

На правах рукописи

Ипастова Ирина Дмитриевна

**ОСОБЕННОСТИ МОРФОЛОГИЧЕСКИХ ИЗМЕНЕНИЙ
МОЗЖЕЧКА БЕЛОЙ КРЫСЫ ПОД ВЛИЯНИЕМ ДИМЕФОСФОНА**

06.02.01 – диагностика болезней и терапия животных,
патология, онкология и морфология животных

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

УЛЬЯНОВСК – 2015

Работа выполнена
в ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный педагогический университет
имени И.Н. Ульянова»

Научный руководитель: **Перфильева Наталья Петровна**
доктор биологических наук, профессор

Официальные оппоненты: **Бушукина Ольга Сергеевна**
доктор ветеринарных наук, доцент,
ФГБОУ ВПО «Мордовский
государственный университет
имени Н.П. Огарева», профессор
кафедры морфологии и физиологии

Тяглова Ирина Юрьевна
кандидат биологических наук,
ФГБОУ ВПО «Казанская
государственная академия ветеринарной
медицины имени Н.Э. Баумана»,
старший преподаватель
кафедры анатомии, патанатомии и гистологии

Ведущая организация: **ФГБОУ ВПО «Омский государственный
аграрный университет имени
П.А. Столыпина»**

Защита диссертации состоится 13 ноября 2015 года в 13³⁰ часов на заседании диссертационного совета Д 220.062.02 при ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный аграрный университет» по адресу: 355017, г. Ставрополь, пер. Зоотехнический, 12.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на официальном сайте ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный аграрный университет» <http://www.stgau.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2015 г. и размещен на сайтах: ВАК Минобразования и науки РФ <http://vak2.ed.gov.ru> «___» _____ 2015 г.; ФГБОУ ВПО «Ставропольский ГАУ» <http://www.stgau.ru> «___» _____ 2015 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета

Дьяченко Юлия Васильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Лекарственный препарат димефосфон, синтезированный в 1952 году в Казанском Филиале АН СССР, обладает многочисленными терапевтическими эффектами и широко используется в медицине. Более чем за шестидесятилетие клинико-экспериментального изучения этого препарата установлены его вазоактивные, антиоксидантные, антиацидотические, кардио- и нейротропные, антиагрегатные мембраностабилизирующие, противовоспалительные, бактериостатические, ранозаживляющие и радиопротективные свойства (Малышев В.Г. и др., 2008).

Из доступной литературы известно о благоприятном воздействии димефосфона на мозговое кровообращение (Горожанин А.В., 1993; Данилов В.И. и др., 1993; Данилов В.И., 1988, 2000; Парфенов В.Е., 1996), функцию печени (Садекова Я.Х. и др., 1996; Апшаева Н.В., 2001; Лияскина А.В., 2002), почек (Алексеева Н.В., 1982; Сагитова О.Н., 1996; Журавлев Д.В., 2006), кишечника (Новожилова А.А., 2000; Федулова Э.Н., 2008), легких (Алексеева Н.В., 1982; Визель А.А., 1991; Сидоренкова Н.Б. и др., 1992; Церегородцев А.Д., 1994), сердца (Горшенин Ю.А. и др., 1997; Балыкова Л.А., 1999; Костин Я.В. и др., 1999; Куликова Н.Н. и др., 1999; Смирнова Л.Э., 2000; Булатов В.П., 2008); заживление ран, травм и состояние кожи в целом (Студенцова И.А. и др., 1992; Фаизов Т.Т. и др., 2013); на костную (Гибдрахманова М.Г. и др., 1992; Нестеров О.В., 1992; Булатов В.П. и др., 1997; Зиганшина Л.Е. и др., 2002; Мельникова Н.Б. и др., 2012), мышечную (Студенцова И.А. и др., 1996), соединительную ткани (Семячкина С.В., 2000; Мосягин И.И., 2006; Кадурин Т.И., 2010), иммунитет (Куршакова Л.Н., 1995; Газизов Р.М., 2010).

Вместе с тем, димефосфон относится к синтетическим фосфорорганическим соединениям, многие из которых могут обуславливать различные патогистоморфологические изменения в нервной ткани и оказывать нейротоксический эффект (Fonnum F. et al., 2000, 2004; Mehl A. et al., 2006; Hazarika R., 2014).

Одной из структур головного мозга, быстро реагирующих на действие фосфорорганических соединений, является мозжечок и, в частности, нейроны коры (Fonnum F. et al., 2000). Однако в литературе мы не обнаружили сведений ни о его морфологических особенностях при воздействии димефосфона, ни даже о количественных характеристиках мозжечка крыс в норме за исключением некоторых единичных показателей.

Все это актуализирует комплексное экспериментальное исследование влияния димефосфона в дозах 500 и 2500 мг/кг, соответствующих терапевтической и летально-токсической, на макро-микроморфологические особенности мозжечка белой крысы.

Суточную дозу димефосфона 500 мг/кг при внутрибрюшинном использовании принимали за терапевтическую, поскольку несмотря на два регламентируемых Регистром лекарственных средств РФ способа применения димефосфона – внутрь и наружно – при максимально допустимой терапевтической дозе 200 мг/кг при приеме per os, сегодня многими исследователями обосновано использование димефосфона внутрибрюшинно и в значительно более высоких дозах, например, в количестве 800 и 1200 мг/кг (Захаревский С.А., 2003). Дозу 2500 мг/кг при внутрибрюшинном использовании считали летально-токсической (LD_{50}), поскольку известно, что однократное введение димефосфона крысам в этом количестве приводит к гибели 50% животных (Гараев Р.С. и др., 1968).

Степень разработанности. В научной литературе недостаточно полно представлены данные о количественных характеристиках мозжечка млекопитающих. Наиболее подробно описаны морфометрические особенности мозжечка человека (Соловьев С.В., 2005; Байбаков С.Е. и др., 2009; Степаненко А.Ю., 2011; Цехмистренко Т.А., 2012). У крыс эти данные отрывочны: имеются сведения об относительной массе мозжечка, толщине коры и некоторых её слоев, площади профильных тел нейронов (Рыжавский Б.Я. и др., 2003; Орлянская Т.Я., 2004; Долгополова Т.В. и др., 2011). Известно также, что воздействие на организм различных факторов, в том числе токсических соединений, проявляется искажением количественных характеристик мозжечка (Рыжавский Б.Я. и др., 2003; Лобанов С.А., 2006; Терезанов О.Ю., 2006; Данилов А.В., 2009; Гундарова О.П. и др., 2009; Данилов Е.В., 2010; Соколов Д.А. и др., 2010; Fonnum F. et al., 2004).

В вопросе влияния димефосфона на морфологические особенности нервной ткани известно, что препарат не вызывает структурных изменений в нервных волокнах и в нейронах ганглиев пищеварительной, дыхательной и мочеполовой систем (Бурнашева Д.В. и др., 1996). Сведения о влиянии димефосфона на макро- микроморфологические особенности мозжечка в литературе отсутствуют.

Изучение макро- микроморфометрических показателей и структурных особенностей мозжечка белой крысы под влиянием терапевтической и летально-токсической доз димефосфона позволит, с одной стороны, дать морфофункциональное обоснование действия димефосфона на мозжечок крысы, с другой – пополнить представление об анатомическом и гистологическом строении мозжечка крысы его количественными характеристиками.

Цель и задачи исследования. Целью настоящей работы явилось изучение макро- микроморфологических особенностей мозжечка белой крысы под влиянием димефосфона.

В соответствии с целью были поставлены следующие задачи.

1. Определить макро- микроструктурные особенности и морфометрические показатели мозжечка белой крысы в норме.
2. Выявить макро- микроструктурные особенности и морфометрические показатели мозжечка белой крысы под влиянием терапевтической дозы димефосфона в раз- мере 500 мг/кг.
3. Установить макро- микроморфологические особенности и морфометрические показатели мозжечка белой крысы под влиянием летально-токсической дозы димефосфона в количестве 2500 мг/кг.
4. Дополнить имеющиеся рекомендации по использованию димефосфона в лечебных целях сведениями о его влиянии на макро- микроморфологические особенности мозжечка белой крысы.

Научная новизна. Впервые представлены структурные особенности дендрито-аксонального дерева нейронов коры мозжечка взрослой белой крысы. Определены морфометрические показатели мозжечка по 46 параметрам на органном, тканевом и клеточном уровнях организации.

Впервые описаны особенности структурных изменений дендрито-аксонального дерева и расположения нейронов коры мозжечка белой крысы, приведены его макро-микроморфометрические показатели при экспериментальном многократном введении животным димефосфона в терапевтической и летально-токсической дозах. Установ-

лены адаптационно-компенсаторные изменения в нейронах коры мозжечка белой крысы, возникающие при многократном воздействии терапевтической дозы димефосфона, и патоморфологические – при многократном воздействии летально-токсической дозы димефосфона.

Теоретическая и практическая значимость работы. Результаты исследования служат морфофункциональным обоснованием действия димефосфона на мозжечок крысы. Представленные данные об адаптационно-компенсаторных и патоморфологических изменениях в мозжечке в зависимости от используемых доз димефосфона дополняют имеющиеся рекомендации по применению этого препарата в лечебных целях и имеют важное практическое значение при выборе лекарственной дозы димефосфона в экспериментах с животными.

Представленные результаты морфологических особенностей дендритоаксонального дерева нейронов коры мозжечка крысы дополняют сложившееся представление о гистологической структуре мозжечка белой крысы и могут быть использованы при чтении лекций по гистологии, нормальной и патологической физиологии в высших учебных заведениях биологического профиля, а также при составлении руководств, методических указаний, практикумов, учебников по анатомии мелких лабораторных животных, гистологии и патанатомии. Выявленные нормативные макроморфометрические показатели мозжечка белых крыс – объем, масса, линейные показатели, размер и плотность расположения извилин III порядка, толщина белого вещества, коры и всех её слоёв, плотность расположения нейронов, морфометрические показатели нейронов, в том числе НГИ клеток Пуркинье – имеют важное практическое значение в нейропатологии и могут быть использованы в постановке экспериментов для выявления структурных нарушений в ЦНС белых крыс при различных заболеваниях и при испытании лекарственных веществ.

Результаты исследований используются в учебном процессе и научно-исследовательской работе в ФГБОУ ВПО «Ульяновская государственная сельскохозяйственная академия им. П.А. Столыпина», ФГБОУ ВПО «Мордовский государственный университет им. Н.П. Огарёва», ФГБОУ ВПО «Костромская государственная сельскохозяйственная академия», ФГБОУ ВПО «Ставропольский государственный аграрный университет», ФГБОУ ВПО «Казанская государственная академия ветеринарной медицины имени Н.Э.Баумана», ФГБОУ ВПО «Нижегородская государственная сельскохозяйственная академия», ФГБОУ ВПО «Самарская государственная сельскохозяйственная академия», ФГБОУ ВПО «Чувашская государственная сельскохозяйственная академия».

Методология и методы исследования. Методологической основой исследования является изучение структурных и морфометрических особенностей мозжечка на макро-микроскопическом уровнях организации в норме и под влиянием димефосфона. Особенностью работы служит применение методов окраски гистологических срезов гематоксилином и эозином, импрегнации раствором нитрата серебра по Бильшовскому-Грос, а также использование морфометрического метода, позволивших выявить морфологические изменения в мозжечке крысы под влиянием димефосфона.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Изменения макро-микроморфометрических показателей мозжечка крыс при воздействии димефосфона прогрессируют по мере увеличения вводной дозы препарата от терапевтической до летально-токсической.

2. Вид и выраженность структурных изменений дендрито-аксонального дерева нейронов коры мозжечка крыс при воздействии димефосфона зависят от дозы препарата.

3. Внутривентрикулярное введение димефосфона крысам в терапевтической дозе обуславливает адаптационно-компенсаторные изменения в мозжечке, в летально-токсической – необратимые патоморфологические.

Степень достоверности и апробация результатов. Достоверность результатов исследования подтверждается достаточным количеством подопытных животных, необходимой длительностью эксперимента, адекватностью подобранных методик поставленным задачам, использованием методов математической статистики для количественного анализа экспериментальных данных. Результаты исследования опубликованы в рецензируемых источниках, доложены и обсуждены на научной конференции Ульяновского государственного педагогического университета им. И.Н. Ульянова (г. Ульяновск, 2009) и на Международной научно-практической конференции «Механизмы и закономерности индивидуального развития человека и животных» Мордовского государственного университета им. Н.П. Огарева (г. Саранск, 2012).

Личный вклад соискателя. Все результаты работы получены автором лично на протяжении трех лет: от организации, проведения эксперимента и приготовления анатомических, гистологических препаратов, морфометрического исследования и статистической обработки полученных данных до определения структурных и морфометрических особенностей мозжечка белой крысы в норме и под влиянием терапевтической и летально-токсической доз димефосфона.

Публикация результатов исследования. По материалам исследования опубликованы семь научных работ, в которых отражены основные положения и выводы по теме диссертации, в том числе четыре – в изданиях, включённых в Перечень российских рецензируемых научных журналов, где должны быть опубликованы основные результаты диссертации («Вестник Башкирского государственного аграрного университета», «Вестник Брянского государственного университета. Точные и естественные науки», две работы – в «Вестнике Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии»).

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 115 страницах и состоит из введения, обзора литературы, собственных исследований, заключения, выводов и практических рекомендаций. Список использованной литературы включает 218 источников, в том числе 54 зарубежных. Работа иллюстрирована 35 рисунками (диаграммами, макро- и микрофотографиями, компьютерной графикой) и 12 таблицами.

СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Материалы и методы исследования

Работа выполнена в ФГБОУ ВПО «Ульяновский государственный педагогический университет имени И.Н. Ульянова».

В работе были использованы 90 крыс линии Wistar в возрасте 5 мес. Животные были произвольно разделены на три равные группы по 30 в каждой: КГ – контрольная группа, ЭГ-1 – первая экспериментальная, ЭГ-2 – вторая экспериментальная (табл. 1). Объектом исследования служил мозжечок белой крысы, поскольку, по данным ряда зарубежных и российских авторов, под действием токсических соединений, в том

числе фосфорорганических, в нем происходят различные морфологические изменения (Fonnum F. et al., 2004; Mehl A. et al., 2006; Данилов А.В., 2009; Hazarika R., 2014). Кроме этого, по данным И.А. Студенцовой (1974), наибольшие концентрации димефосфона при введении крысам этого препарата создаются в головном мозге, в том числе в мозжечке.

В исследовании был применен комплексный методологический подход, включающий экспериментальный, анатомический, гистологический, морфометрический и информационно-математический методы, а также методы наблюдения, описания и анализа.

Эксперимент длился 14 дней, на протяжении которых ежедневно приблизительно в одно и то же время крысам экспериментальных групп внутрибрюшинно вводили димефосфон. Животные ЭГ-1 получали препарат в терапевтической дозе 500 мг/кг, крысы ЭГ-2 – в летально-токсической дозе 2500 мг/кг (табл. 1).

На протяжении 14 дней эксперимента ежедневно протоколировались реакции животных, такие как аппетит, подвижность, игривость, реакция на свет и звук, устойчивость и равновесие в пространстве, реакция на болевые ощущения, тремор.

По завершению эксперимента было приготовлено 90 анатомических и 2028 гистологических препаратов (табл. 1).

Таблица 1 – Материал и методы исследования

Группы животных	Количество животных	Дозы введения димефосфона	Количество препаратов			
			Анатомических	Гистологических		
				Гематоксилин и эозин	Ван-Гизон	Бильшовский-Грос
КГ	30	–	30	300	62	270
ЭГ-1	30	500 мг/кг	30	350	73	250
ЭГ-2	30	2500 мг/кг	30	390	83	250
Итого:	90	–	90	1040	218	770

Умерщвление крыс проводили путем декапитации. С головы снимали кожу, удаляли кости лицевого черепа, окружающие мягкие ткани и органы, после чего в течение 7–10 дней материал фиксировали и затем продолжали анатомическое препарирование. Из черепной коробки головной мозг извлекали путем отделения щипцами височной, теменной, лобной, затылочной, носовой, слезной, клиновидной и других костей, с последующим рассечением твердой мозговой оболочки и удалением серповидной складки, перепончатого мозжечкового намета, а также паутинной и мягкой мозговых оболочек. Затем отделяли мозжечок.

Для изучения макроморфологических особенностей мозжечка и головного мозга проводили морфометрическое исследование — взвешивали, измеряли объем, определяли линейные показатели, рассчитывали процентное соотношение объема, массы и линейных показателей мозжечка к головному мозгу. Проводили описание анатомических особенностей строения мозжечка и головного мозга, не представленных в научной литературе.

Для изучения микроморфологических особенностей мозжечка изготавливали парафиновые срезы толщиной 7–9 мкм. Фрагмент мозжечка для гистологических ис-

следований и направление срезов изображены на рис. 1. Парафиновые срезы окрашивали гематоксилином и эозином, по методу Ван-Гизон, а также импрегнировали раствором азотнокислого серебра по Бильшовскому-Грос для изучения дендритоаксонального дерева нейронов коры мозжечка. На гистопрепаратах структурные элементы мозжечка подвергали морфометрическому исследованию с помощью окулярных линейки, сетки и окуляр-микрометра МОВ-1-15х с рассчитанной ценой деления с помощью объект-микрометра ОМП; планиметра.

В общей сложности были определены показатели по 53 морфометрическим параметрам мозжечка и головного мозга крыс КГ, ЭГ-1, ЭГ-2. В это число вошли 16 макроморфометрических показателей мозжечка: объем, масса, длина, ширина, высота; его анатомических частей – червячка и полушарий – ширина, длина; а также процентное соотношение массы, объема, длины, ширины, высоты мозжечка к головному мозгу, массы и длины – к таковым тела крысы.

Установлены 30 микроморфометрических показателей мозжечка: ширина извилин III порядка в основании, середине и у вершины, их высота, расстояние между ними, глубина борозд III порядка, площадь и относительная площадь извилин III порядка, площадь коры и белого вещества, процентное количество серого вещества в извилине III порядка, толщина белого вещества, коры, молекулярного, ганглионарного и зернистого слоев, большой и малый диаметры тел клеток Пуркинье, их ядер, НГИ, линейные размеры корзинчатых нейронов и клеток-зерен, объем тел и ядер клеток Пуркинье, корзинчатых нейронов и клеток-зерен, ЯЦО клеток Пуркинье, количество нейронов на 1 мм² молекулярного, ганглионарного и зернистого слоев.

Определены семь макроморфометрических параметров головного мозга: объем, масса, длина, ширина, высота, процентное отношение его массы и длины к таковым тела крысы.

Площадь извилин III порядка, серого и белого вещества рассчитывали с помощью планиметра (рис. 2) по формуле:

$$S = C \times \left(D + \frac{E}{2} \right), \quad (1)$$

где S – площадь измеряемого объекта;

D – количество целых квадратов на объекте;

E – количество неполных квадратов на объекте;

C – площадь одного квадрата.

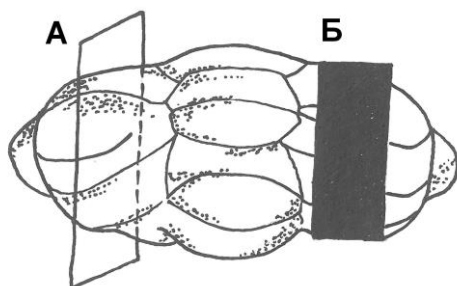


Рисунок 1 – Схема направления срезов (А) и фрагмент мозжечка (Б) для гистологического исследования

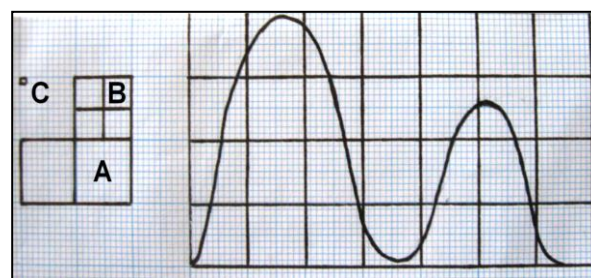


Рисунок 2 – Методика измерения площади извилин мозжечка с помощью планиметра

Относительную площадь извилин III порядка на 1 мм² поверхности мозжечка ($S_{\text{отн. изв.}}$) определяли по формуле:

$$S_{\text{отн. изв.}} = \left(\frac{d}{l}\right)^2 \times \frac{\pi}{2\sqrt{3}}, \quad (2)$$

где $S_{\text{отн. изв.}}$ – относительная площадь извилин III порядка на 1 мм² поверхности мозжечка;

d – диаметр извилины III порядка;

l – расстояние между соседними извилинами III порядка.

Количество извилин III порядка на 1 мм² площади поверхности мозжечка (плотность расположения) определяли по формуле:

$$n = \frac{S_{\text{отн. изв.}}}{S_{\text{изв.}}}, \quad (3)$$

где n – количество извилин III порядка на 1 мм² поверхности мозжечка;

$S_{\text{отн. изв.}}$ – относительная площадь извилин III порядка;

$S_{\text{изв.}}$ – площадь извилины III порядка.

Объемы тел нейронов и их ядер вычисляли по формуле объема эллипсоида.

$$V = \frac{\pi}{6} \times ab^2, \quad (4)$$

где V – объем измеряемого объекта;

a – большой диаметр объекта;

b – малый диаметр объекта.

Ядерно-цитоплазменное отношение (ЯЦО) рассчитывали по формуле:

$$\text{ЯЦО} = \frac{V_{\text{ядра}}}{V_{\text{перикариона}} - V_{\text{ядра}}}, \quad (5)$$

где $V_{\text{ядра}}$ – объём ядра;

$V_{\text{перикариона}}$ – объём перикариона.

Для определения нейроглиального индекса клеток Пуркинье проводили арифметический подсчет количества глиальных клеток, контактирующих с цитолеммой каждого грушевидного нейрона.

Количество нервных элементов на 1 мм² площади коры мозжечка (плотность расположения клеток Пуркинье, клеток-зерен и корзинчатых нейронов) подсчитывали с помощью окулярной сетки, линейки и окуляр-микрометра МОВ-15х в трех различных точках извилин III порядка: на вершине, у основания и в середине.

Обращали внимание на четкость расположения слоев коры мозжечка, рядность клеток Пуркинье, состояние дендрито-аксонального дерева нейронов, а также на наличие признаков адаптационно-компенсаторных и патоморфологических изменений в нейронах, траектории прохождения и уровень кровенаполнения сосудов, соотношение и расположение соединительной ткани.

Для статистической обработки цифровых данных вычисляли средние арифметические величины и их среднеквадратичные отклонения ($M \pm m$), рассчитывали показатель достоверности (p) с помощью критерия Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p \leq 0,05$.

Макроморфологические особенности мозжечка белой крысы в норме и под воздействием димефосфона

Мозжечок крысы большой, его объем и масса составляют 13 и 14% от таковых головного мозга. Ширина мозжечка по сравнению с головным мозгом больше на 8%, длина и высота достигают 27 и 45% от таковых головного мозга (табл. 2, 3).

Таблица 2 – Результаты влияния димефосфона на макроморфометрические показатели головного мозга и мозжечка белых крыс (M±m)

Группы животных	КГ	ЭГ-1	ЭГ-2
Головной мозг			
Объем, мл ³	1,62±0,02	1,64±0,15	1,76±0,17*
Масса, г	1,73±0,04	1,74±0,03	1,80±0,03
Ширина, см	1,40±0,06	1,42±0,03	1,45±0,03*
Длина, см	2,39±0,08	2,33±0,05	2,36±0,08
Высота, см	0,90±0,03	0,88±0,03	0,92±0,02
Мозжечок			
Объем, мл ³	0,21±0,06	0,20±0,02	0,22±0,01
Масса, г	0,24±0,02	0,22±0,01	0,26±0,01*
Ширина мозжечка, см	1,51±0,05	1,50±0,01	1,55±0,01*
Длина мозжечка, см	0,64±0,01	0,63±0,01	0,67±0,01*
Высота мозжечка, см	0,51±0,01	0,50±0,01	0,52±0,01
Длина червячка, см	0,84±0,02	0,82±0,03	0,86±0,02
Ширина червячка, см	0,38±0,02	0,37±0,01	0,39±0,02
Длина полушария, см	0,50±0,01	0,49±0,02	0,52±0,03
Ширина полушария, см	0,35±0,01	0,37±0,01	0,39±0,01*

Примечание: статистическая значимость различий между макроморфометрическими показателями головного мозга и мозжечка крыс КГ и ЭГ-2: * – p<0,05.

При воздействии терапевтической дозы димефосфона не выявлены статистически значимые различия макроморфометрических показателей мозжечка и головного мозга у крыс ЭГ-1 в сравнении с таковыми в группе контроля (табл. 2, 3, рис. 3). У крыс ЭГ-1 объем и масса мозжечка уменьшаются в среднем на 5% (на 4,8 и 8,3%), головного мозга – на 1% (на 1,2 и 0,6%), в связи с чем относительные объем и масса мозжечка снижаются на 7,4% (на 5,9 и 8,9%). Кроме того, незначительно уменьшаются линейные показатели мозжечка и его анатомических частей: высота – на 2%, длина – на 1,6%, ширина – на 0,7%, ширина и длина червячка – в среднем на 2,6%, длина полушариев – на 2%.

Таблица 3 – Результаты влияния димефосфона на относительные объем и массу мозжечка белых крыс

Группы животных	КГ	ЭГ-1	ЭГ-2
Объем, % (к головному мозгу)	12,96	12,19	12,50
Масса, % (к головному мозгу)	13,87	12,64	14,44

Примечание: статистически значимых различий между относительным объемом и массой мозжечка крыс КГ и ЭГ-1, а также КГ и ЭГ-2 не выявлено.

Под влиянием летально-токсической дозы димефосфона у крыс ЭГ-2 выявлены статистически значимые различия макроморфометрических показателей мозжечка и головного мозга в сравнении с таковыми в группе контроля (табл. 2, 3, рис. 3). У крыс ЭГ-2 достоверно увеличиваются масса мозжечка – на 8,3% и некото-

рые линейные показатели: длина – на 4,7%, ширина – на 2,6%, ширина полушария – на 11,4%. Вместе с тем, у крыс ЭГ-2 статистически значимо возрастает объем головного мозга – на 8,6%, и его ширина – на 3,6%. Остальные макроморфометрические показатели мозжечка и головного мозга также возрастают, но незначительно: объем мозжечка – на 4,1%, его высота – на 2%; длина и ширина червячка – в среднем на 2,5%, длина полушария – на 4%; масса головного мозга – на 4%, его высота – на 2,2%.



Рисунок 3 – Влияние димефосфона на макроморфометрические показатели головного мозга и мозжечка белой крысы

Таким образом, у крыс, получавших димефосфон в терапевтической дозе, не выявлено достоверных различий макроморфометрических показателей мозжечка и головного мозга в сравнении с группой контроля. Тем не менее, все основные макроморфометрические показатели мозжечка (объем, масса, высота, длина, ширина, длина и ширина червячка, длина полушариев) и головного мозга (объем, масса, длина, высота) уменьшаются от 0,6 до 8,3% (рис. 3).

У крыс, получавших димефосфон в летально-токсической дозе, достоверно увеличиваются масса и линейные показатели мозжечка (длина, ширина, ширина полушария), а также объем и ширина головного мозга от 2,6 до 11,4% (рис. 3).

Микроморфологические особенности мозжечка белой крысы в норме и под воздействием димефосфона

Извилины мозжечка III порядка. Извилины мозжечка III порядка цилиндрической формы, высокие – их высота в 2,4 раза превышает диаметр; и располагаются плотно друг к другу – расстояние между ними в 3 раза меньше их диаметра (табл. 4). Количество извилин III порядка на 1 мм² коры мозжечка в норме составляет 11,75±0,01 (табл. 5). До 92% площади каждой извилины III порядка занимает серое вещество, остальное – белое вещество. Кора толще белого вещества в 3,7 раза и состоит из равных по толщине зернистого и молекулярного слоев и залегающего между ними, в 8,5 раз более тонкого, ганглионарного слоя.

Таблица 4 – Результаты влияния димефосфона на показатели извилин III порядка мозжечка белых крыс ($M \pm m$)

Показатели	Группы животных	КГ	ЭГ-1	ЭГ-2
Высота извилин, мм		1,49±0,10	1,17±0,21	0,94±0,01^{&}
Диаметр извилины на вершине, мм		0,43±0,01	0,39±0,02	0,35±0,01^{&}
Диаметр извилины в середине, мм		0,61±0,01	0,51±0,01*	0,47±0,03^{&}
Диаметр извилин в основании, мм		0,78±0,05	0,63±0,03*	0,59±0,05^{&}
Расстояние между извилинами, мм		0,20±0,04	0,13±0,02	0,12±0,02
Толщина коры мозжечка, мм		0,34±0,02	0,32±0,01	0,31±0,01
Толщина зернистого слоя, мм		0,16±0,02	0,13±0,01	0,14±0,01
Толщина ганглионарного слоя, мм		0,02±0,01	0,03±0,01	0,01±0,01
Толщина молекулярного слоя, мм		0,17±0,01	0,16±0,01	0,16±0,01
Толщина белого вещества, мм		0,09±0,03	0,06±0,01	0,04±0,01

Примечание: статистическая значимость различий между морфометрическими показателями извилин III порядка мозжечка крыс КГ и ЭГ-1: * – $p \leq 0,05$; между морфометрическими показателями извилин III порядка мозжечка крыс КГ и ЭГ-2: [&] – $p \leq 0,05$.

Таблица 5 – Результаты влияния димефосфона на функциональную площадь мозжечка белых крыс ($M \pm m$)

Показатели	Группы животных	КГ	ЭГ-1	ЭГ-2
Площадь извилины III порядка, мм ²		0,72±0,14	0,67±0,07	0,71±0,11
Площадь белого вещества, мм ²		0,05±0,01	0,06±0,01	0,04±0,01
Площадь серого вещества, мм ²		0,66±0,14	0,61±0,07	0,68±0,10
Относительная площадь извилин III порядка на 1 мм ² коры мозжечка, мм ²		8,46±0,02	13,92±0,03*	13,97±0,01^{&}
Количество извилин III порядка на 1 мм ² , шт		11,75±0,01	20,78±0,03*	19,68±0,04^{&}
Количество серого вещества в извилине III порядка, %		91,67	91,04	94,37

Примечание: статистическая значимость различий между морфометрическими показателями извилин III порядка мозжечка крыс КГ и ЭГ-1: * – $p \leq 0,05$; между морфометрическими показателями извилин III порядка мозжечка крыс КГ и ЭГ-2: [&] – $p \leq 0,05$.

При воздействии терапевтической дозы димефосфона у крыс ЭГ-1 достоверно уменьшился диаметр извилин III порядка – они стали тоньше на 16,4%, и возросла плотность их расположения – на 76,8% (табл. 4, 5, рис. 4). Остальные показатели извилин III порядка уменьшились, однако различия в сравнении с микроморфометрическими показателями крыс КГ оказались статистически недостоверными. Извилины III порядка стали ниже на 21,5%, толщина белого вещества сократилась на 33,3%, толщина коры мозжечка – на 5,9%, толщина зернистого и молекулярного слоев – на 18,7 и 5,9%, площадь извилин III порядка уменьшилась на 7%, что произошло в основном за счёт уменьшения площади серого вещества на 7,6% (рис. 5).

Увеличение вводимой дозы димефосфона до летально-токсической привело к ещё более выраженному уменьшению основных микроморфометрических показателей извилин III порядка (табл. 4, 5, рис. 4). Их высота у крыс ЭГ-2 в сравнении с животными КГ и ЭГ-1 снизилась на 36,9 и 19,7% соответственно, диаметр – на 22,3 и 6,3%. Об уменьшении размера извилин свидетельствуют уменьшение, хотя и статистически недостоверное, толщины белого вещества на 55,5%, коры – на 8,8%, зернистого слоя – на 12,5%, площади белого вещества – на 20% (рис. 5). При этом расстояние между извилинами III порядка у крыс ЭГ-2 в сравнении с таковым у крыс КГ и ЭГ-1 уменьшилось на 40 и 7,7% соответственно.

Форма извилин III порядка у крыс ЭГ-2 деформирована, поверхность извилин неровная – небольшие углубления чередуются с выпячиваниями. Высота извилин непостоянная – встречаются извилины III порядка как высокие и тонкие, так и очень низкие. Кроме того, у крыс ЭГ-2, получавших летально-токсическую дозу димефосфона, достоверно увеличилась плотность расположения извилин на 1 мм^2 поверхности мозжечка на 67,5%.

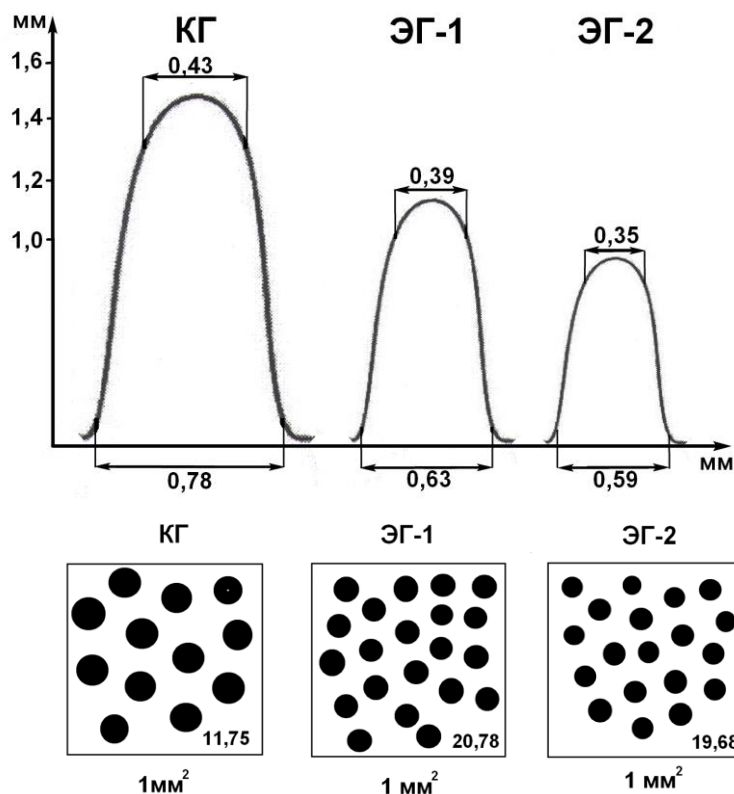


Рисунок 4 – Влияние димефосфона на размеры и плотность расположения извилин III порядка мозжечка белых крыс

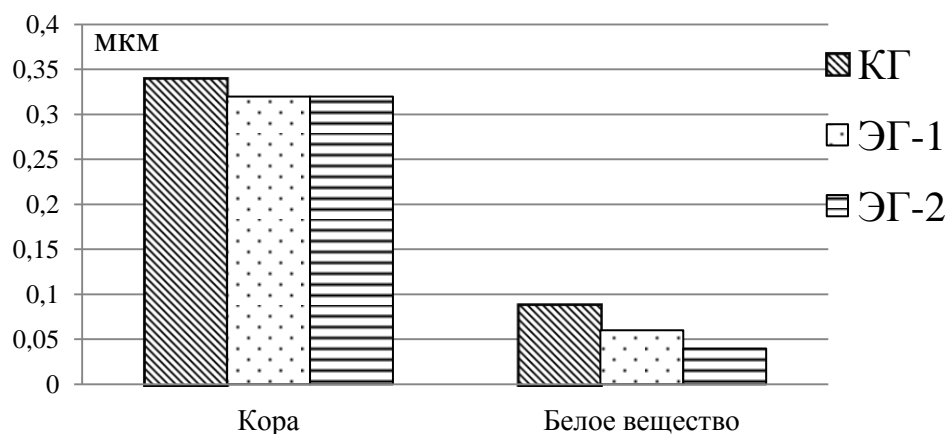


Рисунок 5 – Влияние димефосфона на толщину белого и серого вещества мозжечка белых крыс

Таким образом, у крыс, получавших терапевтическую дозу димефосфона, установлены достоверно значимые в сравнении с группой контроля различия диаметра извилин III порядка, уменьшившегося на 16,4%, и плотности расположения извилин, возросшей на 76,8% (рис. 4). У крыс, получавших летально-токсическую дозу димефосфона, выявлены статистически значимые различия размера извилин III

порядка в сравнении с группой контроля и более выраженные – в сравнении с крысами, получавшими димефосфон в терапевтической дозе: высота снизилась на 36,9 и 19,7% соответственно, диаметр – на 22,3 и 6,35% при достоверно значимом увеличении плотности расположения извилин на 67,5% (рис. 4).

Нейроны коры мозжечка. Клетки Пуркинье – самые крупные нейроны коры мозжечка (табл. 6): они в 6 раз крупнее корзинчатых клеток молекулярного слоя, объем тел которых составляет $10,88 \pm 0,21$ тыс. мкм³, в 35 раз больше звездчатых клеток молекулярного слоя, объем тел которых варьирует в пределах $1,86 \pm 0,03$ тыс. мкм³, и в 16 раз больше клеток-зерен зернистого слоя, объем которых не превышает $4,06 \pm 0,08$ тыс. мкм³.

При этом размеры клеток Пуркинье различаются (табл. 6): более крупные нейроны расположены в основании извилины III порядка, меньшие – на вершине. Каждой клетке Пуркинье соответствуют $6,16 \pm 0,30$ бергмановских нейронов – вспомогательных клеток-глиоцитов (табл. 8).

Особенностью дендрито-аксонального дерева клеток Пуркинье являются сильноветвящиеся ровные дендриты с плавно изгибающимися ответвлениями I порядка. Аксоны выделяются как более толстые отростки, которые сквозь зернистый слой направляются к центру извилин. Тела клеток Пуркинье оплетены гибкими и тонкими коллатеральными отростками аксонов корзинчатых клеток, собранными в «корзинки».

Таблица 6 – Морфометрические показатели клеток Пуркинье крыс КГ (M±m)

Показатели Локализация	Объем перикариона, тыс. мкм ³	Объем ядра, тыс. мкм ³	ЯЦО
Вершина извилины	$60,1 \pm 0,1$	$5,2 \pm 0,03$	$0,09 \pm 0,01$
Середина извилины	$60,0 \pm 0,2$	$10,4 \pm 0,01$	$0,21 \pm 0,03$
Основание извилины	$70,3 \pm 0,1^*$	$15,6 \pm 0,01^*$	$0,28 \pm 0,01^*$
Усредненные данные	$64,71 \pm 0,01$	$11,40 \pm 0,01$	$0,19 \pm 0,02$

Примечание: статистическая значимость различий между морфометрическими показателями клеток Пуркинье на вершине и у основания извилины: * – $p \leq 0,05$.

Таблица 7 – Результаты влияния димефосфона на морфометрические показатели клеток Пуркинье мозжечка белых крыс (M±m)

Показатели	Группы животных		
	КГ	ЭГ-1	ЭГ-2
Объем перикариона, тыс. мкм ³	$64,71 \pm 0,01$	$65,53 \pm 0,01^*$	$57,21 \pm 0,01^{\&}$
Объем ядра, тыс. мкм ³	$11,40 \pm 0,02$	$10,41 \pm 0,02^*$	$6,10 \pm 0,02^{\&}$
ЯЦО	$0,19 \pm 0,03$	$0,20 \pm 0,01$	$0,11 \pm 0,03$

Примечание: статистическая значимость различий между морфометрическими показателями клеток Пуркинье мозжечка крыс КГ и ЭГ-1: * – $p \leq 0,05$; между морфометрическими показателями клеток Пуркинье мозжечка крыс КГ и ЭГ-2: [&] – $p \leq 0,05$.

При воздействии терапевтической дозы димефосфона у крыс ЭГ-1 в сравнении с группой контроля статистически достоверно увеличился объем перикарионов клеток Пуркинье – на 1,3% и уменьшился объем ядер – на 8,7% (табл. 7, рис. 6, 7).

Под влиянием летально-токсической дозы димефосфона у крыс ЭГ-2 объем перикарионов и ядер клеток Пуркинье по сравнению с таковыми у крыс КГ уменьшился еще более значительно (табл. 7, рис. 6, 7). Объем перикариона снизился на 12%, объем ядер – на 53%, что указывает на гипотрофию и замедление синтеза белков, обеспечивающих жизненные процессы в нейронах. При этом у некоторых кле-

ток Пуркинье форма перикарионов преобразовалась из классической грушевидной в шарообразную, вокруг тел образовались просветления. На месте ранее присутствующих клеток Пуркинье появились пустоты, клетки-тени. Все это также свидетельствует о глубоких необратимых гипотрофических процессах в мозжечке белых крыс ЭГ-2 (рис. 7).

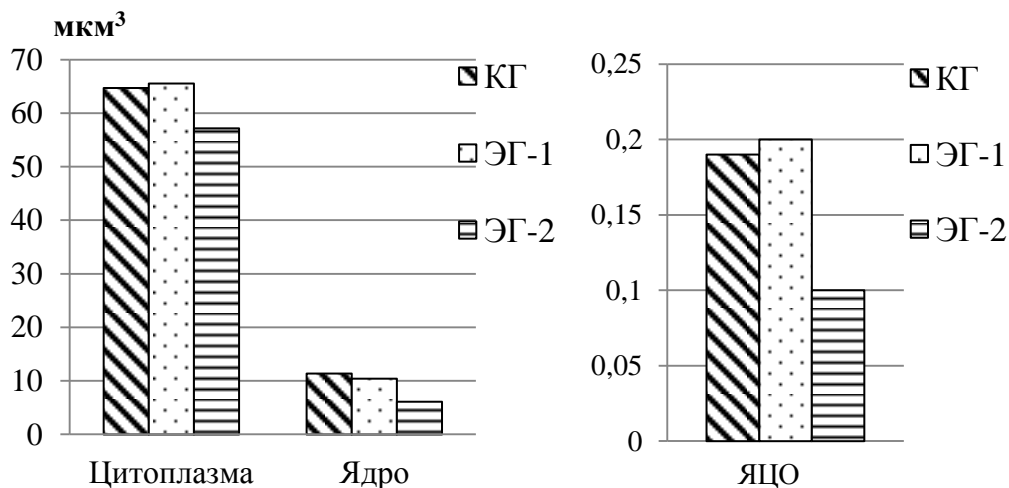


Рисунок 6 – Влияние димефосфона на объем перикарионов, ядер клеток Пуркинье и ЯЦО в мозжечке белых крыс

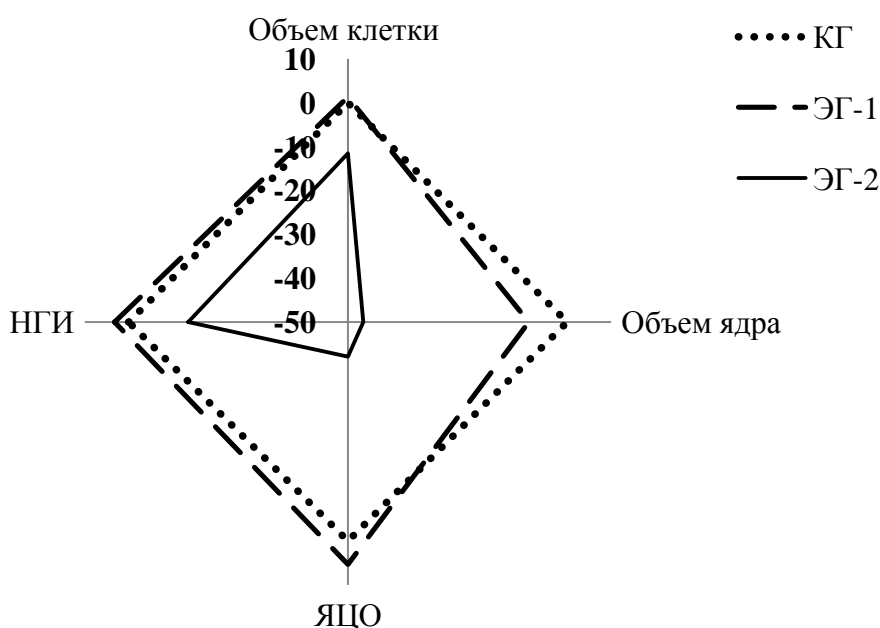


Рисунок 7 – Влияние димефосфона на микроморфометрические показатели клеток Пуркинье мозжечка белых крыс

При воздействии терапевтической и летально-токсической доз димефосфона также изменяется нейроглиальный индекс клеток Пуркинье, однако в сравнении с группой контроля эти различия статистически недостоверны (табл. 8, рис. 8). Так, у крыс ЭГ-1 нейроглиальный индекс возрос на 3,2%, т.е. использование терапевтиче-

ской дозы димефосфона у белых крыс ЭГ-1 обусловило ответную реакцию глиальных клеток в виде их размножения и активного функционирования.

Летально-токсическая доза димефосфона у крыс ЭГ-2, напротив, способствовала уменьшению нейроглиального индекса клеток Пуркинье на 13,7%, что свидетельствует о частичной гибели и снижающейся активности глиоцитов и деградации клеток Пуркинье (табл. 8, рис. 8).

Таблица 8 – Результаты влияния димефосфона на НГИ клеток Пуркинье мозжечка белых крыс ($M \pm m$)

Показатели	КГ	ЭГ-1	ЭГ-2
Глиоциты, шт	6,16±0,30	6,36±0,28	5,32±0,39

Примечание: достоверных различий в показателях НГИ у крыс ЭГ-1 и КГ, а также у крыс ЭГ-2 и КГ, не выявлено.

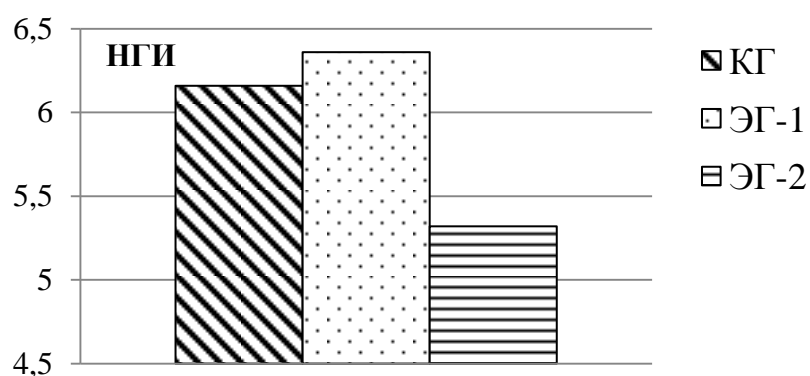


Рисунок 8 – Влияние димефосфона на НГИ клеток Пуркинье мозжечка белых крыс

Дендрито-аксональное дерево нейронов коры мозжечка крыс, получавших димефосфон, также претерпевает морфологические изменения (рис. 9,10). В меньшей степени они выражены у крыс ЭГ-1, получавших препарат в терапевтической дозе. Нервные отростки неравномерно утолщены и извилисты, единичные из них имеют обрывы (рис. 9). Происходит огрубение, образование «намоток» из аксонов корзинчатых клеток на телах клеток Пуркинье у крыс ЭГ-1. На ганглионарных нейронах образуются игловидные и шиловидные короткие отростки (рис. 9).

Под влиянием летально-токсической дозы димефосфона с дендрито-аксональным деревом клеток Пуркинье происходят ещё более ярко выраженные изменения (рис. 10). У крыс ЭГ-2 дендриты клеток Пуркинье фрагментированы, утолщены, извилисты, их диаметр на всем протяжении меняется: то утолщается, то резко истончается. Заметны признаки экстрюзии: огрубение отростков, утолщение их оснований и образование новых дополнительных коротких игловидных и шиловидных дендритов. На местах ранее присутствовавших отростков образовались «культи». Появились «намотки» из аксонов корзинчатых нейронов с чрезмерным уплотнением «корзинок» клеток Пуркинье (рис. 10). В образованных дендритами корзинчатых клетках вокруг тел клеток Пуркинье «корзинках» также обнаруживаются изменения в виде огрубения отростков, обрывов и появления новых мелких ответвлений. Структурные изменения дендрито-аксонального дерева нейронов мозжечка крыс ЭГ-2 свидетельствуют об адапционно-компенсаторных процессах с элементами патоморфологических признаков в нейронах мозжечка, происходящих при воздействии летально-токсической дозы димефосфона.

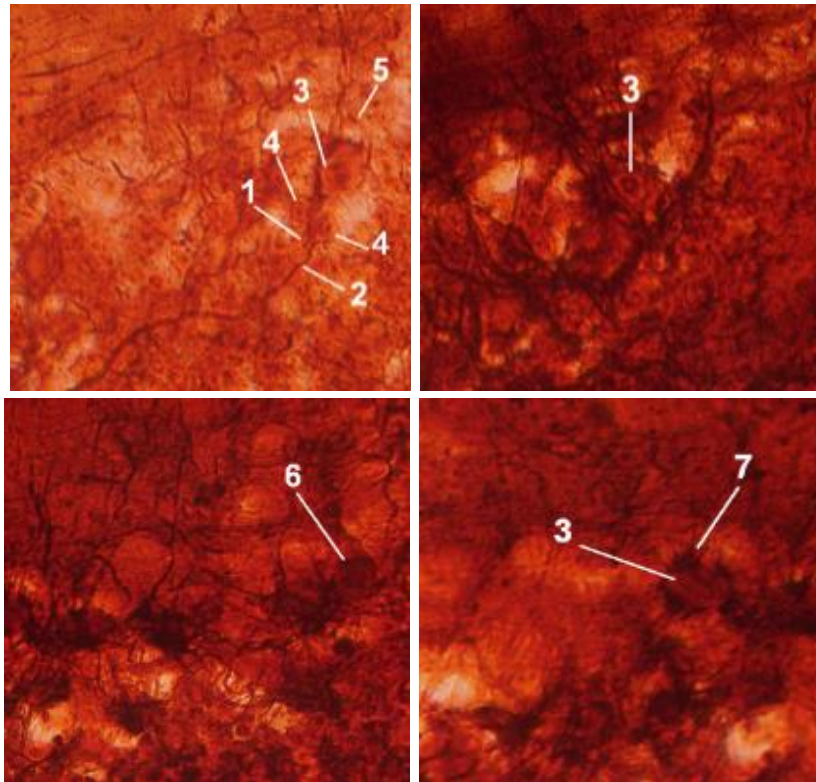


Рисунок 9 – Влияние димефосфона на клетки Пуркинье крыс ЭГ-1 (окраска по Бильшовскому-Грос, ок. 10, об. 40)

1 – обрыв аксона; 2 – извилистый ход и утолщения коллатерали аксона; 3 – гипертрофия и деформация ядра; 4 – бергмановский глиоцит; 5 – аркады; 6 – «облысение» клетки Пуркинье; 7 – игловидные и шиловидные короткие отростки клетки Пуркинье

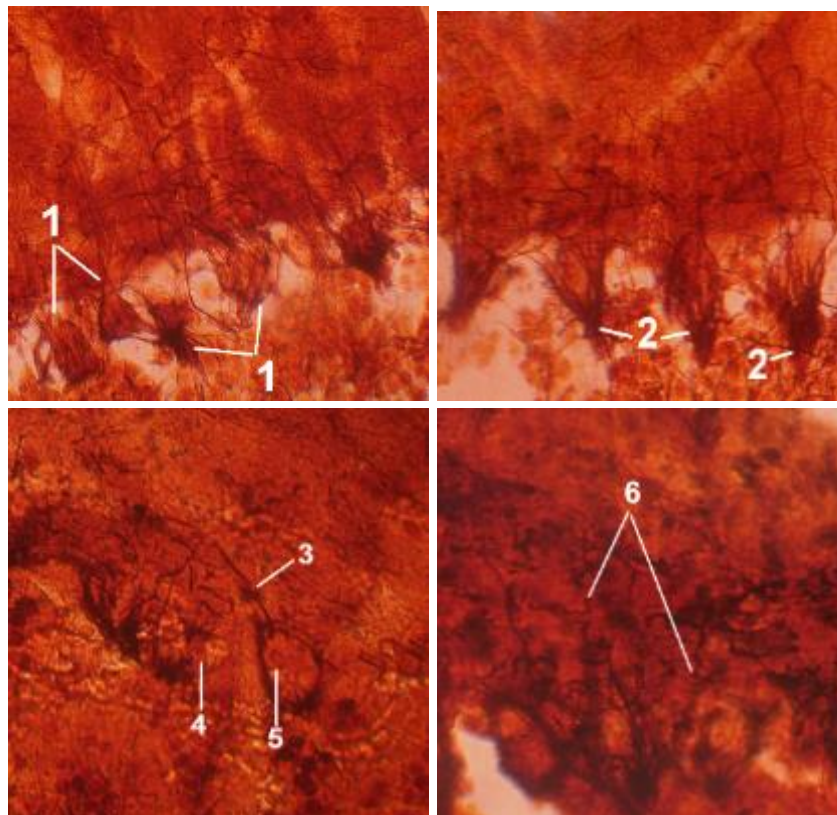


Рисунок 10 – Влияние димефосфона на нейроны коры мозжечка белой крысы ЭГ-2 (окраска по Бильшовскому-Грос, ок. 10, об. 40)

1 – деформация тел нейронов Пуркинье; 2 – огрубение, уплотнение и образование «намоток» из аксонов корзинчатых клеток на телах клеток Пуркинье; 3 – обрыв аксона корзинчатой клетки; 4 – клетчатень; 5 – гипотрофия ядра; 6 – извилистые нервные отростки

Таким образом, при воздействии терапевтической дозы димефосфона установлено статистически значимое увеличение объема тел клеток Пуркинье – на 1,3%, уменьшение объема ядер – на 8,7%, выявлены адаптационно-компенсаторные изменения дендрито-аксонального дерева нейронов коры мозжечка, такие как извилистость нервных отростков, небольшое уплотнение образованных аксонами корзинчатых клеток «корзинок» на телах клеток Пуркинье и образование на них игловидных/шиловидных коротких отростков (рис. 7,9).

Летально-токсическая доза димефосфона обуславливает глубокие необратимые гипотрофические процессы в клетках Пуркинье, о чем свидетельствуют существенное уменьшение объема перикарионов и ядер на 12 и 56% соответственно, центральный и периферический хроматолиз, образование пикнотических ядер и клеток-теней на месте ранее присутствующих клеток Пуркинье, а также адаптационно-компенсаторные с элементами патоморфологических изменения дендрито-аксонального дерева, в том числе неравномерное утолщение диаметра дендритов клеток Пуркинье на всем их протяжении, признаки экстрезии, образование «культей» нервных отростков, чрезмерное уплотнение «корзинок» на клетках Пуркинье за счёт сокращения числа нервных отростков корзинчатых клеток, уменьшение количества нервных отростков зернистых клеток (рис. 7,10).

Плотность расположения нейронов коры мозжечка. У крыс КГ на 1 мм² площади молекулярного слоя равномерно расположено 128,0±10,35 корзинчатых клеток (табл. 9). В ганглионарном слое на равной площади в один ряд, плотно прилегая друг к другу, лежат клетки Пуркинье в количестве 30,36±2,71 штук. В зернистом слое плотность клеток-зерен на 1 мм² составляет 1029,32±46,51, они лежат свободно, бессистемно.

Таблица 9 – Результаты влияния димефосфона на плотность расположения нейронов мозжечка белых крыс (M±m)

Группы животных	КГ	ЭГ-1	ЭГ-2
Показатели			
Клетки Пуркинье, шт	30,36±2,71	22,00±1,81*	15,84±1,11&
Корзинчатые клетки, шт	128,00±10,35	92,56±8,79*	90,64±7,34&
Клетки-зерна, шт	1029,32±46,51	935,08±42,59	878,04±35,21&

Примечание: статистическая значимость различий между плотностью расположения нейронов мозжечка крыс КГ и ЭГ-1: * – p≤0,05; между плотностью расположения нейронов мозжечка крыс КГ и ЭГ-2: & – p≤0,05.

У крыс, получавших терапевтическую и летально-токсическую дозы димефосфона, плотность расположения нейронов в сравнении с таковой в группе контроля меньше, при этом различия статистически достоверны (табл. 9, рис. 11). Так, у крыс ЭГ-1 в сравнении с КГ количество корзинчатых клеток на 1 мм² молекулярного слоя мозжечка меньше на 27,7%, количество клеток Пуркинье на 1 мм² ганглионарного слоя – на 27,5% (рис. 11, 12). Также снижается численность клеток-зерен в зернистом слое на 9,1%, однако по этому показателю различия в сравнении с группой контроля статистически недостоверны.

При воздействии летально-токсической дозы димефосфона у крыс ЭГ-2 количество клеток Пуркинье на 1 мм² ганглионарного слоя уменьшается на 47,8%, что проявляется на гистологических препаратах в виде редящегося ряда клеток Пуркинье, на месте которых располагаются пустоты, дегенерирующие клетки в стадии апоптоза, клетки-тени, ареолы тканевой жидкости или соединительная

ткань (рис. 12). Нарушается рядность расположения клеток Пуркинье: они группируются по несколько штук, часть из них глубоко смещается в нижележащий зернистый слой, а клетки-зерна резко выдвигаются в вышележащий молекулярный слой (рис. 12). У крыс ЭГ-2 также уменьшается плотность расположения корзинчатых клеток в молекулярном слое на 29,2%, клеток-зерен в зернистом слое – на 14,7%.

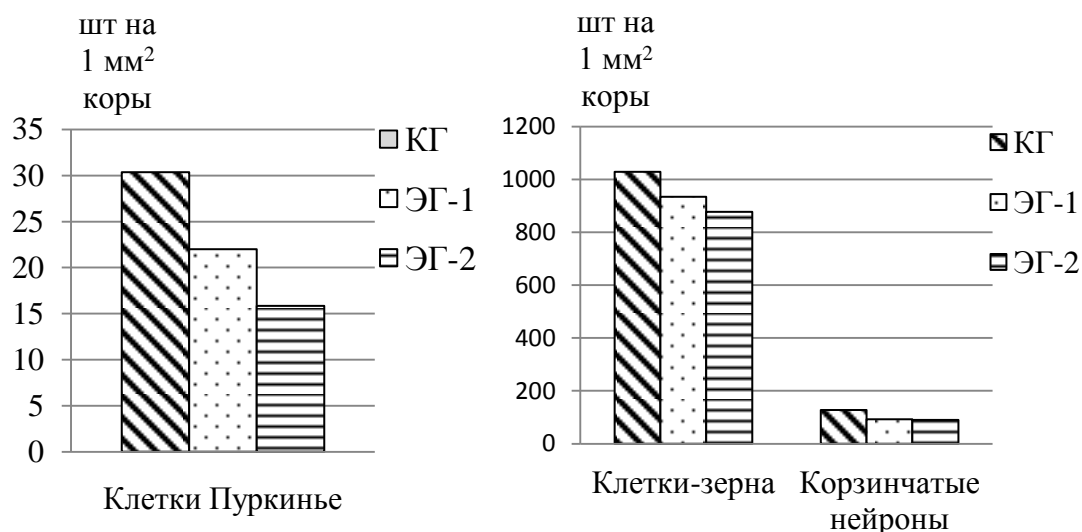


Рисунок 11 – Влияние димефосфона на плотность расположения клеток Пуркинье, клеток-зерен и корзинчатых клеток в мозжечке белых крыс

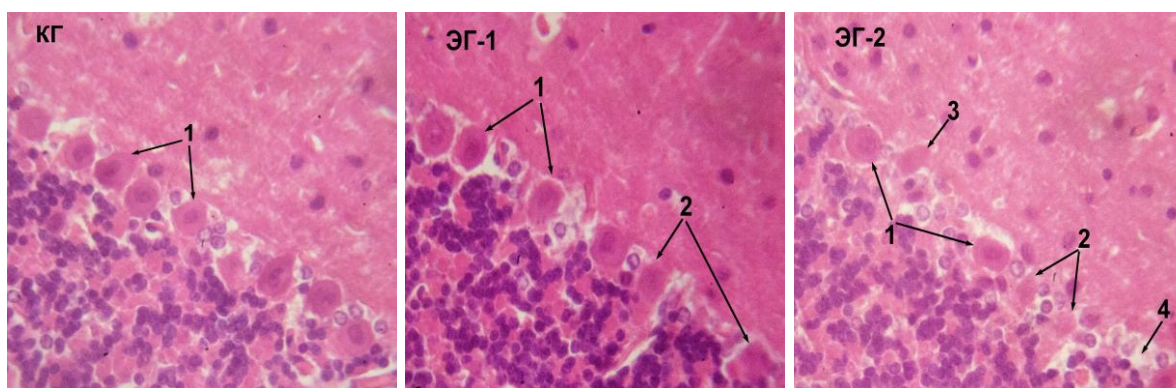


Рисунок 12 – Влияние димефосфона на плотность расположения клеток Пуркинье в мозжечке белых крыс (окраска гематоксилином и эозином, ок. 8, об. 40)

КГ: клетки Пуркинье (1) расположены плотно в один ряд, в поле зрения – 9 клеток;
 ЭГ-1: клетки Пуркинье (1) расположены менее плотно, в поле зрения – четыре клетки и две клетки-тени (2);
 ЭГ-2: клетки-Пуркинье (1) расположены еще реже; в поле зрения – три клетки и две клетки-тени (2). Заметны миграция клетки Пуркинье в молекулярный слой (3) и нарушение однорядности расположения клеток Пуркинье; пустота на месте бывшей клетки Пуркинье (4)

Таким образом, при воздействии терапевтической дозы димефосфона уменьшается плотность расположения корзинчатых клеток на 27,7%, клеток Пуркинье – на 27,5%, клеток-зерен – на 9,1% (рис. 11). При воздействии летально-токсической дозы димефосфона уменьшается плотность расположения всех исследуемых нейронов коры мозжечка: корзинчатых клеток – на 29,2%, клеток Пуркинье – на 47,8%, клеток-зерен – на 14,7% (рис. 11). В местах гибели нейронов располагаются пустоты, дегенерирующие клетки в стадии апоптоза, клетки-тени, ареолы тканевой жидкости или соединительная ткань. Нарушается рядность расположения клеток Пуркинье (рис. 12).

Особенности поведения экспериментальных белых крыс. При использовании терапевтической дозы димефосфона крысы ЭГ-1 на протяжении всего эксперимента и, в частности, непосредственно после введения препарата, сохраняли двигательную активность, были подвижны и игривы, имели хороший аппетит и хорошо реагировали на звуки.

При использовании летально-токсической дозы димефосфона к концу эксперимента (в течение второй недели) пало 20% крыс ЭГ-2. В первые три часа после введения препарата животные переходили в боковое положение, у них развивались судороги, в остальное время крысы имели плохой аппетит и у них была нарушена координация движений, наблюдалось общее угнетение животных.

В заключение следует отметить, что на основании анализа макро-микроморфометрических показателей мозжечка крыс, получавших димефосфон в терапевтической и летально-токсической дозах, а также структурных особенностей дендритоаксонального дерева нейронов, особенностей самочувствия и поведения экспериментальных животных, полагаем, что выявленные морфологические особенности в мозжечке крыс под влиянием терапевтической дозы димефосфона могут быть отнесены к обратимым адаптационно-компенсаторным изменениям, под влиянием летально-токсической дозы димефосфона – к адаптационно-компенсаторным изменениям с элементами патоморфологических признаков.

Предполагаем, что многие из перечисленных поведенческих реакций у крыс, получавших летально-токсическую дозу димефосфона, в частности нарушение координации движений и потеря аппетита, связаны с невыполнением мозжечком своей регуляторной функции, что происходит вследствие нарушения его морфологических особенностей на фоне введения летально-токсической дозы димефосфона. Наши предположения подтверждаются выводами многих физиологов, установивших, что при повреждении мозжечка у животных нарушается автономная и соматическая нервная дуги, в результате чего возникают расстройства двигательных функций, ухудшается аппетит (Покровский В.М. и др., 1998; Смирнов В.М., 2002).

ВЫВОДЫ

1. Мозжечок взрослой белой крысы имеет видовые особенности по 46 морфометрическим параметрам, основные из которых: объем, масса, относительные объем и масса; длина, ширина, высота, а также длина и ширина червячка и полушарий; диаметр и высота извилин III порядка, их площадь и количество на 1 мм^2 поверхности мозжечка; толщина белого вещества, коры и всех её слоев, процентное количество серого вещества в извилинах III порядка; объем тел клеток Пуркинье, корзинчатых, звездчатых нейронов, клеток-зерен, объем ядер клеток Пуркинье, ЯЦО и НГИ клеток Пуркинье, количество нейронов на 1 мм^2 молекулярного, зернистого и ганглионарного слоев.

2. Терапевтическая доза димефосфона в размере 500 мг/кг влияет на основные морфометрические показатели мозжечка белых крыс: при незначительном уменьшении основных макроморфометрических показателей – объема, массы, высоты, длины, ширины, а также длины и ширины червячка, длины полушариев, существенно снижается диаметр извилин III порядка на 16,4%, возрастает количество извилин III порядка на 1 мм^2 поверхности мозжечка на 76,8%, увеличивается объем клеток

Пуркинье на 1,3%, уменьшается объем их ядер на 8,7%, снижается плотность расположения клеток Пуркинье и корзинчатых нейронов на 27,5 и 27,7% соответственно.

3. Воздействием терапевтической дозы димефосфона обусловлены адаптационно-компенсаторные изменения дендрито-аксонального дерева нейронов коры мозжечка: извилистость нервных отростков, небольшое уплотнение «корзинок» на перикарионах клеток Пуркинье из аксонов корзинчатых клеток, образование игло-видных/шиловидных коротких отростков на ганглионарных нейронах.

4. Летально-токсическая доза димефосфона в количестве 2500 мг/кг влияет на морфометрические показатели мозжечка белых крыс: увеличиваются масса – на 8,3%, длина – на 4,7%, ширина – на 2,6%, ширина полушария – на 11,4%, уменьшаются высота извилин III порядка – на 36,9%, их диаметр – на 22,9%, возрастает количество извилин III порядка на 1 мм² поверхности мозжечка на 67,5%, уменьшаются объем перикарионов и ядер клеток Пуркинье на 11,6 и 53,5% соответственно, снижается плотность расположения клеток Пуркинье – на 47,8%, корзинчатых нейронов – на 29,2%, клеток-зерен – на 14,7%. Наблюдаются глубокие патоморфологические процессы в мозжечке: неравномерное многорядное распределение клеток Пуркинье в пределах ганглионарного слоя с эктопией в зернистый слой, увеличение количества нейронов с глубокими атрофическими процессами, в том числе искаженной формой клеток и ядер Пуркинье, хроматолизом, пикнозом; образование на месте ранее присутствующих клеток Пуркинье клеток-теней, пустот, ареолов тканевой жидкости или соединительной ткани.

5. Летально-токсическая доза димефосфона обуславливает адаптационно-компенсаторные с элементами патоморфологических изменения дендрито-аксонального дерева: неравномерное утолщение диаметра дендритов ганглионарных нейронов на всем их протяжении, чрезмерное уплотнение «корзинок» на клетках Пуркинье за счёт сокращения числа нервных отростков корзинчатых клеток, признаки экстрезии, образование «культей» нервных отростков, уменьшение количества нервных отростков зернистых клеток.

6. Сравнительная оценка 46 макро-микроморфометрических показателей мозжечка, структурных особенностей дендрито-аксонального дерева нейронов, а также поведения белых крыс в норме и под влиянием терапевтической дозы димефосфона свидетельствуют о наличии временных адаптационно-компенсаторных изменений в мозжечке при полном сохранении его физиологических функций в участии в моторной, соматической, вегетативной и сенсорных видах деятельности организма. На основании этого полагаем, что терапевтическая доза димефосфона в размере 500 мг/кг может быть использована в лечебных целях у лабораторных белых крыс.

7. Летально-токсическая доза димефосфона в размере 2500 мг/кг вызывает глубокие патоморфологические изменения в нервной ткани, о чем свидетельствуют изменения 46 морфометрических показателей мозжечка, адаптационно-компенсаторные с признаками патоморфологических изменения дендрито-аксонального дерева нейронов, потеря животными аппетита, нарушение координации движений, равновесия, переход в боковое положение, судороги, общее угнетение, указывающие на нарушение передачи нервных импульсов и физиологических функций мозжечка, с последующим летальным исходом 20% белых крыс к концу эксперимента.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Установленные 46 макро- микроморфометрических показателей мозжечка и семь макроморфометрических показателей головного мозга белой крысы являются нормативными стандартами для зрелых здоровых лабораторных белых крыс и могут быть использованы для изучения гистопрепаратов в ходе постановки экспериментов при различных заболеваниях и испытании лекарственных веществ, а также при написании соответствующих разделов руководств, методических указаний, практикумов, учебников по анатомии мелких лабораторных животных, гистологии и патанатомии.

2. Терапевтическая доза димефосфона в размере 500 мг/кг массы может быть использована у лабораторных белых крыс в лечебных целях.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

Статьи в рецензируемых научных изданиях и журналах

1. Ипастова, И.Д. Макро- и микроморфология головного мозга и мозжечка белой крысы / И.Д. Ипастова // Вестник Башкирского государственного аграрного университета. — 2014. — № 4 (32). — С. 30–35.

2. Ипастова, И.Д. О влиянии димефосфона на морфологию мозжечка белой крысы / И.Д. Ипастова, Н.П. Перфильева // Вестник Брянского государственного университета. Точные и естественные науки. — 2014. — №4. — С. 83–88.

3. Ипастова, И.Д. Влияние димефосфона на макроморфологию головного мозга крысы / И.Д. Ипастова, Н.П. Перфильева // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. — 2012. — №3 (19). — С. 77–81.

4. Перфильева, Н.П. Нейротоксическое воздействие димефосфона на мозжечок крыс / Н.П. Перфильева, И.Д. Ипастова / Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. — 2014. — №1 (25). — С. 55–58.

Статьи в других научных изданиях

5. Бильданова, И.С. Общетоксические свойства димефосфона / И.С. Бильданова, И.Д. Ипастова, Л.Н. Милюткина // Университетское образование: проблемы и перспективы : Сб. мат. Молодежного науч. форума (24 янв. 2009). — Ульяновск : УлГПУ, 2009. — С. 303–306.

6. Ипастова, И.Д. Преобразование протокольных предложений в эмпирический факт при изучении влияния димефосфона на цитоархитектонику нервной ткани / И.Д. Ипастова, Н.П. Перфильева // Вестник Ульяновского государственного педагогического университета. — 2012. — №8. — С. 155–159.

7. Ипастова, И.Д. Особенности окраски нервных структур мозжечка крысы по методу Бильшовского–Грос / И.Д. Ипастова, Н.П. Перфильева, С.Н. Хохлова, С.Г. Писалева, Н.Г.Симанова / Механизмы и закономерности индивидуального развития человека и животных: Мат. Международной научно-практической конференции (12–13 октября 2012). — Саранск : Изд-во Мордовского университета, 2012. — С. 61–64.

Подписано в печать 04.09.2015 г.
Объем 1 п.л. Заказ № 756
Тираж 100 экз.
Отпечатано в типографии «Реглет»
119526, г. Москва, Страстной бульвар, 4
+7 (495) 978 4334; www.reglet.ru