3 мл фосфатного буфера (20 мМ KH_2PO_4 и 105 мМ KCl , рН 7,45) и 0,1 мл супернатанта. Регистрировали S_{sp} – светосумму за 1 минуту спонтанной хемилюминесценции, величина которой положительно коррелирует с интенсивностью процессов свободнорадикального окисления. Добавляли в кювету 0,15 мл 50 мМ раствора $\text{FeSO}_4 \times 7\text{H}_2\text{O}$ и определяли следующие показатели: H – максимум быстрой вспышки индуцированного Fe^{2+} свечения, свидетельствующий о содержании гидроперекисей липидов; S_{ind-1} – светосумму за 4 минуты Fe^{2+} – индуцированной хемилюминесценции, отражающую скорость образования перекисных радикалов.

Для анализа общей антиоксидантной антирадикальной активности и перекисной резистентности применяли метод H_2O_2 – индуцированной люминол-зависимой хемилюминесценции. Для этого в измерительную кювету вносили 1,5 мл фосфатного буфера (20 мМ KH_2PO_4 и 105 мМ KCl , рН 7,45), 0,3 мл супернатанта, 0,6 мл 0,1 Мм раствора люминола, инкубировали в течение одной минуты и после добавления 0,6 мл 2% раствора H_2O_2 регистрировали следующие показатели: S_{ind-2} – светосумму за 2 минуты H_2O_2 – индуцированной люминол-

зависимой хемилюминесценции, величина которой находится в обратной зависимости от активности антиоксидантной антирадикальной системы защиты; H – максимум амплитуды H_2O_2 – индуцированного люминол–зависимого свечения, величина которого обратно зависит от перекисной резистентности субстрата. Интенсивность хемилюминесценции, измеренную в милливольтгах, рассчитывали на 1 мг образца и выражали в относительных единицах. Эти исследования были проведены в ЦНИЛе ДВГМУ при консультациях д.м.н. О.А. Лебедько.

2.5. Исследование высшей нервной деятельности крыс

Исследование поведения 25-суточных крыс проводили в приподнятом крестообразном лабиринте (ПКЛ). Каждое животное помещали в лабиринт и в течение 3 минут регистрировали суммарное время и количество «элементарных» поведенческих актов (свешиваний, стоек, груминга, принюхиваний, движений, заходов в открытые и закрытые рукава, времени бездействия, рис. 7). По этим компонентам с помощью оригинальной компьютерной программы «Rat Test Version 1.0» определяли исследовательскую активность и уровень тревожности животных (Сапожников и др., 2002). Статистический анализ данных проводился с помощью программы Statistica 6.0. Полученные цифровые данные были обработаны стандартными параметрическими методами с использованием t -критерия Стьюдента. Высчитывали среднее значение (M) и ошибку среднего ($\pm m$) и медиану. Различия считались достоверными при $P < 0,05$.

Рис. 7. Исследование высшей нервной деятельности крыс в приподнятом крестообразном лабиринте



3. Особенности развития коры головного мозга при экспериментальной акселерации у крыс

3.1. Возрастная динамика гравиметрических показателей у крыс при экспериментальной акселерации

Возрастная динамика массы и длины тела, массы гонад и надпочечников

Масса тела 5-суточных контрольных крыс составляла $8,9 \pm 0,56$ г (у самцов – $8,2 \pm 0,7$, у самок – $9,6 \pm 0,9$). У крыс, содержащихся в уменьшенных пометах – $10,6 \pm 0,66$ (у самцов – $10,7 \pm 1,6$, у самок – $10,6 \pm 0,5$) (Табл. 1). Таким образом, у подопытных животных она была больше, чем у контрольных на 19,1% ($P < 0,05$).

В 14-суточном возрасте масса тела у контрольных животных достигла $18,1 \pm 0,35$ г (у самцов – $18,2 \pm 0,7$, у самок – $18 \pm 0,4$ г). Таким образом, в течение 10 суток она увеличилась вдвое. У крыс из уменьшенных пометов масса тела возросла втрое и составила $33 \pm 1,11$ г (у самцов – $32 \pm 1,4$, у самок – $34 \pm 1,7$), то есть темпы прироста массы тела у подопытных крыс значительно превышали контрольные.

У месячных контрольных крыс масса тела возросла по сравнению с имевшейся в 14-суточном возрасте на 43,3 г и составила $61,4 \pm 2,21$ г (у самцов – $64,5 \pm 2,6$ г, у самок – $57 \pm 3,4$ г). У подопытных крыс прирост массы составил 46,9 мг. Таким образом, величина различий темпов роста у подопытных и контрольных крыс стала меньшей, чем в интервале между 5 и 14-суточным возрастом. Тем не менее, масса тела подопытных крыс ($79,9 \pm 3,03$ г) была значительно большей (на 30,1 %), чем у контрольных. У подопытных самцов она равнялась – $81 \pm 4,6$ г, у самок – $78 \pm 2,3$ г. В контроле – соответственно – $64,5 \pm 2,6$ г и $57 \pm 3,4$ г (Табл. 2, 3). При этом у животных опытной группы наблюдалось достоверное увеличение длины тела, по сравнению с контролем ($16 \pm 0,4$ см и $13 \pm 0,3$ см соответственно), а также отдельно у самцов ($16,6 \pm 0,4$ см и $13,3 \pm 0,3$ см) и самок ($16 \pm 0,4$ см и $13 \pm 0,5$ см, соответственно).

В двухмесячном возрасте масса тела контрольных крыс выросла до $224 \pm 7,1$ г. Это больше на 162,6 г (64,8 %), чем у контрольных 30-суточных животных

(Табл. 1). У самцов масса тела составила $232 \pm 6,2$ г, у самок - $197 \pm 7,0$ г, то есть у самцов больше, чем у самок на 35 г. Прирост массы тела у контрольных самцов составила - 167,5 г, у самок - 140 г. Подопытные 60-суточные животные имели массу тела $255 \pm 12,3$ г (самцы - $297 \pm 9,6$ г, самки - $228 \pm 5,8$ г), что на 13,8%(31г) больше, чем в контроле (Табл. 2, 3). Длина тела у контрольных и опытных 60-суточных животных не отличалась - $19 \pm 0,2$ и $19 \pm 0,3$ см; у самцов - $19 \pm 0,2$ и $20 \pm 0,4$ см; у самок - $19 \pm 0,5$ и $18,7 \pm 0,2$ см.

Масса надпочечников у двухнедельных крысят из опытной группы была больше, чем из контрольной - $4,3 \pm 0,3$ и $3 \pm 0,17$ мг ($P < 0,05$). Эти межгрупповые различия выявились как у самцов ($4,5 \pm 0,6$ мг против $3 \pm 0,18$ мг), так и у самок ($4,2 \pm 0,2$ мг против $2,8 \pm 0,2$ мг, при $P < 0,05$). У 30-суточных крысят из опытной группы масса надпочечников была достоверно больше, чем у животных из контрольной группы - $22,5 \pm 1,0$ и $17 \pm 0,3$ мг (Табл.1). В экспериментальной группе у самцов показатель составил $24,7 \pm 1,1$ мг против $17 \pm 0,35$ мг в контроле. Статистически достоверные различия наблюдались и у самок ($19,8 \pm 0,9$ мг против $16,8 \pm 0,5$ мг), ($P < 0,05$). Масса надпочечников между 14- и 30-суточном возрастом увеличилась с $3 \pm 0,17$ мг до $17 \pm 0,3$ мг в контроле, с $4,3 \pm 0,3$ мг до $22,5 \pm 1,0$ мг в опыте (Табл. 1). У самцов контрольной группы показатель вырос с $3 \pm 0,18$ мг до $17 \pm 0,35$ мг, опытной группы - с $4,5 \pm 0,6$ мг до $24,7 \pm 1,1$ мг. С 14 по 30 день у самок в контроле масса увеличилась с $2,8 \pm 0,2$ мг до $16,8 \pm 0,5$ мг, в опыте - с $4,2 \pm 0,2$ мг до $19,8 \pm 0,9$ мг (Табл. 2, 3).

К 60-суточному возрасту в контрольной группе животных масса надпочечников увеличилась и достигла $30 \pm 1,0$ мг (у самцов - $30 \pm 1,04$ мг, у самок - $31 \pm 3,5$ мг). Между 30-ми и 60-ми сутками масса органа в контроле увеличилась на 13 мг ($17 \pm 0,3$ и $30 \pm 1,0$ мг). В опытной группе масса надпочечников выросла с $22,5 \pm 1,0$ мг до $29,6 \pm 1,4$ мг (Табл. 1). Прирост составил 7,1 мг, то есть значительно меньше, чем в контроле (13 мг). У двухмесячных самцов разница между контролем и опытом была статистически достоверной ($27 \pm 0,8$ мг и $30 \pm 1,04$ мг соответственно) у самок межгрупповые различия не были статистически

значимыми ($31 \pm 3,5$ мг и $32 \pm 2,0$ мг, $P > 0,05$). Прирост массы органа с 30-е по 60-е сутки в контрольной группе у самцов составил – 13 мг, у самок – 14,2 мг; в опытной группе у самцов – 2,3 мг, у самок – 12,2 мг.

Масса гонад в опытной группе у 14-суточных самцов была достоверно больше, чем в контрольной – 40 ± 3 и $20,7 \pm 1,6$ мг соответственно (Табл. 2). У самок масса яичников составила $4,4 \pm 0,2$ мг против $3,3 \pm 0,4$ мг ($P < 0,05$) (Табл. 3).

У месячных опытных самцов масса семенников равнялась $537 \pm 95,4$ мг. Это в 6 раз больше по сравнению с контрольными самцами (83 ± 6 мг) (Табл. 2). За возрастной интервал от 14 до 30 суток масса гонад у самцов увеличилась в контроле в 4 раза (с $20,7 \pm 1,6$ мг до 83 ± 6 мг), в опыте – более чем в 12 раз (с 40 ± 3 мг до $537 \pm 95,4$ мг). Статистически достоверные различия выявились и у 30-суточных самок контрольной и опытной групп ($15 \pm 1,2$ мг и $29 \pm 3,4$ мг). Масса яичников между 14-ми и 30-мисутками увеличилась с $3,3 \pm 0,4$ до $15 \pm 1,2$ мг в контроле и с $4,4 \pm 0,2$ мг до $29 \pm 3,4$ мг в опыте (Табл. 3).

В 60-суточном возрасте масса семенников у самцов опытной группы была больше, чем контрольной, однако различия не были статистически достоверны ($1394 \pm 198,7$ и $1242 \pm 36,1$ мг, $P > 0,05$). Прирост между 30-ми и 60-мисутками у самцов из опытной группы – составил 857 мг ($537 \pm 95,4$ мг и $1394 \pm 198,7$), у самцов из контрольной группы – 1159 мг (83 ± 6 мг и $1242 \pm 36,1$ мг). У самок контрольной группы масса яичников увеличилась с $15 \pm 1,2$ мг до $66 \pm 3,0$ мг, у опытной – с $29 \pm 3,4$ до $73 \pm 4,2$. Между опытной и контрольной группами двухмесячных самок статистически достоверных различий не наблюдалось ($73 \pm 4,2$ и $66 \pm 3,0$ мг) (Табл. 2). Таким образом, у крыс с акселерацией процессы, сопряженные с половым созреванием (интенсивное увеличение массы гонад) приходились на более ранний возраст, чем у контрольных. Однако, в последующем темпы роста гонад у подопытных животных становились меньшими по сравнению с таковыми в контроле, в результате чего масса семенников и яичников у молодых половозрелых крыс не имела межгрупповых достоверных различий.

Приведенные результаты (Табл.1) свидетельствуют, что один из важных общесоматических признаков акселерации, величина массы тела, как и величина ее прироста в исследованных возрастных интервалах у подопытных крыс была больше, чем у контрольных. К общесоматическим признакам акселерации относятся также обнаруженные опережающие темпы роста гонад и большая, чем в контроле длина тела (у 30-суточных крыс), масса надпочечников (у 14- и 30-суточных животных).

Таблица 1.

Возрастная динамика гравиметрических, морфометрических и гистохимических показателей у крыс при экспериментальной акселерации

| Показатели | 5-суточные | | 14-суточные | | 30-суточные | | 60-суточные | |
|--|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт |
| Масса тела, г | 8,9±0,56 | 10,6±0,66* | 18,1±0,35 | 33,0±1,11* | 61,4±2,21 | 79,9±3,03* | 224±7,1 | 255±12,3* |
| Масса мозга абсолютная, мг | 424±22,7 | 478±12,3* | 1048±16,3 | 1174±16,2* | 1371±23,6 | 1486±17,8* | 1694±17,2 | 1724±36,3 |
| Масса мозга относительная, мг/г | 48,1±0,91 | 46,2±1,96 | 58,3±0,76 | 35,9±0,93* | 22,6±0,62 | 18,8±0,55* | 7,6±0,2 | 6,9±0,2 |
| Масса полушария, мг | 150±9,4 | 180±6,58* | 397±6,39 | 431±14,52* | 514±11,8 | 550±10,5* | 592±16,1 | 662±20,5* |
| Масса надпочечников, мг | | | 3±0,17 | 4,3±0,3* | 17±0,3 | 22,5±1,0* | 30±1,0 | 29,6±1,4 |
| СТД , Толщина коры, мкм | 865±22 | 1014±18* | 1185±26 | 1248±19 | 1318±28 | 1261±26 | 1218±45 | 1176±33 |
| слой I | 73±2,04 | 94±2,7* | 142±4,7 | 160±2,3* | 134±4,5 | 155±4,4* | 127±5,5 | 134±2,7 |
| Число нейронов в поле зрения, слой II | 54±3,6 | 43±1,39* | 27±0,58 | 26±0,57 | 20±0,48 | 17±0,39* | 16±0,4 | 15±0,5 |
| слой V | 23±0,97 | 17±0,35* | 12±0,38 | 10±0,31* | 11±0,36 | 10±0,28* | 7±0,2 | 7±0,3 |
| ПТД , толщина коры, мкм | 985±14 | 1091±22* | 1550±13 | 1615±8* | 1581±30,5 | 1714±19* | 1708±43 | 1665±45 |
| слой I | 87±2,3 | 99±3,1* | 153±4,3 | 166±4,3* | 158±4,2 | 167±4,75 | 156±7,2 | 132±7,5 |
| Число нейронов в поле зрения, слой II | 49±2,85 | 36±0,59* | 24±0,79 | 23±0,63 | 19±0,47 | 15±0,33* | 15±0,4 | 14±0,7 |
| слой V | 23±1,01 | 16±0,25* | 11±0,42 | 10±0,29 | 13±0,42 | 9±0,31* | 7±0,1 | 7±0,14 |
| Концентрация липидов, усл. ед. слой I | 0,360±0,017 | 0,461±0,03* | 0,327±0,014 | 0,395±0,028* | 0,553±0,039 | 0,635±0,031* | 0,432±0,028 | 0,512±0,021* |
| белое вещество | 0,264±0,012 | 0,303±0,018 | 0,276±0,015 | 0,378±0,014* | 0,382±0,023 | 0,579±0,041* | 0,339±0,015 | 0,416±0,018* |

* различия достоверны (P<0,05) по сравнению с контролем

Возрастная динамика гравиметрических, морфометрических и гистохимических показателей у самцов при экспериментальной акселерации

| Показатели | 5-суточные | | 14-суточные | | 30-суточные | | 60-суточные | |
|--|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт |
| Масса тела, г | 8,2±0,7 | 10,7±1,6* | 18,2±0,7 | 32±1,4* | 64,5±2,6 | 81±4,6* | 232±6,2 | 297±9,6* |
| Масса мозга абсолютная, мг | 396±27,7 | 482 ±27,3* | 1056±32,7 | 1160±14,4* | 1407±30 | 1501±23,9* | 1697±21,9 | 1817±56,1* |
| Масса мозга относительная, мг/г | 48,9±1,6 | 47,5±4,5 | 58±0,8 | 36,7±1,5* | 22,1±0,8 | 19±0,8* | 7,3±0,14 | 6,1±0,1* |
| Масса полушария, мг | 135±10,9 | 171±12,8* | 397±11,3 | 414±16,8 | 528±14,1 | 560±10,4 | 582±17,8 | 711±21,1* |
| Масса надпочечников, мг | | | 3±0,18 | 4,5±0,6* | 17±0,35 | 24,7±1,1* | 30±1,04 | 27±0,8* |
| Масса семенника, мг | | | 20,7±1,6 | 40±3* | 83±6 | 537±95,4* | 1242±36,1 | 1394±198,7 |
| СТД , Толщина коры, мкм | 891±12 | 1031±13* | 1182±45,2 | 1254±30,7 | 1346±40 | 1251±24 | 1268±39 | 1254±34 |
| слой I | 76±1,7 | 94±5,9* | 134±8,2 | 157±3,05* | 134±6,2 | 151±3,8* | 128±7,1 | 139±3,8 |
| Число нейронов в поле зрения, слой II | 52±4,9 | 41±1,8* | 28±0,9 | 27±0,6 | 20±0,6 | 17±0,5* | 16±0,4 | 14±0,5* |
| слой V | 23±1,3 | 17±0,3* | 11±0,4 | 10±0,4* | 12±0,17 | 10±0,3* | 7±0,2 | 7±0,3 |
| ПТД , толщина коры, мкм | 1004±10 | 1125±14* | 1560±8 | 1620±10* | 1584±43 | 1722±23* | 1676±45 | 1672±105 |
| слой I | 91±1,5 | 97±7,0 | 152±4,2 | 158±3,4 | 165±5,7 | 175±3,8 | 152±1,7 | 136±12,2 |
| Число нейронов в поле зрения, слой II | 47±3,8 | 37±0,7* | 26±1,6 | 23±1,15 | 18±0,7 | 15±0,4* | 15±0,3 | 14±1,8 |
| слой V | 23±1,5 | 16±0,3* | 12±0,7 | 10±0,45* | 12±0,6 | 10±0,4* | 7±0,17 | 7±0,3 |
| Концентрация липидов, усл. ед. слой I | 0,333±0,016 | 0,469±0,039* | 0,324±0,019 | 0,363±0,04 | 0,532±0,046 | 0,644±0,042 | 0,445±0,035 | 0,535±0,022* |
| белое вещество | 0,247±0,012 | 0,292±0,034 | 0,259±0,017 | 0,362±0,026* | 0,376±0,039 | 0,612±0,057* | 0,342±0,016 | 0,410±0,019* |

* различия достоверны (P<0,05) по сравнению с контролем

Возрастная динамика гравиметрических, морфометрических и гистохимических показателей у самок при экспериментальной акселерации

| Показатели | 5-суточные | | 14-суточные | | 30-суточные | | 60-суточные | |
|---|-------------|-------------|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт |
| Масса тела, г | 9,6±0,9 | 10,6±0,5 | 18±0,4 | 34±1,7* | 57±3,4 | 78±2,3* | 197±7,0 | 228±5,8* |
| Масса мозга абсолютная, мг | 453±35 | 475±10,8 | 1043±18,1 | 1188±29,4* | 1324±31,6 | 1458±23,3* | 1682±19,5 | 1663±28,1 |
| Масса мозга относительная, мг/г | 47,4±0,9 | 45,2±1,5 | 58±1,1 | 35±1,1* | 23±0,97 | 18,7±0,6* | 8,5±0,2 | 7,3±0,18* |
| Масса полушария, мг | 164±13,8 | 187±6,5 | 397±7,9 | 448±23,02* | 495±18,9 | 532±22,2 | 630±30,0 | 629±23,2 |
| Масса надпочечников, мг | | | 2,8±0,2 | 4,2±0,2* | 16,8±0,5 | 19,8±0,9* | 31±3,5 | 32±2,0 |
| Масса яичника, мг | | | 3,3±0,4 | 4,4±0,2* | 15±1,2 | 29±3,4* | 66±3,0 | 73±4,2 |
| СТД , Толщина коры, мкм | 803±58 | 1001±30* | 1187±33 | 1243±23 | 1281±36 | 1280±62 | 1042±54 | 1125±38 |
| слой I | 65±0,7 | 93±2,6* | 146±5,6 | 163±3,4* | 134±7,2 | 162±10,2* | 124±0,1 | 131±3,5 |
| Число нейронов в поле зрения, слой II | 60±1,3 | 44±1,9* | 27±0,8 | 25±0,8 | 19±0,8 | 16,4±0,64* | 16±1,25 | 15±0,7 |
| слой V | 24±1,1 | 17±0,6* | 12±0,6 | 10±0,5* | 11±0,4 | 10,3±0,56 | 7±0,45 | 7±0,4 |
| ПТД , толщина коры, мкм | 940±29 | 1062±35* | 1544±20,6 | 1609±12,1* | 1576±48 | 1700±37* | 1803±101 | 1660±42 |
| слой I | 79±3,5 | 101±1,5* | 153±6,6 | 173±6,8* | 148±3,6 | 154±9,2 | 167±35,5 | 130±10,2 |
| Число нейронов в поле зрения, слой II | 55±0,6 | 36±0,95* | 23±0,7 | 23±0,6 | 19±0,5 | 15±0,71* | 16±1,3 | 14±0,16 |
| слой V | 23±0,5 | 17±0,4* | 10±0,4 | 10±0,4 | 13±0,5 | 9±0,5 | 7±0,45 | 7±0,08 |
| Концентрация липидов, усл. ед.: слой I | 0,384±0,028 | 0,455±0,045 | 0,329±0,02 | 0,427±0,037* | 0,579±0,07 | 0,617±0,05 | 0,385±0,02 | 0,496±0,032* |
| белое вещество | 0,279±0,019 | 0,310±0,021 | 0,287±0,022 | 0,395±0,012* | 0,389±0,022 | 0,520±0,047* | 0,331±0,047 | 0,420±0,028 |

* различия достоверны (P<0,05) по сравнению с контролем

Возрастная динамика абсолютной массы мозга

Абсолютная масса головного мозга 5-суточных контрольных крысят – $424 \pm 22,7$ мг, у самцов – $396 \pm 27,7$ мг, у самок – 453 ± 35 мг. У крысят из уменьшенных пометов масса мозга достоверно превышала массу головного мозга у крысят контрольной группы на 12,7% ($478 \pm 12,3$ и $424 \pm 22,7$ мг, соответственно). У подопытных 5-суточных самцов абсолютная масса мозга составила – $482 \pm 27,3$ мг, что больше, чем у контрольных самцов на 21,8 % (на $86,4$ мг); у самок – $475 \pm 10,8$ мг (больше на 22 мг, чем в контроле) (Табл. 3).

Наиболее интенсивные темпы роста массы головного мозга приходятся на возрастной период от 5- до 14-суточного возраста. В контроле у двухнедельных крысят масса мозга – $1048 \pm 16,3$ мг (у самцов – $1056 \pm 32,7$ мг, самок – $1043 \pm 18,1$ мг). Таким образом, за 10 дней в этом возрастном интервале абсолютная масса головного мозга увеличилась на 624 мг, т.е. более чем в 2 раза (Табл. 1). У самцов это увеличение составило 660 мг, у самок – 590 мг. У крысят опытной группы масса мозга составляла $1174 \pm 16,2$ мг, что на 12 % больше, чем у контрольных. При этом у подопытных самцов и самок она не имела достоверных различий ($1160 \pm 14,4$ мг и $1188 \pm 29,4$ мг, соответственно). Прирост абсолютной массы головного мозга между 5-м и 14-м днями постнатального онтогенеза составил 696 мг, то есть был больше на 72 мг, чем в контрольной группе.

У 30-суточных крыс контрольной группы масса головного мозга равнялась $1371 \pm 23,6$ мг (у самцов – 1407 ± 30 мг, у самок – $1324 \pm 31,6$ мг). По сравнению с 14-суточными контрольными животными показатель увеличился на 30,8% (323 мг), у самцов – на 33 % (351 мг), у самок – на 27 % (281 мг). Достоверные гендерные отличия массы мозга в контрольной группе не выявлялись. У животных опытной группы абсолютная масса головного мозга месячных крыс составила $1486 \pm 17,8$ мг (у самцов – $1501 \pm 23,9$ мг, у самок – $1458 \pm 23,3$ мг), то есть больше на 8,4% (115 мг), чем у контрольных крыс этого же возраста, и больше на 26,6 % (312 мг), по сравнению с опытными 14-суточными животными. У самцов между 14-м и 30-м днями постнатального онтогенеза масса головного мозга возросла на 29,4% (341

мг), у самок – на 22, 75% (270 мг) (Табл. 2, 3). Абсолютная масса мозга в 30-суточном возрасте у подопытных крыс была на 115 мг большей, по сравнению с контрольными ($1486 \pm 17,8$ и $1371 \pm 23,6$ мг). При этом у самцов разница составила 94 мг ($1501 \pm 23,9$ мг и 1407 ± 30 мг), у самок – 134 мг ($1458 \pm 23,3$ и $1324 \pm 31,6$ мг). Все различия сравниваемых показателей являются статистически достоверными.

У 60-суточных крыс контрольной группы абсолютная масса головного мозга была равна $1694 \pm 17,2$ мг (у самцов $1697 \pm 21,9$ мг, у самок – $1682 \pm 19,5$ мг). Между 30-ми и 60-ми сутками прирост массы мозга, как и массы тела, снижается и в контроле составил 323 мг (23,6 %) – у самцов – 290 мг (20,6 %); у самок – 358 мг (27 %). У двухмесячных крыс подопытной группы абсолютная масса мозга составила $1724 \pm 36,3$ мг (у самцов – $1817 \pm 56,1$ мг, у самок – $1663 \pm 28,1$ мг). Гендерные различия составили 155 мг. Между 30- и 60-м днями жизни в опытной группе животных показатель увеличился на 238 мг, при этом у самцов – на 21 % (316 мг), у самок – на 14% (205 мг). При этом у подопытных самцов абсолютная масса мозга была больше, чем у контрольных на 120 мг ($1817 \pm 56,1$ мг и $1697 \pm 21,9$ мг), у самок масса органа не имела достоверных межгрупповых различий ($1682 \pm 19,5$ и $1663 \pm 28,1$ мг).

Изложенные данные показывают, что масса мозга у животных с акселерацией превосходила ее у контрольных. При этом степень межгрупповых различий массы мозга была значительно меньшей, чем массы тела, причем различия массы мозга были более выраженными у 14-суточных животных, уменьшаясь по мере их взросления (Табл. 1).

Возрастная динамика относительной массы мозга

Относительная масса мозга отражает соотношение абсолютной массы головного мозга и массы тела животного. Поскольку темпы роста мозга максимальны в пренатальном периоде и в дорепродуктивном периодах онтогенеза, этот показатель с возрастом уменьшается. В 5-суточном возрасте у контрольных животных относительная масса головного мозга составила $48,1 \pm 0,91$ мг/г (у самцов – $48,9 \pm 1,6$ мг/г, у самок – $47,4 \pm 0,9$ мг/г). У крыс подопытной группы – $46,2 \pm 1,96$ мг/г (у самцов – $47,5 \pm 4,5$ мг/г, у самок – $45,2 \pm 1,5$ мг/г). Таким образом, гендерных отличий в контрольной и опытной группах не наблюдалось. Межгрупповых достоверных различий показателя у 5-суточных крысят также не выявилось.

В 14-суточном возрасте у контрольных крыс показатель составил – $58,3 \pm 0,76$ мг/г (у самцов – $58 \pm 0,8$ мг/г, у самок – $58 \pm 1,1$ мг/г). По сравнению с 5-суточными контрольными животными относительная масса мозга увеличилась на $10,2$ мг/г, у самцов – на $9,1$ мг/г, у самок – на $10,6$ мг/г. Таким образом, в этом возрастном интервале масса мозга увеличивалась более быстрыми темпами, чем масса тела. У двухнедельных животных опытной группы относительная масса мозга, по сравнению с контрольными этого же возраста, меньше на $22,4$ мг/г ($35,9 \pm 0,93$ мг/г), у самцов – на $21,3$ мг/г ($36,7 \pm 1,5$ мг/г), у самок – на 23 мг/г ($35 \pm 1,1$ мг/г). За период от 5-14 дней относительная масса мозга в опытной группе уменьшилась на $10,3$ мг/г, у самцов – на $10,8$ мг/г, у самок – на $10,2$ мг. При этом достоверных гендерных различий внутри группы не выявлялось (Табл. 2, 3).

У 30-суточных крыс контрольной группы относительная масса мозга уменьшилась в $2,5$ раза по сравнению с имевшейся в двухнедельном возрасте и составила $22,6 \pm 0,62$ мг/г (у самцов – $22,1 \pm 0,8$ мг/г, у самок – $23 \pm 0,97$ мг/г) (Табл. 1). В опытной группе животных с 15-е по 30-е сутки показатель уменьшился в 2 раза и стал равным $18,8 \pm 0,55$ мг/г (у самцов – $19 \pm 0,8$ мг/г, у самок – $18,7 \pm 0,6$ мг/г). Таким образом, за период от 14 до 30 суток, относительная масса мозга, как и в контроле, снизилась. При этом у месячных подопытных животных

относительная масса органа была меньше, чем у контрольных на 3, 8 мг/г ($18,8 \pm 0,55$ мг/г и $22,6 \pm 0,62$ мг/г), при этом у самцов – на 3,1 мг/г ($19 \pm 0,8$ и $22,1 \pm 0,8$ мг/г), у самок – на 4,3 мг/г ($18,7 \pm 0,6$ мг/г и $23 \pm 0,97$ мг/г) (Табл. 2, 3).

В интервале между 30-ми и 60-мисутками темпы роста головного мозга значительно уменьшаются и отстают от темпов роста массы тела. Вследствие этого относительная масса мозга значительно снижается. Так у контрольных двухмесячных крыс относительная масса мозга за 30 дней уменьшается более чем в 3 раза и составляет $7,6 \pm 0,2$ мг/г (у самцов – $7,3 \pm 0,14$ мг/г, у самок – $8,5 \pm 0,2$ мг/г, гендерные отличия достоверны). В опытной группе с 30-е по 60-е сутки данный показатель снизился почти в 2,5 раза, составляя $6,9 \pm 0,9$ мг/г (у самцов – $6,1 \pm 0,1$ мг/г, у самок – $7,3 \pm 0,18$ мг/г, гендерные отличия не достоверны). Относительная масса мозга как у самцов ($6,1 \pm 0,1$ против $7,3 \pm 0,14$ мг/г), так и у самок ($7,3 \pm 0,18$ против $8,5 \pm 0,2$ мг/г) в опыте была достоверно меньше, чем в контроле.

Полученные результаты говорят о том, что один из важных показателей развития мозга, его относительная масса, имеет максимальные значения в течение первых 14 суток постнатального онтогенеза. В это время темпы увеличения массы тела и массы мозга близки. В последующем прирост массы мозга значительно отстает от прироста массы тела. Вследствие этого происходит прогрессирующее уменьшение относительной массы мозга. Причем это характерно как для контрольных, так и для подопытных животных, независимо от их гендерной принадлежности (Табл. 1). Сопоставление относительной массы мозга в контрольной и опытной группах свидетельствует о меньших ее величинах у последних (Табл. 2, 3). Причина этого в том, что степень, увеличения массы тела крыс при акселерации значительно больше, чем степень увеличения абсолютной массы мозга, о чем сказано ранее.

Возрастная динамика массы полушария

Масса полушария у 5-суточных крысят, выращенных в больших пометах, – $150,3 \pm 9,4$ мг (у самцов – $135 \pm 10,9$ мг, у самок – $164 \pm 13,8$ мг). У крысят из искусственно уменьшенных пометов – $180 \pm 6,58$ мг (у самцов – $171 \pm 12,8$ мг, у самок – $187 \pm 6,5$ мг). У самцов межгрупповые различия массы полушария были статистически достоверными, разница составила 36 мг ($135 \pm 10,9$ мг и $171 \pm 12,8$ мг) (Табл. 2). У самок она равнялась – 23 мг ($164 \pm 13,8$ мг и $187 \pm 6,5$ мг), различия были статистически не достоверными ($P > 0,05$) (Табл. 3).

Между 5-ми и 14-мисутками наблюдался наибольший прирост массы полушария, как и абсолютной массы головного мозга. В двухнедельном возрасте у контрольных животных масса полушария, по сравнению с таковыми 5-суточными, возросла более чем в 2,5 раза на 247 мг, составив $397 \pm 6,4$ мг. При этом у самцов она увеличилась почти в 3 раза, на 262 мг, и равнялась $397 \pm 11,3$ мг. У самок масса полушария возросла в 2,4 раза, на 233 мг, достигнув $397 \pm 7,9$ мг. У опытных 14-суточных крысят за 10 дней показатель увеличился на 251 мг (до $431 \pm 14,5$ мг). Масса полушария подопытных самцов и самок выросла почти в 2,5 раза (у самцов – на 243 мг – до $414 \pm 16,8$ мг, у самок – на 262 мг – $448 \pm 23,02$ мг). У двухнедельных крысят из уменьшенных пометов масса полушария была выше, чем у крысят из больших пометов на 8,6 % ($431 \pm 14,5$ мг и $397 \pm 6,4$ мг). При этом межгрупповые различия у самцов не были статистически значимыми, тогда как у самок – были достоверны (Табл. 2, 3).

В 30-суточном возрасте у контрольных животных показатель равнялся $514 \pm 11,8$ мг (у самцов – $528 \pm 14,1$ мг, у самок – $495 \pm 18,9$ мг). У самцов масса полушария больше, чем у самок на 33 мг. Прирост между 14 и 30 днями составил –117 мг. У самцов масса полушария увеличилась на 131 мг, у самок – 98 мг. В опытной группе животных показатель составил $550 \pm 10,5$ мг. Прирост массы полушария – 119 мг. Подопытные месячные самцы имели массу полушария в $560 \pm 10,4$ мг, самки - $532 \pm 22,2$ мг. Прирост массы полушария в опытной группе у самцов составил 146 мг, у самок – 84 мг. Разница между контрольными и

опытными месячными животными по массе полушарий составила 36 мг ($514 \pm 11,8$ и $550 \pm 10,5$ мг); у самцов – 32 мг ($528 \pm 14,1$ и $560 \pm 10,4$ мг), у самок – 37 мг ($495 \pm 18,9$ и $532 \pm 22,2$ мг). Межгрупповые различия у самцов и самок не были статистически достоверными (Табл. 2, 3).

У двухмесячных контрольных животных масса полушария равнялась $592 \pm 16,1$ мг (у самцов – $582 \pm 17,8$ мг, у самок – $630 \pm 30,0$ мг). У крыс опытной группы масса полушария составляла $662 \pm 20,5$ мг (у самцов – $711 \pm 21,1$ мг, у самок – $629 \pm 23,2$ мг). Сопоставление массы полушария без учета пола у подопытных и контрольных животных показало ее увеличение при акселерации ($592 \pm 16,1$ мг и $662 \pm 20,5$ мг) (Табл. 1). При этом у самцов подопытной группы она была достоверно больше, чем у контрольных ($711 \pm 21,1$ против $582 \pm 17,8$ мг) (Табл. 2). В то же время, у самок межгрупповые различия практически отсутствовали ($630 \pm 30,0$ и $629 \pm 23,2$ мг) (Табл. 3).

Таким образом, динамика увеличения массы полушария однотипна с динамикой абсолютной массы мозга. Наиболее интенсивно этот процесс идет в течение первых недель постнатального онтогенеза (Табл. 1). У крыс из экспериментально уменьшенных пометов масса полушария во всех возрастах достоверно превышает контрольные показатели или имеется тенденция к этому.

3.2. Возрастная динамика морфометрических изменений неокортекса при экспериментальной акселерации

Возрастная динамика толщины коры

Толщина коры в СТД у 5-суточных крысят из контрольных пометов составляла 865 ± 22 мкм, у самцов – 891 ± 12 мкм, у самок – 803 ± 58 мкм. У крысят из опытных пометов она равнялась 1014 ± 18 мкм, у самцов – 1031 ± 13 мкм, у самок – 1001 ± 30 мкм. В опытной группе 5-суточных животных данный показатель был больше на 149 мкм, чем в контрольной (1014 ± 18 мкм и 865 ± 22 мкм соответственно, $P < 0,05$). При этом у самцов межгрупповые различия составили 140 мкм (1031 ± 13 мкм и 891 ± 12 мкм, $P < 0,05$), у самок - 198 мкм (1001 ± 30 мкм и 803 ± 58 мкм, $P < 0,05$).

В ПТД у 5-суточных крысят контрольной группы толщина коры равнялась 985 ± 14 мкм (у самцов – 1004 ± 10 мкм, у самок – 940 ± 29 мкм). Таким образом, в этом возрасте толщина коры в ПТД, как и в СТД, у самцов больше чем у самок (Табл. 2, 3). У подопытных животных толщина коры в ПТД составляла 1091 ± 22 мкм. При этом, как и в контроле, у самцов она была больше чем у самок (1125 ± 14 мкм и 1062 ± 35 мкм соответственно). Разница толщины коры ПТД между контрольной и опытной группами была статистически достоверна и составляла 106 мкм (985 ± 14 мкм и 1091 ± 22 мкм). Толщина коры у самцов в опыте достоверно превышает ее в контроле на 121 мкм (1125 ± 14 мкм и 1004 ± 10 мкм соответственно), у самок – на 122 мкм (1062 ± 35 мкм против 940 ± 29 мкм).

В двухнедельном возрасте у контрольных крысят толщина коры в СТД составила 1185 ± 26 мкм. Таким образом, показатель между 5 и 14 сутками увеличился на 320 мкм. У контрольных 14-суточных самцов он достиг 1182 ± 45 мкм, у самок – 1187 ± 33 мкм. Прирост за 10 дней у самцов составлял 291 мкм, у самок – 384 мкм. Толщина коры в СТД в опытной группе 14-суточных животных равнялась – 1248 ± 19 мкм (у самцов – 1254 ± 31 мкм, у самок – 1243 ± 23 мкм). В течение 10 дней толщина коры в СТД у подопытных животных увеличилась на 234 мкм, у самцов – на 223 мкм, у самок – на 242 мкм. Приведенные данные

свидетельствуют, что превышение толщины коры СТД у животных из уменьшенных пометов не было статистически достоверным (Табл. 1, 2, 3)

Толщина коры в ПТД у 14-суточных крысят из контрольных пометов была 1550 ± 13 мкм, то есть на 565 мкм больше, чем в контроле у 5-суточных животных. Прирост толщины коры в ПТД между 5 и 14 сутками у самцов составил – 556 мкм, у самок – 604 мкм. Темпы роста толщины коры ПТД за 10 дней у контрольных животных были больше, чем в СТД у самцов – почти в 2 раза, у самок – в 1, 5 раза. Толщина коры в ПТД у двухнедельных животных из малых пометов составила – 1615 ± 8 мкм (у самцов – 1620 ± 10 мкм, у самок – 1609 ± 12 мкм). Прирост в опытной группе между 5-ми и 14-мисутками – 524 мкм, при этом у самцов – 495 мкм, у самок – 547 мкм. Величина прироста в ПТД опытной группы 30-суточных животных также больше, чем в СТД неокортекса этой же группы, более чем в 2 раза. Толщина коры в ПТД у опытной группы крысят была больше, чем в контрольной на 65 мкм (1615 ± 8 мкм и 1550 ± 13 мкм соответственно). У самцов это превышение составляло 60 мкм (1620 ± 10 мкм и 1560 ± 8 мкм), у самок - 65 мкм (1609 ± 12 мкм и 1544 ± 21 мкм).

У 30-суточных контрольных животных, выращенных в больших пометах, толщина коры в СТД составила 1318 ± 28 мкм (у самцов – 1346 ± 40 мкм, у самок – 1281 ± 36 мкм). Прирост между 14-ми и 30-мисутками у контрольной группы составил 133 мкм, то есть значительно меньше, чем в возрастном интервале от 5 до 14 дней. У самцов толщина коры увеличилась на 164 мкм, у самок – на 94 мкм. Таким образом, наибольшие темпы роста толщины коры в СТД приходятся на интервал между 5 и 14 днями жизни. У месячных животных опытной группы толщина коры в СТД составила 1261 ± 26 мкм (у самцов – 1251 ± 24 мкм, у самок – 1280 ± 62 мкм). Достоверных гендерных отличий данного показателя у крыс опытной группы животных не наблюдалось. Сравнение толщина коры в СТД у подопытных и контрольных животных, а также отдельно у самцов и самок, показало отсутствие достоверных межгрупповых различий (Табл. 1, 2, 3).

В ПТД у месячных животных контрольной группы толщина коры равнялась $1581 \pm 30,5$ мкм (у самцов – 1584 ± 43 мкм, у самок – 1576 ± 48 мкм). С 14-го по 30-й день жизни толщина коры у контрольных животных увеличилась на 31 мкм, у самцов – на 24 мкм, у самок – на 32 мкм. Толщина коры у месячных экспериментальных животных, по сравнению с 14-суточными, увеличилась на 99 мкм и достигла 1714 ± 19 мкм. У самцов увеличение составило на 102 мкм, толщина коры – 1722 ± 23 мкм, у самок – 91 мкм и 1700 ± 37 мкм соответственно. Гендерные отличия в толщине коры в опытной группе животных были недостоверны. Можно отметить, что темпы роста толщины коры в ПТД (на 99 мкм) у опытных животных были выше, чем в СТД (на 13 мкм) животных этой группы (Табл. 1). Межгрупповые различия по толщине коры ПТД были статистически достоверны ($1581 \pm 30,5$ мкм в контроле и 1714 ± 19 мкм в опыте). Показатель у крыс подопытной группы, по сравнению с контрольной, больше у самцов – на 138 мкм (1722 ± 23 мкм против 1584 ± 43 мкм), у самок – на 123 мкм (1700 ± 37 мкм против 1576 ± 48 мкм) (Табл. 2, 3).

В двухмесячном возрасте толщина коры в СТД у контрольной группы животных составила 1218 ± 45 мкм (у самцов – 1268 ± 39 мкм, у самок – 1042 ± 54 мкм). Между показателями, полученными при изучении мозга животных разного пола, в этом возрасте наблюдается наибольшая разница (226 мкм), по сравнению с другими возрастами. К 60 суткам толщина коры СТД становится меньше, чем у 30-суточных животных. У экспериментальных животных толщина коры СТД равна 1176 ± 33 мкм (у самцов – 1254 ± 34 мкм, у самок – 1125 ± 38 мкм). Таким образом, и у подопытной группы гендерные различия толщины коры СТД в этом возрасте становятся статистически достоверными. При этом межгрупповые различия толщины коры статистически не достоверны (Табл. 1).

У 60-суточных крыс из контрольной группы толщина коры в ПТД – 1708 ± 43 мкм, у самцов – 1676 ± 45 мкм, у самок – 1803 ± 101 мкм. Разница показателя между самцами и самками составила 127 мкм, то есть была меньше

чем в СТД почти в 2 раза. При этом в ПТД неокортекса толщина коры у самцов меньше, чем у самок, а в СТД, напротив – у самок меньше чем у самцов. С 30-е по 60-е сутки у контрольных животных толщина коры в ПТД увеличилась на 127 мкм (1581 ± 31 мкм и 1708 ± 43 мкм), тогда как в СТД она уменьшилась (1318 ± 28 мкм и 1218 ± 45 мкм). У двухмесячных животных из малых пометов (экспериментальная группа) толщина коры в ПТД равнялась – 1665 ± 45 мкм (у самцов – 1672 ± 105 мкм, у самок – 1660 ± 42 мкм). В отличие от контрольной группы, здесь гендерные различия не наблюдалось. Сравнение толщины коры ПТД у подопытных и контрольных животных показало отсутствие достоверных межгрупповых различий (Табл. 1).

Таким образом, толщина коры СТД и ПТД в мозге крыс увеличивается до 30-суточного возраста, после чего уменьшается или остается на прежнем уровне (Рис. 8). Учитывая, что и после месячного возраста происходит увеличение массы мозга и полушария, поверхности полушария, можно полагать, что в интервале между 30-ми и 60-ми сутками постнатального онтогенеза происходит «растяжение» коры на увеличивающейся поверхности полушария, что обуславливает уменьшение толщины коры. При этом, учитывая, что масса мозга и полушария (а вместе с этим - объем и поверхность) у животных подопытной группы превышают их у контрольных крыс, можно полагать, что суммарный объем коры (во всяком случае, в СТД и ПТД) у подопытных крыс больше, чем у контрольных.

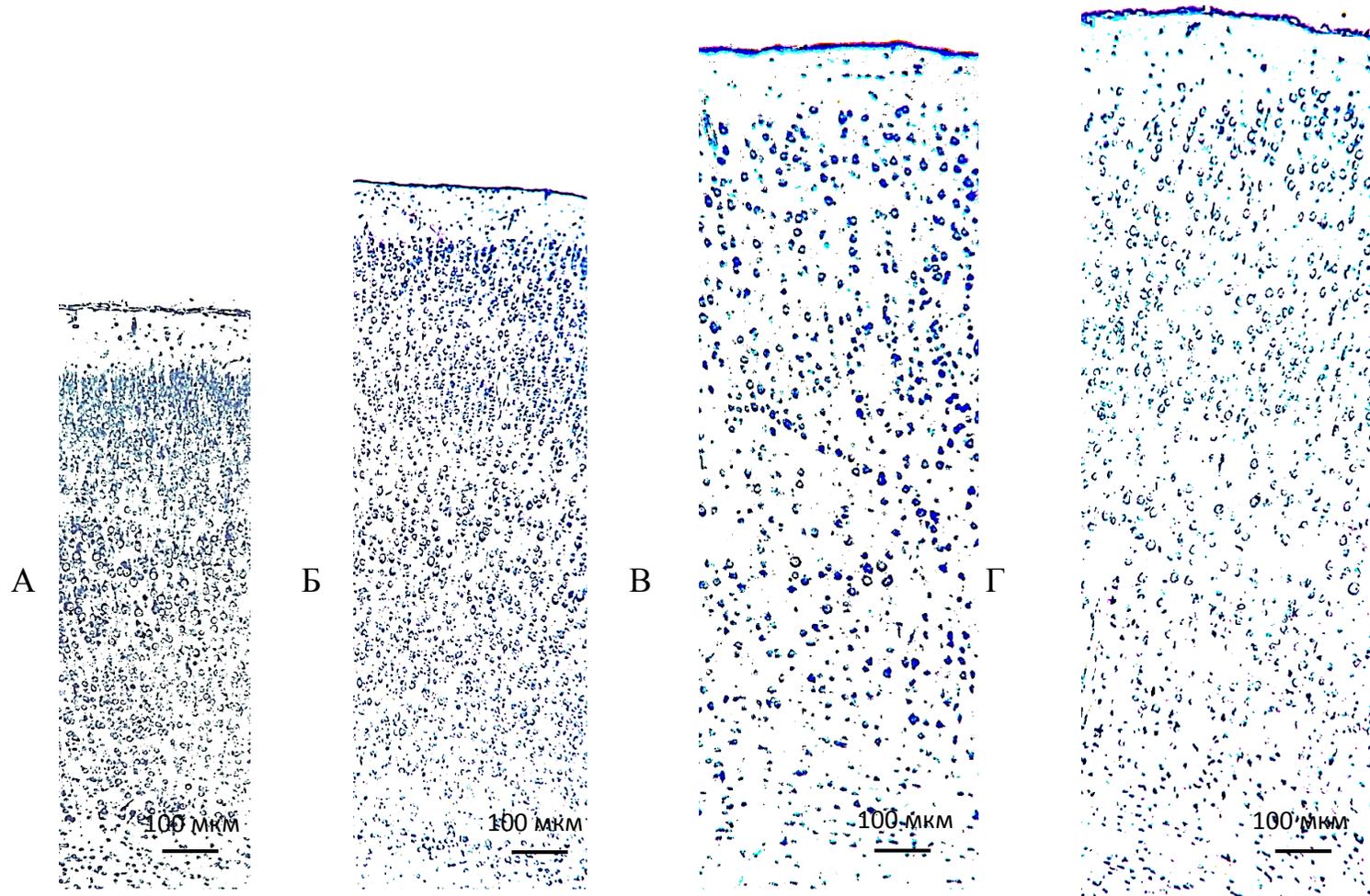


Рис. 8. Кора мозга крысы, переднетеменная доля: А) 5-суточной; Б) 14-суточной; В) 30-суточной; Г) 60-суточной. Окраска метиленовым синим.

Возрастная динамика толщины слоя I

В 5-суточном возрасте в мозге животных контрольной группы толщина слоя I в коре СТД равнялась 73 ± 2 мкм (у самцов – $76 \pm 1,7$ мкм, у самок – $65 \pm 0,7$ мкм). В опытной группе животных толщина слоя I в СТД составляла $94 \pm 2,7$ мкм (у самцов – $94 \pm 5,9$ мкм, у самок – $93 \pm 2,6$ мкм). Толщина слоя I у животных экспериментальной группы больше, чем у животных контрольной группы, на 21 мкм (Табл.1). Разница показателя между показателями у подопытных и контрольных самцов составила 18 мкм ($94 \pm 5,9$ мкм и $76 \pm 1,7$ мкм соответственно), у самок – 28 мкм ($93 \pm 2,6$ мкм и $65,3 \pm 0,7$ мкм). Эти межгрупповые различия – статистически достоверны.

В коре ПТД толщина слоя I у 5-суточных крысят контрольной группы составляла $87 \pm 2,3$ мкм (у самцов – $91 \pm 1,5$ мкм, у самок – $79 \pm 3,5$ мкм). Гендерные различия были статистически достоверны. У подопытных крысят-самок толщина слоя I в ПТД была достоверно больше (на 22 мкм), чем в контроле ($101 \pm 1,5$ мкм). У самцов достоверных различий не было ($91 \pm 1,5$ мкм и $97 \pm 7,0$ мкм). При этом можно отметить, что в ПТД разница между контрольными и опытными животными была меньше, чем в СТД (Табл. 1, 2, 3).

Толщина слоя I в СТД у двухнедельных крыс контрольной группы равнялась $142 \pm 4,7$ мкм, что больше на 69 мкм, чем у 5-суточных крысят этой же группы (Табл. 1). У самцов толщина слоя I к 14 дням составила $134 \pm 8,2$ мкм, у самок – $146 \pm 5,6$ мкм. Таким образом, у крыс контрольной группы между 5-м и 14-м днями слой I СТД увеличился у самцов – на 58 мкм, у самок – на 81 мкм. У 14-суточных опытных животных толщина слоя I в СТД составляла $160 \pm 2,3$ мкм (у самцов – 157 ± 3 мкм, у самок – $163 \pm 3,4$ мкм). За 10 дней толщина слоя I в СТД увеличилась на 66 мкм, у самцов – на 63 мкм, у самок – на 70 мкм. Толщина слоя I в СТД при этом у подопытных 14-суточных животных была достоверно больше, чем у контрольных ($142 \pm 4,7$ мкм и $160 \pm 2,3$ мкм), у самцов – на 23 мкм (157 ± 3 мкм и $134 \pm 8,2$ мкм), у самок – на 17 мкм ($163 \pm 3,4$ мкм и $146 \pm 5,6$ мкм соответственно).

У 14-суточных контрольных животных толщина слоя I в ПТД составила $153 \pm 4,3$ мкм (у самцов – $152 \pm 4,2$, у самок – $153 \pm 6,6$). С 5-го по 14-й день жизни толщина слоя I в контрольной группе увеличилась на 66 мкм, у самцов – на 61 мкм, у самок – на 75 мкм. У подопытных животных толщина слоя I в ПТД равнялась $166 \pm 4,3$ мкм (у самцов – $158 \pm 3,4$ мкм, у самок – $173 \pm 6,8$ мкм). Прирост толщины слоя I в ПТД у опытной группы животных между 5-ми и 14-мисутками составил 67 мкм, у самцов – 61 мкм, у самок – 73 мкм, что больше, чем в STD этой же группы животных. Толщина слоя I в ПТД у двухнедельных экспериментальных животных была достоверно больше, чем у контрольных ($166 \pm 4,3$ против $153 \pm 4,3$ мкм), у самок – на 20 мкм ($173 \pm 6,8$ мкм и $153 \pm 6,6$ мкм). У самцов достоверных межгрупповых различий с контролем не обнаружено ($158 \pm 3,4$ и $152 \pm 4,2$ мкм).

У крыс 30-суточного возраста толщина слоя I в коре STD у контрольных животных из больших (контрольных) пометов равнялась - $134 \pm 4,5$ мкм (у самцов - $134 \pm 6,2$ мкм, у самок - $134 \pm 7,2$ мкм). С 14-е по 30-есутки в мозге крыс контрольной группы толщина слоя I уменьшилась на 8 мкм (с $142 \pm 4,7$ мкм до $134 \pm 4,5$ мкм), при этом у самцов она не изменилась ($134,3 \pm 8,2$ мкм и $134 \pm 6,2$ мкм), у самок – уменьшилась на 12 мкм ($134 \pm 7,2$ мкм против $146 \pm 5,6$ мкм). У животных из малых пометов (экспериментальная группа) толщина слоя I в STD равнялась $155 \pm 4,4$ мкм (у самцов – $151 \pm 3,8$ мкм, у самок – $162 \pm 10,2$ мкм). То есть, у 30-суточных подопытных крыс показатель уменьшился на 5 мкм, у самцов – на 6 мкм ($157 \pm 3,05$ мкм и $151 \pm 3,8$ мкм), у самок – практически не изменился ($163 \pm 3,4$ мкм и $162 \pm 10,2$ мкм). Разница между контрольной и опытной группами составила 21 мкм ($134 \pm 4,5$ и $155 \pm 4,4$ мкм соответственно), у самцов – 17 мкм ($151 \pm 3,8$ мкм и $134 \pm 6,2$ мкм), у самок – 28 мкм ($134 \pm 7,2$ мкм и $162 \pm 10,2$ мкм). Эти межгрупповые различия являются статистически достоверными.

Толщина слоя I в ПТД у месячных контрольных животных равнялась $158 \pm 4,2$ мкм (у самцов – $165 \pm 5,7$ мкм, у самок – $148 \pm 3,60$ мкм). Гендерные

различия были достоверными. В отличие от СТД, где толщина слоя I между 14-ми и 30-мисутками у контрольной группы крыс уменьшилась, в ПТД, напротив, произошло ее небольшое увеличение ($153 \pm 4,3$ мкм и $158 \pm 4,2$ мкм). У самцов оно составило 13 мкм ($152 \pm 4,2$ мкм и $165 \pm 5,7$ мкм). У самок, напротив, произошло ее уменьшение на 5 мкм ($148 \pm 3,6$ мкм против $153 \pm 6,6$ мкм). У экспериментальных 30-суточных животных толщина слоя I в ПТД составила $167 \pm 4,8$ мкм (у самцов – $175 \pm 3,8$ мкм, у самок – $154 \pm 9,2$ мкм). Половые различия были статистически достоверными. Между 14-м и 30-м днями жизни толщина слоя I в ПТД у подопытных самцов достоверно увеличилась (от $158 \pm 3,4$ мкм до $175 \pm 3,8$ мкм), у самок – уменьшилась на 19 мкм ($154 \pm 9,2$ мкм и $173 \pm 6,8$ мкм соответственно). В отличие от СТД, в ПТД при разделении животных по полу, достоверных межгрупповых различий толщины слоя I не наблюдалось.

В 60-суточном возрасте толщина слоя I в коре СТД у животных контрольной группы составила $127 \pm 5,5$ мкм (у самцов – $128 \pm 7,1$ мкм, у самок – $124 \pm 0,1$ мкм). Как уже говорилось выше, к 60 суткам происходит снижение темпов роста толщины коры мозга, в том числе и слоя I. С 30-го по 60-й день постнатального онтогенеза толщина слоя I уменьшилась на 7 мкм ($127 \pm 5,5$ мкм против $134 \pm 4,5$ мкм), у самцов – на 6 мкм ($134 \pm 6,2$ мкм и $128 \pm 7,1$ мкм), у самок – на 10 мкм (124 ± 0 мкм и $134 \pm 7,2$ мкм).

В опытной группе у двухмесячных животных толщина слоя I в СТД больше, чем в контроле на 7 мкм – ($134 \pm 2,7$ мкм и $127 \pm 5,5$ мкм соответственно), у самцов – на 10 мкм ($138 \pm 3,8$ мкм против $128 \pm 7,1$ мкм), у самок – на 7 мкм ($131 \pm 3,5$ мкм и $124 \pm 5,0$ мкм). Межгрупповые различия не являются статистически достоверными. При этом, следует отметить, что уменьшение толщины слоя I в 60-суточном возрасте (по сравнению с 30-суточным) наблюдалось в подопытной группе, особенно, у самок (на 31 мкм, табл. 3).

У двухмесячных крыс контрольной группы толщина слоя I в ПТД составила $156 \pm 7,2$ мкм (у самцов - $152 \pm 1,7$ мкм, у самок - $167 \pm 35,5$ мкм).

Гендерные различия данного показателя были статистически недостоверны. К 60 дням толщина слоя I в ПТД в контроле практически не изменилась по сравнению с имевшейся в 30-суточном возрасте (Табл. 1, 2, 3). У 60-суточных животных подопытной группы толщина слоя Iв ПТД составила $132 \pm 7,5$ мкм, то есть меньше на 35 мкм ($P < 0,05$), чем у 30-суточных ($167 \pm 4,8$ мкм). В опытной группе у самцов толщина слоя уменьшилась на 39 мкм ($136 \pm 12,2$ мкм против $175 \pm 3,8$ мкм), у самок – на 24 мкм ($130 \pm 10,2$ мкм против $154 \pm 9,2$ мкм). При этом межгрупповые различия толщины коры слоя I были статистически не достоверными.

Таким образом, толщина слоя I образованного преимущественно отростками нейронов, лежащих в более глубоких слоях коры, претерпевает с возрастом изменения, однотипные с происходящими с толщиной всей коры: она интенсивно увеличивается до 14-суточного возраста, затем темпы ее увеличения замедляются, а в интервале между 30-м и 60-м днями жизни она не изменяется или уменьшается. Можно предполагать, что этот характер изменений объясняется, как описано выше, и обусловлен сначала интенсивным ростом массы различных компонентов коры (нейронов, глиоцитов, их отростков, составляющих нейропиль, а затем – «растяжением» коры, приводящим к ее утончению. При этом толщина коры и ее слоя I до 30-суточного возраста у крыс с акселерацией превышает таковые у контрольных животных. В последующем, в интервале между 30-м и 60-м днями жизни эти межгрупповые различия нивелируются. При этом можно полагать, что при больших величинах массы мозга и массы (и, следовательно, поверхности) полушария суммарный объем слоя I (как и всей коры) у крыс с акселерацией превышает таковой в контроле.

Возрастная динамика численной плотности нейронов неокортекса

Слой II

В 5-суточном возрасте у контрольной группы крысят число нейронов в поле зрения в слое II СТД неокортекса равнялось – $54 \pm 3,6$ (у самцов – $52 \pm 4,9$, у самок – $60 \pm 1,3$). У опытной группы животных число нейронов, по сравнению с контрольной, уменьшено ($43 \pm 1,39$). У экспериментальных самцов показатель составил $41 \pm 1,8$, у самок – $44 \pm 1,9$ (Табл. 2, 3). В опытной группе у самцов число нейронов в поле зрения СТД достоверно меньше, чем в контрольной, на 11 ($41 \pm 1,8$ и $52 \pm 4,9$); у самок – на 16 ($44 \pm 1,9$ и $60 \pm 1,3$).

Число нейронов в поле зрения слоя II ПТД у 5-суточных крысят контрольной группы составляло – $49 \pm 2,85$, у самцов – $47 \pm 3,8$, у самок – $55 \pm 0,6$. У самок количество нейронов достоверно больше, чем у самцов, в отличие от СТД. У крыс опытной группы наблюдалось достоверное уменьшение числа нейронов. Оно составило $36 \pm 0,59$ (в контрольной – $49 \pm 2,85$). Число нейронов в поле зрения ПТД у самцов – $37 \pm 0,7$, у самок – $36 \pm 0,95$.

У двухнедельных животных контрольной группы число нейронов в поле зрения в слое II СТД составило $27 \pm 0,58$, то есть в 2 раза меньше, по сравнению с имевшимся у 5-суточных крысят этой группы (Табл. 1). У 14-суточных самцов в контроле данный показатель составил $28 \pm 0,9$, у самок – $27 \pm 0,8$. Таким образом, за 10 дней численная плотность нейронов в контрольной группе уменьшилась в 1,5 раза у самцов (с $52 \pm 4,9$ до $28 \pm 0,9$) и более чем в 2 раза у самок (с $60 \pm 1,3$ до $28 \pm 0,9$). В опытной группе у 14-суточных крыс по числу нейронов в поле зрения не были выявлены достоверные изменения, по сравнению с контрольной группой ($26 \pm 0,57$ и $27 \pm 0,58$). У опытных самцов численность нейронов в слое II СТД составила – $27 \pm 0,6$, у самок – $25 \pm 0,8$. Между 5-м и 14-м днями численность нейронов в поле зрения СТД у животных опытной группы уменьшилась на 17 ($43 \pm 1,39$ и $26 \pm 0,57$). У самцов показатель стал меньше на 14 ($41 \pm 1,8$ и $27 \pm 0,6$), у самок – на 19 ($44 \pm 1,9$ и $25 \pm 0,8$). Число нейронов в поле зрения у самцов опытной

группы было несколько меньше, чем в контрольной ($27 \pm 0,6$ и $28 \pm 0,9$, $P > 0,05$). У самок – межгрупповые различия были близки к достоверным ($25 \pm 0,8$ и $27 \pm 0,8$, $P < 0,05$).

В ПТД число нейронов в поле зрения слоя II у 14-суточных животных контрольной группы, по сравнению с 5-суточными, уменьшилось в 2 раза и составило $24 \pm 0,79$; у самцов – более чем в 1, 5 раза ($47 \pm 3,8$ и $26 \pm 1,6$), у самок – более чем в 2 раза ($55 \pm 0,6$ и $23 \pm 0,7$). Численная плотность нейронов от 5- до 14-суточного возраста у контрольной группы животных уменьшилась во столько же раз, как и в СТД. Достоверных гендерных отличий при этом не выявлялось ($26 \pm 1,6$ и $23 \pm 0,7$). У двухнедельных экспериментальных крыс число нейронов в ПТД равнялось $23 \pm 0,63$. У самцов и у самок этой же группы показатели практически не различаются ($23 \pm 1,15$ и $23 \pm 0,6$). Численная плотность нейронов между 5-м и 14-м днями достоверно уменьшилась ($36 \pm 0,59$ и $23 \pm 0,63$) как у самцов – ($23 \pm 1,15$ против $37 \pm 0,7$), так и у самок ($23 \pm 0,6$ против $36 \pm 0,95$). При этом межгрупповые различия у животных обоего пола были статистически не достоверны.

В 30-суточном возрасте число нейронов в поле зрения слоя II СТД у крыс контрольной группы составило – $20 \pm 0,48$ (у самцов – $20 \pm 0,6$, у самок – $19 \pm 0,8$). Между 14-м и 30-м днями число нейронов в поле зрения уменьшилась на 7 ($27 \pm 0,58$ и $20 \pm 0,48$ соответственно). Однако эта разница меньше почти в 3 раза, чем в возрастном интервале от 5 и 14 дней ($52 \pm 4,9$ и $28 \pm 0,9$). В экспериментальной группе численная плотность нейронов в слое II – $17 \pm 0,39$ (у самцов – $17 \pm 0,5$, у самок – $16 \pm 0,64$). В опытной группе, по сравнению с 14-суточными животными, число нейронов снизилось всего на 9 ($26 \pm 0,57$ и $17 \pm 0,39$), что меньше, чем между 5 и 14 днями жизни ($43 \pm 1,39$ и $26 \pm 0,57$). Таким образом, наибольший спад численной плотности нейронов в слое II СТД характерен в возрастном периоде 5 -14 дней. Число нейронов в поле зрения СТД у животных подопытной группы было меньше, чем в контрольной и составляло $17 \pm 0,39$ (в

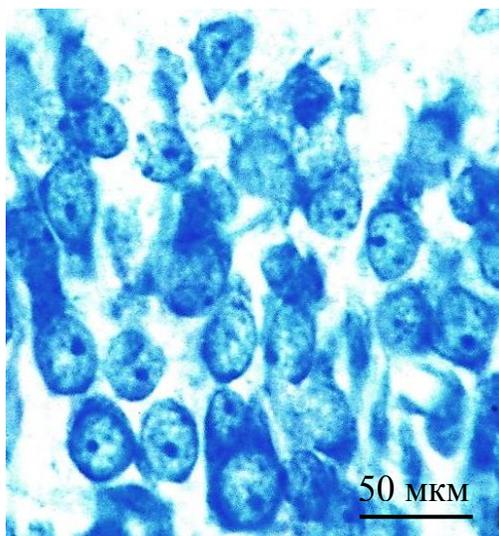
контроле – $20 \pm 0,48$). При этом межгрупповые отличия были статистически достоверны как у самцов ($17 \pm 0,5$ и $20 \pm 0,6$), так и у самок – ($16 \pm 0,64$ и $19 \pm 0,8$).

Число нейронов в поле зрения слоя II ПТД у месячных животных из контрольной группы составило $19 \pm 0,47$. Как и в СТД, гендерные различия отсутствовали ($18 \pm 0,7$ у самцов, $19 \pm 0,5$ у самок). За возрастной интервал от 14- до 30-суточного возраста количество нейронов в контроле достоверно уменьшилось с $24 \pm 0,79$ до $19 \pm 0,47$; у самцов – с $26 \pm 1,6$ до $18 \pm 0,7$; у самок – с $23 \pm 0,7$ до $19 \pm 0,5$. При этом возрастная разница была меньше, чем между 5-м и 14-м днями. У крыс опытной группы число нейронов в поле зрения ПТД составило $15 \pm 0,33$ (у самцов – $15 \pm 0,4$, у самок – $15 \pm 0,71$). Между 14 и 30 днями численность нейронов снизилась с $23 \pm 0,63$ до $15 \pm 0,33$; у самцов – с $23 \pm 1,15$ до $15 \pm 0,4$; у самок – с $23 \pm 0,6$ до $15 \pm 0,71$. При этом между контрольной и опытной группами выявлялись достоверные отличия ($19 \pm 0,47$ и $15 \pm 0,33$), у самцов количество клеток в поле зрения составляло $15 \pm 0,4$ (в контроле – $18 \pm 0,7$), у самок – $15 \pm 0,71$ (в контроле – $19 \pm 0,5$). Таким образом, наибольшее уменьшение количества нейронов в поле зрения слоя II ПТД, как и в СТД, приходится на возрастной период между 5 и 14 сутками.

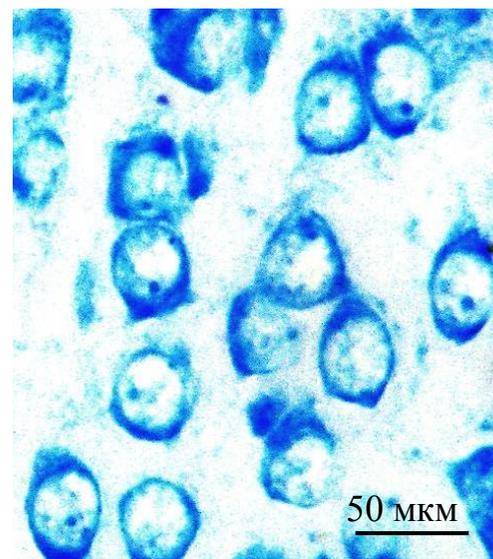
Число нейронов в слое II СТД у двухмесячных контрольных крыс равнялось – $16 \pm 0,4$ (у самцов – $16 \pm 0,4$, у самок – $15,65 \pm 1,25$). Между 30-ми и 60-мисутками постнатального онтогенеза численная плотность нейронов в контрольной группе уменьшилась с $20 \pm 0,48$ до $16 \pm 0,4$; у самцов – с $20 \pm 0,6$ до $16 \pm 0,4$; у самок с $19 \pm 0,8$ до $16 \pm 1,25$. У 60-суточных экспериментальных животных, а также отдельно у самок, не наблюдалось достоверных межгрупповых различий (Табл. 1). У подопытных самцов число нейронов в поле зрения слоя II СТД было достоверно меньше, чем в контроле ($14 \pm 0,5$ и $16 \pm 0,4$). Приведенные данные показывают, что численная плотность нейронов в подопытной группе за возрастной период от 30- до 60-суточного возраста достоверно уменьшилась (с $16,8 \pm 0,39$ до $14,7 \pm 0,5$); у самцов – с $17 \pm 0,5$ до $14 \pm 0,5$.

У самок возрастное уменьшение численной плотности нейронов не было статистически достоверным ($15 \pm 0,7$ против $16 \pm 0,64$).

Количество нейронов в поле зрения ПТД с 30- по 60-й день жизни у крыс контрольной группы уменьшилось с $19 \pm 0,47$ до $15 \pm 0,4$. У самцов – с $18 \pm 0,7$ до $15 \pm 0,3$, у самок – с $19 \pm 0,5$ до $16 \pm 1,3$. Достоверных отличий между самцами и самками контрольной группы нет ($15 \pm 0,3$ и $16 \pm 1,3$). В опытной группе животных число нейронов в слое II ПТД составило $14 \pm 0,7$ (у самцов – $14 \pm 1,8$, у самок – $14 \pm 0,16$). Между 30-ми и 60-мисутками численная плотность нейронов в ПТД у экспериментальной группы снизилась с $15 \pm 0,33$ до $14 \pm 0,7$, то есть меньше чем в STD ($17 \pm 0,39$ и $15 \pm 0,5$). При этом статистически достоверных межгрупповых различий у 60-суточных животных между контролем и опытом не наблюдалось (Табл. 1).

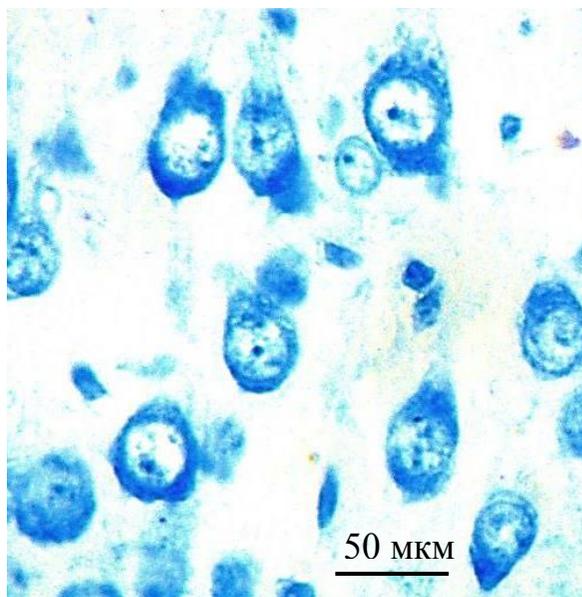


А

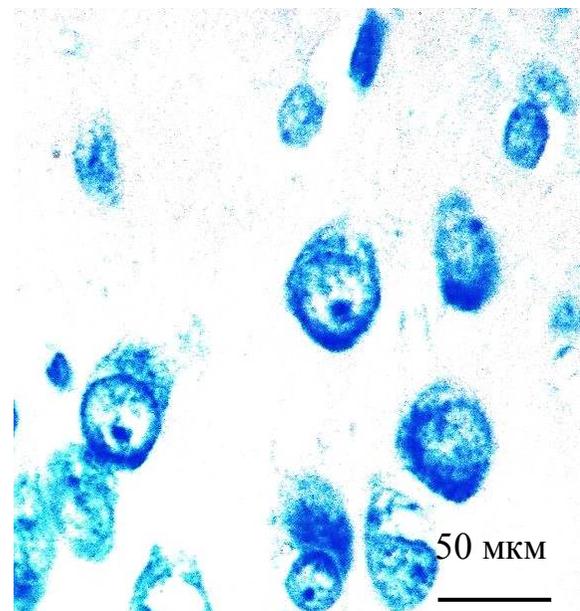


Б

Рис. 9. Нейроны слоя II переднетеменной доли неокортекса мозга крысы: А) 5-суточной; Б) 14-суточной. Окраска метиленовым синим.



А



Б

Рис. 10. Нейроны слоя II переднетеменной доли неокортекса мозга крысы: А) 30-суточной; Б) 60-суточной. Окраска метиленовым синим.

Возрастная динамика численной плотности нейронов неокортекса

Слой V

У 5-суточных контрольных крысят из больших пометов число нейронов в поле зрения слоя V СТД составило $23 \pm 0,97$ (у самцов – $23 \pm 1,3$, у самок – $24 \pm 1,1$). У крысят опытной группы численность нейронов была достоверно меньше, чем контрольной ($17 \pm 0,35$ против $23 \pm 0,97$). Статистически достоверное уменьшение показателя характерно как для 5-суточных самцов ($17 \pm 0,3$ против $23 \pm 1,3$), так и самок ($17 \pm 0,6$ против $24 \pm 1,1$). В ПТД число нейронов в поле зрения слоя V у контрольных 5-суточных крысят – $23 \pm 1,01$. У самцов показатель практически не отличается от самок ($23 \pm 1,5$ и $23 \pm 0,5$). У подопытных 5-суточных животных численность нейронов достоверно меньше, чем у контрольных ($16 \pm 0,25$ и $23 \pm 1,01$); у самцов – $16 \pm 0,3$ и $23 \pm 1,5$; у самок – $17 \pm 0,4$ и $23 \pm 0,5$. Между опытными самцами и самками достоверных различий нет ($16 \pm 0,3$ и $17 \pm 0,4$).

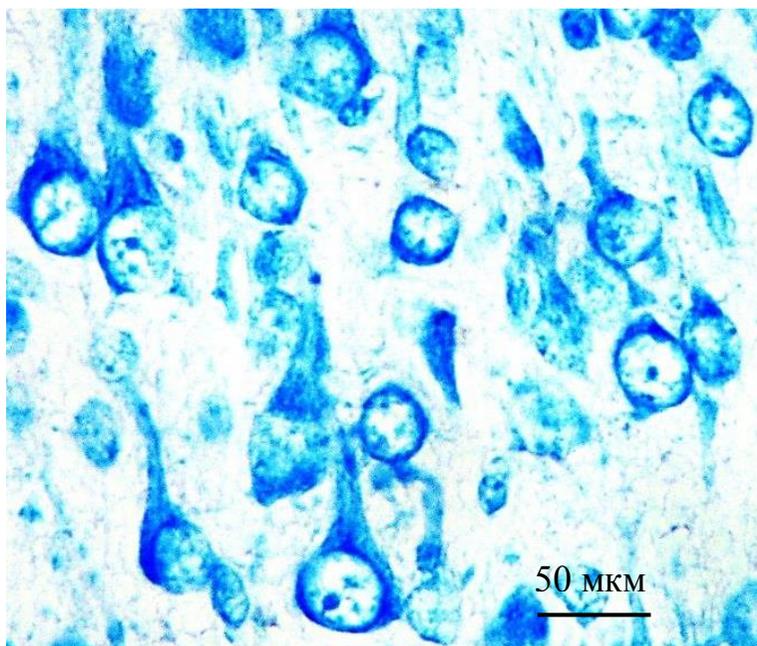
В 14-суточном возрасте у животных контрольной группы численная плотность нейронов в СТД – $12 \pm 0,38$, что значительно меньше, чем в 5-суточном возрасте ($23 \pm 0,97$). У самцов и самок различий не наблюдалось ($11 \pm 0,4$ и $11 \pm 0,6$ соответственно). Между 5-м и 14-м днями количество нейронов в слое V у самцов уменьшилось с $23 \pm 1,3$ до $11 \pm 0,4$; у самок – с $24 \pm 1,1$ до $12 \pm 0,6$. У двухнедельных крыс опытной группы число нейронов достоверно меньше, чем в контроле ($10 \pm 0,31$ и $12 \pm 0,38$ соответственно). У самцов и самок экспериментальной группы различий не выявилось ($10 \pm 0,4$ и $10 \pm 0,5$). Число нейронов в поле зрения у самцов опытной группы было достоверно меньше, чем у контрольной ($10 \pm 0,4$ и $11 \pm 0,4$ соответственно). Аналогичное изменение характерно и для самок – $10 \pm 0,5$ против $12 \pm 0,6$. Приведенные данные показывают, что в интервале от 5 по 14 дней численная плотность нейронов в слое V СТД уменьшилась у самцов с $17 \pm 0,3$ до $10 \pm 0,4$, у самок с $17 \pm 0,6$ до $10 \pm 0,5$. Число нейронов в поле зрения слоя V ПТД у 14-суточных животных в контроле составило $11 \pm 0,42$ (Табл. 1). В контрольной группе у самцов результаты

достоверно больше, чем у самок ($12 \pm 0,7$ и $10 \pm 0,4$). За возрастной период от 5-до 14-суточного возраста численность нейронов уменьшилась с $23 \pm 1,01$ до $11 \pm 0,42$; у самцов – с $23 \pm 1,5$ до $12 \pm 0,7$; у самок с $23 \pm 0,5$ до $10 \pm 0,4$. В опытной группе двухнедельных животных число нейронов в поле зрения – $10 \pm 0,29$ (у самцов - $10 \pm 0,45$, у самок - $10 \pm 0,4$). У подопытных крыс численность нейронов за 10 дней уменьшилась с $16 \pm 0,25$ до $10 \pm 0,29$; у самцов – с $16 \pm 0,3$ до $10 \pm 0,45$; у самок – с $17 \pm 0,4$ до $10 \pm 0,4$. Разница статистически достоверна.

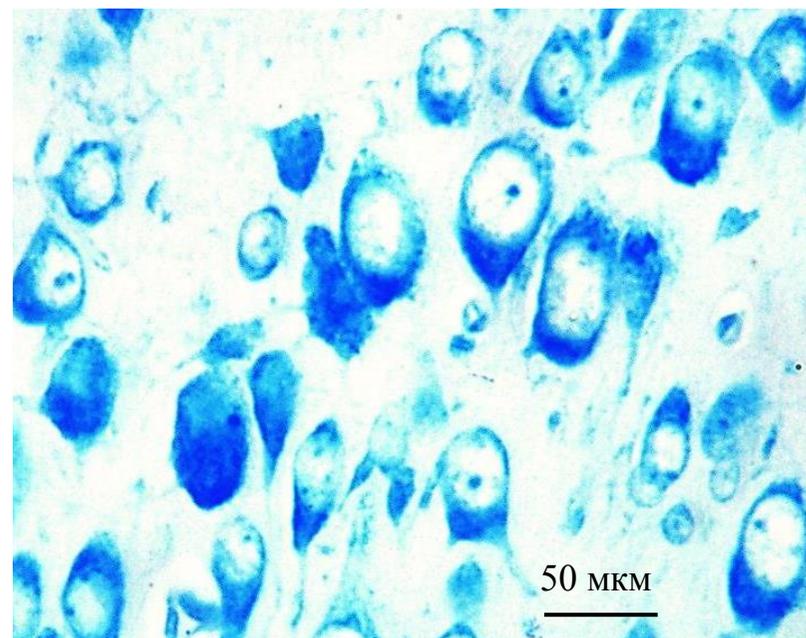
У месячных контрольных крыс число нейронов в поле зрения в слое V СТД равнялось $11 \pm 0,36$ (у самцов – $12 \pm 0,17$, у самок- $11 \pm 0,4$). С 14-е по 30-есутки численность нейронов у контрольных животных практически не изменилась ($12 \pm 0,38$ и $11 \pm 0,36$; у самцов – $11 \pm 0,4$ и $12 \pm 0,17$; у самок – $12 \pm 0,6$ и $11 \pm 0,4$). У животных подопытной группы численная плотность нейронов в СТД составляла $10 \pm 0,28$ (у самцов – $10 \pm 0,3$, у самок – $10,3 \pm 0,56$). При этом в опытной группе 30-суточных животных выявилось достоверное уменьшение численной плотности нейронов ($10 \pm 0,28$ против $11 \pm 0,36$). Это наблюдалось и у самцов ($10 \pm 0,3$ против $12 \pm 0,17$). У самок отличия не были статистически достоверными ($10 \pm 0,56$ против $11 \pm 0,4$). Эти результаты говорят о том, что в опытной группе между 15 и 30 днями численная плотность нейронов практически не изменилась как у самцов ($10 \pm 0,4$ и $10 \pm 0,3$), так и у самок ($10 \pm 0,5$ и $10 \pm 0,56$). Таким образом, наибольшее уменьшение численной плотности нейронов в слое V СТД наблюдается между 5 и 14-суточным возрастом. Количество нейронов в поле зрения в ПТД слоя V 30-суточных контрольных животных составило – $13 \pm 0,42$ (у самцов – $12 \pm 0,6$, у самок – $13 \pm 0,5$, табл. 3.1.). С 14-й по 30-й день число нейронов в поле зрения слоя V ПТД, как и в СТД, в контроле не изменилось ($11 \pm 0,42$ и $13 \pm 0,42$), у самцов ($12 \pm 0,7$ и $12 \pm 0,6$), у самок ($10 \pm 0,4$ и $13 \pm 0,5$). В опытной группе количество нейронов за указанный период достоверно уменьшилось с $10 \pm 0,29$ до $9 \pm 0,31$; у самцов ($10 \pm 0,45$ и $10 \pm 0,4$) и самок ($10 \pm 0,4$ и $9 \pm 0,5$) различий не было. Численная плотность у месячных животных опытной группы, по сравнению с контрольной,

была меньше ($9\pm 0,31$ и $13\pm 0,42$); у самцов – $10\pm 0,4$ и $12\pm 0,6$, у самок – $9\pm 0,5$ и $13\pm 0,5$ ($P < 0,05$).

В контроле у 60-суточных животных число нейронов равнялось $7\pm 0,2$. У самцов и самок достоверных различий не наблюдалось ($7\pm 0,2$ и $7\pm 0,45$). С 30 по 60 день количество нейронов снизилось с $11\pm 0,36$ до $7\pm 0,2$; у самцов – с $12\pm 0,17$ до $7\pm 0,2$. У экспериментальных двухмесячных животных число нейронов составило $7\pm 0,3$ (у самцов – $7\pm 0,3$, у самок – $7\pm 0,4$). Таким образом, межгрупповые различия данного показателя у двухмесячных крыс не были статистически достоверными. В ПТД у двухмесячных контрольных животных число нейронов в поле зрения слоя V равнялось $7\pm 0,1$ (у самцов – $7\pm 0,17$, у самок – $7\pm 0,45$). Между возрастным периодом в 30 и 60 дней численность нейронов в поле зрения уменьшилась с $13\pm 0,42$ до $7\pm 0,1$, у самцов – с $12\pm 0,6$ до $7\pm 0,17$, у самок с $13\pm 0,5$ до $7\pm 0,45$. В опытной группе показатель не отличался от контроля – $7\pm 0,14$. У самцов ($7\pm 0,3$) и самок ($7\pm 0,08$) также достоверных отличий от контроля не наблюдалось. Численная плотность нейронов слоя V ПТД с 30-е по 60-е сутки в опыте снизилась с $9\pm 0,31$ до $7\pm 0,14$, у самцов – с $10\pm 0,4$ до $7\pm 0,3$, у самок – с $9\pm 0,5$ до $7\pm 0,08$. Полученные результаты, свидетельствуют о том, что в течение первых двух месяцев постнатального онтогенеза происходит очень значительное уменьшение численной плотности нейронов в неокортексе, которое обуславливается увеличением размеров нейронов, объема, приходящегося на нейропил (Рис. 9, 10, 11, 12). При этом мозг животных с акселерацией имеет опережающие темпы снижения численной плотности нейронов как в слое II, так и в слое V исследованных зон неокортекса – ПТД и СТД. Это свидетельствует об опережающих темпах развития различных зон коры и ее функционально разных слоев в мозге животных с экспериментальной акселерацией.

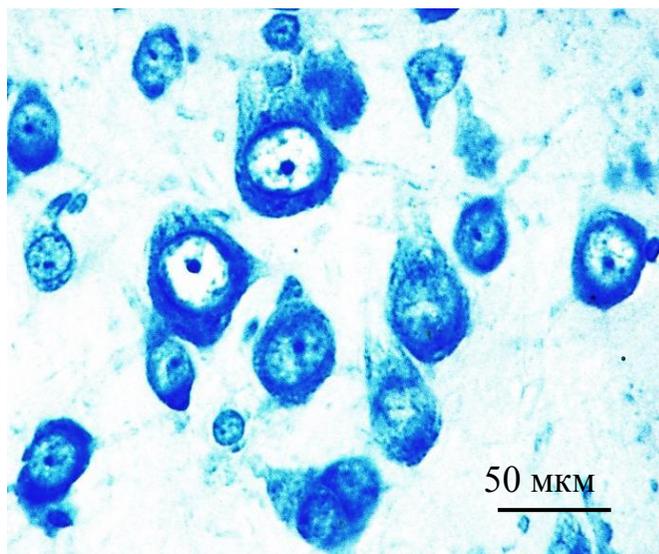


А

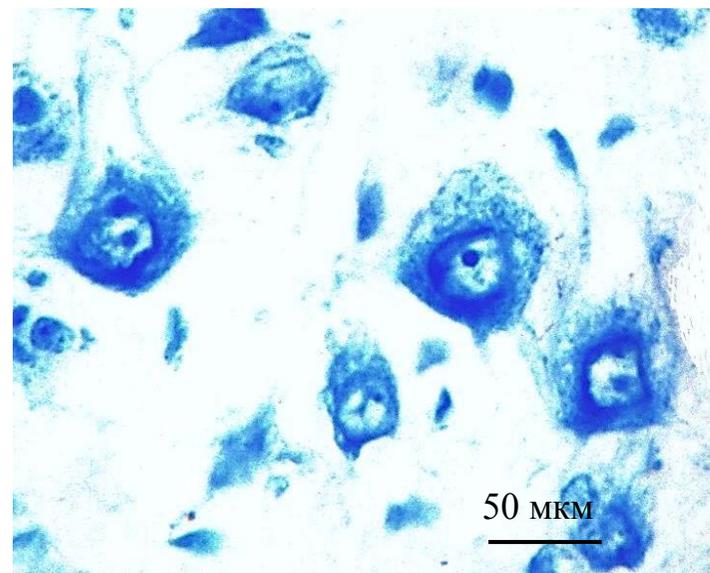


Б

Рис. 11. Нейроны слоя V переднетеменной доли неокортекса мозга крысы: А) 5-суточной; Б) 14-суточной. Окраска метиленовым синим.



А



Б

Рис. 12. Нейроны слоя V переднетеменной доли неокортекса мозга крысы: А) 30-суточной; Б) 60-суточной. Окраска метиленовым синим.

3.3. Возрастная динамика концентрации липидов в слое I неокортекса и белом веществе* при экспериментальной акселерации

В 5-суточном возрасте у животных из больших пометов (контрольная группа) концентрация липидов в слое I неокортекса составила $0,360 \pm 0,017$ усл. ед. (у самцов – $0,333 \pm 0,016$, у самок – $0,384 \pm 0,028$ усл. ед.). У крысят из малых пометов (опытная группа) показатель был достоверно больше и равнялся – $0,461 \pm 0,03$ усл. ед. У самцов – $0,469 \pm 0,039$ усл. ед., у 5-суточных самок из подопытной группы различия с контролем не были статистически достоверными ($0,455 \pm 0,045$ и $0,384 \pm 0,028$ усл. ед.). Концентрация липидов в слое I у самцов ($0,469 \pm 0,039$) и самок ($0,455 \pm 0,045$) опытной группы практически не различалась (Табл. 2, 3). В белом веществе полушария в подопытной группе у крысят данного возраста показатель был несколько выше, по сравнению с контролем ($0,303 \pm 0,018$ и $0,264 \pm 0,012$ усл. ед., $P > 0,05$). Различия не были статистически значимыми и при учете гендерной принадлежности животных: у самцов – $0,292 \pm 0,034$ и $0,247 \pm 0,012$ усл. ед., у самок – $0,310 \pm 0,021$ и $0,279 \pm 0,019$ усл. ед. ($P > 0,05$).

У 14-суточных животных контрольной группы концентрация липидов в слое I неокортекса составила $0,327 \pm 0,014$ усл. ед. (у самцов – $0,324 \pm 0,019$ усл. ед., у самок – $0,329 \pm 0,02$ усл. ед.). В опытной группе показатель достоверно больше (на 20, 8 %), чем в контроле ($0,395 \pm 0,028$ и $0,327 \pm 0,014$ усл. ед.). Межгрупповые различия у самок были статистически достоверны ($0,329 \pm 0,02$ и $0,427 \pm 0,037$ усл. ед.), в отличие от различий у самцов ($0,324 \pm 0,019$ и $0,363 \pm 0,04$ усл. ед.), где ($P > 0,05$). Концентрация липидов в белом веществе головного мозга в опыте у двухнедельных животных выше, чем в контроле почти на 37 % ($0,378 \pm 0,014$ и $0,276 \pm 0,015$ усл. ед), у самцов – $0,362 \pm 0,026$ и $0,259 \pm 0,017$ усл. ед), у самок – $0,395 \pm 0,012$ и $0,287 \pm 0,022$ усл. ед. ($P < 0,05$).

В месячном возрасте у крысят опытной группы содержание липидов в слое I неокортекса достоверно больше, чем у контрольной ($0,635 \pm 0,031$ и $0,553 \pm 0,039$ усл. ед.). Однако при учете гендерной принадлежности из-за увеличения стандартной ошибки, различия не были статистически значимы (Табл. 1). В белом

веществе мозга концентрация липидов у экспериментальной группы достоверно отличалась от таковой в контроле ($0,579 \pm 0,041$ и $0,382 \pm 0,023$ усл. ед.). У самцов она равнялась $0,612 \pm 0,057$ и $0,376 \pm 0,039$ усл. ед., у самок – $0,520 \pm 0,047$ и $0,389 \pm 0,022$ усл. ед. ($P < 0,05$).

У 60-суточных крыс концентрация липидов в слое I неокортекса у контрольной группы животных составила $0,432 \pm 0,028$ усл. ед. (у самцов – $0,445 \pm 0,035$ усл. ед., у самок – $0,385 \pm 0,02$ усл. ед.). В опыте концентрация липидов равнялась $0,512 \pm 0,021$ усл. ед., у самцов – $0,535 \pm 0,022$ усл. ед., у самок – $0,496 \pm 0,032$ усл. ед. По сравнению с контролем, имелось статистически достоверное ее увеличения. Концентрация липидов в белом веществе мозга в контрольной группе равнялась $0,339 \pm 0,015$ усл. ед. (у самцов – $0,342 \pm 0,016$, у самок – $0,331 \pm 0,047$ усл. ед.). В экспериментальной группе – $0,416 \pm 0,018$ усл. ед. (у самцов – $0,410 \pm 0,019$ усл. ед., у самок – $0,420 \pm 0,028$ усл. ед.). Статистически достоверное увеличение содержания липидов в белом веществе выявилось у двухмесячных опытных животных, по сравнению с контрольными ($0,416 \pm 0,018$ против $0,339 \pm 0,015$ усл. ед.), а также у самцов – $0,410 \pm 0,019$ против $0,342 \pm 0,016$ усл. ед. ($P < 0,05$). У 60-суточных самок имевшиеся межгрупповые отличия не были статистически значимыми (Табл. 3). Приведенные данные, свидетельствующие о достоверном повышении концентрации липидов в слое I неокортекса и белом веществе головного мозга или тенденции к нему во всех изученных возрастных группах у животных из уменьшенных пометов (опытная группа), могут расцениваться как свидетельство ускоренных темпов миелинизации в мозге крысят с акселерацией.

Заключение

Представленные в разделе данные могут быть суммированы в виде следующих основных положений:

1. Животные из малочисленных пометов имели ряд отличий, рассматриваемых как свидетельство их акселерации (большая, масса тела и гонад, большая длина тела).

2. Головной мозг подопытных крыс во всех возрастных группах отличался от мозга контрольных животных увеличенной абсолютной и уменьшенной относительной массой, большей массой полушария.
3. Численная плотность нейронов неокортекса (ПТД и СТД) подопытных крыс меньше, чем у контрольных.
4. Концентрация липидов в слое I неокортекса и белом веществе полушария у подопытных крыс выше, чем у контрольных, что свидетельствует о большей степени миелинизации.
5. Совокупность перечисленных отличий можно расценивать как показатель опережающих темпов развития мозга у крыс с акселерацией. При этом межгрупповые различия у 5-, 14-, и 30-суточных животных (в неонатальном, молочном периодах) более выражены, чем у 60-суточных (молодых половозрелых).

3.5. Особенности нейронов коры при экспериментальной акселерации

3.5.1. Особенности нейронов коры у 5-суточных крыс при экспериментальной акселерации

3.5.1.1. Морфометрическая характеристика нейронов неокортекса и гиппокампа

Собственно теменная доля. Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя II имела достоверные отличия от таковых в контроле: $25,4 \pm 0,87$ мкм² и $22,1 \pm 0,50$ мкм² соответственно. У самцов она равнялась $26,2 \pm 1,3$ мкм² против $22,5 \pm 0,66$ мкм² ($P < 0,05$). У самок различия были аналогичные, но статистически недостоверные ($24,8 \pm 1,2$ мкм² против $21,3 \pm 0,5$ мкм², $P > 0,05$).

Межгрупповые достоверные изменения наблюдались и в площади сечения ядер нейронов этого слоя: $28,8 \pm 0,90$ мкм² и $23,4 \pm 1,16$ мкм². Размерные характеристики ядер нейронов слоя II у самцов опытной группы достоверно отличались от контрольных как у самцов ($28,4 \pm 1,4$ мкм² и $23,5 \pm 1,6$ мкм²), так и у самок – $29,1 \pm 1,2$ мкм² и $23 \pm 1,5$ мкм² ($P < 0,05$).

Площадь сечения ядрышек нейронов слоя II у животных, выращенных в малых пометах (опытная группа) была больше, по сравнению с имевшейся у крысят из больших пометов (контрольная группа) - $3,0 \pm 0,11 \text{ мкм}^2$ и $2,5 \pm 0,06 \text{ мкм}^2$ (у самцов – $3,0 \pm 0,12 \text{ мкм}^2$ и $2,5 \pm 0,07 \text{ мкм}^2$, у самок – $3 \pm 0,2 \text{ мкм}^2$ и $2,6 \pm 0,1 \text{ мкм}^2$ соответственно ($P < 0,05$).

Достоверное увеличение площади сечения цитоплазмы имелось у животных из уменьшенных пометов и в нейронах слоя V ($41,1 \pm 1,51 \text{ мкм}^2$ против $35,2 \pm 2,13 \text{ мкм}^2$). У подопытных 5-суточных самцов межгрупповые различия были такой же направленности, $41,9 \pm 2,4 \text{ мкм}^2$ и $37,8 \pm 2,43 \text{ мкм}^2$, но статистически недостоверными. У самок межгрупповые различия этого показателя были значительными ($40,6 \pm 2,04 \text{ мкм}^2$ и $29,1 \pm 0,9 \text{ мкм}^2$) и статистически значимыми.

Площадь сечения ядер нейронов слоя V у экспериментальной группы 5-суточных крысят была больше, чем в контроле – $59,7 \pm 2,77 \text{ мкм}^2$ и $45,4 \pm 3,66 \text{ мкм}^2$. У самцов показатель составил – $60,2 \pm 4,8 \text{ мкм}^2$ против $48,5 \pm 4,8 \text{ мкм}^2$, у самок – $59,4 \pm 3,6 \text{ мкм}^2$ против $38,3 \pm 2,5 \text{ мкм}^2$ ($P < 0,05$).

Размеры ядрышек нейронов слоя V в мозге животных подопытной группы достоверно различались от показателей контрольной группы ($4,8 \pm 0,13 \text{ мкм}^2$ и $3,9 \pm 0,18 \text{ мкм}^2$). Аналогичные изменения наблюдались как у самцов ($4,7 \pm 0,2 \text{ мкм}^2$ против $4,1 \pm 0,21 \text{ мкм}^2$), так и у самок – $4,8 \pm 0,2 \text{ мкм}^2$ против $3,4 \pm 0,2 \text{ мкм}^2$ ($P < 0,05$).

Переднетеменная доля. Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя II в опыте не имела достоверных отличий от контроля ($26,6 \pm 0,97 \text{ мкм}^2$ и $23,9 \pm 0,89 \text{ мкм}^2$). У самцов также не наблюдалось достоверных межгрупповых отличий – $26,3 \pm 1,8 \text{ мкм}^2$ против $24,8 \pm 1,02 \text{ мкм}^2$. В то же время, у самок подопытной группы размеры цитоплазмы нейронов слоя II ПТД были достоверно больше, чем в контрольной группе ($26,9 \pm 1,4 \text{ мкм}^2$ и $21,9 \pm 1,3 \text{ мкм}^2$, $P < 0,05$).

Размеры ядер нейронов слоя II в экспериментальной группе составили $27,8 \pm 1,63 \text{ мкм}^2$ против $23,8 \pm 1,01 \text{ мкм}^2$ в контрольной группе животных ($P < 0,05$). Достоверных изменений у самцов опытной группы не выявлялось ($24,9 \pm 1,52 \text{ мкм}^2$

и $23,8 \pm 1,4$ мкм²), в отличие самок, где размерные характеристики в опыте составили $30,7 \pm 2,3$ мкм² против $23,7 \pm 1,4$ мкм² ($P < 0,05$).

Площадь сечения ядрышек нейронов слоя II у животных контрольной группы составила $2,8 \pm 0,13$ мкм², в опытной – $3,1 \pm 0,13$ мкм² ($P < 0,05$). У самцов межгрупповые различия практически отсутствовали ($3,0 \pm 0,14$ мкм² и $3,1 \pm 0,14$ мкм²), тогда как у подопытных самок данный показатель был существенно больше, чем в контроле ($3,3 \pm 0,2$ мкм² и $2,4 \pm 0,1$ мкм²).

Размеры цитоплазмы нейронов слоя V в опыте и контроле не имели достоверных отличий ($44,8 \pm 2,06$ мкм² и $37,7 \pm 2,8$ мкм²) ($P > 0,05$). У самцов межгрупповые различия также не были статистически достоверными ($46,0 \pm 3,8$ мкм² против $39,9 \pm 3,7$ мкм²). В то же время, у самок подопытной группы площадь сечения цитоплазмы была больше, чем в контроле ($43,7 \pm 2,04$ мкм² против $32,3 \pm 0,8$ мкм² $P < 0,05$).

Площадь сечения ядер нейронов слоя V составила $61,3 \pm 2,84$ мкм² в мозге крыс подопытной группы, и $47,5 \pm 3,28$ мкм² – контрольной ($P < 0,05$). У самцов этот показатель равнялся $63,7 \pm 4,7$ мкм² и $49,6 \pm 4,4$ мкм² соответственно, у самок – $58,8 \pm 3,4$ мкм² и $42,6 \pm 2,9$ мкм² ($P < 0,05$).

У экспериментальных животных размеры ядрышек нейронов этого слоя коры были больше, чем у контрольных крысят ($5,0 \pm 0,21$ мкм² и $4,0 \pm 0,14$ мкм² соответственно, $P < 0,05$). Достоверные различия в площади сечения ядрышек нейронов слоя V имелись также при сравнении их как у самцов, так и у самок опытной и контрольной групп ($5,0 \pm 0,3$ мкм² против $4,1 \pm 0,2$ мкм², и $4,9 \pm 0,3$ мкм² против $3,7 \pm 0,1$ мкм²).

Гиппокамп. Размерные характеристики цитоплазмы нейронов гиппокампа в мозге крыс опытной группы не отличались от показателей контрольной группы – $31,7 \pm 0,98$ мкм² и $29,9 \pm 1,04$ мкм² ($P > 0,05$). При разделении по половому признаку межгрупповых различий также не выявилось (Табл. 4).

Площадь сечения ядер нейронов гиппокампа у группы опытных животных достоверно отличалась от контрольной ($45,4 \pm 1,37$ мкм² и $39,9 \pm 1,55$ мкм²). При

этом у животных обоего пола опытной группы данный показатель был больше, чем в контроле. Однако межгрупповые различия не были статистически достоверны (Табл. 4).

Размеры ядрышек нейронов гиппокампа достоверно различались у животных опытной и контрольной групп ($3,7 \pm 0,10$ мкм² и $3,3 \pm 0,09$ мкм²). У самцов экспериментальной группы показатель составил $3,6 \pm 0,2$ против $3,3 \pm 0,08$ мкм² в контрольной группе; у самок – $3,8 \pm 0,1$ мкм² против $3,4 \pm 0,3$ мкм² ($P > 0,05$).

3.5.1.2. Гистохимическая характеристика нейронов неокортекса и гиппокампа

Концентрация РНК. Концентрация РНК в цитоплазме нейронов слоя II неокортекса СТД у крыс опытной группы достоверно превышала ее у крыс контрольной группы ($0,328 \pm 0,016$ усл. ед. и $0,276 \pm 0,012$ усл. ед.). Увеличение этого показателя наблюдалось и в цитоплазме клеток слоя V коры мозга крыс подопытной группы, по сравнению с таковой в контроле ($0,310 \pm 0,02$ усл. ед. против $0,255 \pm 0,014$ усл. ед.) ($P < 0,05$).

В ПТД концентрация нуклеиновых кислот в цитоплазме нейронов слоя II у крыс подопытной группы также была выше, чем в контрольной ($0,308 \pm 0,023$ усл. ед. против $0,286 \pm 0,021$ усл. ед.) ($P < 0,05$). В содержании РНК в цитоплазме клеток слоя V коры ПТД достоверных отличий не выявилось (Табл. 4). При разделении животных по половому признаку статистически достоверных изменений у крыс подопытной группы в концентрации нуклеиновых кислот в нейронах неокортекса не наблюдалось, хотя в нейронах почти всех локализаций выявлялась тенденция к ее увеличению (Табл. 4).

Имевшиеся различия в концентрации РНК в цитоплазме клеток гиппокампа в мозге крыс опытной и контрольной групп животных не были статистически достоверными. При этом имелась тенденция к увеличению данного показателя (Табл. 4), а у самок опытной группы превышение концентрации нуклеиновых кислот в цитоплазме нейронов гиппокампа, по сравнению с контролем, было статистически достоверным ($0,362 \pm 0,011$ усл. ед. и $0,319 \pm 0,019$ усл. ед.).

Активность ферментов. Активность НАДН-д в цитоплазме нейронов слоя II и V неокортекса в мозге крыс опытной группы животных была увеличена, по сравнению с контрольной, однако разница была статистически недостоверной (Табл. 4). При этом у самцов подопытной группы в цитоплазме клеток коры мозга слоя V обнаружилось статистически достоверное увеличение активности НАДН-д ($0,441 \pm 0,017$ усл. ед. против $0,379 \pm 0,03$ усл. ед. в контрольной группе), а также - тенденция к увеличению активности этого фермента в цитоплазме нейронов слоя II. У самок, из малых пометов активность НАДН-д в цитоплазме нейронов слоя II и V была выше, по сравнению с контролем, при этом межгрупповые различия не являлись достоверными (Табл. 4).

Активность НАДФН-д у крысят опытной группы в цитоплазме нейронов слоя II и V была выше, чем в контроле. При этом достоверное повышение показателя наблюдалось только в цитоплазме клеток слоя II ($0,507 \pm 0,02$ усл. ед. и $0,412 \pm 0,017$ усл. ед., соответственно). Увеличение активности НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя II и V было обнаружено как у самцов, так и у самок подопытной группы, по сравнению с контролем. Статистически достоверными эти различия у животных обоего пола были только в цитоплазме клеток слоя II (Табл. 4).

При изучении активности ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II и V неокортекса наблюдалось увеличение показателя только в слое V коры мозга экспериментальных животных, по сравнению с контрольными, однако различия не были статистически достоверными. Небольшое повышение активности ГСДГ было характерно для подопытных самцов и самок, по сравнению с контрольными, при этом оно не являлось статистически достоверным (Табл. 4).

В цитоплазме нейронов гиппокампа подопытной группы крысят активность НАДН-д равнялась – $0,557 \pm 0,017$ усл. ед.; НАДФН-д – $0,502 \pm 0,015$ усл. ед. У контрольных животных она составила $0,496 \pm 0,024$ усл. ед., и $0,450 \pm 0,012$ усл. ед. соответственно. Различия между опытной и контрольной группами статистически достоверны (Табл. 4).

У самцов, из малых пометов (опыт) в цитоплазме нейронов гиппокампа не было обнаружено достоверных различий от контроля, хотя отмечалась тенденция к увеличению активности НАДН-д и НАДФН-д. У самок опытной группы активность НАДФН-д составила $0,514 \pm 0,022$ усл. ед. против $0,451 \pm 0,023$ усл. ед. в контрольной группе, то есть имелось достоверное увеличение показателя. Аналогичное повышение активности НАДН-д в цитоплазме клеток гиппокампа имелось также у подопытных самок, по сравнению с контролем, но различия не являлись достоверными (Табл. 4).

Таблица 4.

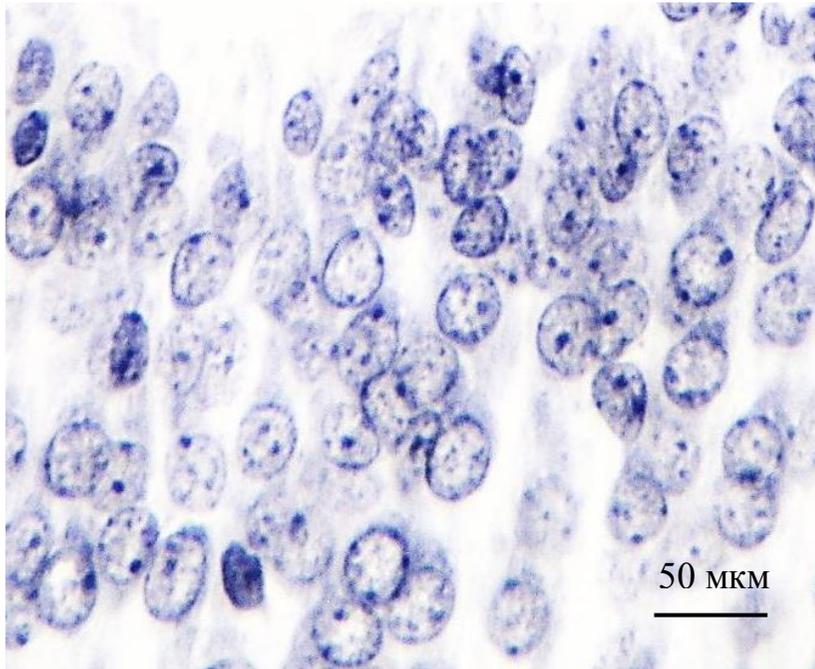
**Влияние уменьшения численности пометов на морфометрические и гистохимические показатели нейронов коры
мозга 5-суточных крыс**

| Показатели | | | Самцы | | Самки | |
|--|-----------|------------|-----------|-----------|----------|------------|
| | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт |
| СТД, площадь сечения, мкм² | | | | | | |
| цитоплазма нейронов слоя II | 22,1±0,50 | 25,4±0,87* | 22,5±0,66 | 26,2±1,3* | 21,3±0,5 | 24,8±1,2 |
| ядра нейронов слоя II | 23,4±1,16 | 28,8±0,90* | 23,5±1,6 | 28,4±1,4* | 23±1,5 | 29,1±1,2* |
| ядрышки нейронов слоя II | 2,5±0,06 | 3,0±0,11* | 2,5±0,07 | 3,0±0,12* | 2,6±0,1 | 3±0,2* |
| цитоплазма нейронов слоя V | 35,2±2,13 | 41,1±1,51* | 37,8±2,43 | 41,9±2,4 | 29,1±0,9 | 40,6±2,04* |
| ядра нейронов слоя V | 45,4±3,66 | 59,7±2,77* | 48,5±4,8 | 60,2±4,8* | 38,3±2,5 | 59,4±3,6* |
| ядрышки нейронов слоя V | 3,9±0,18 | 4,8±0,13* | 4,1±0,21 | 4,7±0,2* | 3,4±0,2 | 4,8±0,2* |
| ПТД, площадь сечения, мкм² | | | | | | |
| цитоплазма нейронов слоя II | 23,9±0,89 | 26,6±0,97 | 24,8±1,02 | 26,3±1,8 | 21,9±1,3 | 26,9±1,4* |
| ядра нейронов слоя II | 23,8±1,01 | 27,8±1,63* | 23,8±1,4 | 24,9±1,52 | 23,7±1,4 | 30,7±2,3* |
| ядрышки нейронов слоя II | 2,8±0,13 | 3,1±0,13* | 3,0±0,14 | 3,1±0,14 | 2,4±0,1 | 3,3±0,2* |
| цитоплазма нейронов слоя V | 37,7±2,8 | 44,8±2,06 | 39,9±3,7 | 46,0±3,8 | 32,3±0,8 | 43,7±2,04* |
| ядра нейронов слоя V | 47,5±3,28 | 61,3±2,84* | 49,6±4,4 | 63,7±4,7* | 42,6±2,9 | 58,8±3,4* |
| ядрышки нейронов слоя V | 4,0±0,14 | 5,0±0,21* | 4,1±0,2 | 5,0±0,3* | 3,7±0,1 | 4,9±0,3* |
| Гиппокамп | | | | | | |
| ядрышки нейронов гиппокампа | 3,3±0,09 | 3,7±0,10* | 3,3±0,08 | 3,6±0,2 | 3,4±0,3 | 3,8±0,1 |
| ядра нейронов гиппокампа | 39,9±1,55 | 45,4±1,37* | 39,5±1,54 | 43,5±2,4 | 40,8±4,4 | 46,7±1,6 |
| цитоплазма нейронов гиппокампа | 29,9±1,04 | 31,7±0,98 | 30,1±1,14 | 30,3±1,3 | 29,3±2,7 | 32,6±1,4 |

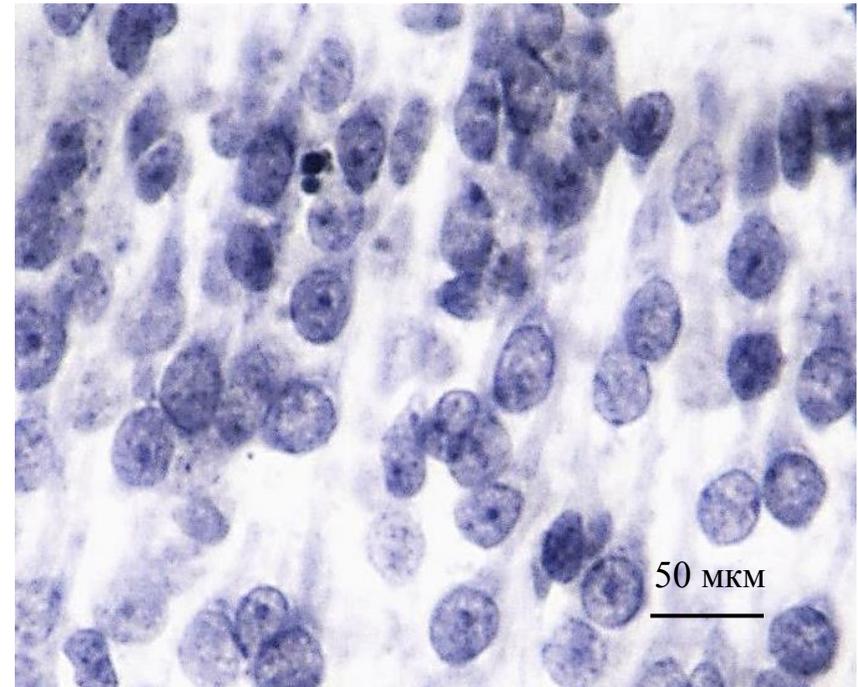
Продолжение таблицы 4.

| Показатели | | | Самцы | | Самки | |
|---|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт |
| Концентрация РНК, в цитоплазме нейронов, усл. ед: слой II STD | 0,276±0,012 | 0,328±0,016* | 0,275±0,015 | 0,327±0,03 | 0,278±0,023 | 0,328±0,019 |
| слой V STD | 0,255±0,014 | 0,310±0,02* | 0,259±0,017 | 0,292±0,03 | 0,246±0,027 | 0,324±0,026 |
| слой II ПТД | 0,286±0,021 | 0,308±0,023* | 0,278±0,028 | 0,278±0,027 | 0,305±0,028 | 0,337±0,036 |
| слой V ПТД | 0,325±0,046 | 0,287±0,022 | 0,338±0,066 | 0,248±0,019 | 0,293±0,026 | 0,325±0,034 |
| Гиппокамп | 0,315±0,011 | 0,349±0,018 | 0,314±0,015 | 0,331±0,042 | 0,319±0,019 | 0,362±0,011* |
| Активность ферментов, усл. ед.: НАДН-д слой II | 0,446±0,016 | 0,460±0,031 | 0,442±0,03 | 0,525±0,036 | 0,450±0,015 | 0,414±0,04 |
| НАДН-д слой V | 0,367±0,021 | 0,402±0,019 | 0,379±0,03 | 0,441±0,017* | 0,356±0,030 | 0,374±0,027 |
| НАДФН-д слой II | 0,412±0,017 | 0,507±0,02* | 0,420±0,028 | 0,519±0,017* | 0,405±0,021 | 0,498±0,033* |
| НАДФН-д слой V | 0,362±0,013 | 0,390±0,016 | 0,357±0,015 | 0,368±0,032 | 0,367±0,022 | 0,405±0,018 |
| ГСДГ слой II | 0,293±0,011 | 0,260±0,013 | 0,310±0,015 | 0,242±0,009 | 0,275±0,016 | 0,272±0,02 |
| ГСДГ слой V | 0,243±0,01 | 0,250±0,01 | 0,253±0,012 | 0,260±0,009 | 0,232±0,015 | 0,243±0,016 |
| Гиппокамп: НАДН-д гиппокамп | 0,496±0,024 | 0,557±0,017* | 0,498±0,035 | 0,569±0,013 | 0,495±0,037 | 0,548±0,028 |
| НАДФН-д гиппокамп | 0,450±0,012 | 0,502±0,015* | 0,449±0,009 | 0,486±0,018 | 0,451±0,023 | 0,514±0,022* |
| ГСДГ гиппокамп | 0,278±0,014 | 0,265±0,009 | 0,291±0,019 | 0,261±0,015 | 0,266±0,020 | 0,268±0,013 |

* различия достоверны ($P < 0,05$) по сравнению с контролем

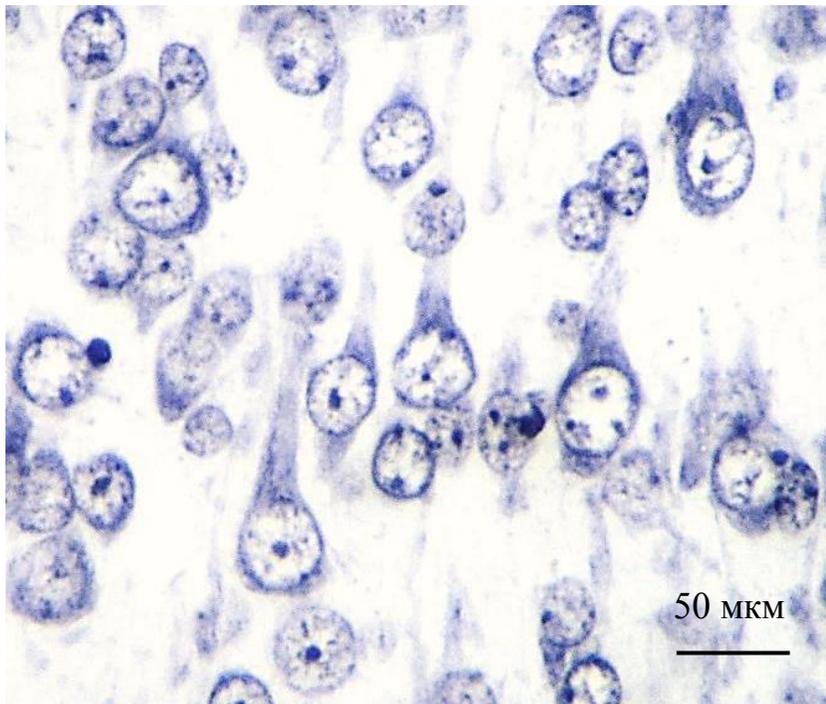


А

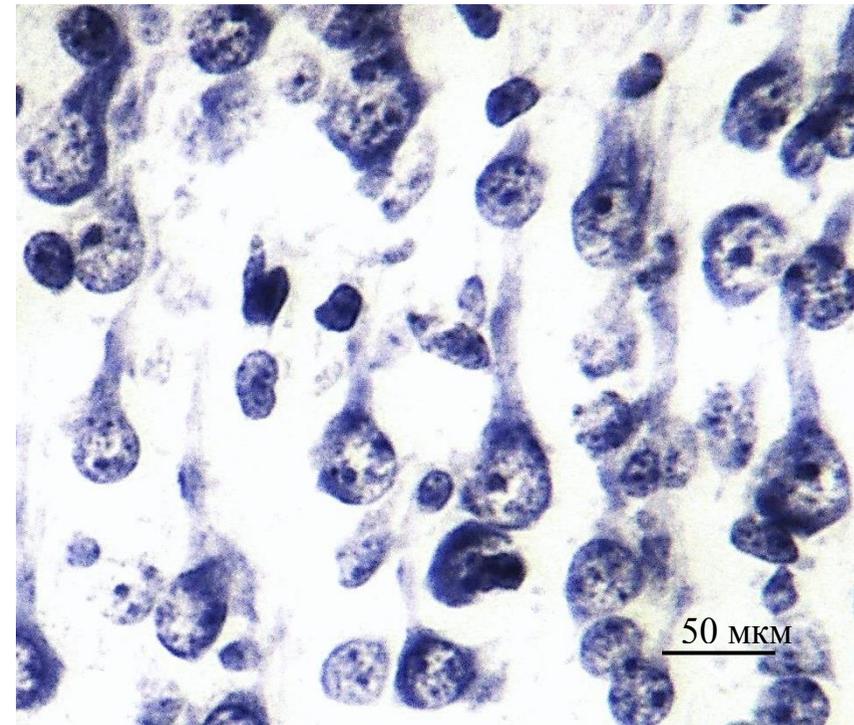


Б

Рис. 13. Нейроны слоя II неокортекса собственно теменной доли. Окраска галлоцианином. А) контроль; Б) опыт



А



Б

Рис. 14. Нейроны слоя V неокортекса собственно теменной доли. Окраска галлоксианином. А) контроль; Б) опыт

Резюме. Таким образом, нейроны коры мозга 5-суточных подопытных животных имели целый ряд морфометрических и гистохимических отличий от нейронов контрольных крыс. В слое II и V СТД неокортекса у экспериментальных животных выявилось достоверное увеличение площади сечения цитоплазмы, ядер и ядрышек нейронов, что в совокупности указывает на большие размеры данных клеток по сравнению с таковыми в контрольной группе. Это было характерно как для самцов, так и у самок. В то же время, при этом было установлено, что межгрупповые различия не были одинаково выражены у самцов и самок. У подопытных самок наблюдалось больше статистически достоверных отличий в площади сечения цитоплазмы, ядер и ядрышек нейронов слоя II и V, как в СТД, так и в ПТД (Табл. 4).

Самцы экспериментальной группы отличались большей площадью сечения цитоплазмы, ядер и ядрышек нейронов слоя II СТД коры мозга, что в целом свидетельствует об увеличенных размерах клеток этого слоя, по сравнению с контролем. В то же время, в слое V СТД и ПТД неокортекса наблюдалось достоверное увеличение только размеров ядер и ядрышек нейронов мозга.

Для нейронов гиппокампа крыс опытной группы животных было характерно увеличение площади сечения ядра и ядрышек клеток, по сравнению с контрольной группой (Табл. 4), тогда как размеры цитоплазмы не имели достоверных межгрупповых различий. Таким образом, в нейронах нескольких локализаций у животных подопытной группы отмечалось достоверное увеличение размеров ядер при отсутствии такого увеличения цитоплазмы, что свидетельствует о повышении в данных клетках ядерно-цитоплазматического отношения.

Описанные морфометрические отличия нейронов коры подопытных крыс сочетались с гистохимическими. Так, животные, имевшие признаки акселерации, отличались повышенной концентрацией РНК (Рис. 13, 14), более высокой, чем в контроле активностью НАДН-д, НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя II и V неокортекса и гиппокампа, по сравнению с этими показателями у крысят из

контрольных пометов. Достоверное увеличение концентрации РНК в цитоплазме нейронов слоя II и V СТД, слоя II ПТД коры головного указывает на более интенсивные процессы синтеза белка в клетках неокортекса подопытной группы животных, по сравнению с контрольной. Подтверждением этому служат и наблюдавшиеся межгрупповые отличия размеров ядрышек, ядер, цитоплазмы в корковых нейронах. Активность НАДН-д, НАДФН-д, обеспечивающих важные метаболические процессы в клетках, в цитоплазме нейронов слоя II и V достоверно возростала или имелась тенденция к этому (Табл. 4). Эти изменения можно считать способствующими обеспечению активации анаболических процессов в коре мозга подопытных животных.

3.5.2. Особенности нейронов коры у 14-суточных крыс при экспериментальной акселерации

3.5.2.1. Морфометрическая характеристика нейронов неокортекса и гиппокампа

Собственно теменная доля. Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя II у крысят опытной группы составила $46,6 \pm 0,98$ мкм² против $42,7 \pm 0,94$ мкм² контрольной группы ($P < 0,05$). У самцов наблюдались статистически достоверные межгрупповые различия этих размеров ($47,3 \pm 1,7$ мкм² против $41,2 \pm 1,2$ мкм²). У самок опытной и контрольной групп разница данного показателя была недостоверной, выявлялась тенденция к увеличению (Табл. 5). Размеры ядер нейронов слоя II коры мозга опытной группы животных были больше, чем в контроле, при этом различия не были достоверными, в том числе при учете гендерной принадлежности (Табл. 5). Площадь сечения ядрышек в этих нейронах у экспериментальных крысят была достоверно больше, чем в контроле ($4,9 \pm 0,16$ мкм² и $4,5 \pm 0,15$ мкм²). Это наблюдалось как у самцов, так и у самок, но при этом межгрупповые не были статистически достоверными (Табл. 5).

В слое V неокортекса площадь сечения цитоплазмы нейронов у подопытных крысят составила – $85,9 \pm 2,79$ мкм², у контрольных – $81,1 \pm 3,14$ мкм². У самцов опытной группы размерные характеристики цитоплазмы клеток слоя

Уравнялись $84,3 \pm 4,25$ мкм² против $79,6 \pm 5,8$ мкм² контрольной группы, у самок – $87,5 \pm 3,9$ мкм² против $82 \pm 3,8$ мкм². Таким образом, между контролем и опытом статистически достоверных различий не выявилось, хотя имелась тенденция к увеличению площади сечения цитоплазмы нейронов слоя V неокортекса. Межгрупповые отличия размеров ядер и ядрышек данных нейронов также были статистически недостоверными, хотя при этом и выявлялась тенденция к их увеличению у крыс подопытной группы (Табл. 5.).

Переднетеменная доля. Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя II коры мозга животных опытной группы составила $51,0 \pm 1,55$ мкм², у контрольных – $45,6 \pm 1,66$ мкм² ($P < 0,05$). Аналогичные изменения имелись у подопытных самцов, по сравнению с контролем ($50,5 \pm 1,97$ мкм² и $41,3 \pm 1,39$ мкм²) ($P < 0,05$). Увеличение данного показателя наблюдалось и у самок опытной группы, при этом различия с контролем были статистически не достоверны (Табл. 5). В опытной группе животных наблюдалась тенденция к увеличению размеров ядер нейронов слоя II коры мозга (Табл. 5). При этом у подопытных самцов площадь сечения ядер равнялась $62,2 \pm 2,95$ мкм² против $53,8 \pm 0,8$ мкм² в контроле ($P < 0,05$), т. е. межгрупповые различия были статистически значимыми. У самок опытной и контрольной групп статистически значимых отличий не выявилось (Табл. 5). Площадь сечения ядрышек нейронов слоя II коры мозга подопытных животных была близка к таковой в контроле ($5,0 \pm 0,25$ мкм² и $4,8 \pm 0,13$ мкм²). Статистически достоверные отличия отсутствовали и при сопоставлении межгрупповых различий с учетом пола животных (Табл. 5).

Размеры цитоплазмы нейронов слоя V коры мозга животных опытной группы составили $94,7 \pm 2,59$ мкм² против $85,4 \pm 4,94$ мкм² ($P > 0,05$). Тенденция к увеличению этого показателя наблюдалась и при учете гендерной принадлежности животных (Табл. 5). Размеры ядер нейронов слоя V коры мозга животных опытной группы, а также отдельно у самцов и самок, не имели статистически достоверных отличий от контроля, однако имелась тенденция к их увеличению (Табл. 5). Размеры ядрышек нейронов слоя V коры мозга подопытной

группы животных составили $7,3 \pm 0,21$ мкм², у контрольной группы – $6,7 \pm 0,16$ мкм² ($P < 0,05$). Площадь сечения ядрышек нейронов слоя V коры мозга подопытных самцов и самок была увеличена, по сравнению с контролем, при этом статистически достоверных различий не наблюдалось (Табл. 5).

Гиппокамп. Площадь сечения цитоплазмы нейронов гиппокампа животных опытной группы составила $57,9 \pm 1,93$ мкм² против $49,9 \pm 1,74$ мкм² контрольной группы ($P < 0,05$). Статистически достоверные различия в размерах цитоплазмы клеток гиппокампа были характерны как для самцов, так и для самок исследуемых групп (у самцов – $55,0 \pm 2,4$ мкм² против $46,2 \pm 2,8$ мкм², у самок – $60,8 \pm 2,7$ мкм² против $52,1 \pm 2,0$ мкм²). У подопытных животных площадь сечения ядер нейронов гиппокампа имела тенденцию к увеличению ($82,2 \pm 3,51$ мкм² и $77,9 \pm 3,92$ мкм² соответственно, $P > 0,05$). При разделении животных по полу также было выявлено, что размеры ядер в клетках гиппокампа мозга крыс опытной группы были больше, чем в контроле, при этом статистически значимых изменений не было (Табл. 5). Площадь сечения ядрышек нейронов гиппокампа у опытной группы животных была увеличена по сравнению с контролем, при этом статистически достоверных различий не выявилось ($5,2 \pm 0,14$ мкм² против $4,9 \pm 0,15$ мкм²). Тенденция к увеличению данного показателя наблюдалась как у экспериментальных самцов, так и у самок, по сравнению с контролем (Табл. 5).

3.5.2.2. Гистохимическая характеристика нейронов неокортекса и гиппокампа

Концентрация РНК. У животных опытной группы, а также у самок, наблюдалась тенденция к увеличению концентрации РНК в цитоплазме нейронов слоя II и V СТД коры мозга (Табл. 5). У подопытных самцов, по сравнению с контрольными, повышение данного показателя выявлялось в нейронах слоя V СТД неокортекса ($0,429 \pm 0,035$ усл. ед. против $0,394 \pm 0,037$ усл. ед.) ($P > 0,05$).

В ПТД неокортекса, как и в СТД, у животных опытной группы, а также у самок, имелась тенденция к увеличению концентрации РНК в цитоплазме

нейронов слоя II и V (Табл. 5). В противоположность этому, у самцов экспериментальной группы отмечалась пониженная концентрация РНК в цитоплазме клеток слоя II ($0,393 \pm 0,016$ усл. ед. против $0,406 \pm 0,023$ усл. ед.) и V ($0,412 \pm 0,014$ усл. ед. против $0,436 \pm 0,049$ усл. ед.) коры мозга. В цитоплазме нейронов гиппокампа в мозге крыс опытной группы, а также отдельно, у самцов и самок, имелась тенденция к увеличению концентрации РНК (Табл. 5).

Активность ферментов. Активность НАДН-д в цитоплазме нейронов слоя II коры мозга экспериментальных животных, а также у самцов и самок, была близкой к таковой в контроле (Табл. 5). У животных опытной группы выявлялась тенденция к увеличению активности НАДН-д в цитоплазме нейронов слоя V неокортекса ($0,371 \pm 0,031$ усл. ед. и $0,328 \pm 0,021$ усл. ед.). У экспериментальных самцов и самок активность НАДН-д в цитоплазме нейронов слоя V неокортекса была близка к таковой в контроле (Табл. 5).

Активность НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя II и V неокортекса экспериментальных животных, а также отдельно у самцов и самок, была близкой к таковой в контроле (Табл. 5).

Активность ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II неокортекса у животных опытной группы была снижена по сравнению с контролем ($0,179 \pm 0,008$ усл. ед. и $0,211 \pm 0,011$ усл. ед. соответственно, $P < 0,05$). У самцов также наблюдались аналогичные статистически достоверные различия данного показателя ($0,173 \pm 0,01$ усл. ед. и $0,216 \pm 0,017$ усл. ед.). Тенденция к снижению активности ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II неокортекса выявлялась и у самок сравниваемых групп. Активность ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя V коры мозга животных из малых пометов (опыт) была также снижена, по сравнению с контролем ($0,167 \pm 0,011$ усл. ед. и $0,197 \pm 0,012$ усл. ед., $P > 0,05$). У подопытных самок активность данного фермента составила $0,153 \pm 0,015$ усл. ед. против $0,207 \pm 0,015$ усл. ед. контрольной группы. Эти различия являлись статистически достоверными. У подопытных самцов активность ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя V неокортекса была близкой к контролю (Табл. 5).

В мозге животных подопытной группы наблюдалась тенденция к увеличению активности НАДН-д в цитоплазме нейронов гиппокампа ($0,375 \pm 0,019$ усл. ед. и $0,390 \pm 0,022$ усл. ед.). Аналогичные изменения по данному показателю были характерны как для самцов, так и для самок исследуемых групп (Табл. 5). Активность НАДФН-д в нейронах гиппокампа была также выше в опыте, чем в контроле (Табл. 5). У опытных животных, а также отдельно, у самцов и самок, наблюдалось снижение активности ГСДГ в нейронах гиппокампа, по сравнению с контролем, при этом различия не были достоверными ($0,212 \pm 0,014$ усл. ед. и $0,219 \pm 0,015$ усл. ед.). При разделении по половому признаку у самцов и самок сравниваемых групп выявлялись подобные изменения в активности данного фермента (Табл. 5).

Таблица 5.

**Влияние уменьшения численности пометов на морфометрические и гистохимические показатели нейронов
коры мозга 14-суточных крыс**

| Показатели | | | Самцы | | Самки | |
|--|-----------|------------|-----------|------------|------------|-----------|
| | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт |
| СТД, площадь сечения, мкм² | | | | | | |
| цитоплазма нейронов слоя II | 42,7±0,94 | 46,6±0,98* | 41,2±1,2 | 47,3±1,7* | 43,6±1,29 | 45,9±1,13 |
| ядра нейронов слоя II | 53,5±1,79 | 58,0±2,8 | 50,4±2,9 | 59,1±4,16 | 55,4±2,17 | 56,9±4,1 |
| ядрышки нейронов слоя II | 4,5±0,15 | 4,9±0,16* | 4,5±0,39 | 5,0±0,22 | 4,5±0,09 | 4,8±0,3 |
| цитоплазма нейронов слоя V | 81,1±3,14 | 85,9±2,79 | 79,6±5,8 | 84,3±4,25 | 82±3,8 | 87,5±3,9 |
| ядра нейронов слоя V | 99,9±4,75 | 104±6,35 | 94,3±7,8 | 105,2±9,95 | 103,3±6,02 | 102,8±8,8 |
| ядрышки нейронов слоя V | 6,6±0,16 | 6,9±0,23 | 6,7±0,4 | 6,8±0,14 | 6,5±0,16 | 7,1±0,4 |
| ПТД, площадь сечения, мкм² | | | | | | |
| цитоплазма нейронов слоя II | 45,6±1,66 | 51,0±1,55* | 41,3±1,39 | 50,5±1,97* | 48,2±2,2 | 51,5±2,6 |
| ядра нейронов слоя II | 58,7±1,73 | 62,0±2,76 | 53,8±0,8 | 62,2±2,95* | 61,7±2,3 | 61,9±5,0 |
| ядрышки нейронов слоя II | 4,8±0,13 | 5,0±0,25 | 4,7±0,23 | 4,6±0,2 | 4,8±0,16 | 5,3±0,4 |
| цитоплазма нейронов слоя V | 85,4±4,94 | 94,7±2,59 | 83,5±8,4 | 98,4±3,4 | 86,5±6,4 | 91±3,5 |
| ядра нейронов слоя V | 98,2±4,39 | 107,0±5,14 | 95,6±5,7 | 113,2±8,7 | 99,8±6,3 | 100,9±5,0 |
| ядрышки нейронов слоя V | 6,7±0,16 | 7,3±0,21* | 6,6±0,29 | 7,3±0,32 | 6,8±0,2 | 7,2±0,3 |
| Гиппокамп, площадь сечения, мкм² | | | | | | |
| цитоплазма нейронов гиппокампа | 49,9±1,74 | 57,9±1,93* | 46,2±2,8 | 55,0±2,4* | 52,1±2,0 | 60,8±2,7* |
| ядра нейронов гиппокампа | 77,9±3,92 | 82,2±3,51 | 72,7±6,3 | 79,8±5,8 | 81,1±4,97 | 84,7±4,3 |
| ядрышки нейронов гиппокампа | 4,9±0,15 | 5,2±0,14 | 4,7±0,3 | 5,2±0,22 | 4,9±0,16 | 5,3±0,2 |

Продолжение таблицы 5.

| Показатели | | | Самцы | | Самки | |
|--|-------------|--------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт |
| Концентрация РНК, в цитоплазме нейронов, усл. ед: | | | | | | |
| слой II STD | 0,402±0,014 | 0,413±0,021 | 0,397±0,022 | 0,395±0,024 | 0,404±0,019 | 0,432±0,036 |
| слой V STD | 0,416±0,023 | 0,435±0,025 | 0,394±0,037 | 0,429±0,035 | 0,430±0,029 | 0,442±0,038 |
| слой II ПТД | 0,394±0,014 | 0,401±0,012 | 0,406±0,023 | 0,393±0,016 | 0,387±0,018 | 0,409±0,02 |
| слой V ПТД | 0,411±0,025 | 0,413±0,016 | 0,436±0,049 | 0,412±0,014 | 0,395±0,028 | 0,413±0,031 |
| Гиппокамп | 0,386±0,013 | 0,422±0,026 | 0,406±0,03 | 0,430±0,038 | 0,374±0,011 | 0,415±0,039 |
| Активность ферментов, усл. ед.: | | | | | | |
| НАДН-д слой II | 0,368±0,018 | 0,380±0,024 | 0,402±0,039 | 0,391±0,045 | 0,348±0,015 | 0,369±0,024 |
| НАДН-д слой V | 0,328±0,021 | 0,371±0,031 | 0,299±0,03 | 0,398±0,061 | 0,346±0,028 | 0,344±0,019 |
| НАДФН-д слой II | 0,416±0,013 | 0,417±0,020 | 0,409±0,013 | 0,407±0,031 | 0,420±0,02 | 0,426±0,027 |
| НАДФН-д слой V | 0,382±0,018 | 0,376±0,021 | 0,365±0,018 | 0,351±0,022 | 0,392±0,026 | 0,402±0,034 |
| ГСДГ слой II | 0,211±0,011 | 0,179±0,008* | 0,216±0,017 | 0,173±0,01* | 0,208±0,015 | 0,186±0,014 |
| ГСДГ слой V | 0,197±0,012 | 0,167±0,011 | 0,180±0,021 | 0,181±0,014 | 0,207±0,015 | 0,153±0,015* |
| Гиппокамп: | | | | | | |
| НАДН-д гиппокамп | 0,375±0,019 | 0,390±0,022 | 0,367±0,048 | 0,390±0,03 | 0,380±0,015 | 0,391±0,035 |
| НАДФН-д гиппокамп | 0,412±0,026 | 0,426±0,021 | 0,380±0,05 | 0,425±0,035 | 0,431±0,029 | 0,427±0,025 |
| ГСДГ гиппокамп | 0,219±0,015 | 0,212±0,014 | 0,225±0,025 | 0,212±0,026 | 0,215±0,02 | 0,212±0,014 |

* различия достоверны ($P < 0,05$) по сравнению с контролем

Резюме. Изложенные данные свидетельствуют о том, что в 14-суточном возрасте у крысят из малочисленных пометов нейроны коры имеют меньше отличий от контроля по сравнению с наблюдавшимися в 5-суточном возрасте, описанными ранее. В 14-суточном возрасте достоверные межгрупповые различия имели размеры цитоплазмы в слое II ПТД, СТД и гиппокампа, проявляющиеся её достоверным увеличением. Кроме того, наблюдается увеличение размеров ядрышек в слое II СТД. Необходимо отметить, что остальные изучавшиеся размерные характеристики у подопытных крыс также превышали контрольные, однако эти различия не были статистически значимыми. При этом межгрупповые отличия были однотипными у животных обоего пола (Табл. 5), а число достоверных межгрупповых различий у самцов было большим, чем у самок.

Концентрация РНК не имела достоверных межгрупповых различий в цитоплазме нейронов всех исследованных локализаций. В сочетании с большими размерами цитоплазмы это может рассматриваться как свидетельство большего ее содержания в перикарионах исследованных нейронов. Увеличение размеров ядрышек в нейронах коры мозга подопытных крыс также может расцениваться как свидетельство более активного синтеза в них РНК.

Исследованные нами НАДН-д и НАДФН-д не имели статистически достоверных межгрупповых различий активности, что свидетельствует об отсутствии межгрупповых различий интенсивности внутри- и немитохондриального окисления (Стайер, 1984) в исследованных нейронах. Активность ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II (у самок – в слое V) неокортекса была у подопытных животных ниже, чем у контрольных. Учитывая данные о том, что нейростероиды, синтезируемые с участием данного фермента, являются стимуляторами роста нейронов (Karishma, Herbert, 2002; Tsutsui et al., 2009), можно предположить, что в увеличенных в размерах нейронах неокортекса подопытных крыс эта стимуляция становится меньшей, чем у контрольных. Возможно, также предположить, что это снижение активности ГСДГ связано с ускоренными темпами роста гонад у подопытных крысят.

Сопоставление особенностей межгрупповых различий нейронов коры у крыс с акселерацией и контрольных в 14- и 5-суточном возрасте свидетельствует об уменьшении числа межгрупповых различий. Нам представляется возможным предположение о том, что причина этого – уменьшение в обеих сравниваемых группах зависимости к 14-суточному возрасту от матери, переход к «смешанному» питанию, не ограниченному только молоком матери, расширением видов «деятельности» и объема поступающей информации, что в совокупности уменьшает различия условий развития животных сравниваемых групп.

3.5.3. Особенности нейронов коры у 30-суточных крыс при экспериментальной акселерации

3.5.3.1. Морфометрическая характеристика нейронов неокортекса и гиппокампа

Собственно теменная доля. Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя II у животных сравниваемых групп была близкой ($43,2 \pm 1,32$ мкм² и $41,0 \pm 1,26$ мкм², $P > 0,05$). У самок подопытной группы данный показатель равнялся $45,2 \pm 1,7$ мкм² против $39,7 \pm 1,88$ мкм² контрольной группы. Достоверных межгрупповых различий между сравниваемыми группами не наблюдалось, как у самцов, так и у самок. (Табл. 7). Площадь сечения ядер нейронов слоя II неокортекса животных подопытной группы также практически не отличалась от таковой в контроле ($58,9 \pm 2,13$ мкм² против $58,7 \pm 2,1$ мкм²). Она не имела достоверных различий и при сопоставлениях с учетом пола животных (Табл. 7). Площадь сечения ядрышек нейронов слоя II коры мозга животных сравниваемых групп также практически не различалась ($3,7 \pm 0,09$ мкм² и $3,8 \pm 0,13$ мкм²). При разделении животных по половому признаку, у самцов и самок опытной и контрольной групп статистически значимых изменений в размерах ядрышек нейронов слоя II не выявлялось (Табл. 7).

Размеры цитоплазмы нейронов слоя V коры мозга животных из подопытных пометов составили $74,8 \pm 2,99$ мкм², у контрольных – $85,8 \pm 4,18$ мкм²

($P < 0,05$). При учете гендерной принадлежности достоверных межгрупповых различий данного показателя не наблюдалось (Табл. 7). Размеры ядер нейронов слоя V неокортекса животных опытной группы составили $95,3 \pm 3,8$ мкм², у контрольной группы – $94,8 \pm 3,76$ мкм², то есть практически не различались (Табл. 7). Достоверные межгрупповые различия при этом отсутствовали как у самцов ($97 \pm 5,41$ мкм² и $91,7 \pm 5,96$ мкм²), так и у самок ($92,3 \pm 4,86$ мкм² и $98,9 \pm 3,7$ мкм² соответственно). Размеры ядрышек нейронов слоя V коры мозга у крыс сравниваемых групп ($5,6 \pm 0,08$ мкм² и $5,7 \pm 0,16$ мкм²), не имели достоверных различий. Их не было и при сравнении показателей, полученных при их изучении у самцов и самок (Табл. 7).

Переднетеменная доля. Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя II коры мозга крыс подопытной группы была достоверно больше, чем в контроле ($46,8 \pm 1,4$ мкм² против $42,0 \pm 1,2$ мкм²). Статистически значимых различий у самцов и самок контрольной и опытной групп не выявлялось, хотя при этом наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя у крыс обоего пола (Табл. 7). Площадь сечения ядер нейронов слоя II в неокортексе животных опытной группы была близка к контрольной ($61,5 \pm 1,74$ мкм² и $60,4 \pm 2,76$ мкм²). Это наблюдалось и при сравнении показателя у животных одного пола (Табл. 7). Статистически достоверных различий в размерных характеристиках ядрышек нейронов слоя II неокортекса в общей группе подопытных крыс, по сравнению с контрольными, не обнаружилось. Они не наблюдались и при сравнениях, проведенных отдельно у самцов и самок (Табл. 7).

Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя V коры мозга крыс подопытной группы равнялась $85,1 \pm 4,06$ мкм² против $98,6 \pm 4,36$ мкм² у крыс контрольной группы. Различия являлись статистически достоверными. При этом как у самцов, так и у самок сравниваемых групп наблюдалась тенденция к уменьшению данного показателя (Табл. 7). Размеры ядер нейронов слоя V неокортекса в опыте превышали контроля ($101 \pm 3,38$ мкм² и $97,5 \pm 4,28$ мкм²), при этом отличия не являлись достоверными. Аналогичный характер изменений

наблюдался у самцов и у самок контрольной и опытной групп (Табл. 7). Площадь сечения ядрышек нейронов слоя V неокортекса подопытной группы животных составила $6,3 \pm 0,18 \text{ мкм}^2$ (у самцов – $6,1 \pm 0,18 \text{ мкм}^2$, у самок – $6,8 \pm 0,29 \text{ мкм}^2$). В контрольной группе данный показатель равнялся $5,5 \pm 0,16 \text{ мкм}^2$ (у самцов – $5,4 \pm 0,2 \text{ мкм}^2$, у самок – $5,7 \pm 0,13 \text{ мкм}^2$). Различия между контролем и опытом статистически достоверны.

Гиппокамп. Площадь сечения цитоплазмы нейронов гиппокампа у экспериментальных животных не имела статистически значимых различий от контроля (Табл. 7). Их не было и при раздельном анализе показателя у самцов и самок (у самцов – $46,0 \pm 1,12 \text{ мкм}^2$ и $45,2 \pm 1,9 \text{ мкм}^2$, у самок – $47,8 \pm 1,6 \text{ мкм}^2$ и $46,3 \pm 1,8 \text{ мкм}^2$). Ядра нейронов гиппокампа в мозге животных из малых пометов не имели достоверных отличий, по сравнению с контрольными ($69,1 \pm 1,88 \text{ мкм}^2$ против $66,2 \pm 3,35 \text{ мкм}^2$, соответственно, $P > 0,05$). При учете пола исследованных крыс достоверные межгрупповые различия также не выявлялись (Табл. 7). Площадь сечения ядрышек нейронов гиппокампа в опытной группе животных и в контроле была очень близкой ($4,1 \pm 0,09 \text{ мкм}^2$ и $4,2 \pm 0,17 \text{ мкм}^2$). Достоверные различия отсутствовали и при сравнении, учитывающем пол животных (Табл. 7).

3.5.3.2. Гистохимическая характеристика нейронов неокортекса и гиппокампа

Концентрация РНК. Концентрация РНК в цитоплазме нейронов слоя II STD коры мозга животных подопытной группы составила $0,314 \pm 0,014$ усл. ед., у контрольной – $0,288 \pm 0,011$ усл. ед., то есть была больше, чем в контроле, при этом различия не являлись статистически достоверными. Тенденция к увеличению данного показателя наблюдалась как у самцов, так и у самок, сравниваемых групп (Табл. 7). У животных из малых пометов выявилось достоверное увеличение концентрации РНК в цитоплазме нейронов слоя V STD неокортекса, по сравнению с контролем ($0,367 \pm 0,01$ усл. ед. против $0,339 \pm 0,011$ усл. ед., $P < 0,05$). У самцов опытной группы данный показатель был также

достоверно больше, чем в контроле ($0,375 \pm 0,012$ усл. ед. и $0,332 \pm 0,015$ усл. ед.). Статистически значимых изменений у самок сравниваемых не наблюдалась, при этом обнаруживалась тенденция к увеличению концентрации РНК.

В ПТД неокортекса крыс опытной группы концентрация РНК в цитоплазме нейроцитов слоя II практически не отличалась от таковой в контрольной группе ($0,306 \pm 0,014$ усл. ед. и $0,308 \pm 0,013$ усл. ед.). Статистически значимые различия отсутствовали при этом у животных сравниваемых групп обоего пола (Табл. 7). Концентрация РНК в цитоплазме нейронов слоя V ПТД неокортекса имела тенденцию к повышению, по сравнению с контролем ($0,366 \pm 0,019$ усл. ед. и $0,341 \pm 0,018$ усл. ед., $P > 0,05$). Она выявлялась также у экспериментальных самцов ($0,373 \pm 0,03$ усл. ед. против $0,325 \pm 0,026$ усл. ед.). У самок сравниваемых групп, концентрация РНК в цитоплазме клеток слоя II ПТД была очень близкой ($0,353 \pm 0,013$ усл. ед. против $0,362 \pm 0,023$ усл. ед.).

Цитоплазма нейронов гиппокампа животных опытной группы имела тенденцию к повышению концентрации РНК ($0,381 \pm 0,021$ усл. ед. и $0,347 \pm 0,014$ усл. ед.). Увеличение данного показателя было характерно и для самцов опытной и контрольной групп (Табл. 7). У самок из малых пометов концентрация РНК в цитоплазме нейронов гиппокампа практически не отличалась от контрольной ($0,347 \pm 0,026$ усл. ед. против $0,349 \pm 0,009$ усл. ед.).

Активность ферментов. В мозге животных опытной группы, а также отдельно у самцов и самок, наблюдалось снижение активности НАДН-д в цитоплазме нейронов слоя II, при этом отличия от контроля не были статистически достоверными (Табл. 7). Активность НАДН-д в цитоплазме нейронов слоя V неокортекса практически не различалась в сравниваемых группах ($0,315 \pm 0,011$ усл. ед. против $0,313 \pm 0,013$ усл. ед. $P > 0,05$). Достоверные межгрупповые отличия отсутствовали и при учете пола животных (Табл. 7).

Активность НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя II неокортекса животных из малых пометов была меньше, чем у животных из больших пометов, но достоверных различий не наблюдалось ($0,445 \pm 0,015$ усл. ед. и $0,462 \pm 0,022$ усл. ед.).

ед.). У самцов опытной группы, по сравнению с контрольной, наблюдалось также уменьшение активности данного фермента в слое II неокортекса (Табл. 7). Самки экспериментальной группы, наоборот, характеризовались увеличением активности НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя II, но достоверных различий от контроля не обнаружилось ($443 \pm 0,014$ усл. ед. и $0,462 \pm 0,022$ усл. ед.). Цитоплазма нейронов слоя V неокортекса крыс из малых пометов отличалась сниженной активностью НАДФН-д, при этом различия с контролем не были достоверными ($0,405 \pm 0,017$ усл. ед. и $0,448 \pm 0,019$ усл. ед.). Статистически значимые изменения в уменьшении данного показателя имелись у самцов опытной и контрольной групп ($0,378 \pm 0,018$ усл. ед. и $0,460 \pm 0,026$ усл. ед.). У подопытных самок достоверных межгрупповых различий активности НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя V неокортекса не выявлялось (Табл. 7).

Активность ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II коры мозга животных из малых пометов, по сравнению с контролем, была снижена ($0,229 \pm 0,01$ усл. ед. и $0,251 \pm 0,007$ усл. ед., $P > 0,05$). У самцов опытной группы она практически не отличалась от таковой в контроле (Табл. 7). У самок подопытной группы отмечалось статистически достоверное уменьшение активности ГСДГ в цитоплазме клеток слоя II неокортекса по сравнению с контролем ($0,207 \pm 0,02$ усл. ед. против $0,263 \pm 0,009$ усл. ед.). У животных опытной группы активность ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя V неокортекса составила $0,209 \pm 0,007$ усл. ед., в контрольной группе – $0,229 \pm 0,007$ усл. ед. Различия между сравниваемыми группами близки к достоверным ($P < 0,1$, $P > 0,05$). При разделении данных групп по половому признаку, было обнаружено, что у самок активность ГСДГ в цитоплазме клеток слоя V была достоверно меньше, чем в контроле ($0,201 \pm 0,007$ усл. ед. и $0,228 \pm 0,011$ усл. ед.), а у самцов наблюдалась только тенденция к снижению данного показателя (Табл. 7).

В цитоплазме нейронов гиппокампа животных опытной группы, активность НАДН-д была близка к таковой в контроле (Табл. 7). У самок опытной группы выявлялась тенденция к ее увеличению ($0,554 \pm 0,05$ усл. ед. против $0,464 \pm 0,029$

усл. ед., $P > 0,05$). Активность НАДН-д в цитоплазме нейронов гиппокампа самцов опытной группы не имела достоверных различий по сравнению с контролем ($0,420 \pm 0,02$ усл. ед. и $0,466 \pm 0,029$ усл. ед., $P > 0,05$). У животных подопытной группы, а также отдельно у самцов и самок, отмечалась тенденция к уменьшению активности НАДФН-д в цитоплазме нейронов гиппокампа (Табл. 7). Активность ГСДГ в цитоплазме клеток гиппокампа мозга крыс опытной группы была достоверно ниже, чем в контроле ($0,257 \pm 0,009$ усл. ед. против $0,279 \pm 0,01$ усл. ед., соответственно). При учете гендерной принадлежности, как у самцов, так и у самок сравниваемых групп выявлялась тенденция к уменьшению данного показателя в подопытной группе (Табл. 7).

3.5.3.3. Биохимические показатели

При исследовании СРО в мозге 30-суточных крыс, с признаками акселерации, не было выявлено статистически достоверных отличий от контроля таких показателей, как содержание гидроперекисей липидов (h), образование и накопление перекисных радикалов (S_{ind-1}) и перекисной резистентности тканей (H), интенсивность генерации свободных радикалов (S_{sp}) и общей антиоксидантной антирадикальной защиты (S_{ind2}) (Табл. 3.6.).

Таблица 6.

ХМЛ-показатели (в отн. ед.) свободнорадикального статуса гомогенатов полушария головного мозга 30-суточных белых крыс

| Показатели | Контроль | Опыт |
|------------|-------------------|-------------------|
| Ssp | $0,08 \pm 0,004$ | $0,084 \pm 0,004$ |
| h | $0,609 \pm 0,038$ | $0,605 \pm 0,031$ |
| Sind1 | $0,704 \pm 0,028$ | $0,781 \pm 0,031$ |
| H | $1,331 \pm 0,034$ | $1,429 \pm 0,053$ |
| Sind2 | $2,31 \pm 0,581$ | $2,58 \pm 0,096$ |

Таблица 7.

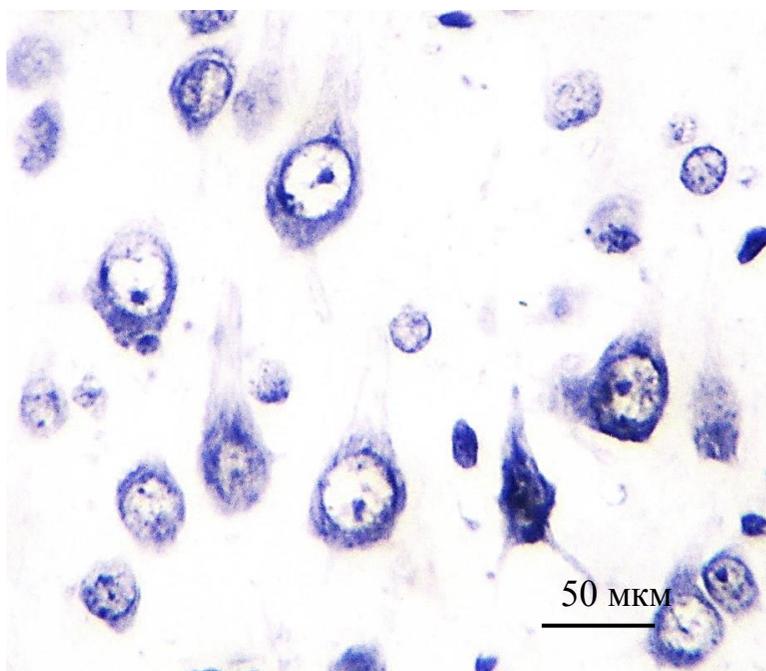
**Влияние уменьшения численности пометов на морфометрические и гистохимические показатели нейронов
коры мозга 30-суточных крыс**

| Показатели | | | Самцы | | Самки | |
|--|-----------|------------|-----------|------------|-----------|-----------|
| | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт |
| СТД, площадь сечения, мкм² | | | | | | |
| цитоплазма нейронов слоя II | 41,0±1,26 | 43,2±1,32 | 42,0±1,72 | 42,1±1,8 | 39,7±1,88 | 45,2±1,7 |
| ядра нейронов слоя II | 58,7±2,1 | 58,9±2,13 | 58,4±2,92 | 59,4±2,9 | 59,1±3,3 | 57,8±3,1 |
| ядрышки нейронов слоя II | 3,8±0,13 | 3,7±0,09 | 3,8±0,19 | 3,7±0,12 | 3,8±0,17 | 3,7±0,16 |
| цитоплазма нейронов слоя V | 85,8±4,18 | 74,8±2,99* | 85,1±4,55 | 75,6±3,9 | 86,9±8,2 | 73,5±4,96 |
| ядра нейронов слоя V | 94,8±3,76 | 95,3±3,8 | 91,7±5,96 | 97±5,41 | 98,9±3,7 | 92,3±4,86 |
| ядрышки нейронов слоя V | 5,7±0,16 | 5,6±0,08 | 5,6±0,28 | 5,6±0,12 | 5,7±0,1 | 5,7±0,1 |
| ПТД, площадь сечения, мкм² | | | | | | |
| цитоплазма нейронов слоя II | 42,0±1,2 | 46,8±1,4* | 42,4±1,2 | 46,1±1,8 | 41,4±2,5 | 48,1±2,3 |
| ядра нейронов слоя II | 60,4±2,76 | 61,5±1,74 | 60,8±2,9 | 60,8±2,2 | 59,9±5,47 | 62,8±3,16 |
| ядрышки нейронов слоя II | 3,9±0,11 | 3,9±0,08 | 4,0±0,2 | 3,9±0,12 | 3,8±0,12 | 4,04±0,02 |
| цитоплазма нейронов слоя V | 98,6±4,36 | 85,1±4,06* | 97,0±5,29 | 82,7±5,2 | 100,3±7,9 | 89,4±6,67 |
| ядра нейронов слоя V | 97,5±4,28 | 101±3,38 | 99,7±6,5 | 102,5±3,26 | 94,6±5,5 | 98,3±7,9 |
| ядрышки нейронов слоя V | 5,5±0,16 | 6,3±0,18* | 5,4±0,2 | 6,1±0,18* | 5,7±0,13 | 6,8±0,29* |
| Гиппокамп, площадь сечения, мкм² | | | | | | |
| цитоплазма нейронов гиппокампа | 45,7±1,28 | 46,7±0,93 | 45,2±1,9 | 46,0±1,12 | 46,3±1,8 | 47,8±1,6 |
| ядра нейронов гиппокампа | 66,2±3,35 | 69,1±1,88 | 65,1±5,5 | 70,4±2,06 | 67,8±3,16 | 66,6±3,8 |
| ядрышки нейронов гиппокампа | 4,2±0,17 | 4,1±0,09 | 4,2±0,24 | 4,0±0,11 | 4,1±0,25 | 4,3±0,14 |

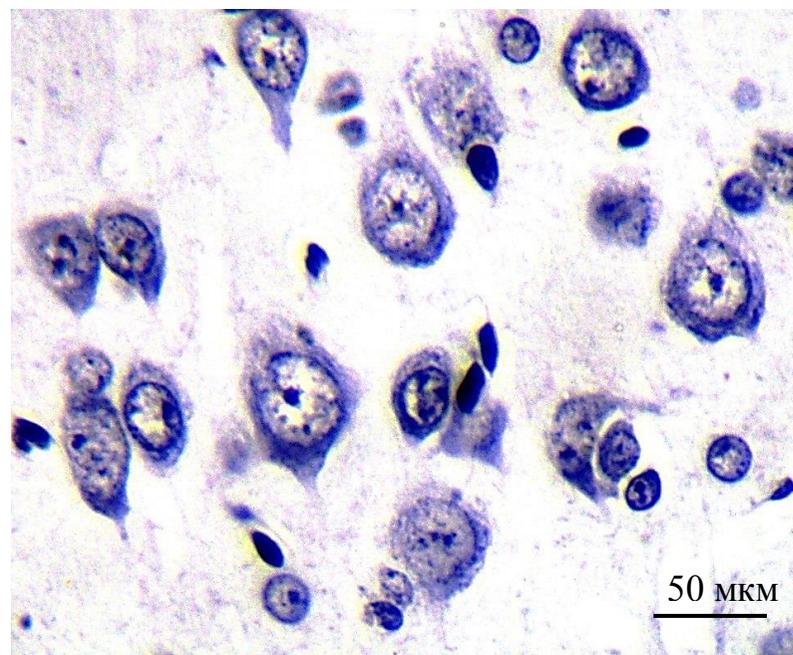
Продолжение таблицы 7.

| Показатели | | | Самцы | | Самки | |
|---|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт |
| Концентрация РНК, в цитоплазме нейронов, усл. ед: слой II STD | 0,288±0,011 | 0,314±0,014 | 0,283±0,015 | 0,310±0,02 | 0,295±0,018 | 0,320±0,019 |
| слой V STD | 0,339±0,011 | 0,367±0,01* | 0,332±0,015 | 0,375±0,012* | 0,348±0,015 | 0,354±0,019 |
| слой II ПТД | 0,308±0,013 | 0,306±0,014 | 0,286±0,016 | 0,303±0,021 | 0,337±0,015 | 0,312±0,015 |
| слой V ПТД | 0,341±0,018 | 0,366±0,019 | 0,325±0,026 | 0,373±0,03 | 0,362±0,023 | 0,353±0,013 |
| Гиппокамп | 0,347±0,014 | 0,381±0,021 | 0,345±0,025 | 0,400±0,028 | 0,349±0,009 | 0,347±0,026 |
| Активность ферментов, усл. ед.: НАДН-д слой II | 0,392±0,020 | 0,348±0,017 | 0,378±0,03 | 0,345±0,022 | 0,409±0,028 | 0,353±0,031 |
| НАДН-д слой V | 0,313±0,013 | 0,315±0,011 | 0,327±0,017 | 0,311±0,022 | 0,296±0,019 | 0,323±0,029 |
| НАДФН-д слой II | 0,462±0,022 | 0,445±0,015 | 0,477±0,038 | 0,436±0,021 | 0,443±0,014 | 0,462±0,022 |
| НАДФН-д слой V | 0,448±0,019 | 0,405±0,017 | 0,460±0,026 | 0,378±0,018* | 0,434±0,028 | 0,455±0,023 |
| ГСДГ слой II | 0,251±0,007 | 0,229±0,01 | 0,242±0,01 | 0,241±0,011 | 0,263±0,009 | 0,207±0,02* |
| ГСДГ слой V | 0,229±0,007 | 0,209±0,007 | 0,229±0,009 | 0,213±0,01 | 0,228±0,011 | 0,201±0,007* |
| Гиппокамп: НАДН-д гиппокамп | 0,465±0,020 | 0,468±0,028 | 0,466±0,029 | 0,420±0,02 | 0,464±0,029 | 0,554±0,05 |
| НАДФН-д гиппокамп | 0,664±0,031 | 0,597±0,027 | 0,649±0,042 | 0,593±0,038 | 0,683±0,049 | 0,604±0,04 |
| ГСДГ гиппокамп | 0,279±0,01 | 0,257±0,009* | 0,282±0,018 | 0,266±0,007 | 0,275±0,008 | 0,239±0,023 |

* различия достоверны ($P < 0,05$) по сравнению с контролем



А



Б

Рис. 15. Нейроны слоя V неокортекса собственно теменной доли. Окраска галлоцианином. А) контроль; Б) опыт

Резюме. В 30-суточном возрасте у крысят из малых пометов (опыт), по сравнению с контролем, достоверных отличий в показателях, отражающих развитие головного мозга, больше чем в 14-суточном возрасте, но меньше чем у 5-суточных крысят. Это может быть связано с окончанием молочного периода, уменьшением различий условий жизни у крыс сравниваемых групп, более самостоятельным образом жизни. При разделении по половому признаку, у самцов и самок опытной группы выявилось одинаковое число статистически достоверных отличий от контроля, при этом отличия проявились в разных показателях (Табл.7).

СТД неокортекса животных опытной группы отличалась от контроля меньшими размерами цитоплазмы нейронов слоя II и V и большими размерами ядер, что свидетельствует об увеличении ядерно-цитоплазматического соотношения в сторону ядра клеток. У животных обоего пола сравниваемых групп достоверных различий не выявлялось, при этом наблюдалась тенденция к увеличению некоторых показателей, описанных выше (Табл. 3.7.). У опытной группы животных, в ПТД неокортекса выявилось больше достоверных различий от контроля, чем в СТД (Табл. 3.7.). Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя II коры мозга подопытных животных была достоверно больше, чем в контроле. В слое V неокортекса экспериментальных животных размеры цитоплазмы и ядрышек нейронов были достоверно увеличены, по сравнению с контролем (Табл. 7). Достоверное увеличение концентрации РНК, свидетельствующее о более интенсивном синтезе белка, было характерно для клеток слоя V СТД коры мозга животных из уменьшенных пометов (Рис. 15). У животных подопытной группы в цитоплазме нейронов некоторых локализаций наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя (Табл. 7). При учете гендерной принадлежности, статистически значимые межгрупповые изменения в сторону увеличения концентрации РНК проявились в цитоплазме клеток слоя V неокортекса самцов.

В 30-суточном возрасте, как и в 14-суточном, статистически достоверных межгрупповых различий при исследовании активности НАДН-д, НАДФН-д,

ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II и V коры мозга опытной группы животных, в отличие от контроля, не выявилось. При разделении сравниваемых животных по половому признаку у самок выявлялось больше достоверных отличий в активности данных ферментов в цитоплазме нейронов слоя II и V неокортекса, чем у самцов. Причем, для самок опытной группы было характерно только снижение активности ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II и V, по сравнению с контролем. У подопытных самцов наблюдалось достоверное снижение активности НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя V неокортекса. При изучении активности ферментов в цитоплазме нейронов гиппокампа мозга крыс контрольной и опытной групп, было обнаружено, что в данном возрасте статистически значимые изменения проявились в уменьшении активности ГСДГ (Табл. 7). Снижение активности НАДФН-д может быть сопоставлено с тем фактом, что к месячному возрасту темпы роста массы мозга и полушария у животных опытной группы сначала сравниваются с таковыми в контроле, а затем становятся ниже, чем в контроле. Сниженная активность ГСДГ, выявленная в нейронах неокортекса подопытных крыс может быть связана с выраженными в месячном возрасте межгрупповыми различиями темпов роста гонад, их гормональной активностью (Литвинцева, 2010).

3.5.4. Особенности нейронов коры у 60-суточных крыс при экспериментальной акселерации

3.5.4.1. Морфометрическая характеристика нейронов неокортекса и гиппокампа

Собственно теменная доля. Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя II неокортекса животных из малых пометов была больше, чем в контроле, при этом статистически достоверных различий не наблюдалось ($52,9 \pm 2,2$ мкм² и $49,2 \pm 1,2$ мкм²). Как у самцов, так и у самок, опытной и контрольной групп также выявлялась тенденция к увеличению данного показателя. Статистически значимых изменений в площади сечения ядер этих нейронов также не обнаруживалось (Табл. 8). В неокортексе как самцов, так и самок межгрупповые

различия этого показателя были незначительны и статистически недостоверны (у самцов - $38,1 \pm 1,2 \text{ мкм}^2$ против $40,2 \pm 1,1 \text{ мкм}^2$, $P > 0,05$, у самок - $38,0 \pm 1,5 \text{ мкм}^2$ против $36,9 \pm 0,15 \text{ мкм}^2$ соответственно, $P > 0,1$). В то же время, размеры ядрышек в данных нейронах у животных опытной группы были статистически достоверно увеличены ($4,7 \pm 0,1 \text{ мкм}^2$ против $4,3 \pm 0,1 \text{ мкм}^2$). При разделении животных по полу, у подопытных самцов также наблюдалась достоверно большая площадь сечения ядрышек этих нейронов (Табл. 8). У самок опытной группы выявлялась тенденция к увеличению данного показателя ($4,8 \pm 0,16 \text{ мкм}^2$ и $4,5 \pm 0,15 \text{ мкм}^2$, $P > 0,1$). Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя V у животных подопытной группы была достоверно увеличена, по сравнению с контрольной группой ($93,3 \pm 2,8 \text{ мкм}^2$ и $83,5 \pm 3,6 \text{ мкм}^2$ соответственно). У экспериментальных самок размеры цитоплазмы нейронов слоя V неокортекса составили $94,4 \pm 4,3 \text{ мкм}^2$, у контрольных – $76,4 \pm 5,05 \text{ мкм}^2$, $P < 0,05$). У самцов исследуемых групп имелась тенденция к увеличению данного показателя (Табл. 8). Размеры ядер нейронов слоя V коры мозга крыс опытной группы не имели статистически значимых межгрупповых различий ($58,4 \pm 1,87 \text{ мкм}^2$ и $65,4 \pm 4,1 \text{ мкм}^2$). Их не было выявлено и при сравнении показателей, полученных при изучении мозга животных одного пола (Табл. 8). Различия между опытными и контрольными животными в площади сечения ядрышек нейронов слоя V неокортекса были близки к достоверным ($6,4 \pm 0,18 \text{ мкм}^2$ и $6,0 \pm 0,1 \text{ мкм}^2$, $P < 0,1$, $P > 0,05$). Увеличение размеров ядрышек этих нейронов наблюдалось у самок опытной группы, при этом различия с контролем являлись статистически значимыми ($6,5 \pm 0,3 \text{ мкм}^2$ против $5,7 \pm 0,1 \text{ мкм}^2$). У самцов сравниваемых групп выявлялась тенденция к увеличению данного показателя (Табл. 8).

Переднетеменная доля. Животные опытной группы отличались от контрольной достоверно большими размерами цитоплазмы нейронов слоя II неокортекса ($59,9 \pm 1,6 \text{ мкм}^2$ и $52,6 \pm 1,2 \text{ мкм}^2$). У самок проявились аналогичные межгрупповые различия данного показателя (Табл. 8). У самцов опытной группы прослеживалась только тенденция к увеличению этого показателя ($56,6 \pm 3,2 \text{ мкм}^2$

против $52,8 \pm 1,5$ мкм², $P > 0,1$). Площадь сечения ядер нейронов слоя II составила в опытной группе $42,6 \pm 1,1$ мкм², в контрольной группе – $42,1 \pm 1,4$ мкм², то есть практически не различалась. Этот показатель не имел статистических различий и при сравнении его отдельно, у самцов и самок (Табл. 8). Площадь сечения ядрышек нейронов данного слоя мозга крыс из малых пометов составила $4,8 \pm 0,14$ мкм², у животных из контрольных пометов – $4,4 \pm 0,1$ мкм². ($P < 0,05$). При этом как у самцов, так и у самок опытной группы наблюдалась тенденция к увеличению размеров ядрышек этих нейронов (Табл. 8).

Статистически значимые изменения были обнаружены в цитоплазме нейронов слоя V неокортекса животных опытной группы, по сравнению с контролем ($107,4 \pm 4,6$ мкм² и $82,2 \pm 2,6$ мкм², $P < 0,05$). У экспериментальных самцов площадь сечения цитоплазмы клеток слоя V составила $105 \pm 6,8$ мкм², у самок – $109 \pm 6,7$ мкм². У интактных самцов данный показатель равнялся $80,2 \pm 2,9$ мкм², у самок – $89,1 \pm 0,8$ мкм². Межгрупповые различия между опытными и контрольными группами являются статистически достоверными (Табл. 8). Площадь сечения ядер нейронов слоя V коры мозга животных опытной группы была больше, чем в контроле, при этом достоверные различия не выявлялись ($66,6 \pm 2,8$ мкм² против $64,4 \pm 2,1$ мкм²). У самцов и самок опытной группы, также проявлялась тенденция к увеличению размеров ядер клеток этого слоя (Табл. 8). Размеры ядрышек этих нейронов слоя у животных подопытной группы достоверно превышали таковых в контроле ($7 \pm 0,2$ мкм² против $6,1 \pm 0,2$ мкм²). Они были увеличены как у самцов, так и у самок опытной группы. При этом они не были статистически значимыми (Табл. 8).

Гиппокамп. Площадь сечения цитоплазмы нейронов гиппокампа у животных подопытной группы была больше, чем в контроле ($60,1 \pm 1,6$ мкм² и $53,6 \pm 1,2$ мкм², $P < 0,05$). Для подопытных самок были также характерны достоверно увеличенные по сравнению с контролем размеры цитоплазмы клеток гиппокампа ($62,3 \pm 1,97$ мкм² и $51,4 \pm 0,4$ мкм², $P < 0,05$). У самцов сравниваемых групп наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя (Табл. 8). Размеры ядер

нейронов гиппокампа мозга самцов и самок опытной группы имели разнонаправленные отличия от контроля. У самцов подопытной группы наблюдалось уменьшение площади их сечения ($42 \pm 2,2$ мкм² против $49,4 \pm 1,7$ мкм², $P < 0,05$). У самок опытной группы, напротив, были характерны достоверно большие, чем в контроле, размеры ядер нейронов гиппокампа ($47,7 \pm 1,4$ мкм² и $43,8 \pm 0,1$ мкм²). Межгрупповые различия площади сечения ядрышек нейронов гиппокампа были статистически достоверными ($5,2 \pm 0,11$ мкм² в опытной группе и $4,7 \pm 0,1$ мкм²). Экспериментальные самки также отличались от контрольных большими размерами ядрышек нейронов гиппокампа ($5,4 \pm 0,09$ мкм² и $4,6 \pm 0,1$ мкм², соответственно, $P < 0,05$). У самцов опытной и контрольной групп различия в данного показателя были незначительны и статистически недостоверны ($5 \pm 0,1$ мкм² и $4,8 \pm 0,1$ мкм², $P > 0,05$).

3.5.4.2. Гистохимическая характеристика нейронов неокортекса и гиппокампа

Концентрация РНК. У животных опытной группы наблюдалась тенденция к увеличению концентрации РНК в цитоплазме нейронов слоя II СТД неокортекса ($0,360 \pm 0,007$ усл. ед. против $0,346 \pm 0,007$ усл. ед. в контроле). Аналогичные изменения данного показателя проявились и у экспериментальных самок. Достоверно большая, чем в контроле, концентрация РНК в цитоплазме нейронов слоя II СТД обнаружилась в мозге самцов подопытной группы ($0,373 \pm 0,009$ усл. ед. и $0,346 \pm 0,009$ усл. ед.). Концентрация РНК в цитоплазме нейронов слоя V СТД неокортекса животных опытной группы была больше, чем в контроле ($0,368 \pm 0,013$ усл. ед. против $0,334 \pm 0,012$ усл. ед., $P > 0,05$). Как у самцов, так и у самок, сравниваемых групп, наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя.

В ПТД неокортекса животных из малых пометов концентрация РНК в цитоплазме нейронов слоя II практически не отличалась от контрольной ($0,354 \pm 0,013$ усл. ед. и $0,359 \pm 0,010$ усл. ед., соответственно). Данный показатель не имел достоверных межгрупповых различий, как у самцов, так и у самок (Табл.

8). В нейронах слоя V у животных подопытной группы наблюдалось достоверное увеличение концентрации РНК ($0,382 \pm 0,01$ усл. ед. против $0,352 \pm 0,011$ усл. ед.). При разделении животных по половому признаку, как у экспериментальных самцов, и у самок, данный показатель имел тенденцию к повышению ($P > 0,05$) (Табл. 8). Концентрация РНК в цитоплазме нейронов гиппокампа у крыс опытной группы была достоверно больше, чем в контроле ($0,382 \pm 0,01$ усл. ед. и $0,352 \pm 0,011$ усл. ед.). У самцов и самок опытной и контрольной групп выявлялась тенденция к увеличению концентрации РНК в клетках гиппокампа (Табл. 8).

Активность ферментов. У животных опытной группы активность НАДН-д в цитоплазме нейронов слоя II была выше, чем в контроле ($0,320 \pm 0,011$ усл. ед. и $0,307 \pm 0,01$ усл. ед., $P > 0,05$). Тенденция к увеличению активности НАДН-д в цитоплазме клеток этого слоя наблюдалась у самцов и у самок сравниваемых групп (Табл. 8). У животных опытной группы активность НАДН-д в цитоплазме нейронов слоя V неокортекса существенно не отличалась от контрольной ($0,313 \pm 0,011$ усл. ед. и $0,309 \pm 0,01$ усл. ед., $P > 0,05$). Для экспериментальных самцов были характерны достоверно большие, чем в контроле показатели активности данного фермента ($0,341 \pm 0,012$ усл. ед. и $0,303 \pm 0,011$ усл. ед.). У самок опытной группы активность НАДН-д в цитоплазме нейронов слоя V, напротив была снижена, по сравнению с таковой в контроле (Табл. 8). Активность НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя II неокортекса крыс опытной группы не имела достоверных отличий от контроля. Они отсутствовали и при сравнении активности у животных одного пола (Табл. 8). В цитоплазме нейронов слоя V коры мозга животных опытной группы активность НАДФН-д практически не отличалась от показателя контрольной группы (Табл. 8). При разделении животных по полу, как у самцов, так и у самок, опытной группы, по сравнению с контролем, наблюдалась тенденция к увеличению активности данного фермента (самцы – $0,425 \pm 0,028$ усл. ед. и $0,415 \pm 0,028$ усл. ед.; самки – $0,383 \pm 0,041$ усл. ед. и $0,360 \pm 0,002$ усл. ед.). При изучении активность ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II неокортекса были выявлены близкие показатели у крыс опытной и контрольной

групп, ($0,233 \pm 0,011$ усл. ед. и $0,224 \pm 0,011$ усл. ед.). При этом у экспериментальных самок наблюдались достоверно большие, чем у контрольных, показатели активности данного фермента в слое II ($0,240 \pm 0,019$ усл. ед. против $0,190 \pm 0,009$ усл. ед.). У самцов опытной группы активность ГСДГ в цитоплазме клеток этого слоя не имела достоверных отличий от контроля (Табл. 8). Активность ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя V коры мозга крыс из малых пометов равнялась $0,232 \pm 0,013$ усл. ед.; у контрольных данный показатель составил $0,203 \pm 0,006$ усл. ед. Различия между сравниваемыми группами статистически достоверны. При разделении данных групп по полу, для подопытных самок было характерно достоверное превышение активности ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя V ($0,244 \pm 0,019$ усл. ед. и $0,191 \pm 0,007$ усл. ед.), а у самцов обнаруживалась тенденция к увеличению активности данного фермента ($0,215 \pm 0,013$ усл. ед. и $0,207 \pm 0,007$ усл. ед.). Увеличение активности НАДН-д наблюдалось в нейронах гиппокампа мозга крыс из уменьшенных пометов, по сравнению с контролем ($0,399 \pm 0,02$ усл. ед. против $0,358 \pm 0,023$ усл. ед.). Активность НАДН-д в гиппокампе мозга самцов опытной группы была достоверно больше, чем в контроле ($0,424 \pm 0,036$ усл. ед. и $0,329 \pm 0,017$ усл. ед.). У экспериментальных самок, напротив, данный показатель был меньше, чем в контроле ($0,382 \pm 0,024$ усл. ед. и $0,459 \pm 0,006$ усл. ед., $P < 0,05$). У животных из малых пометов активность НАДФН-д в гиппокампе не имела достоверных различий с контролем. Они отсутствовали и при сопоставлении показателя у животных одного пола (Табл. 8). При исследовании активности ГСДГ в цитоплазме нейронов гиппокампа мозга крыс подопытной группы была выявлена тенденция к увеличению данного показателя, по сравнению с контролем, при этом статистически достоверных различий не обнаружилось ($0,274 \pm 0,016$ усл. ед. и $0,237 \pm 0,014$ усл. ед.). Она наблюдалась как у самцов, так и у самок (Табл. 8).

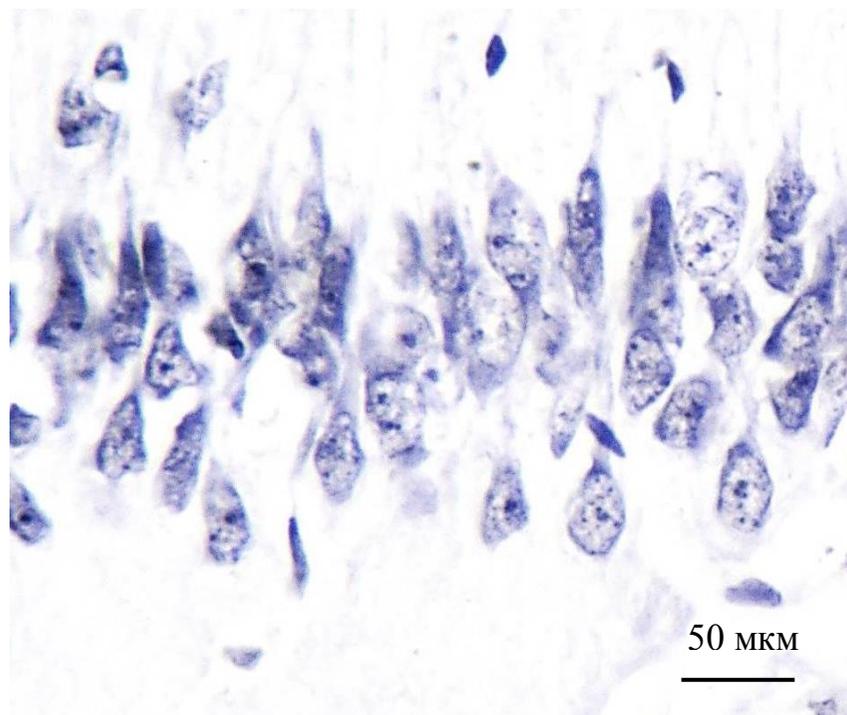
Таблица 8.

**Влияние уменьшения численности пометов на морфометрические и гистохимические показатели нейронов
коры мозга 60-суточных крыс**

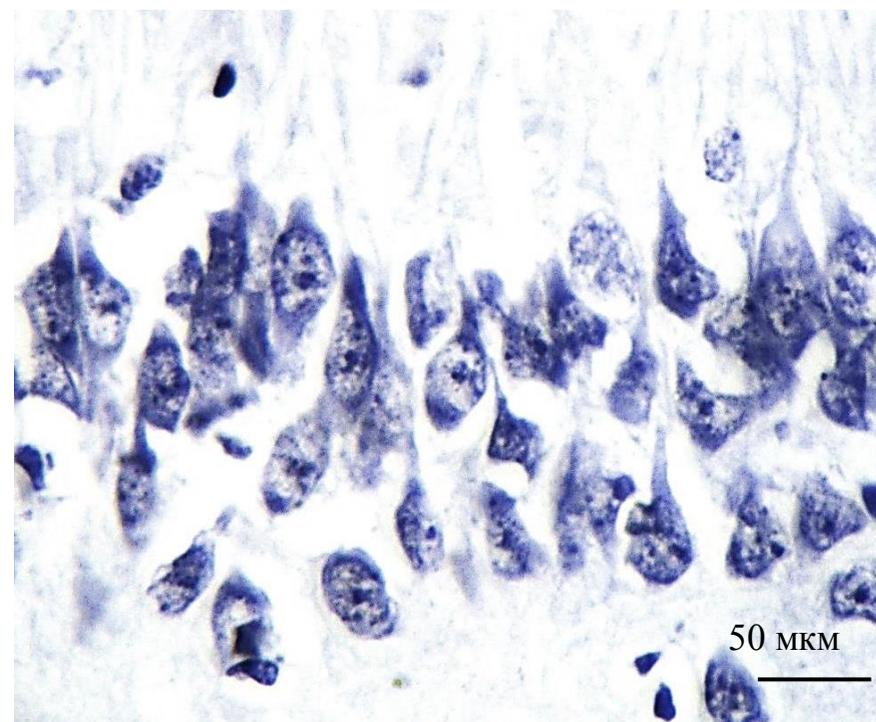
| Показатели | | | Самцы | | Самки | |
|--|----------|------------|----------|-----------|-----------|------------|
| | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт |
| СТД, площадь сечения, мкм² | | | | | | |
| цитоплазма нейронов слоя II | 49,2±1,2 | 52,9±2,2 | 48,8±1,5 | 51,7±0,9 | 50,6±0,9 | 53,8±3,8 |
| ядра нейронов слоя II | 39,4±1,0 | 38±0,9 | 40,2±1,1 | 38,1±1,2 | 36,9±0,15 | 38,0±1,5 |
| ядрышки нейронов слоя II | 4,3±0,1 | 4,7±0,1* | 4,2±0,1 | 4,6±0,09* | 4,5±0,15 | 4,8±0,16 |
| цитоплазма нейронов слоя V | 83,5±3,6 | 93,3±2,8* | 85,5±4,3 | 91±3,5 | 76,4±5,05 | 94,4±4,3* |
| ядра нейронов слоя V | 65,4±4,1 | 58,4±1,87 | 67,8±4,8 | 59,7±1,4 | 57±3,9 | 57,6±3,1 |
| ядрышки нейронов слоя V | 6,0±0,1 | 6,4±0,18 | 6,1±0,15 | 6,2±0,2 | 5,7±0,1 | 6,5±0,3* |
| ПТД, площадь сечения, мкм² | | | | | | |
| цитоплазма нейронов слоя II | 52,6±1,2 | 59,9±1,6* | 52,8±1,5 | 56,6±3,2 | 51,9±2,1 | 62,2±1,2* |
| ядра нейронов слоя II | 42,1±1,4 | 42,6±1,1 | 41,5±1,7 | 42,4±1,6 | 43,95±1,6 | 42,7±1,5 |
| ядрышки нейронов слоя II | 4,4±0,1 | 4,8±0,14* | 4,3±0,1 | 4,6±0,3 | 4,6±0,5 | 5,0±0,09 |
| цитоплазма нейронов слоя V | 82,2±2,6 | 107,4±4,6* | 80,2±2,9 | 105±6,8* | 89,1±0,8 | 109±6,7* |
| ядра нейронов слоя V | 64,4±2,1 | 66,6±2,8 | 63,7±2,6 | 66,3±2,0 | 66,6±2,2 | 66,8±4,7 |
| ядрышки нейронов слоя V | 6,1±0,2 | 7±0,2* | 6,0±0,2 | 6,6±0,3 | 6,6±0,35 | 7,1±0,3 |
| Гиппокамп, площадь сечения, мкм² | | | | | | |
| цитоплазма нейронов гиппокампа | 53,6±1,2 | 60,1±1,6* | 54,2±1,5 | 56,9±1,9 | 51,4±0,4 | 62,3±1,97* |
| ядра нейронов гиппокампа | 48,2±1,6 | 45,4±1,46 | 49,4±1,7 | 42±2,2* | 43,8±0,1 | 47,7±1,4* |
| ядрышки нейронов гиппокампа | 4,7±0,1 | 5,2±0,11* | 4,8±0,1 | 5±0,1 | 4,6±0,1 | 5,4±0,09* |

| Показатели | | | Самцы | | Самки | |
|---|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт |
| Концентрация РНК, в цитоплазме нейронов, усл. ед: слой II STD | 0,346±0,007 | 0,360±0,007 | 0,346±0,009 | 0,373±0,009* | 0,346±0,008 | 0,352±0,009 |
| слой V STD | 0,334±0,012 | 0,368±0,013 | 0,325±0,013 | 0,352±0,015 | 0,363±0,009 | 0,380±0,018 |
| слой II ПТД | 0,359±0,010 | 0,354±0,013 | 0,361±0,013 | 0,354±0,009 | 0,354±0,008 | 0,354±0,021 |
| слой V ПТД | 0,359±0,009 | 0,372±0,02 | 0,364±0,011 | 0,371±0,023 | 0,343±0,01 | 0,372±0,032 |
| Гиппокамп | 0,352±0,011 | 0,382±0,01* | 0,354±0,014 | 0,371±0,016 | 0,347±0,022 | 0,390±0,014 |
| Активность ферментов, усл. ед.: НАДН-д слой II | 0,307±0,01 | 0,320±0,011 | 0,308±0,014 | 0,319±0,018 | 0,304±0,004 | 0,321±0,016 |
| НАДН-д слой V | 0,309±0,01 | 0,313±0,011 | 0,303±0,011 | 0,341±0,012* | 0,329±0,016 | 0,294±0,013 |
| НАДФН-д слой II | 0,398±0,023 | 0,391±0,023 | 0,393±0,028 | 0,418±0,033 | 0,414±0,039 | 0,373±0,032 |
| НАДФН-д слой V | 0,403±0,023 | 0,400±0,027 | 0,415±0,028 | 0,425±0,028 | 0,360±0,002 | 0,383±0,041 |
| ГСДГ слой II | 0,224±0,011 | 0,233±0,011 | 0,234±0,01 | 0,223±0,005 | 0,190±0,009 | 0,240±0,019* |
| ГСДГ слой V | 0,203±0,006 | 0,232±0,013* | 0,207±0,007 | 0,215±0,013 | 0,191±0,007 | 0,244±0,019* |
| Гиппокамп: НАДН-д гиппокамп | 0,358±0,023 | 0,399±0,02 | 0,329±0,017 | 0,424±0,036* | 0,459±0,006 | 0,382±0,024* |
| НАДФН-д гиппокамп | 0,494±0,023 | 0,491±0,035 | 0,494±0,028 | 0,534±0,04 | 0,495±0,059 | 0,463±0,05 |
| ГСДГ гиппокамп | 0,237±0,014 | 0,274±0,016 | 0,241±0,016 | 0,259±0,029 | 0,223±0,039 | 0,285±0,018 |

* различия достоверны ($P < 0,05$) по сравнению с контролем



А



Б

Рис. 16. Нейроны гиппокампа. Окраска галлоцианином. А) контроль; Б) опыт

Резюме. У 60-суточных животных, выращенных в уменьшенных пометах, обнаружилось меньшее, чем в контроле, число различий в показателях, отражающих признаки развития головного мозга, по сравнению с таковыми в 30-суточном возрасте. При этом, 60-суточные животные из малых пометов имеют ряд таких же отличий морфометрических, гистохимических показателей, и в 30-суточном возрасте (достоверное увеличение размеров цитоплазмы нейронов слоя II и V ПТД неокортекса и гиппокампа, ядрышек нейронов слоя V ПТД). При учете гендерной принадлежности, выявляется, что у экспериментальных самок в данном возрасте имеется большее число отличий от контроля, чем у самцов.

Нейроны СТД коры мозга животных опытной группы имели достоверно большую, чем в контроле, площадь сечения цитоплазмы слоя V и ядрышек слоя II. При этом, у подопытных самок было выявлено достоверное увеличение размеров цитоплазмы и ядрышек слоя V, а у самцов обнаружались только увеличенные размеры ядрышек нейронов слоя II, по сравнению с контролем.

У животных подопытной группы в ПТД неокортекса наблюдалось больше достоверных различий от контроля в показателях, отражающих темпы развитие мозга, чем в СТД. Увеличенные размеры цитоплазмы нейронов слоя II и V неокортекса крыс из малых пометов говорят об уменьшении ядерно-цитоплазматического соотношения (Табл. 8). Нейроны гиппокампа мозга животных экспериментальной группы имели достоверно увеличенную площадь сечения цитоплазмы и ядрышек, в отличие от контрольной группы.

При изучении гистохимических показателей у животных из малых пометов наблюдалось увеличение концентрации РНК (Рис. 16), активности НАДН-д и ГСДГ в цитоплазме нейронов некоторых локализаций. У животных опытной группы выявилось достоверное увеличение концентрации РНК в нейронах гиппокампа (Табл. 8). В гиппокампе подопытных крыс наблюдалась тенденция к увеличению активности НАДН-д в цитоплазме клеток. При учете гендерной принадлежности, как у самцов подопытной группы, так и у самок, имелись достоверно большие от контроля показатели. При исследовании активности

ферментов у животных опытной группы было выявлено достоверное увеличение активности ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя V. Экспериментальные самки характеризовались также достоверно большей, чем в контроле, активностью ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II и V, что может свидетельствовать об усилении стероидогенеза в клетках мозга данных локализаций (Табл. 8).

Таким образом, у животных данного возраста, некоторые морфометрические и гистохимические показатели были сходны с таковыми у 30-суточных животных, что в свою очередь может говорить о переходе к взрослому самостоятельному образу жизни. При изучении активности ферментов у животных из малых пометов была обнаружена увеличенная активность ГСДГ в слое V, по сравнению с контролем. Такие же изменения были характерны и для самок исследуемых групп.

3.5.5. Особенности поведения крыс с экспериментальной акселерацией в приподнятом крестообразном лабиринте

При исследовании ВНД у подопытных крыс в 25-суточном возрасте было выявлено увеличение медиан времени бездействия более чем в 2 раза (Табл. 9, 10), медиана времени стоек была увеличена в 1,5 раза, а медиана их частоты в - 1,4 раза. Подопытные животные отличались также повышенными медианами пребывания в открытых рукавах по временным (1,3 раза) и частотным (2,5 раза) характеристикам. Интегральный показатель, «исследовательская активность», отличался от контроля более высокой медианой по времени (на 26%) и частоте (на 14%) (Рис. 17, 18).

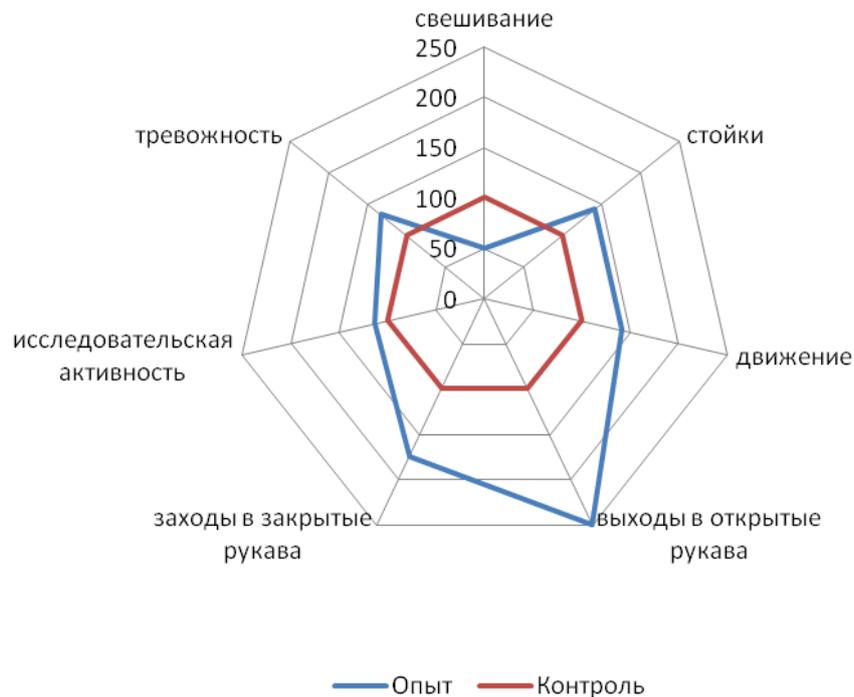


Рис. 17. Показатели высшей нервной деятельности крыс из малых и больших пометов (в %) по медианам некоторых временных характеристик в приподнятом крестообразном лабиринте в возрасте 25 суток (контроль принят за 100%).

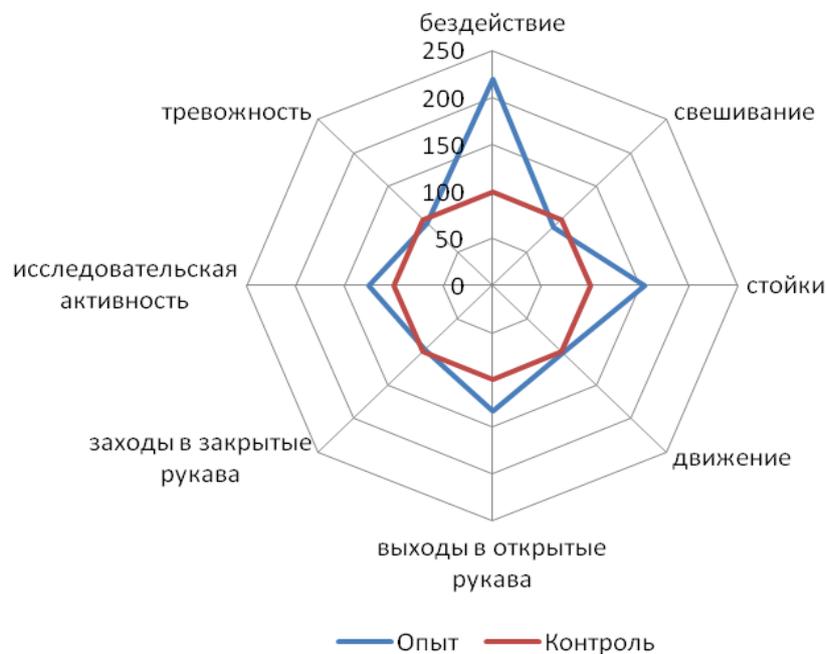


Рис. 18. Показатели высшей нервной деятельности крыс из малых и больших пометов в приподнятом крестообразном лабиринте в возрасте 25 суток (в %) по медианам некоторых частотных характеристик (контроль принят за 100%).

Таблица 9.

Время (медиана, сек), занятое крысами в приподнятом крестообразном лабиринте

| Группа | Опыт | Контроль |
|--|-------------|----------|
| Показатели | 25-суточные | |
| Бездействие | 5,25 | 2,4 |
| Свешивание | 1,9 | 2,1 |
| Стойки | 18,4 | 11,9 |
| Грумминг | 1,43 | 0,81 |
| Принюхивание | 173 | 177 |
| Движение | 138 | 136 |
| Открытые рукава | 29,2 | 22 |
| Закрытые рукава | 149 | 156 |
| Исследовательская активность, усл. ед. | 52,6 | 41,8 |
| Тревожность, усл. ед. | 276 | 292 |

Таблица 10.

Частотные показатели, медиана (% от контроля) поведения крыс в приподнятом крестообразном лабиринте

| Показатели | 25-суточные |
|------------------------------|-------------|
| | время, сек |
| Свешивание | 90 |
| Стойки | 155 |
| Движение | 101 |
| Выходы в открытые рукава | 133 |
| Заходы в закрытые рукава | 96 |
| Исследовательская активность | 126 |
| Тревожность | 94 |

Примечание: контроль принят за 100%

3.6. Заключение.

Изложенные в данном разделе данные свидетельствуют о том, что исследованные нейроны неокортекса и гиппокампа крыс с экспериментальной акселерацией имеют морфометрические и гистохимические отличия от контрольных показателей. При этом в разных возрастных группах они были выражены с меньшим постоянством по сравнению с описанными ранее отличиями гравиметрических показателей и показателей, отражающих темпы возрастного развития мозга, описанные в предыдущем разделе этой главы. По-видимому, это обусловлено тем, что морфометрические и гистохимические характеристики нейронов изменяются не только в процессе онтогенетического созревания мозга, но также – и при изменениях их функционального состояния, причины которых обычно не выявляются.

При анализе межгрупповых различий нейронов было установлено, что наибольшее их количество характерно для мозга 5-суточных крыс. У подопытных животных они имели целый ряд морфометрических и гистохимических отличий от нейронов контрольных животных. В слое II и V СТД неокортекса у экспериментальных животных выявилось достоверное увеличение площади сечения цитоплазмы, ядер и ядрышек нейронов, что в совокупности указывает на большие размеры данных клеток по сравнению с таковыми в контрольной группе.

Для нейронов гиппокампа крыс опытной группы животных было характерно увеличение площади сечения ядра и ядрышек клеток, по сравнению с контрольной группой, тогда как размеры цитоплазмы не имели достоверных межгрупповых различий (Ткач, Рыжавский, 2015).

Таким образом, в нейронах нескольких локализаций у животных подопытной группы отмечалось достоверное увеличение размеров ядер при отсутствии такого увеличения цитоплазмы, что свидетельствует о повышении в данных клетках ядерно-цитоплазматического отношения.

Описанные морфометрические отличия нейронов коры подопытных крыс сочетались с гистохимическими. Так, животные имевшие признаки акселерации,

отличались повышенной концентрацией РНК, более высокой, чем в контроле, активностью НАДН-д, НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя II и V неокортекса и гиппокампа. Достоверное увеличение концентрации РНК в цитоплазме нейронов слоя II и V СТД, слоя II ПТД коры головного указывает на более интенсивные процессы синтеза белка в клетках неокортекса подопытной группы животных, по сравнению с контрольной. Подтверждением этому служат и описанные межгрупповые отличия размеров ядрышек, ядер, цитоплазмы в корковых нейронах, а также – увеличение толщины коры ПТД и СТД, активности НАДН-д и НАДФН-д (Ткач, Рыжавский, 2014).

В 14-суточном возрасте у крысят из малочисленных пометов нейроны коры имеют меньше отличий от контроля по сравнению с наблюдавшимися в 5-суточном возрасте. Размерные характеристики нейронов имеют в 14-суточном возрасте достоверные межгрупповые различия цитоплазмы в слое II ПТД, СТД и гиппокампа, проявляющиеся достоверным увеличением ее площади сечения. Кроме того, наблюдается увеличение размеров ядрышек в слое II СТД. Необходимо отметить, что остальные изучавшиеся размерные характеристики у подопытных крыс также превышали контрольные, однако эти различия не были статистически значимыми.

Концентрация РНК не имела достоверных межгрупповых различий в цитоплазме нейронов всех исследованных локализаций. В сочетании с большими размерами цитоплазмы это может рассматриваться как свидетельство большего ее содержания в перикарионах исследованных нейронов. Исследованные нами НАДН-д и НАДФН-д не имели статистически достоверных межгрупповых различий активности, что свидетельствует об отсутствии межгрупповых различий интенсивности внутри- и немитохондриального окисления (Стайер, 1984) в исследованных нейронах. Активность ГСДГ в нейронах неокортекса у подопытных животных была ниже, чем у контрольных (Ткач, Рыжавский, 2014). Учитывая данные о том, что нейростероиды, синтезируемые с участием данного фермента, являются стимуляторами роста нейронов (Karishma, Herbert,

2002; Tsutsui et al., 2009), можно предположить, что в увеличенных в размерах нейронах неокортекса подопытных крыс эта стимуляция становится меньшей, чем у контрольных.

Сопоставление межгрупповых различий нейронов коры у крыс с акселерацией и контрольных в 14- и 5-суточном возрасте свидетельствует об уменьшении числа межгрупповых различий. Нам представляется возможным предположение о том, что причина этого – уменьшение в сравниваемых группах зависимости к 14-суточному возрасту от матери, переход к «смешанному» питанию, расширением видов «деятельности» и объема поступающей информации, что уменьшает различия условий развития животных сравниваемых групп (Ткач, Рыжавский, 2014).

В 30-суточном возрасте, знаменующем у крыс окончание молочного периода, происходит «приближение» структуры коры мозга к таковой у взрослых животных, число достоверных межгрупповых различий нейронов, отражающих ускоренное (по сравнению с контролем) развитие мозга - также значительно меньше, чем у 5-суточных крысят.

В СТД неокортекса, а также в гиппокампе мозга животных опытной группы наблюдалась тенденция к увеличению некоторых размерных характеристик нейронов. У крыс из малых пометов в ПТД неокортекса было обнаружено больше достоверных различий от контроля, чем в СТД. Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя II ПТД коры мозга подопытных животных была достоверно больше, чем в контроле. В слое V ПТД неокортекса экспериментальных животных размеры цитоплазмы и ядрышек нейронов были достоверно увеличены, по сравнению с контролем, что может говорить об усилении синтеза в них белка. Достоверное увеличение концентрации РНК выявлялось в нейронах слоя V СТД коры мозга животных из малых пометов. У животных подопытной группы в цитоплазме нейронов некоторых локализаций наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя, в цитоплазме клеток

слоя V неокортекса самцов имели место статистически увеличение концентрации РНК.

В 30-суточном возрасте, как и в 14-суточном, статистически достоверных различий при исследовании активности НАДН-д, НАДФН-д, ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II и V коры мозга опытной группы животных от контроля не выявилось. Однако, при сравнении животных одного пола было выявлено, что у подопытных самцов имелось достоверное снижение активности НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя V. У самок опытной группы было выявлено снижение активности ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II и V, по сравнению с контролем. При изучении активности ферментов в цитоплазме нейронов гиппокампа мозга крыс контрольной и опытной групп, было обнаружено, что у последних активность ГСДГ была достоверно меньше (Ткач, Рыжавский, 2014) (Табл. 7). Биохимический анализ интенсивности СРО не выявил межгрупповых различий содержания гидроперекисей липидов, перекисных радикалов, интенсивности генерации свободных радикалов, общей антиоксидантной защиты. Выявленные морфологические отличия мозга у 30-суточных животных сочетались с изменениями их ВНД, исследованной в 25-суточном возрасте в ПКЛ, проявившимися большей исследовательской активностью и меньшим уровнем тревожности.

В 60-суточном возрасте у подопытных животных обнаружилось меньшее число отличий от контроля в показателях, отражающих темпы развития головного мозга, по сравнению с таковыми в 30-суточном возрасте. 60-суточные животные из малых пометов, по сравнению с контролем, имеют ряд таких же морфометрических, гистохимических отличий, которые наблюдались и в 30-суточном возрасте. При этом у самок экспериментальной группы в данном возрасте имелось большее число отличий от контроля, чем у самцов.

Нейроны в СТД коры мозга животных опытной группы имели достоверно большую, чем в контроле площадь сечения цитоплазмы слоя V и ядрышек слоя II. При разделении по полу животных, было выявлено, что у подопытных самок

имеется достоверное увеличение цитоплазмы и ядрышек слоя V, а у самцов обнаружались только увеличенные размеры ядрышек нейронов слоя II.

У животных подопытной группы в ПТД неокортекса наблюдалось больше достоверных различий от контроля в показателях, отражающих ускоренное развитие мозга, чем в СТД. Нейроны гиппокампа животных экспериментальной группы имели увеличенную площадь сечения цитоплазмы и ядрышек, по сравнению с контрольной группой. У них достоверное увеличение концентрации РНК в цитоплазме нейронов гиппокампа (Табл. 8.). Для подопытных самцов была характерна достоверно большая, чем в контроле концентрация РНК в цитоплазме нейронов слоя II.

При исследовании активности ферментов у животных опытной группы было выявлено достоверное увеличение активности ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя V. Экспериментальные самки характеризовались также достоверно большей, чем в контроле активностью ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II и V, что может свидетельствовать об усилении стероидогенеза в клетках мозга данных локализаций. В гиппокампе мозга крыс сравниваемых групп наблюдалась тенденция к увеличению активности НАДН-д и ГСДГ в цитоплазме клеток.

В целом полученные результаты свидетельствуют о том, что по ряду показателей нейроны неокортекса и гиппокампа подопытных животных имеют такие отличия от контрольных, которые могут свидетельствовать о наличии признаков 1) большей продвинутой в развитии и 2) более высокой функциональной активности (Рыжавский, Ткач, 2016). При этом наиболее выражены эти отличия у 5-суточных животных, имеющих максимально высокую зависимость от матери, количества доступных нутриентов. При исследовании ВНД у 25-суточных крыс опытной группы наблюдалось увеличение времени и частоты пребывания в открытых рукавах, свешиваний, стоек. То есть животные из уменьшенных пометов имели низкую тревожность и более высокий, чем в контроле, уровень исследовательской активности (Pellow et al., 1985; Сапожников и др., 2002).

4. Влияние ретаболила на показатели развития крыс при экспериментальной акселерации

4.1. Влияние ретаболила на показатели развития 14-суточных крыс при экспериментальной акселерации

4.1.1. Гравиметрические показатели

У 14-суточных подопытных животных длина тела не имела достоверных отличий от таковых в контроле. При учете гендерной принадлежности у самцов опытной группы достоверных отличий от контроля не наблюдалось (Табл. 12). Длина тела самок подопытной группы была достоверно больше, чем в контрольной группе ($9,9 \pm 0,3$ см против $8,7 \pm 0,5$ см). Масса тела крыс опытной группы достоверно не отличалась от показателей животных контрольной группы ($26,54 \pm 1,68$ г против $27,7 \pm 1,60$ г). У крыс обоего пола сравниваемых групп достоверных различий в данном показателе не наблюдалось (Табл. 12).

У животных подопытной группы наблюдалась тенденция к снижению массы надпочечников ($2,9 \pm 0,3$ мг против $3,2 \pm 0,2$ мг, $P > 0,05$). Достоверные межгрупповые различия не выявлялись и при сравнении животных одного пола (Табл. 12). Масса семенников и яичников у животных опытной группы имела тенденцию к снижению (28 ± 3 мг против $34,2 \pm 2,8$ мг и $4 \pm 0,6$ мг против $4,3 \pm 0,5$ мг соответственно). Абсолютная и относительная масса головного мозга, а также масса полушарий крыс подопытной группы не имела достоверных отличий от таковых в контроле. Как у самцов, так и у самок, достоверных межгрупповых различий не выявилось (Табл. 12).

4.1.2. Морфометрические показатели

Собственно теменная доля. Толщина коры у животных опытной группы составила 1335 ± 33 мкм, у крыс контрольной группы – 1169 ± 26 мкм, то есть имелось ее достоверное увеличение. Оно выявлялось как у самцов, так и у самок экспериментальной группы (у самцов – 1352 ± 42 мкм против 1167 ± 38 мкм; у самок – 1308 ± 61 мкм против 1173 ± 25 мкм). Толщина слоя I коры у животных

подопытной группы не имела достоверных отличий от таковых в контроле, как у самцов, так и у самок (Табл. 12).

Численная плотность нейронов в слое II неокортекса животных подопытной группы, по сравнению с контролем, была достоверно уменьшена ($21,8 \pm 0,62$ и $25,0 \pm 0,53$ соответственно). Самцы и самки сравниваемых групп также имели аналогичные достоверные отличия (самцы – $22 \pm 0,7$ против $25 \pm 0,4$; самки – $21 \pm 0,8$ против $26 \pm 1,4$). Число нейронов в слое V коры мозга крыс экспериментальной группы было достоверно меньше, чем у животных контрольной группы ($10,9 \pm 0,48$ против $13,4 \pm 0,32$). Аналогичные достоверные межгрупповые изменения были обнаружены и при разделении животных по половому признаку (самцы – $11 \pm 0,7$ против $13 \pm 0,3$; самки – $11 \pm 0,3$ против $14 \pm 0,4$).

Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя II коры мозга крыс опытной группы, не имела достоверных отличий от таковых в контроле. У самцов опытной и контрольной групп также не выявлялись достоверные отличия в данном показателе (Табл. 12). У самок экспериментальной группы наблюдалась тенденция к увеличению площади сечения цитоплазмы в слое II неокортекса, по сравнению с контролем ($50 \pm 3,4$ мкм² против $43 \pm 2,5$ мкм²).

Размеры ядер нейронов слоя II неокортекса у крыс опытной группы имели тенденцию к увеличению ($57,9 \pm 2,16$ мкм² против $53,9 \pm 3,05$ мкм²). Однотипные изменения данного показателя были характерны как для самцов, так и для самок экспериментальной группы. Площадь сечения ядрышек нейронов слоя II коры мозга животных подопытной группы не имела достоверных отличий (Табл. 12). При учете гендерной принадлежности выявлено, что у самцов опытной группы размеры ядрышек были достоверно больше, чем у контрольных ($4,1 \pm 0,1$ мкм² и $3,8 \pm 0,1$ мкм²). У самок сравниваемых групп данный показатель практически не различался ($3,8 \pm 0,3$ мкм² и $3,7 \pm 0,1$ мкм²).

Размеры цитоплазмы нейронов слоя V коры мозга животных экспериментальной группы составили $91,9 \pm 2,61$ мкм² против $80,98 \pm 1,34$ мкм² у контрольных животных ($P < 0,05$). Достоверное увеличение этого показателя

имелось как у самцов, так и у самок подопытной группы (у самцов опытной группы - $90 \pm 1,6$ мкм² против $81 \pm 1,7$ мкм²; у самок – 92 ± 3 мкм² против $81 \pm 2,7$ мкм² ($P < 0,05$)).

Площадь сечения ядер нейронов слоя V в мозге крыс опытной группы имела достоверное увеличение по сравнению с контролем ($114,5 \pm 2,90$ мкм² против $96,1 \pm 3,64$ мкм²). При разделении животных по половому признаку, как у самцов, так и у самок опытной группы также наблюдалось достоверное увеличение данного показателя (Табл. 12). Площадь сечения ядрышек нейронов слоя V неокортекса экспериментальных животных была достоверно больше, чем в контроле ($6,9 \pm 0,25$ мкм² и $5,7 \pm 0,14$ мкм² соответственно). Аналогичные изменения в размерах ядрышек этих клеток выявлялись у самок опытной группой ($7,4 \pm 0,4$ мкм² и $5,7 \pm 0,4$ мкм², $P < 0,05$). У подопытных самцов наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя (Табл. 12).

Переднетеменная доля. Толщина коры у крыс экспериментальной группы не имела достоверных отличий от таковых в контроле. Они не выявлялись и при разделении животных с учетом гендерной принадлежности. Толщина слоя I коры мозга животных опытной группы не имела достоверных отличий от контроля. У самцов и самок исследуемых групп также не обнаруживалось статистически достоверных изменений данного показателя (Табл. 12).

Численная плотность нейронов слоя II неокортекса подопытных крыс, а также отдельно у самцов и самок, была близкой к таковой в контроле (Табл. 12). Число нейронов в поле зрения в слое V коры мозга крыс экспериментальной группы не имело достоверных отличий от контроля. Они не обнаруживались как у самцов, так и у самок сравниваемых групп (Табл. 12).

Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя II коры мозга животных подопытной группы была близкой к таковой в контроле ($48,4 \pm 2,30$ мкм² против $46,0 \pm 1,70$ мкм²). Размеры ядер нейронов слоя II неокортекса животных сравниваемых групп практически не различались (Табл. 12). Различия не обнаруживались и при сопоставлении этого показателя у крыс одного пола

(самцы – $59 \pm 3 \text{ мкм}^2$ и $59 \pm 2,9 \text{ мкм}^2$, самки – $55 \pm 0,9 \text{ мкм}^2$ и $54,5 \pm 0,3 \text{ мкм}^2$ в опыте и контроле соответственно). Площадь сечения ядрышек нейронов слоя II коры мозга крыс подопытной группы составила $4,16 \pm 0,14 \text{ мкм}^2$, у контрольной – $3,98 \pm 0,09 \text{ мкм}^2$. При этом в коре мозга подопытных самцов размеры ядрышек нейронов слоя II были достоверно больше, чем в контроле ($4,3 \pm 0,1 \text{ мкм}^2$ против $3,9 \pm 0,13 \text{ мкм}^2$). У самок достоверных межгрупповых отличий не выявлялось (Табл. 12).

Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя V в мозге крыс экспериментальной группы имела тенденцию к увеличению, по сравнению с контролем ($91,9 \pm 2,61 \text{ мкм}^2$ против $84,9 \pm 3,01 \text{ мкм}^2$). У самцов подопытной группы выявлялось её достоверное ($95 \pm 3,3 \text{ мкм}^2$ против $82 \pm 2,4 \text{ мкм}^2$ в контроле). У самок не наблюдалось достоверных межгрупповых отличий данного показателя (Табл. 12). Площадь сечения ядер нейронов слоя V неокортекса была близкой к таковой в контроле ($101,5 \pm 2,85 \text{ мкм}^2$ и $97,7 \pm 2,88 \text{ мкм}^2$). Это было характерно для мозга животных обоего пола. Размеры ядрышек нейронов коры мозга опытных животных не имели достоверных отличий от контроля, однако проявлялась тенденция к их увеличению ($6,4 \pm 0,21 \text{ мкм}^2$ против $6,0 \pm 0,12 \text{ мкм}^2$). Площадь сечения ядрышек нейронов слоя V коры мозга самцов опытной группы составила $6,6 \pm 0,2 \text{ мкм}^2$, контрольной – $6 \pm 0,2 \text{ мкм}^2$ ($P < 0,05$). У самок отмечалась тенденция к увеличению этого показателя (Табл. 12).

Гиппокамп. Размеры цитоплазмы нейронов гиппокампа крыс опытной группы были достоверно больше чем у контрольных ($56,9 \pm 1,87 \text{ мкм}^2$ против $47,6 \pm 1,61 \text{ мкм}^2$). У самцов экспериментальной группы площадь сечения цитоплазмы нейронов гиппокампа составила $56 \pm 2,7 \text{ мкм}^2$ против $47 \pm 2,2 \text{ мкм}^2$ в контрольной группе, у самок – $58 \pm 2,1 \text{ мкм}^2$ против $48 \pm 2,7 \text{ мкм}^2$ ($P < 0,05$).

Площадь сечения ядер нейронов гиппокампа подопытных крыс была достоверно больше, чем в контроле ($86,1 \pm 4,22 \text{ мкм}^2$ и $74,5 \pm 2,77 \text{ мкм}^2$ соответственно). У самцов и самок исследованных групп имелась тенденция к увеличению размеров ядер нейронов гиппокампа (Табл. 12). Площадь сечения

ядрышек нейронов гиппокампа у крыс опытной группы равнялась $5,0 \pm 0,4$ мкм² против $4,1 \pm 0,10$ мкм² в контрольной группе ($P < 0,05$). При разделении животных по половому признаку наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя, как у самцов, так и у самок подопытной группы (Табл. 12).

4.1.3. Гистохимические показатели

Концентрация РНК. В цитоплазме нейронов слоя II СТД неокортекса животных подопытной группы не выявлялось достоверных отличий от таковых в контроле ($0,348 \pm 0,011$ усл. ед. и $0,337 \pm 0,007$ усл. ед. соответственно). При разделении животных по гендерной принадлежности, между исследованными группами также не наблюдалось статистически значимых различий (Табл. 12).

В цитоплазме нейронов слоя V СТД в мозге крыс опытной группы наблюдалась тенденция к увеличению концентрации РНК неокортекса, по сравнению с контролем ($0,364 \pm 0,017$ усл. ед. и $0,348 \pm 0,013$ усл. ед.). Как у самцов, так и у самок исследованных групп статистически достоверных различий данного показателя не выявлялось (Табл. 12). Концентрация РНК в цитоплазме нейронов слоя II ПТД коры мозга экспериментальных животных не имела достоверных отличий от контроля, при этом была характерна тенденция к ее увеличению ($0,409 \pm 0,032$ усл. ед. и $0,350 \pm 0,016$ усл. ед.). Она наблюдалась у самцов подопытной группы (Табл. 12). У самок опытной группы концентрация РНК в цитоплазме нейронов слоя II неокортекса была достоверно выше, чем в контроле ($0,406 \pm 0,016$ усл. ед. против $0,296 \pm 0,016$ усл. ед.). Концентрации РНК в цитоплазме нейронов слоя V ПТД в коре мозга крыс подопытной группы была близкой к контрольной ($0,363 \pm 0,019$ усл. ед. и $0,340 \pm 0,009$ усл. ед. соответственно). При разделении животных по половому признаку также не наблюдалось достоверных отличий сравниваемых групп (Табл. 12).

Концентрация РНК в цитоплазме нейронов гиппокампа животных опытной группы составила $0,377 \pm 0,023$ усл. ед. против $0,344 \pm 0,014$ усл. ед. в контроле ($P > 0,05$). Достоверные отличия показателя не выявлялись и у самцов сравниваемых

групп (Табл. 12). У самок подопытной группы концентрация РНК в цитоплазме нейронов гиппокампа была достоверно выше, чем в контроле ($0,432 \pm 0,035$ усл. ед. против $0,350 \pm 0,018$ усл. ед.).

Концентрация липидов. В слое I (молекулярном) коры и белом веществе мозга крыс экспериментальной группы статистически достоверных отличий от контроля не выявлялось. Они не обнаруживались и при сравнении показателя у животных одного пола (Табл. 12).

Активность ферментов. Активность НАДН-д в цитоплазме нейронов слоя II неокортекса крыс опытной группы достоверно не отличалась от таковой в контроле. При разделении животных по гендерной принадлежности для самцов и самок исследуемых групп также не были характерны статистически достоверные различия (Табл. 12). Активность НАДН-д в цитоплазме клеток слоя V неокортекса была в опытной группе животных увеличена ($0,733 \pm 0,04$ усл. ед. против $0,687 \pm 0,04$ усл. ед. $P > 0,05$). У самцов опытной группы активность данного фермента составила $0,725 \pm 0,047$ усл. ед. против $0,675 \pm 0,061$ усл. ед. контрольной группы, у самок – $0,750 \pm 0,092$ усл. ед. против $0,704 \pm 0,048$ усл. ед. Различия между контролем и опытом не были статистически достоверными.

Активность НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя II в мозге крыс опытной группы не имела достоверных отличий от контроля, при этом выявлялась тенденция к ее увеличению ($0,641 \pm 0,039$ усл. ед. и $0,698 \pm 0,038$ усл. ед. соответственно). Подобный характер межгрупповых изменений наблюдался как у самцов, так и у самок (Табл. 12).

Активность НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя V неокортекса животных опытной группы составила $0,714 \pm 0,031$ усл. ед. против $0,685 \pm 0,04$ усл. ед. контрольной группы ($P > 0,05$). У самцов и самок исследуемых групп также не выявилось достоверных изменений активности НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя V неокортекса.

Активность ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II неокортекса у крыс экспериментальной группы имела тенденцию к увеличению, по сравнению с

контролем ($0,293 \pm 0,014$ усл. ед. против $0,273 \pm 0,014$ усл. ед.). Она наблюдалась и при сравнении показателя у крыс одного пола. Активность ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя V мозга подопытных крыс не имела статистически значимых отличий от контроля ($0,290 \pm 0,024$ усл. ед. против $0,274 \pm 0,017$ усл. ед.). Они не выявлялись и при учете гендерной принадлежности животных (Табл. 12). У животных опытной группы активность НАДН-д в цитоплазме клеток гиппокампа составила $0,814 \pm 0,021$ усл. ед. против $0,770 \pm 0,033$ усл. ед. контрольной группы. Различия не являлись статистически значимыми. При разделении животных по половому признаку межгрупповые изменения у самцов и самок были такой же направленности (Табл. 12). Активность НАДФН-д в цитоплазме нейронов гиппокампа крыс опытной группы имела тенденцию к повышению ($0,789 \pm 0,031$ усл. ед. против $0,738 \pm 0,04$ усл. ед.). Она наблюдалась как у самцов, так и у самок (Табл. 12). Активность ГСДГ в цитоплазме нейронов гиппокампа крыс опытной группы равнялась $0,333 \pm 0,017$ усл. ед, у контрольной – $0,304 \pm 0,017$ усл. ед., то есть у опытных крыс наблюдалась тенденция к увеличению активности данного фермента. При этом как у самцов, так и у самок сравниваемых групп достоверных различий в активности ГСДГ не выявлялось (Табл. 12).

4.1.4. Биохимические показатели

Исследование СРО в ткани полушария головного мозга показало, что у крыс, подвергнутых воздействию ретаболила, наблюдалось снижение содержания гидроперекисей липидов (h), замедление образования и накопления перекисных радикалов (S_{ind-1}). Угнетение процессов пероксидации липидов наблюдалось на фоне увеличения перекисной резистентности тканей (H). При этом показатели интенсивности генерации свободных радикалов (S_{sp}) и общей антиоксидантной антирадикальной защиты (S_{ind2}) сохранялись в пределах контрольного уровня (Табл. 11).

Таблица 11.

**ХМЛ-показатели (в отн. ед.) свободнорадикального статуса гомогенатов
полушария головного мозга 14-суточных белых крыс**

| Показатели | Группа | |
|-------------|-------------|--------------|
| | контроль | опыт |
| S_{sp} | 0,777±0,004 | 0,070±0,004 |
| h | 0,450±0,025 | 0,324±0,016* |
| S_{ind-1} | 0,610±0,030 | 0,482±0,020* |
| H | 1,02±0,03 | 0,86±0,04* |
| S_{ind-2} | 1,90±0,06 | 1,85±0,07 |

* различия достоверны ($P < 0,05$) по сравнению с контролем

Таблица 12.

**Влияние ретаболила на гравиметрические, морфометрические и гистохимические показатели развития
14-суточных крыс**

| Показатели | | | Самцы | | Самки | |
|---|--------------|--------------|----------|----------|----------|----------|
| | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт |
| Длина тела, см | 9,1±0,3 | 9,4 ±0,3 | 9,4 ±0,2 | 9,1 ±0,4 | 8,7±0,5 | 9,9±0,3* |
| Масса тела, г | 27,7±1,60 | 26,54±1,68 | 30±1,9 | 27±2,2 | 25±2,4 | 27±3 |
| Масса мозга, мг | 1132,5±25,47 | 1123,2±30,35 | 1164±37 | 1124±37 | 1086±18 | 1122±65 |
| Масса полушария, мг | 437±16,2 | 456±15,5 | 459±22 | 451±21,8 | 404±9,3 | 468±21 |
| Масса мозга относительная, мг\г | 41,6±1,72 | 43,08±1,60 | 40±1,5 | 43±2,2 | 44,7±3,4 | 43±2,5 |
| Масса надпочечников, мг | 3,2±0,2 | 2,9 ±0,3 | 3,5 ±0,2 | 3 ±0,3 | 2,8 ±0,5 | 3 ±0,7 |
| Масса гонад, мг | | | 34,2±2,8 | 28±3 | 4,3±0,5 | 4±0,6 |
| СТД, Толщина, мкм, кора | 1169±26 | 1335±33* | 1167±38 | 1352±42* | 1173±25 | 1308±61* |
| слой I | 132±9,6 | 121±5,6 | 127±11 | 118±6,2 | 141±19,7 | 126±12 |
| Число нейронов в поле зрения, слой II | 25,0±0,53 | 21,8±0,62* | 25±0,4 | 22±0,7* | 26±1,4 | 21±0,8* |
| слой V | 13,4±0,32 | 10,9±0,48* | 13±0,3 | 11±0,7* | 14±0,4 | 11±0,3* |
| Площадь сечения, мкм² | | | | | | |
| цитоплазма нейронов слоя II | 47,3±2,49 | 47,4±1,68 | 50±3,2 | 46,2±1,9 | 43±2,5 | 50±3,4 |
| ядра нейронов слоя II | 53,9±3,05 | 57,9±2,16 | 55±4,4 | 59±3,1 | 52±3,3 | 57±2,6 |
| ядрышки нейронов слоя II | 3,8±0,10 | 4,0±0,14 | 3,8±0,1 | 4,1±0,1* | 3,7±0,1 | 3,8±0,3 |
| цитоплазма нейронов слоя V | 80,98±1,34 | 91,9±2,61* | 81±1,7 | 90±1,6* | 81±2,7 | 92±3* |
| ядра нейронов слоя V | 96,1±3,64 | 114,5±2,90* | 99±3,2 | 112±3,6* | 90±9,2 | 120±3,1* |
| ядрышки нейронов слоя V | 5,7±0,14 | 6,9±0,25* | 6±0,1 | 6,6±0,3 | 5,7±0,4 | 7,4±0,4* |
| ПТД, толщина мкм, кора | 1449,9±48,66 | 1461,4±30,75 | 1515±53 | 1477±38 | 1319±42 | 1430±57 |
| слой I | 118±6,44 | 110±5,0 | 114±6,8 | 118±4,8 | 127±14 | 95±4,4 |
| Число нейронов в поле зрения, слой II | 21,3±0,57 | 20,6±0,47 | 21±0,5 | 21±0,7 | 22±1,5 | 21±0,6 |
| слой V | 11,7±0,36 | 10,9±0,62 | 11±0,5 | 11±0,9 | 12±0,3 | 11±0,8 |

Продолжение таблицы 12.

| Показатели | | | Самцы | | Самки | |
|---|-------------|-------------|-------------|-------------|-------------|--------------|
| | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт |
| Площадь сечения, мкм² | | | | | | |
| цитоплазма нейронов слоя II | 46,0±1,70 | 48,4±2,30 | 48±1,9 | 50,4±3,2 | 42±1,8 | 45±1,3 |
| ядра нейронов слоя II | 57,8±2,03 | 57,4±2,10 | 59±2,9 | 59±3 | 54,5±0,3 | 55±0,9 |
| ядрышки нейронов слоя II | 3,98±0,09 | 4,16±0,14 | 3,9±0,13 | 4,3±0,1* | 4,1±0,1 | 3,8±0,3 |
| цитоплазма нейронов слоя V | 84,9±3,01 | 91,9±2,61 | 82±2,4 | 95±3,3* | 91±7,6 | 86,3±2,1 |
| ядра нейронов слоя V | 97,7±2,88 | 101,5±2,85 | 99±3,1 | 100±3,7 | 95±6,9 | 104±4,9 |
| ядрышки нейронов слоя V | 6,0±0,12 | 6,4±0,21 | 6±0,2 | 6,6±0,2* | 6±0,1 | 6,1±0,4 |
| Гиппокамп | 47,6±1,61 | 56,9±1,87* | 47±2,2 | 56±2,7* | 48±2,7 | 58±2,1* |
| цитоплазма нейронов гиппокампа | | | | | | |
| ядра нейронов гиппокампа | 74,5±2,77 | 86,1±4,22* | 78±2,7 | 85±5,9 | 68±4,5 | 87±6,2 |
| ядрышки нейронов гиппокампа | 4,1±0,10 | 5,0±0,4* | 4±0,1 | 5±0,5 | 4,1±0,1 | 5±0,6 |
| Концентрация РНК, усл. ед: слой II STD | 0,337±0,007 | 0,348±0,011 | 0,337±0,01 | 0,346±0,013 | 0,336±0,01 | 0,353±0,03 |
| слой V STD | 0,348±0,013 | 0,364±0,017 | 0,347±0,02 | 0,342±0,014 | 0,350±0,016 | 0,409±0,032 |
| слой II ПТД | 0,319±0,013 | 0,363±0,021 | 0,331±0,017 | 0,341±0,026 | 0,296±0,016 | 0,406±0,016* |
| слой V ПТД | 0,340±0,009 | 0,363±0,019 | 0,352±0,01 | 0,350±0,02 | 0,316±0,01 | 0,389±0,044 |
| Гиппокамп | 0,344±0,014 | 0,377±0,023 | 0,341±0,02 | 0,349±0,023 | 0,350±0,018 | 0,432±0,035* |
| Концентрация липидов, усл. ед. слой I | 0,402±0,034 | 0,404±0,043 | 0,408±0,054 | 0,423±0,056 | 0,394±0,032 | 0,367±0,075 |
| белое вещество | 0,297±0,016 | 0,336±0,028 | 0,321±0,022 | 0,360±0,039 | 0,263±0,013 | 0,289±0,01 |
| Активность ферментов, усл. ед.: | | | | | | |
| НАДН-д слой II | 0,677±0,043 | 0,633±0,057 | 0,673±0,062 | 0,589±0,069 | 0,681±0,064 | 0,722±0,096 |
| НАДН-д слой V | 0,687±0,04 | 0,733±0,04 | 0,675±0,061 | 0,725±0,047 | 0,704±0,048 | 0,750±0,092 |
| НАДФН-д слой II | 0,641±0,039 | 0,698±0,038 | 0,636±0,052 | 0,718±0,056 | 0,648±0,066 | 0,657±0,017 |
| НАДФН-д слой V | 0,685±0,04 | 0,714±0,031 | 0,681±0,047 | 0,737±0,043 | 0,689±0,082 | 0,668±0,029 |
| ГСДГ слой II | 0,273±0,014 | 0,293±0,014 | 0,271±0,024 | 0,305±0,019 | 0,276±0,009 | 0,269±0,012 |
| ГСДГ слой V | 0,274±0,017 | 0,290±0,024 | 0,269±0,02 | 0,309±0,031 | 0,281±0,03 | 0,253±0,03 |
| Гиппокамп: НАДН-д | 0,770±0,033 | 0,814±0,021 | 0,766±0,051 | 0,812±0,032 | 0,775±0,04 | 0,819±0,01 |
| НАДФН-д | 0,738±0,04 | 0,789±0,031 | 0,733±0,044 | 0,789±0,047 | 0,747±0,08 | 0,789±0,019 |
| ГСДГ | 0,304±0,017 | 0,333±0,017 | 0,309±0,025 | 0,352±0,022 | 0,296±0,025 | 0,297±0,014 |

* различия достоверны (P<0,05) по сравнению с контролем

Резюме. Таким образом, введение 7-суточным крысам ретаболила не привело к достоверным отличиям по массе и длине (самцы) тела, массе мозга, полушария, гонад. В то же время, препарат оказал влияние на ряд показателей развития неокортекса, которое было неодинаковым в разных отделах коры мозга и в разных слоях неокортекса. В неокортексе ретаболил оказал более выраженное влияние на СТД и меньшее – на ПТД. Кора СТД мозга подопытных животных, по сравнению с контролем, имела большую толщину, достоверно меньшую численную плотность нейронов слоя II и V. Эфферентные корковые нейроны слоя V СТД неокортекса животных, получавших ретаболил, отличались достоверно увеличенными размерами цитоплазмы, ядер и ядрышек, и как следствие – увеличением размеров клеток. Аналогичные морфометрические особенности были характерны также и для нейронов поля I гиппокампа. Достоверное увеличение концентрации РНК в цитоплазме нейронов гиппокампа мозга самок может рассматриваться как свидетельство более интенсивно протекающих процессов синтеза белка (Табл. 12).

Изучение влияния ретаболила на редокс-статус исследуемого биосубстрата проявилось эффектом снижения окислительной модификации его липидной составляющей (Табл. 11). Полученные результаты в определенной степени соответствуют данным литературы о способности анаболических стероидов ингибировать процессы перекисного окисления липидов (ПОЛ) в неокортексе и мозжечке половозрелых крыс с этанол-индуцированным поражением головного мозга (Celes et al, 2003), а также данным о том, что введение производного тестостерона, сустанона-250, неполовозрелым (30-суточным) крысам-самцам обуславливает снижение показателей ХМЛ в мозге этих животных при достижении ими 60-суточного возраста.

4.2. Влияние ретаболила на показатели развития 30-суточных крыс при экспериментальной акселерации

4.2.1. Гравиметрические показатели

Длина тела самцов опытной группы длина тела была достоверно больше, чем в контроле ($15 \pm 0,3$ см против $14 \pm 0,2$ см), у самок статистически значимых изменений в сравниваемых группах не выявлялось (Табл. 14).

Масса тела животных опытной группы не имела статистически значимых отличий от контроля ($98,4 \pm 5,6$ г и $94 \pm 3,2$ г). При этом как у самцов, так и у самок сравниваемых групп статистически достоверных различий данного показателя не наблюдалось (Табл. 14). Масса семенников у самцов опытной группы составила $152 \pm 17,8$ мг, у контрольной – $294 \pm 25,3$ мг, то есть выявлялось достоверное и почти двукратное уменьшение показателя. Масса яичников у самок опытной группы не имела достоверных отличий от контроля ($20,3 \pm 5$ мг против $23 \pm 3,5$ мг). Масса надпочечников у всех животных опытной группы, а также, самцов и самок достоверных межгрупповых различий не имела (Табл. 14). Абсолютная и относительная масса головного мозга и полушарий опытной группы не имела достоверных отличий от таковых в контроле. Они не выявлялись и при учете пола крыс сравниваемых групп (Табл. 14).

4.2.2. Морфометрические показатели

Собственно теменная доля. Толщина коры у животных сравниваемых групп имела тенденцию к увеличению (1377 ± 60 мкм в опытной группе и $1295 \pm 43,6$ мкм в контрольной, $P > 0,05$). При учете гендерной принадлежности, как для самцов, так и для самок был характерен аналогичный характер изменений (Табл. 14). Толщина слоя I у крыс опытной группы была достоверно больше, чем в контроле ($154 \pm 6,1$ мкм против $130 \pm 6,4$ мкм). Статистически значимое увеличение данного показателя наблюдалось у самцов и самок сравниваемых групп (самцы – $154 \pm 9,7$ мкм против $129 \pm 9,4$ мкм; самки – 152 ± 3 мкм против 130 ± 8 мкм).

Численная плотность нейронов в слое II коры мозга животных экспериментальной группы была достоверно меньше, чем у контрольной ($16 \pm 0,4$ против $19 \pm 0,5$). При разделении животных по половому признаку, у самцов наблюдались аналогичные достоверные межгрупповые изменения ($16 \pm 0,5$ против $19 \pm 0,6$). У самок опытной группы численная плотность нейронов слоя II не имела статистически значимых отличий от контроля, при этом имелась тенденция к уменьшению показателя ($17 \pm 0,7$ против 19 ± 1). Численная плотность нейронов слоя V неокортекса крыс опытной группы, по сравнению с контролем, была достоверно уменьшена ($8 \pm 0,1$ и $9 \pm 0,3$ соответственно). У самцов опытной группы она составила $8 \pm 0,1$, у контрольной – $9 \pm 0,3$, ($P < 0,05$). Число нейронов в слое V коры мозга самок опытной группы, достоверно не отличалось от такового в контроле, при этом имелась тенденция к его уменьшению ($8 \pm 0,3$ и $9 \pm 0,5$).

Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя II неокортекса животных сравниваемых групп не имела достоверных различий ($49 \pm 2 \text{ мкм}^2$ и $47,3 \pm 2,04 \text{ мкм}^2$). При учете гендерной принадлежности, как у самцов, так и у самок статистически значимых межгрупповых различий не наблюдалось (Табл. 14).

Размеры ядер нейронов слоя II коры мозга крыс опытной группы были близки к таковым в контроле. Различия не были выявлены также при сопоставлении этого показателя у крыс одного пола (Табл. 14). Размеры ядрышек нейронов слоя II в мозге крыс экспериментальной группы практически не отличались от контрольной группы ($4,1 \pm 0,2 \text{ мкм}^2$ против $3,9 \pm 0,15$). Для самцов и самок сравниваемых групп также не были характерны достоверные изменения данного показателя (Табл. 14).

Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя V неокортекса животных опытной группы не имела статистически значимых отличий от контроля. При этом, как у самцов, так и у самок опытной группы размеры цитоплазмы нейронов слоя V неокортекса были близки к таковым в контроле (Табл. 14).

Размеры ядер нейронов слоя V коры мозга подопытных животных практически не отличались от таковых в контроле (Табл. 14), при этом они были

близки у самцов и самок сравниваемых групп (самцы – $79 \pm 6,3$ мкм² и $78 \pm 6,2$ мкм², самки – $79 \pm 2,6$ мкм² и 79 ± 5 мкм², $P > 0,05$). Площадь сечения ядрышек нейронов слоя V неокортекса крыс опытной групп имела тенденцию к увеличению ($6,6 \pm 0,3$ мкм² и $6 \pm 0,3$ мкм², соответственно, $P > 0,05$). Аналогичный характер изменений наблюдался и при разделении животных по половому признаку (Табл. 14).

Переднетеменная доля. Толщина коры крыс опытной группы достоверно не отличалась от контроля, при этом имелась тенденция к ее увеличению (1735 ± 51 мкм и $1653 \pm 30,4$ мкм). Однотипный характер изменений наблюдался и у самцов сравниваемых групп (1770 ± 75 мкм и 1640 ± 46 мкм соответственно). У подопытных самок данный показатель был близок к контролю (Табл. 14).

Толщина слоя I неокортекса животных сравниваемых групп достоверно не отличалась от таковой в контроле, при этом для самцов и самок также не были характерны достоверные межгрупповые различия (Табл. 14).

Численная плотность нейронов слоя II коры мозга крыс опытной группы была достоверно уменьшена, по сравнению с контролем ($14,6 \pm 0,2$ против $17 \pm 0,5$). В неокортексе самцов опытной группы число нейронов слоя II составило $15 \pm 0,3$, в контрольной – $17 \pm 0,7$; у самок – $15 \pm 0,4$ и $17 \pm 0,7$, соответственно ($P < 0,05$). Число нейронов в поле зрения слоя V коры мозга подопытных животных равнялось $8,2 \pm 0,2$ против $9 \pm 0,2$ контрольной группы ($P < 0,05$). У самцов опытной группы численная плотность нейронов слоя V была достоверно меньше, чем в контроле ($8 \pm 0,3$ и $9 \pm 0,3$, $P < 0,05$), у самок сравниваемых групп статистически значимых отличий не наблюдалось ($8 \pm 0,5$ и $9 \pm 0,3$, $P > 0,05$).

Размеры цитоплазмы нейронов слоя II неокортекса крыс опытной группы имели тенденцию к увеличению $52,5 \pm 1,7$ мкм² против $49,3 \pm 1,1$ мкм². У самцов сравниваемых групп показатель был близок к таковому в контроле ($51 \pm 2,2$ мкм² и $49 \pm 1,7$ мкм², $P > 0,05$), у самок – выявлялись статистически значимое его увеличение ($55 \pm 2,1$ мкм² и 49 ± 1 мкм², $P < 0,05$). Площадь сечения ядер нейронов слоя II коры мозга крыс экспериментальной группы практически не отличалась от

таковой в контроле (Табл. 14). Как у самцов, так и у самок сравниваемых групп данный показатель не имел статистически значимых различий. Размеры ядрышек нейронов слоя II неокортекса животных опытной группы были близки к таковым в контроле ($4,2 \pm 0,2$ мкм² и $4 \pm 0,1$ мкм², $P > 0,05$). Они практически не различались и при разделении животных с учетом гендерной принадлежности (Табл. 14). Размеры цитоплазмы нейронов слоя V коры мозга крыс опытной группы не имели достоверных отличий от таковых в контроле ($95,4 \pm 4,8$ мкм² против $92 \pm 2,9$ мкм²). Статистически значимых изменений не наблюдалось как у самцов, так и у самок сравниваемых групп. Площадь сечения ядер нейронов слоя V коры мозга животных экспериментальной группы практически не отличалась от показателя контрольной группы ($83,7 \pm 2,7$ мкм² и $81,4 \pm 2,9$ мкм², $P > 0,05$). Достоверные различия не были характерны и для самцов и самок сравниваемых групп (Табл. 14). Площадь сечения ядрышек нейронов слоя V неокортекса животных опытной группы имела тенденцию к увеличению ($6,6 \pm 0,3$ мкм² и $6,1 \pm 0,2$ мкм², $P > 0,05$). Аналогичный характер межгрупповых различий наблюдался у самцов и самок опытной и контрольной групп (Табл. 14).

Гиппокамп. Площадь сечения цитоплазмы нейронов гиппокампа крыс опытной группы была достоверно и значительно больше, чем у контрольных ($65 \pm 1,9$ мкм² против $54,6 \pm 2,4$ мкм²). Однотипный характер изменений был выявлен и при разделении животных с учетом гендерной принадлежности (самцы – $66 \pm 1,6$ мкм² против $58 \pm 3,4$ мкм², самки – $63 \pm 4,8$ мкм² против $49 \pm 0,8$ мкм², $P < 0,05$).

Площадь сечения ядер нейронов гиппокампа животных сравниваемых групп не имела статистически значимых различий ($64 \pm 3,3$ мкм² и $61,4 \pm 2,8$ мкм²). Тенденция к ее увеличению выявлялась и у крыс обоего пола сравниваемых групп (Табл. 14). Размеры ядрышек нейронов гиппокампа крыс экспериментальной группы были достоверно больше чем в контроле ($5,2 \pm 0,2$ мкм² против $4,3 \pm 0,13$ мкм²). При этом у самцов сравниваемых групп они составили ($5 \pm 0,3$ мкм² против $4,4 \pm 0,2$ мкм², $P > 0,05$, у самок – $5,3 \pm 0,4$ мкм² против $4,2 \pm 0,2$ мкм², $P < 0,05$).

4.2.3. Гистохимические показатели

Концентрация РНК. Концентрация РНК в цитоплазме нейронов слоя II СТД у животных экспериментальной группы практически не отличалась от таковой в контроле ($0,321 \pm 0,018$ усл. ед. против $0,307 \pm 0,014$ усл. ед.). Различия не были выявлены как у самцов, так и у самок сравниваемых групп. Концентрация РНК в цитоплазме нейронов слоя V СТД коры мозга крыс сравниваемых групп не имела статистически значимых различий. При разделении крыс с учетом гендерной принадлежности, как у самцов, так и самок опытной группы не выявлялись достоверные отличия от контроля (Табл. 14). Концентрация РНК в цитоплазме нейронов слоя II ПТД неокортекса животных опытной группы составила $0,334 \pm 0,015$ усл. ед., контрольной – $0,309 \pm 0,014$ усл. ед. Различия не являются статистически достоверными. Аналогичные результаты получены при разделении животных с учетом гендерной принадлежности. Концентрация РНК в цитоплазме нейронов слоя V ПТД коры мозга животных экспериментальной группы была близка к таковой в контроле (Табл. 14). Как у самцов, так и у самок, сравниваемых групп не наблюдалось статистически достоверных различий. Концентрация РНК в цитоплазме нейронов гиппокампа крыс опытной группы не имела статистически значимых отличий от контроля. Они не выявлялись и при учете гендерной принадлежности животных (Табл. 14).

Концентрация липидов. Концентрация липидов в слое I коры мозга животных, получавших ретаболил, составила $0,495 \pm 0,035$ усл. ед., контрольных – $0,360 \pm 0,031$ усл. ед. ($P < 0,05$). Аналогичные межгрупповые изменения были обнаружены как у самцов, так и у самок сравниваемых групп (самцы – $0,521 \pm 0,052$ усл. ед. против $0,375 \pm 0,043$ усл. ед.; самки – $0,449 \pm 0,019$ усл. ед. против $0,334 \pm 0,044$ усл. ед., $P < 0,05$). В белом веществе головного мозга концентрация липидов у крыс опытной группы была достоверно больше, чем у контрольных ($0,405 \pm 0,023$ усл. ед. против $0,280 \pm 0,017$ усл. ед.). Достоверное увеличение концентрации липидов в белом веществе мозга также выявлялось и при разделении животных с учетом гендерной принадлежности (самцы –

0,397±0,032 усл. ед. против 0,291±0,02 усл. ед.; самки – 0,417±0,036 усл. ед. против 0,260±0,034 усл. ед.).

Активность ферментов. Активность НАДН-д в цитоплазме нейронов слоя II неокортекса крыс опытной группы не имела достоверных отличий от таковых в контроле (0,505 ±0,044 усл. ед. и 0,474±0,028 усл. ед.). Они также не выявлялись и при разделении животных сравниваемых групп с учетом гендерной принадлежности (Табл. 14). Активность НАДН-д в цитоплазме нейронов слоя V коры мозга крыс экспериментальной группы практически не отличалась от контроля (0,510± 0,027 усл. ед. против 0,486 ±0,036 усл. ед., P>0,05).

Статистически значимые отличия не были характерны и для самцов сравниваемых групп (Табл. 14). У самок опытной группы имелась тенденция к увеличению активности НАДН-д в цитоплазме этих нейронов (0,508±0,061 усл. ед. против 0,390±0,022 усл. ед., P>0,05). Активность НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя II неокортекса животных опытной группы составила 0,628±0,041 усл. ед., у контрольной – 0,540± 0,038 усл. ед. (P>0,05), то есть наблюдалась тенденция к увеличению активности данного фермента. Аналогичный характер изменений выявлялся и при сравнении показателя у животных одного пола. Активность НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя V в мозге крыс опытной группы имела тенденцию к увеличению (0,631±0,041 усл. ед. против 0,526±0,035 усл. ед. в контроле, P>0,05). Она наблюдалась как у самцов, так и у самок сравниваемых групп (Табл. 14). Активность ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II неокортекса животных экспериментальной группы не имела достоверных отличий от таковых в контроле. При разделении животных с учетом гендерной принадлежности, у сравниваемых групп также не наблюдалось статистически значимых отличий. Активность ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя V неокортекса крыс опытной группы была близка к таковой в контроле (0,256±0,013 усл. ед. и 0,251±0,008 усл. ед.). Практически не отличались показатели и при разделении животных с учетом гендерной принадлежности (Табл. 14). Активность НАДН-д в цитоплазме нейронов гиппокампа животных экспериментальной группы была

близкой к контролю ($0,677 \pm 0,032$ усл. ед. и $0,656 \pm 0,041$ усл. ед.). Как у самцов, так и у самок сравниваемых групп статистически значимых отличий не наблюдалось (Табл. 14). У животных опытной группы активность НАДФН-д в цитоплазме нейронов гиппокампа равнялась $0,774 \pm 0,035$ усл. ед. против $0,660 \pm 0,031$ усл. ед. в контрольной группе ($P < 0,05$). При разделении животных с учетом гендерной принадлежности, у самцов опытной группы показатель составлял $0,793 \pm 0,034$ усл. ед., у контрольной – $0,687 \pm 0,038$ усл. ед. ($P < 0,05$). У самок сравниваемых групп статистически значимых различий не наблюдалось. Активность ГСДГ в цитоплазме клеток гиппокампа крыс экспериментальной группы, в том числе и при учете гендерной принадлежности, была близка к показателю контрольной группы (Табл. 14).

4.2.4. Биохимические показатели

Исследование СРО в ткани полушария показало, что у крыс, получавших ретаболил, имелось угнетение интенсивности перекисного окисления липидов как у самцов, так и у самок. На это указывало достоверное снижение содержания гидроперекисей липидов (h) и перекисной резистентности тканей (H), замедление образования и накопления перекисных радикалов (S_{ind-1}), уменьшение интенсивности генерации свободных радикалов (S_{sp}) и общей антиоксидантной антирадикальной защиты (S_{ind-2}) (Табл. 13).

Таблица 13.

ХМЛ-показатели (в отн. ед.) свободнорадикального статуса гомогенатов полушария головного мозга 30-суточных самцов и самок

| Показатели | Группа | | | |
|-------------|------------------|---------------------|-------------------|---------------------|
| | Самцы | | Самки | |
| | контроль | опыт | контроль | опыт |
| S_{sp} | $0,09 \pm 0,008$ | $0,063 \pm 0,005^*$ | $0,081 \pm 0,007$ | $0,059 \pm 0,006^*$ |
| h | $0,65 \pm 0,04$ | $0,5 \pm 0,04^*$ | $0,68 \pm 0,05$ | $0,53 \pm 0,04^*$ |
| S_{ind-1} | $0,85 \pm 0,05$ | $0,67 \pm 0,04^*$ | $0,79 \pm 0,05$ | $0,65 \pm 0,03^*$ |
| H | $1,6 \pm 0,01$ | $1,13 \pm 0,05^*$ | $1,43 \pm 0,08$ | $1,07 \pm 0,06^*$ |
| S_{ind-2} | $3,05 \pm 0,12$ | $2,57 \pm 0,06^*$ | $2,77 \pm 0,1$ | $2,04 \pm 0,07^*$ |

* различия достоверны ($P < 0,05$) по сравнению с контролем

Таблица 14.

**Влияние ретаболила на гравиметрические, морфометрические и гистохимические показатели развития
30-суточных крыс**

| Показатели | | | Самцы | | Самки | |
|---|------------|------------|-----------|------------|-----------|----------|
| | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт |
| Длина тела, см | 14,2±0,2 | 14,5± 0,23 | 14±0,2 | 15±0,3* | 14±0,4 | 14±0,3 |
| Масса тела, г | 94 ±3,2 | 98,4± 5,6 | 92±2,2 | 99±8,3 | 97±8,6 | 98±7,1 |
| Масса мозга, мг | 1489± 17,1 | 1496 ± 24 | 1505±19 | 1520±26 | 1463±33 | 1454±46 |
| Масса полушария, мг | 559± 10 | 549± 18,5 | 565±15 | 562±13 | 549±8 | 528±48 |
| Масса мозга относительная, мг\г | 16 ±0,5 | 15,7 ±0,8 | 16±0,3 | 16±1,3 | 15±1,2 | 15±0,8 |
| Масса надпочечников, мг | 15,2± 1 | 14,5 ±1,1 | 14 ±1,3 | 14 ±1,4 | 17 ±1,3 | 15± 2,1 |
| Масса гонад, мг | | | 294 ±25,3 | 152± 17,8* | 23 ±3,5 | 20,3± 5 |
| СТД, Толщина коры мкм, | 1295± 43,6 | 1377± 60 | 1327±55,8 | 1386±80,2 | 1238±69,2 | 1360±101 |
| слой I | 130± 6,4 | 154 ±6,1* | 129±9,4 | 154±9,7* | 130±8 | 152±3* |
| Число нейронов в поле зрения, слой II | 19± 0,5 | 16±0,4* | 19±0,6 | 16±0,5* | 19±1 | 17±0,7 |
| слой V | 9± 0,3 | 8 ±0,1* | 9±0,3 | 8±0,1* | 9±0,5 | 8±0,3 |
| Площадь сечения, мкм² | | | | | | |
| цитоплазма нейронов слоя II | 47,3± 2,04 | 49± 2 | 48±2,5 | 47±2,7 | 47±3,9 | 52±2,5 |
| ядра нейронов слоя II | 52,2± 1,8 | 51± 2,4 | 51±2,4 | 49±3 | 54±2,7 | 54±4,4 |
| ядрышки нейронов слоя II | 3,9± 0,15 | 4,1 ±0,2 | 3,8±0,2 | 3,9±0,2 | 4±0,3 | 4,3±0,4 |
| цитоплазма нейронов слоя V | 92 ±2,9 | 95,4± 4,8 | 90±3,6 | 96±7,5 | 95±5 | 94±3,4 |
| ядра нейронов слоя V | 79± 4,2 | 79 ± 4 | 78±6,2 | 79±6,3 | 79±5 | 79±2,6 |
| ядрышки нейронов слоя V | 6 ±0,3 | 6,6 ±0,3 | 5,7±0,3 | 6,4±0,5 | 6,2±0,4 | 6,9±0,3 |
| ПТД, толщина мкм, кора | 1653± 30,4 | 1735± 51 | 1640±46 | 1770±75 | 1675±27 | 1674±50 |
| слой I | 140± 8,4 | 130 ±5,3 | 146±11 | 134±6,8 | 130±12,3 | 124±8,7 |
| Число нейронов в поле зрения, слой II | 17± 0,5 | 14,6± 0,2* | 17±0,7 | 15±0,3* | 17±0,7 | 15±0,4* |
| слой V | 9 ±0,2 | 8,2± 0,2* | 9±0,3 | 8±0,3* | 9±0,3 | 8±0,5 |

Продолжение таблицы 14.

| Показатели | | | Самцы | | Самки | |
|---|--------------|---------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт |
| Площадь сечения, мкм² | | | | | | |
| цитоплазма нейронов слоя II | 49,3± 1,1 | 52,5± 1,7 | 49±1,7 | 51±2,2 | 49±1 | 55±2,1* |
| ядра нейронов слоя II | 52,3± 1,5 | 54,4± 2,1 | 52±1,9 | 55±3,1 | 54±2,7 | 54±2 |
| ядрышки нейронов слоя II | 4 ±0,1 | 4,2± 0,2 | 4±0,1 | 4,2±0,3 | 4±0,2 | 4,2±0,4 |
| цитоплазма нейронов слоя V | 89,2 ±1,8 | 94,6 ±2,7 | 87±2,2 | 96±3,8 | 92±2,9 | 92±3,9 |
| ядра нейронов слоя V | 81,4± 2,9 | 83,7± 2,7 | 82±4,3 | 86±3,5 | 80±2,7 | 80±4 |
| ядрышки нейронов слоя V | 6,1 ±0,2 | 6,6± 0,3 | 6,2±0,3 | 6,5±0,3 | 6±0,2 | 6,8±0,7 |
| Гиппокамп | | | | | | |
| цитоплазма нейронов гиппокампа | 54,6 ±2,4 | 65± 1,9* | 58±3,4 | 66±1,6* | 49±0,8 | 63±4,8* |
| ядра нейронов гиппокампа | 61,4± 2,8 | 64 ±3,3 | 62±4 | 64±4,4 | 60±4,2 | 63±5,6 |
| ядрышки нейронов гиппокампа | 4,3± 0,13 | 5,2± 0,2* | 4,4±0,2 | 5±0,3 | 4,2±0,2 | 5,3±0,4* |
| Концентрация РНК, усл. ед: слой II СТД | 0,307± 0,014 | 0,321 ±0,018 | 0,293±0,015 | 0,319±0,024 | 0,332±0,027 | 0,325±0,029 |
| слой V СТД | 0,329± 0,015 | 0,334 ±0,018 | 0,308±0,012 | 0,330±0,023 | 0,364±0,03 | 0,342±0,03 |
| слой II ПТД | 0,309± 0,014 | 0,334± 0,015 | 0,293±0,02 | 0,315±0,016 | 0,338±0,019 | 0,367±0,025 |
| слой V ПТД | 0,345± 0,016 | 0,345 ±0,008 | 0,317±0,01 | 0,341±0,01 | 0,392±0,021 | 0,352±0,015 |
| Гиппокамп | 0,330± 0,018 | 0, 359± 0,02 | 0,301±0,016 | 0,350±0,03 | 0,382±0,027 | 0,374±0,024 |
| Концентрация липидов, усл. ед. слой I | 0,360± 0,031 | 0,495 ±0,035* | 0,375±0,043 | 0,521±0,052* | 0,334±0,044 | 0,449±0,019* |
| белое вещество | 0,280± 0,017 | 0,405± 0,023* | 0,291±0,02 | 0,397±0,032* | 0,260±0,034 | 0,417±0,036* |
| Активность ферментов, усл. ед.: | | | | | | |
| НАДН-д слой II | 0,474±0,028 | 0,505 ±0,044 | 0,476±0,042 | 0,464±0,047 | 0,470±0,029 | 0,578±0,084 |
| НАДН-д слой V | 0,486 ±0,036 | 0,510± 0,027 | 0,541±0,043 | 0,510±0,029 | 0,390±0,022 | 0,508±0,061 |
| НАДФН-д слой II | 0,540± 0,038 | 0,628± 0,041 | 0,556±0,054 | 0,632±0,059 | 0,512±0,05 | 0,620±0,054 |
| НАДФН-д слой V | 0,526± 0,035 | 0, 631± 0,041 | 0,550±0,047 | 0,663±0,056 | 0,484±0,053 | 0,575±0,052 |
| ГСДГ слой II | 0,238± 0,008 | 0,280± 0,019 | 0,233±0,012 | 0,287±0,029 | 0,245±0,008 | 0,267±0,009 |
| ГСДГ слой V | 0,251± 0,008 | 0,256± 0,013 | 0,255±0,011 | 0,261±0,021 | 0,244±0,008 | 0,246±0,004 |
| Гиппокамп: НАДН-д | 0,656± 0,041 | 0,677 ±0,032 | 0,665±0,052 | 0,691±0,038 | 0,641±0,077 | 0,653±0,063 |
| НАДФН-д | 0,660± 0,031 | 0,774±0,035* | 0,687±0,038 | 0,793±0,034* | 0,614±0,052 | 0,740±0,081 |
| ГСДГ | 0,281± 0,015 | 0,295±0,008 | 0,274±0,02 | 0,295±0,011 | 0,295±0,025 | 0,294±0,014 |

* различия достоверны (P<0,05) по сравнению с контролем

Резюме. Таким образом, 30-суточные животные, получавшие ретаболил в 14-суточном возрасте, не имели статистически достоверных отличий в массе и длине (самки) тела, абсолютной и относительной массе мозга, полушарий, гонад (самки). При этом длина тела самцов опытной группы была достоверно больше, чем у контрольной. В то же время андрогенные свойства препарата обусловили влияние на половую систему крыс: у самцов опытной группы имелось почти двукратное уменьшение массы семенников (Табл. 14). Как и в 14-суточном возрасте, влияние ретаболила отразилось на морфометрических особенностях неокортекса, причем в СТД больше, чем в ПТД. У подопытных животных имелось достоверное увеличение толщины слоя I, состоящего преимущественно из отростков нейронов глубжележащих слоев, снижение численной плотности нейронов слоя II и V СТД, а также слоя II ПТД, увеличение площади сечения цитоплазмы нейронов гиппокампа (у самцов и самок) и ядрышек (у самок). Кроме этого, у 30-суточных крыс опытной группы, в отличие от 14-суточных, имелось достоверное увеличение концентрации липидов в слое I и белом веществе мозга, отражающее ускоренные темпы миелинизации в этом возрасте. Достоверное увеличение активности НАДФН-д в цитоплазме нейронов гиппокампа самцов является отражением интенсификации немитохондриальных окислительных процессов. СРО в этих нейронах мозга крыс, получавших ретаболил, было снижено как у самцов, так и у самок.

4.3. Влияние ретаболила на показатели развития 60-суточных крыс при экспериментальной акселерации

4.3.1. Гравиметрические показатели

Длина тела крыс экспериментальной группы составила $21 \pm 0,2$ см, контрольной – $20 \pm 0,3$ см ($P < 0,05$). При разделении животных с учетом гендерной принадлежности, у самцов сравниваемых групп наблюдалась тенденция к увеличению показателя, тогда как у самок опытной группы длина тела была достоверно больше, чем в контроле ($20 \pm 0,2$ см против $19 \pm 0,3$ см). Масса тела

животных опытной группы не имела статистически значимых отличий от таковых в контроле. Они не выявлялись и при учете пола сравниваемых групп (Табл. 16).

Масса семенников у крыс опытной группы была меньше, чем в контроле, почти в 2 раза ($757 \pm 100,04$ мг против $1365 \pm 74,6$ мг, $P < 0,05$). Для самок опытной группы была характерна тенденция к снижению массы яичников (63 ± 5 мг против 73 ± 8 мг). Масса надпочечников животных опытной группы не имела достоверных отличий от контроля, они не обнаруживались и при сопоставлении её у крыс одного пола. Абсолютная и относительная масса головного мозга, масса полушарий животных экспериментальной группы, а также отдельно у самцов и самок, не имела статистически значимых отличий от таковых в контроле (Табл. 16).

4.3.2. Морфометрические показатели

Собственно теменная доля. Толщина коры у животных опытной группы не имела достоверных отличий от показателя контрольной группы. При разделении животных с учетом половой принадлежности, у подопытных самцов достоверных отличий от контроля не наблюдалось (Табл. 16), тогда как у самок опытной группы толщина коры была достоверно больше, чем у самок контрольной (1343 ± 44 мкм против $1217 \pm 41,1$ мкм) ($P < 0,05$).

Толщина слоя I у животных опытной группы практически не отличалась от показателя контрольной группы. Достоверные межгрупповые изменения данного показателя не были характерны как для самцов, так и самок (Табл. 16).

Численная плотность нейронов слоя II коры мозга крыс опытной группы была достоверно меньше, чем в контроле ($14,4 \pm 0,2$ и $16,5 \pm 0,3$). Статистически значимое уменьшение показателя выявлялось как у самцов, так и у самок опытной группы (у самцов – $14 \pm 0,3$ против $16 \pm 0,4$; у самок – $14 \pm 0,3$ против $17 \pm 0,4$). Число нейронов в поле зрения слоя V неокортекса животных опытной группы составило $6,1 \pm 0,2$ против $6,9 \pm 0,2$ контрольной группы ($P < 0,05$). При этом у самцов наблюдались аналогичные межгрупповые изменения ($6 \pm 0,2$ против $7 \pm 0,3$), тогда

как у самок выявлялась тенденция к уменьшению данного показателя ($6\pm 0,3$ против $7\pm 0,4$, $P>0,05$).

Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя II неокортекса крыс опытной группы не имела достоверных отличий от таковых в контроле, при этом имелась тенденция к ее увеличению ($50\pm 1,1$ мкм² против $47\pm 1,3$ мкм²). У подопытных самцов размеры цитоплазмы данных клеток были близки к таковым в контроле (Табл. 16). У самок опытной группы имелось достоверное увеличение площади сечения цитоплазмы нейронов слоя II неокортекса, по сравнению с контролем ($50\pm 1,4$ мкм² против $45\pm 0,8$ мкм²).

Размеры ядер нейронов слоя II неокортекса животных опытной группы, а также отдельно у самцов и самок, практически не отличались от таковых в контроле (Табл. 16). Площадь сечения ядрышек нейронов слоя II неокортекса крыс опытной группы, а также самцов, была близка к показателю контрольной группы. В мозге подопытных самок размеры ядрышек нейронов слоя II были достоверно больше, чем у контрольных ($4,6\pm 0,1$ мкм² против $4,3\pm 0,1$ мкм²).

Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя V коры мозга животных опытной группы имела достоверное увеличение по сравнению с контролем ($97\pm 3,3$ мкм² против $83\pm 2,4$ мкм²). Аналогичные различия данного показателя выявлялись и у самцов сравниваемых групп (опытная группа – $96\pm 5,4$ мкм², контрольная – 82 ± 2 мкм², $P<0,05$). У самок опытной группы наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя ($97\pm 4,3$ мкм² против $85\pm 5,9$ мкм², $P>0,05$). Размеры ядер нейронов слоя V неокортекса животных экспериментальной группы были близки к таковым в контроле ($71\pm 2,4$ мкм² против $68,5\pm 2,7$ мкм², $P>0,05$). Статистически значимые различия не были выявлены как у самцов, так и у самок сравниваемых групп. Площадь сечения ядрышек нейронов слоя V коры мозга животных опытной группы не имела достоверных отличий от контроля. Они не были выявлены как у самцов, так и у самок исследуемых групп (Табл. 16).

Переднетеменная доля. Толщина коры у животных опытной группы достоверно не отличалась от таковой в контрольной группе ($1706 \pm 25,6$ мкм против 1648 ± 31 мкм). Статистически значимых отличий не выявлялось и при разделении животных с учетом их гендерной принадлежности. Толщина слоя I в мозге крыс опытной группы, а также самцов и самок, была близка к таковой в контроле (Табл. 16). Численная плотность нейронов в слое II неокортекса животных экспериментальной группы была достоверно меньше, чем у контрольной ($13 \pm 0,3$ против $14 \pm 0,3$). Однотипные изменения наблюдались и у самцов сравниваемых групп ($13 \pm 0,3$ против $14 \pm 0,3$, $P < 0,05$). Число нейронов в поле зрения в слое II коры мозга самок опытной группы практически не отличалось от таковой в контроле. Численная плотность нейронов в слое V неокортекса крыс экспериментальной группы была близкой к показателю контрольной группы ($6,4 \pm 0,2$ против $6,5 \pm 0,2$). Различия не были выявлены также при сопоставлении этого показателя у крыс одного пола (Табл. 16).

Площадь сечения цитоплазмы нейронов слоя II неокортекса крыс опытной группы не имела статистически значимых отличий от таковых в контроле. Они не выявлялись и при учете гендерной принадлежности (Табл. 16). Размеры ядер нейронов слоя II коры мозга крыс опытной группы были достоверно больше, чем у контрольных ($52,6 \pm 1,8$ мкм² и $47,6 \pm 1,4$ мкм² соответственно). При этом, у самцов сравниваемых групп данный показатель был близок к таковому в контроле (Табл. 16), тогда как у самок выявлялось его достоверное увеличение (у опытных – $56 \pm 1,8$ мкм², у контрольных – $46 \pm 2,2$ мкм², $P < 0,05$). Площадь сечения ядрышек нейронов слоя II коры мозга крыс опытной группы составила $5 \pm 0,1$ мкм² против $4,7 \pm 0,09$ мкм² контрольной группы ($P < 0,05$). При этом у самцов не наблюдалось достоверных межгрупповых отличий (Табл. 16), а у экспериментальных самок размеры ядрышек нейронов слоя II были достоверно больше, чем в контроле ($5 \pm 0,1$ мкм² против $4,7 \pm 0,1$ мкм²).

Площадь сечения цитоплазмы нейронов в слое V неокортекса крыс опытной группы была достоверно больше, чем в контроле ($98,7 \pm 3,0$ мкм² против $89,3 \pm 2,8$

мкм²). Аналогичные межгрупповые изменения выявлялись как у самцов, так и у самок сравниваемых групп (у самцов – 104 ± 5 мкм² против $92 \pm 3,7$ мкм²; у самок – $96 \pm 3,7$ мкм² против 85 ± 4 мкм², $P < 0,05$). Размеры ядер нейронов слоя V коры мозга экспериментальных животных были достоверно больше, чем у контрольных ($83 \pm 3,8$ мкм² против $69 \pm 4,01$ мкм² соответственно). У самцов опытной группы наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя (76 ± 6 мкм² против $69 \pm 6,3$ мкм²). В мозге экспериментальных самок площадь сечения ядер нейронов слоя V была достоверно больше, чем в контроле ($87 \pm 4,6$ мкм² против $69 \pm 3,1$ мкм²). Площадь сечения ядрышек нейронов в слое V неокортекса крыс опытной группы составила $7 \pm 0,2$ мкм², у контрольной – $6,5 \pm 0,1$ мкм² ($P < 0,05$). При разделении животных по половой принадлежности у самцов имелась тенденция к увеличению показателя ($7 \pm 0,3$ мкм² и $6,5 \pm 0,2$ мкм², $P > 0,05$). Для самок опытной группы было характерно достоверное увеличение этих размеров ($7 \pm 0,1$ мкм² против $6,5 \pm 0,2$ мкм²).

Гиппокамп. Площадь сечения цитоплазмы нейронов гиппокампа животных опытной группы была достоверно больше, чем в контроле ($62,4 \pm 1,4$ мкм² против $53,7 \pm 1,5$ мкм²). Однотипный характер межгрупповых изменений данного показателя имелся как у самцов, так и у самок сравниваемых групп (самцы – $61 \pm 1,4$ мкм² против 55 ± 2 мкм², самки – $63 \pm 2,2$ мкм² против $52 \pm 0,9$ мкм², $P < 0,05$).

Размеры ядер нейронов гиппокампа у крыс опытной группы были близки к таковым в контроле ($49,4 \pm 2,2$ мкм² против $47,1 \pm 2,2$ мкм²). При этом у самцов сравниваемых групп не наблюдалось достоверных отличий (Табл. 16), тогда как самки опытной группы имели достоверно большие размеры ядер нейронов гиппокампа ($52 \pm 3,2$ мкм² против 45 ± 1 мкм²). Площадь сечения ядрышек нейронов гиппокампа экспериментальных животных не имела статистически значимых отличий от таковой в контроле, при этом наблюдалась тенденция к ее увеличению ($5,2 \pm 0,2$ мкм² против $4,8 \pm 0,09$ мкм²). У самцов сравниваемых групп выявлялись аналогичные межгрупповые изменения. У самок опытной группы

размеры ядрышек нейронов гиппокампа были достоверно больше, чем у самок контрольной группы ($5,4 \pm 0,2$ мкм² против $4,6 \pm 0,1$ мкм², соответственно).

4.3.3. Гистохимические показатели

Концентрация РНК. Концентрация РНК в цитоплазме нейронов слоя II СТД коры мозга животных опытной группы не имела достоверных отличий от таковых в контроле. Они не выявлялись и при учете гендерной принадлежности животных (Табл. 16). Концентрация РНК в цитоплазме нейронов слоя V СТД неокортекса крыс экспериментальной группы была достоверно выше, чем у контрольной ($0,380 \pm 0,011$ усл. ед. против $0,341 \pm 0,011$ усл. ед.). При этом у самцов сравниваемых групп статистически значимых отличий данного показателя не наблюдалось (Табл. 16). У самок опытной группы выявлялось достоверное увеличение концентрации РНК в цитоплазме этих нейронов ($0,380 \pm 0,013$ усл. ед. против $0,318 \pm 0,017$ усл. ед.).

Концентрация РНК в цитоплазме нейронов слоя II ПТД неокортекса животных сравниваемых групп была близкой ($0,326 \pm 0,011$ усл. ед. против $0,316 \pm 0,007$ усл. ед., $P > 0,05$). Достоверных межгрупповых различий не выявлялось и при разделении животных с учетом гендерной принадлежности (Табл. 16). Концентрация РНК в цитоплазме нейронов слоя V ПТД коры мозга животных обеих групп была близкой ($0,358 \pm 0,014$ усл. ед. против $0,340 \pm 0,013$ усл. ед., $P > 0,05$). Как у самцов, так и у самок сравниваемых групп данный показатель не имел статистически значимых различий (Табл. 16). Концентрация РНК в цитоплазме нейронов гиппокампа экспериментальных животных равнялась $0,404 \pm 0,017$ усл. ед., контрольных – $0,339 \pm 0,016$ усл. ед., то есть имелось ее достоверное увеличение. При разделении крыс с учетом гендерной принадлежности, как у самцов, так и самок опытной группы не выявлялись достоверные отличия от контроля, однако наблюдалась тенденция к увеличению данного показателя (Табл. 16).

Концентрация липидов. Концентрация липидов в слое I коры мозга животных опытной группы была достоверно больше, чем в контроле ($0,525 \pm 0,037$ усл. ед. против $0,387 \pm 0,027$ усл. ед.). У самцов наблюдались аналогичные межгрупповые изменения ($0,509 \pm 0,059$ усл. ед. против $0,340 \pm 0,016$ усл. ед., $P < 0,05$). Самки опытной группы имели тенденцию к увеличению данного показателя ($0,534 \pm 0,049$ усл. ед. против $0,464 \pm 0,055$ усл. ед., $P > 0,05$).

Концентрация липидов в белом веществе головного мозга животных сравниваемых групп имела статистически достоверные отличия (в опыте – $0,306 \pm 0,012$ усл. ед., в контроле – $0,243 \pm 0,012$ усл. ед., $P < 0,05$). При разделении животных по половому признаку, как у самцов, так и у самок выявлялись аналогичные достоверные межгрупповые различия (самцы – $0,274 \pm 0,012$ усл. ед. против $0,228 \pm 0,014$ усл. ед.; самки – $0,327 \pm 0,015$ усл. ед. против $0,270 \pm 0,018$ усл. ед., $P > 0,05$).

Активность ферментов. Активность НАДН-д в цитоплазме нейронов слоя II коры мозга крыс опытной группы была достоверно выше, чем у контрольных ($0,410 \pm 0,016$ усл. ед. против $0,363 \pm 0,014$ усл. ед.). При этом как для самцов, так и для самок опытной группы была характерна тенденция к увеличению активности данного фермента. Активность НАДН-д в цитоплазме нейронов слоя V неокортекса животных опытной группы, а также самцов и самок, была близкой к таковой в контроле (Табл. 16).

Активность НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя II неокортекса крыс опытной группы составила $0,479 \pm 0,022$ усл. ед., контрольной – $0,382 \pm 0,019$ усл. ед. Различия между контролем и опытом статистически достоверны. При разделении крыс с учетом гендерной принадлежности, у самцов сравниваемых групп не наблюдалось статистически значимых отличий (у опытных – $0,436 \pm 0,033$ усл. ед., у контрольных – $0,397 \pm 0,021$ усл. ед.), тогда как у самок опытной группы активность данного фермента в цитоплазме нейронов слоя V была достоверно выше, чем в контроле ($0,506 \pm 0,027$ усл. ед. против $0,355 \pm 0,035$ усл. ед.). Активность НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя V в мозге животных опытной

группы была достоверно больше, чем у контрольных ($0,470 \pm 0,015$ усл. ед. против $0,372 \pm 0,015$ усл. ед.). Достоверное увеличение данного показателя имелось и при учете гендерной принадлежности животных (у самцов – $0,451 \pm 0,032$ усл. ед. против $0,368 \pm 0,02$ усл. ед.; у самок – $0,482 \pm 0,015$ усл. ед. против $0,378 \pm 0,027$ усл. ед., $P < 0,05$).

Активность ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II неокортекса крыс экспериментальной группы равнялась $0,212 \pm 0,006$ усл. ед, у контрольной – $0,190 \pm 0,007$ усл. ед., то есть имелось достоверное её увеличение. При разделении животных по половому признаку у самцов опытной группы имелась тенденция к увеличению показателя ($0,213 \pm 0,011$ усл. ед. против $0,194 \pm 0,01$ усл. ед.). У подопытных самок выявлялось достоверное увеличение активности данного фермента ($0,212 \pm 0,008$ усл. ед. против $0,182 \pm 0,008$ усл. ед.). Активность ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя V в мозге крыс опытной группы была достоверно выше, чем в контроле ($0,213 \pm 0,009$ усл. ед. против $0,184 \pm 0,01$ усл. ед.). При этом у самцов и самок экспериментальной группы выявлялась тенденция к ее увеличению (у самцов – $0,203 \pm 0,014$ усл. ед. против $0,182 \pm 0,013$ усл. ед.; у самок – $0,220 \pm 0,011$ усл. ед. против $0,188 \pm 0,018$ усл. ед., $P > 0,05$).

Активность НАДН-д в цитоплазме нейронов гиппокампа животных опытной группы, а также – отдельно у самцов и самок, практически не отличалась от таковой в контроле (Табл. 16). Активность НАДФН-д в цитоплазме нейронов гиппокампа крыс экспериментальной группы составила $0,554 \pm 0,022$ усл. ед., у контрольной – $0,451 \pm 0,022$ усл. ед.; то есть имелось достоверное ее увеличение. При разделении животных с учетом пола, статистически значимые отличия наблюдались только у самок сравниваемых групп (опыт – $0,564 \pm 0,03$ усл. ед., контроль – $0,440 \pm 0,037$ усл. ед., $P < 0,05$), у самцов опытной группы имелась тенденция к увеличению активности данного фермента ($0,537 \pm 0,029$ усл. ед. против $0,458 \pm 0,029$ усл. ед., $P > 0,05$). Активность ГСДГ в цитоплазме нейронов гиппокампа животных опытной группы имела тенденцию к увеличению

($0,271 \pm 0,014$ усл. ед. против $0,250 \pm 0,013$ усл. ед., $P > 0,05$). Она наблюдалась как у самцов, так и у самок сравниваемых групп (Табл. 16).

4.3.4. Биохимические показатели

Исследование СРО выявило, что введение ретаболила подопытным крысам способствовало угнетению интенсивности перекисного окисления липидов в мозге, как у самцов, так и у самок. На это указывало снижение уровней h , S_{ind-1} и H относительно контрольных показателей. Параметры генерации свободных радикалов (S_{sp}) и общей антиоксидантной антирадикальной защиты (S_{ind-2}) сохранялись в пределах контрольного уровня (Табл. 15).

Таблица 15.

ХМЛ-показатели (в отн. ед.) свободнорадикального статуса гомогенатов полушария головного мозга 60-суточных белых крыс

| Показатели | Группа | | | |
|-------------|-------------------|-------------------|-------------------|-------------------|
| | Самцы | | Самки | |
| | контроль | опыт | контроль | опыт |
| S_{sp} | $0,110 \pm 0,005$ | $0,097 \pm 0,006$ | $0,081 \pm 0,004$ | $0,084 \pm 0,005$ |
| h | $0,69 \pm 0,03$ | $0,51 \pm 0,02^*$ | $0,64 \pm 0,04$ | $0,46 \pm 0,02^*$ |
| S_{ind-1} | $0,93 \pm 0,05$ | $0,60 \pm 0,04^*$ | $0,77 \pm 0,03$ | $0,55 \pm 0,03^*$ |
| H | $1,62 \pm 0,06$ | $1,28 \pm 0,05^*$ | $1,45 \pm 0,05$ | $1,15 \pm 0,06^*$ |
| S_{ind-2} | $2,91 \pm 0,08$ | $2,73 \pm 0,07$ | $2,60 \pm 0,07$ | $2,55 \pm 0,09$ |

* различия достоверны ($P < 0,05$) по сравнению с контролем

**Влияние ретаболила на гравиметрические, морфометрические и гистохимические показатели развития
60-суточных крыс**

| Показатели | | | Самцы | | Самки | |
|---|-----------|-----------|-----------|-------------|-----------|-----------|
| | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт |
| Длина тела, см | 20±0,3 | 21±0,2* | 21±0,3 | 22±0,4 | 19±0,3 | 20±0,2* |
| Масса тела, г | 278±14 | 266±11 | 314±10,4 | 314±14,6 | 218±8,6 | 236±5,2 |
| Масса мозга, мг | 1749±25 | 1719±20,4 | 1782±31,7 | 1770±30,2 | 1694±32,9 | 1687±23,2 |
| Масса полушария, мг | 654±15,2 | 646±11,5 | 657±19,1 | 666±23,01 | 648±27,4 | 633±11,1 |
| Масса мозга относительная, мг\г | 6,5±0,3 | 6,6±0,2 | 5,7±0,22 | 5,7±0,23 | 7,8±0,23 | 7,2±0,17 |
| Масса надпочечников, мг | 34,4±2,4 | 34,4±1,9 | 34± 2,8 | 35 ±4 | 36 ±4,5 | 34 ±2,4 |
| Масса гонад, мг | | | 1365±74,6 | 757±100,04* | 73±8 | 63±5 |
| СТД, Толщина, мкм, кора | 1238±26,5 | 1306±35 | 1251±35,6 | 1253±54,5 | 1217±41,1 | 1343±44* |
| слой I | 137±6,2 | 137±4,9 | 131±5,8 | 140±8,5 | 147±13,4 | 135±6 |
| Число нейронов в поле зрения, слой II | 16,5±0,3 | 14,4±0,2* | 16±0,4 | 14±0,3* | 17±0,4 | 14±0,3* |
| слой V | 6,9±0,2 | 6,1±0,2* | 7±0,3 | 6±0,2* | 7±0,4 | 6±0,3 |
| Площадь сечения, мкм² | | | | | | |
| цитоплазма нейронов слоя II | 47±1,3 | 50±1,1 | 49±1,9 | 50±1,7 | 45±0,8 | 50±1,4* |
| ядра нейронов слоя II | 45,6±1,8 | 46,2±1,5 | 47±2,5 | 44±2 | 44±2,6 | 48±2 |
| ядрышки нейронов слоя II | 4,5±0,1 | 4,6±0,1 | 4,5±0,1 | 4,6±0,2 | 4,3±0,1 | 4,6±0,1* |
| цитоплазма нейронов слоя V | 83±2,4 | 97±3,3* | 82±2 | 96±5,4* | 85±5,9 | 97±4,3 |
| ядра нейронов слоя V | 68,5±2,7 | 71±2,4 | 68±3,1 | 69±4,6 | 70±5,2 | 72±2,7 |
| ядрышки нейронов слоя V | 6,3±0,1 | 6,5±0,2 | 6,3±0,1 | 6,4±0,3 | 6,3±0,3 | 6,5±0,2 |
| ПТД, толщина мкм, кора | 1648±31 | 1706±25,6 | 1667±40 | 1727±50 | 1617±52 | 1693±29 |
| слой I | 149±4,4 | 144±6,7 | 146±4,7 | 151±11 | 153±9 | 140±8,5 |
| Число нейронов в поле зрения, слой II | 14±0,3 | 13±0,3* | 14±0,3 | 13±0,3* | 14±0,5 | 14±0,3 |
| слой V | 6,5±0,2 | 6,4±0,2 | 6±0,2 | 6±0,3 | 6±0,4 | 6±0,2 |

Продолжение таблицы 16.

| Показатели | | | Самцы | | Самки | |
|---|-------------|--------------|-------------|--------------|-------------|--------------|
| | контроль | опыт | контроль | опыт | контроль | опыт |
| Площадь сечения, мкм² | | | | | | |
| цитоплазма нейронов слоя II | 52,5±1,4 | 54,2±0,9 | 53±1,7 | 54±1,6 | 52±2,4 | 54±1,2 |
| ядра нейронов слоя II | 47,6±1,4 | 52,6±1,8* | 48±1,9 | 48±3 | 46±2,2 | 56±1,8* |
| ядрышки нейронов слоя II | 4,7±0,09 | 5±0,1* | 4,7±0,1 | 4,8±0,1 | 4,7±0,1 | 5±0,1* |
| цитоплазма нейронов слоя V | 89,3±2,8 | 98,7±3,0* | 92±3,7 | 104±5* | 85±4 | 96±3,7* |
| ядра нейронов слоя V | 69±4,01 | 83±3,8* | 69±6,3 | 76±6 | 69±3,1 | 87±4,6* |
| ядрышки нейронов слоя V | 6,5±0,1 | 7±0,2* | 6,5±0,2 | 7±0,3 | 6,5±0,2 | 7±0,1* |
| Гиппокамп | | | | | | |
| цитоплазма нейронов гиппокампа | 53,7±1,5 | 62,4±1,4* | 55±2 | 61±1,4* | 52±0,9 | 63±2,2* |
| ядра нейронов гиппокампа | 47,1±2,2 | 49,4±2,2 | 48±3,3 | 45±2 | 45±1 | 52±3,2* |
| ядрышки нейронов гиппокампа | 4,8±0,09 | 5,2±0,2 | 4,8±0,1 | 5±0,2 | 4,6±0,1 | 5,4±0,2* |
| Концентрация РНК, усл. ед: слой II СТД | 0,330±0,009 | 0,342±0,01 | 0,330±0,014 | 0,353±0,019 | 0,330±0,011 | 0,334±0,01 |
| слой V СТД | 0,341±0,011 | 0,380±0,011* | 0,355±0,013 | 0,379±0,022 | 0,318±0,017 | 0,380±0,013* |
| слой II ПТД | 0,316±0,007 | 0,326±0,011 | 0,321±0,009 | 0,336±0,01 | 0,308±0,011 | 0,320±0,017 |
| слой V ПТД | 0,340±0,013 | 0,358±0,014 | 0,349±0,016 | 0,364±0,011 | 0,323±0,023 | 0,354±0,022 |
| Гиппокамп | 0,339±0,016 | 0,404±0,017* | 0,330±0,019 | 0,406±0,037 | 0,359±0,029 | 0,403±0,015 |
| Концентрация липидов, усл. ед. слой I | 0,387±0,027 | 0,525±0,037* | 0,340±0,016 | 0,509±0,059* | 0,464±0,055 | 0,534±0,049 |
| белое вещество | 0,243±0,012 | 0,306±0,012* | 0,228±0,014 | 0,274±0,012* | 0,270±0,018 | 0,327±0,015* |
| Активность ферментов, усл. ед.: | | | | | | |
| НАДН-д слой II | 0,363±0,014 | 0,410±0,016* | 0,346±0,017 | 0,357±0,011 | 0,392±0,021 | 0,444±0,019 |
| НАДН-д слой V | 0,343±0,017 | 0,377±0,019 | 0,327±0,019 | 0,322±0,018 | 0,370±0,032 | 0,412±0,025 |
| НАДФН-д слой II | 0,382±0,019 | 0,479±0,022* | 0,397±0,021 | 0,436±0,033 | 0,355±0,035 | 0,506±0,027* |
| НАДФН-д слой V | 0,372±0,015 | 0,470±0,015* | 0,368±0,02 | 0,451±0,032* | 0,378±0,027 | 0,482±0,015* |
| ГСДГ слой II | 0,190±0,007 | 0,212±0,006* | 0,194±0,01 | 0,213±0,011 | 0,182±0,008 | 0,212±0,008* |
| ГСДГ слой V | 0,184±0,01 | 0,213±0,009* | 0,182±0,013 | 0,203±0,014 | 0,188±0,018 | 0,220±0,011 |
| Гиппокамп: НАДН-д | 0,465±0,022 | 0,492±0,025 | 0,439±0,023 | 0,434±0,036 | 0,508±0,041 | 0,524±0,031 |
| НАДФН-д | 0,451±0,022 | 0,554±0,022* | 0,458±0,029 | 0,537±0,029 | 0,440±0,037 | 0,564±0,03* |
| ГСДГ | 0,250±0,013 | 0,271±0,014 | 0,253±0,02 | 0,264±0,025 | 0,244±0,016 | 0,275±0,017 |

* различия достоверны (P<0,05) по сравнению с контролем

Резюме. 60-суточные животные после однократного введения ретаболила в возрасте 30 суток, не имели таких признаков активации анаболических процессов как достоверное увеличения массы тела. В то же время, ретаболил привел к достоверному увеличению длины тела самок. У самцов под влиянием препарата произошло уменьшение массы семенников почти в 2 раза (Табл. 16.).

Масса головного мозга не отличалась у животных опытной и контрольной групп. При этом морфометрические и гистохимические показатели развития органа имели межгрупповые различия. Было выявлено, что они однотипны у животных обоего пола, но более выражены у самок. Их мозг у подопытных крыс статистически достоверно отличался от мозга контрольных увеличением толщины коры СТД, уменьшением численной плотности нейронов в слое II СТД. Нейроны имели увеличенные размеры цитоплазмы (слой II СТД, слой V ПТД, гиппокамп), ядер (слой II и V ПТД, гиппокамп), ядрышек (слой II СТД и ПТД, слой V ПТД, гиппокамп), концентрации РНК в цитоплазме слоя V СТД, активности НАДФН-д (слой II и V СТД), ГСДГ (слой II СТД), а также – концентрации липидов в белом веществе головного мозга. У самцов экспериментальной группы достоверные межгрупповые различия проявлялись в достоверном уменьшении численной плотности нейронов (слой II и V СТД, слой II ПТД), увеличении размеров цитоплазмы (слой V СТД, ПТД и гиппокамп), активности НАДФН-д (слой V СТД), концентрации липидов (слой I и белое вещество). По остальным показателям сравниваемые группы или практически не различались или имелась тенденция, однонаправленная с таковой у самок.

Введение ретаболила подопытным крысам снижало интенсивность перекисного окисления липидов в мозге животных обоего пола.

При этом можно отметить, что действие препарата на СРО в мозге имело однотипный характер у крыс в 14-, 30- и 60-суточном возрасте.

4.4. Заключение

Таким образом, изложенные в данной главе результаты свидетельствуют о том, что введение крысам ретаболила в 7-,14- и 30-суточном возрасте не отразилось на темпах роста массы тела. В то же время, оно обусловило небольшое увеличение длины тела у 14- и 60-суточных самок, 30-суточных самцов. В 30- и 60-суточном возрасте у подопытных самцов имелось почти двукратное уменьшение массы семенников. По нашему мнению, при оценке отсутствия влияния ретаболила на массу тела крыс необходимо принимать во внимание, что животные контрольной группы (как и экспериментальной) содержались в пометах уменьшенной численности, для которых характерны ускоренные темпы соматического развития, роста массы тела. Поэтому можно предположить, что введение таким животным препарата, стимулирующего анаболические процессы, уже не может увеличить их интенсивность. Высказывая данное предположение, мы осознаем, что его проверка требует постановки соответствующих экспериментов (Ткач, Рыжавский, 2015).

Изменения, формирующиеся в результате введения ретаболила, наблюдались во всех исследованных возрастных группах. В то же время, они зависели от возраста животных при введении препарата. В частности, их зависимость эффекта от гендерной принадлежности была неодинаковой в разном возрасте. В течение молочного периода онтогенеза, то есть до начала активного функционирования половых желез, действие ретаболила было почти одинаковым у животных разного пола или более выраженным у самцов. В препубертатном периоде, характеризующемся значительным подъемом концентрации половых гормонов, введение ретаболила – препарата, являющегося производным андрогенов (Зарубина 1982; Буланов, 1993), оказало больший эффект на мозг самок. По-видимому, это можно объяснить тем, что для самцов этот гормон более близок к продуцируемым в их семенниках гормонам, в связи, с чем оказывает меньшее, чем у самок, влияние.

У 14-суточных крыс опытной группы достоверные отличия в морфометрических показателях наблюдались в СТД (ассоциативной зоне) неокортекса. При этом у животных опытной группы, а также отдельно, у самцов и самок, большее число достоверных отличий от контроля имелось в слое V. В ПТД коры мозга животных опытной группы они выявлялись только у самцов, большей частью в слое V ПТД неокортекса (увеличение размеров ядрышек слоя II и V, цитоплазмы слоя V). В 30-суточном возрасте у крыс сравниваемых групп наблюдалось достоверные морфометрические отличия в СТД и в ПТД, причем они проявлялись преимущественно в СТД (увеличение толщины слоя I СТД, уменьшение численной плотности нейронов слоя II и V). В ПТД имелось только уменьшение численной плотности нейронов. В 60-суточном возрасте, у крыс опытной группы выявлялись достоверные отличия в морфометрических показателях как в СТД, так и в ПТД. При этом, в отличие от 14- и 30-суточных животных, 60-суточные характеризовались их большим количеством в ПТД. У подопытных самцов число достоверных отличий от контроля было близким в СТД и ПТД неокортекса. В них наблюдалось увеличение размеров цитоплазмы нейронов слоя V СТД и ПТД, то есть изменения затрагивали эфферентные корковые нейроны. У самок опытной группы большее количество морфометрических отличий от контроля было в ПТД (соматосенсорной зоне).

В нейронах гиппокампа подопытных животных всех возрастных групп наблюдались отличия морфометрических показателей от таковых в контроле. Они зависели от гендерной принадлежности и имели однотипный характер отличий от контроля. Так у 14-суточных животных опытной группы наблюдалось достоверное увеличение размеров цитоплазмы, ядер и ядрышек этих клеток. У 30-суточных крыс опытной группы выявлялось достоверное увеличение размеров цитоплазмы и ядрышек, в 60-суточном – увеличение размеров цитоплазмы. При этом у самок были достоверно увеличены также размеры ядер и ядрышек (Ткач, Рыжавский, 2015). Гистохимические показатели у подопытных крыс всех возрастных групп имели однотипный характер изменений по сравнению с

контролем. Так, у 14-суточных самок опытной группы имелось достоверное увеличение концентрации РНК в цитоплазме нейронов слоя II ПТД коры мозга и гиппокампе, у 30-суточных самцов – в цитоплазме нейронов слоя V ПТД. В 60-суточном возрасте у подопытных животных выявлялось достоверное увеличение концентрации РНК в цитоплазме нейронов слоя V СТД и гиппокампе (статистически достоверное - только у подопытных самок в слое V СТД).

Концентрация липидов у 14-суточных крыс опытной группы имела тенденцию к увеличению, у 30-суточных животных опытной группы, наблюдалось достоверное увеличение концентрации липидов как в слое I, так и в белом веществе полушария. В 60-суточном возрасте выявлялся аналогичный характер изменений данного показателя, кроме самок опытной группы, у которых концентрация липидов в слое I имела только тенденцию к увеличению. Активность НАДН-д, НАДФН-д, ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II, V СТД и гиппокампа 14-суточных крыс опытной группы, а также отдельно у самцов и самок, не имела статистически значимых отличий от контроля. У 30-суточных подопытных животных, а также у самцов, выявлялось достоверное увеличение активности НАДФН-д в цитоплазме нейронов гиппокампа. У 60-суточных крыс опытной группы активность НАДН-д, НАДФН-д, ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II; НАДФН-д и ГСДГ – слоя V, НАДФН-д – гиппокампа была достоверно выше, чем в контроле.

Изложенные результаты показывают также, что у самок опытной группы выявлялось больше, чем у самцов достоверных отличий активности исследованных ферментов от контроля. Так, в мозге самцов опытной группы наблюдалось достоверное увеличение активности НАДФН-д в цитоплазме нейронов слоя V СТД, тогда как в цитоплазме нейронов неокортекса самок опытной группы имелось достоверное увеличение активности НАДФН-д (слой II и V СТД, гиппокамп) и ГСДГ (слой II СТД). При этом интенсивность СРО в ткани полушария 14-, 30- и 60-суточных крыс, получавших ретаболил, была снижена как у самцов, так и у самок.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные в работе данные отражают особенности развития мозга при экспериментальной акселерации. Ее моделирование было осуществлено экспериментальным уменьшением численности крысят в помете. При этом их количество составляло 4, а в опытах с введением ретаболила – 6. Доказательством наличия акселерации у подопытных животных являлись значительно большие показатели массы и (в части случаев) длины тела, по сравнению с имевшейся у животных из контрольных пометов численностью 10-13. Кроме того, в пометах численностью 4 крысенка, наблюдался значительно ускоренный рост массы гонад.

Таким образом, подопытные животные из пометов уменьшенной численности всех исследованных возрастных групп имели ярко выраженный важный признак акселерации – значительное опережение темпов роста массы тела, что согласуется с ранее полученными данными (Рыжавский и др., 2009; Литвинцева, 2010). Увеличенные темпы роста массы тела подопытных животных могут быть объяснены лучшей доступностью и большим количеством нутриентов (молока матери), большим вниманием со стороны матери, меньшей конкуренцией за пищу и меньшей стрессогенностью среды в малочисленных пометах. Основанием для такого объяснения являются данные литературы о том, что как в пренатальном, так и в постнатальном, периодах онтогенеза на характер развития мозга существенное влияние могут оказывать средовые факторы (Guesry, 1998; Susanne, Bodzsar, 1998; Матюхин, Разумов, 1999; Протасов, 1999; Dluzen, McDermot, 2000; Chen et al., 2003; Belovari et al., 2004; York et al., 2004; Kesler et al., 2008; Baroncelli et al., 2010; Nicolas et al., 2015), изменения гормонального статуса (Heutsmuller et al., 1994; Розен, 1994; Mack et al., 1996; Dohler et al., 1998; Бабичев, 2005), обеспеченность питанием (Wauben et al., 1999; Casper, 2004; Нетребенко, 2007), действие токсикантов (Шорманов и др., 2004; Белолюбская, 2008; Maia et al., 2009), степень стрессогенности среды (Reiss et al., 2007; Моисеева и др., 2009; Buss et al., 2010).

Ранее в лаборатории кафедры гистологии ДВГМУ было установлено, что у 14-, 30- и 40-суточных крыс, выращенных в искусственно уменьшенных пометах (число крысят в помете 5-6), увеличение массы тела сочеталось у них с увеличением массы мозга и полушария, ускоренным ростом толщины неокортекса, темпов миелинизации, отличиями его кортикальных нейронов.

В настоящей работе продолжены исследования данной направленности. При этом нами, во-первых, был расширен диапазон возраста исследованных животных (исследованы 5-, 14-, 30-, 60-суточные крысята). Во-вторых, был поставлен вопрос о том, будут ли увеличены темпы роста массы мозга (по сравнению с имевшейся в пометах из 6 крысят), при еще более значительном уменьшении численности пометов, для чего их число в помете было сокращено до 4. В-третьих, мы исследовали вопрос о возможности влияния на темпы развития мозга крысят в уменьшенных пометах при введении им стероидного препарата с анаболическим действием – ретаболила.

Таким образом, в первой части работы нами изучались особенности морфометрических, гистохимических показателей развития головного мозга крыс, их поведения в ПКЛ при акселерации в возрастном интервале от 5 до 60 дней, то есть от неонатального до пубертатного периода онтогенеза. При этом было установлено, что животные всех возрастных групп из малочисленных пометов, отличавшиеся значительно увеличенной массой тела, имели также достоверно большие, чем в контроле, массу мозга и полушария. Относительная масса мозга у крысят подопытных групп была при этом меньше, чем в контроле. Экспериментальные животные имели также ряд морфологических признаков ускорения созревания коры мозга: увеличение толщины неокортекса, а также слоя I в ПТД и СТД, уменьшение плотности расположения нейронов в их слое II и V, ускорение миелинизации слоя I и белого вещества полушария. У 5-суточных подопытных крыс наблюдались статистически достоверно увеличенные размеры цитоплазмы нейронов, а также – повышенная концентрация РНК в цитоплазме нейронов разной локализации, более высокая активность НАДН-д и НАДФН-д в

нейронах гиппокампа, НАДФН-д – в нейронах слоя II ПТД. У 14-суточных подопытных животных нейроны имели увеличенные размеры цитоплазмы нейронов слоя II STD и ПТД, слоя V ПТД, снижение активности ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II и V. У 30-суточных крыс из малочисленных пометов наблюдалось увеличение размеров цитоплазмы нейронов слоя II и V ПТД, V STD, ядрышек слоя V ПТД. У самок опытной группы имелось уменьшение активности ГСДГ в цитоплазме нейронов слоя II и V, по сравнению с контролем. Снижение активности ГСДГ в мозге крыс опытной группы наблюдалось также в цитоплазме нейронов гиппокампа. У 60-суточных животных из малых пометов имелся ряд отклонений от контроля морфометрических, гистохимических показателей, сходных с таковыми в 30-суточном возрасте.

Выявленные нами морфометрические и гистохимические особенности мозга у подопытных крыс сочетались с отличиями в поведении. Исследование ВНД у 25-суточных крыс в ПКЛ показало, что животные из уменьшенных пометов имели более высокий уровень исследовательской активности и меньший уровень тревожности, чем животные, выращенные в больших пометах, о чем свидетельствовало большее количество выходов в открытые рукава, увеличение времени и частоты свешиваний и стоек (Ткач и др., 2015).

Выявленное в работе максимальное количество отличий показателей развития мозга от контроля именно у крысят 5-суточного возраста, по-видимому, обусловлено тем, что в первые дни жизни зависимость животных от количества молока и внимания матери особенно сильна (Guestry, 1998). С другой стороны, в данном возрасте важнейшей «деятельностью» крысят, регулируемой их мозгом, является получение пищи и контакты с матерью, условия которых у животных малочисленных и контрольных пометов значительно различаются.

Особого внимания, по нашему мнению, заслуживает следующий факт. В наших экспериментах, в пометах численностью 4 крысенка, масса тела животных значительно превосходила таковую в экспериментах, поставленных ранее, в которых она равнялась 5-6 (Литвинцева, 2009, 2010). Однако, масса мозга

подопытных животных одного возраста (14- и 30-суточные) в сравниваемых экспериментальных группах при этом практически не различалась. Эти сопоставления позволяют предполагать, что после достижения определенной массы тела ее дальнейшее увеличение уже не сопровождается увеличением массы мозга. Иначе говоря, масса мозга «следует» за массой тела только до определенного предела, причем рост массы мозга и массы тела не являются пропорциональными. Следствием этого является уменьшение относительной массы мозга, наблюдавшееся нами у крыс с акселерацией в 14-, 30- и 60-суточном возрасте. Представляется логичным полагать, что это отличие от контроля способствует увеличению нагрузки на структуры мозга, связанной с регуляцией функционирования различных органов.

Полученные данные свидетельствуют о том, что величина прироста массы мозга у подопытных крыс существенно превосходит ее у контрольных в возрасте до 14 суток, то есть до середины молочного периода онтогенеза. Прирост массы тела и мозга в возрастном интервале от 14 до 30 суток у животных опытной и контрольной групп не имеет значимых различий, хотя при этом сохраняются возникшие ранее межгрупповые различия массы тела и массы мозга. Уравнивание темпов увеличения массы тела и мозга сопоставляемых групп может быть объяснено происходящим с возрастом уменьшением зависимости крысят от матери, началом питания не только молоком матери. В результате этого различия условий развития в экспериментальных и контрольных пометах значительно уменьшаются.

Следствием этого является уменьшение числа межгрупповых различий уровня развития коры по мере взросления животных, которые, тем не менее, имеются у них и в 14-, и в 30-, и в 60-суточном возрасте. Нам представляется обоснованным предположение о том, что одним из факторов, способных обуславливать особенности развития коры у животных подопытной группы является значительно уменьшенная у них относительная масса мозга, что

приводит к повышению «удельной нагрузки» на нейроны, связанной с регуляцией им органов, имеющих при акселерации увеличенную массу.

Анализ полученных данных свидетельствовал также о том, что стабильность формирующихся межгрупповых различий разных морфологических показателей развития коры была неодинаковой. Мы полагаем, что это связано с тем, что исследованные нами морфометрические характеристики коры относятся к двум группам показателей. К первой могут быть отнесены толщина неокортекса, его слоя I, численная плотность нейронов в слое II и V, а также – концентрация липидов в слое I и белом веществе. Они отражают процессы онтогенетического развития мозга (Максимова, 1990; Мотавкин, 2003; Рыжавский и др., 2009) и не могут, как и масса мозга и полушария, существенно меняться при кратковременных изменениях функционального состояния органа. Именно эти показатели имели у животных с акселерацией всех исследованных возрастных групп достоверные отличия от наблюдавшихся у контрольных крыс. Вторая группа исследованных показателей (размеры разных структур нейронов, их гистохимические характеристики) также претерпевает изменения в процессе онтогенетического развития мозга. В то же время, они могут меняться и в зависимости от функционального состояния данных клеток (Герштейн, Сергутина, 2003; Kesler et al., 2008). Возможно, что именно эта особенность, делающая указанные показатели более лабильными, может обуславливать разную степень выраженности и стабильности межгрупповых различий показателей состояния мозга, коры и ее нейронов, относящихся к их первой и второй группам. Тем не менее, направленность изменений показателей второй группы при этом также свидетельствует об ускоренных темпах развития неокортекса мозга крыс с акселерацией (Рыжавский, Ткач, 2016).

В общем же, по мере взросления животных, уменьшения межгрупповых средовых различий, условий питания, часть имевшихся в более ранние периоды отличий мозга, отражающих как уровень его онтогенетического развития, так и функциональное состояние его нейронов (вторая группа показателей), в большей

или меньшей степени нивелируется, что можно расценивать как отражение принципа эквивинальности (Рыжавский и др., 2014).

В то же время, целый ряд важных морфологических и гистохимических характеристик развития головного мозга, его коры у животных с акселерацией имеют отличия от таковых в контроле до конца молочного периода, то есть до возраста, знаменующего у крыс «приближение» структуры коры к таковой у взрослых животных (Максимова, 1990; Bicker, Hansen, 1994; Мотавкин, 2003), а некоторые – обнаруживаются и у молодых половозрелых крыс (60-суточных).

Оценивая особенности развивающегося мозга при акселерации, мы учитывали гендерную принадлежность животных. При этом было выявлено, что характер (направленность) отличий мозга у подопытных самцов и самок по большинству показателей был однотипным, и различия с контролем у животных разного пола отличались лишь по степени выраженности. По-видимому, это свидетельствует о том, что ускоренные темпы развития гонад не являются ведущей причиной особенностей мозга при акселерации. Косвенным подтверждением данного предположения являются сведения (Арушанян, 1990; Kerr et al., 1996; Dubal et al., 1998; Масагутов и др., 2001; Задворная, 2012) о влиянии дефицита и избытка половых гормонов на развитие мозга крыс, а также – данные литературы о сравнительно небольших гендерных различиях гравиметрических и морфометрических характеристик мозга (Wooley et al., 1996; Бабичев, 2005; Малофей и др., 2010; Yahg, 2011; Задворная, 2012).

Полученные данные свидетельствуют о том, что мозг 5-, 14-, 30- и 60-суточных крыс при акселерации имеет целый набор гравиметрических, морфометрических, гистохимических и функциональных отличий от мозга контрольных животных. Оценивая выявленные у животных разного возраста межгрупповые различия, следует учитывать, что они, во-первых, могут определять функциональные особенности мозга животных в каждом исследованном возрасте и, во-вторых, существенно влиять на характер его

дальнейшего онтогенетического развития, функциональные характеристики (Автандилов, 1990; Kesler et al., 2008; Maia et al., 2009; Rääkkönen et al., 2009).

Важными особенностями отличий коры при акселерации является то, что 1) они обнаруживаются как в соматосенсорной, так и в ассоциативной зонах неокортекса и гиппокампе, в нейронах отличающихся характером своих связей; 2) морфометрические и гистохимические отличия нейронов от контрольных небольшие. Однако, по-видимому, последнее не говорит о малой функциональной значимости выявленных межгрупповых морфологических различий, поскольку интегральные функциональные характеристики мозга определяются совместной деятельностью большего числа различных нейронов мозга (Максимова, 1990; Мотавкин, 2003; Савельев, 2012; Семченко и др., 2014)

Исследование влияния ретаболила на развитие мозга при акселерации обуславливалось рядом предпосылок. Известно, что стероидные гормоны и их производные оказывают разносторонние влияния на развитие и состояние головного мозга. Это показано в отношении андрогенов, гестагенов, эстрогенов (Diamond, 1991; Kerr et al., 1996; Yahr, 2011; Рыжавский, Демидова, 2014). Рецепторы к данным гормонам формируются в эмбриональном периоде в гиппокампе (Kloet et al., 1990), гипоталамусе и неокортексе (Neil et al., 1979; Ogawa et al., 1995; Vixo et al., 1995; Kruijver et al., 2001). Каждый гормон воздействует через свой собственный рецептор, который может быть расположен на клеточной мембране или в цитоплазме клетки (Green, 1987; Novac, Heinzl, 2004; Подзолкова, Колода, 2005). Рецепторы стероидных гормонов относятся к так называемому надсемейству ядерных рецепторов (И.В. Федюшкина и др., 2013), которые регулируют рост и дифференцировку клеток, апоптоз и разные стороны обмена в организме (Северин, 2003).

Особую группу стероидных соединений составляют анаболические стероиды (Hanada et al., 2003; Hong et al., 2008; Журавлева, 2013; Pomara et al., 2013), которые обладают двумя эффектами - андрогенным и анаболическим, причем последний у них выражен сильнее (Сейфулла и др., 2010; García-Espesón

et al., 2013). Один из препаратов данной группы, ретаболил (нандролон деканоат) – длительно действующий стероид, анаболический эффект после однократного введения которого сохраняется в течение 3 месяцев (Буланов, 1993; Грундинг, Бахманн, 1994; Ambar, Chiavegatto, 2009; Do Carmo et al., 2012; Zotti et al., 2013; Журавлева, 2013; Rainer et al., 2014). Его действие на мозг изучено в меньшей степени. Известно, что анаболические стероиды оказывают влияние на центральную нервную систему, которое проявляется очень индивидуально, причем результатом их введения могут быть, в том числе, тяжелые необратимые последствия (Tugyan et al., 2013; Kalinine et al., 2014). Показано, что хроническое введение супрафизиологических доз анаболических андрогенных стероидов может вызвать отклонения в психическом статусе, снижение интеллекта, нарушения нейротрансмиссии, изменения уровня нейротрофических факторов, увеличение гибели нейронов (Lindqvist et al., 2002; Hallberg et al., 2005; Elfverson et al., 2011; Rainer et al., 2014).

С другой стороны, установлено, что введение нандролона деканоата предотвращает вызванное физическими нагрузками увеличение числа Ki-67-позитивных нейронов в зубчатой извилине и гиппокампе (Novaes et al., 2014; Turillazzi et al., 2016). При длительном введении крысам нандролона деканоата в гиппокампе, зубчатой извилине, париетальной и префронтальной коре отмечается значительное уменьшение числа нейронов по сравнению с группой контроля (Tugyan et al., 2013). 17 β -тренболон, используемый как стимулятор роста для домашнего скота в США, при введении крысам выявляется в мозге, особенно в гиппокампе. При культивировании первичных гиппокампальных нейронов 17 β -тренболон индуцирует апоптотическую гибель этих клеток (Ma et al., 2015). Инъекции нандролона деканоата при экспериментальном амиотрофическом склерозе приводит к гипертрофии мышечных волокон, но одновременно – к гибели моторных нейронов (Aggarwal et al., 2014).

Полученные нами результаты показывают, что введение ретаболила 7-, 14- и 30-суточным крысам, выращенным в уменьшенных пометах (акселератам), не

оказало влияние на величину массы их мозга соответственно в 14-, 30- и 60-суточном возрасте. Однако инъекция ретаболила отразилось на морфометрических, гистохимических и биохимических показателях, закономерно меняющихся в ходе онтогенетического развития коры и ее нейронов. При этом выявленные изменения затрагивали нейроны, расположенные в функционально разных зонах коры мозга, что дает основания предполагать, что они могут обуславливать развитие многочисленных и разнообразных функциональных отклонений. Представленные данные свидетельствуют также о том, что последствия введения ретаболила зависят от 1) возраста животных при введении препарата; 2) зоны коры, обуславливающей ее функциональную специализацию (соматосенсорная – ПТД, ассоциативная – СТД, старая кора - гиппокамп); 3) слоя неокортекса (содержащий ассоциативные или эфферентные корковые нейроны); 4) гендерной принадлежности животного.

Так у 14-суточных животных введение ретаболила (в 7-суточном возрасте) привело к изменениям в ассоциативной зоне нескольких анализаторов, СТД, где было выявлено увеличение толщины коры, уменьшение численной плотности нейронов слоя II и V, увеличение размеров цитоплазмы, ядер и ядрышек нейронов слоя V, тогда как в ПТД этого не наблюдалось. Нейроны гиппокампа животных, получавших ретаболил, отличались достоверно увеличенными размерами цитоплазмы, ядер и ядрышек. При этом было установлено, что в мозге самок опытной группы имелись достоверное увеличение концентрации РНК в цитоплазме нейронов слоя II ПТД и гиппокампе.

СТД неокортекса подверглась ряду изменений и у 30-суточных животных, введение ретаболила которым осуществлено в 14-суточном возрасте. Она имела достоверное увеличение толщины слоя I (у самцов и самок), уменьшение численной плотности нейронов слоя II и V (самцы). У крыс опытной группы этого возраста в ПТД коры мозга, а также, отдельно, у самцов и самок, наблюдались достоверные морфометрические отличия от таковых в контроле (уменьшение численной плотности нейронов слоя II (у самцов и самок), слоя V (у

самцов), увеличение размеров цитоплазмы слоя II (у самок). В данном возрасте межгрупповые отличия гистохимических показателей нейронов имелись только у самцов (увеличение концентрации РНК в цитоплазме нейронов слоя V, активности НАДФН-д в цитоплазме нейронов гиппокампа). В то же время, у крыс обоего пола было выявлено достоверное увеличение концентрации липидов в слое I и белом веществе головного мозга, что является свидетельством ускоренных темпов миелинизации в данных отделах полушарий.

У половозрелых (60-суточных) животных, получавших ретаболил, морфометрические и гистохимические отличия от контроля были выявлены в СТД, ПТД, а также и в гиппокампе крыс обоего пола. При этом, как описано ранее, у самок их было больше, чем у самцов. В мозге 60-суточных животных, получавших препарат, выявлялось увеличение активности ГСДГ в нейронах слоя II и V СТД. А при учете гендерной принадлежности, достоверное повышение активности ГСДГ имелось только у самок в слое II неокортекса.

При исследовании СРО в мозге 14-, 30- и 60-суточных крыс, получавших ретаболил, было выявлено, что препарат способствовал угнетению интенсивности перекисного окисления. Это проявлялось в снижении содержания гидроперекисей липидов (h), замедлении образования и накопления перекисных радикалов (S_{ind-1}). Оценивая эти данные, следует учитывать, что интенсивность СРО в мозге меняется с возрастом животных. Высокая концентрация активных форм кислорода характерна для головного мозга эмбрионов и новорожденных крыс (Tsatmali et al., 2006). В возрасте с 20-го по 90-й день (Martinez et al., 1994), у крыс происходит уменьшение интенсивности СРО. В связи с этими данными можно предполагать, что выявленное нами снижение активности СРО у крыс-акселератов в возрасте 14, 30 и 60 суток определялось опережающим развитием их мозга, по сравнению с контролем, признаки которого были выявлены при морфометрическом и гистохимическом изучении коры (Рыжавский и др., 2015). Можно предположить, что топографические и гендерные различия влияния ретаболила на развивающийся мозг крыс могут быть связаны с разным временем

появления и разным количеством рецепторов к анаболическим стероидам в нейронах разных отделов мозга (Diamond, 1991; Розен, 1994; Сергеев и др., 1999; Kruijver et al., 2001; Kloet, 2003). Данное предположение может быть проверено дополнительными соответствующими исследованиями.

По нашим данным, введение ретаболила, с одной стороны, не отразилось на темпах соматического развития крыс, массе их головного мозга. Одним из возможных объяснений этого может быть следующее. Поскольку препарат вводился животным-акселератам, отличавшимся ускоренными темпами роста массы тела и мозга, введение стимулятора данных процессов уже не могло их увеличить. С другой стороны, инъекция ретаболила стимулировала синтетические процессы в нейронах, что проявлялось (по-разному в разных возрастах) большими размерами клеток, их различных компонентов, содержания РНК в перикарионах, повышенной активностью НАДФН-д, ГСДГ, увеличенной концентрацией липидов в молекулярном слое неокортекса и белом веществе, расположенном под корой. Оценивая их, можно заключить, что в совокупности перечисленные отличия от контроля «совпадают» с наблюдающимися в процессе созревания коры мозга (Рыжавский, 2009; Литвинцева, 2012).

В целом полученные в работе результаты свидетельствует о том, что головной мозг крыс при экспериментальной акселерации, обусловленной значительным уменьшением численности пометов, имеет ряд особенностей развития в неонатальном, молочном, препубертатном периодах, а также – у молодых половозрелых животных. Их совокупность свидетельствует о том, что мозг животных при акселерации имеет комплекс признаков опережающего развития.

ВЫВОДЫ

1. Головной мозг крыс (самцов и самок) с экспериментальной акселерацией, обусловленной уменьшенной численностью пометов (4 крысенок в помете), характеризуется увеличением темпов роста абсолютной массы, уменьшением относительной массы, увеличением абсолютной массы полушария, толщины неокортекса и слоя I (у 5-, 14-, 30-суточных), уменьшением численной плотности нейронов в коре ПТД и СТД. Выраженность этих особенностей зависит от возраста животных.
2. У животных с экспериментальной акселерацией имеются морфометрические признаки ускоренного развития коры головного мозга: увеличение размеров цитоплазмы, ядер и ядрышек нейронов слоя II (у 5-, 14-, 60-суточных крыс) и V СТД (у 5-, 30-, 60-суточных крыс), слоя II и слоя V неокортекса ПТД (у 5-, 14-, 30-, 60-суточных крыс) и гиппокампа (у 5-, 14-, 60-суточных крыс).
3. У крыс с акселерацией головной мозг имеет гистохимические признаки ускоренного развития: увеличение темпов миелинизации слоя I (у 5-, 14-, 30-, 60-суточных крыс) и белого вещества полушария (у 14-, 30-, 60-суточных крыс), увеличение концентрации РНК и активности НАДН-д, НАДФН-д, ГСДГ в корковых нейронах некоторых локализаций. Тестирование в ПКЛ показывает у крыс-акселераторов в 25-суточном возрасте более высокий уровень исследовательской активности и меньший уровень тревожности, чем у контрольных.
4. Введение стероидного препарата, обладающего выраженным анаболическим эффектом (ретаболила), 7-, 14- и 30-суточным крысам из уменьшенных пометов (6 крысят в помете), не оказывает влияния на величину массы их мозга, но сказывается на морфометрических, гистохимических и биохимических показателях развития коры.
5. Введение ретаболила приводит к увеличению толщины коры (у 14-суточных крыс) и слоя I СТД (у 30-суточных крыс), уменьшению численной

плотности нейронов слоя II и V СТД (у 14-, 30-, 60-суточных крыс) и ПТД (у 30-, 60-суточных крыс), увеличению размеров цитоплазмы, ядер и ядрышек нейронов слоя II и V СТД (у 14-, 60-суточных крыс) и ПТД (у 60-суточных крыс) неокортекса и гиппокампа (у 14-, 30-, 60-суточных крыс).

б. Ведение ретаболила обуславливает повышение концентрации липидов в слое I и белом веществе мозга (у 30-, 60-суточных крыс), снижает интенсивность свободнорадикального окисления в ткани полушария 14-, 30- и 60-суточных крыс, повышает концентрацию РНК, активность НАДН-д, НАДФН-д и ГСДГ в цитоплазме нейронов некоторых локализаций.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абросимова Л.П., Кабирова Е.В., Симакова Т.А., Шерстобитов Р.Г. Физическое развитие детей Кировской области // Гигиена и санитария. 1998. № 2. С. 30–32.
2. Автандилов Г.Г. Медицинская морфометрия. М.: Медицина. 1990. 384 с.
3. Алтухов Ю.П. Генетические процессы в популяции. М.: Академкнига. 2003. 432 с.
4. Амунц В.В. Индивидуальные особенности цитоархитектоники некоторых подкорково-стволовых образований мозга человека // Журнал неврологии и психиатрии. 1997. Т. 97, №3. С. 49–52.
5. Арутюнян А.В., Дубинина Е.Е., Зыбина Н.Н. Методы оценки свободнорадикального окисления и антиоксидантной системы организма. Методические рекомендации. СПб. 2000. 198 с.
6. Арушанян Э.Б. Влияние гипоталамо-гипофизарных и овариальных гормональных препаратов на познавательную деятельность мозга // Российский психиатрический журнал. 2005. № 2. С. 56–61.
7. Ахмадеев А.В., Калимуллина Л.Б. Дендроархитектоника нейронов заднего кортикального ядра миндалевидного тела мозга крысы под влиянием фактора пола и неонатальной андрогенизации // Морфология. 2004. Т. 125, № 2. С. 22–25.
8. Ахунжанов Р.А., Жалилов Ш.Х. Цитоархитектоника и динамика клеточного состава подслоя III³ поля 8 коры большого мозга в постнатальном периоде онтогенеза человека // Морфология. 1999. Т.115, №3. С. 25–26.
9. Ашмарин И.П., Каразеева Е.П. Нейропептиды. Нейрохимия. М.: Изд-во биомедицинской химии РАМН. 1996. С. 296–333.
10. Бабичев В.Н. Нейроэндокринный эффект половых // Успехи физиологических наук. 2005. Т. 36. № 1. С. 54–67.
11. Бадалян Л.О. Детская неврология. М.: Медпресс. 1998. 576 с.

12. Баранов А.А., Кучма В.Р., Скоблина Н.А. Физическое развитие детей и подростков на рубеже тысячелетий. М.: Научный центр здоровья детей РАМН. 2008. 216 с.
13. Баранов А.А., Щеплягина Л.А. Физиология роста и развития детей и подростков (теоретические и клинические вопросы): Практическое руководство. М.: ГЕОТАР-Медиа. 2006. Т.1. 416 с.
14. Баранов А.В. Социальные аспекты экологии человека // Проблемы экологии человека. М.: Наука. 1986. С. 22–32.
15. Безруких М.М., Сонькин В.Д., Фарбер Д.А. Возрастная физиология: (физиология развития ребенка). М.: Издательский центр «Академия». 2008. 416 с.
16. Белолобская Д.С. Отдаленные последствия пренатального воздействия свинца на головной мозг крыс и влияние на них препаратов с антиоксидантными свойствами: Дисс. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2008. 170 с.
17. Бенедь В.П. Особенности физического развития и физической работоспособности выпускников городских и сельских общеобразовательных школ // Морфологические особенности юношеского возраста. Межвузовский сборник научных трудов. Горький. 1983. С.18–22.
18. Боголепова И.Н., Малофеева Л.И. Вариабельность строения поля 39 нижнетеменной области коры в левом и правом полушариях мозга взрослого человека // Морфология. 2003. Т. 123. № 1. С. 20–23.
19. Богомолова Е.С., Матвеева Н.А., Кузьмичев Ю.Г. Региональный мониторинг роста развития школьников г. Нижнего Новгорода: опыт и перспективы // Физическое развитие детей и подростков Российской федерации: Сб. материалов (вып. VI). М.: Педиатрия. 2013. С. 44–63
20. Божченко А.П., Моисеенко С.А., Теплов К.В., Назаров Ю.В. Динамика возрастных изменений длины тела взрослого человека (для родившихся с 30-х

- по 90-е годы XX века) // Медицинская экспертиза и право. 2014. № 3. С.16–18.
21. Большакова М.Д., Громбаха С.М. Гигиена детей и подростков: учебник для медицинских институтов. Ташкент: Медицина. 1980. 311 с.
22. Буланов Ю.Б. Анаболические средства. М. 1993. 36 с.
23. Бухвалов И.Б. Микроскопическая техника: Руководство. М.: Медицина. 1996. 51 с.
24. Васильева Е.В., Рыжавский Б.Я. Морфофункциональные изменения коры надпочечников у потомства гемивариэктомированных // Дальневосточный медицинский журнал. 1997. № 3. С. 47–48.
25. Васильева В.А., Павлычева Л.А., Шумейко Н.С. Изменения ширины коры и слоёв двигательной, зрительной и задней ассоциативной областей коры большого мозга человека в онтогенезе // Актуальные вопросы морфологии ГБОУ ВПО «Смоленская государственная медицинская академия МЗ РФ». 2014. С. 10–11.
26. Величковский Б.Т., Баранов А.А., Кучма В.Р. Рост и развитие детей и подростков в России // Вестник Российской Академии наук. 2004. № 1. С.43–45.
27. Властовский В.Г. Акселерация роста и развития детей. Эпохальная и внутригрупповая. М.: МГУ. 1976. 279 с.
28. Волкова В.Г. Акселерация населения М.: Изд-во МГУ. 1988. 70 с.
29. Воронцов И.М., Мазурин А.В. Пропедевтика детских болезней. СПб.: Фолиант. 2009. 1000 с.
30. Галкина О.В., Путилина Ф.Е., Ещенко Н.Д. Интенсивность ПОЛ головного мозга крыс разного возраста // Нейрохимия. 2002. Т. 19, № 4. С. 278–283.
31. Герштейн Л.М., Сергутина А.В. Некоторые морфохимические особенности гиппокампа крыс, различающихся по двигательной активности в «открытом поле» // Нейрохимия. 2003. Т. 20, № 2. С. 116–119.

32. Година, Е.З. Секулярный тренд: история и перспективы // Физиология человека. 2009. Т. 35, № 6. С. 128–135.
33. Година Е.З. Динамика процессов роста и развития у человека: пространственно-временные аспекты: Дисс. ... докт. биол. наук. Москва, 2001. 383 с.
34. Година Е.З., Задорожная Л.В. Влияние некоторых факторов окружающей среды на формирование особенностей соматического развития детей и подростков (по материалам обследования московских девочек школьного возраста) // Вопросы антропологии. 1990. Вып. 84. С. 18–30.
35. Година Е.З., Миклашевская Н.Н. Экология и рост: влияние факторов окружающей среды на процессы роста и полового созревания человека // Рост и развитие детей и подростков. Итоги науки и техники, серия Антропология. М.: ВИНТИ. 1989. Т. 3. С.77–134.
36. Година Е.З., Миклашевская Н.Н. Влияние урбанизации на ростовые процессы у детей и подростков // Урбоэкология. М.: Наука. 1990. С. 92–102.
37. Година Е.З. Акселерация. Социальная энциклопедия. М.: Большая Российская Энциклопедия. 2000. С. 17–19.
38. Гончаров Н.П. Значение и роль методов определения гормонов в развитии эндокринологии как общебиологической науки // Вестник Российской Академии наук. 2012. № 3. С.42–49.
39. Гребенникова В.В. Закономерности морфофункционального развития детей в условиях урбанизированной среды: Автореф. дисс. ... докт. мед. наук. Красноярск, 2005. 45 с.
40. Гребнева Н.Н. Функциональные резервы и формирование детского организма в условиях Западной Сибири: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. Томск, 2001. 47 с.
41. Гребнева Н.Н., Загайнова А.Б. Сравнительная оценка развития городских и сельских детей 4-9 лет в условиях Западной Сибири // Научные ведомости. Белгородский государственный университет. 2000. № 2. 37 с.

42. Грундинг П., Бахманн М. Анаболические стероиды. Спорт. 1994. 98 с.
43. Давыденко Л.А. Физическое развитие школьников Волгограда // Российский педиатрический журнал. 2004. № 3. С. 52–54.
44. Демидова О.В., Рыжавский Б.Я. Гендерные отличия морфологических показателей развития и функционального состояния коры головного мозга контрольных и гонадэктомированных крыс // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. № 1. С. 92–94.
45. Еременко И.Р., Рыжавский Б.Я., Васильева Е.В., Литвинцева Е.М. Содержание липидов в полушариях мозга и мозжечка крыс в молочном и препубертатном периоде в норме и при экспериментальном увеличении массы мозга // Дальневосточный медицинский журнал. 2010. № 4. С. 109–111.
46. Еременко И.Р. Влияние односторонней овариэктомии крыс на гистофизиологию яичников их потомства // Дальневосточный медицинский журнал. 1997. № 2. С. 79–81.
47. Журавлева, А.И. Антидопинговый контроль в спорте // Лечебная физкультура и спортивная медицина. М. 2013. № 11. С.11–18.
48. Задворная О.В., Лебедько О.А., Рыжавский Б.Я. Влияние введения сустанона-250 в препубертатном периоде онтогенеза на показатели развития и свободнорадикальное окисление в коре головного мозга // Дальневосточный медицинский журнал. 2010. № 4. С. 111–114.
49. Задворная О.В., Рыжавский Б.Я., Лебедько О.А., Учакина Р.В. Влияние гонадэктомии на морфометрические показатели, активность 3 β -гидроксистероиддегидрогеназы и свободнорадикальное окисление в коре мозга крыс // Дальневосточный медицинский журнал. 2011. № 3. С. 85–89.
50. Задворная О.В., Рыжавский Б.Я., Лебедько О.А., Учакина Р.В. Влияние гонадэктомии на морфометрические, биохимические и гистохимические показатели развития коры головного мозга крыс // Дальневосточный медицинский журнал. 2010. № 4. С. 111–114.

51. Задворная О.В., Рыжавский Б.Я., Лебедько О.А. Свободнорадикальный статус неокортекса белых крыс и его модификация экзогенными производными тестостерона // Дальневосточный медицинский журнал. 2011. № 4. С. 95–99.
52. Задворная О.В. Влияние избытка и дефицита половых гормонов на морфометрические, гистохимические и биохимические показатели развития неокортекса и гиппокампа мозга крыс: Дисс. ... канд. биол. наук. Владивосток, 2012. 218 с.
53. Зиллов В.Г., Смирнов В.М. Физиология детей и подростков: Учебное пособие. М.: ООО Медицинское информационное агентство. 2008. 576 с.
54. Зимушкина Н.А., Косарева П.В., Черкасова В.А., Хоринко В.П., Карнаухова Н.В. Морфометрическое исследование пирамидных нейронов гиппокампа в возрастном аспекте // Вестник Казахского национального медицинского университета. 2012. октябрь. Специализированный выпуск. С. 24–26.
55. Изотова Л.Д. Современные взгляды на проблему оценки физического развития детей и подростков // Казанский медицинский журнал. 2015. Т. 96, № 6. С.1015–1020.
56. Исенгулова А.А., Зарайская И.Ю., Мирошниченко И.В. Особенности динамики соматического развития и формирования поведенческих актов у крысят линии Вистар при периодическом длительном удалении из гнезда в период молочного вскармливания // Журнал высшей нервной деятельности им. И.И. Павлова. 2009. Т. 59, № 5. С. 610–615.
57. Камерницкий А.В., Левина И.С. Стероидные гормоны // Химико-фармацевтический журнал. 1991. № 10. С. 4–16.
58. Кардашенко В. Н. Гигиена детей и подростков. М. 1988. 41 с.
59. Киеня А.И., Заика Э.М., Мельник В.А, Мельник С.Н. Антропометрическая характеристика сельских школьников 8-13 лет, проживающих на территории радиоактивного загрязнения // Гигиена и санитария. 2001. № 2. С. 61–62.

60. Климов А.Н., Никульчева Н.Г. Обмен липидов и липопротеидов и его нарушения. СПб: Питер Пресс. 1995. С. 156–159.
61. Клиорин А.И., Чтецов В.П. Биологические проблемы учения о конституциях человека. Л.: Наука. 1979. 164 с.
62. Ковганко Н.В., Ахрем А.А. Стероиды (экологические функции). Минск: Наука и техника. 1990. 190 с.
63. Ковригович Л.А. Возрастная динамика некоторых продольных размеров и пропорций тела городских и сельских подростков // Морфологические особенности подросткового возраста: Межвузовский сборник научных трудов. Горький. 1981. С. 48–50.
64. Ковязина О.Л. Морфологические и функциональные показатели младших школьников Северного города: Автореф. дисс. ... канд. биол. наук. Тюмень, 1998. 23 с.
65. Коньшина Р.И., Копейкина Т.В., Бобошко И.Е. Состояние здоровья подростков 7-11-го классов сельской школы // Образование и воспитание детей и подростков: гигиенические проблемы: материалы Всероссийской конференции с международным участием. М.: Издательство НЦЗД РАМН. 2002. С. 138–140.
66. Красильников В.А., Будук-оол Л.К., Айзман Р.И. Морфофункциональное развитие школьников тувинской и русской национальностей // Физиология человека. 2008. Т. 34, № 1. С.74–81.
67. Кузнецова Ю.И. Изучение и обучение одаренных детей в американской педагогической психологии XX века: Дисс. ... канд. психол. наук. Нижний Новгород, 1996. 156 с.
68. Кузьмичев Ю.Г., Калюжный Е.А., Михайлова С.В., Богомолова Е.С., Лавров А.Н., Жулин Н.В. Динамика показателей длины и массы тела сельских школьников нижегородской области за период 1946–1968–2012 гг. // Морфология. 2015. Т. 147, № 3. С. 32–36.

69. Лейтес Н.С. Психология одарённости детей и подростков. М.: Академия. 2000. 76 с.
70. Литвинцева Е.М. Экспериментально-морфологический анализ влияния уменьшения пометов и воспитания в искусственно сформированных пометах на показатели развития головного мозга, надпочечников и гонад у крыс: Дисс. ... канд. биол. наук. Владивосток, 2010. 261 с.
71. Литвинцева Е.М., Рыжавский Б.Я., Учакина Р.В. Влияние численности пометов у крыс на показатели развития мозга, гонад, надпочечников // Дальневосточный медицинский журнал. 2009. № 1. С. 85–87.
72. Лойда З., Госсрау Р., Шиблерт Т. Гистохимия ферментов. М.: МИР. 1982. 270 с.
73. Макарова Г.А. Спортивная медицина. М.: Советский спорт. 2003. 480 с.
74. Максимова Е.В. Онтогенез коры больших полушарий. М.: Наука. 1990. 183 с.
75. Малофей Ю.Б., Рыжавский Б.Я., Учакина Р.В. Влияние введения прогестерона беременным самкам крыс на показатели развития мозга, гонад и надпочечников их потомства // Дальневосточный медицинский журнал. 2010. №1. С. 94–98.
76. Масагутов Р.М., Юлдашев В.Л., Урицкий Б.Л. Соотношение уровней тестостерона и кортизола с показателями агрессивности у подростков // Российский психиатрический журнал. 2001. № 5. С. 36–40.
77. Матвеева Е.П. Влияние уровня репродуктивных потенций самок-крыс на показатели развития головного мозга, надпочечников и семенников их новорожденного потомства: Дисс. ... канд. мед. наук. Владивосток, 2007. 195 с.
78. Матвеева Е.П., Рыжавский Б.Я., Баранова С.Н. Морфометрический и статистический анализ макро- и микроскопических характеристик головного мозга и их связей с показателями гистофизиологии коры надпочечников у новорожденных крыс // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2005. Т. 140. № 12. С. 691–694.

79. Матюхин В.А., Разумов А.Н. Экологическая физиология человека и восстановительная медицина. М.: ГЭОТАР Медицина. 1999. 336 с.
80. Матюшкин А.М. Концепция творческой одаренности // Вопросы психологии. 1989. № 6. С. 23–33.
81. Милушкина О.Ю., Бокарева Н.А. Особенности формирования морфофункционального состояния современных школьников // Здравоохранение РФ. 2013. № 5. С. 37–38.
82. Михайлова, С.А. Особенности состояния здоровья школьников Горного Алтая. М. 1996. 121 с.
83. Моисеева Ю.В., Хоничева Н.М., Айрапетянц М.Г. Повышение уровня тревожности у крыс, вызванное социальным стрессом перенаселения, не сопровождается изменениями нитрергической системы в мозге // Нейрохимия. 2009. Т. 26, № 1. С. 64 –71.
84. Моренков Э.Д., Петрова Л.П. Нейроактивные стероиды и формирование полового диморфизма латеральной организации мозга Руководство по функциональной межполушарной асимметрии. М.: Научный мир. 2009. С.207–253.
85. Мотавкин П.А Введение в нейробиологию. Владивосток: Медицина ДВ. 2003. 251 с.
86. Нетребенко О.К. Влияние питания на развитие мозга // Педиатрия. 2007. Т. 87, № 3. С. 96–103.
87. Никитин Ю.П., Денисова Д.В., Завьялова Л.Г., Симонова Г.И. Десятилетние тренды некоторых показателей здоровья и образа жизни подростков в период социально-экономических преобразований (популяционное исследование 1989–1999 гг.) // Бюллетень СО РАМН. 2003. № 2. 27–35.
88. Никитюк Б.А. Акселерация развития (причины, механизмы, проявления и последствия) // Рост и развитие детей и подростков. Итоги науки и техники, серия Антропология. М.: ВИНТИ. 1989. Т. 3. 5 с..

89. Петровский Б.В. Большая медицинская энциклопедия. М.: «Советская энциклопедия». 1979. Т.11. С. 362–366
90. Подзолкова Н.М., Колода Ю.А. Селективные модуляторы стероидных рецепторов (обзор литературы) // Проблемы репродукции. 2005. № 3. С. 6 -14.
91. Поварго Е.А., Зулькарнаева А.Т., Зулькарнаев Т.Р. Региональные особенности физического развития школьников Уфы // Гигиена и санитария. 2004. № 4. С. 72–74.
92. Покровский В.М., Коротько Г.Ф. Физиология человека. М.: Медицина. 2003. 656 с.
93. Протасов В.Ф. Экология, здоровье и окружающая среда. Учебное и справочное пособие. М.: Финансы и статистика.1999. 672 с.
94. Розен В.Б. Основы эндокринологии. М.: Изд-во Московского университета. 1994. 383 с.
95. Рудкевич Л.А. Эпохальные изменения человека на современном этапе и педагогические инновации // Вестник практической психологии образования. 2005. № 4. С. 28–38.
96. Рыжавский, Б.Я. Развитие головного мозга: отдаленные последствия влияния некомфортных условий. Изд. 3-е. Хабаровск: Изд-во ГОУ ВПО ДВГМУ. 2009. 278 с.
97. Рыжавский Б.Я., Баранова С.Н., Матвеева Е.П. Влияние экспериментального уменьшения численности пометов у самок-крыс на показатели развития головного мозга и эндокринных желез их потомства // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2007. Т. 143, № 3. С. 349–353
98. Рыжавский Б.Я., Демидова О.В. Влияние половых гормонов на развитие головного мозга. Морфологический анализ. Хабаровск. Издательство ДВГМУ. 2013. 128 с.
99. Рыжавский Б.Я., Лебедько О.А., Ткач О.В. Влияние ретаболила на показатели развития коры и свободнорадикальное окисление в мозге крыс // Дальневосточный медицинский журнал. 2015. № 1. С. 55–59.

100. Рыжавский Б.Я., Литвинцева Е.М. Морфометрические и гистохимические особенности неокортекса и гиппокампа экспериментально увеличенного мозга в молочном периоде онтогенеза // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. 2012. Т. 154, № 7. С.108–111.
101. Рыжавский Б.Я., Литвинцева Е.М., Еременко И.Р., Рудман Ю.Ю., Матвеева Е.П., Васильева Е.В. Экспериментальные модели акселерации (морфологическая характеристика) // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. № 4. С. 78–81.
102. Рыжавский Б.Я., Литвинцева Е.М., Матвеева Е.П. Морфометрические особенности неокортекса и гиппокампа при экспериментальном увеличении массы мозга у крыс (онтогенетический анализ) // Дальневосточный медицинский журнал. 2010. № 1. С. 90–94.
103. Рыжавский Б.Я., Литвинцева Е.М., Ткач О.В., Рудман Ю.Ю. Возрастная динамика морфометрических и гистохимических показателей развития коры головного мозга крыс // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. № 4. С. 82–85.
104. Рыжавский Б.Я., Ткач О.В. Морфологические особенности головного мозга крыс при акселерации в неонатальном и молочном периодах онтогенеза // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. № 2. С. 94–97.
105. Савельев С.В. Изменчивость и гениальность. М.: Веди. 2012. 128 с.
106. Савенков А.И. Одаренные дети: особенности психического развития // Магистр. 1997. № 5. С.81–95.
107. Савченков Ю.И., Солдатова О.Г., Шилов С.Н. Возрастная физиология (физиологические особенности детей и подростков). М.: Изд-во ВЛАДОС. 2013. 143 с.
108. Сапожников Ю.А., Фельдшер Ю.И., Рыжавский Б.Я. Математический и экспериментальный анализ возможности оптимизации оценки ВНД (поведения) крыс // Дальневосточный медицинский журнал. 2002. № 4. С. 25–28.

109. Саркисов С.А. Структурные основы деятельности. М.: Медицина.1980. 287 с.
110. Сауткин М.Ф., Стунева Г.И. Материалы многолетних исследований физического развития школьников // Здоровоохранение Российской Федерации. 2005. № 1. С. 55–57.
111. Сауткин М.Ф., Толстова, Т.И. Динамика физического развития студентов Рязанского государственного медицинского университета // Здоровоохранение Российской Федерации. 2000. № 3. С.53–54.
112. Светухина В.М. Цитоархитектоника новой коры в отряде грызунов (белая крыса) // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1962. Т. 4, № 2. С. 31–46.
113. Северин Е.С. Биохимия. М.: Геотар-мед. 2003. С. 545–609.
114. Сейфулла Р.Д., Гудивок Я.С., Горчкова Н.А., Гунина Л.М., Олейник Л.М. Фармакология спорта // Киев: Олимпийская литература. 2010. С. 631–639.
115. Семенова Л.К., Васильева В.А., Цехмистренко Т.А. Структурные преобразования коры большого мозга человека в постнатальном онтогенезе // Структурно-функциональная организация развивающегося мозга. Л.: Наука, 1990. С. 8–44.
116. Семенова Л.К., Шумейко Н.С. Ансамблевая организация сенсомоторной коры в онтогенезе // Морфология. 1994. Т. 105, № 7-12. С. 39–46.
117. Семченко В.В. Синаптическая пластичность головного мозга (фундаментальные и прикладные аспекты). М.: Директ-Медиа. 2014. 499 с.
118. Сергеев П.В., Шимановский Н.Л., Петров В.И. Рецепторы физиологически активных веществ. М. 1999. 640 с.
119. Сердюковская Г.Н. Социальные условия и состояние здоровья школьников. М. 1979. 31 с.
120. Симонов П.В. Лекции о работе головного мозга. М.: ИП РАН. 1998. 98 с.
121. Смирнов В.М. Нейрофизиология и высшая нервная деятельность детей и подростков. М.: Академия. 2004. 400 с.

122. Стайер Л. Биохимия. М.: Мир. 1984. Т. 2. 310с.
123. Талантова О.Е. Особенности морфогенеза мозга плода человека // Журнал акушерства и женских болезней. 2002. № 2. С. 89–94.
124. Ткач О.В., Демидова О.В., Рыжавский Б.Я. Особенности поведения одномесячных и двухмесячных крыс при акселерации // Дальневосточный медицинский журнал. 2015. № 3. С. 86–89.
125. Ткач О.В., Рыжавский Б.Я. Влияние акселерации на показатели развития головного мозга крыс // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. № 3. С.83–86.
126. Ткач О.В., Рыжавский Б.Я. Изменения активности некоторых ферментов в клетках мозга крыс при акселерации // Дальневосточный медицинский журнал. 2014. № 3. С. 86–89.
127. Ткач О.В., Рыжавский Б.Я. Морфологические особенности головного мозга крыс при акселерации в неонатальном периоде онтогенеза // Дальневосточный медицинский журнал. 2015. № 1. С. 51–54.
128. Ткач О.В., Рыжавский Б.Я. Влияние введения ретаболила неполовозрелым крысам разного возраста на морфометрические показатели развития коры головного мозга // Дальневосточный медицинский журнал. 2015. № 3. С. 90–94.
129. Третьякова К.В. Анатомо-функциональные особенности развития саратовских женщин 17-19 лет: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Волгоград, 2003. 23 с.
130. Фарбер Д.А., Безруких М.М. Методологические аспекты изучения физиологического развития ребенка // Физиология человека. М. 2001. Т. 27. № 5. С.8–16
131. Федюшкина И.В., Ромеро И.В., Рейес А.А., Лагунин В.С. Предсказание спектра действия лигандов рецепторов стероидных гормонов // Биомедицинская химия. 2013. № 5. С. 591–599.

132. Фокина Е.А. Формирование межличностных отношений одаренных детей со сверстниками в гетерохронных коллективах массовой начальной школы: Дисс. ... канд. пед. наук. Москва, 2003. 193 с.
133. Цехмистренко Т.А., Козлов В.И. Гистофизиологический подход в изучении структурной организации коры мозга человека в онтогенезе // Тихоокеанский медицинский журнал. 2016. № 2. С. 103–108.
134. Чагаева Н.В., Попова И.В., Токарев А.Н. Сравнительная характеристика физиометрических показателей физического развития школьника // Гигиена и санитария. 2011. № 2. С. 72–75.
135. Ченцов Ю.С. Общая цитология. М.: Изд-во МГУ. 2005. 384 с.
136. Чмиль И.Б. Особенности возрастной динамики показателей физического развития и здоровья детского населения села и города Красноярского края: Дисс. ... канд. биол. наук. Тюмень, 2002. 168 с.
137. Шилова О.Ю. Динамика репродуктивного потенциала девушек-подростков в условиях социально-экологического дискомфорта: Автореф. дисс. ... канд. мед. наук. Барнаул, 1999. 22 с.
138. Шилова О.Ю. Особенности физического и полового развития девочек-подростков в современных условиях // Сибирский вестник специального образования. 2007. № 5. С. 28–30.
139. Шорманов С.В., Шорманова Н.С. Морфометрическая характеристика структур головного мозга человека в норме и в условиях острой интоксикации этанола // Морфология. 2004. Т. 125, №3. С. 56–59.
140. Шмагель К.В., Черешнев В.А. Стероидные гормоны: физиологическая роль и диагностическое значение в период беременности // Успехи физиологических наук. 2004. № 3. С. 61–71.
141. Шульговский В. В. Физиология центральной нервной системы. М.: Изд-во МГУ. 1997. 368 с.
142. Ямпольская Ю.А. Физическое развитие школьников – жителей крупного мегаполиса в последние десятилетия: состояние, тенденции, прогноз,

- методика скрининг-оценки: Автореф. дисс. ... докт. биол. наук. Москва, 2000. 76 с.
143. Ямпольская Ю.А., Година Е.З. Состояние, тенденции и прогноз физического развития детей и подростков в России // Российский педиатрический журнал. 2005. № 2. С. 30–38.
144. Ямпольская Ю.А., Скоблина Н.А., Бокарева Н.А. Лонгитудинальные исследования показателей физического развития школьников г. Москвы (1960, 1980, 2000 гг.) // Вестник Антропологии. 2011. № 20. С. 63–70.
145. Abioye-Kuteyi E.A., Ojofeitimi E.O., Aina O.I., Kio F., Aluko Y., Mosuro O. The influence of socioeconomic and nutritional status on menarche in Nigerian schoolgirls // *Nutritional Health*. 1997. Vol. 11, № 3. P. 185–195.
146. Acevedo-Rodriguez A., Mani S.K., Handa R.J. Oxytocin and Estrogen Receptor β in the Brain: An Overview // *Frontiers in Endocrinology (Lausanne)*. 2015. T.15, № 6. P. 160.
147. Aggarwal T., Polanco M. J., Scaramuzzino C. Androgens affect muscle, motor neuron, and survival in a mouse model of SOD1-related amyotrophic lateral sclerosis // *Neurobiology of Aging*. 2014. Vol. 35. P. 1929–1938.
148. Ahmed M.A., El-Awdan S.A. Lipoic acid and pentoxifylline mitigate nandrolone decanoate-induced neurobehavioral perturbations in rats via re-balance of brain neurotransmitters, up-regulation of Nrf2/HO-1 pathway, and down-regulation of TNFR1 expression // *Hormones and Behavior*. 2015. Vol.73. P. 186–199.
149. Altman J., Bayer S.A. Migration and distribution of two populations of hippocampal granule cell precursors during the prenatal and postnatal periods // *Journal of Comparative Neurology*. 1990. № 301. P. 325–381.
150. Ambar G., Chiavegatto S. Anabolic-androgenic steroid treatment induces behavioral disinhibition and downregulation of serotonin receptor messenger RNA in the prefrontal cortex and amygdala of male mice // *Genes Brain Behavior*. 2009. Vol. 8, № 2. P. 161–173.

151. Anderson B.J., Eckburg P.B., Relucio K.I. Alterations in the thickness of motor cortical subregions after motor-skill learning and exercise // *Learning and Memory*. 2002. Vol. 9. P. 1–9.
152. Audesirk T., Cabell L., Kern M., Audesirk G. Beta-estradiol influences differentiation of hippocampal neurons in vitro through an estrogen receptor-mediated process // *Neuroscience*. 2003. Vol. 121, № 4. P. 927–934.
153. Balter M. Poverty may affect the growth of children's brains // *Science*, March 30. 2015. P.1–4.
154. Banerjee I., Chakraborty S., Bhattacharya N.G., Bandopadhyay S., Saiyed H.N., Mukherjee D. A cohort study of correlation between body mass index and age at menarche in healthy Bengali // *Journal of the Indian Medical Association*. 2007. Vol. 105, №2. P. 75–78.
155. Baroncelli L., Braschi C., Spolidoro M., Begenisic T., Sale A., Maffei L. Nurturing brain plasticity: impact of environmental enrichment // *Cell Death and Differentiation*. 2010. № 17. P. 1092–1103.
156. Bartie M., Dunnell A., Kaplan J., Oosthuizen D., Smit D., van Dyk A., Cloete L., Duvenage M. The Play Experiences of Preschool Children from a Low-socio-economic Rural Community in Worcester, South Africa // *Occupational Therapy International*. 2016. Vol 23. № 2. P. 91–102.
157. Belovari T., Stevic N., Gajovic S. Differentiation and developmental potential of rat post-implantation embryo without extra-embryonic membranes cultured in vitro or grafted in vivo // *Anatomia Histologia Embryologia*. 2004. Vol. 33, № 5. P. 90–95.
158. Ben Bashat D., Ben Sira L., Graif M. Normal white matter development from infancy to adulthood: comparing diffusion tensor and high b value diffusion weighted MR images // *Journal of Magnetic Resonance Imaging*. 2005. Vol. 21, № 5. P. 503–511.
159. Bicker P.E., Hansen B.M. The rat brain // *Brain Res*. 1994. Vol. 655, № 2. P. 269–270.

160. Birgner C., Kindlundh-Högberg A.M., Orelund L., Alsjö J., Lindblom J., Schiöth H.B., Bergström L. Reduced activity of monoamine oxidase in the rat brain following repeated nandrolone decanoate administration // *Brain Research*. 2008. Vol. 11, № 1219. P. 103–110.
161. Bixo M., Winblad B., Anderson A. Estradiol and testosterone in specific regions of the human female brain in different endocrine states // *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1995. Vol. 55. P. 297–303.
162. Boas F. *Race, Language and culture*. New York: Macmillan. 1940. P. 234 .
163. Boas F. The growth of children *Science*. 1892. Vol.19. P. 281-282.
164. Boas F. Changes in the bodily form of descendants of // *American Anthropologist*. 1912. Vol. 14. P. 530–563.
165. Bodzsar E.B. Secular growth changes in Hungary. *Secular Growth Changes in Europe*. Biennial Books. Budapest: Eotvos University Press. 1998. P. 175–205.
166. Bruel-Jungerman E., Rampon C., Laroche S. Adult hippocampal neurogenesis, synaptic plasticity and memory: facts and hypotheses // *Nature Reviews Neuroscience*. 2007. T.18, № 2. P.93–114.
167. Bruel-Jungerman E., Davis S., Laroche S. Brain plasticity mechanisms and memory: a party of four// *Neuroscience*. 2007. T.13, № 5. P.492–505.
168. Buss C., Davis E.P., Muftuler L.T. High pregnancy anxiety during mid-gestation is associated with decreased gray matter density in 6-9-year-old children // *Psychoneuroendocrinology*. 2010. Vol.35, №1. P. 141–153.
169. Cancedda L., Putignano E., Sale A., Viegi A., Berardi N., Maffei L. Acceleration of visual system development by environmental enrichment // *The Journal of Neuroscience Italy*. 2004. T. 24, № 20. P. 4840–4848.
170. Cárdenas L., García-García F., Santiago-Roque I., Martínez A.J., Coria-Ávila G.A., Corona-Morales A.A. Enriched environment restricted to gestation accelerates the development of sensory and motor circuits in the rat pup // *International Journal of Developmental Neuroscience*/ 2015. Vol. 41. P.68–73.

171. Cardoso-Leite P., Bavelier D. Video game play, attention, and learning: how to shape the development of attention and influence learning? // *Current Opinion in Neurology*/ 2014. Vol.2. P.185–191.
172. Casper R.C. Nutrients, neurodevelopment, and mood // *Current Psychiatry Reports*. 2004. Vol. 6. № 6. P. 425–429.
173. Chauhan A., Grissom M. Disorders of childhood growth and development: precocious puberty // *FP Essentials*. 2013. Vol.410. P.25–31.
174. Chen W.J., Maier S.E., Parnell S.E. Alcohol and the developing brain: neuroanatomical // *Alcohol Research and Health*. 2003. Vol. 27, №2. P. 174–180.
175. Cheng L., Wang S.H., Jia N., Xie M., Liao X.M. Environmental stimulation influence the cognition of developing mice by inducing changes in oxidative and apoptosis status // *Brain Development*. 2014. Vol. 36, № 1. P.51–56.
176. Cole T.J., Bellizzi M.C., Flegal K.M., Dietz W.H. Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey // *British Medical Journal*. 2000. Vol. 320. P. 1240–1243.
177. Cohen P.G. The hypoandrogenic-anabolic deficiency state: endocrine and metabolic shifts in men // *Medical Hypotheses*. 2008. Vol.71, № 5. P.805–807.
178. Courchesne E., Chisum H.J. Normal brain development and aging: quantitative analysis at in vivo MR imaging in healthy volunteers // *Radiology*. 2000. Vol. 216, № 3. P.672–682.
179. Cunnane S.C., Crawford M.A. Survival of the fattest: fat babies were the key to evolution of the large human brain // *Comparative Biochemistry and Physiology - Part B: Biochemistry and Molecular Biology*. 2003. Vol.16, № 1. P.17–26.
180. Danubio M.E., Sanna E. Secular changes in human biological variables in Western Countries: an updated review and synthesis // *Journal of Anthropological Sciences*. 2008. Vol. 86. P. 91–112.
181. Danker-Hopfe H. Menarche al age in Europe // *American Journal of Physical Anthropology*. 1986. Vol. 29, № 7. P. 81–112.

182. De Felipe J. The evolution of the brain, the human nature of cortical circuits, and intellectual creativity // *Frontiers in neuroanatomy*. 2011. Vol. 5, № 29. P. 1–17.
183. Diamond M.C., Greer E.R., York A., Lewis D., Barton T., Lin J. Rat cortical morphology following crowded-enriched living // *Experimental Neurology*. 1987. Vol. 2. P.241–247.
184. Diamond M.C. Hormonal effects on the development of cerebral lateralization // *Psychoneuroendocrinology*. 1991. Vol. 16, № 1-3. P. 121–129.
185. Do Carmo C.A., Gonçalves Á.L., Salvadori D.M., Maistro E.L. Nandrolone androgenic hormone presents genotoxic effects in different cells of mice // *Journal Of Applied Toxicology*. 2012. Vol. 32, № 10. P.810–814.
186. Dohler, K.D. Influence of hormones and hormone antagonists on sexual differentiation of the brain // *Archives of toxicology. Supplement*. 1998. Vol. 20. P. 131–141.
187. Dluzen D.E., McDermott J.L. Neuroprotective role of estrogen upon methamphetamine and related neurotoxins within the nigrostriatal dopaminergic system. N. Y.: *Annales Academia Scientiarum*. 2000. P. 914.
188. Dubal D.B., Kashon M.L., Pettigrew L.C. Estradiol protects against ischemic injury // *Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism*. 1998. Vol. 18. P. 1253–1258
189. Elfverson M., Johansson T., Zhou Q., Le Grevès P., Nyberg F. Chronic administration of the anabolic androgenic steroid nandrolone alters neurosteroid action at the sigma-1 receptor but not at the sigma-2 or NMDA receptors // *Neuropharmacology*. 2011. Vol. 61, № 7. P.1172–1181.
190. Erkelens D.W. Normal and abnormal metabolism of lipoproteins // *Current Problems in Dermatology*. 1991. № 20. P.45–53.
191. Fisch B., Dale A.M. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images // *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America Vols*. 2000. Vol. 97. P. 11050–11055.

192. Fischl B., Anders M.D. Measuring the thickness of the human cerebral cortex from magnetic resonance images // *Current Issue*. 2000. Vol. 97, № 20. P. 11050–11055.
193. Furu M. Menarche at age in Stockholm girls // *Annals of Human Biology*. 1976. Vol. 3. P.587–590.
194. García-Esperón C., Hervás-García J.V., Jiménez-González M., Pérez de la Ossa-Herrero N., Gomis-Cortina M., Dorado-Bouix L., López-Cancio E.M., Castaño-Duque C.H, Millán-Torné M., Dávalos A. Ingestion of anabolic steroids and ischaemic stroke A clinical case report and review of the literature // *Revue Neurologique*. 2013. Vol.56, № 6. P.327–331.
195. Green B., Leake R.E. *Steroid Hormones: a practical approach* // Oxford. 1987. P.213–214.
196. Griñan-Ferré C., Pérez-Cáceres D., Gutiérrez-Zetina S.M., Camins A., Palomera-Avalos V., Ortuño-Sahagún D., Rodrigo M.T., Pallàs M. Enrichment Improves Behavior, Cognition, and Brain Functional Markers in Young Senescence-Accelerated Prone Mice (SAMP8) // *Molecular Neurobiology*. 2015. Vol.10. P. 9210–9216.
197. Grönbladh A., Johansson J., Nörtl A., Nyberg F., Hallberg M.J. GH improves spatial memory and reverses certain anabolic androgenic steroid-induced effects in intact rats // *Endocrinology*. 2013. Vol. 2, № 216. P.31–41.
198. Guesry P. The role of nutrition in brain development // *The American Journal of Preventive Medicine*. 1998. Vol. 27. № 2. P. 189–194.
199. Guzzetta A., Baldini S., Bancale A., Baroncelli L., Ciucci F. Massage accelerates brain development and the maturation of visual function // *Neuroscience*. 2009. T. 29. № 18. P. 6042–6051.
200. Hadzihalilovic J., Halilovic S.H., Brahimaj F., Begic A., Tupkusic R., Mesalic L. Secular changes of anthropometric parameters in newborns from Gracanica area in the period from 1998 to 2008 // *Medical Archives*. 2009. Vol. 63. № 5. P. 267–270.

201. Hallberg M., Kindlundh A.M., Nyberg F. The impact of chronic nandrolone decanoate administration on the NK1 receptor density in rat brain as determined by autoradiography // *Peptides*. 2005. Vol. 26, № 7. P.1228–1234.
202. Hanada K., Furuya K., Yamamoto N. Bone anabolic effects of S-40503, a novel nonsteroidal selective androgen receptor modulator (SARM) in rat models of osteoporosis // *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 2003. Vol. 26. № 11. P. 1563–1569.
203. Hara Y., Waters E.M., McEwen B.S., Morrison J.H. Estrogen effects on cognitive and synaptic health over the lifecourse // *Physiological Reviews*. 2015. Vol. 95. № 3. P.785–807.
204. Harrison M.J., Tricker K.J., Davies L. The relationship between social deprivation, disease outcome measures, and response to treatment in patients with stable, long-standing rheumatoid arthritis // *Rheumatology*. 2005. Vol. 32. №12. P. 2330–2336
205. He S., Ma J., Liu N. Early enriched environment promotes neonatal GABAergic neurotransmission and accelerates synapse // *Neuroscience*. 2010. № 30. P.7910–7916.
206. Heutsmuller E.J., Juranek J., Gebauer C.E. Males located caudally in the uterus affect sexual behavior of male rats in // *Behavioural Brain Research*. 1994. Vol. 62. № 2. P. 119–125.
207. Hong S.L., Estrada-Sánchez A.M., Barton S.J., Rebec G.V. Early exposure to dynamic environments alters patterns of motor exploration throughout the lifespan // *Behavioural Brain Research*. 2016. Vol. 8. № 302. P.81–87.
208. Hong M.H., Sun H., Jin C.H., Chapman M., Hu J., Chang W., Burnett K., Rosen J., Negro-Vilar A., Miner J.N. Cell-specific activation of the human skeletal alpha-actin by androgens // *Endocrinology*. 2008. Vol. 149, № 3. P. 1103–1112.
209. Hosseiny S., Pietri M., Petit-Paitel A., Zarif H., Heurteaux C., Chabry J., Guyon A. Differential neuronal plasticity in mouse hippocampus associated with various

- periods of enriched environment during postnatal development // *Brain Structure and Function*. 2015. Vol. 220, № 6. P.3435–3448.
210. Huang F.L., Huang K.P., Wu J., Boucheron C.J. Environmental enrichment enhances neurogranin expression and hippocampal learning and memory but fails to rescue the impairments of neurogranin null mutant // *Neuroscience*. 2006. Vol. 26. № 23. P.6230–6237.
211. Joffe T.H., Tarantal A.F., Rice K. Fetal and infant circumference sexual dimorphism in primates // *American Journal of Physical Anthropology*. 2005. Vol. 126, № 1. P. 97–110.
212. Johnson E.M., Traver K.L., Hoffman S.W., Harrison C.R., Herman J.P. Environmental enrichment protects against functional deficits caused by traumatic brain injury // *Frontiers in Behavioral Neuroscience*. 2013. Vol. 21. P.7–44.
213. Kalinine E., Zimmer E.R., Zenki K. Nandrolone-induced aggressive behavior is associated with alterations in extracellular glutamate homeostasis in mice // *Hormones and Behavior*. 2014. Vol. 66. №2. P. 383–392.
214. Kamernitzky A.V. *Frontier of bioorganic chemistry and molecular biology*. N.Y. 1980. P. 261–263.
215. Karishma K.K., Herbert J. Dehydroepiandrosterone (DHEA) stimulates neurogenesis in the hippocampus of the rat, promotes survival of newly formed neurons and prevents corticosterone-induced suppression // *European Journal Of Neuroscience*. 2002. Vol. 16. № 3. P. 445–453.
216. Kerr J.E., Beck S.G., Handa R.J. Androgens selectively modulate C-fos messenger RNA induction in the rat hippocampus following novelty // *Neuroscience*. 1996. Vol. 74. №3. P. 757–760.
217. Kesler S.R., Reiss A.L., Vohr B. Brain volume reductions within multiple cognitive systems in male preterm children at age // *Journal Pediatrics*. 2008. Vol. 152. № 4. P. 513–520.

218. Kidd P.M. Omega-3 DHA and EPA for cognition, behavior, and mood: clinical findings and structural-functional synergies with cell membrane phospholipids // *Alternative Medicine Review*. 2007. Vol.12 № 3. P. 207–227.
219. Kindlundh A.M., Lindblom J., Nyberg F. Chronic administration with nandrolone decanoate induces alterations in the gene-transcript content of dopamine D(1)- and D(2)-receptors in the rat brain // *Brain Research*. 2003. Vol. 979. P. 37–42.
220. Kloet E.K., Reul J.M., Sutanto W. Corticosteroids and the brain // *Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 1990. Vol. 37. № 3. P. 387–394.
221. Kloet E.K. Hormones, Brain and Stress // *Endocrine Regulations*. 2003. Vol. 37. P. 51.
222. Koch E.W. Die Akzeleration und retardation des wachstums und ihre beziehungen zum erreichbaren hochstalter des menscher // *Deutsche Gesundheitswesen*. 1953. № 8. P.14.
223. Koenderink M.J., Uylings H.B. Postnatal maturation of layer pyramidal neurons in the human prefrontal cortex // *Brain Research*. 1995. Vol. 678, № 1-2. P.233–243.
224. Kouvelas D., Papazisis G., Dagklis T., Dimou K., Kraus M.M., Pourzitaki C. Nandrolone abuse decreases anxiety and impairs memory in rats via central androgenic receptors // *Neuropsychopharmacology*.2008.Vol. 11. № 7. P. 925–934.
225. Kruijver F.P., Fernandez-Guasti A., Fodor M. Sex differences in androgen receptors of the human mamillary bodies are related to endocrine status rather than to sexual orientation or transsexuaity // *Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2001. Vol. 86. № 2. P. 818–827.
226. Kryst L., Kowal M., Woronkowich A. Secular changes in height, bodyweight, body mass index and pubertal development in male children and adolescents in Krakow, Poland. // *Journal Of Biosocial Science*. 2012. Vol. 6. P.1–13.
227. Kurokawa N., Nakai K., Suzuki K., Sakurai K., Shimada M., Kameo S., Nakatsuka H., Satoh H. Trends in growth status among schoolchildren in Sendai,

- Japan, 1994-2003: leveling-off of mean body height and weight // *Tohoku Journal of Experimental Medicine*. 2008. Vol. 216. № 4. P. 371–375.
228. Lambert T.J., Fernandez S.M., Frick K.M. Different types of environmental enrichment have discrepant effects on spatial memory and synaptophysin levels in female mice // *Neurobiology of Learning and Memory*. 2005. Vol. 83. № 3. P. 206–216.
229. Laplante D.P., Barr R.G., Brunet A. Stress during pregnancy affects general intellectual and language functioning in human // *Pediatric Research*. 2004. Vol. 56. № 3. P. 400–410.
230. Larnkjaer A., Schroder S.A., Schmidt I.M. Secular change in adult stature has come to a halt in northern Europe and Italy // *Acta Paediatrica*. 2006. Vol. 95. P.754–755.
231. Leggio M.G., Mandolesi L., Federico F., Spirito F., Ricci B., Gelfo F., Petrosini L. Environmental enrichment promotes improved spatial abilities and enhanced dendritic growth in the rat // *Behavioural Brain Research*. 2005. Vol. 163. № 1. P.78–90.
232. Lenroot R.K., Gogtay N., Greenstein D.K. Sexual dimorphism of brain developmental trajectories during childhood and adolescence // *NeuroImage*. 2007. Vol. 36. № 4. P. 1065–1073.
233. Levi D.M. Perceptual learning in adults with amblyopia: a reevaluation of critical periods in human vision // *Developmental Psychobiology*. 2005. Vol. 46. P. 222–232.
234. Lewis T.L., Maurer D. Multiple sensitive periods in human visual development: evidence from visually deprived children // *Developmental Psychobiology*. 2005. Vol. 46. P.163–183.
235. Lindqvist A.S., Johansson-Steensland P., Nyberg F., Fahlke C. Anabolic androgenic steroid affects competitive behaviour, behavioural response to ethanol and brain serotonin levels // *Behavioural Brain Research*. 2002. Vol.133. № 1. P. 21–29.

236. Liu N., He S., Xiang Y. Early natural stimulation through environmental enrichment accelerates neuronal development in the mouse dentate gyrus // *Public Library of Science*. 2012. Vol. 7. № 1. P. 1–9.
237. Luine V.N., Richards S.T., Wu V.Y. Estradiol enhances learning and memory in a spatial memory task and effects levels of monoaminergic neurotransmitters // *Hormones and Behavior*. 1998. Vol. 34. № 2. P. 149–162.
238. Ma F., Liu D. 17 β -trenbolone, an anabolic-androgenic steroid as well as an environmental hormone, contributes to neurodegeneration // *Toxicology and Applied Pharmacology*. 2015. Vol. 282. P.68–76.
239. Mack C.M., Fitch R.H., Hyde L.A., Lack of activational influence of ovarian hormones on the size of the female rat's corpus // *Physiology and Behavior*. 1996. Vol. 60. № 2. P. 431–434.
240. Magnusson K., Hånell A., Bazov I., Clausen F., Zhou Q., Nyberg F. Nandrolone decanoate administration elevates hippocampal prodynorphin mRNA expression and impairs Morris water maze performance in male rats // *Neuroscience Letters*. 2009. Vol. 467. № 3. P. 189–193.
241. Magnusson K., Hallberg M., Högberg A.M., Nyberg F. Administration of the anabolic androgenic steroid nandrolone decanoate affects substance P endopeptidase-like activity in the rat brain // *Peptides*. 2006. Vol. 27. №1. P.114–121.
242. Maia C.D., Ferreira V.M., Kahwage R.L. Adult brain nitrenergic activity after concomitant prenatal exposure to ethanol and methyl mercury // *Acta Histochemica*. 2009. Vol. 4. № 9. P. 134–139.
243. Malina R.M., Pena Reyes M.E., Little B.B. Secular change in height of indigenous adults from azapotec speaking community in Oaxaca, Southern Mexico // *American Journal of Physical Anthropology*. 2010. Vol.141. № 3. P.463–475.
244. Martinez M., Ferrandiz M.L., De Juan E. Age-related changes in glutathione and lipid peroxide content in mouse synaptic mitochondria: relationship to cytochrome c oxidase decline // *Neuroscience Letters*. 1994. Vol. 170. № 1. P. 121–124.

245. Mascie-Taylor, C.G.N. Biosocial influences on stature: a review // *Journal of Biosocial Science*. 1991. Vol. 23. P. 113–128.
246. McCarthy M.M., Besmer H.R. Influence of maternal grooming, sex and age on Fos immunoreactivity in the preoptic area of neonatal rats: implications for sexually differentiation // *Developmental Neuroscience*. 1997. Vol. 19. № 6. P. 557–560.
247. McNair K., Broad J., Riedel G., Davies C.H., Cobb S.R. Global changes in the hippocampal proteome following exposure to an enriched // *Neuroscience*. 2007. Vol.145. № 2. P. 413–422.
248. Mesa-Gresa P., Pérez-Martínez A., Redolat-Iborra R. Nicotine and animal models: what does the environmental enrichment paradigm tell us? // *Adicciones*. 2012. Vol.24. № 2. P.87–94.
249. Mesiano S., Jaffe R.B. Developmental and functional biology of the primate fetal adrenal cortex // *Endocrine Reviews*. 1997. Vol.18. P.378–403.
250. Mhillaj E., Morgese M.G., Tucci P., Bove M., Schiavone S., Trabace L. Effects of anabolic-androgens on brain reward function // *Frontiers Neuroscience*. 2015. Vol.26. № 9. P. 295.
251. Mooradian A.D., Morley J.E., Korenman S.G. Biological sections of androgens // *Endocrine Reviews*. 1987. Vol. 8. P. 1–28.
252. Mustroph M.L., Chen S., Desai S.C. Aerobic exercise is the critical variable in an enriched environment that increases hippocampal neurogenesis and water maze learning in male C57BL/6J // *Neuroscience*. 2012. Vol. 219. P.62–71.
253. Neil J.F., MacLusky I.L., McEwen B. The development of estrogen receptor systems in the rat brain: Perinatal development // *Brain Research*. 1979. Vol. 178. № 1. P. 129–142.
254. Nicolas S., Veyssière J., Gandin C., Zsürger N., Pietri M., Heurteaux C., Glaichenhaus N., Petit-Paitel A., Chabry J. Neurogenesis-independent antidepressant-like effects of enriched environment is dependent on adiponectin // *Psychoneuroendocrinology*. 2015. Vol. 57. P.72–83.
255. Novac N., Heinzl T. Drug Targets Inflamm // *Allergy*. 2004. Vol. 3. P.335–346.

256. Novaes G., Fernandes J., Vannucci C. D. The beneficial effects of strength exercise on hippocampal cell proliferation and apoptotic signaling is impaired by anabolic androgenic steroids // *Psychoneuroendocrinology*. 2014. Vol.50. P.106–117.
257. Ogawa S., Chan J., Chester A. Survival of reproductive behaviors in estrogen receptors beta gene-deficient male and female mice // *Journal of Internal Medicine*. 1995. Vol. 273. P. 479–486.
258. Olesen A.W., Jeune B., Boldsen J.L. A continuous decline in menarche al age in Denmark // *Annals of Human Biology*. 2000. Vol. 27. № 4. P. 377–386.
259. Pasquet P., Biyong A.M., Rikong-Adie H., Befidi-Mengue R., Garba M.T., Froment A. Age at menarche and urbanization in Cameroon: current status and secular trend // *Annals of Human Biology*. 1999. Vol. 26. № 1. P. 89–97.
260. Pellegrini E., Diotel N., Vaillant-Capitaine C., Pérez Maria R., Gueguen M.M., Nasri A., Cano Nicolau J., Kah O. Steroid modulation of neurogenesis: Focus on radial glial cells in zebrafish // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2015. P. 1–10.
261. Pepe G.J., Albrecht E.D. Action of placental and fetal adrenal steroid hormones in primate pregnancy // *Endocrine Reviews* 1995. Vol.16. P. 608–648.
262. Pomara C., Neri M., Bello S., Fiore C., Riezzo I., Turillazzi E. Neurotoxicity by synthetic androgen steroids: oxidative stress, apoptosis, and neuropathology: A review // *Current Neuropharmacology*. 2015. Vol. 13, № 1. P.132–145.
263. Pradhan A., Olsson P.E. Zebrafish sexual behavior: role of sex steroid hormones and prostaglandins // *Behavioral and Brain Functions*. 2015. № 3. P.11–23.
264. Prebeg Z. Changes in growth patterns in Zagreb school children related to socio-economic background over the period 1973-1991 // *Annals of Human Biology*. 1998. Vol.25. № 5. P. 425–439.
265. Quan G., Xie C., Dietschy J.M., Turley S.D. Ontogenesis and regulation of cholesterol metabolism in the central nervous system of the // *Brain Research Development*. 2003. Vol.146. № 1-2. P.87–98.

266. Räikkönen K., Forsen T., Henriksson M. Growth trajectories and intellectual abilities in young adulthood: The Helsinki Birth Cohort study // *American Journal of Epidemiology*. 2009. Vol. 170. № 4. P. 447–455.
267. Rainer Q., Speziali S., Rubino T., Dominguez-Lopez S., Bambico F.R., Gobbi G., Parolaro D. Chronic nandrolone decanoate exposure during adolescence affects emotional behavior and monoaminergic neurotransmission in adulthood // *Neuropharmacology*. 2014. Vol. 83. P.79–88.
268. Raine A., Mellingen K., Liu J., Venables P., Mednick S.A. Effects of environmental enrichment at ages 3-5 years on schizotypal personality and antisocial behavior at ages 17 and 23 years // *American Journal of Psychiatry*. 2003. Vol. 9. P.1627–1635.
269. Ravenelle R., Santolucito H.B., Byrnes E.M. Housing environment modulates physiological and behavioral responses to anxiogenic stimuli in trait anxiety male rats // *Neuroscience*. 2014. Vol. 270. P.76–87.
270. Reiss D., Wolter-Sutter A., Krezel W. Effects of social crowding on emotionality and expression of hippocampal nociceptin/orphanin FQ system transcripts in mice // *Behavioural Brain Research*. 2007. Vol. 184. №2. P. 167–173.
271. Riggs B.L., Hartmann L.C. Selective estrogen-receptor modulators -- mechanisms of action and application to clinical practice // *New England Journal of Medicine*. 2003. Vol. 348. № 7. P.6186–6189.
272. Rocha V.M., Calil C.M., Ferreira R. Influence of anabolic steroid on anxiety levels in sedentary male rats // *Stress*. 2007. Vol.10. № 4. P.326–331.
273. Rosalie E.G., Diamond M.C., Tang J.M.W. Increase in thickness of cerebral cortex in response to environmental enrichment in brattleboro rats deficient in vasopressin // *Experimental Neurology*. 1981. Vol.72. № 2. P. 366–378.
274. Schipper H.M. The impact of gonadal hormones on the expression of human neurological disorders // *Neuroendocrinology*. 2015. Vol. 10.159. P.1–15.
275. Shaheen S. How child's play impacts executive function-related behaviors // *Appl Neuropsychol Child*. 2014. Vol. 3. № 3. P.182–187.

276. Shaw P., Lerch J., Greenstein D., Sharp W., Clasen L., Evans A., Giedd J., Castellanos F.X., Rapoport J. Longitudinal mapping of cortical thickness and clinical outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder // *Archives of General Psychiatry*. 2006. Vol. 63. P.540–549.
277. Silveira D.C., Fu D.D., Cha B.H., Akman C., Hu Y., Holmes G.L., Faverjon S. Beneficial effects of enriched environment following status epilepticus in immature rats // *Neurology*. 2002. 59, № 9. P.1356–1364.
278. Simerly R.B. Wired for reproduction: organization and development of sexually dimorphic circuits in the mammalian forebrain // *Annals Reviews Neurosciences*. 2002. Vol. 25. P. 507–536.
279. Simpson J., Kelly J.P. The effects of isolated and enriched housing conditions on baseline and drug-induced behavioural responses in the male rat // *Behavioural Brain Research*. 2012. Vol. 234. № 2. P.175–183.
280. Slater A.M., Cao L. A protocol for housing mice in an enriched environment // *Journal of Visualized Experiments*. 2015. Vol.100. P.528–574.
281. Smith C.L., Coregulator O., Malley B.W. Function: a key to understanding tissue specificity of selective receptor modulators // *Endocrine Reviews*. 2004. Vol. 1. P. 45–71.
282. Strauss J.F., Christenson L.K., Deveto L., Martinez F. Providing progesterone for pregnancy: control of cholesterol flux to the side-chain cleavage system // *Journal of reproduction and fertility*. 2000. Vol.1. P.1037–1048.
283. Sosa A.V. Association of the type of toy used during play with the quantity and quality of parent-infant communication // *Journal of the American Medical Association (JAMA) Pediatrics*. 2016. Vol.170. № 2. P.132–137.
284. Sowell E.R., Thompson P.M., Leonard C.M. Longitudinal mapping of cortical thickness and brain growth in normal children // *Neuroscience*. 2004. Vol. 24. № 38. P. 8223–8231.

285. Steib K., Schäffner I., Jagasia R., Ebert B., Lie D.C. Mitochondria modify exercise-induced development of stem cell-derived neurons in the adult brain *Neuroscience*. 2014. Vol. 34. № 7. P. 6624–6633.
286. Susanne C., Bodzsar E.B. *Secular growth changes in Europe: do we observe similar trends?* Budapest: Eotvos University Press. 1998. P. 369–381.
287. Tanner J.M. *Growth at Adolescence*. Oxford: Oxford University Press. 1962. 326 p.
288. Tomas D., Prijanto A.H., Burrows E.L., Hannan A.J., Horne M.K., Aumann T.D. Environmental modulations of the number of midbrain dopamine neurons in adult mice // *Journal of Visualized Experiments*. 2015. Vol. 20. № 95. P. 523–529.
289. Tsatmali M., Walcott E.C., Makarenkova H., Crossin K.L. Reactive oxygen species modulate the differentiation of neurons in clonal cortical // *Molecular and Cellular Neuroscience*. 2006. Vol. 33. № 4. P. 345–357.
290. Tsutsui K., Sakamoto H., Ukena K. Biosynthesis and action of neurosteroids in the cerebellar Purkinje neuron // *Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology*. 2009. Vol. 85. № 2-5. P. 311–321.
291. Tugyan K., Ozbal S., Cilaker S. Neuroprotective effect of erythropoietin on nandrolonedecanoate-induced brain injury in rats // *Neuroscience Letters*. 2013. Vol. 533. P. 28–33.
292. Turillazzi E., Neri M., Cerretani D., Cantatore S., Frati P., Moltoni L., Busardò F.P., Pomara C., Riezzo I., Fineschi V. Lipid peroxidation and apoptotic response in rat brain areas induced by long-term administration of nandrolone: the mutual crosstalk between ROS and NF- κ B // *Journal of Cellular and Molecular Medicine*. 2016. Vol. 20. № 4. P. 601–612.
293. Urakawa S., Mitsushima D., Shimozuru M., Sakuma Y., Kondo Y. An enriched rearing environment calms adult male rat sexual activity: implication for distinct serotonergic and hormonal responses to females // *Public Library of Science*. 2014. Vol. 9. № 2. P. 870–911.
294. Venebra-Muñoz A., Corona-Morales A., Santiago-García J., Melgarejo-Gutiérrez M., Caba M., García-García F. Enriched environment attenuates nicotine self-

- administration and induces changes in FosB expression in the rat prefrontal cortex and nucleus accumbens // *Neuroreport*. 2014. Vol.25. № 9. P.688–692.
295. Wauben I., Xing H., Wainwright P. Neonatal zinc deficiency in artificially reared rat pups retards behavioral development and interacts with essential fatty acid deficiency to alter liver and brain fatty acid composition // *Nutrition*. 1999. Vol. 129. № 10. P. 1773–1781.
296. Weber G., Seidler H., Wilfing H., Hauser G. Secular change in height in Austria: an effect of population stratification? // *Annals of Human Biology*. 1995. Vol. 22. № 4. P. 277–288.
297. Westwood J.A., Darcy P.K., Kershaw M.H. Environmental enrichment does not impact on tumor growth in mice // *F1000 Research*. 2013. Vol.12. № 2. P.140.
298. Wood N.I., Glynn D., Morton A.J. Brain training improves cognitive performance and survival in a transgenic mouse model of Huntington's disease // *Neurobiology Disease*. 2011. Vol. 42. № 3. P.427–437.
299. Wolanski N., Henneberg M., Singh R. Factors and trends in secular changes in human populations: present knowledge and prospects for research // *Perspectives in Human Biology*. University Western Australia. 1999. Vol. 4. P. 145–156.
300. Wooley C.S. Estradiol increases the frequency of multiple synapse boutons in the hippocampal CA1 region of adult female rats // *Journal of Comparative Neurology*. 1996. Vol. 373. P 108–117.
301. Yahr P. Sex difference and response to testosterone in gabaergic cells of the medial preoptic nucleus and ventral bed nuclei of the stria terminalis in gerbils // *Hormones and Behavior*. 2011. Vol. 59. № 4. P. 473–476.
302. Yang S., Lu W., Zhou D.S., Tang Y. Enriched environment increases myelinated fiber volume and length in brain white matter of 18-month female rats // *Neuroscience Letters*. 2015. Vol. 593. P.66–71.
303. Yang Y., Zhang J., Xiong L., Deng M., Wang J., Xin J., Liu H. Cognitive improvement induced by environment enrichment in chronic cerebral

- hypoperfusion rats: a result of upregulated endogenous neuroprotection? // *Journal of Molecular Neuroscience*. 2015. Vol. 56. № 2. P.278–289.
304. Yermachenko A., Dvornyk V. Nongenetic Determinants of Age at Menarche: A Systematic Review // *BioMed Research International*. 2014. P. 371–583.
305. York R.G., Barnett J.Jr., Brown W.R. A rat neurodevelopmental evaluation of offspring, including evaluation of adult and neonatal thyroid, from mothers treated with ammonium perchlorate in drinking water // *Toxicology*. 2004. Vol. 23. №3. P. 191–214.
306. Zeelen F.J. Medicinal chemistry of steroids // *Molecular and Cellular Pharmacology*. 1997. Vol. 8. P. 427–463.
307. Zmuda J. M. The effect of supraphysiologic doses of testosterone on fasting total homocysteine concentration in normal men // *Atherosclerosis*. 1997. Vol. 130. P.199 –202.
308. Zotti M, Tucci P., Colaianna M., Morgese M.G., Mhillaj E., Schiavone S., Scaccianoce S., Cuomo V., Trabace L. Chronic nandrolone administration induces dysfunction of the reward pathway in rats // *Steroids*. 2013. Vol. 13. P.215–219.