

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ
ОБРАЗОВАТЕЛЬНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
ВЫСШЕГО ПРОФЕССИОНАЛЬНОГО ОБРАЗОВАНИЯ

«УЛЬЯНОВСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ ПЕДАГОГИЧЕСКИЙ
УНИВЕРСИТЕТ имени И.Н. УЛЬЯНОВА»

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

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата биологических наук

Научный руководитель
доктор биологических наук,
профессор
Перфильева Наталья Петровна

Ульяновск–2015

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	3
ВВЕДЕНИЕ.....	4
ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ	11
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	11
1.1. Общетоксические свойства димефосфона и его фармакологическая активность.....	11
1.2. Макроморфологические особенности мозжечка млекопитающих в норме и при воздействии различных факторов	14
1.3. Микроморфологические особенности мозжечка млекопитающих в норме и при воздействии различных факторов	20
ГЛАВА 2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ	30
2.1. Материалы и методы исследования.....	30
2.2. Макроморфологические особенности мозжечка белой крысы в норме и под воздействием димефосфона	41
2.3. Микроморфологические особенности мозжечка белой крысы в норме и под воздействием димефосфона	51
2.3.1 Влияние димефосфона на микроморфологические особенности извилины мозжечка белой крысы	51
2.3.2 Влияние димефосфона на микроморфологические особенности нейронов мозжечка белой крысы	58
2.3.3 Влияние димефосфона на плотность расположения нейронов мозжечка белой крысы	74
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	79
3.1. Особенности макроморфологических изменений мозжечка белой крысы под влиянием димефосфона	80
3.2. Особенности микроморфологических изменений мозжечка белой крысы под влиянием димефосфона	82
ВЫВОДЫ.....	89
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ	92
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	93

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

М	– средняя арифметическая
m	– ошибка средней арифметической
P	– достоверность различий
ЯЦО	– ядерно-цитоплазменное отношение
НГИ	– нейроглиальный индекс
КГ	– контрольная группа
ЭГ-1	– первая экспериментальная группа
ЭГ-2	– вторая экспериментальная группа
ЦНС	– центральная нервная система
ДНК	– дезоксирибонуклеиновая кислота

ВВЕДЕНИЕ

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;

Nazarika 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 морфологических особенностях мозжечка крыс при воздействии димефосфона, ни даже о его количественных характеристиках 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 моз-

жечка (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 размере 500 мг/кг.
3. Установить макро-микроморфологические особенности и морфометрические показатели мозжечка белой крысы под влиянием летально-токсической дозы димефосфона в размере 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 описаны 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 и приведены его макро-микроморфометрические показатели при экспериментальном многократном введении животным димефосфона в терапевтической и летально-токсической дозах. Установлены 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 дендрито-аксонального 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 макро-

микроморфометрические 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 в терапевтической и летально-токсической дозах. Особенностью работы является применение метода импрегнации гистологических срезов мозжечка раствором азотнокислого серебра по Бильшовскому-Грос для изучения морфологических особенностей дендрито-аксонального дерева нейронов коры.

Основные положения, выносимые на защиту

1. Изменения макро- микроморфометрических показателей мозжечка крыс при воздействии димефосфона прогрессируют по мере увеличения вводимой 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 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 научные результаты диссертации («Вестник Башкирского государственного аграрного университета», «Вест-

ник Брянского государственного университета», 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.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Общетоксические свойства димефосфона и его фармакологическая активность

Димефосфон (диметиловый эфир 1,1-диметил-3-оксобутилфосфоновой кислоты) – отечественный препарат, впервые синтезированный в 1952 году в Казани в институте органической и физической химии им. А.Е. Арбузова и разрешенный к промышленному выпуску для лечебных целей в 1983 году (Анчикова Л.И. и др., 2005; Малышев В.Г. и др., 2007, 2008; Гараев Р.С., 2008). В настоящее время применение этого препарата в России регламентировано Регистром лекарственных средств (2014), согласно которому димефосфон принадлежит к трём фармакологическим группам: 1) регуляторы водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния, 2) антигипоксанты и антиоксиданты, 3) антисептики и дезинфицирующие средства.

Димефосфон относят к малотоксичным средствам. Токсичность при однократном введении крысам внутривентриально составляет ЛД₅₀–2500 мг/кг, ЛД₁₀₀–3000 мг/кг; в желудок ЛД₅₀–2475 мг/кг (Гараев Р.С. и др., 1968; Малышев В.Г. и др., 2007).

Терапевтические эффекты димефосфона у некоторых исследователей вызывают скептическое отношение, поскольку принято полагать, что большинство синтетических фосфорорганических соединений угнетают ключевой фермент нейромедиаторного обмена ацетилхолинэстеразу с последующим ингибированием нейромедиатора ацетилхолина и несостоятельностью всей нейрогуморальной регуляции (Малышев В.Г. и др., 2007). Однако, установлено, что препарат не только не угнетает ацетилхолинэстеразу, но даже повышает активность этого фермента (Бурнашева Д.В. и др., 1996).

Димефосфон широко применяют при травмах и различных заболеваниях нервной системы: при нарушениях мозгового кровообращения, для нор-

мализации функциональной активности мозга, при послеоперационных и посттравматических церебральных нарушениях, нейрохирургической операционной и черепно-мозговой травмах, болезни Меньера и вегетативной дисфункции в качестве вазоактивного средства (Данилов В.И. и др., 1984, 2000; Тумакаев Р.Ф. др., 2007; Пенионжкевич Д.Ю. и др., 2009).

Антигипоксическое действие димефосфона не уступает таковому у традиционных антигипоксических препаратов (Захаревский С.А., 2003; Булатов В.П. и др., 2008). Полагают, что эффект связан с улучшением метаболизма и уменьшением концентрации лактата в структурах мозга при одновременном повышении активности ключевых ферментов энергообеспечения клеток.

Вместе с этим димефосфон проявляет антиоксидантные свойства, блокируя перекисное окисление липидов, активируемое при различных заболеваниях и травмах и, тем самым подавляет мембранодеструктивные процессы, уменьшает степень повреждения тканевых структур (в особенности, мозга и сердца, отличающихся высоким уровнем окислительного метаболизма) и ускоряет процессы заживления (Зиганшина Л.Е. и др., 1992; Мосина Л.М. и др., 2009; Дикова О.В., 2009; Низамутдинова Э.Р. и др., 2010; Валеева И.Х. и др., 2004, 2010, 2011; Осянин К.А., 2012; Папуниди К.Х. и др., 2012; Родин А.Н., 2013; Сайтов В.Р. и др., 2014). Например, в составе комплексного лечения экземы димефосфон позволяет получить более качественные клинические результаты (Дикова О.В., 2009). А.Н. Родин (2013) и Э.Р. Низамутдинова с соавт. (2010) обосновали целесообразность дополнительной терапии димефосфоном у больных с гнойно-некротическими осложнениями сахарного диабета при недостаточности системы антиоксидантной защиты и увеличенной уязвимости клеток к окислительным поражениям.

Установлено, что димефосфон позволяет поддерживать окислительный гемостаз во всех органах, где различными ксенобиотиками была вызвана липопероксидация: в крови, желудке, печени, почках, селезенке (Валеева И.Х., 2004; Осянин К.А., 2012; Папуниди К.Х. и др., 2012; Сайтов В.Р. и др., 2014).

Наряду с вазоактивным, антиацидотическим, антиоксидантным и антигипоксическим действием димефосфон проявляет и другие виды активности – противовоспалительную, иммуностропную, метаболическую, регенераторную, чем обоснованы его разнонаправленные показания к применению в медицине. Димефосфон широко используют при лечении ран, трофических язв и ожогов, для профилактики гнойно-воспалительных осложнений, в дерматологии, стоматологии и заболеваний ЛОР-органов. Препарат обладает также нейротропным действием, в связи с чем на его основе были разработаны лекарственные композиции с нейрометаболической активностью, положительно влияющие на когнитивно-мнестические функции и поведение (Пряжников Е.Г., 2005; Гуляев И.В., 2009; Мельникова Н.Б. и др., 2009). Димефосфон эффективен в коррекции нарушенного сердечного ритма при аритмиях различного генеза, в особенности, при острой окклюзионной аритмии (Альмяшева М.И. и др., 2000; Кемаева Н.Н., 2000; Балашов В.П. и др., 2004).

Из работ Е.Н. Шуваловой с соавт. (2003), Л.И. Анчиковой с соавт. (2005), В.Г. Малышева с соавт. (2007, 2008), известно, что безвредность димефосфона доказана в опытах на животных и к настоящему времени подтверждена на практике. В ходе исследования влияния димефосфона на морфологию всех органов и систем – сердца, печени, легких, гонад, почек, нервной и эндокринной систем, селезенки, лимфатических узлов – было установлено, что единственными органами с выявленными структурными изменениями были щитовидная железа, тимус, тимусзависимые зоны селезенки и лимфатических узлов, надпочечники. Однако при длительном действии препарата признаков озлокачествления в этих органах выявлено не было, и при отмене препарата гистологическая структура возвращалась к исходным показателям.

Согласно Д.В. Бурнашевой с соавт. (1996), димефосфон не вызывает структурных изменений в нервных волокнах, в нейронах внутри- и внеорганных ганглиев пищеварительной, дыхательной и мочеполовой систем. Из современных исследований профиля безопасности димефосфона можно выде-

лить работу И.М. Бурькина (2004), проведенную на беременных крысах. Он установил, что димефосфон не обладает эмбриотоксическим эффектом: не вызывает аномалий закладки, роста костной системы, органо- и гистогенеза внутренних органов, не влияет на дифференцировку гладкомышечных клеток в ходе пренатального онтогенеза.

Подводя итоги обзора основных терапевтических свойств димефосфона и его безопасности, следует отметить, что за 30 лет клинико-экспериментальных исследований фармакологическая активность препарата оказалась очень разносторонней. Так, димефосфон проявляет следующие свойства (Анчикова Л.И. и др., 2005; Малышев В.Г. и др., 2008):

- вазоактивные;
- антиацидотические;
- антиоксидантные;
- антигипоксические;
- противовоспалительные, ранозаживляющие, бактериостатические, иммунокорректирующие, антиаритмические, нейротропные.

Вместе с тем, вопрос влияния димефосфона на строение органов и систем организма в доступной литературе представлен слабо. Публикации этой тематики единичны. В частности, сведений о влиянии терапевтической и летально-токсической доз димефосфона на макро-микроморфологические особенности мозжечка человека и животных мы не обнаружили.

1.2. Макроморфологические особенности мозжечка млекопитающих в норме и при воздействии различных факторов

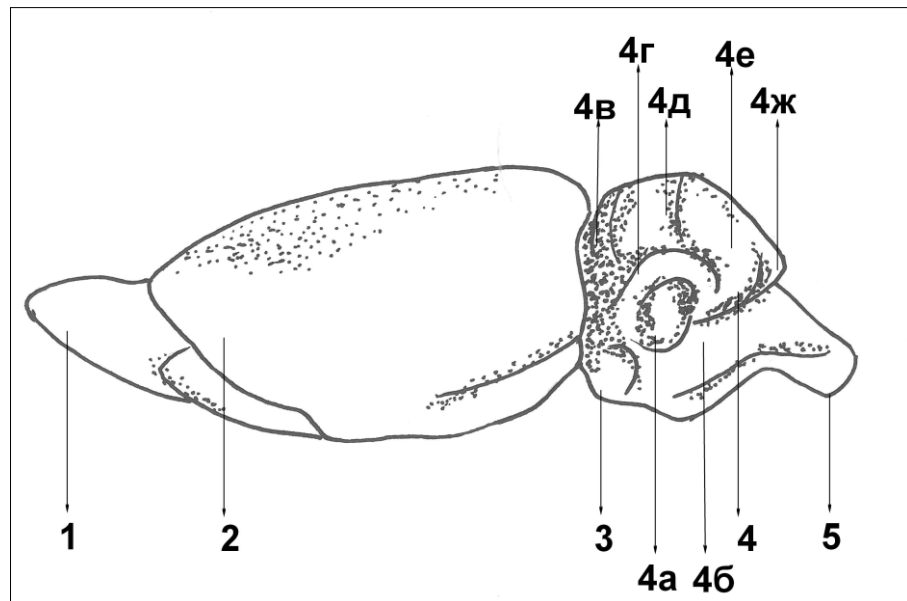
Мозжечок (*cerebellum*) относится к заднему мозгу (*metencephalon*) и расположен на дорсальной поверхности ствола головного мозга в задней части черепа (рис. 1). Мозжечок имеет сходное анатомическое строение у высших позвоночных и человека (рис. 2) (Андреева Н.Г. и др., 1999; Сизов Ю.А., 2005; Хейнс Д., 2008; Казакова С.С., 2009; Сусленко С.А., 2009; Марке-

вич Н.А. и др., 2012; Березюк М.В., 2013; Paxinos G. et al., 2004; Pijpers A. et al., 2007). Масса и объем мозжечка относительно всего головного мозга у домашних и утративших способность к полету одомашненных птиц равны 13,5 и 15,5% соответственно (Березюк М.В., 2013).

Поверхность мозжечка разделяют борозды на десять извилин I порядка, которые объединяются в дольки и доли (рис. 1, 2) (Астапов В.М. и др. 2004; Сусленко С.А., 2009; Степаненко А.Ю. и др., 2012; Березюк М.В., 2013; Larsell O., 1952; Pijpers A. et al., 2007; Dell'Acqua F. et al., 2013). Извилины I порядка коры мозжечка разделяются неглубокими бороздами II порядка на извилины II и III порядков. Авторами установлено, что на поверхности мозжечка находится лишь небольшое количество коры, тогда как ее большая часть скрыта в складках, образуемых бороздами.

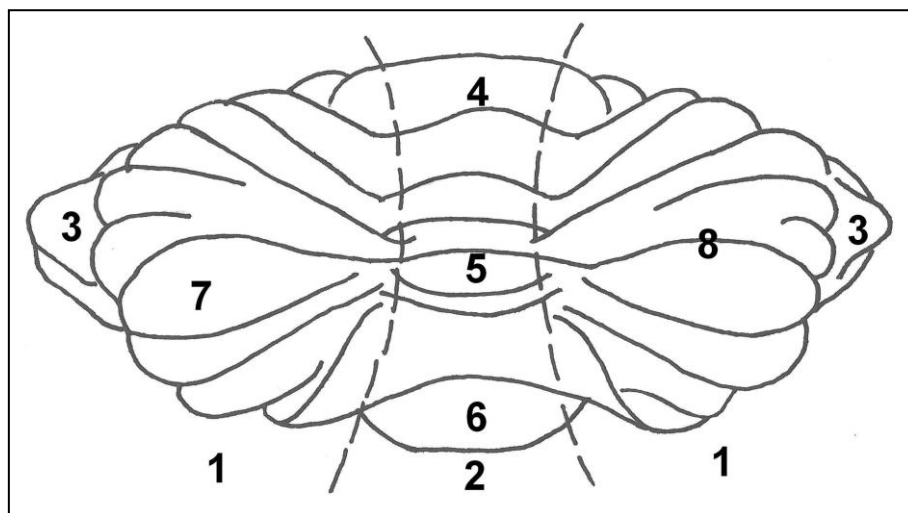
Дольки мозжечка объединяются в доли: переднюю, среднюю и заднюю (рис. 2) (Березюк М.В., 2013; Marzban H. et al., 2011; Armstrong C. et al., 2014). Одноименные дольки у различных позвоночных отличаются по форме и размеру, но имеют одинаковую цитоархитектоническую структуру: сердцевина каждой из них представлена белым и, покрывающим его сверху, серым веществом. Белое вещество залегает в толще мозжечка, тогда как серое расположено на его поверхности (кора) или залегает островками в белом, формируя ядра.

В медиально-латеральном направлении в мозжечке выделяют червячок и два полушария (рис. 2). У мужчин и женщин зрелого возраста длина червячка по данным МР-томограмм равна 4,7 и 4,9 см соответственно, высота червячка – 4,9 и 4,4 см, длина полушарий: правого – 6,1 и 5,9 см, левого – 6,1 и 5,9 см; ширина мозжечка – 10,4 и 9,8 см, ширина полушарий: правого – 5,2 и 5,0 см, левого – 5,1 и 5,0 см, высота полушарий: правого – 4,7 и 4,5 см, левого – 4,7 и 4,6 см (Байбаков С.Е. и др., 2009). Аналогичные показатели, определенные у умерших людей той же возрастной категории, отличаются: ширина мозжечка составляет 11,2-11,8 см, длина – 6,3-6,5 см, высота – 3,8 см (Соловьев С.В., 2005; Степаненко А.Ю., 2011).



*Рисунок 1 – Головной мозг крысы. Латеральная поверхность
(Курепина М.М., 1981)*

1 – обонятельная луковица; 2 – большое полушарие; 3 – Варолиев мост; 4 – мозжечок; 4а – клочок; 4б – задняя ножка; 4в – простая долька, 4г – окологлочковая долька; 4д – петлевая долька; 4е – парамедианная долька; 4ж – задняя доля; 5 – продолговатый мозг



*Рисунок 2 – Мозжечок крысы. Дорсальная поверхность
(Larsell O., 1952)*

1 – полушария; 2 – червячок; 3 – клочки; 4 – передняя доля; 5 – средняя доля; 6 – задняя доля; 7 – долька; 8 – борозда

У человека объем серого и белого вещества в мозжечке составляет 377-515 мл и 670-790 мл соответственно, что количественно соотносится как 1:1,5-2 (Rasser P.E. et al., 2010; Wilson L.V. et al., 2009). Для сравнения, в спинном мозге этот показатель равен 1:3-4 (Писалева С.Г., 2013).

Мозжечок млекопитающих традиционно подразделяют на древнюю часть – archicerebellum, старую – paleocerebellum, и новую – neocerebellum. Толщина коры в этих филогенетически новых и старых отделах мозжечка различается (Dell'Acqua F. et al., 2013). У взрослого человека в области узелка (archicerebellum) на вершине, боковых стенках и дне мозжечкового листка её значения составляют $907,7 \pm 15,7$ мкм, $553,1 \pm 15,9$ мкм и $391,0 \pm 20,2$ мкм соответственно, в центральной дольке червячка (paleocerebellum) – $812,9 \pm 38,8$ мкм, $626,7 \pm 12,5$ мкм и $277,0 \pm 19,6$ мкм, в верхних полулунных дольках полушарий (neocerebellum) – $987,4 \pm 41,1$ мкм, $581,3 \pm 38,7$ мкм и $332,9 \pm 15,3$ мкм в левом полушарии и $776,3 \pm 64,7$ мкм, $565,2 \pm 24,7$ мкм и $265,6 \pm 20,5$ мкм в правом полушарии (Цехмистренко Т.А., 2012). Установлено, что в более старых отделах мозжечка кора толще. У одомашненных и домашних птиц средняя толщина коры на поперечном сечении мозжечка равна 243 мкм (Березюк М.В., 2013).

У крыс макроструктурная организация мозжечка такая же, как и у человека (Андреева Н.Г. и др., 1999; Hendelman W., 2006). Относительная масса мозжечка равна 12% при массе головного мозга крысы $1,90 \pm 0,05$ г (Западнюк И.П. и др., 1983; Рыжавский Б.Я. и др., 2003; Долгополова Т.В. и др., 2011; Евсюков О.Ю., 2013). Толщина новой коры на вершине извилин варьирует от 357 до 397 мкм (Рыжавский Б.Я. и др., 2003).

Макроморфологические изменения в мозжечке позвоночных и человека, происходящие в различные периоды онтогенеза, схожи (Степаненко А.Ю., 2011; Ellis R.S., 1920; Andersen B.B. et al., 2003; Fjell A.M. et al., 2010; Chee M.W. et al., 2011; Long X. et al., 2012; Zhang C. et al., 2013). У человека в раннем плодном периоде правое полушарие опережает в развитии левое, а уже на 16 неделе беременности через весь мозжечок плода проходят

различной глубины параллельные дугообразные борозды, отделяющие друг от друга большое число долек (Черных Н.А., 2007; Гусев Д.В., 2013). О развитии мозжечка человека в пренатальном периоде известно также из работы J.A. Scott. et al. (2012). Они установили, что особенно интенсивный рост мозжечка происходит с 20 по 31 недели гестации, когда его объем возрастает в 7 раз, ширина увеличивается на 21 мм в неделю, толщина – на 6,5 мм, высота червячка – на 8,5 мм.

Масса мозжечка в онтогенезе человека по отношению к массе головного мозга изменяется. Так, у новорожденного ее относительные показатели равны 5,6%, к концу первого года постнатальной жизни – 10,6%, в зрелом возрасте – 11% (Соловьев С.В. и др., 2005; Ellis R.S., 1920). В абсолютных цифрах эти цифры составляют у женщин $128,4 \pm 5,1$ г, у мужчин – $145,4 \pm 2,2$ г. После 60 лет абсолютная масса мозжечка уменьшается. Однако, поскольку то же происходит и с головным мозгом, масса мозжечка относительно головного мозга остается одинаковой во всех возрастных группах (Блинков С.М. и др., 1964). Более того, это соотношение находится приблизительно в одном диапазоне у всех позвоночных: например, у страуса этот показатель равен 12% (Киладзе А.Б., 2013). Важно отметить, что усложнение структуры коры мозжечка человека начинается в пренатальный период и продолжается первые два года постнатальной жизни.

У крыс мозжечок достигает морфологической зрелости к 22 дню постнатальной жизни (Sheyan D.N. et al., 2013). Первые признаки складчатости появляются на 3 день после рождения в центральной части мозжечка, после чего процесс формирования долек охватывает и каудальную часть.

У пожилых людей по сравнению с молодыми объем мозжечка уменьшается на 16% до $116-129$ см³. Это, в основном, происходит за счет белого вещества (Andersen B. V. et al., 2003).

Линейные размеры мозжечка также изменяются, причём наиболее существенно это отражается на его длине и в меньшей степени – на высоте. После 80 лет у человека ширина мозжечка сокращается до 10,5-10,9 см, дли-

на – до 5,9-6,1 см, высота остается неизменной – 3,5 см. Первые инволютивные процессы в мозжечке женщин и мужчин начинают происходить уже после 65 лет и 40 лет соответственно, тогда как наиболее активно – в 80 и в 70 лет. Линейные размеры мозжечка у людей всех возрастных групп были определены многими исследователями (Хубутия Б.И. и др., 2000; Соловьев С.В., 2005; Байбаков С.Е. и др., 2009; Степаненко А.Ю., 2011) и все они сходятся во мнении, что несоответствие установленным величинам может свидетельствовать о некоторых заболеваниях. Необходимо учитывать, что физиологические изменения размеров мозжечка у людей происходят до 15 лет и после 55 лет, тогда как в средней возрастной группе они отличаются постоянством.

Изменение макроструктуры мозжечка, кроме перечисленных факторов могут обуславливать и другие неблагоприятные факторы (Улугбекова Г.Ж. и др., 2006; Chen S. et al., 1989; Sullivan-Jones P. et al., 1994; Lu M.H. et al., 2000). Так, у крыс под воздействием солей метоксиазометанола (соединение растительного происхождения, нейротоксин) объем мозжечка уменьшается на 35%, обонятельных луковиц – на 27%, гиппокампа – на 11% (Sullivan-Jones P., 1994).

Длительный эмоциональный стресс перед беременностью и во время нее также способствует возникновению у потомства макроморфологических изменений мозжечка (Рыжавский Б.Я. и др., 2003). По сравнению с контрольной группой у помета стрессированных крыс снижены абсолютная и относительная масса мозжечка, отличающиеся толщиной коры и ее слоев в бороздах.

На основании изложенного можно заключить, что несмотря на полноту макроморфометрического описания мозжечка человека, в доступной научной литературе недостаточно макроморфометрических данных по мозжечку крысы. Вместе с тем, известно, что анатомическая изменчивость мозжечка при воздействии различных факторов проявляется изменением его массы, объема, линейных размеров.

1.3. Микроморфологические особенности мозжечка млекопитающих в норме и при воздействии различных факторов

Гистологическая структура мозжечка у всех позвоночных однотипная (Андреева Н.Г. и др., 1999; Хейнс Д., 2008; Казакова С.С., 2009; Сусленко С.А., 2009; Бархатова В.П., 2010; Березюк М.В., 2013; Brochu G. et al., 1990; Paxinos G. et al., 2004; Sugihara I. et al., 2004; Pijpers A., 2007; Sillitoe R.V. et al., 2007; Apps R. et al., 2009; Voogd J., 2011, 2012). Кора мозжечка представлена тремя цитоархитектоническими слоями: наружным – молекулярным, средним – ганглионарным и внутренним – зернистым (рис. 3).

У крыс каждый из них представлен строго дифференцированными нейронами: молекулярный слой – клетками от крупных до мелких размеров с перикарионами округлой или полигональной формы и округлыми ядрами с расположенным по центру ядрышком; зернистый слой – небольшими клетками-зернами с округлыми телами со слабо выраженной цитоплазмой и крупным ядром; ганглионарный слой – крупными клетками Пуркинье с большими округлыми ядрами и локализованным в центре ядрышком (Калиниченко С.Г., 2003, 2010; Орлянская Т.Я., 2004; Терезанов О.Ю., 2006; Евсюков О.Ю. и др., 2012). У крыс толщина молекулярного слоя на вершине извилин составляет 156-168 мкм, зернистого вместе с ганглионарным – 200-219 мкм (Рыжавский Б.Я. и др., 2003). Для сравнения, у одомашненных и домашних птиц аналогичный показатель для молекулярного слоя равен 121 мкм, для зернистого – 137 мкм, для ганглионарного – 15 мкм (Березюк М.В., 2013).

Нейроны мозжечка долгое время подразделяли на пять классических типов: корзинчатые и звездчатые нейроны, клетки Пуркинье (ганглионарные клетки), клетки-зерна и клетки Гольджи. Однако с развитием гистохимических методов оказалось, что клетки Гольджи неоднородны и, впоследствии, в самостоятельную группу нейронов были выделены еще новые типы клеток

зернистого слоя: клетки Луго, канделябровые клетки, униполярные кисточковые клетки и собственно клетки Гольджи (Калиниченко С.Г., 2003; Степаненко А.Ю., 2009; Melik-Musyan A.V. et al., 2004; Mugnaini E. et al., 2011; Kim J. et al., 2012). Тем не менее, М.В. Березюк (2013) отмечает, что по морфологическим признакам в зернистом слое можно дифференцировать лишь клетки-зерна и клетки Гольджи, в молекулярном – корзинчатые и звездчатые клетки, в ганглионарном – клетки Пуркинье.

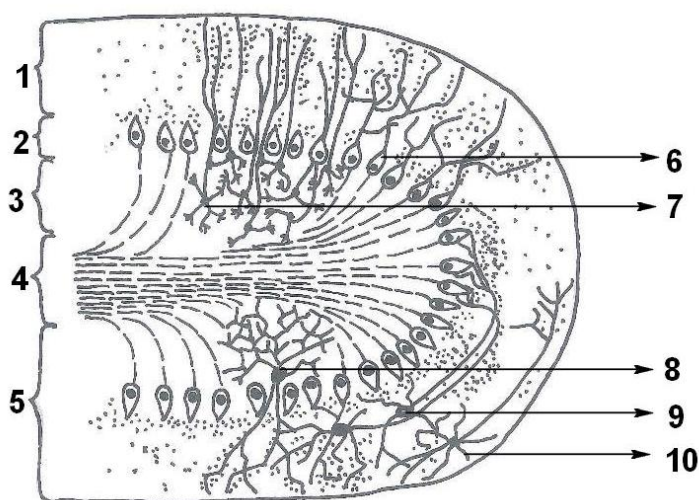


Рисунок 3 – Схематичное изображение извилины мозжечка млекопитающих. Парасагиттальная плоскость (Donkelaar H.J., 1998)

1 – молекулярный слой; 2 – ганглионарный слой; 3 – зернистый слой; 4 – белое вещество; 5 – кора мозжечка; 6 – клетки Пуркинье; 7 – клетки-зерна; 8 – клетка Гольджи; 9 – корзинчатый нейрон; 10 – звездчатый нейрон

У крыс звездчатые клетки располагаются в верхней 2/3 молекулярного слоя (ближе кнаружи – меньших размеров, вглубь – больших), оставшуюся треть заполняют корзинчатые нейроны (рис. 3) (Калиниченко С.Г., 2003; Орлянская Т.Я., 2004; Евсюков О.Ю. и др., 2012). Площадь профильного тела звездчатых клеток у крыс составляет 41,8-43,5 мкм², клеток-зерен – 24,4-24,7 мкм², клеток Пуркинье – 269,1-277,1 мкм² при ядерно-цитоплазменном коэффициенте (рассчитанном как отношение площади ядра к площади цитоплазмы) в этих нейронах 1,12, 1,03 и 0,88 соответственно (Орлянская Т.Я.,

2004). Эти значения несколько не согласуются с данными О.Ю. Евсюкова (2013), также определившим площадь сечения тела клеток Пуркинье у крыс: 205 мкм^2 при площади ядра – 105 мкм^2 и цитоплазмы – 100 мкм^2 . Согласно О.Ю. Терезанову (2006), ядерно-цитоплазматическое отношение (вычисленное как отношение объёма ядра к объёму цитоплазмы) в нейронах Пуркинье, объём перикариона и ядра¹ равны $1,37$, 45304 мкм^3 , 11569 мкм^3 соответственно. Важно отметить, что размеры клеток Пуркинье и их ядер в разных областях мозжечка не отличаются (Олейник Т.Л., 2004).

Морфометрические данные по микроструктурной организации нервной системы, в частности, объёмов нейронов и их ядерно-цитоплазматического отношения, у других животных не менее широко изучены. Существенный вклад в развитие представлений микроморфологии периферической нервной системы у свиней, собак, кроликов, домашних птиц и крупного рогатого скота внесли О.А. Коротовская с соавт. (2008), Т.Г. Скрипник с соавт. (2008), С.Н. Хохлова с соавт. (2008, 2013), С.И. Шведов с соавт. (2008), Д.Б. Авдеев (2012), М.М. Жамбулатов с соавт. (2012), Н.Г. Симанова с соавт. (2013), Э.Я. Буянова (2014). О микроморфологии ЦНС грызунов, кроликов, собак, диких и одомашненных птиц известно из работ Л.П. Горальского с соавт. (2007), Е.Г. Гилеровича с соавт. (2010), А.Н. Фасахутдиновой с соавт. (2011), А.Д. Яценко с соавт. (2012), С.Г. Писалевой (2012, 2013) и многих других. Так, в сравнительно-анатомическом ряду позвоночных, наименьшей величиной в зернистом слое отличаются нейроны у рыб, в ганглионарном слое – у пресмыкающихся, в молекулярном – у птиц (Орлянская Т.Я., 2004; Степаненко А.Ю., 2010; Афанаскина Л.Н. и др., 2012). Наличие крупных клеток в молекулярном и зернистом слоях у земноводных Т.Я. Орлянская (2004) рассценивает, как примитивный уровень организации мозжечка, тогда как мелко-клеточные структуры в зернистом слое и ядрах мозжечка (у рыб), в молекулярном (у птиц) и в ганглионарном (у пресмыкающихся) – как результат спе-

¹ Объём структур рассчитывали по формуле $V=1/6 \pi a b^2$, где a – больший диаметр клетки, b – меньший диаметр.

циализации, поскольку эти мелкоклеточные нейронные популяции осуществляют выполнение функций с минимальными затратами морфогенного материала.

Плотность распределения нейронов в коре мозжечка в сравнительно-анатомическом ряду позвоночных варьирует в близких диапазонах: в молекулярном слое и внутри мозжечковых ядрах – более сотен клеток на единицу площади, в зернистом слое – менее десятков тысяч, в ганглионарном – исчисляется десятками клеток (Орлянская Т.Я., 2004; Лютикова Т.М. и др., 2008; Березюк М.В., 2013). При этом более высокой плотностью нейронов в коре мозжечка отличаются подвижные животные, такие как рыбы, птицы и млекопитающие, наименьшей – лягушки, черепахи, гадюки, ужи. У крыс количество нейронов на 1 мм^2 площади в молекулярном слое составляет 418-450 клеток, в зернистом – 32507-34104, в ганглионарном – 25-26. Для сравнения, у домашних и одомашненных птиц, плотность нейронов, рассчитанная на 1 мм^3 , равна 165121 у корзинчатых клеток, 172214 – у звездчатых, 4777 – у клеток Пуркинье, 1852 – у клеток-зерен, 4663 – у клеток Гольджи (Березюк М.В., 2013).

У крыс нейроны мозжечка достигают морфологической зрелости в разное время: клетки Пуркинье образуются на 14-16 день гестации. При этом, у новорожденных они расположены в шесть рядов, которые лишь на 3-4 день постнатальной жизни становятся в один ряд. Клетки-зерна и астроциты созревают раньше ганглионарных нейронов – на 10-11 день беременности, корзинчатые нейроны – на 6-7 сутки. Важно, что клетки-зерна занимают правильное расположение только после рождения, когда они мигрируют из наружного слоя (где они находились в пренатальном периоде) во внутренний зернистый слой (Западнюк И.П. и др., 1983; Цехмистренко Т.А., 2012; Burgoyne R.D. et al. 1988; Fonnum F. et al., 2000; Bruce E. Mc Kay et al., 2005; Salouci M. et al., 2012). У месячных крыс площадь профильного тела клеток Пуркинье составляет 212-241 мкм^2 при ядерно-цитоплазменном коэффициенте

те 0,6-0,8, тогда как у клеток-зерен – всего 19,6-21,0 мкм² (Рыжавский Б. Я. и др., 2003).

У мышей морфологическое созревание клеток Пуркинье было изучено С.А. Есаковым (2008), выделившим четыре критических периода в развитии. Первый приходится на первые дни постнатальной жизни и связан с дифференцировкой клеток Пуркинье; второй и третий периоды ассоциированы с резкими скачкообразными увеличениями размеров нейронов: на 55,7% и 25% от исходного размера клеток; четвертый – с плавным уменьшением объема нейронов на 9,8% и их функциональным созреванием. По данным С.А. Есакова (2008), максимальный размер клетка Пуркинье у белой мыши имеет уже на 11 сутки постнатальной жизни, а площадь ее профильного тела составляет 194,08 мкм². Своих обычных размеров нейрон достигает к 15 суткам, площадь сечения перикариона уменьшается до 181,12 мкм².

Объем и форму клеток Пуркинье в онтогенезе у морских свинок и кошек изучала Т.Л. Олейник с соавт. (2004, 2008). Они пришли к выводу, что у зрелорождающихся животных процессы морфологического созревания нейронов занимают 4 месяца постнатальной жизни, за которые объем клеток Пуркинье² увеличивается в 2,5 раза до 6487±85,3 мкм³. Тогда как у незрелорожденных кошек становление дефинитивной формы клеток Пуркинье требует большего времени – 6 недель постнатальной жизни. Объем нейронов за это время возрастает в 5 раз до 6302±75,8 мкм³.

Говоря о возрастных морфологических изменениях в мозжечке человека, следует отметить работы Р.Л. Ахмедова (2007) и Т.А. Цехмистренко (2012), установивших, что объем нейронов молекулярного и ганглионарного слоев от рождения до наступления зрелого возраста возрастает в 17-18 раз. У взрослого человека большая длина профильного сечения тела клетки Пуркинье составляет 39,0±6,7 мкм, меньшая – 28,7±4,6 мкм, а расстояние между

² Объем клетки рассчитывали по формуле $V=10,4 \times (ab\sqrt{ab})/6\pi$, где а – наибольший диаметр перикариона, b – наименьший диаметр.

этими нейронами значительно превышает размеры их перикарионов (Степаненко А.Ю., 2010). В отличие от размеров плотность расположения нервных клеток начиная от рождения плавно уменьшается: за десятилетие человек «теряет» 2,5–5% клеток Пуркинье (Donkelaar H.J. et al., 2003; Axelrad J.E. et al., 2008). Плотность расположения клеток-зерен на 100 мм^2 зернистого слоя к 40 годам уменьшается до 166 единиц, тогда как до 40 лет их насчитывают около 240. Наибольшей толщиной, а значит степенью роста ассоциативных и афферентных волокон, молекулярный слой отличается в 13-16 лет – $434,8 \pm 7,1$ мкм, ганглионарный в 22-35 лет – $49,58 \pm 0,8$ мкм, зернистый в 17-21 год – $253,8 \pm 6,2$ мкм, после чего эти показатели идут на убыль.

С возрастом в мозжечке человека и других позвоночных, в том числе крысы, существенно снижается плотность расположения клеток-зерен, клеток Пуркинье. Вместе с тем, уменьшаются размеры нейронов, в основном, за счет цитоплазмы, и их дендритной кроны (Вахов В.П. и др., 1987; Гундарова О.П., 2013; Surchev L. et al., 2007; Бондаренко Я.С., 2011; Janmaat S. et al., 2011; Haraguchi S. et al., 2012; Viswasom A.A. et al., 2013). Например, у мышей эти деструктивные процессы с особой интенсивностью отмечают с 18 месяцев жизни. Плотность расположения нейронов Пуркинье в 3, 9, 18 месяцев варьирует, приблизительно, в одном диапазоне – чуть менее 200 клеток на единицу объема. Однако после 18 месяцев она снижается до 150 клеток. Одновременно увеличивается количество глиальных элементов, наблюдается их гиперплазия. Это характерный признак старения нервной ткани мозжечка (Zhang C. et al., 2013).

Не связанные со старением структурные особенности клеток Пуркинье у человека выявил C.R. Erickson-Davis (2010). Он определил, что тела грушевидных нейронов у людей, больных тремором, густо оплетены аксонами корзинчатых клеток. Так, процентное количество «обросших» нейронов в ганглионарном слое коры мозжечка составило 25%, тогда как у людей группы контроля они также были обнаружены, но их доля не превышала 4%. По мнению автора, такая морфологическая картина возникает вследствие того,

что корзинчатые клетки «перекидывают» свои аксоны с повреждённых или погибших клеток Пуркинье на соседние, что представляет собой компенсаторный механизм гипоплазии этих нейронов при треморе (Barmack N.H. et al., 2008; Louis E.D. et al., 2009; Erickson-Davis C.R. et al., 2010).

Морфологические изменения в мозжечке на микроструктурном уровне также могут быть обусловлены воздействием других неблагоприятных факторов (Николаева И.В. и др., 2011; Lu M.H. et al., 2000; Mwangi D.K., 2001; Ramezani A. et al., 2012; Mathisen G.H. et al., 2013). Так, самки крыс с индуцированным гипотиреозом во время беременности рожают потомство с морфологическими нарушениями в мозжечке, и, в частности, со сниженным объемом клеток зернистого и молекулярного слоев, уменьшенной плотностью клеток-зерен и возросшим количеством глиальных элементов (Mwangi D.K., 2001).

Нейротоксическим действием на мозжечок новорожденных крыс обладает также алкоголь, бисфенол А (входит в состав пластмасс и попадает в организм при использовании пластиковой посуды), соли метилазоксиметанола (соединение растительного происхождения, нейротоксин, вызывает неврологические нарушения). Эти факторы приводят к неравномерному многорядному распределению клеток Пуркинье в пределах ганглионарного слоя с эктопией в зернистый слой, уменьшению количества и размеров нейронов Пуркинье и клеток-зерен (Chen S. et al., 1989; Sullivan-Jones P. et al., 1994; Lu M.H. et al., 2000; Monte S.M. et al., 2009; Ramezani A., 2012; Mathisen G.H. et al., 2013).

Алкоголь и гипердинамия, гипоксия и гиподинамия, радиационное излучение вызывают глубокие изменения в нейронах и клетках глии (Байбаков С.Е., 2001; Емельёва Т.Ф., 2005; Лобанов С.А., 2006, 2009; Терезанов О.Ю., 2006; Федоров В.П. и др., 2008; Данилов А.В., 2009; Гундарова О.П. и др., 2009; Данилов Е.В., 2010; Соколов Д.А. и др., 2010; Орлянская Т.Я. и др., 2011; Ильичева В.Н., 2012). Они установили, что отчетливее проявляется взаимодействие нейронов с клетками глии, увеличивается объем нейронов за

счет цитоплазмы, ядра, напротив, уменьшаются, деформируются и приобретают волнистые очертания. В ганглионарном слое мозжечка появляются гетеротопии, клетки Пуркинье меняют расположение из однорядного в многорядное. Тяжесть структурных изменений ухудшается с длительностью и интенсивностью воздействия. Клетки зернистого слоя мигрируют в молекулярный слой, в связи с чем на микрофотографиях между ганглионарными нейронами можно наблюдать клетки-зерна. Количество клеток Пуркинье уменьшается, и они меняют свои тинкториальные свойства: контур становится нечеткий, ядра и цитоплазма имеют трудноразличимые границы. Вокруг нейронов видны участки просветления. В молекулярном слое заметны слабоокрашенные области.

Многие авторы, наблюдавшие гистопатоморфологические изменения в мозжечке крысы, вызванные различными патологическими состояниями организма, например холестазом, дефицитом магния, отмечают, что наиболее выраженные изменения претерпевают нейроны Пуркинье (Саморукова И.В. и др., 2000; Емельянчик С.В. и др., 2013; Смирнов А.В. и др., 2013).

Нейротоксическое действие на мозжечок крыс оказывает 3-нитропропионовая кислота (содержится в некоторых грибах и растениях, ранее используемых в качестве кормовых культур для скота) и сахарозаменитель аспартам (Ajayi S.A. et al., 2011; Ucheya R.E. et al., 2011; Eluwa M.A. et al., 2013). Ими обусловлены изменение тинкториальных свойств нейронов, в результате чего слабо прокрашиваются цитоплазма и вещество Ниссля, что указывает на снижение метаболических процессов в клетках. Уменьшается количество клеток Пуркинье, их перикарионы сморщиваются, образуются пузырьки с жидкостью между волокнами белого вещества.

С дегенерацией клеток-зерен в мозжечке крыс ассоциируют действие различных химических субстанций, например метилхлорида, метилбромиды, 2-хлорпропионовой кислоты, тиофена, фосфорорганических соединений фосфомедона и трихлорфена (Fonnum F. et al., 2004; Mehl A. et al., 2006; Nazarika R., 2014). Фосфомедон в течение первых 30 суток вызывает искаже-

ние формы ядер нейронов до овальной или грушевидной. На 45 сутки его влияния процессы дегенерации усугубляются хроматолизом, пикнозом, на 60 сутки – отеком перикарионов, некрозом.

Важно отметить, что механизм нейротоксического действия трихлорфона (применяют в ветеринарии как противопаразитарное средство, в клинической медицине – для лечения шистосомоза и болезни Альцгеймера) был описан F. Fonnum et al. (2000). Это соединение метаболизируется с образованием дихлорвоса, ингибитора ацетилхолинэстеразы, и именно с этим некоторые исследователи связывают нейротоксическое действие фосфорорганических соединений (Малышев В.Г. и др., 2007, 2008). Однако, F. Fonnum et al. (2000) было установлено, что нейротоксическое действие препарата на мозжечок, проявляющееся уменьшением его размеров и дегенерацией клеток-зерен, обусловлено другим механизмом. Оказывается, что трихлорфон и его активный метаболит, дихлорвос, во-первых, нарушают целостность ДНК клеток-зерен, вступая с ДНК в реакцию метилирования и, во-вторых, блокируют механизмы восстановления ДНК. Таким образом, механизм токсичности фосфорорганических соединений заключается в нарушении ДНК нейронов и препятствии восстановления их генетического материала (Fonnum F. et al., 2000).

Важно, что глубина патологических изменений клеток Пуркинье в ответ на воздействие неблагоприятных факторов у крыс различается в зависимости от пола. Оказывается, что у крыс-самцов после остановки системного кровообращения и реанимации уже в первые сутки после оживления выявляются дистрофические изменения нейронов, а к 4 суткам развивается процесс гибели клеток, тогда как у самок аналогичные процессы происходят значительно позже – на 14 сутки. Кроме того, у самцов дистрофические изменения происходят только в светлых нейронах, а у самок – и в светлых, и в темных нейронах (Аврущенко М.Ш. и др., 2009). Между тем, светлые нейроны более ранимы и именно они первыми подвергаются дистрофическим изменениям и гибели. Таким образом, нейронам коры мозжечка у крыс-самок

свойственны наибольшая чувствительность и более глубокие нарушения в ответ на неблагоприятные воздействия, чем у самцов.

Завершая обзор, следует отметить, что в современной доступной научной литературе морфометрическая характеристика мозжечка крысы на макроскопическом уровне представлена очень скромно и требует более подробного изложения. Вместе с тем, известно, что воздействие различных факторов может проявляться изменчивостью мозжечка крысы на макроструктурном уровне организации – изменением массы, объёма, линейных размеров, и на микроструктурном уровне – «набуханием» клеток Пуркинье, многорядным расположением ганглионарных нейронов и уменьшением их количества, миграцией клеток-зерен из зернистого слоя в молекулярный, увеличением числа нейронов зернистого и молекулярного слоев. В то же время, влияние терапевтической и летально-токсической доз димефосфона на микроморфологические особенности мозжечка крысы не изучено.

ГЛАВА 2. СОБСТВЕННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Материалы и методы исследования

Для решения задач, которые мы поставили перед собой, по выяснению влияния димефосфона на макро-микроморфологические особенности мозжечка крысы, были использованы 90 крыс линии Wistar. Выбор крыс в качестве подопытных животных обосновывался, с одной стороны, доступностью, с другой – возможностью сравнить полученные изменения с таковыми у человека в связи с однотипной алиментарной зависимостью (Перетягин С.П. и др., 2011). Кроме этого, крысы обладают интенсивным обменом веществ и коротким жизненным циклом, что способствует быстрому выявлению изменений, вызываемых экспериментальным воздействием. Крысы линии Wistar – альбиносы Серой крысы (*Rattus norvegicus*), относятся к роду Крыса (*Rattus*), семейству Мышиные (*Muridae*), отряду Грызунов (*Rodentia*), классу Млекопитающих (*Mammalia*), типу Хордовые (*Chordata*), царству Животные (*Animalia*) (Соколов В.Е., 1977;). Возраст экспериментальных крыс соответствовал 5 мес.

Белые крысы были произвольно разделены на три равные группы по 30 голов в каждой: КГ – контрольная группа, ЭГ-1 – первая экспериментальная группа и ЭГ-2 – вторая экспериментальная группа (рис. 4, табл. 1). 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. Следует отметить, что в определении экспериментально вводимых доз препарата учитывали представленные в научной медицинской литературе сведения о терапевтических дозах и токсичности димефосфона. Так, суточная максимальная терапевтическая доза димефосфона, согласно Регистру лекарственных средств РФ, допускающему только два способа применения димефосфона —

внутри и наружно, — при приеме per os составляет 200 мг/кг. Однако сегодня многими исследователями обосновано также использование димефосфона при внутрибрюшинном введении в значительно более высоких дозах: например, в количестве 800 и 1200 мг/кг в составе комплексной терапии при беременности, сопровождающейся гипоксией внутриутробного плода (Захаревский С.А., 2003). В нашей работе это послужило основанием для использования в качестве суточной терапевтической дозы 500 мг/кг димефосфона внутрибрюшинно, составляющих 1/5 от летальной дозы ЛД₅₀. Кроме того, известно, что однократное введение димефосфона крысам в дозе 2500 мг/кг внутрибрюшинно приводит к 50% гибели животных (Гараев Р.С. и совт., 1968), что объясняет в нашем исследовании использование в качестве суточной летально-токсической 2500 мг/кг димефосфона внутрибрюшинно.

Эксперимент проводили в соответствии директивой Европейского Парламента № 2010/63/EU от 22.09.2010 «О защите животных, используемых для научных целей». Крыс в виварии содержали в соответствии с «Санитарными правилами по устройству, оборудованию и содержанию вивариев» (Приказ № 1045-73 от 6 апреля 1973 года). Качественный и количественный состав рациона определяли по нормам, утвержденным Приказом МЗ РФ № 163 от 10 марта 1996 года. Исследование документировано актами, фотографиями и протоколами. Схема исследования представлена на рис. 5.

Объектом исследования служил мозжечок (cerebellum) 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; Nazarika 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.

Поскольку мозжечок является частью головного мозга, для его сравнительной характеристики мы сочли необходимым провести некоторые исследе-

дования головного мозга, длины тела и массы крысы, не вынося эти данные в отдельную главу как основные.

В исследовании был применен комплексный методологический подход, включающий экспериментальный, анатомический, гистологический, морфометрический и информационно-математический методы, а также методы наблюдения, описания и анализа. В частности, метод наблюдений служил одним из основных в определении поведения крыс: ежедневно на протяжении 14 дней эксперимента протоколировались реакции животных, такие как аппетит, подвижность, игривость, реакция на свет и звук, устойчивость и равновесие в пространстве, реакция на болевые ощущения, тремор и др.



Рисунок 4 – Белые крысы экспериментальной группы

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	Терапевтическая доза 500 мг/кг	30	350	73	250
ЭГ-2	30	Летально-токсическая доза 2500 мг/кг	30	390	83	250
Итого:	90	–	90	1040	218	770



Рисунок 5 – Схема исследования влияния димефосфона на мозжечок белой крысы

По завершению эксперимента было приготовлено 90 анатомических и 2028 гистологических препаратов. Умерщвление крыс в соответствии с директивой Европейского Парламента № 2010/63/EU от 22.09.2010 «О защите животных, используемых для научных целей» проводили путем декапитации при их фиксации за хвост и голову. Затем 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 доставали путем отделения щипцами височной, теменной, лобной, затылочной, носовой, слезной, клиновидной и других костей рассечением твердой мозговой оболочки, серповидной складки и перепончатого мозжечкового намета, удаления паутинной и мягкой мозговых оболочек анатомическими ножницами.

Головной мозг и мозжечок взвешивали на аналитических весах, измеряли объем, определяли линейные показатели (рис. 6), проводили описание анатомических особенностей головного мозга и мозжечка, не представленных в научной литературе. Рассчитывали процентное соотношение объема, массы и линейных показателей мозжечка к головному мозгу.

Для выяснения взаимосвязи показателей массы и объема головного мозга у крыс до и после фиксации в 12% нейтральном формалине определяли коэффициенты его влияния на массу и объем головного мозга (k_1 и k_2).

$$k_1 = \frac{M_{\text{до фикс.}}}{M_{\text{после фикс.}}}, \quad (1)$$

$$k_2 = \frac{V_{\text{до фикс.}}}{V_{\text{после фикс.}}}, \quad (2)$$

где k_1 – коэффициент влияния формалина на массу головного мозга;

k_2 – коэффициент влияния формалина на объем головного мозга;

$M_{\text{до фикс.}}$ – масса головного мозга до фиксации в формалине;

$M_{\text{после фикс.}}$ – масса головного мозга после фиксации в формалине;

$V_{\text{до фикс.}}$ – объем головного мозга до фиксации в формалине;

$V_{\text{после фикс.}}$ – объем головного мозга после фиксации в формалине.

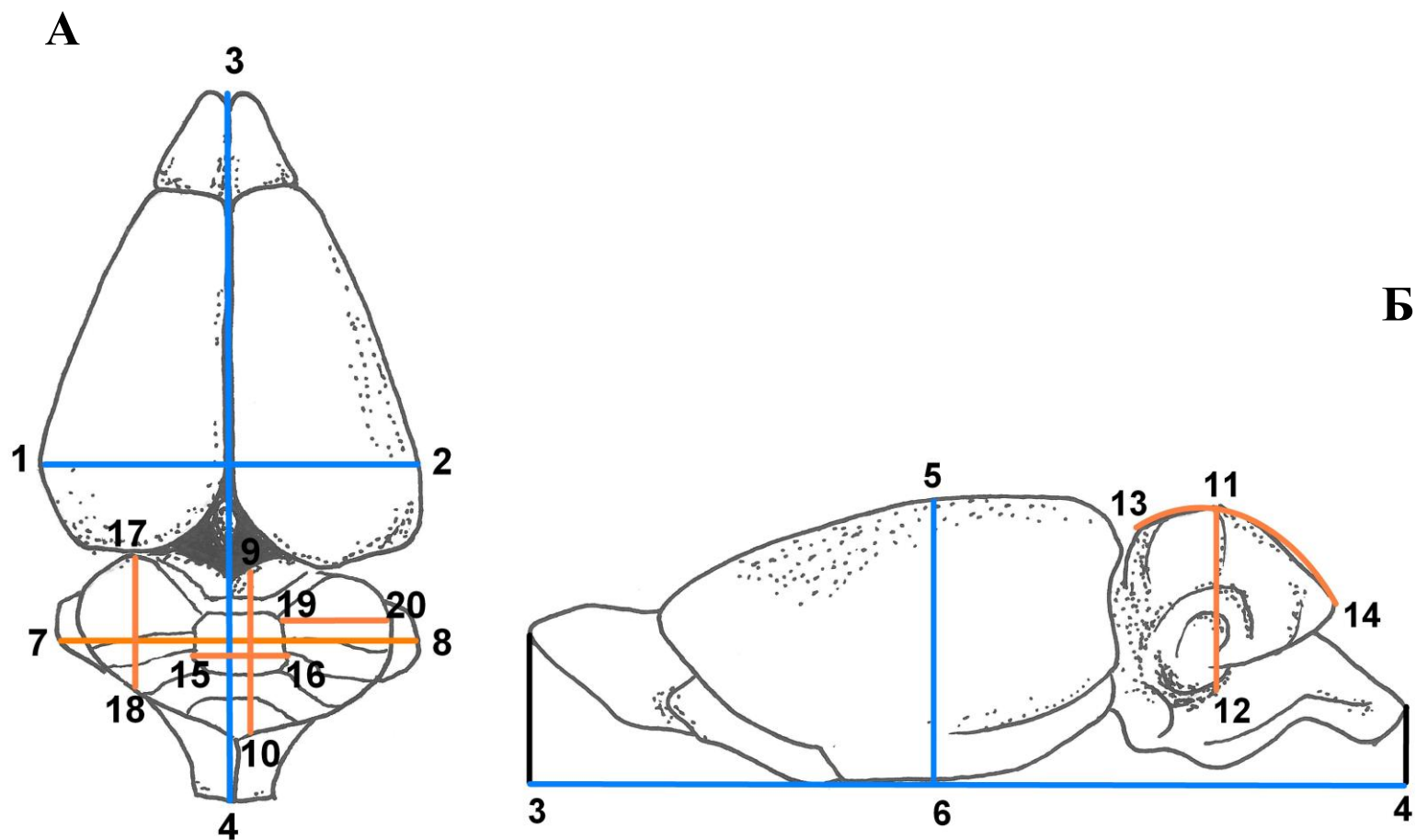


Рисунок 6 – Схема проекции линейных измерений головного мозга и мозжечка белой крысы

А – головной мозг с дорсальной поверхности; Б – головной мозг с латеральной поверхности. 1-2 – ширина головного мозга; 3-4 – длина головного мозга; 5-6 – высота головного мозга; 7-8 – ширина мозжечка; 9-10 – длина мозжечка; 11-12 – высота мозжечка; 13-14 – длина червячка; 15-16 – ширина червячка; 17-18 – длина полушария мозжечка; 19-20 – ширина полушария мозжечка

После макроскопических измерений мозжечок помещали в марлевый мешочек и фиксировали в 12% нейтральном формалине, жидкости Карнуа и 96% спирте в зависимости от метода окраски. На рис. 7 отмечены фрагменты мозжечка для гистологических исследований и направления срезов.

Для изучения общей структуры мозжечка изготавливали серийные парафиновые срезы толщиной 7-9 мкм с последующей окраской гематоксилином и эозином и по Ван-Гизон, для изучения дендрито-аксонального дерева нейронов коры мозжечка – импрегнацией раствором азотнокислого серебра по Бильшовскому-Грос.

На гистопрепаратах структурные элементы мозжечка подвергали микроморфометрическому исследованию с помощью окулярных линейки, сетки и окуляр- микрометра МОВ-1-15х с заранее рассчитанной ценой деления с помощью объект-микрометра ОМП, планиметра (Автандилов Г.Г., 2002). Последний представляет из себя сетку, где каждый квадрат площадью 1 см^2 состоит из 100 мелких квадратов площадью 1 мм^2 . Они сгруппированы по 25 в 4 более крупные и обведены жирной линией.

На гистологических препаратах определяли форму извилин III порядка, измеряли их высоту, диаметр в основании, в середине и на вершине, а также расстояние между ними (рис. 8). Определяли толщину белого и серого вещества, молекулярного, ганглионарного и зернистого слоев. При помощи планиметра вычисляли площадь извилин III порядка, серого и белого вещества, а также их процентное соотношение (рис. 9).

Площадь извилин III порядка, серого и белого вещества рассчитывали по следующей геометрической формуле:

$$S = C \times \left(D + \frac{E}{2} \right), \quad (3)$$

где S – площадь объекта;

D – количество целых квадратов на одной извилине;

E – количество неполных квадратов на одной извилине;

C – площадь одного квадрата.

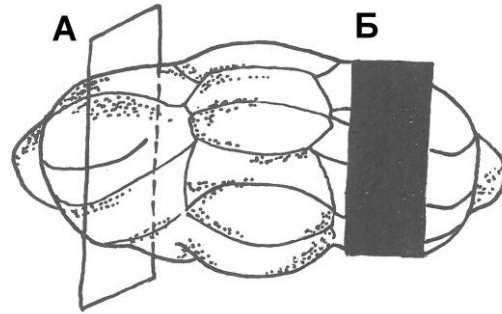


Рисунок 7 – Схема направления срезов (А) и фрагмент мозжечка (Б) для гистологического исследования

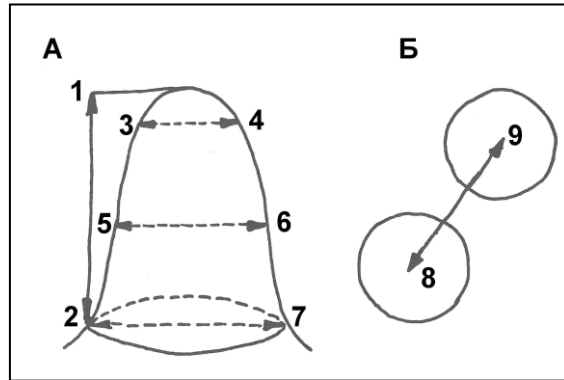


Рисунок 8 – Схема проекции линейных измерений извилины III порядка мозжечка белой крысы

А – извилина; Б – сечение извилины в основании. 1-2 – высота извилины; 3-4 – диаметр извилины у вершины; 5-6 – диаметр извилины в середине; 2-7 – диаметр извилины в основании; 8-9 – расстояние между извилинами.

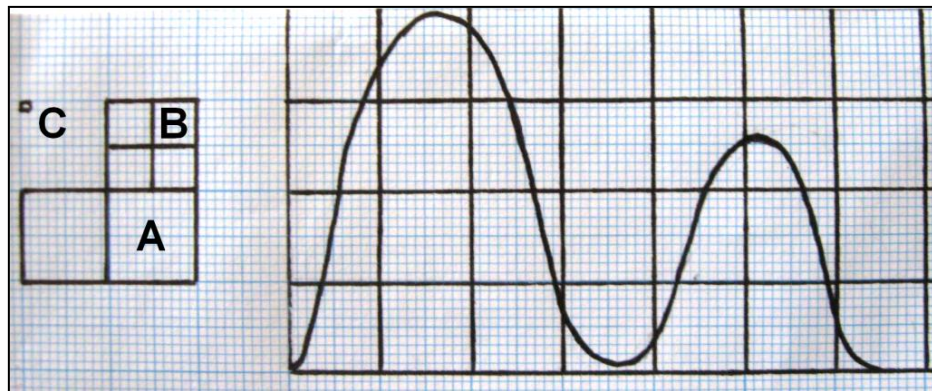


Рисунок 9 – Методика измерения площади извилин, белого и серого вещества коры мозжечка с помощью планиметра

Определяли относительную площадь извилин III порядка на 1 мм^2 поверхности мозжечка ($S_{\text{отн. изв.}}$).

$$S_{\text{отн. изв.}} = \left(\frac{d}{l}\right)^2 \times \frac{\pi}{2\sqrt{3}}, \quad (4)$$

где $S_{\text{отн. изв.}}$ – относительная площадь извилин III порядка на 1 мм^2 поверхности мозжечка;

d – диаметр извилины III порядка;

l – расстояние между соседними извилинами III порядка.

Рассчитывали плотность расположения извилин III порядка, т.е. их количество на 1 мм^2 площади поверхности мозжечка по следующей формуле.

$$n = \frac{S_{\text{отн. изв.}}}{S_{\text{изв.}}}, \quad (5)$$

где n – количество извилин III порядка на 1 мм^2 поверхности мозжечка;

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

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

Исследование влияния димефосфона на клетки Пуркинье, клетки-зерна и корзинчатые нейроны проводили после окраски гистологических срезов мозжечка гематоксилином и эозином, по Ван-Гизон, методом импрегнации нитратом серебра по Бильшовскому-Грос.

На гистологических препаратах определяли топографию, рядность, видовые признаки нейронов, в том числе их форму, размер тел и ядер. Для этого измеряли большой и малый диаметры перикарионов и ядер в двух взаимно перпендикулярных направлениях. Объемы тел нейронов и их ядер вычисляли по формуле объема эллипсоида вращения (Углов Б.А. и др., 1994).

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

где V – объем измеряемого объекта;

a – большой диаметр объекта;

b – малый диаметр объекта.

Ядерно-цитоплазменное отношение рассчитывали по следующей формуле:

$$\text{ЯЦО} = \frac{V_{\text{ядра}}}{V_{\text{перикариона}} - V_{\text{ядра}}}, \quad (7)$$

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.

Плотность расположения клеток Пуркинье, клеток-зерен и корзинчатых нейронов (количество нервных элементов на 1 мм^2 площади коры мозжечка) подсчитывали с помощью окулярной сетки, линейки и окуляр-микрометра МОВ-15х в трех разных точках извилин III порядка: на вершине, у основания и в середине. Дополнительно рассчитывали усредненные данные. Были построены упрощенные модели удельной плотности корзинчатых клеток, клеток-зерен и клеток Пуркинье на 1 мм^2 поверхности мозжечка при различных дозах введения димефосфона крысам ЭГ-1, ЭГ-2 для сравнения с таковыми КГ.

Обращали особенное внимание на четкость общего рисунка расположения слоев, количество рядов клеток Пуркинье, траектории прохождения и уровень кровенаполнения сосудов, соотношение и расположение соединительной ткани, наличие признаков адаптационно-компенсаторных и патоморфологических изменений в нейронах.

Определяли состояние дендрито-аксонального дерева нейронов.

Таким образом, нами были определены 53 морфометрических показателя у крыс КГ, ЭГ-1, ЭГ-2, в том числе семь макроморфометрических данных головного мозга: объем, масса, длина, ширина, высота, процентное отношение его массы и длины к таковым тела крысы; 16 макроморфометрических показателей мозжечка – объем, масса, длина, ширина, высота; его анатомических частей – червячка и полушарий – ширина, длина; а также про-

центное соотношение массы, объема, длины, ширины, высоты мозжечка к головному мозгу, массы и длины – к таковым тела крысы. Установлены 30 микроморфологических 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.

Изменение морфометрических показателей под влиянием димефосфона, выраженное в процентах, определяли по формуле:

$$C = \frac{B \times 100\%}{A}, \quad (8)$$

где А – морфометрический показатель в норме;

В – морфометрический показатель под влиянием димефосфона;

С – процентное изменение показателя под влиянием димефосфона.

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

2.2. Макроморфологические особенности мозжечка белой крысы в норме и под воздействием димефосфона

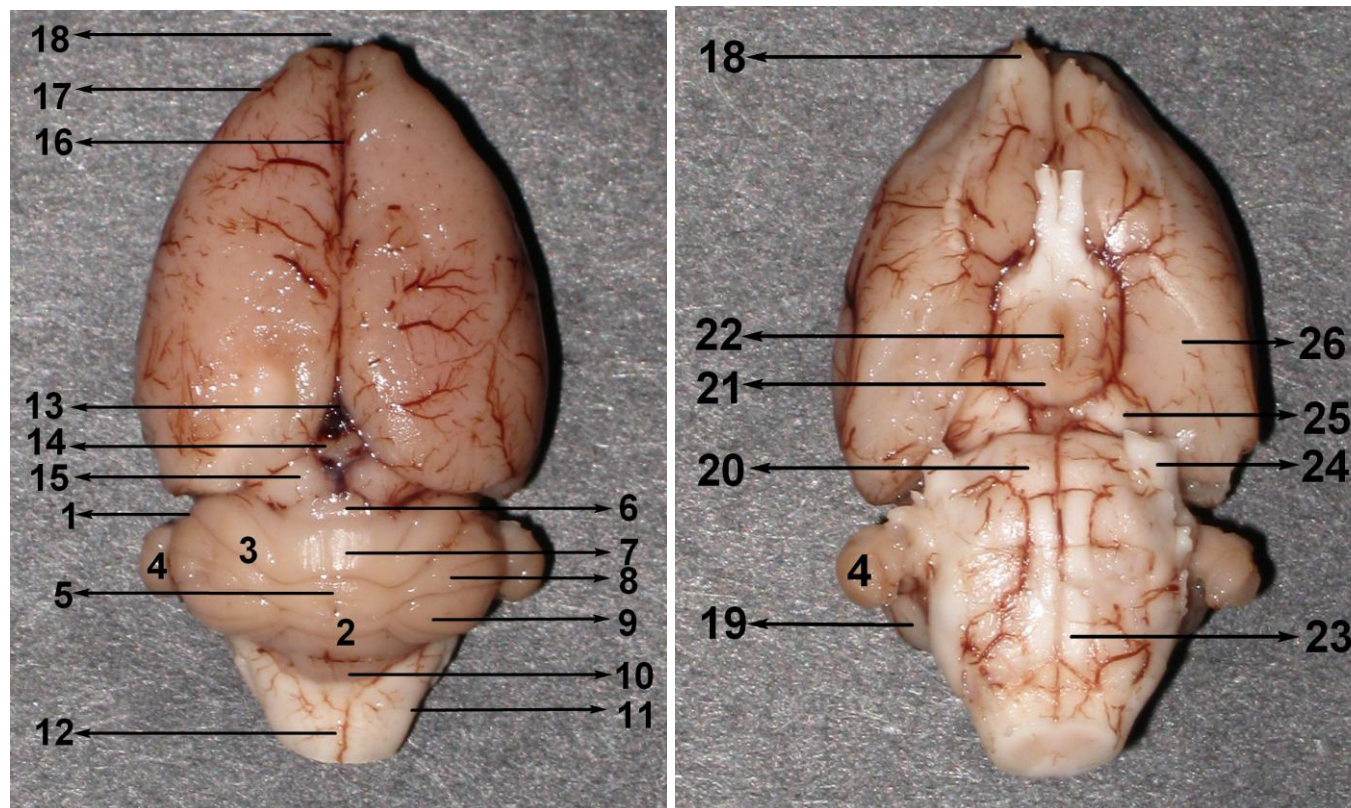
Головной мозг (cerebrum) крысы имеет общеизвестное строение (Курепина М.М., 1981; Андреева Н.Г. и др., 1999) с некоторыми ярко выраженными видовыми особенностями, установленными по результатам собственного

исследования. Мы сочли необходимым представить их для более полной характеристики мозжечка крысы.

Головной мозг крысы по форме напоминает купол, вершина которого заканчивается хорошо развитыми обонятельными луковицами (рис. 10): он вытянут по длине, а его боковые контуры расширяются в области клочков мозжечка. Большие полушария лишены борозд. С дорсальной поверхности головной мозг, с одной стороны, вписывается в овал, за контуры которого выходят клочки мозжечка и продолговатый мозг (рис. 11 А). С другой стороны, головной мозг вписывается в равнобедренный треугольник, вершина которого упирается в обонятельные луковицы, а основание касается задней доли мозжечка (рис. 11 А). Левое и правое полушария головного мозга при этом выходят за границы треугольника.

С латеральной поверхности головного мозга видно, что его форма напоминает неправильный многогранник (рис. 11 Б). При этом наивысшая точка головного мозга совпадает с наивысшей точкой мозжечка, несколько ниже располагаются проекции теменной доли и продолговатого мозга. Основание головного мозга – ствол – образует дугообразную проекцию по отношению к фронтальной плоскости, угол которой в начальной точке равен 27° , в конечной – 15° (рис. 11 Б). Большие полушария к фронтальной плоскости располагаются под углом 40° .

Мозжечок не прикрыт полушариями головного мозга и поэтому хорошо просматривается на фотографии (рис. 10А, 12). Он отделен от полушариев большого мозга четко выраженной поперечной щелью (рис. 10А). Между большими полушариями и мозжечком лежат эпифиз, переднее и заднее двуххолмие среднего мозга. Мозжечок состоит из червячка и двух боковых полушарий (рис. 12). Как видно на рисунке 10 А, они включают простую, петлеобразную, парамедианную, срединную, околоклочковую доли, объединяемые в переднюю, среднюю и заднюю доли; и клочки.

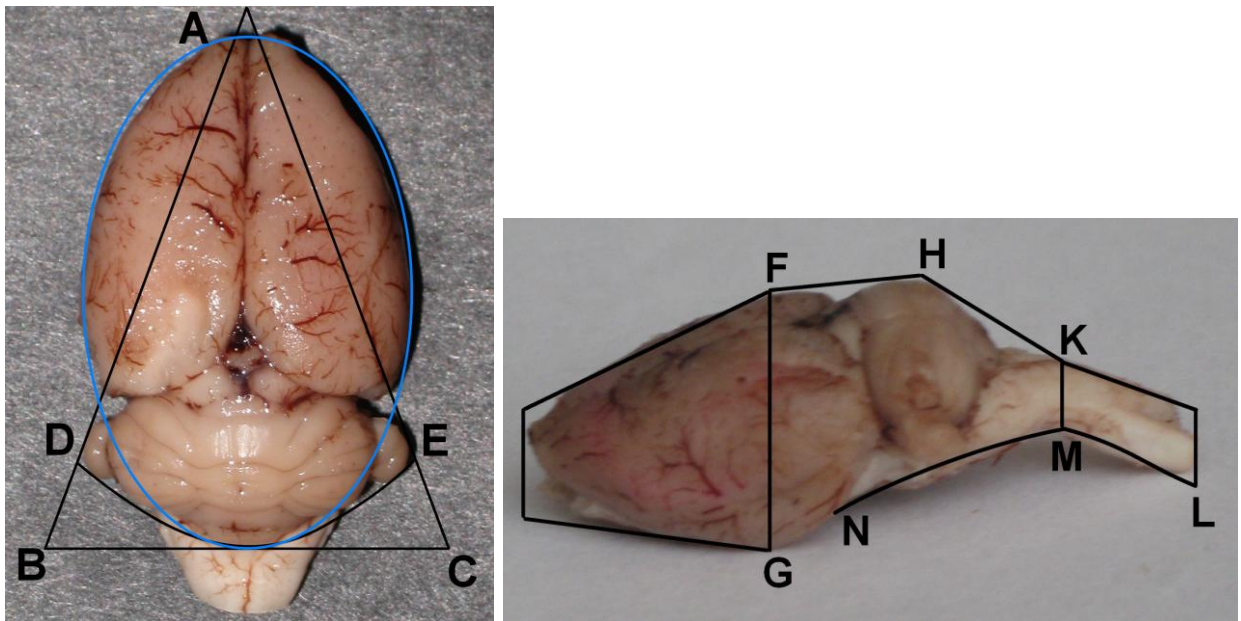


А

Б

Рисунок 10 – Головной мозг белой крысы

А – дорсальная поверхность; Б – базальная поверхность: 1 – мозжечок; 2 – червячок мозжечка; 3 – полушарие мозжечка; 4 – клочок мозжечка; 5 – срединная долька мозжечка; 6 – передняя доля мозжечка; 7 – простая долька мозжечка; 8 – петлевая долька мозжечка; 9 – парамедианная долька мозжечка; 10 – задняя доля мозжечка; 11 – задние (нижние) ножки мозжечка; 12 – продолговатый мозг; 13 – эпифиз; 14 – переднее двуххолмие среднего мозга; 15 – заднее двуххолмие среднего мозга; 16 – поперечная щель большого мозга; 17 – большие полушария; 18 – обонятельные луковицы (срезаны); 19 – окологлобальная долька мозжечка; 20 – варолиев мост; 21 – сосцевидные тела гипоталамуса; 22 – воронка гипоталамуса; 23 – пирамиды; 24 – корешок тройничного нерва; 25 – ножки мозга; 26 – парагиппокампова извилина



А

Б

Рисунок 11 – Проекции головного мозга белой крысы

А – вид с дорсальной поверхности, Б – вид с латеральной поверхности: А-В-С – проекция равнобедренного треугольника; D-F – линия основания конуса; F-G – проекция теменной доли; Н – наивысшая точка мозжечка; К-М – проекция продолговатого мозга; N-M-L – проекция ствола мозга

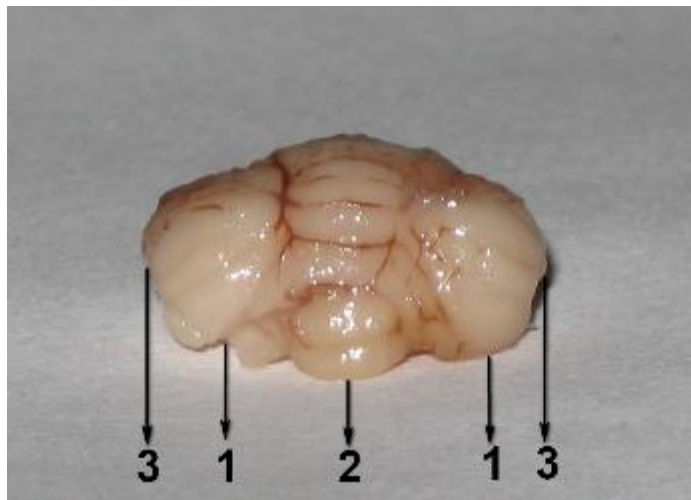


Рисунок 12 – Мозжечок белой крысы. Каудальная поверхность

1 – полушария; 2 – червячок; 3 – клочки (срезаны)

Результаты макроморфометрического исследования головного мозга и мозжечка крысы КГ, ЭГ-1 и ЭГ-2 групп представлены в таблицах 2, 3 и рисунках 13, 14, 15.

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

Показатели \ 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: * – $p \leq 0,05$.

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

Показатели \ 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.

Так, головной мозг белой крысы весит $1,73 \pm 0,04$ г или 0,83% от массы тела животного ($207,8 \pm 4,03$ г). При объеме головного мозга в $1,62 \pm 0,02$ мл³ его длина составляет $2,39 \pm 0,08$ см или 9,6% от длины тела крысы ($24,9 \pm 0,5$ см), ширина – $1,40 \pm 0,06$ см, высота – $0,9 \pm 0,03$ см.

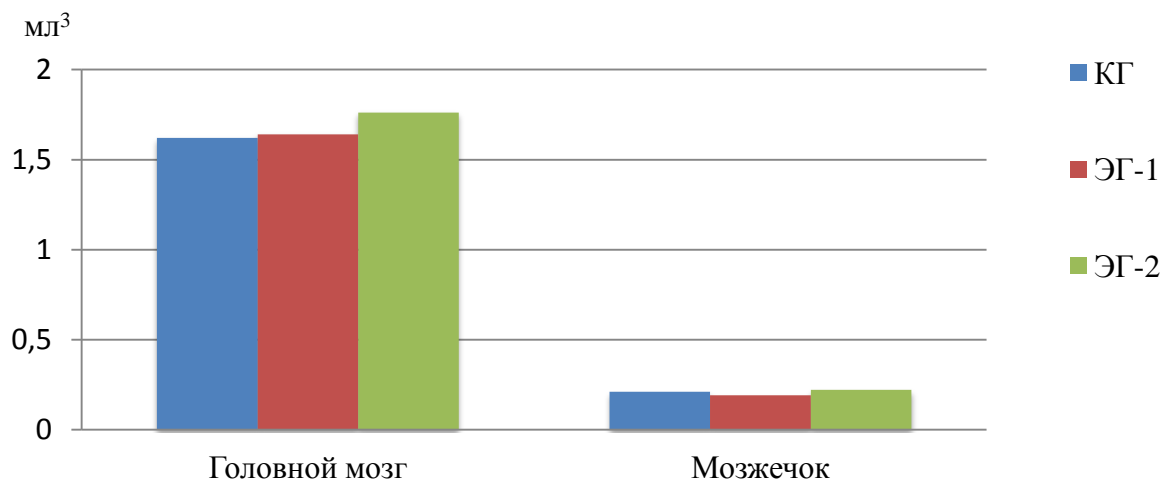
Мозжечок крысы большой, его масса достигает 14% от массы головного мозга и 0,1% – от массы тела, что в абсолютных значениях составляет $0,24 \pm 0,02$ г. Объем мозжечка равен 13% от объема головного мозга или $0,21 \pm 0,06$ мл³. Ширина мозжечка превышает таковую головного мозга почти на 8% (на $0,11 \pm 0,02$ см) и составляет $1,51 \pm 0,04$ см при ширине клочков $0,21 \pm 0,01$ см. Длина мозжечка достигает 27% от длины головного мозга, 2,6% – от длины тела и составляет в абсолютных значениях $0,64 \pm 0,01$ см. По высоте мозжечок равен 45% от высоты головного мозга или $0,51 \pm 0,01$ см.

Нами впервые рассчитаны макроморфометрические данные структурных компонентов мозжечка крысы – полушариев и червячка. Длина и ширина червячка составляют $0,84 \pm 0,02$ и $0,38 \pm 0,02$ см, таковые полушариев – $0,50 \pm 0,01$ и $0,35 \pm 0,01$ см соответственно.

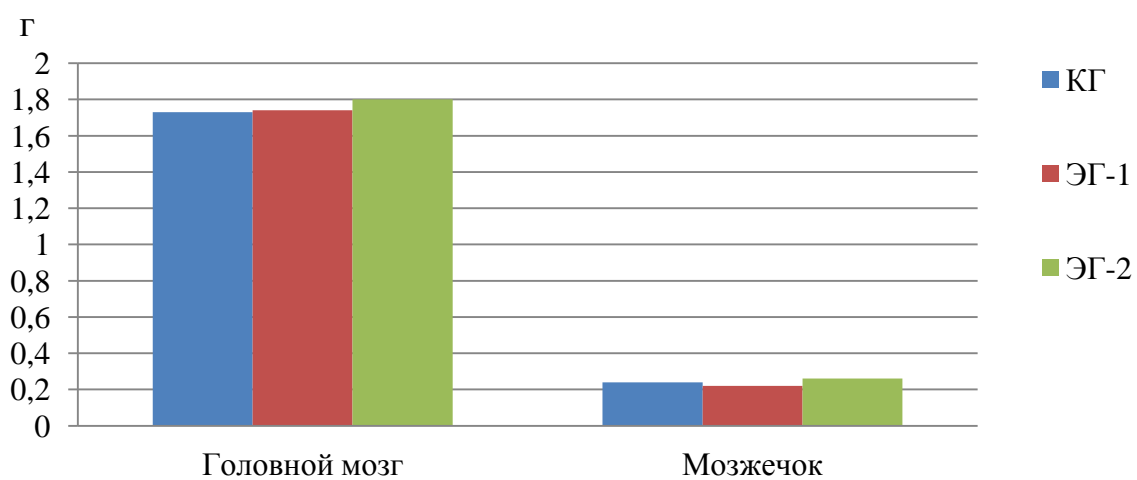
Нами впервые определено влияние терапевтической и летально-токсической доз димефосфона на макроморфометрические показатели мозжечка и головного мозга крысы.

При воздействии терапевтической дозы димефосфона у крыс ЭГ-1 не выявлены статистически значимые различия макроморфометрических показателей мозжечка и головного мозга в сравнении с таковыми в группе контроля. Так, у крыс ЭГ-1, получавших препарат в терапевтической дозе, 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%; рис. 13,15).

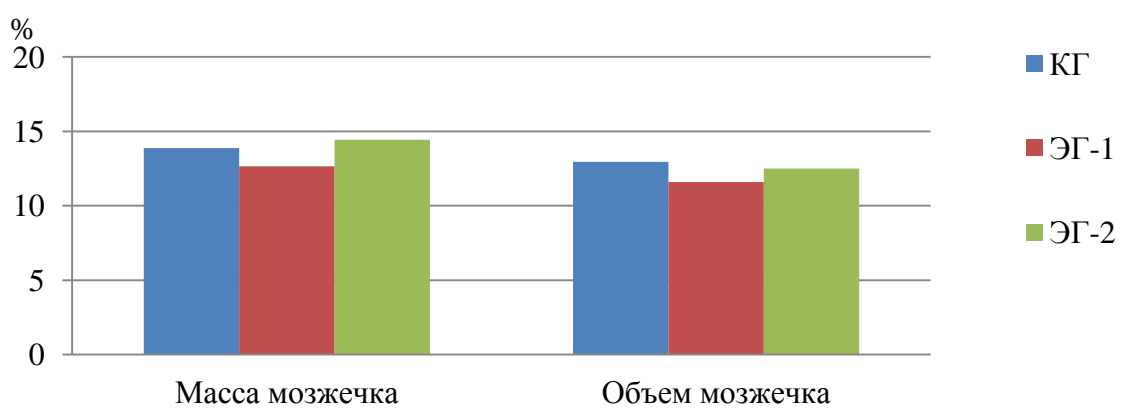
У крыс ЭГ-1 незначительно уменьшаются линейные показатели мозжечка и его анатомических частей: высота – на 2%, длина – на 1,6%, ширина – на 0,7%, ширина и длина червячка – в среднем на 2,6%, длина полушариев – на 2% (рис. 14, 15). У крыс ЭГ-1 сокращаются такие линейные показатели головного мозга, как длина – на 2,5%, высота – на 2,2%; ширина возрастает на 1,4%.



А

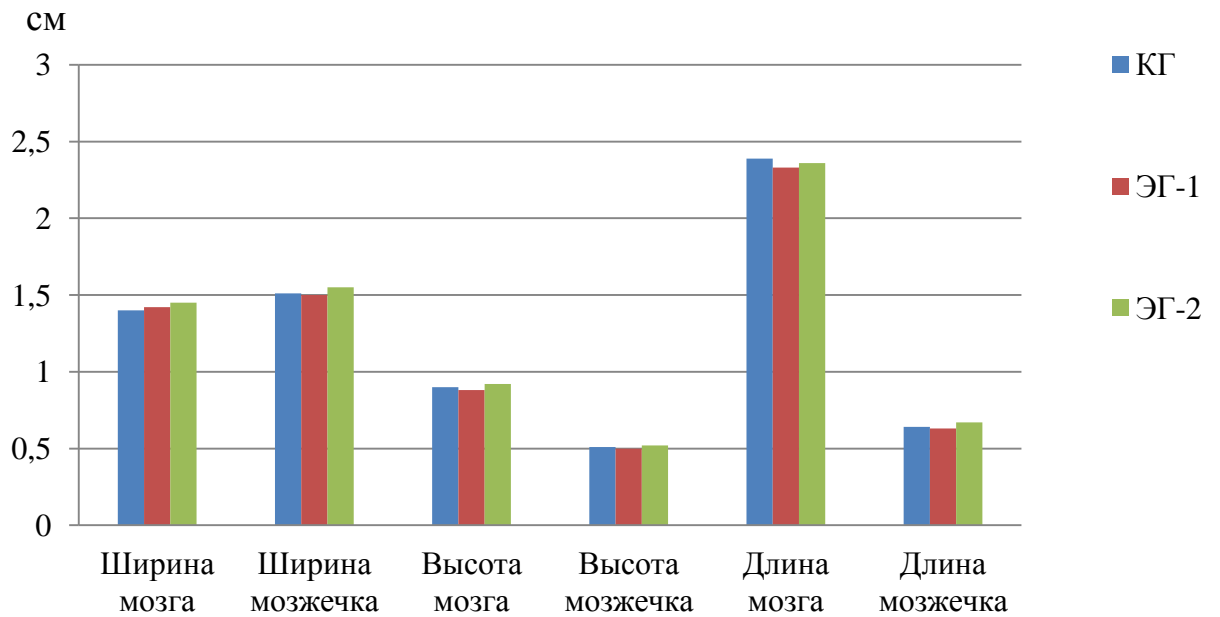


Б

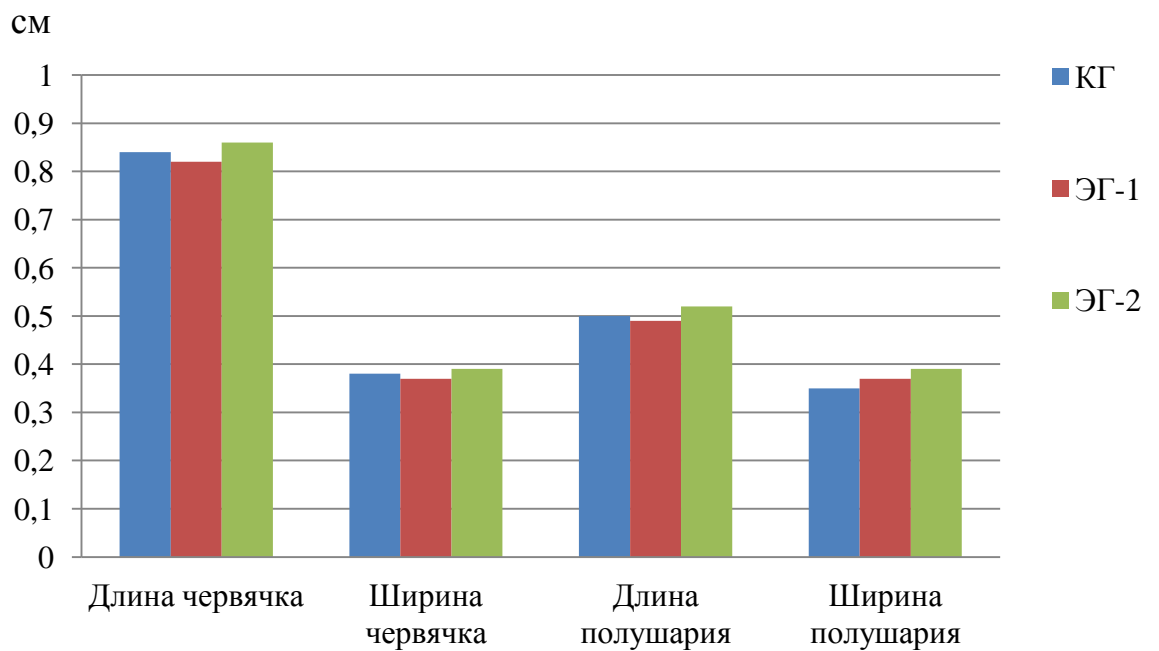


В

Рисунок 13 – Влияние димефосфона на объем (А), массу (Б) головного мозга и мозжечка белых крыс и на относительные массу и объем мозжечка (В)



А



Б

Рисунок 14 – Влияние димефосфона на линейные показатели головного мозга, мозжечка белых крыс (А) и его анатомических частей (Б)

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. У крыс ЭГ-2 достоверно увеличиваются масса мозжечка – на 8,3%, и его некоторые линейные показатели: длина – на 4,7%, ширина – на 2,6%, ширина полушария – на 11,4%. У крыс ЭГ-2, получавших димефосфон в летально-токсической дозе, достоверно 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%. И лишь длина головного мозга незначительно уменьшается – на 1,25%.

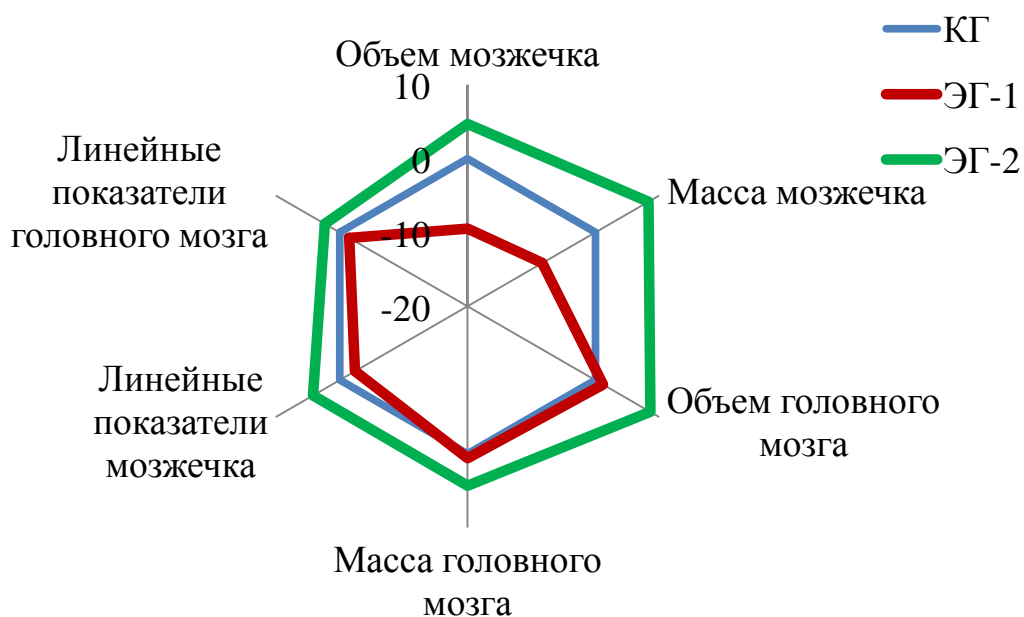


Рисунок 15 – Влияние димефосфона на макроморфометрические показатели головного мозга и мозжечка белой крысы

Необходимо отметить, что с помощью коэффициентов k выяснена взаимосвязь показателей массы и объема головного мозга крыс до и после фиксации в формалине. Нашими расчетами впервые подтверждено, что на

макроморфометрические показатели головного мозга белой крысы действительно оказывает влияние 12% раствор нейтрального формальдегида, использованный нами для фиксации нервной ткани: масса головного мозга белых крыс увеличивается в 0,98 раз, объем – уменьшается в 1,11 раза.

Важно отметить некоторые 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.

Таким образом, результаты исследования макроморфологических особенностей мозжечка белой крысы под влиянием димефосфона показали следующее:

1. Объем головного мозга взрослых белых крыс составляет $1,62 \pm 0,02$ мл³, масса – $1,73 \pm 0,04$ г, длина – $2,39 \pm 0,08$ см, ширина – $1,40 \pm 0,06$ см, высота – $0,9 \pm 0,03$ см. Объем мозжечка белой крысы составляет $0,20 \pm 0,02$ мл³, масса – $0,24 \pm 0,02$ г, относительные объем и масса – 12,96 и 13,87% соответственно, длина – $0,64 \pm 0,01$ см, ширина – $1,51 \pm 0,04$ см, высота – $0,51 \pm 0,01$ см; длина и ширина червячка – $0,84 \pm 0,02$ и $0,38 \pm 0,02$ см, длина и ширина полушария – $0,50 \pm 0,01$ и $0,35 \pm 0,01$ см.

2. 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%.

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%.

2.3. Микроморфологические особенности мозжечка белой крысы в норме и под воздействием димефосфона

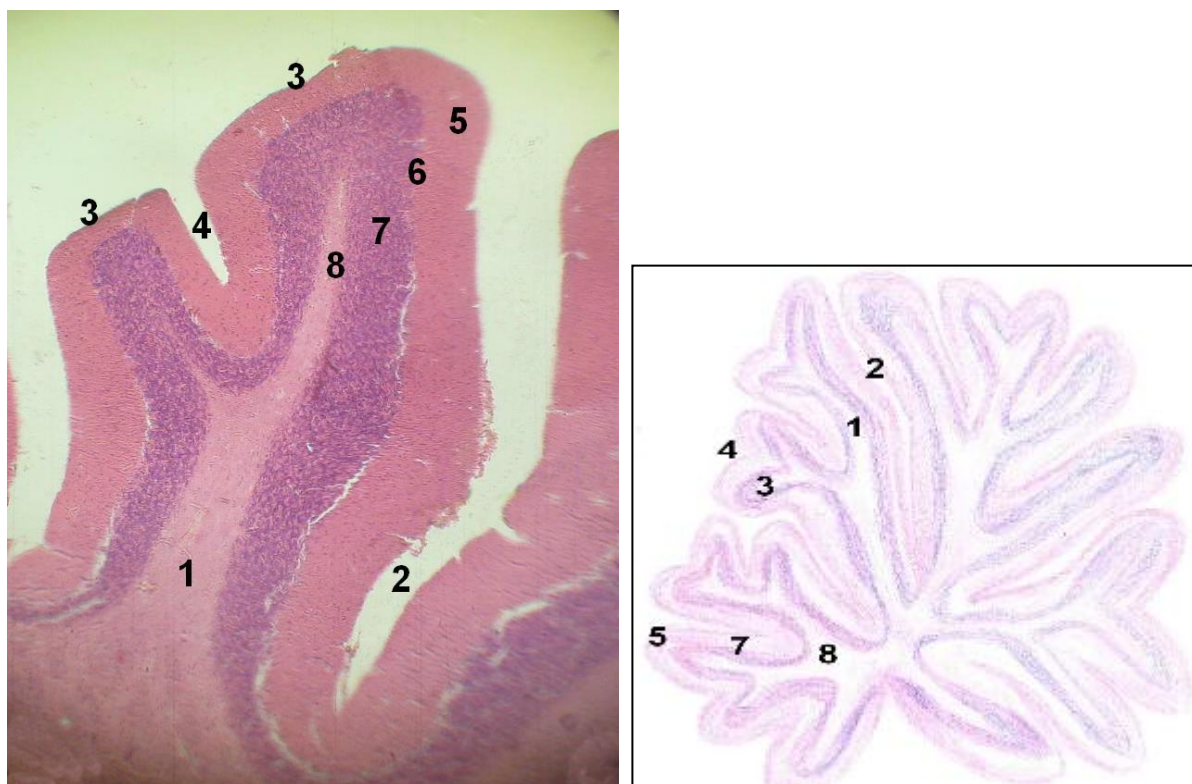
2.3.1 Влияние димефосфона на микроморфологические особенности извилин мозжечка белой крысы

Результаты изучения структурных особенностей извилин мозжечка белой крысы подтвердили типичность его микроархитектоники в ряду позвоночных.

Так, мозжечок крысы изрезан глубокими бороздами I порядка, от которых вглубь расходятся более мелкие борозды II и III порядков (рис. 16). Данные «разрезы» формируют крупные извилины I порядка, включающие меньшие по размеру извилины II порядка и еще более мелкие извилины III порядка. Каждая извилина III порядка включает тонкий слой белого вещества, образованного нервными волокнами, и кору.

Последняя состоит из наружного молекулярного, внутреннего зернистого и расположенного между ними ганглионарного слоя. Морфометрические показатели извилин мозжечка белых крыс впервые определены нами и представлены в таблицах 4, 5 и рисунках 17–21.

Результаты исследования показали, что извилины мозжечка III порядка имеют цилиндрическую форму (рис. 16А). Их диаметр составляет $0,61 \pm 0,01$ мм при расстоянии между ними всего в $0,20 \pm 0,04$ мм (табл. 4). Высота извилин III порядка достигает $1,49 \pm 0,10$ мм и совпадает с глубиной борозд III порядка.



*Рисунок 16 – Извилины III порядка мозжечка белой крысы
А – фото (окраска гематоксилином и эозином, ок. 10, об. 40), Б – схема*

1 – извилина II порядка; 2 – борозда II порядка; 3 – извилина III порядка; 4 – борозда III порядка; 5 – молекулярный слой; 6 – ганглионарный слой; 7 – зернистый слой; 8 – белое вещество

Толщина белого вещества извилин мозжечка III порядка не превышает $0,09 \pm 0,03$ мм, тогда как толщина коры составляет $0,34 \pm 0,02$ мм. Кора извилины III порядка включает зернистый слой толщиной $0,16 \pm 0,02$ мм, молекулярный слой толщиной $0,17 \pm 0,01$ мм и залегающий между ними ганглионарный слой толщиной $0,02 \pm 0,01$ мм.

Расчеты функциональной площади извилин III порядка, белого и серого вещества представлены в таблице 5. У крыс КГ площадь каждой извилины мозжечка III порядка, рассчитанная с помощью планиметра, составляет $0,72 \pm 0,14$ мм². Площадь серого вещества при этом занимает $0,66 \pm 0,14$ мм², тогда как белого – значительно меньше – всего $0,05 \pm 0,01$ мм². Таким образом, процентное количество серого вещества в извилине достигает 92%. Относительная площадь извилин III порядка на 1 мм² коры мозжечка в норме

составляет $8,46 \pm 0,02$ мм². Количество извилин III порядка на данной площади достигает $11,75 \pm 0,01$.

Таблица 4– Результаты влияния димефосфона на микроморфометрические показатели извилин III порядка мозжечка белых крыс (M±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 микроморфометрическими показателями извилин III порядка мозжечка крыс КГ и ЭГ-1: * – $p \leq 0,05$; между микроморфометрическими 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±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 микроморфометрическими показателями извилин III порядка мозжечка крыс КГ и ЭГ-1: * – $p \leq 0,05$; между микроморфометрическими показателями извилин III порядка мозжечка крыс КГ и ЭГ-2: [&] – $p \leq 0,05$.

Нами впервые определено влияние терапевтической и летально-токсической доз димефосфона на микроморфометрические показатели извилин III порядка мозжечка крысы (табл. 4,5, рис. 17–21).

У крыс, получавших терапевтическую дозу димефосфона, достоверно уменьшился диаметр извилин III порядка – они стали тоньше на 16,4% (рис. 17, 18). Остальные микроморфометрические показатели извилин III порядка – высота, толщина белого вещества, коры и ее слоев, площади извилин – также уменьшились, однако различия с микроморфометрическими показателями крыс КГ статистически оказались недостоверными. Извилины III порядка стали ниже на 21,5%, толщина белого вещества сократилась на 33,3%, толщина коры мозжечка снизилась на 5,9%, при этом толщина зернистого и молекулярного слоев уменьшилась 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. 19, 20). При уменьшении размеров извилин III порядка закономерно увеличилось расстояние между ними на 35%, однако этот «прирост» статистически не достоверен.

У крыс ЭГ-1 также достоверно возрос показатель плотности расположения извилин III порядка – на 76,8% (рис. 18, 21).

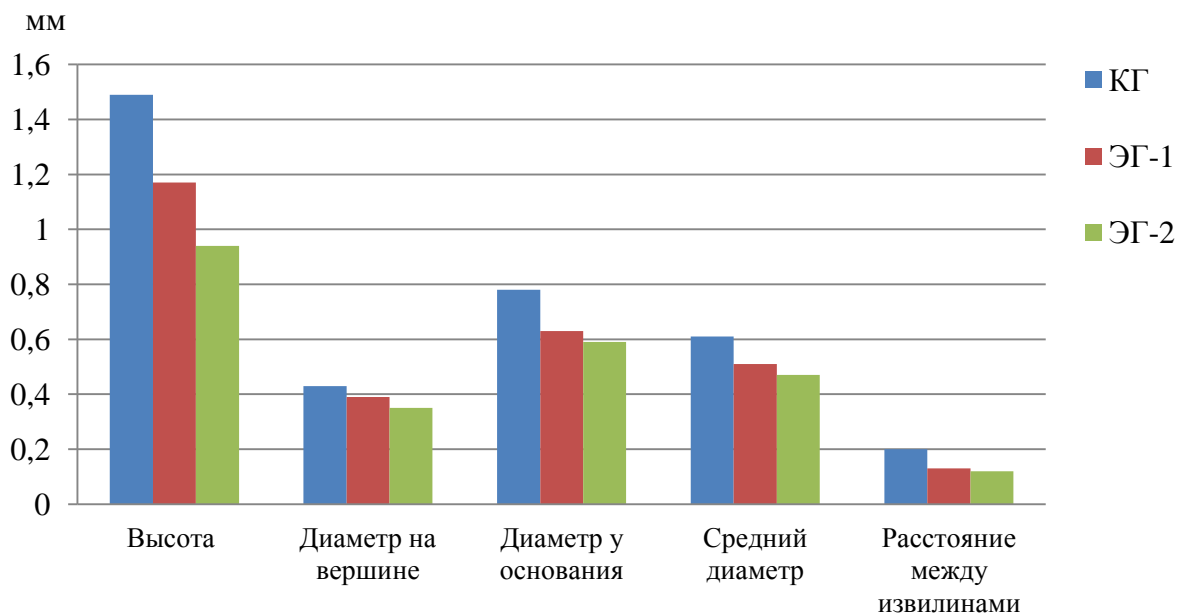


Рисунок 17 – Влияние димефосфона на размеры извилин III порядка мозжечка белых крыс

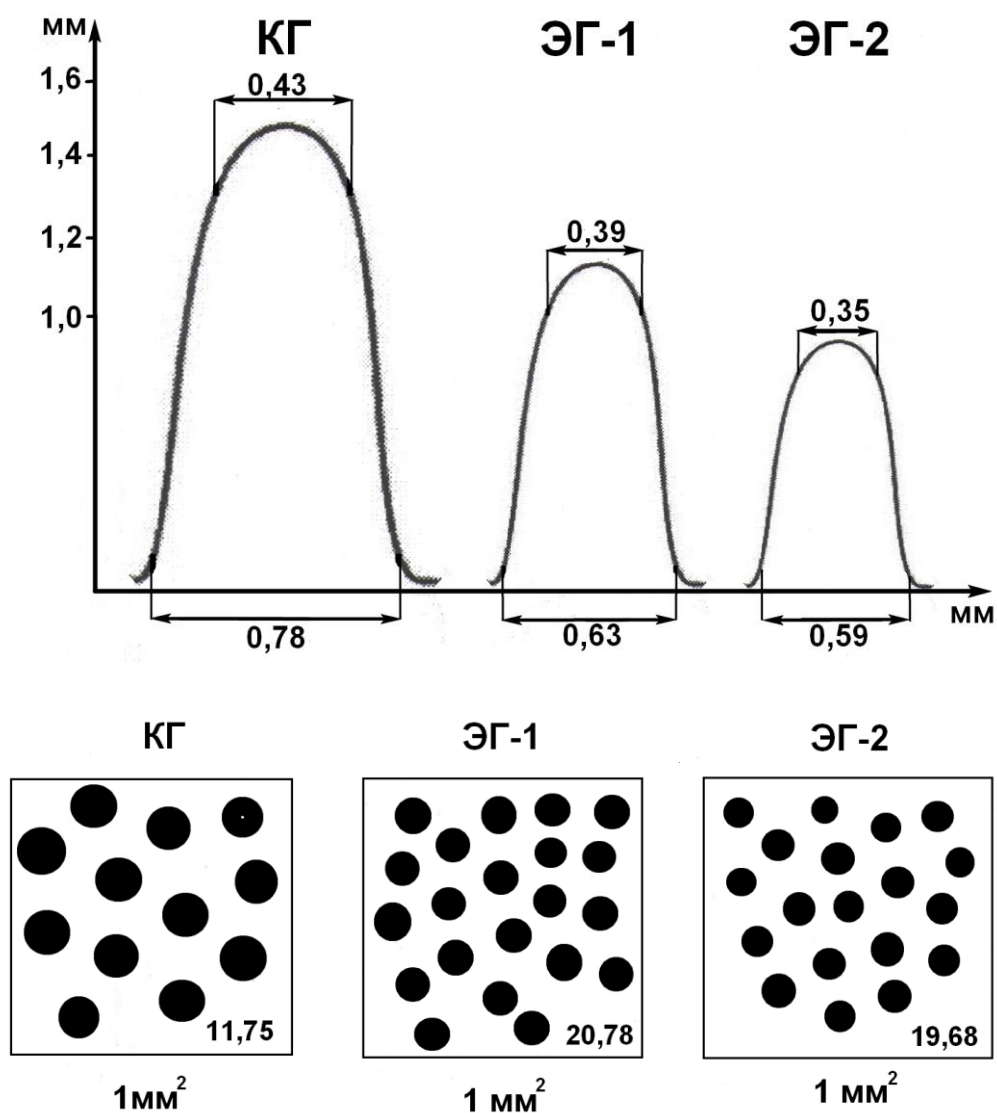


Рисунок 18 – Влияние димефосфона на размеры и плотность извилин III порядка мозжечка белых крыс: компьютерная модель

Увеличение вводимой дозы димефосфона до летально-токсической привело к ещё более выраженному уменьшению ключевых микроморфометрических показателей извилин III порядка (табл. 4,5). У крыс ЭГ-2 в сравнении с животными КГ уменьшился размер извилин III порядка – их высота и диаметр достоверно снизились. У крыс ЭГ-2 высота извилин III порядка в сравнении с таковой у крыс КГ и ЭГ-1 снизилась на 36,9 и 19,7% соответственно, диаметр – на 22,3 и 6,35% (рис. 17, 18). Об уменьшении размера извилин

свидетельствуют уменьшение, хотя и статистически не достоверное, толщины белого вещества на 55,5%, коры – на 8,8%, зернистого слоя – на 12,5%, площади белого вещества – на 20% (рис. 19, 20). 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 7,69% соответственно (рис. 18).

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 мм² поверхности мозжечка на 67,5% (рис. 20, 21).

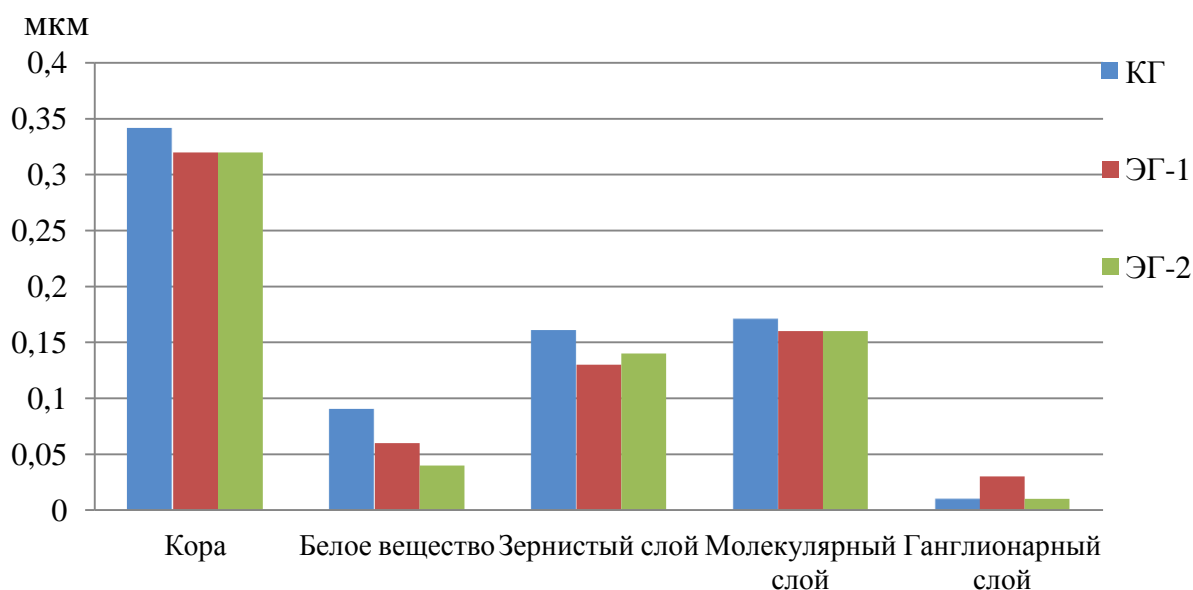


Рисунок 19 – Влияние димефосфона на толщину коры и ее слоев мозжечка белых крыс

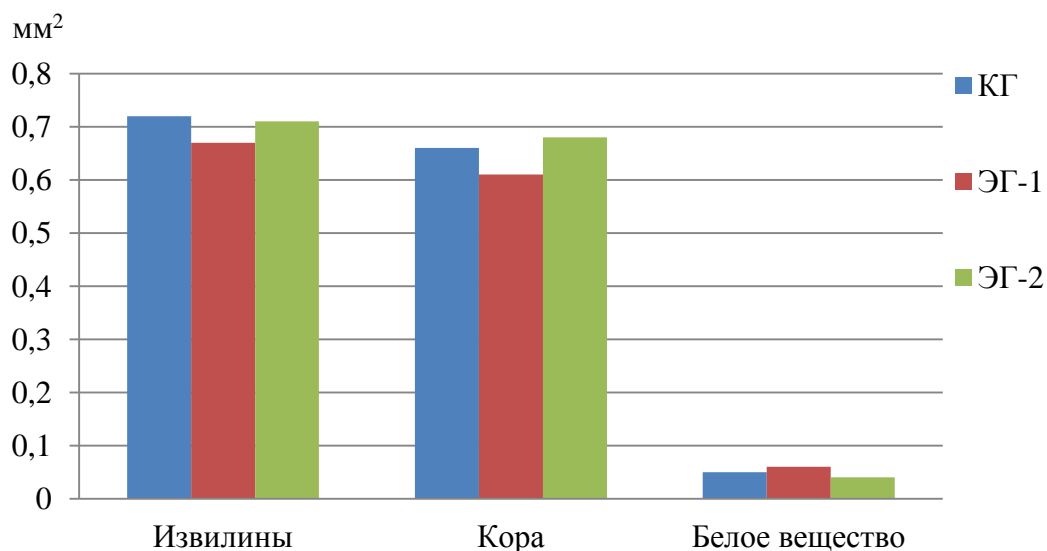


Рисунок 20 – Влияние димефосфона на площадь извилин мозжечка III порядка белых крыс, коры и белого вещества

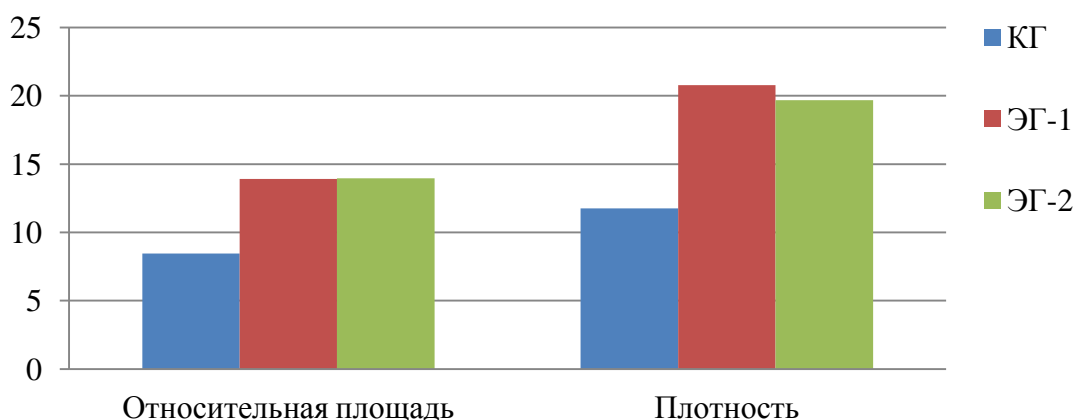


Рисунок 21 – Влияние димефосфона на относительную площадь извилин III порядка и их плотность расположения в мозжечке белых крыс

Таким образом, результаты исследования микроморфологических особенностей извилин III порядка при воздействии димефосфона показали следующее:

1. Диаметр извилины III порядка составляет $0,61 \pm 0,01$ мм, высота – $1,49 \pm 0,10$ мм, площадь – $0,72 \pm 0,14$ мм², их количество на 1 мм² поверхности мозжечка – $11,75 \pm 0,01$ штук. Извилины III порядка состоят из белого веще-

ства толщиной $0,09 \pm 0,03$ мм и коры толщиной $0,34 \pm 0,02$ мм, процентное количество серого вещества в извилине достигает 92%. Кора мозжечка состоит из трех слоев: молекулярного, ганглионарного, зернистого, толщина каждого из которых составляет $0,17 \pm 0,01$; $0,02 \pm 0,01$; и $0,16 \pm 0,02$ соответственно.

2. У крыс, получавших терапевтическую дозу димефосфона, установлены достоверно значимые различия в сравнении с группой контроля диаметра извилин III порядка, уменьшившегося на 16,4%, и плотности расположения извилин, возросшей на 76,8%.

3. У крыс, получавших летально-токсическую дозу димефосфона, выявлены достоверно 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%.

2.3.2 Влияние димефосфона на микроморфологические особенности нейронов мозжечка белой крысы

Кора мозжечка состоит из трех слоев: наружного молекулярного, среднего ганглионарного и внутреннего зернистого, каждый из которых представлен строго определенными нейронами.

Молекулярный слой представлен звездчатыми и корзинчатыми нервными клетками. Корзинчатые нейроны мозжечка белой крысы хорошо окрашиваются в контрастный яркий розовый цвет по методике окраски гематоксилином и эозином и импрегнируются азотнокислым серебром по Бильшовскому-Грос (рис. 22, 23). В связи с этим они легко различаются на общем фоне гистологических срезов с четко очерченными контурами тел и отростков (рис. 23).

Размер корзинчатых клеток молекулярного слоя мозжечка белых крыс КГ определяют их большой и малый диаметры, составляющие $0,049 \pm 0,004$ и

$0,034 \pm 0,003$ мм соответственно. Объем корзинчатых клеток составляет $10,88 \pm 0,21$ тыс. мкм^3 , что примерно в 6–7 раз меньше объема грушевидных клеток Пуркинье. Однако количество корзинчатых нейронов почти в 5 раз превышает численность клеток Пуркинье и составляет $128,00 \pm 10,35$ шт на 1 мм^2 гистосреза молекулярного слоя.

Корзинчатые нейроны являются мелкими мультиполярными нейронами. Дендриты данных клеток малоразветвленные. Аксоны, напротив, имеют длинные разветвления. Они опутывают тела клеток Пуркинье в виде корзинок, что хорошо видно на микрофотографиях гистологических препаратов коры мозжечка (рис. 23).

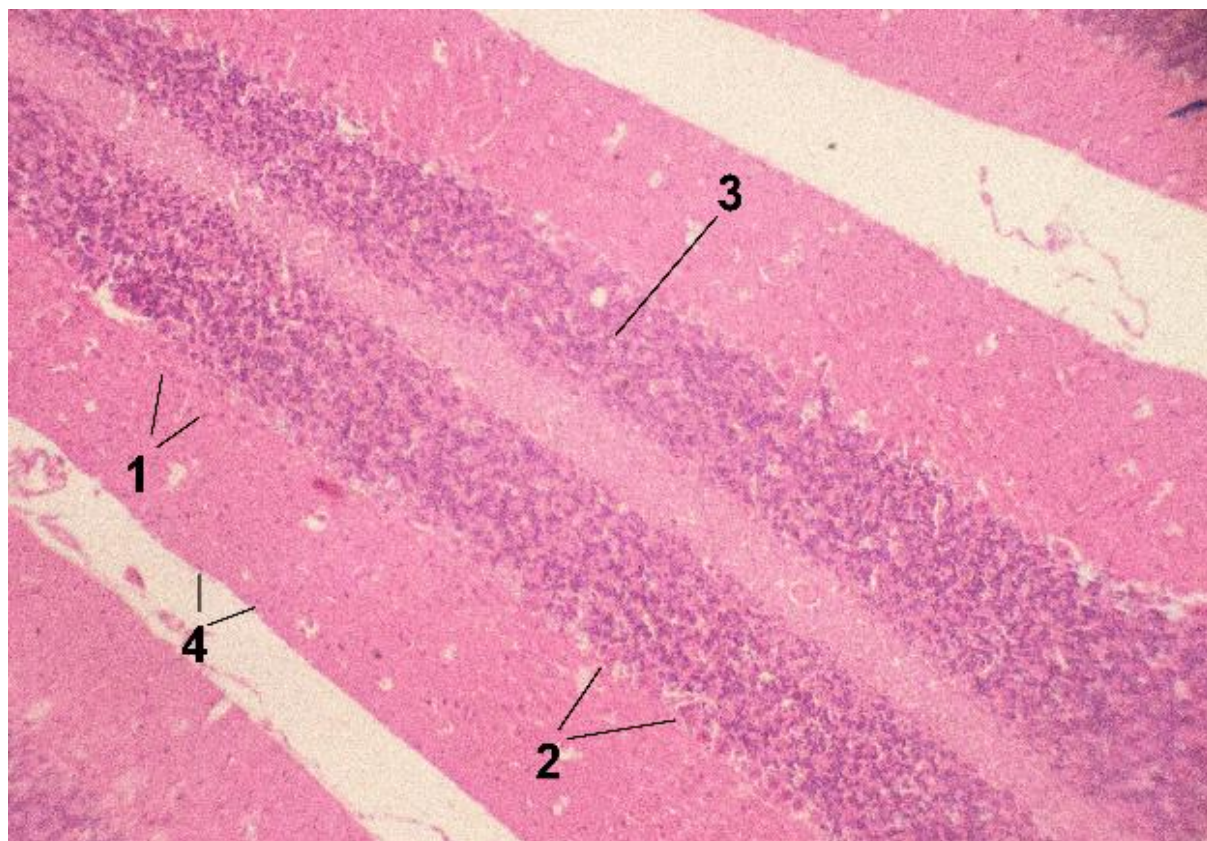


Рисунок. 22 – Нейроны мозжечка белой крысы (окраска гематоксилином и эозином, ок. 8 об. 40)

1 – корзинчатые клетки молекулярного слоя; 2 – клетки Пуркинье ганглионарного слоя; 3 – клетки-зерна зернистого слоя; 4 – звездчатые клетки молекулярного слоя

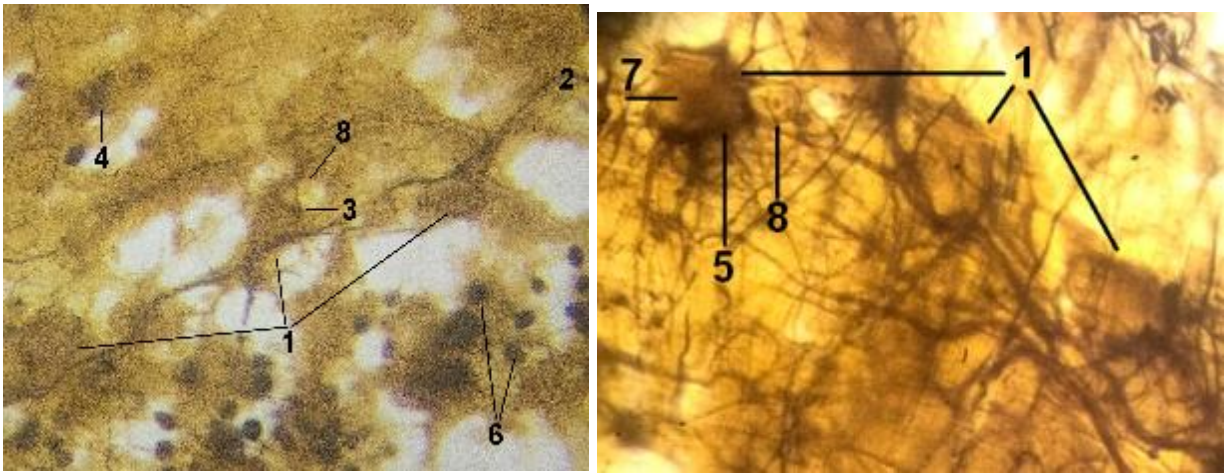


Рисунок 23 – Клетки Пуркинье крыс КГ (окраска по Бильшовскому-Грос, ок. 10, об. 40)

1 – клетка Пуркинье; 2 – ряд клеток Пуркинье; 3 – аксо-соматический синапс клетки Пуркинье и корзинчатой клетки; 4 – корзинчатая клетка; 5 – «корзинки», образованные плавными коллатералими аксонов корзинчатых клеток; 6 – клетки-зерна; 7 – ядро клетки Пуркинье; 8 – бергмановский глиоцит

Звездчатые клетки расположены непосредственно у поверхности коры. Они меньше корзинчатых: их диаметр не превышает $0,0071 \pm 0,0005$ мм, объем – $1,86 \pm 0,03$ тыс. мкм^3 . На окрашенных гематоксилином и эозином гистологических препаратах коры мозжечка крысы они принимают ярко-розовую окраску, их ядра плохо просматриваются. На препаратах, импрегнированных азотнокислым серебром, видно, что звездчатые клетки – это мультиполярные нейроны, имеющие от 4 до 6 дендритов; их аксоны образуют синапсы с отростками клеток Пуркинье.

В зернистом слое, граничащим с белым веществом, на гистопрепаратах хорошо различимы многочисленные мелкие клетки-зерна (рис. 22), а также клетки Гольджи II типа. Клетки-зерна имеют округлую форму, в связи с чем их большой и малый диаметры практически равны: большой диаметр составляет $0,035 \pm 0,002$ мм, малый – $0,034 \pm 0,001$ мм. Объем перикарионов этих нейронов составляет $4,06 \pm 0,08$ тыс. мкм^3 . Размеры клеток-зерен мозжечка крыс КГ меньше, чем корзинчатых: их объем равен 40% от такового корзинчатых клеток. Клетки-зерна имеют небольшие по численности и протяжен-

ности отростки – всего 3–4. Прямые и ровные длинные отростки, по-видимому, аксоны, направляются в молекулярный слой и заканчиваются на дендритах различных нервных клеток.

Ганглионарный слой коры мозжечка состоит из клеток Пуркинье, расположенных в один ряд непосредственно под молекулярным слоем (рис. 22, 23). Они отдалены друг от друга примерно на одинаковое расстояние. Эти нейроны имеют грушевидную форму и крупное ядро. Средний объем перикарионов ганглионарных нейронов в норме составляет $64,71 \pm 0,01$ тыс. мкм^3 , ядер – $11,40 \pm 0,02$ тыс. мкм^3 , ЯЦО – $0,19 \pm 0,03$.

При этом, установлено достоверно значимое различие объема клеток Пуркинье и их ядер на вершине и в основании извилин: наибольшими морфометрическими показателями отличаются ганглионарные нейроны, локализованные в основании извилины (табл. 6). Так, в основании извилин объем ганглионарных нейронов достигает $70,30 \pm 0,10$ тыс. мкм^3 , объем ядер – $15,6 \pm 0,01$ тыс. мкм^3 , ЯЦО – $0,28 \pm 0,01$. На вершине извилин объем клеток Пуркинье достоверно меньше – $60,1 \pm 0,1$ тыс. мкм^3 , объем ядер – $5,2 \pm 0,03$ тыс. мкм^3 , ЯЦО – $0,09 \pm 0,01$.

На импрегнированных азотнокислым серебром по Бильшовскому-Грос гистологических препаратах хорошо просматриваются аксоны клеток Пуркинье, направляющиеся сквозь зернистый слой в белое вещество. Вблизи аксонов клеток Пуркинье также имеются отростки, которые представляют собой их разветвления, направляющиеся в противоположную аксону сторону и вступающие в контакт с близлежащими клетками Пуркинье и заканчиваются в молекулярном слое свободными нервными окончаниями. Клетки Пуркинье имеют 3–4 дендрита, которые сильно ветвятся. На импрегнированных серебром препаратах в световом микроскопе при большом увеличении различимы аксосоматические и дендросоматические синапсы на перикарионах клеток Пуркинье, свидетельствующие о существенной роли этих клеток в нейрональных связях мозжечка (рис. 23).

Установлены микроморфологические особенности клеток Пуркинье коры мозжечка крыс, получавших димефосфон. Результаты исследования представлены в таблицах 7–10 и рисунках 24–26.

Так, у крыс ЭГ-1 и ЭГ-2 на вершине и в основании извилин размеры клеток Пуркинье, их ядер и ЯЦО достоверно значимо различаются. При этом у крыс ЭГ-1, получавших терапевтическую дозу димефосфона, в отличие от КГ наиболее крупные клетки Пуркинье в ганглионарном слое мозжечка располагаются на вершине извилин, наиболее мелкие – в основании (табл. 7). Так, на вершине извилин объем клеток Пуркинье составляет $73,1 \pm 0,01$ тыс. мкм^3 , объем ядер – $10,4 \pm 0,04$ тыс. мкм^3 , ЯЦО – $0,16 \pm 0,01$. В основании извилин объем клеток Пуркинье достоверно меньше – $60,4 \pm 0,01$ тыс. мкм^3 , объем ядер – $5,2 \pm 0,01$ тыс. мкм^3 , ЯЦО – $0,09 \pm 0,01$. У крыс ЭГ-2, получавших летально-токсическую дозу димефосфона, как и у крыс КГ, наиболее крупные клетки Пуркинье располагаются в основании извилин: их объем составляет $73,1 \pm 0,07$ тыс. мкм^3 , их ядер – $5,21 \pm 0,08$ тыс. мкм^3 , ЯЦО – $0,08$. Наименьшие по объему клетки сосредоточены на вершине извилин: объем тел клеток Пуркинье не превышает $41,6 \pm 0,03$ тыс. мкм^3 , ядер – $5,21 \pm 0,05$ тыс. мкм^3 , ЯЦО составляет $0,14 \pm 0,06$.

Таблица 6 – Морфометрические показатели клеток Пуркинье белых крыс КГ ($M \pm m$)

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 извилин: * – $p \leq 0,05$.

Таблица 7– Морфометрические показатели клеток Пуркинье белых крыс ЭГ-1 ($M \pm m$)

Показатели / Локализация	Объем перикариона, тыс. $\mu\text{км}^3$	Объем ядра, тыс. $\mu\text{км}^3$	ЯЦО
Вершина извилины	73,1 \pm 0,1	10,4 \pm 0,03	0,16 \pm 0,01
Середина извилины	60,1 \pm 0,2	15,6 \pm 0,01	0,35 \pm 0,03
Основание извилины	60,4\pm0,1*	15,2\pm0,01*	0,09\pm0,01*
Усредненные данные	65,53 \pm 0,01	10,4 \pm 0,01	0,20 \pm 0,02

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

Таблица 8 – Морфометрические показатели клеток Пуркинье белых крыс ЭГ-2 ($M \pm m$)

Показатели / Локализация	Объем перикариона, тыс. $\mu\text{км}^3$	Объем ядра, тыс. $\mu\text{км}^3$	ЯЦО
Вершина извилины	41,6 \pm 0,1	5,1 \pm 0,03	0,14 \pm 0,01
Середина извилины	60,0 \pm 0,2	5,2 \pm 0,01	0,09 \pm 0,03
Основание извилины	73,1\pm0,1*	5,4\pm0,01*	0,08\pm0,01*
Усредненные данные	57,21 \pm 0,01	6,10 \pm 0,01	0,11 \pm 0,02

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

В мозжечке крыс, получавших димефосфон, выявлены статистически значимые различия объема перикарионов и ядер клеток Пуркинье (по усредненным данным) в сравнении с аналогичными показателями у крыс КГ (табл. 9, рис. 24, 26). Так, при воздействии терапевтической дозы димефосфона у крыс ЭГ-1 установлено статистически значимое увеличение объема перикарионов клеток Пуркинье – на 1,3% и уменьшение объема ядер – на 8,7%. Предполагаем, что подобная реакция нейронов на терапевтическую дозу димефосфона у крыс ЭГ-1 связана с началом замедления функций ядра, что, несомненно, отразится и на функциях самой клетки. Впрочем, в некоторых случаях, как видно на рис. 27, встречаются клетки Пуркинье с гипертрофированным деформированным ядром.

Таблица 9 – Результаты влияния димефосфона на морфологические показатели клеток Пуркинье мозжечка белых крыс (по усредненным данным, $M \pm m$)

Группы животных	КГ	ЭГ-1	ЭГ-2
Показатели			
Объем перикариона, тыс. $\mu\text{м}^3$	64,71 \pm 0,01	65,53\pm0,01*	57,21\pm0,01^{&}
Объем ядра, тыс. $\mu\text{м}^3$	11,40 \pm 0,02	10,41\pm0,02*	6,10\pm0,02^{&}
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: [&] – $p \leq 0,05$.

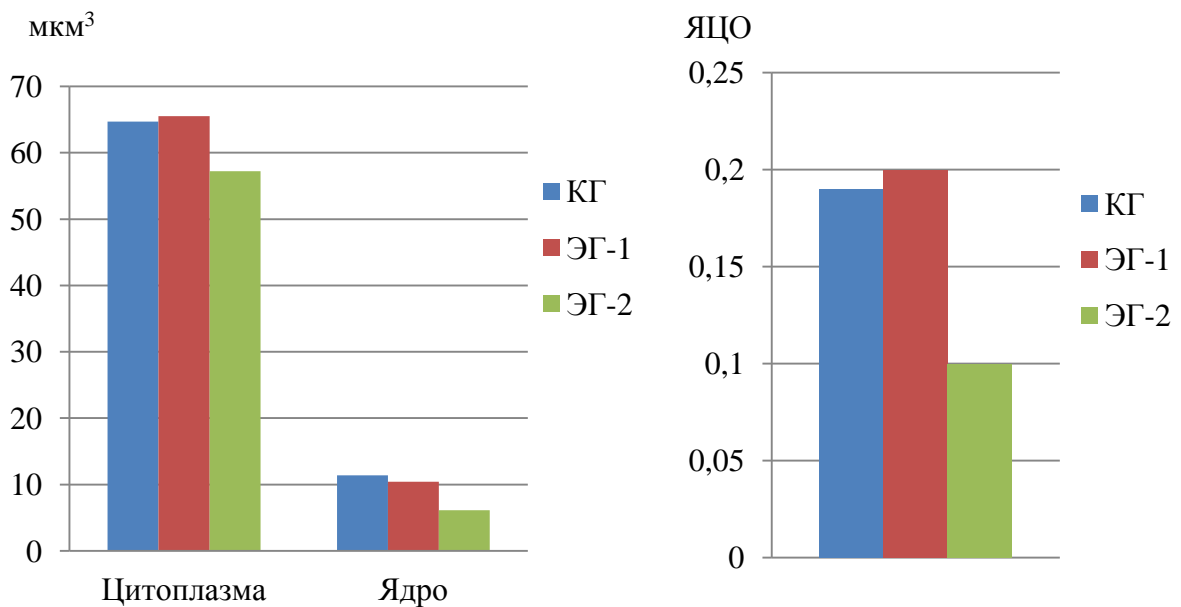


Рисунок 24 – Влияние димефосфона на объем перикарионов, ядер и ЯЦО клеток Пуркинье коры мозжечка белых крыс (по усредненным данным)

У крыс ЭГ-2 при воздействии летально-токсической дозы димефосфона объем перикарионов и ядер клеток Пуркинье по сравнению с таковыми у крыс ЭГ-1 уменьшился еще более значительно. Объем перикариона ганглионарных нейронов снизился на 12%, объем ядер – на 53%. Уменьшение размеров клеток Пуркинье указывает на их гипотрофию, а снижение объема ядер – на замедление синтеза белков, обеспечивающих жизненные процессы в нейронах. ЯЦО клеток Пуркинье на этом фоне уменьшается на 42% (рис. 24).

На импрегнированных по Бильшовскому-Грос гистопрепаратах мозжечка белых крыс ЭГ-2 заметны пустоты, клетки-тени на месте ранее присутствующих клеток Пуркинье, просветления вокруг их перикарионов (рис. 29, 30). Многие дегенеративно измененные клетки имеют пикнотические ядра, центральный и периферический хроматолиз. При этом, если перикарионы всех клеток Пуркинье у крыс КГ имеют грушевидную форму, то в мозжечке крыс ЭГ-2 некоторые из грушевидных нейронов становятся шарообразными. Все это свидетельствует о глубоких необратимых гипотрофических процессах, протекающих в мозжечке белых крыс ЭГ-2.

Комплекс подобранных методик гистологической окраски срезов и современные микроморфометрические методы позволили выявить особенности клеток нейроглии нейронов мозжечка белой крысы в норме и под влиянием терапевтической и летально-токсической доз димефосфона.

В сером веществе мозжечка белых крыс присутствуют два вида астроцитов: протоплазматические и бергмановские. Протоплазматические астроциты небольшие, неправильной овальной формы с многочисленными короткими отростками, расходящимися от перикариона в стороны по радиусу. Ядра крупные, прозрачные с большим количеством глыбок хроматина. Эти клетки имеют контрастные темные тела и хорошо просматриваются на импрегнированных по методу Бильшовскому-Грос гистологических препаратах.

Бергмановские астроциты расположены рядом с телами клеток Пуркинье и гораздо меньше последних. Перикарионы этих астроцитов в виде капельки, ядра – крупные и прозрачные. От бергмановских астроцитов отходят длинные слабоветвящиеся отростки, направляющиеся к поверхности мозжечка (рис. 23, 27, 29, 32). Дендриты переплетаются с дендритами грушевидных клеток Пуркинье. Бергмановские астроциты легко поддаются морфометрическому обсчету, поскольку хорошо видны на гистологических препаратах, импрегнированных по методу Бильшовского-Грос, в связи с чем, подсчитывая их количество возле каждого ганглионарного нейрона, мы определяли НГИ (табл. 10, рис. 25).

Таблица 10 – Результаты влияния димефосфона на НГИ клеток Пуркинье мозжечка белых крыс ($M \pm m$)

Группы животных	КГ	ЭГ-1	ЭГ-2
Показатели			
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.

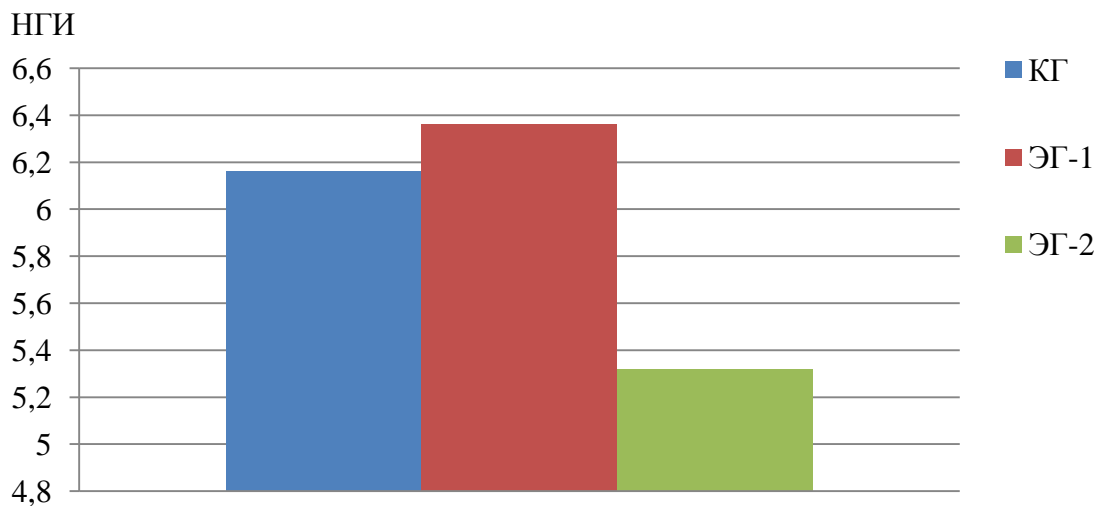


Рисунок 25 – Влияние димефосфона на НГИ клеток Пуркинье мозжечка белых крыс

В коре мозжечка крыс КГ каждой клетке Пуркинье соответствуют $6,16 \pm 0,30$ вспомогательных клеток-глиоцитов.

Использование терапевтической дозы димефосфона у белых крыс ЭГ-1 вызывает ответную реакцию глиальных клеток в виде их размножения и активного функционирования. На гистопрепаратах мозжечка белой крысы, окрашенных по методу Бильшовского-Грос, это проявляется как увеличение численности этих клеток на 3,2% до $6,36 \pm 0,28$ шт (рис. 25–27, 29, 32). Они скапливаются небольшими группами в этом количестве около каждого грушевидного нейрона.

Летально-токсическая доза димефосфона у крыс ЭГ-2 вызывает уменьшение НГИ клеток Пуркинье на 13,7% по сравнению с таковым у крыс

КГ до $5,32 \pm 0,39$ шт. Это свидетельствует, по-видимому, о частичной гибели и о снижающейся активности глиоцитов. Бергмановские клетки образуют скопления вокруг клеток Пуркинье, чередующиеся с «разреженными» и часто пустующими участками серого вещества. Низкий НГИ, как связующий элемент между нейронами мозжечка белых крыс, указывает на постепенную деградацию клеток Пуркинье, ведущую к их гибели.

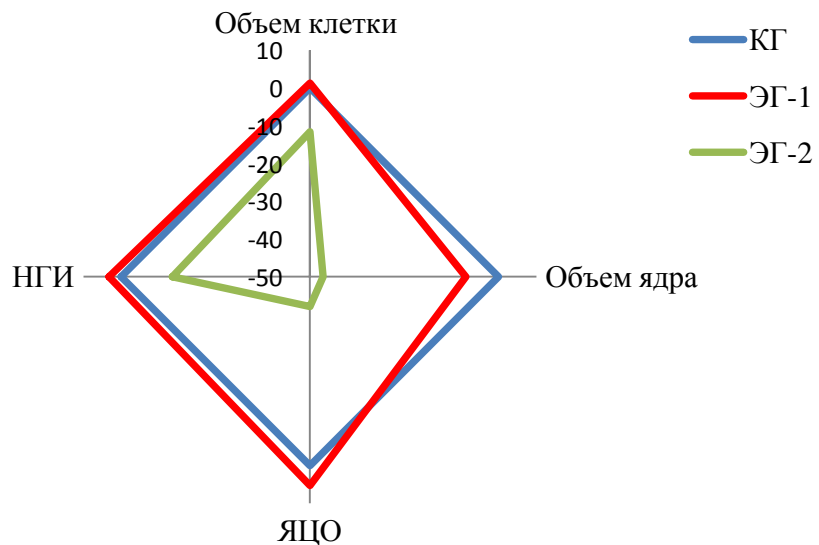


Рисунок 26 – Влияние димефосфона на морфометрические показатели клеток Пуркинье коры мозжечка белых крыс

Нами впервые установлено влияние терапевтической и летально-токсической доз димефосфона на морфологические особенности дендрито-аксонального дерева нейронов мозжечка белых крыс.

У крыс КГ дендриты клеток Пуркинье сильноветвящиеся, ровные, с плавно изгибающимися ответвлениями I порядка (рис. 23). Аксоны выделяются как более толстые отростки, которые направляются к центру извилин сквозь зернистый слой. От аксонов отходят нервные отростки, которые контактируют с близлежащими клетками Пуркинье и заканчиваются свободными нервными окончаниями в молекулярном слое. Тела клеток Пуркинье оплетены гибкими и тонкими коллатеральными отростками аксонов корзинчатых клеток, собранными в «корзинки». Клетки-зерна зернистого слоя имеют короткие ровные малоразветвленные дендриты, тогда как от аксонов, напро-

тив, отходят длинные разветвления. Они опутывают тела клеток Пуркинье в виде корзинок.

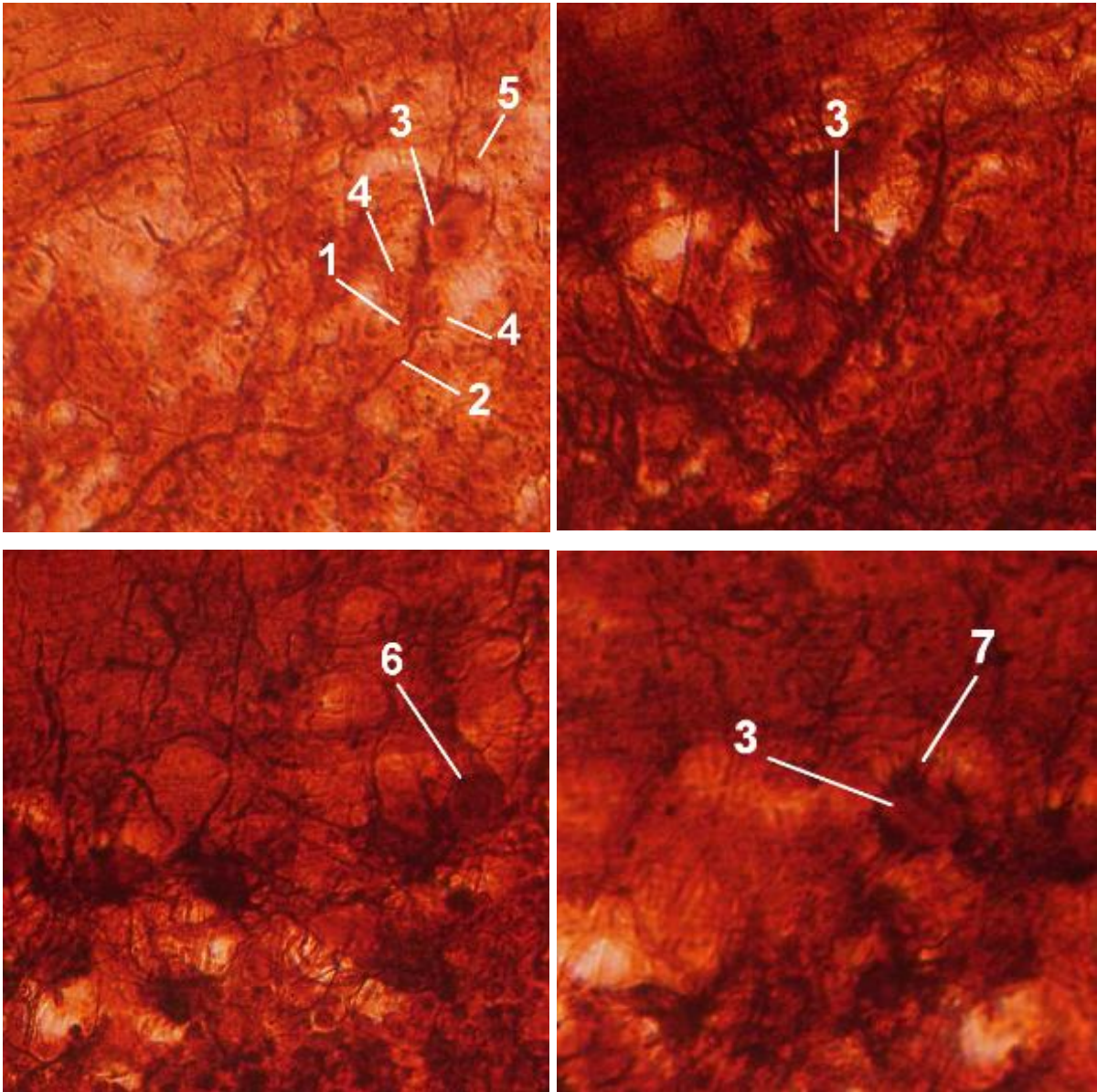


Рисунок 27 – Влияние димефосфона на клетки Пуркинье крыс ЭГ-1 (окраска по Бильшовскому-Грос, ок. 10, об. 40)

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

У крыс ЭГ-1, получавших терапевтическую дозу димефосфона, нервные отростки несколько изменённые (рис. 26, 27). Они неравномерно утолщены и извилисты, единичные из них имеют обрывы. Происходит огрубение,

уплотнение и образование «намоток» из аксонов корзинчатых клеток на «корзинках» клеток Пуркинье. На их перикарионах образуются игловидные и шиловидные короткие отростки. Уменьшается количество дендритов клеток Пуркинье.

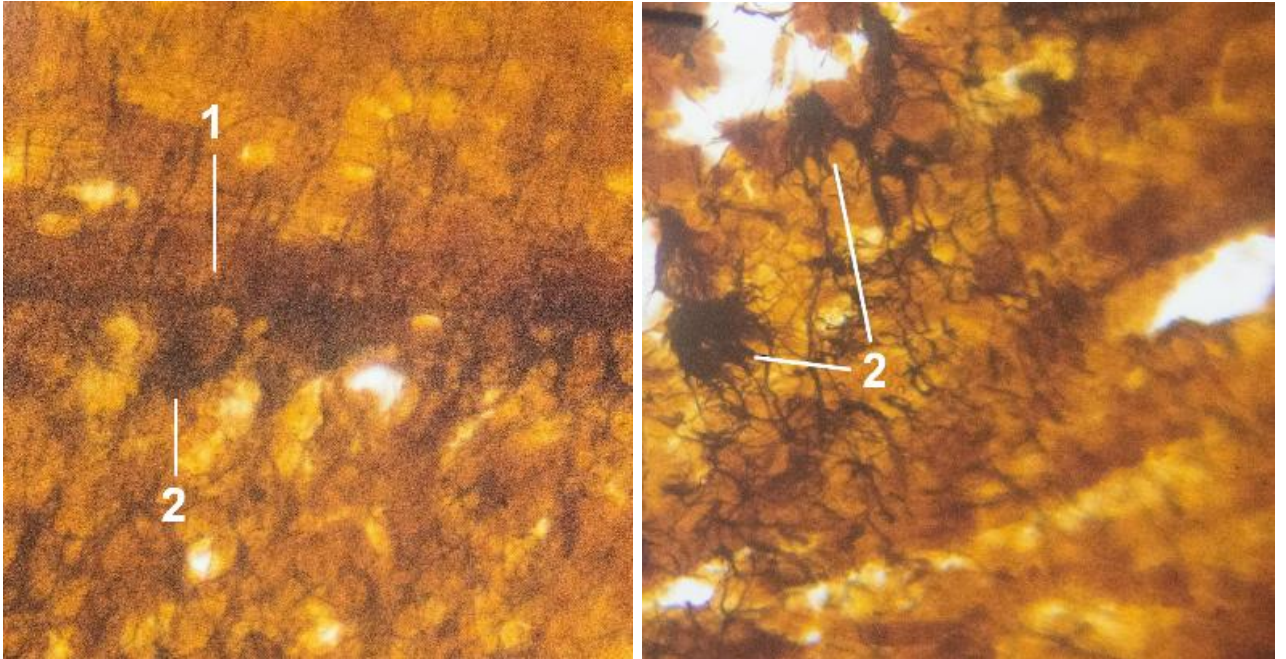


Рисунок 28 – Влияние димефосфона на нейроны коры мозжечка крыс ЭГ-1 (окраска по Бильшовскому-Грос, ок. 10, об. 40)

1 – игловидные короткие дендриты клеток Пуркинье; 2 – огрубение, уплотнение и образование «намоток» из аксонов корзинчатых клеток на «корзинках» клеток Пуркинье, гиперимпрегнация

Анализ структурных изменений дендрито-аксонального дерева нейронов мозжечка крыс ЭГ-2 свидетельствует об адапционно-компенсаторных процессах с элементами патоморфологических признаков в нейронах мозжечка, происходящих при воздействии летально-токсической дозы димефосфона. У крыс ЭГ-2 летально-токсическая доза димефосфона вызвала ярко выраженные изменения дендрито-аксонального дерева клеток Пуркинье на общем фоне повсеместной гиперимпрегнации (рис. 29, 30, 31, 32). Дендриты клеток Пуркинье фрагментированы, «варикозно» изменены, утолщены, извилисты. Их диаметр на всем протяжении меняется: то утолщается, то резко истончается, что свидетельствует о глубоких атрофических процессах во многих нейронах. В некоторых клетках Пуркинье заметны признаки экстрезии:

огрубение отростков, утолщение их оснований и образование новых дополнительных коротких игловидных и шиловидных дендритов (рис. 29, 30, 31, 32). На местах ранее присутствовавших отростков образовались «культи». Нервные отростки звездчатых клеток стали извилистыми, огрубевшими, заметно их количественное уменьшение.

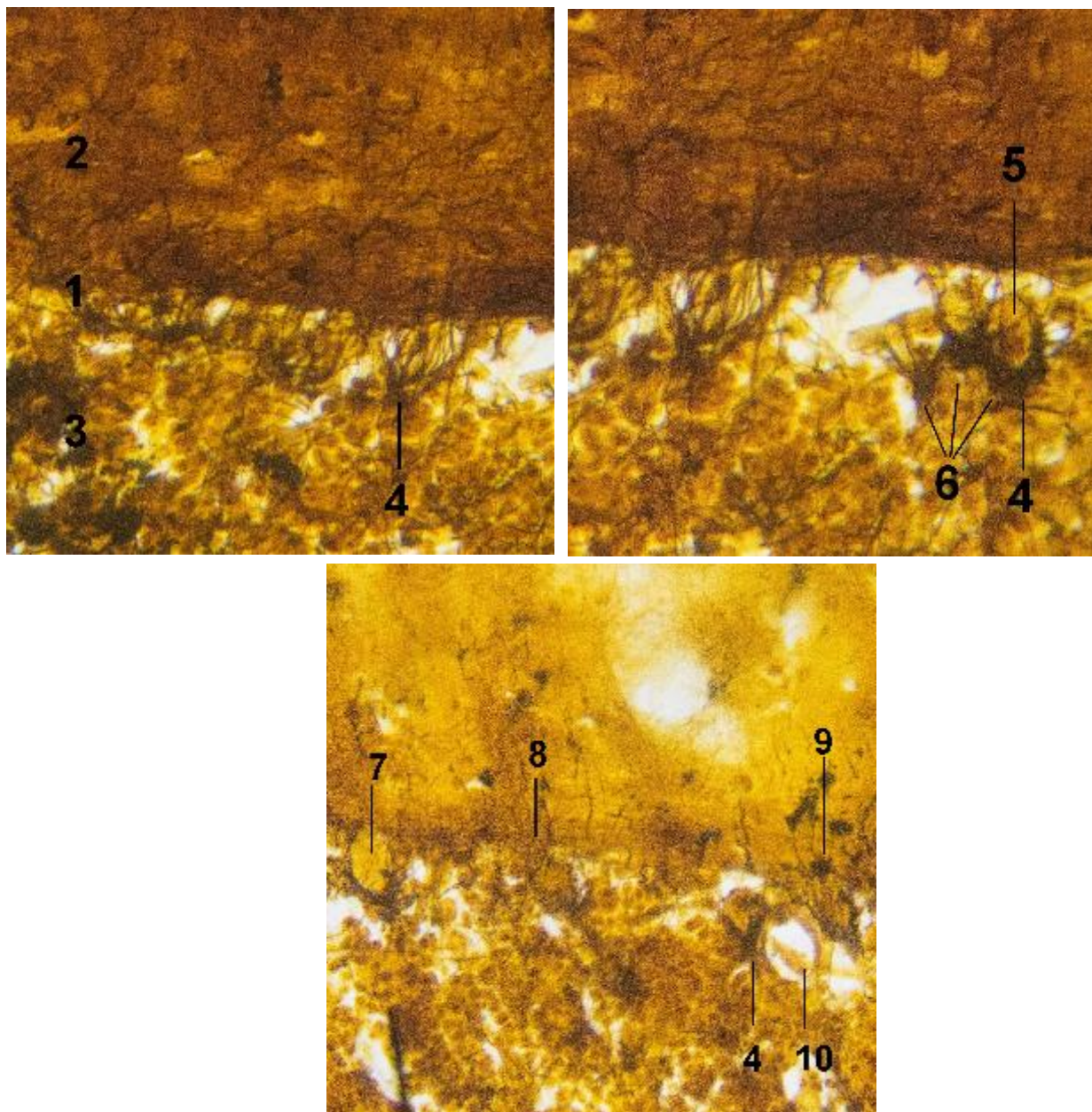


Рисунок 29 – Кора мозжечка белой крысы ЭГ-2 (окраска по Бильшовскому-Грос, ок. 10, об. 40):

1 – ганглионарный слой; 2 – молекулярный слой; 3 – зернистый слой; 4 – чрезмерное уплотнение корзинок, 5 – деформация ядра; 6 – «сгруппированные» клетки Пуркинью; 7 – вакуолизация ядра; 8 – бергмановский глиоцит; 9 – корзинчатая клетка; 10 – пустота вместо клетки Пуркинью

При экспериментальном введении летально-токсической дозы димефосфона у крыс ЭГ-2 образовались «намотки» из аксонов корзинчатых нейронов с чрезмерным уплотнением «корзинок» клеток Пуркинье (рис. 29, 30, 31, 32). В образованных дендритами корзинчатых клетках вокруг тел клеток Пуркинье «корзинках» также обнаруживаются изменения в виде огрубения отростков, обрывов и появления новых мелких ответвлений.

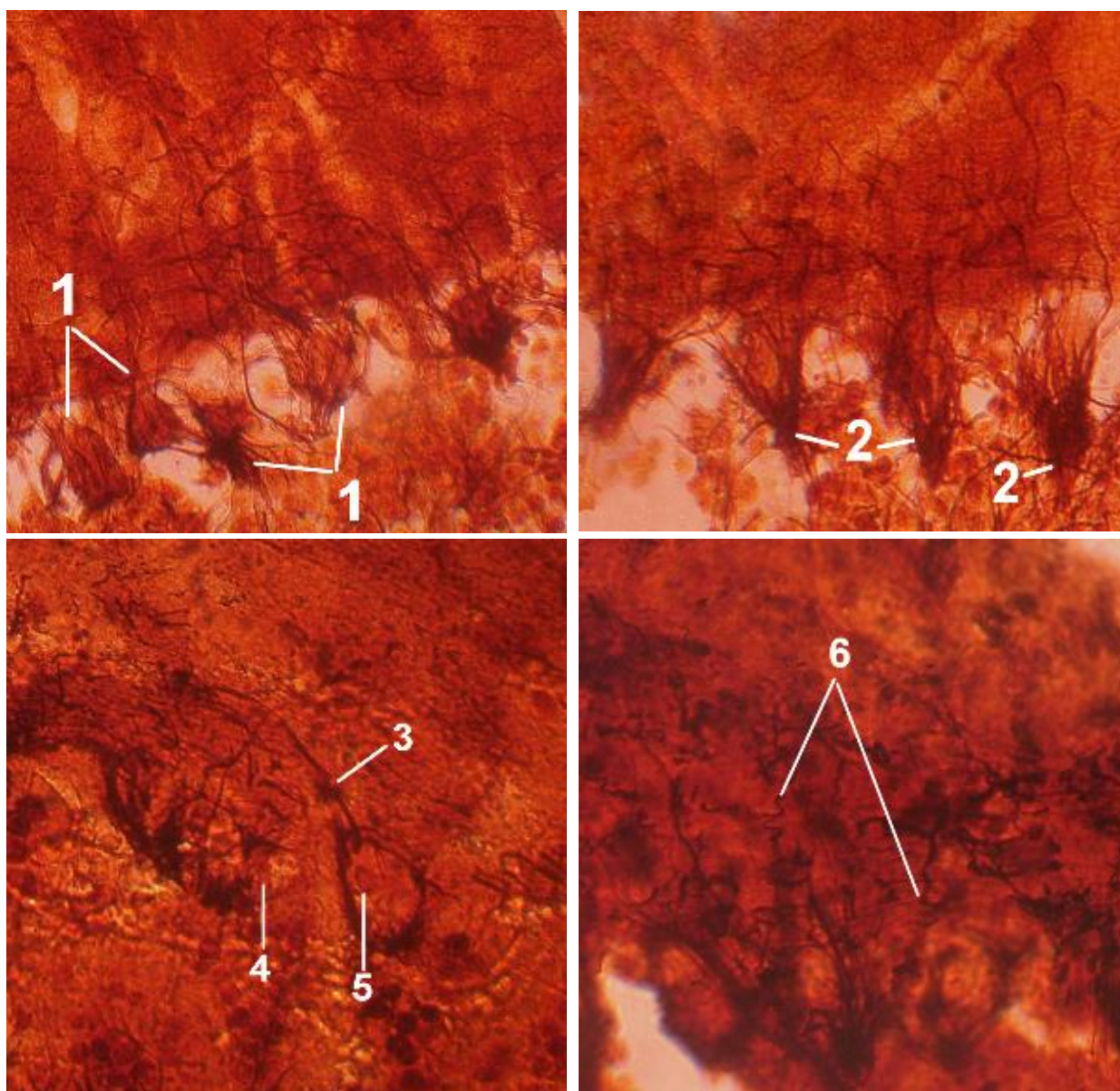


Рисунок 30 – Влияние димефосфона на нейроны коры мозжечка белой крысы ЭГ-2 (окраска по Бильшовскому-Грос, ок. 10, об. 40)

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

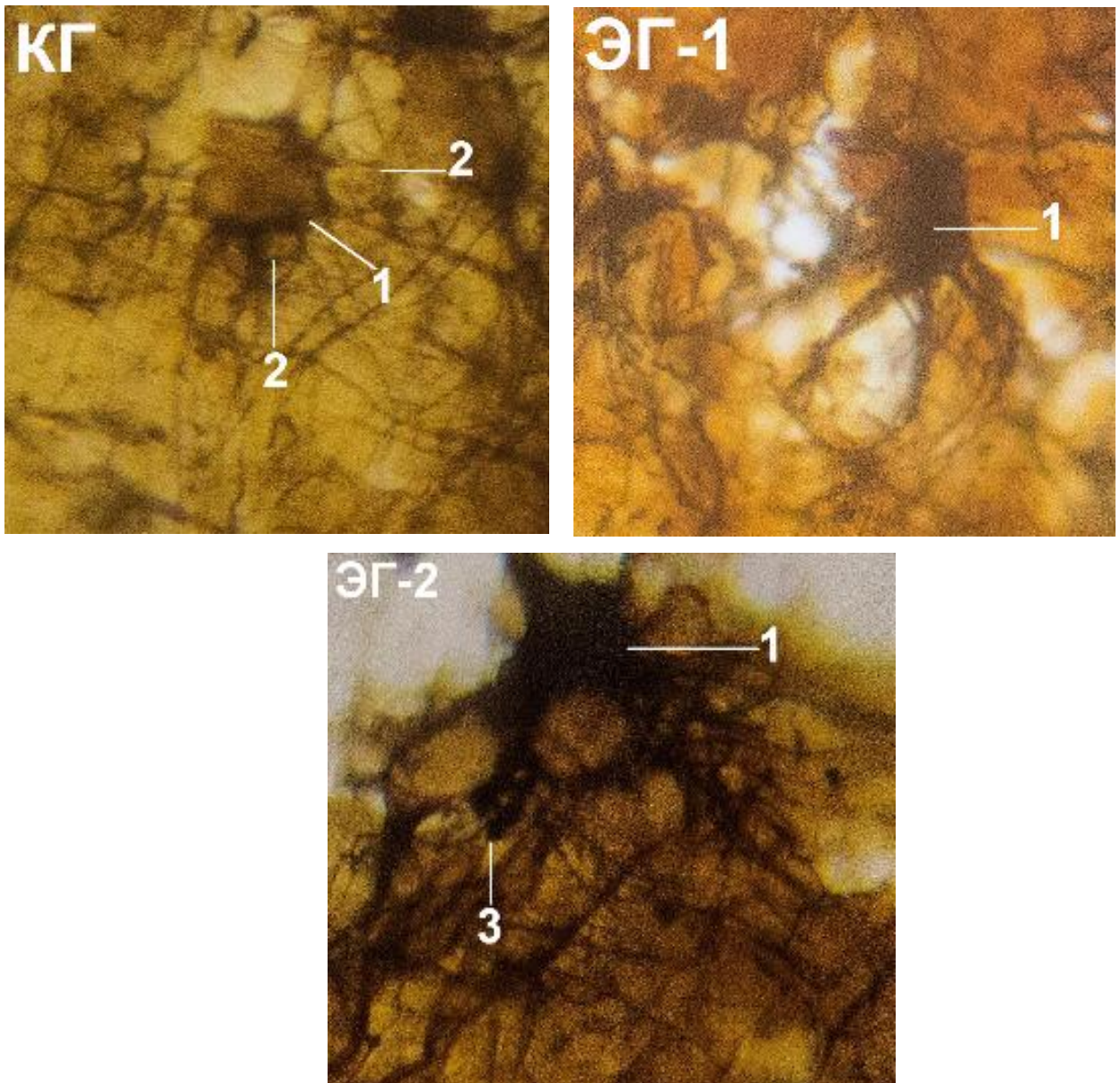
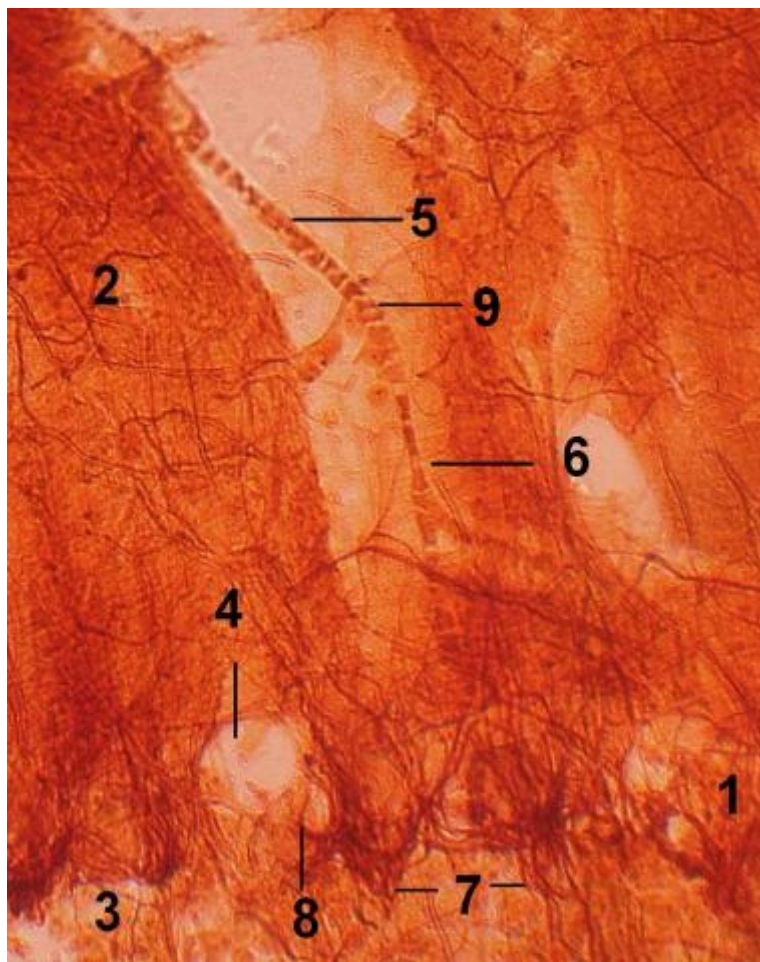


Рисунок 31 – Влияние димефосфона на плотность «корзинок» клеток Пуркинье мозжечка белых крыс (окраска по Бильшовскому-Грос, ок. 10, об. 40)

1 – «корзинки»; 2 – бергмановский глиоцит; 3 – обрыв коллатералей аксона корзинчатой клетки

Кроме этого, у крыс ЭГ-2 мы наблюдали стаз крови, отделение ее фракций (рис. 32).



*Рисунок 32 – Кора мозжечка белой крысы ЭГ-2
(окраска по Бильшовскому-Грос, ок. 10, об. 40)*

1 – ганглионарный слой; 2 – молекулярный слой; 3 – зернистый слой; 4 – пустота на месте бывшей клетки Пуркинье; 5 – кровеносный сосуд; 6 – сужение – «варикоз» сосуда; 7 – огрубение, уплотнение и образование «намоток» из аксонов корзинчатых клеток на «корзинках» клеток Пуркинье; 8 – бергмановский глиоцит; 9 – «сгущение», отделение фракций крови

Таким образом, результаты исследования особенностей цитоархитектоники мозжечка белой крысы под влиянием терапевтической и летально-токсической доз димефосфона показали следующее.

1. Объем клеток Пуркинье составляет $64,71 \pm 0,01$ тыс. мкм^3 , ядер – $11,40 \pm 0,02$ тыс. мкм^3 , ЯЦО – $0,19 \pm 0,03$; НГИ – $6,16 \pm 0,30$. При этом, объем перикарионов и ядер клеток Пуркинье в основании и на вершине извилин различаются. Объем корзинчатых и звездчатых клеток молекулярного слоя

коры мозжечка составляет $10,88 \pm 0,21$ и $1,86 \pm 0,03$ тыс. $\mu\text{м}^3$ соответственно, клеток-зерен зернистого слоя – $4,06 \pm 0,08$ тыс. $\mu\text{м}^3$.

2. При воздействии терапевтической дозы димефосфона установлено статистически значимое увеличение объема перикарионов клеток Пуркинье – на 1,3%, уменьшение объема ядер – на 8,7%, а также 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.

5. 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.

2.3.3 Влияние димефосфона на плотность расположения нейронов мозжечка белой крысы

Результаты морфометрического исследования плотности расположения нейронов коры мозжечка показали, что у крыс КГ на 1 мм^2 площади молекулярного слоя равномерно расположено $128,0 \pm 10,35$ корзинчатых клеток (табл. 11). В ганглионарном слое на такой же площади в один ряд, плотно

прилегая друг к другу, лежат клетки Пуркинье в количестве $30,36 \pm 2,71$ штук. В зернистом слое плотность клеток-зерен на 1 мм^2 составляет $1029,32 \pm 46,51$, они лежат свободно, бессистемно.

Таблица 11 – Результаты влияния димефосона на плотность расположения нейронов мозжечка белых крыс ($M \pm m$)

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

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

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. 11, рис. 33–35).

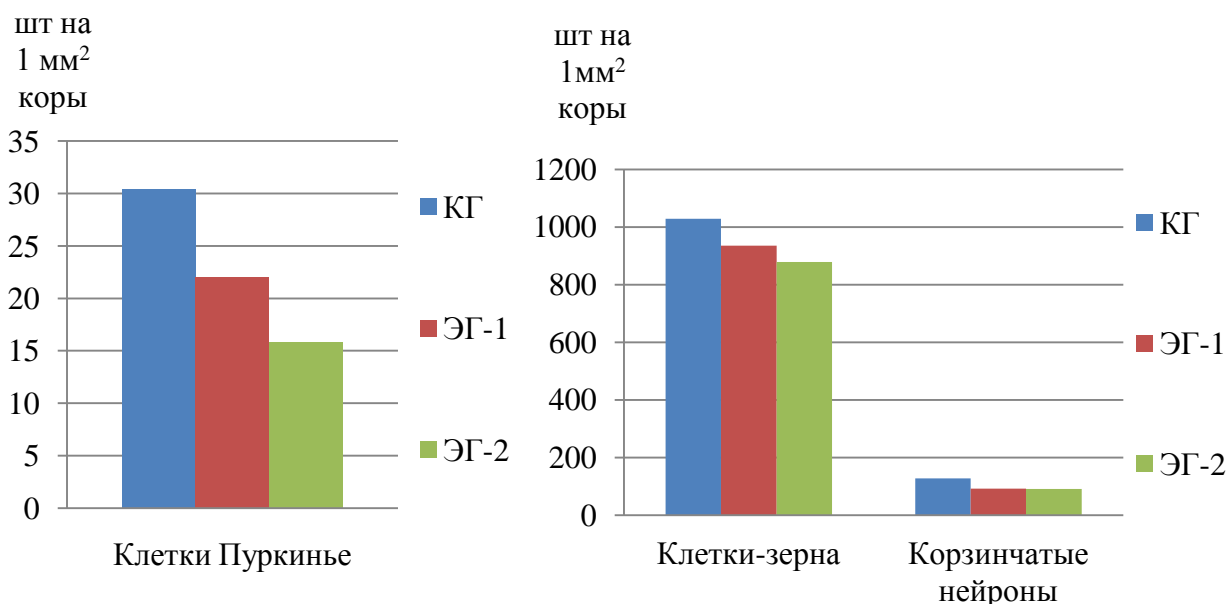


Рисунок 33 – Влияние димефосфона на плотность расположения клеток Пуркинье, клеток-зерен и корзинчатых клеток мозжечка белых крыс

Так, у крыс ЭГ-1 в сравнении с КГ количество корзинчатых клеток на 1 мм^2 молекулярного слоя мозжечка меньше на 27,7%, количество клеток Пуркинье на 1 мм^2 ганглионарного слоя – на 27,5%. Также снижается численность клеток-зерен в зернистом слое на 9,1%, однако по этому показателю различия в сравнении с группой контроля статистически недостоверны.

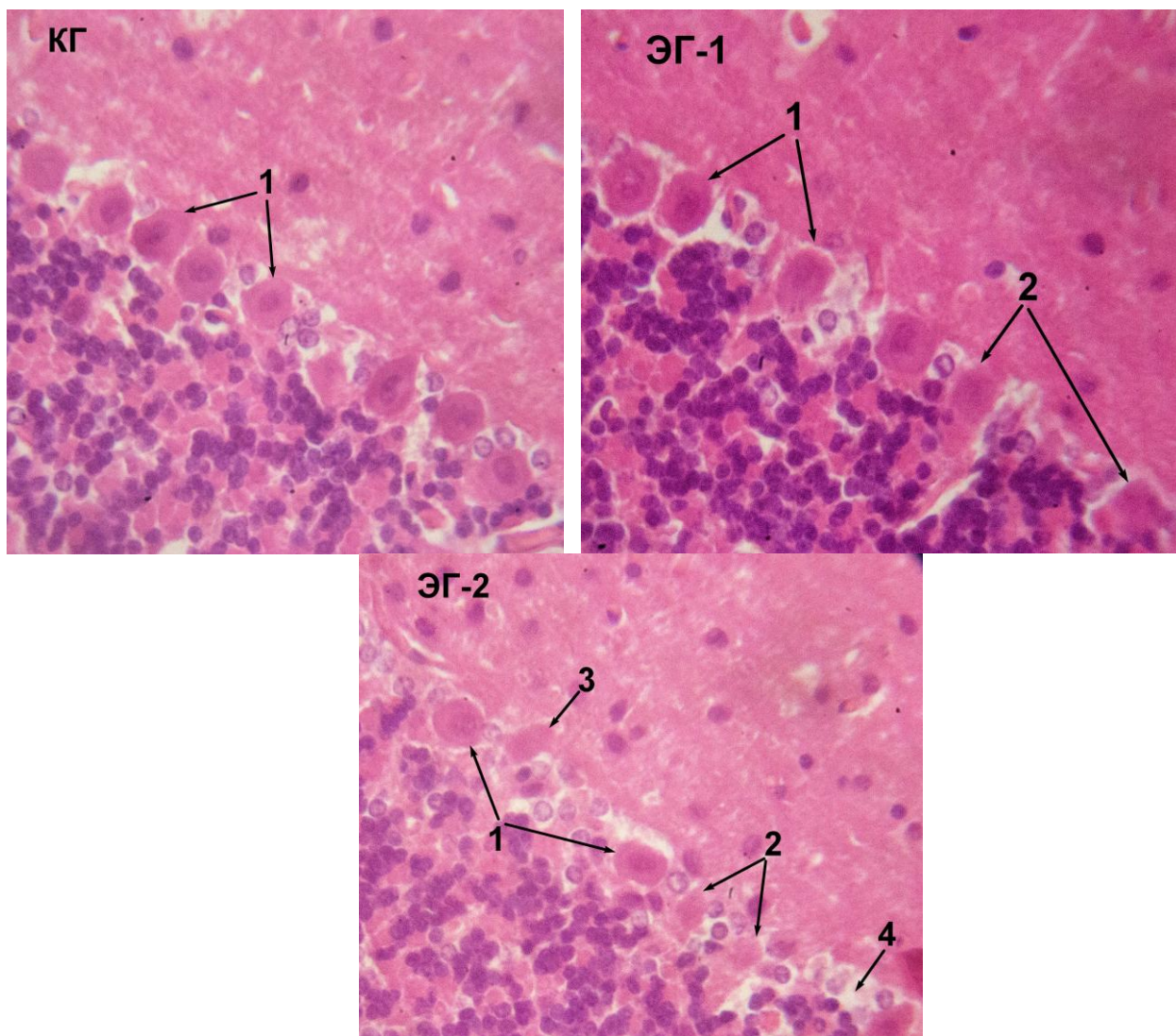


Рисунок 34 – Влияние димефосфона на плотность расположения клеток Пуркинье коры мозжечка белых крыс (окраска гематоксилином и эозином, ок. 8, об. 40)

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)

При воздействии летально-токсической дозы димефосфона у крыс ЭГ-2 плотность расположения нейронов уменьшается более резко, чем у крыс ЭГ-1 (рис. 34, 35). Количество клеток Пуркинье на 1 мм² ганглионарного слоя у крыс ЭГ-2 в сравнении с группой контроля уменьшается на 47,8%. Это заметно на гистопрепаратах, окрашенных гематоксилином и эозином, пикрофуксином по Ван-Гизон, импрегнацией по Бильшовскому-Грос: стройные ряды с плотно расположенными клетками Пуркинье редуют, на их месте располагаются пустоты, дегенерирующие клетки в стадии апоптоза, клеточки, ареолы тканевой жидкости или соединительная ткань. Вместе с тем 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. 29, 34).

У крыс ЭГ-2 также уменьшается плотность расположения корзинчатых клеток в молекулярном слое на 29,2% в сравнении с таковой у крыс КГ, и клеток-зерен в зернистом слое – на 14,7%. Клетки-зерна располагаются хаотично компактными группами.



Рисунок 35 – Влияние димефосфона на плотность нейронов коры мозжечка белых крыс: авторская компьютерная графика. За основу взят рисунок Елисеева В.Г., 1970

Таким образом, по результатам исследования плотности расположения нейронов коры мозжечка белых крыс под влиянием димефосфона установлено следующее.

1. У крыс КГ на 1 мм^2 молекулярного слоя расположено $128,00 \pm 10,35$ корзинчатых клеток, на равной площади зернистого слоя – $1029,32 \pm 46,51$ клеток-зерен, на той же площади ганглионарного слоя – $30,36 \pm 2,71$ клеток Пуркинье.

2. При воздействии терапевтической дозы димефосфона уменьшается плотность расположения корзинчатых клеток на 27,7%, клеток Пуркинье – на 27,5%, клеток-зерен – на 9,1%.

3. 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%. В местах гибели нейронов располагаются пустоты, дегенерирующие клетки в стадии апоптоза, клетки-тени, ареолы тканевой жидкости или соединительная ткань. Нарушается рядность расположения клеток Пуркинье.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Мозжечок на протяжении многих десятилетий остается привлекательным объектом исследований для морфологов, физиологов, фармакологов и других ученых, поскольку является главным центром сенсомоторного управления жизнедеятельностью всего организма (Покровский В.М. и др., 1998; Смирнов В.М., 2002). Несмотря на подробное описание анатомического и гистологического строения мозжечка (Курепина М.М., 1981; Андреева Н.Г. и др., 1999; Сизов Ю.А., 2005; Хейнс Д., 2008; Казакова С.С., 2009; Сусленко С.А., 2009; Маркевич Н.А. и др., 2012; Степаненко А.Ю. и др., 2012; Березюк М.В., 2013; Larsell O., 1952; Paxinos G. et al., 2004; Pijpers A. et al., 2007; Marzban H. et al., 2011; Dell Acqua F. et al., 2013; Armstrong C., 2014), в научной литературе достаточно скромно представлены данные о его количественных характеристиках у млекопитающих. Работы, в которых приводится макро- и микроморфометрическая характеристика мозжечка белых крыс, единичны и не позволяют свести полученные данные в систему, поскольку авторами представлены лишь некоторые отдельные показатели, как например относительная масса мозжечка, толщина коры и некоторых её слоев, площадь профильных тел нейронов (Рыжавский Б.Я. и др., 2003; Орлянская Т.Я., 2004; Долгополова Т.В. и др., 2011).

Наряду с этим, использование в клинической практике лекарственного фосфорорганического препарата димефосфона обуславливает необходимость использования методологически новых научно-обоснованных комплексных подходов в выяснении морфологических особенностей мозжечка при воздействии димефосфона. В частности, изучение влияния терапевтической и летально-токсической доз димефосфона на макро- микроморфологические особенности мозжечка белой крысы позволит, с одной стороны, дать морфофункциональное обоснование действия димефосфона на мозжечок крысы, с другой – пополнить представление о его анатомическом и гистологическом строении количественными характеристиками. Всё это актуализирует пред-

принятое нами морфологическое исследование мозжечка белой крысы на органном, тканевом и клеточном уровнях в норме и под влиянием терапевтической и летально-токсической доз димефосфона.

Для проведения собственных исследований были сформированы три группы здоровых белых крыс линии Wistar по 30 в каждой: КГ, ЭГ-1 и ЭГ-2. Крысам КГ димефосфон не вводили, животные ЭГ-1 и ЭГ-2 получали препарат в дозах 500 и 2500 мг/кг, соответствующих терапевтической и летально-токсической дозам. Суточную дозу димефосфона 500 мг/кг при внутрибрюшинном использовании принимали за терапевтическую, поскольку сегодня 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, 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, поскольку известно, что однократное введение димефосфона крысам в этом количестве приводит к гибели животных 50% (Гараев Р.С. и совт., 1968).

Полученные результаты исследования изложены в научных статьях (Бильданова И.С. и др., 2009; Ипастова И.Д. и др., 2012; Ипастова И.Д. и др., 2013; Перфильева Н.П. и др., 2014; Ипастова И.Д., 2014; Ипастова И.Д. и др., 2014).

3.1. Особенности макроморфологических изменений мозжечка белой крысы под влиянием димефосфона

Впервые представлена комплексная количественная характеристика мозжечка крысы на макроскопическом уровне – определены абсолютная и относительная масса и объем, линейные размеры мозжечка и его анатомических структур. Масса мозжечка взрослой белой крысы уже была ранее опре-

делена Западнюк И.П. (1983), однако наши данные от ранее представленных в литературе несколько отличаются: относительная масса мозжечка (при массе головного мозга и мозжечка $1,73 \pm 0,04$ и $0,24 \pm 0,02$ г соответственно) составляет 14%, тогда как по данным И.П. Западнюк (1983) – всего 12%.

Нами впервые определены макроморфометрические показатели мозжечка и головного мозга крысы под влиянием димефосфона в терапевтической и летально-токсической дозах. Не выявлено статистически значимых различий макроморфометрических показателей мозжечка при воздействии терапевтической дозы димефосфона в сравнении с группой контроля, тем не менее 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%. При воздействии летально-токсической дозы димефосфона достоверно увеличиваются масса мозжечка – на 8,3%, длина – на 4,7%, ширина – на 2,6%, ширина полушария – на 11,4%, а также объем головного мозга – на 8,6%, его ширина – на 3,6%.

Вероятно, что незначительное уменьшение макроморфометрических показателей мозжечка и головного мозга под влиянием терапевтической дозы димефосфона с последующим существенным ростом этих показателей при увеличении вводимой дозы димефосфона до летально-токсической обусловлено нарушением водно-солевого обмена в организме крыс, связанным вначале с потерей массы и истощением (за счет усиления циркуляции крови и лимфы и, как следствие, усиления оттока тканевой жидкости) и, впоследствии, с отеком головного мозга и мозжечка. Наше предположение подтверждают выводы исследователей, установивших увеличение диаметра микрососудов головного мозга и усиления в них кровотока при воздействии димефосфона (Бурнашева Д.В. с соавт., 1982; Чубуков О.П. с соавт., 1983; Данилов В.И. с соавт., 1985; Скоромный Н.А. с соавт.; 1991), а также данные Е.Н. Шуваловой с соавт. (2003), выявивших снижение массы тела и отдельных органов у мышей под влиянием димефосфона в терапевтических дозах.

Выявлена взаимосвязь показателей массы и объема головного мозга крыс до и после его фиксации в 12% растворе формалина.

Определены особенности поведения белых крыс, получавших димефосфон в терапевтической и летально-токсической дозах. При воздействии терапевтической дозы димефосфона на протяжении всего эксперимента и, в частности, непосредственно после введения препарата, крысы сохраняли двигательную активность, были подвижны, игривы, сохраняли хороший аппетит, хорошо реагировали на звуки. При воздействии летально-токсической дозы димефосфона пало 20% крыс в течение второй недели эксперимента; ежедневно в первые три часа после введения препарата животные переходили в боковое положение, у них развивались кратковременные приступы судорог, наблюдали общее угнетение, плохой аппетит, нарушенную координацию движений.

3.2. Особенности микроморфологических изменений мозжечка белой крысы под влиянием димефосфона

Впервые представлена комплексная количественная характеристика мозжечка крысы на микроскопическом уровне – определены высота, диаметр извилин III порядка (на вершине, в середине и у основания), расстояние между ними; площадь каждой извилины III порядка и их общая площадь на 1 мм^2 поверхности мозжечка, количество извилин III порядка на 1 мм^2 поверхности мозжечка, содержание в извилине III порядка белого и серого вещества, толщина белого вещества, коры и всех ее слоев (молекулярного, зернистого, ганглионарного); плотность расположения нейронов молекулярного, ганглионарного и зернистого слоев, объем тел нейронов (корзинчатых, звездчатых, клеток-зерен, клеток Пуркинье), а также объем ядра клеток Пуркинье, ЯЦО, НГИ. Следует отметить, что многими исследователями также были изучены размеры нейронов мозжечка крыс (Калиниченко С.Г., 2003; Орлянская Т.Я., 2004; Евсюков О.Ю. и др., 2012): площадь профильного тела нейронов мозжечка, плотность клеток в 1 и 100 мм^3 коры мозжечка. Однако на-

ми были определены иные показатели, характеризующие размер нейронов, и сравнить их с представленными в литературе не представляется возможным.

Нами установлено статистически значимое различие объема клеток Пуркинье и их ядер на вершине и в основании извилин: наибольшими морфометрическими показателями отличаются ганглионарные нейроны, локализованные в основании извилины. В связи с этим, мы не согласны с Т.Л. Олейник (2004), утверждающей, что размеры тел и ядер клеток Пуркинье в разных областях мозжечка не различаются.

Определено влияние димефосфона в терапевтической и летально-токсической дозах на микроморфометрические показатели мозжечка крысы. При воздействии терапевтической дозы димефосфона диаметр извилин III порядка уменьшился на 16,4% при увеличении плотности расположения извилин III порядка на 76,8%. Остальные микроморфометрические показатели извилин III порядка – высота, толщина белого вещества, коры и ее слоев, площадь извилины, площадь белого и серого вещества – уменьшились (от 5,9 до 33,3%), однако различия в сравнении с группой контроля оказались статистически недостоверными. При уменьшении размеров извилин III порядка расстояние между ними закономерно увеличилось на 35%, однако этот «прирост» также оказался статистически недостоверным. При воздействии летально-токсической дозы димефосфона размер извилин III порядка уменьшился более существенно: в сравнении с группой контроля высота снизилась на 36,9%, диаметр – на 22,3% при увеличении плотности расположения извилин III порядка на 67,5%. Снизились микроморфометрические показатели извилин III порядка и по таким параметрам, как толщина белого вещества, коры, зернистого слоя, площадь белого вещества (от 8,8 до 55,5%), однако различия в сравнении с группой контроля оказались статистически недостоверными. Расстояние между извилинами III порядка у крыс ЭГ-2 уменьшилось на 40%. Уменьшение размеров извилин III порядка при воздействии терапевтической дозы димефосфона и еще более выраженное – при воздействии летально-токсической дозы, в некоторой степени объясняются тем, что под действием димефосфона увеличивается диаметр микрососудов

головного мозга и в них усиливается кровоток (Бурнашева Д.В. и др., 1982; Чубуков О.П. и др., 1983; Данилов В.И. и др., 1985; Скоромный Н.А. и др., 1991).

Выявлены статистически значимые различия объема перикарионов и ядер клеток Пуркинье в мозжечке крыс, получавших димефосфон, в сравнении с группой контроля. При воздействии терапевтической дозы димефосфона установлено увеличение объема перикарионов клеток Пуркинье – на 1,3% и уменьшение объема ядер – на 8,7%, что указывает на начало замедления функций ядра. При воздействии летально-токсической дозы димефосфона объем перикарионов и ядер клеток Пуркинье уменьшился более значительно: объем перикариона – на 12%, объем ядер – на 53%, что свидетельствует о происходящих в клетках Пуркинье глубоких гипотрофических необратимых процессах. В силу этого свидетельствуют также видимые на гистологических препаратах мозжечка крыс ЭГ-2 пикнотические ядра, центральный и периферический хроматолиз, клетки-тени на месте ранее присутствующих клеток Пуркинье, просветления вокруг их перикарионов, изменение формы грушевидных нейронов на шарообразную.

Установлено незначительное увеличение НГИ клеток Пуркинье при воздействии терапевтической дозы димефосфона, свидетельствующее об активном функционировании глиоцитов, и уменьшение НГИ – при воздействии летально-токсической дозы димефосфона, указывающее на снижающуюся активность глиоцитов, деградацию и гибель клеток Пуркинье.

Установлено влияние терапевтической и летально-токсической доз димефосфона на морфологические особенности дендрито-аксонального дерева нейронов мозжечка белых крыс. При воздействии терапевтической дозы димефосфона 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. При воздействии летально-

токсической дозы димефосфона выявлены адаптационно-компенсаторные изменения дендрито-аксонального дерева с элементами патоморфологических: в том числе неравномерное утолщение диаметра дендритов клеток Пуркинье на всем их протяжении, признаки экструзии, образование «культей» нервных отростков, чрезмерное уплотнение «корзиночек» на клетках Пуркинье за счёт сокращения числа нервных отростков корзинчатых клеток, уменьшение количества нервных отростков зернистых клеток.

Выявлено уменьшение плотности расположения нейронов коры мозжечка крыс под влиянием димефосфона. При воздействии терапевтической дозы димефосфона количество корзинчатых клеток и клеток Пуркинье на 1 мм^2 молекулярного и ганглионарного слоя соответственно уменьшается в среднем на 27,6% (на 27,7 и 27,5%). При воздействии летально-токсической дозы димефосфона плотность расположения нейронов уменьшается более резко, чем при воздействии терапевтической дозы препарата: количество клеток Пуркинье уменьшается на 47,8% в сравнении с группой контроля, корзинчатых клеток – на 29,2%, клеток-зерен – на 14,7%. На гистопрепаратах мозжечка крыс, получавших летально-токсическую дозу димефосфона, видно, как стройные ряды с плотно расположенными клетками Пуркинье редуют, на их месте располагаются пустоты, дегенерирующие клетки в стадии апоптоза, клетки-тени, ареолы тканевой жидкости или соединительная ткань. Вместе с тем 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.

Полученные нами данные о морфологических особенностях мозжечка под влиянием летально-токсической дозы димефосфона согласуются с данными многих исследователей, установивших патоморфологические изменения в мозжечке при действии на организм некоторых токсических соединений, радиационного излучения, некоторых заболеваний нервной системы –

густое оплетение перикарионов клеток Пуркинье аксонами корзинчатых клеток, неравномерное многорядное распределение клеток Пуркинье в пределах ганглионарного слоя с эктопией в зернистый слой, уменьшение количества нейронов Пуркинье и клеток-зерен, сморщивание клеток Пуркинье и их ядер с деформацией последних, искажение формы ядер нейронов, образование пузырьков с жидкостью между волокнами белого вещества, хроматолиз, пикноз (Chen S. et al., 1989; Sullivan-Jones P. et al., 1994; Lu M.H. et al., 2000; Fønnum F. et al., 2004; Mehl A. et al., 2006; Monte S.M. et al., 2009; Erickson-Davis C.R., 2010; Ajayi S.A. et al., 2011; Ucheya R.E. et al., 2011; Ramezani A., 2012; Mathisen G.H. et al., 2013; Hazarika R., 2014).

Таким образом, на основании анализа макро-микроморфометрических показателей мозжечка крыс, получавших терапевтическую и летально-токсическую дозу димефосфона (табл. 12), структурных особенностей дендрито-аксонального дерева нейронов, особенностей самочувствия и поведения экспериментальных животных, полагаем, что выявленные морфологические особенности в мозжечке крыс под влиянием терапевтической дозы димефосфона могут быть к обратимым адаптационно-компенсаторные изменениям, под влиянием летально-токсической дозы димефосфона – адаптационно-компенсаторные 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 нервные дуги, в результате чего возникают расстройства двигательных функций, ухудшается аппетит (Покровский В.М. и др., 1998; Смирнов В.М., 2002).

Таблица 12 – Влияние димефосфона на основные морфометрические показатели мозжечка белых крыс ($M \pm m$)

Показатели	Группы животных	КГ	Изменение показателя, %	
			ЭГ-1	ЭГ-2
Макроморфометрические показатели				
Объем, мл ³		0,21±0,06	-4,8	+4,8
Масса, г		0,24±0,02	-8,3	+8,3^{&}
Относительный объем, %		12,96	-5,9	-3,5
Относительная масса, %		13,87	-8,9	+4,1
Ширина, см		1,51±0,05	-0,7	+2,6^{&}
Длина, см		0,64±0,01	-1,6	+4,7^{&}
Высота, см		0,51±0,01	-2	+2
Длина червячка, см		0,84±0,02	-2,4	+2,4
Ширина червячка, см		0,38±0,02	-2,6	+2,6
Длина полушария, см		0,50±0,01	-2	+4
Ширина полушария, см		0,35±0,01	+5,7	+11,4^{&}
Микроморфометрические показатели				
Извилины III порядка				
Высота, мм		1,49±0,10	-21,5	-36,9^{&}
Диаметр (средний), мм		0,61±0,01	-16,4*	-22,9^{&}
Расстояние между извилинами, мм		0,20±0,04	-35	-40
Количество на 1 мм ² , шт		11,75±0,01	+76,8*	+67,5^{&}
Толщина коры, мм		0,34±0,02	-5,9	-8,8
Толщина зернистого слоя, мм		0,16±0,02	-18,7	-12,5
Толщина ганглионарного сл., мм		0,02±0,01	+50	-50
Толщина молекулярного сл., мм		0,17±0,01	-5,9	-5,9
Толщина белого вещества, мм		0,09±0,03	-33,3	-55,5
Клетки Пуркинье				
Объем перикариона, тыс. мкм ³		64,71±0,01	+1,3*	-11,6^{&}
Объем ядра, тыс. мкм ³		11,40±0,02	-8,7*	-53,5^{&}
ЯЦО		0,19±0,03	+5,2	-42,1
НГИ		6,16±0,30	+3,2	-13,7
Плотность нейронов				
Клетки Пуркинье, шт		30,36±2,71	-27,5*	-47,8^{&}
Корзинчатые нейроны, шт		128,00±10,35	-27,7*	-29,2^{&}
Клетки-зерна, шт		1029,32±46,51	-9,1	-14,7^{&}

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

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

В заключение следует отметить, проведенное нами комплексное методологически обоснованное и обеспеченное современными современными методами исследование, позволило впервые установить 53 макро-микроморфометрических показателя-стандарта морфологической нормы головного мозга и мозжечка здоровой зрелой белой крысы, а также подтвердить фармакологическое воздействие терапевтической и летально-токсической доз димефосфона на органном, тканевом и клеточном уровнях.

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 игловидных/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 мм^2 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 клеток Пуркинье на всем их протяжении, чрезмерное уплотнение «корзинок» на клетках Пуркинье за счёт сокращения числа нервных отростков корзинчатых клеток, признаки экстррузии, 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.

ние, 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 семь макроморфометрических показателей головного мозга и 46 макро-микроморфометрических показателей мозжечка белой крысы на органном, тканевом и клеточном уровнях являются нормативными стандартами 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 ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авдеев, Д. Б. Анатомотопографические особенности блуждающего нерва у домашних птиц из отряда гусеобразные / Д. Б. Авдеев // Ветеринария Кубани. – 2012. – № 2. – С. 8-10.
2. Аврущенко, М. Ш. Изменения популяции клеток Пуркинье мозжечка в динамике постреанимационного периода, после остановки системного кровообращения / М. Ш. Аврущенко, А. В. Афанасьева // Современные методы диагностики и лечения в реаниматологии. – 2009. – С. 5-7.
3. Автандилов, Г. Г. Основы количественной патологической анатомии / Г. Г. Автандилов. – М. : Медицина, 2002. – 240 с.
4. Алексеева, Н. В. Сравнительное влияние фосфорорганических соединений на функции почек и легких у детей : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Алексеева. – М., 1982. – 18 с.
5. Альмяшева, М. И. Гемодинамические эффекты комбинации димефосфона с традиционными антиаритмическими средствами / М. И. Альмяшева, Л. А. Балыкова, И. А. Маркелова [и др.] // Современные методы диагностики и лечения в медицине. Проблемы, перспективы. – 2000. – С. 76-79.
6. Андреева, Н. Г. Эволюционная морфология нервной системы позвоночных / Н. Г. Андреева, Д. К. Обухов. – М. : Лань, 1999. – 384 с.
7. Анчикова, Л. И. К механизму действия отечественного препарата димефосфона / Л. И. Анчикова, И. Х. Валеева, И. А. Студенцова // Казанский медицинский журнал. – 2005. – Т. 86. – № 2. – С. 92-97.
8. Апшаева, Н. В. Сравнительная оценка гепатопротекторной активности димефосфона, мексидола и токоферола ацетата при токсическом поражении печени : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. В. Апшаева – Купавна, 2001. – 15 с.
9. Астапов, В. М. Атлас «Нервная система человека. Строение и нарушения» / В. М. Астапов, Ю. В. Микадзе. – М. : ПЕР СЭ, 2004. – 80 с.
10. Афанаскина, Л. Н. Сравнительная характеристика клеточных субпопуляций мозжечка серой жабы (*bufo bufo*) и остромордой ля-

гушки (*rana arvalis*) в условиях антропогенного воздействия / Л. Н. Афанаскина // Вестник Красноярского государственного педагогического университета им. В.П. Астафьева. – 2012. – № 1. – С. 387-391.

11. Афанаскина, Л. Н. Структурный полиморфизм клеточных популяций слоев мозжечка лягушки остромордой некоторых биотопов Красноярского края в условиях антропогенного воздействия / Л. Н. Афанаскина, Т. Я. Орлянская // Вестник Красноярского государственного аграрного университета. – 2012. – № 8. – С. 87-93.

12. Ахмедов, Р. Л. Возрастные, индивидуальные изменения морфологических и морфометрических параметров коры мозжечка у человека : дис. ... канд. мед. наук / Р. Л. Ахмедов. – Санкт-Петербург, 2007. – 123 с.

13. Байбаков, С. Е. Морфофункциональная характеристика клеток мозжечка при действии низкочастотного импульсного электромагнитного поля : дис. ... канд. биол. наук / С. Е. Байбаков. – Воронеж, 2001. – 244 с.

14. Байбаков, С.Е. Сравнительная характеристика морфометрических параметров головного мозга у взрослого человека в период зрелого возраста / С. Е. Байбаков, И. В. Гайворонский, А. И. Гайворонский // Вестник Санкт-Петербургского университета. – 2009. – №1. – С. 111-117.

15. Балашов, В. П. Характеристика противоаритмической активности димефосфона / В. П. Балашов, Л. А. Балыкова, Р. С. Гараев [и др.] // Казанский медицинский журнал. – 2004. – Т. 85. – № 3. – С. 200-203.

16. Балыкова, Л. А. Экспериментально-клиническое исследование эффективности метаболической терапии нарушений ритма сердца: автореф. дис. ... докт. мед. наук / Л. А. Балыкова. – Казань, 1999. – 34 с.

17. Бархатова В. П. Нейротрансмиттерная организация и функциональное значение мозжечка / В. П. Бархатова // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. – 2010. – Т. 4. – № 3. – С. 44-49.

18. Березюк, М. В. Макроморфология и цитоархитектоника мозжечка диких нелетающих и одомашенных птиц / М. В. Березюк // Сборник научных трудов Sworld. – 2013. – Т. 36. – № 2. – С. 44-47.

19. Бильданова, И.С. Общетоксические свойства димефосфона / И. С. Бильданова, И. Д. Ипастова, Л. Н. Милюткина // Университет-

ское образование: проблемы и перспективы : Сб. мат. Молодежного науч. форума (24 янв. 2009). — Ульяновск : УлГПУ, 2009. — С. 303–306.

20. Блинков, С. М. Мозг человека в цифрах и таблицах / С. М. Блинков, И. И. Глезер. — Л. : Медицина, 1964. — 470 с.

21. Бондаренко, Я. С. Исследование вероятностной модели дендритов нейронов / Я. С. Бондаренко, В. М. Турчин // Математические машины и системы. — 2011. — № 3. — С. 23-31.

22. Булатов, В. П. Влияние димефосфона на структуру костей на модели рахита у крыс / В. П. Булатов, И. А. Студенцова // Современные методы исследования в клинике и эксперименте. — 1997. — Ч. 1. — С. 23-24.

23. Булатов, В. П. Состояние миокарда новорожденных после перинатальной гипоксии и методы коррекции постгипоксической патологии сердца / В. П. Булатов, Л. К. Фазлеева, М. Н. Алиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т. 7. — № 5. — С. 99-100.

24. Бурнашева, Д. В. Воздействие неантихолинэстеразных ФОС на микроциркуляторное русло / Д. В. Бурнашѐва, Х. Г. Валеева, И. В. Заиконникова [и др.] // ДСП. — Казань, 1982. — 2 с.

25. Бурнашева, Д. В. Структурные особенности элементов нервной и сосудистой систем после введения димефосфона животным / Д. В. Бурнашева, Х. Г. Валеева, А. З. Миндубаева [и др.] // Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ. — 1996. — С. 26.

26. Булатов, В. П. Состояние миокарда новорожденных после перинатальной гипоксии и методы коррекции постгипоксической патологии сердца / В. П. Булатов, Л. К. Фазлеева, М. Н. Алиева [и др.] // Вопросы современной педиатрии. — 2008. — Т.7. — № 5. — С. 98-100.

27. Бурыкин, И. М. Влияние димефосфона на внутриутробное развитие крысы и дифференцировку гладкомышечных клеток внутренних органов : дис. ... канд. мед. наук / И. М. Бурыкин. — Казань, 2004. — 174 с.

28. Буянова, Э. Я. Морфология блуждающего нерва гусей, кур и уток / Э. Я. Буянова // Вестник ветеринарии. — 2014. — № 1 (68). — С. 25-29.

29. Валеева, И. Х. Фармакологическая коррекция нарушений перекисного окисления липидов, вызываемых ксенобиотиками : авто-

реф. дис. ... докт. мед. наук / И. Х. Валеева. – Казань, 2004. – 35 с.

30. Валеева, И. Х. Сравнительное изучение эффективности димефосфона и ксидифона при индометацин-индуцированной гастропатии у крыс / И. Х. Валеева, А. Ф. Титаренко, Л. Е. Зиганшина // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2010. – Т. 73. – № 12. – С. 21-24.

31. Валеева, И. Х. Димефосфон проявляет противовоспалительную и антиоксидантную активность на модели хронического аутоиммунного воспаления / И. Х. Валеева, А. Ф. Титаренко, В. Н. Хазихметова [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2011. – Т. 74. – № 3. – С. 13-16.

32. Вахов, В. П. Возрастные особенности ангио- и цитоархитектоники коры полушарий большого мозга и мозжечка белой крысы / В. П. Вахов, И. Л. Пономарёва, Ф. Х. Низамов [и др.] // Развивающийся мозг. – 1987. – № 16. – С. 16-21.

33. Визель, А. А. Димефосфон в коррекции нарушенной функции внешнего дыхания при туберкулезе легких / А. А. Визель // Сов. медицина. – 1991. – № 9. – С. 60-62.

34. Визель, А. А. Диметилноксобутилфосфонилдиметилат (Димефосфон): применение в пульмонологии и фтизиатрии / А. А. Визель, А. О. Визель, Л. И. Щукина // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2013. – № 3. – С. 40-44.

35. Газизов, Р. М. Динамика параметров иммунной системы у больных хронической ревматической болезнью сердца при стандартной терапии с дополнительным применением димефосфона / Р. М. Газизов // Казанский медицинский журнал. – 2010. – Т. 91. – №6. – С. 745-749.

36. Гараев, Р. С. Влияние диметилового эфира 3-кетобутилфосфоновой кислоты на холинэргические процессы / Р. С. Гараев, И. А. Студенцова // Действие нейротропных средств на нервную и гуморальную регуляцию. – 1968. – С. 49-50.

37. Гараев, Р.С. Изыскание новых лекарственных средств в рядах фосфорорганических соединений / Р. С. Гараев // Казанский государственный медицинский университет. – 2008. – № 5. – С. 585-590.

38. Гибдрахманова, М. Г. Эффективность реминерализующей способности ультрафонофореза димефосфона при среднем кариесе / М. Г. Гибдрахманова, Т. В. Халимдарова, А. Д. Ласкин [и др.] // Мат.

конф., посв. 70-летию общества стоматологов и 100-летию со дня рождения проф. Е.А. Домрачевой. – Казань, 1992. – С. 18-19.

39. Гилерович, Е. Г. Анализ морфологических проявлений воспалительной реакции в спинном мозгу крыс вистар на экспериментальной модели / Е. Г. Гилерович, Е. А. Федерова, И. Н. Абдурасулова // Морфология. – 2010. – Т. 138. – № 5. – С. 16-20.

40. Горальский, Л. П. Морфофункциональная характеристика и морфометрические показатели спинного мозга и спинномозговых узлов собак / Л. П. Горальский, И. М. Сокульский, Г. А. Назарчук [и др.] // Вет. медицина Украины. – 2007. – № 12. – С. 34-36.

41. Горожанин, А. В. Влияние димефосфона, сермиона, пир-ацетама на реактивность мозговых сосудов и локальный мозговой кровоток (экспериментальное-клиническое исследование) : автореф. дисс. ... канд.мед.наук / А. В. Горожанин. – Казань, 1993. –15 с.

42. Горшенин, Ю. А. Экспериментальное изучение эффективности димефосфона при ишемии миокарда / Ю. А. Горшенин, В. Г. Малышев // Современные методы исследования в клинике и эксперименте. – 1997. – Ч. 1. – С. 34.

43. Гуляев, И. В. Физико-химические исследования комплексов димефосфона с соединениями лития в водных средах и прогнозирование лекарственных композиций на их основе / И. В. Гуляев : дисс. ... канд. фарм. наук. – Курск, 2009. – 179 с.

44. Гундарова, О. П. Реакция нейронов коры мозжечка на малые радиационные воздействия / О. П. Гундарева, В. П. Фёдоров, Р. В. Афанасьев // Морфология. – 2009. – Т. 136. – № 4. – С. 44-45.

45. Гундарова, О. П. Возрастная структурно-функциональная перестройка коры мозжечка лабораторных крыс / О. П. Гундарева, Н. В. Маслов // Журнал анатомии и гистопатологии. – 2013. – Т. 2. – № 3(7). – С. 32-36.

46. Гусев, Д. В. Морфометрическая характеристика мозжечка и его отделов в раннем плодном периоде онтогенеза человека / Д. В. Гусев // Вестник новых медицинских технологий. – 2013. – Т. 20. – № 2. – С. 44-47.

47. Давыдов, В. Я. Влияние димефосфона на кислотно-основное состояние крови у больных с инфекционными заболеваниями / В. Я. Давыдов // Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ. – Казань, 1996. – С. 48.

48. Данилов, А. В. Структурно-функциональные особенности мозжечка крыс при действии алкоголя и физической нагрузки : дис. ... канд. биол. наук / А. В. Данилов – Уфа, 2009. – 173 с.
49. Данилов, В. И. Вазоактивное средство, нормализующее функции ЦНС / В. И. Данилов, Х. М.Шульман, И. В. Заиконникова [и др.] // Авт. св. № 1754111 (12.12.84)
50. Данилов, В. И. Экспериментальное сравнительное изучение реакций мозгового кровотока в параконтузионной зоне на введение кавинтона и димефосфона / В. И. Данилов, А. В. Горожанин // ДСП. – Казань, 1985. – 10 с.
51. Данилов, В. И. Фармакологическая коррекция нарушений реактивности сосудов головного мозга при его травме / В. И. Данилов // Физиология, патофизиология и фармакология мозгового кровообращения. – Тбилиси, 1988. – С. 64.
52. Данилов, В. И. Коррекция цереброваскулярной реактивности – новый подход к фармакотерапии нарушений мозгового кровообращения / В. И. Данилов, А. В. Горожанин, И. А. Студенцова [и др.] // Новое, прогрессивное в практику здравоохранения. – Ульяновск, 1993. – С. 167-168.
53. Данилов, В. И. Применение димефосфона для нормализации мозгового кровообращения и восстановления функции нервной системы / В. И. Данилов // Аптека. – 2000. – № 14. – С. 10.
54. Данилов, В. И. Димефосфон – препарат выбора при заболеваниях нервной системы / В. И. Данилов, И. А. Студенцова // Терра Медика Нова. – 2000. – № 1. – С. 417-425.
55. Данилов, Е. В. Адаптационно-компенсаторные реакции мозжечка в условиях длительного воздействия гипоксии и гиподинамии : дис. ... канд. биол. наук / Е. В. Данилов. – Уфа, 2010. – 149 с.
56. Дикова, О. В. Применение димефосфона и аэроионотерапии при экземе / О. В. Дикова // Казанский медицинский журнал. – 2009. – Т. 90. – № 3. – С. 411-413.
57. Долгополова, Т. В. Динамика массы тела, головного мозга, гипофиза и надпочечных желез при хронической алкогольной интоксикации у крыс с различной толерантностью к алкоголю / Т. В. Долгополова, А. Г. Кварцхелия, С. Н. Семенова // Вестник новых медицинских технологий. – 2011. – Т. 18. – № 2. – с. 140.
58. Евсюков, О. Ю. Структурные изменения в нейронах коры

мозжечка крыс при экспериментальном моделировании алиментарного дефицита магния / О. Ю. Евсюков, А. А. Желтова, А. Е. Бусыгин [и др.] // XVII Региональная конференция молодых исследователей Волгоградской области: тез. докл. конф. – Волгоград : ВолгГМУ, 2012. – С. 26-28.

59. Евсюков, О. Ю. Патоморфологические особенности головного мозга при моделировании алиментарного дефицита магния : дис. ... канд. мед. наук / О. Ю. Евсюков. – Волгоград, 2013. – 23 с.

60. Елисеев, В.Г. Атлас микроскопического и ультрамикроскопического строения клеток, тканей и органов / В.Г. Елисеев, Ю.Г. Афанасьева, Е.Ф. Котовский. – М. : Медицина, 1970. – 399 с.

61. Емелёва, Т. Ф. Структурно-функциональные особенности мозжечка крыс при стрессе : дис. ... канд. биол. наук / Т. Ф. Емелёва. – Уфа, 2005. – 151 с.

62. Емельянчик, С. В. Структурные и гистохимические изменения в клетках Пуркинье мозжечка крыс при холестазах / С. В. Емельянчик, С. М. Зиматкин // Морфология. – 2013. – Т. 143. – № 2. – С. 19-23.

63. Есаков, С. А. Изменение площади клеток Пуркинье коры мозжечка в постнатальном онтогенезе у белой мыши / С. А. Есаков // Вестник Удмуртского университета. – 2008. – № 6-1. – С. 99-104.

64. Жамбулатов, М. М. Морфология автономной нервной системы почек крупного рогатого скота казахской белоголовой породы в пренатальный период онтогенеза / М. М. Жамбулатов, О. А. Матвеев // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2012. – Т. 5. – № 37-1. – С. 256-259.

65. Журавлев, Д. В. Патогенетическое обоснование применения димефосфона при остром первичном пиелонефрите : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Д. В. Журавлев. – Саранск, 2006. – 17 с.

66. Западнюк, И. П. Лабораторные животные / И. П. Западнюк, В. И. Западнюк, Е. А. Захария [и др.]. – Киев: Вища школа, 1983. – 383 с.

67. Захаревский, С. А. Ведущие механизмы развития циркуляторной гипоксии плода и способы ее коррекции : автореф. дисс. ... канд. мед. наук / С. А. Захаревский. – Саранск, 2003. – 17 с.

68. Зиганшина, Л. Е. Механизм действия димефосфона / Л. Е. Зиганшина, И. А. Студенцова, И. Х. Валеева [и др.] // Эксперименталь-

ная и клиническая фармакология. – 1992. – № 2. – С. 43-45.

69. Зиганшина, Л. Е. Сравнительное изучение влияния монофосфоната димефосфона и бифосфоната ксидифона на гистоморфометрические показатели строения позвонков крыс при моделировании глюкокортикостероидного остеопороза / Л. Е. Зиганшина, З. А. Бурнашева, И. Х. Валеева, И. Г. Салихов [и др.] // Экспериментальная и клиническая фармакология. – 2002. – Т. 65. – № 5. – С. 62-65.

70. Ильичева В. Н. Характеристика филогенетически различных отделов коры головного мозга крыс после облучения / В. Н. Ильичева, Б. Н. Ушаков // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2012. – № 2. – С. 85-89.

71. 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.

72. 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.

73. 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, 2013. — С. 61–64.

74. 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.

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

76. Кадурина, Т. И. Принципы реабилитации больных с дисплазией соединительной ткани / Т. И. Кадурина, Л. Н. Аббакумова //

Лечащий врач. –2010. – № 4. – С. 28.

77. Казакова, С. С. Магнитно-резонансно-томографическая анатомия мозжечка / С. С. Казакова // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2009. – № 2. – С. 33-37.

78. Калиниченко, С. Г. Нейроны коры мозжечка, нейрохимическая и пространственная организация : дис. ... докт. биол. наук / С. Г. Калиниченко. – Владивосток, 2003. – 558 с.

79. Калиниченко, С. Г. Самоорганизация нейронных систем и модульная архитектура головного мозга / С. Г. Калиниченко, Н. Ю. Матвеева // Тихоокеанский медицинский журнал. – 2010. – № 4. – С. 8-11.

80. Кемаева, Н. Н. Экспериментально-клиническое исследование противоаритмической активности комбинаций димефосфона с традиционными антиаритмическими средствами : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Н. Н. Кемаева. – Саранск, 2000. – 18 с.

81. Киладзе, А. Б. Морфометрические параметры мозжечка африканского страуса / А. Б. Киладзе // Главный зоотехник. – 2013. – № 6. – с. 30-34.

82. Коротовская, О. А. Макро- и микроморфология ганглиев тазового сплетения у представителей семейства собачьих / О. А. Коротовская, Г. А. Хонин // Аграрный вестник Урала. – 2008. – № 11. – С. 50-51.

83. Костин, Я. В. Клиническое испытание влияния димефосфона на локальную сократимость миокарда левого желудочка / Я. В. Костин, Н. Н. Куликова, Е. А. Степанова // Актуальные проблемы современного здравоохранения и медицины. – Саранск, 1999. – Вып. 1. – С. 135-138.

84. Куликова, Н. Н. Опыт применения отечественного мембраностабилизирующего и антиацидотического препарата димефосфона при дилатационной кардиопатии / Н. Н. Куликова, Е. А. Степанова, Я. В. Костин // Клинико-экспериментальные аспекты современной медицины. – Саранск, 1999. – Ч. 2. – С. 13-14.

85. Курепина, М. М. Мозг животных / М. М. Курепина. – М. : Наука, 1981. – 146 с.

86. Куршакова, Л. Н. Влияние димефосфона на некоторые показатели иммунитета у больных аутоимунным тиреоидитом : автореф.

дисс. ... канд. мед. наук / Л. Н. Куршакова. – Казань, 1995. – 18 с.

87. Лияскина, А. В. Функционально-морфологические нарушения при ожоге на фоне кровопотери и их коррекции антигипоксантами и аэроионами кислорода (экспериментальное исследование) : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Лияскина. – Саранск, 2002. – 17 с.

88. Лобанов, С. А. Мозжечок и внешние факторы / С. А. Лобанов, Т. Ф. Емелёва, А. В. Данилов [и др.] // Медицинский вестник Башкортостана. – 2006. – № 1. – С. 75-77.

89. Лобанов, С. А. Влияние гипердинамии на ультраструктуру и метаболизм мозжечка у крыс / С. А. Лобанов, А. Ю. Костарёв, В. Ю. Корнаухов [и др.] // Вестник Челябинского государственного педагогического университета. – 2009. – № 4. – С. 308-319.

90. Лютикова, Т. М. Особенности морфометрических показателей популяций нейронов ЦНС у птиц и млекопитающих / Т. М. Лютикова, Н. Б. Жданова, Т. Б. Володичева [и др.] // Морфология. – 2008. – Т. 133. – № 2. – С. 79-80.

91. Малышев, В. Г. Влияние димефосфона на гомеостаз организма: монография / В. Г. Малышев, И. В. Федосейкин. – Москва: Наука, 2007. – 215 с.

92. Малышев, В. Г. Применение димефосфона в медицине: монография / В. Г. Малышев, И. В. Федосейкин. – Москва: Наука, 2008. – 172 с.

93. Маркевич, Н. А. Сравнительно анатомическое исследование морфометрических параметров черепа, головного мозга и мозжечка у беспородных белых крыс / Н. А. Маркевич, В. Ю. Калюжка, В. А. Плеханова // Science4health 2013. Клинические и теоретические аспекты современной медицины: материалы V Международной научной конференции (29 окт.–2 нояб. 2013) . – М. : РУДН, 2013. – 199 с.

94. Мельникова, Н. Б. Разработка ноотропных лекарственных средств на основе комплексов димефосфона с соединениями лития / Н. Б. Мельникова, И. В. Гуляев, А. А. Волков [и др.] // Курский научно-практический вестник человек и его здоровье. – 2009. – № 4. – С. 137-145.

95. Мельникова, Н. Б. Разработка фармацевтической композиции мицефосфон с димефосфоном и ее исследование при моделировании остеопороза / Н. Б. Мельникова, А. Е. Большакова, М. В. Сидорова [и др.] // Химико-фармацевтический журнал. – 2012. – Т. 46. – №8. –

С.33-38.

96. Мосина, Л. М. Профилактика язвообразования при экспериментальном панкреатите / Л. М. Мосина, Т. В. Тарасова, О. В. Авдейкина [и др.] // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. – 2009. – № 7. – С.39-44.

97. Мосягин, И. И. Влияние димефосфона и ксидифона на обмен коллагена при аллоксановом диабете : автореф. дис. ... канд. мед. наук / И. И. Мосягин. – Саранск, 2006. – 15 с.

98. Нестеров, О. В. Эффективность внутрикостного использования димефосфона при лечении посттравматического остеомиелита нижней челюсти / О. В. Нестеров // Мат. конф., посв. 70-летию общества стоматологов и 100-летию со дня рождения проф. Е.А. Домрачевой. – Казань, 1992. – С. 50-51.

99. Низамутдинова, Э. Р. Влияние димефосфона на показатели антиоксидантной системы организма, содержание нитрит-иона в сыворотке крови у больных сахарным диабетом 2 типа, осложненного синдромом диабетической стопы / Э. Р. Низамутдинова, Л. И. Анчикова, Л. Е. Славин [и др.] // Практическая медицина. – 2010. – №4 (43). – С. 129-131.

100. Николаева, И. В. Влияние стресса в позднем пренатальном онтогенезе на морфометрические показатели развития головного мозга белых крыс / И. В. Николаева, Д. С. Белолобская, Н. А. Варфоломеева // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований. – 2011. – № 8. – С. 64-65.

101. Новожилова, А. А. Клинико-патогенетическое обоснование применения димефосфона при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. А. Новожилова. – Чебоксары, 2000. – 17 с.

102. Олейник, Т. Л. Морфометрическое и функциональное изучение созревания клеток Пуркинье мозжечка в онтогенезе зрело- и незрелорождающихся животных : дис. ... канд. биол. наук / Т. Л. Олейник. – Санкт-Петербург, 2004. – 120 с.

103. Олейник, Т. Л. Постнатальное развитие формы клеток Пуркинье мозжечка в онтогенезе морской свинки guinea pig / Т. Л. Олейник, Р. А. Григорьян // Журнал эволюционной биохимии и физиологии. – 2008. – № 1. – С. 94-99.

104. Орлянская, Т. Я. Пластичность нейронных популяций коры

и подкорковых образований мозжечка в филогенезе позвоночных : дис. ... докт. биол. наук / Т. Я. Орлянская. – Омск, 2004. – 174 с.

105. Орлянская, Т. Я. Оценка перестроек структур ЦНС молодых животных после воздействия слабыми алкогольными напитками / Т. Я. Орлянская, Т. И. Устинова, С. В. Чижова [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2011. – № 6. – С. 695-698.

106. Осянин, К. А. Влияние сочетанного действия диоксина и свинца на ультраструктуру клеток тканей кроликов и применение средств лечения и профилактики : автореф. дисс. ... канд. биол. наук / К. А. Осянин. – Казань, 2012. – 21 с.

107. Папуниди, К. Х. Эффективность лекарственных средств при сочетанном отравлении белых крыс диоксином и кадмия хлоридом / К. Х. Папуниди, А. В. Иванов, И. Р. Кадиков [и др.] // Аграрный вестник Урала. – 2012. – № 5. – С.48-49.

108. Парфенов, В. Е. Эффективность димефосфона у больных с первичными и вторичными нарушениями мозгового кровообращения / В. Е. Парфенов // Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ. – Казань, 1996. – С. 98.

109. Пенионжкевич, Д. Ю. Новые технологии нейрометаболической терапии при цереброваскулярных заболеваниях / Д. Ю. Пенионжкевич, Ф.Е. Горбунов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. – 2009. – Т. 109. – № 7. – С. 19-22.

110. Перетягин, С. П. Лабораторные животные в экспериментальной медицине / С. П. Перетягин, А. К. Мартусевич, А. А. Гришина [и др.] – Нижний Новгород : ФГУ «ННИИТО» Минздравсоцразвития РФ, 2011. – 300 с.

111. 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.

112. Писалева, С. Г. Морфометрическая характеристика спинного мозга беспородных собак в раннем постнатальном онтогенезе : дис. ... канд. биол. наук / С. Г. Писалева. – Саранск, 2012. – 218 с.

113. Писалева, С. Г. Возрастные изменения морфологии серого и белого вещества спинного мозга собаки / С. Г. Писалева // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2013. – № 3 (23). – С. 90-94.

114. Покровский, В. М. Физиология человека / В. М. Покровский, Г. Ф. Коротько. – М. : Медицина, 1998. – Т. 1. – 446 с.
115. Пряжников, Е. Г. Влияние димефосфона и его гомологов на синаптическую передачу в нервно-мышечном соединении холодно-кровных : дис. ... канд. мед. наук. – Казань, 2005. – 174 с.
116. Регистр лекарственных средств России [Электронный ресурс] : фармакологический справочник. – 2014. – режим доступа: <http://www.rlsnet.ru>, свободный.
117. Родин, А. Н. Сравнительная эффективность применения препаратов с антиоксидантной активностью в комплексном лечении гнойно-некротических осложнений сахарного диабета / А. Н. Родин // Медицинский альманах. – 2013. – № 3(27). – С. 140-141.
118. Рыжавский, Б. Я. Морфологические особенности мозжечка потомства крыс-самок, подвергнутых перед беременностью длительному эмоциональному стрессу / Б. Я. Рыжавский, Е. В. Васильева, Т. В. Соколова // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2003. – Т. 136. – № 2. – с. 235-238.
119. Сагитова, О. Н. Патогенетическое обоснование применения димефосфона в лечении активного гломерулонефрита / О. Н. Сагитова // Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ. – 1996. – С. 123.
120. Садекова, Я. Х. Терапевтическая эффективность димефосфона при вирусных гепатитах / Я. Х. Садекова, Д. Ш. Еналеева, И. А. Студенцова [и др.] // Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ. – 1996. – С. 108.
121. Саитов, В. Р. Изучение ультраструктуры коры больших полушарий кроликов при сочетанном воздействии экотоксикантов и применении лекарственных средств / В. Р. Саитов, М. М. Сальникова, Л. В. Малютина // Ветеринарный врач. – 2014. – № 1. – С. 14-20.
122. Саморукова, И. В. Динамика изменения клеток Пуркинье мозжечка в постреанимационном периоде: морфометрический и ультраструктурный анализ / И. В. Саморукова, О. В. Захарова, В. П. Туманов [и др.] // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. – 2000. – Т. 129. – № 1. – С. 103-108.
123. Семенов, А. В. Коррекция нарушений кислотно-основного состояния крови оксипутиратом натрия и димефосфоном при ожоге на фоне кровопотери : автореф. дис. ... канд. мед. наук / А. В. Семенов. –

Саранск, 1988. – 17 с.

124. Семячкина, С. В. Эффективность применения димефосфона в комплексной терапии различных форм митохондриальных нарушений у детей (митохондриальные энцефаломиелопатии, органические ацидурии, наследственные заболевания соединительной ткани) : автореф. дис... канд. мед. наук / С. В. Семячкина. – М., 2000. – 16 с.

125. Сидоренкова, Н. Б. Новые данные об использовании димефосфона у больных с хроническим обструктивным бронхитом / Н. Б. Сидоренкова, А. Е. Кацевман, Н. А. Бойко [и др.] // Актуальные вопросы онкологии. – 1992. – Ч. 2. – С. 300-302.

126. Сизов, Ю. А. Морфометрия структур головного мозга собак в норме и при отёке по данным магнитно-резонансной томографии : автореф. дис. ... канд. биол. наук / Ю. А. Сизов. – Оренбург, 2005. – 20 с.

127. Симанова, Н. Г. Закономерности постнатального морфогенеза нервной системы домашних животных / Н. Г. Симанова, С. Н. Хохлова, Н. П. Перфильева [и др.] // Аграрная наука и образование на современном этапе развития: опыт, проблемы и пути их решения : сб. мат. V Международной научно-практической конференции. – Ульяновск : УГСХа, 2013. – С. 146-154.

128. Скоромный, Н. А. Фармакологическая коррекция цереброваскулярных нарушений при моделировании вестибуло-вегетативных расстройств : автореф. дисс. ... докт. мед. наук / Н. А. Скоромный. – Казань, 1991. – 48 с.

129. Скрипник, Т. Г. Закономерности постнатальных изменений миелоархитектоники блуждающего нерва животных / Т. Г. Скрипник, Н. Г. Симанова // Актуальные вопросы аграрной науки и образования : сб. мат. Международной научно-практической конференции, посвященной 65-летию УГСХа. – Ульяновск : УГСХа, 2008. – С. 27-31.

130. Смирнов, А. В. Особенности структурных изменений головного мозга при моделировании алиментарного дефицита магния / А. В. Смирнов, О. Ю. Евсюков, Г. Л. Снигур [и др.] // Современные проблемы науки и образования. – 2013. – № 4. – С. 119-126.

131. Смирнов, В. М. Физиология человека / В. М. Смирнов. – М. : Медицина, 2002. – 608 с.

132. Смирнова, Л. Э. Экспериментальное исследование влияния мексидола, эмоксипина и димефосфона на электрофизиологические

параметры сердца : автореф. дис. ... канд. мед. наук / Л. Э. Смирнова. – Купавна, 2000. – 19 с.

133. Соколов, В. Е. Систематика млекопитающих. Отряды зайцеобразных, грызунов / В. Е. Соколов. – М. : Высшая школа, 1977. – 494 с.

134. Соколов, Д. А. Морфологическая изменчивость нейроцитов старой и древней коры головного мозга крыс при действии ионизирующего излучения / Д. А. Соколов, В. Н. Ильичёва, Н. В. Маслов [и др.] // Вестник новых медицинских технологий. – 2010. – № 2. – С. 46-48.

135. Соловьёв, С. В. Среднестатистические показатели мозжечка мужчин и женщин / С. В. Соловьёв // Успехи современного естествознания. – 2005. – № 4. – С. 68.

136. Соловьёв, С. В. Характеристика мозжечка человека в возрастном аспекте / С. В. Соловьёв, В. П. Рунков // Фундаментальные исследования. – 2005. – № 5. – С. 92-93.

137. Степаненко, А. Ю. Крупные интернейроны зернистого слоя коры мозжечка / А. Ю. Степаненко // Морфология. – 2009. – № 4. – С. 5-13.

138. Степаненко, А. Ю. Клетки Пуркинье в коре мозжечка у людей юношеского возраста и их взаимоотношение с капиллярами / А. Ю. Степаненко // Мир медицины и биологии. – 2010. – № 1. – С. 54-58.

139. Степаненко, А. Ю. Динамика возрастных изменений макроанатомических показателей мозжечка человека / А. Ю. Степаненко // Світ медицини та біології. – 2011. – Т. 7. – № 2. – С. 47-49.

140. Степаненко, А. Ю. Структурная организация и вариантная анатомия дольки VIII червя мозжечка человека / А. Ю. Степаненко, Н. И. Марьенко // Український морфологічний альманах. – 2012. – Т. 10. – № 1. – С. 129-132.

141. Степаненко, А. Ю. Структурная организация и вариантная анатомия долек I-III червя мозжечка человека / А. Ю. Степаненко, Н. И. Марьенко // Світ медицини та біології. – 2012. – Т. 8. – № 4. – С. 105-107.

142. Студенцова, И. А. Димефосфон – новый эффективный препарат для наружного применения при различных поражениях кожи / И. А. Студенцова, Л. Е. Зиганшина, А. У. Зиганшин // Мат. Первого Российского национального конгресса «Человек и лекарство». – М., 1992.

– С. 482.

143. Студенцова, И. А. Влияние димефосфона на регенерацию скелетной мышцы / И. А. Студенцова, Н. П. Резвяков, И. П. Мороз [и др.] // Фармакология и токсикология фосфорорганических и других биологически активных веществ. – 1996. – С. 129.

144. Сусленко, С. А. Сравнительная макромикроанатомия головного мозга и его кровоснабжение у домашних птиц : дис. ... канд. биол. наук / С. А. Сусленко. – Троицк, 2009. – 174 с.

145. Терезанов, О. Ю. Морфофункциональная характеристика коры мозжечка в ранние и отдалённые сроки при действии ионизирующего излучения : дис. ... канд. мед. наук / О. Ю. Терезанов. – Москва, 2006. – 101 с.

146. Тумакаев, Р. Ф. Экспериментальное обоснование применения димефосфона в дозе 18,75 мг/кг при спинно-мозговой травме / Р. Ф. Тумакаев, Г. Г. Яфарова // Хирургия позвоночника. – 2007. – №1. – С. 69-74.

147. Углов, Б. А. Статистический анализ и математическое моделирование в медико-биологических исследованиях / Б. А. Углов, Г. П. Котельников, М. В. Углова. – Самара : Самарский Дом печати, 1994. – 67 с.

148. Улугбекова, Г. Ж. Влияние ампутации конечности у собаки на изменения толщины слоёв коры мозжечка // Г. Ж. Улугбекова, А. И. Хатамов // Вестник Российского государственного медицинского университета. – 2006. – № 2. – С. 69.

149. Фаизов, Т. Т. Прогнозирование и лечение нагноения костной раны при травматическом повреждении нижней челюсти / Т. Т. Фаизов, Л. Н. Мубаракова // Вестник современной клинической медицины. – 2013. – Т. 6. – №5. – С. 127-130.

150. Фасахутдинова, А. Н. Морфология спинного мозга лабораторных животных / А. Н. Фасахутдинова, С. Г. Писалева // Вестник ветеринарии. – 2011. – Т. 59. – № 4. – С. 105-106.

151. Федоров, В. П. Возрастная экологическая нейроморфология ЦНС при действии малых доз ионизирующего излучения / В. П. Федоров, А. В. Петров, В. Н. Ильичева // Морфология. – 2008. – Т. 133. – № 2. – С. 142.

152. Хохлова, С. Н. Материалы по возрастной морфологии симпатических нервов собаки / С. Н. Хохлова, А. А. Степочкин // Известия

Оренбургского государственного аграрного университета. – 2008. – № 20-1. – С. 141-143.

153. Хохлова, С. Н. Сравнительный морфогенез нейроцитов краниального шейного и звездчатого ганглиев собаки // С. Н. Хохлова, Н. Г. Симанова, А. А. Степочкин [и др.] // Вестник Ульяновской государственной сельскохозяйственной академии. – 2013. – № 1 (21). – С. 64-69.

154. Федулова, Э. Н. Терапия воспалительных заболеваний толстой кишки у детей / Э. Н. Федулова // Педиатрическая фармакология. – 2008. – Т.5. – №2. – С. 38-45.

155. Хейнс, Д. Нейроанатомия: атлас структур, срезов и систем : [пер. с англ.] / Д. Хейнс. – М.: Логосфера, 2008. – 344 с.

156. Хубутя, Б. И. Морфологические особенности мозжечка человека / Б. И. Хубутя, С. В. Соловьёв // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2000. – № 1-2. – С. 65-67.

157. Церегородцев, А. Д. Терапевтическая эффективность димефосфона у детей раннего возраста, больных ОРВИ с бронхообструктивным синдромом / А. Д. Церегородцев, А. М. Николаев // Рос. вестн. перинатол. и педиатр. – 1994. – Т. 39. – № 6. – С. 34.

158. Цехмистренко, Т. А. Сравнительная характеристика развития филогенетически отличающихся зон коры мозжечка человека в постнатальном онтогенезе / Т. А. Цехмистренко // Новые исследования. – 2012. – № 2 (31). – С. 63-69.

159. Чебуков, О. П. Влияние димефосфона на механическую активность гладкомышечных клеток коронарных артерий / О. П. Чебуков, А.Г. Баранов // ДСП. – Ижевск, 1983. – 18 с.

160. Черных, Н. А. Структурные преобразования ансамблевой организации коры лобной области большого мозга и коры мозжечка человека в постнатальном онтогенезе : дис. ... канд. мед. наук / Н. А. Черных. – Москва, 2007. – 234 с.

161. Шамсутдинов, А. С. Влияние димефосфона на показатели кислотно-основного состояния при ушибе головного мозга / А. С. Шамсутдинов // Аспирантский вестник Поволжья. – 2009. – № 3-4. – С. 165-169.

162. Шведов, С. И. Сравнительная морфология сплетений автономной нервной системы органокомплекса брюшной полости у до-

машних собак и кроликов / С. И. Шведов, Я. А. Карпова // Известия Оренбургского государственного аграрного университета. – 2008. – Т. 4. – № 20-1. – С. 143-146.

163. Шувалова, Е. Н. Некоторые аспекты фармакотоксикологии этацизина и димефосфона / Е. Н. Шувалова, В. П. Балашов, П. П. Кругляков [и др.] // Российский медико-биологический вестник им. академика И.П. Павлова. – 2003. – № 1-2. – С. 122-125.

164. Яценко, А. Д. Морфометрические особенности нейронных популяций центральной нервной системы животных, обитающих в различной степени приближенности к человеку/ А. Д. Яценко, Т. М. Лютикова, Т. Б. Володичева // Омский научный вестник. – 2012. – № 2-114. – С. 26-30.

165. Ajayi, S. A. The microstructural effects of aqueous extract of *Garcinia kola* (Linn) on the hippocampus and cerebellum of malnourished mice / S. A. Ajayi, D. A. Ofusori, G. B. Ojo [et al.] // Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine. – 2011. – Vol. 1(4). – P. 261-265.

166. Andersen, B. B. Aging of the human cerebellum: a stereological study / B. B. Andersen, H. J. Gundersen, B. Pakkenberg // J. Comp. Neurol. – 2003. – Vol. 466. – P. 356-365.

167. Apps, R. Cerebellar cortical organization: a one-map hypothesis / R. Apps, R. Hawkes // Nat. Rev. Neurosci. – 2009. – Vol. 10(9). – P. 670-681.

168. Armstrong, C. Pattern formation in the cerebellum: colloquium series on the developing brain, lecture 11 / C. Armstrong, R. Hawkes, series editor M. McCaughy. – Morgan and Claypool life sciences, 2014. – P. 85.

169. Axelrad, J. E. Reduced Purkinje cell number in essential tremor: a post mortem study / J. E. Axelrad, E. D. Louis, L. S. Honig [et al.] // Arch. Neurol. – 2008. – Vol. 65 (1). – P. 101-107.

170. Barmack, N. H. Functions of interneurons in mouse cerebellum / N. H. Barmack, V. Yakhnitsa // J. Neurosci. – 2008. – Vol. 28 (5). – P. 1140-1152.

171. Brochu, G. Zebrin II: a polypeptide antigen expressed selectively by Purkinje cells reveals compartments in rat and fish cerebellum / G. Brochu, L. Maler, R. Hawkes // J. Comp. Neurol. – 1990. – Vol. 291 (4). – P. 538-552.

172. Burgoyne, R. D. The cellular neurobiology of neuronal development: the cerebellar granule cell / R. D. Burgoyne, M. A. Cambray-

Deakin // *Brain Res.* – 1988. – Vol. 472 (1). – P. 77-101.

173. Chee, M. W. Brain structure in young and old East Asians and Westerners: comparisons of structural volume and cortical thickness / M. W. Chee, H. Zheng, J. O. Goh [et al.] // *J. Cogn. Neurosci.* – 2011. – Vol. 23. – P. 1065-1079.

174. Chen, S. Regulation of granule cell number by a predetermined number of Purkinje cells in development / S. Chen, D. E. Hillman // *Brain Res. Dev. Brain Res.* – 1989. – Vol. 45 (1). – P. 137-147.

175. Dell'Acqua, F. MMR diffusion histology and microtractography reveal mesoscale features of the human cerebellum / F. Dell'Acqua, I. Bodi, D. Slater [et al.] // *Cerebellum.* – 2013. – Vol. 12. – № 6. – P. 923-931.

176. Donkelaar, H. J. *The central Nervous System of Vertebrates* / H. J. Donkelaar, C. Nicolson. – Berlin : Springer-Verlog Berlin Heidelberg, 1998. – 2227 p.

177. Donkelaar, H. J. Development and developmental disorders of the human cerebellum / H. J. Donkelaar, M. Lammens, P. Wesseling [et al.] // *J. Neurol.* – 2003. – Vol. 250 (9). – P. 1025-1036.

178. Ellis, R. S. Norms for some structural changes in the human cerebellum from birth to old age / R. S. Ellis // *Journal of Comparative Neurology.* – 1920. – Vol. 32. – P. 1-33.

179. Eluwa, M. A. A comparative study of the effect of diet and soda carbonated drinks on the histology of the cerebellum of adult female albino Wistar rats / M. A. Eluwa, I. I. Inyangmme, A. O. Akpantah [et al.] // *Afr. Health Sci.* – 2013. – Vol. 13. – № 3. – P. 541-545.

180. Erickson-Davis, C.R. "Hairybaskets" associated with degenerative Purkinje cell changes in essential tremor / C. R. Erickson-Davis, P. L.Faust,Vonsattel [et al.] // *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* – 2010. – Vol. 3. – P. 262-271.

181. Fjell, A. M. Structural brain changes in aging: courses, causes and cognitive consequences / A. M. Fjell, K. B.Walhovd // *Rev. Neurosci.* – 2010. – Vol. 21. – P. 187-221.

182. Fonnum, F. Cerebellum as a target for toxic substances / F. Fonnum, E.A. Lock // *Toxicol. Lett.* – 2000. – Vol. 112-113. – P. 9-16.

183. Fonnum, F. The contributions of excitotoxicity, glutathione depletion and DNA repair in chemically induced injury to neurones: exemplified with toxic effects on cerebellar granule cells / F. Fonnum, E. A. Lock //

J. Neurochem. –2004. – Vol. 88 (3). – P. 513-531.

184. Haraguchi, S. Estradiol promotes purkinje dendritic growth, spinogenesis, and synaptogenesis during neonatal life by inducing the expression of BDNF / S. Haraguchi, K. Sasahara, H. Shikimi [et al.] // *Cerebellum*. – 2012. – Vol. 11 (2). – P. 416-417.

185. Hazarika, R. Neurotoxic impact of organophosphate pesticide phosphomedon on the albino rat / R. Hazarika // *J. Environ. Biol.* – 2014. – Vol. 35 (2). – P. 427-430.

186. Hendelman, W. Atlas of functional neuroanatomy / Walter Hendelman. – London : Taylor & Francis Group, 2006. – 296 p.

187. Janmaat, S. Age-related Purkinje cell death is steroid dependent: ROR α haplo-insufficiency impairs plasma and cerebellar steroids and Purkinje cell survival / Sonja Janmaat, Yvette Akwa, Mohamed Doulazmi [et al.] // *Age (Dordr)*. –2011. – Vol. 33 (4). – P. 565-578.

188. Kim, J. Electrophysiological, morphological, and topological properties of two histochemically distinct subpopulations of cerebellar unipolar brush cells / J. Kim , G. Sekerkova, E. Mugnaini [et al.] // *Cerebellum*. – 2012. – Vol. 11 (4). – P. 1012-1025.

189. Larsell, O. The morphogenesis and adult pattern of the lobules and fissures of the cerebellum of the white rat / O. Larsell // *J. Comp. Neurol.* –1952. – Vol. 97 (2). – P. 281-356.

190. Long, X. Healthy aging: an automatic analysis of global and regional morphological alterations of human brain / X. Long, W. Liao, C. Jiang [et al.] // *Acad. Radiol.* – 2012. – Vol. 19(7). – P. 785-93.

191. Louis, E. D. Structural study of Purkinje cell axonal torpedoes in essential tremor / E. D. Louis, H. Yi, Erickson-Davis [et al.] // *Neurosci. Lett.* – 2009. – Vol. 450 (3). – P. 287-291.

192. Lu, M. H. Effects of single injection of methylazoxymethanol at postnatal day one on cell proliferation in different brain regions of male rats / M. H. Lu, N. Tang , S. F. Ali // *Neurotoxicology*. – 2000. – Vol. 21 (6) – P. 1145-1151.

193. Marzban, H. On the architecture of the posterior zone of the cerebellum / H. Marzban, R. Hawkes // *Cerebellum*. – 2011. – Vol. 10 (3). – P. 422-34.

194. Mathisen, G. H. Prenatal exposure to bisphenol A interferes with the development of cerebellar granule neurons in mice and chicken / G. H. Mathisen, M. Yazdani, K. E. Rakkestad [et al.] // *Int. J. Dev. Neurosci.* –

2013. – Vol. 31 (8) – P. 762-769.

195. McKay, B. E. Physiological and morphological development of the rat cerebellar Purkinje cell / B. E. McKay, R. W. Turner // *J. Physiol.* – 2005. – Vol. 15. – P. 829-850.

196. Mehl, A. The effect of trichlorfon and methylazoxymethanol on the development of guinea pig cerebellum / A. Mehl, T. M. Schanke, A. Torvik [et al.] // *Toxicol. Appl. Pharmacol.* – 2007. – Vol. 219 (2-3). – P. 128-35.

197. Melik-Musyan, A. B. Morphological characteristics of Lugaro cells in the cerebellar cortex / A. B. Melik-Musyan, V. V. Fanardzhyan // *Neuroscience and behavioral physiology.* – 2004. – Vol. 34 (6). – P. 633-638.

198. Monte, S. M. Ethanol inhibition of aspartyl-asparaginyl-beta-hydroxylase in fetal alcohol spectrum disorder: potential link to the impairments in central nervous system neuronal migration / S. M. Monte, M. Tong, R. I. Carlson [et al.] // *Alcohol.* – 2009. – Vol. 43 (3). – P. 225-240.

199. Mugnaini, E. The unipolar brush cell: a remarkable neuron finally receiving deserved attention / E. Mugnaini, G. Sekerkova, M. Martina // *Brain Res. Rev.* – 2011. – Vol. 66 (1-2). – P. 220-245.

200. Mwangi, D. K. Cerebellar parameters in developing 15 day old rat pups treated with propylthiouracil in comparison with 5 and 24 day old / D. K. Mwangi // *East Afr. Med. J.* – 2001. – Vol. 78 (6) . – P. 322-326.

201. Paxinos, G. The rat brain in stereotaxic coordinates / G. Paxinos, C. Watson. – N.Y. : Elsevier acad. Press, 2004. – 367 p.

202. Pijpers, A. Topography of olivo-cortico-nuclear modules in the intermediate cerebellum of the rat / A. Pijpers, J. Voogd, T. J. Ruigrok // *J. Comp. Neurol.* – 2005. – Vol. 492 (2). – P. 193-213.

203. Pijpers, A. Functional anatomy of the intermediate cerebellum in the rat / A. Pijpers. – Rotterdam : Voor tante Duul, 2007. – 223 p.

204. Ramezani, A. Tagh Role of Oxidative Stress in Ethanol-induced Neurotoxicity in the Developing Cerebellum / A. Ramezani, I. Goudarzi // *Iran J. Basic Med. Sci.* – 2012. – Vol. 15 (4). – P. 965-974.

205. Rasser, P. E. Cerebellar grey matter deficits in first-episode schizophrenia mapped using cortical pattern matching / P. E. Rasser, L. B. Wilson, U. Schall [et al.] // *Neuroimage.* – 2010. – Vol. 53 (4). – P. 1175-1180.

206. Salouci, M. Development of Purkinje cells in the ovine brain / M. Salouci, V. Engelen, M. Gyan [et al.] // *Anat. Histol. Embryol.* – 2012. – Vol. 41 (3). – P. 227-232.
207. Scott, J. A. 3D morphometric analysis of human fetal cerebellar development / J. A. Scott, K. S. Hamzelou, V. Rajagopalan [et al.] // *Cerebellum.* – 2012. – Vol. 11 (3). – P. 761-770.
208. Sheyan, D. N. Cerebellum inbred albino rats during early ontogeny / D. N. Sheyan, A. A. Tereshchenko, M. A. Lutenko [et al.] // *European journal of natural history.* – 2013. – Vol. 6. – P. 26-27.
209. Sillitoe, R. V. Morphology, molecular codes, and circuitry produce the three-dimensional complexity of the cerebellum / R. V. Sillitoe, A. L. Joyner // *Ann. Rev. Cell Dev. Biol.* – 2007. – Vol. 23. – P. 549-577.
210. Sugihara, I. Molecular, topographic, and functional organization of the cerebellar cortex: a study with combined aldolase C and olivocerebellar labeling / I. Sugihara, Y. Shinoda // *J. Neurosci.* – 2004. – Vol. 24 (40). – P. 8771-8785.
211. Sullivan-Jones, P. Postnatal methylazoxymethanol: sensitive periods and regional selectivity of effects / P. Sullivan-Jones, S. F. Ali, B. Gough [et al.] // *Neurotoxicol. Teratol.* – 1994. – Vol. 16 (6). – P. 631-637.
212. Surchev, L. Developmental increase of total cell numbers in the murine cerebellum / L. Surchev, T. A. Nazwar, G. Weisheit [et al.] // *Cerebellum.* – 2007. – Vol. 6 (4). – P. 315-320.
213. Ucheya, R. E. Is a Combine Therapy of Aqueous Extract of *Azadirachta Indica* Leaf (Neem Leaf) and Chloroquine Sulphate Toxic to the Histology of the Rabbit Cerebellum? / R. E. Ucheya, U. M. Ochei, F. E. Amiegheme // *Ann. Med. Health Sci. Res.* – 2011. – Vol. 1 (2). – P. 203-214.
214. Viswasom, A. A. Age related changes in the granule cell number in the human cerebellar cortex / Angela A. Viswasom, Sheela Sivan, Abraham Jobby // *Journal of Evolution of Medical and Dental Sciences.* – 2013. – Vol. 2. – Is. 16. – P. 2698-2704.
215. Voogd, J. Cerebellar zones: a personal history. / J. Voogd // *Cerebellum.* – 2011. – Vol. 10 (3). – P. 334-350.
216. Voogd, J. A note on the definition and the development of cerebellar Purkinje cell zones / J. Voogd // *Cerebellum.* – 2012. – Vol. 11 (2). – P. 422-425.
217. Wilson, L. B. Avoxel-based morphometry comparison of

regional gray matter between fragile X syndrome and autism / L. B. Wilson, J. R. Tregellas, R. J. Hagerman [et al.] // *Psychiatry Res.* 2009. – Vol. 174 (2). – P. 138-145.

218. Zhang, C. Morphological and functional alterations in cerebral and cerebellar cortices of old cats / C. Zhang, Q. Zhu, T. Hua // *Journal of Animal & Plant Sciences* – 2013. – Vol. 20. – Is. 1. – P. 3056-3066.