



DOI: <https://doi.org/10.15688/jvolsu11.2016.4.1>

УДК 611.811.018: 616-091.8

ББК 28.7

## **ФЕНОТИПИЧЕСКАЯ ВАРИАБЕЛЬНОСТЬ РЕАКЦИИ НЕЙРОНОВ ГОЛОВНОГО МОЗГА. ХРОНИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ ТОКСИНОВ ПРИ ВЫСОКОЙ И НИЗКОЙ ЧУВСТВИТЕЛЬНОСТИ К НИМ**

**Александр Владимирович Волков**

Кандидат медицинских наук, начальник неврологического отделения,  
Госпиталь ФКУЗ МСЧ МВД России по Волгоградской области  
kish-sanek@mail.ru  
ул. Безымянная, 2, 400107 г. Волгоград, Российская Федерация

**Аннотация.** В экспериментальном исследовании в двух сериях была оценено влияние хронической интоксикации этанолом и бактериальным липополисахаридом на фенотип нейронов и их окружения у крыс с различной исходной чувствительностью к данным токсинам. Были исследованы области фронтальной коры, стриатума, переднего гипоталамуса, коры мозжечка и продолговатого мозга. Для оценки использовали такие морфометрические показатели, как средняя степень повреждения нейронов, коэффициент глия/нейрон, экспрессия нейрональной и эндотелиальной нитроксидсинтаз, а также проапоптотического лиганда TRAIL.

Экспериментальная хроническая интоксикация вызывала в нейронах изученных областей головного мозга во многом однотипные изменения, максимально выраженные во фронтальной коре и ядрах переднего гипоталамуса. Исходно высокая чувствительность к токсинам предопределяла в этих же областях более интенсивные изменения нейронов, реакции глиальных клеток и эндотелия сосудов при сравнении между подгруппами. Для животных с высокой чувствительностью к токсинам был характерен относительно высокий уровень экспрессии эндотелиально нитроксидсинтазы и TRAIL.

Полученные данные свидетельствуют о наличии молекулярных предикторов повышенной чувствительности нейронов к хроническому токсическому воздействию, в том числе связанных с механизмами нейроглиальных отношений, балансом нитроксидсинтаз и управлением апоптозом нейронов. Они, безусловно, определяют итоговую чувствительность к нейротропным экзогенным токсическим воздействиям, конкретная величина которой определяется также спецификой действующего токсического агента и видом животного.

**Ключевые слова:** нервная система, головной мозг, нейроны, морфология, хронические интоксикации, этанол, липополисахарид.

### Введение

Прогресс в области нейроморфологии в последние десятилетия привел к тому, что в головном мозге (ГМ) детально изучено свыше 200 структурных образований, для них установлены (как у лабораторных животных, так и у человека) множество структурных, ультраструктурных, гистохимических и иммуногистохимических особенностей, имеющих генетическую детерминированность [11; 15; 23].

Это предопределяет фенотипическую гетерогенность популяций в отношении чувствительности к различным нейротропным воздействиям [4; 6]. На морфологическом уровне показан ряд специфических признаков повышенной чувствительности к таким токсинам в виде особенностей строения коры головного мозга, ядер гипоталамуса, продолговатого мозга, вегетативных ганглиев внутренних органов [7; 8; 14].

Молекулярные маркеры различий такой чувствительности кроются в особенностях экспрессии в нервной ткани ферментов, отвечающих за обмен ключевых нейромедиаторов [1; 3; 22], функциональную активность нейроглиальных клеток и сосудистого эндотелия [13; 16; 26], а также связанных с регуляцией и реализацией апоптоза клеток [12; 20; 21].

Мы поставили своей задачей сопоставить степень повреждения нейронов, нейроглиальных соотношений и экспрессии ряда молекулярных маркеров в ключевых структурах головного мозга, чувствительных к интоксикации.

### Методика исследования

Эксперименты проводили с использованием 25 белых крыс-самцов линии Wistar массой 240–290 г, руководствуясь этическими нормами, изложенными в «Правилах проведения работ с использованием экспериментальных животных» и Директиве 2010/63/EU Европейского Парламента и Совета Европейского Союза по охране животных, используемых в научных целях. Для выведения животных из эксперимента использовали передозировку «Золетила» (150 мг/кг массы).

Для первой группы были предварительно отобраны по времени этанолового сна по 5 животных с максимально быстрым (Б) и максимально медленным (М) метаболизмом этанола. Животные каждой подгруппы были подвергнуты 30-суточной принудительной пероральной алкоголизации в дозе 1 мл/кг этанола в сутки. Во второй группе на основании результатов измерения 30-минутного градиента температуры при действии 0,1 мг/кг липополисахарида (ЛПС) *S. Typhimurium* внутрибрюшинно [5] выделили две подгруппы по 5 животных с высокой (В) и низкой (Н) чувствительностью к этому токсину. Их подвергали хронической интоксикации бактериальным ЛПС в той же дозе каждые 48 ч в течение 30 суток. Пять интактных животных составили группу контроля (рис. 1).

Непосредственно после эвтаназии ГМ животных извлекали щадящим образом из черепа, помещали в 10 %-ный раствор нейтрального забуференного формалина (рН = 7,4)



Рис. 1. Общий дизайн эксперимента

на 30 мин. После этого разделяли на 3 блока (А, В и С) фронтальной секцией через точку  $P_0$  в координатах Хорслей – Кларка и тангенциальной – от борозды, разделяющей полушария большого мозга и мозжечка до границы между стволом и промежуточным мозгом на вентральной его поверхности. Материал дофиксировали в том же растворе в течение 24 ч. С фронтальной (А, В) и вентро-фронтальной (С) поверхностей каждого блока делали серийные срезы толщиной 5–7 мкм. Использовали окраски гематоксилином и эозином и тионином по Нисслию. Иммуногистохимическое исследование проводили с использованием моноклональных антител производства Дако (Дания) к нейрональной (NOS-1) и эндотелиальной (NOS-3) нитрооксидсинтазам, маркеру ФНО-зависимого апоптоза (TRAIL). В результате удавалось идентифицировать на срезах и дать качественную и полуколичественную оценку фенотипа нейронов следующих локализаций: передней фронтальной области коры больших полушарий ГМ, стриатума, переднего гипоталамуса, коры мозжечка, а также продолговатого мозга [25]. Эти локализации были выбраны, поскольку с ними, по данным литературы, связываются наиболее типичные изменения в головном мозге, вызванные хронической интоксикацией [4; 9; 19].

Фотосъемку препаратов проводили на микроскопе БИММ Р-13 («Ломо», Россия) с фотокамерой ТК-С620Е JVC (Japan), после чего осуществляли количественное морфологическое исследование с использованием программы свободного доступа Image Tool (Union B, США). Рассчитывали относительную степень повреждения нейронов (в отн. ед.), нейроглиальное соотношение, а также интенсивность экспрессии молекулярных маркеров («–») – негативная, «+» – слабо выраженная, «++» – умеренно выраженная, «+++» – гиперэкспрессия).

Обработку количественных данных проводили с помощью программы Statistica 10 (StatSoft Inc., США) с учетом отсутствия нормального характера распределения в выборках. Распределение в группах выражали в виде медианы и интервала между первым и третьим квартилем (Ме [Q1; Q3], на графиках – в виде вертикальных отрезков у столбиков). При сравнении результатов проведен дисперсион-

ный анализ с использованием непараметрического критерия Фридмана для множественных групп ( $p < 0,01$ ), для анализа различий внутри каждой подгруппы – непараметрический критерий Манна – Уитни ( $p < 0,01$ ).

### Результаты и их обсуждение

В нейронах всех изученных областей головного мозга на фоне хронической интоксикации выявлялись классические признаки повреждения нейронов в виде пикноза и латерализации ядра, уплотнения и гомогенизации рисунка цитоплазмы перикариона, перичеллюлярного отека и признаков их необратимой гибели вплоть до формирования клеток-теней. Повреждение и гибель нейронов сопровождалась сосудистой и глиальной реакцией с увеличением соотношения глия/нейрон.

В результате сопоставления изменений в различных отделах головного мозга животных опытных групп было выявлено, что максимальные изменения при хронической интоксикации (в виде увеличения нейроглиального соотношения, повышения доли нейронов с признаками обратимого и необратимого повреждения) были характерны для третьего и пятого слоев фронтальной коры, крупноклеточных ядер переднего гипоталамуса и вегетативных ядер продолговатого мозга (см. табл. 1, 2).

Сравнение между подгруппами (М и Б в первой группе; Н и В – во второй группе) выявило, что максимальные различия, связанные с высокой и низкой чувствительностью к токсинам, также характерны для фронтальной коры и переднего гипоталамуса.

Иммуногистохимическое исследование выявило, что повреждение нейронов сопровождалось изменением экспрессии нейрональной и эндотелиальной нитрооксидсинтаз, а также лиганда ФНО-зависимого апоптоза TRAIL с общей тенденцией к увеличению экспрессии от умеренно выраженной до гиперэкспрессии.

В большинстве случаев иммунопозитивный материал был распределен неравномерно в цитоплазме, образуя скопления по периферии перикарионов, а для NOS-3 – в эндотелии сосудов (см. рис. 2).

Таблица 1

**Относительная степень повреждения нейронов в различных отделах головного мозга крыс при хронической интоксикации в течение 30 суток**

Локализация	Первая группа (этанол)		Вторая группа (ЛПС)	
	Подгруппа М	Подгруппа Б	Подгруппа Н	Подгруппа В
Кора ГМ	15,6 [13,3÷18,4]	42,7 [33,8÷44,9] *	14,1 [12,5÷16,6]	35,0 [32,4÷42,7] *
Стриатум	9,3 [7,7÷10,5]	12,5 [9,8÷15,0]	7,5 [6,2÷9,1]	15,8 [12,6÷18,2] *
Гипоталамус	17,3 [14,6÷20,1]	39,6 [33,8÷44,9] *	14,1 [12,5÷16,6]	35,0 [32,4÷42,7] *
Мозжечок	10,1 [8,1÷11,9]	13,2 [10,1÷15,9]	8,8 [6,7÷9,8]	14,6 [12,9÷17,0] *
Продолговатый мозг	15,5 [13,3÷18,6]	30,5 [25,6÷34,7] *	15,2 [13,5÷18,4]	32,8 [27,9÷37,0] *

Примечание. \* – достоверные различия между подгруппами.

Таблица 2

**Изменение нейроглиального соотношения в различных отделах головного мозга крыс при хронической интоксикации в течение 30 суток**

Локализация	Первая группа (этанол)		Вторая группа (ЛПС)	
	Подгруппа М	Подгруппа Б	Подгруппа Н	Подгруппа В
Кора ГМ	14,2 [11,0÷17,2]	19,9 [15,6÷23,2] *	13,6 [11,4÷17,5]	20,8 [16,1÷26,2] *
Стриатум	6,8 [5,9÷8,1]	8,0 [6,2÷9,7]	6,6 [5,7÷7,9]	7,7 [5,9÷9,5]
Гипоталамус	7,6 [6,7÷7,5]	5,2 [4,8÷5,9] *	7,9 [6,8÷8,7]	5,4 [4,8÷6,4] *
Мозжечок	6,0 [5,3÷6,9]	6,6 [5,6÷7,5]	6,1 [5,5÷7,2]	6,9 [6,0÷7,3]
Продолговатый мозг	12,5 [9,9÷14,7]	16,2 [12,4÷17,6]	11,8 [9,6÷13,3]	15,6 [12,0÷19,2]

Примечание. \* – достоверные различия между подгруппами.

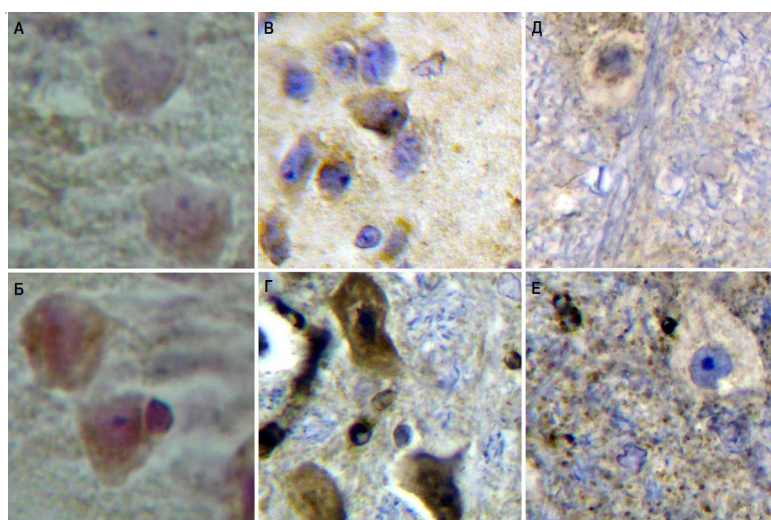


Рис. 2. Варианты экспрессии изученных маркеров в ткани головного мозга крыс при хронической интоксикации:

А – умеренная экспрессия TRAIL; Б – высокая экспрессия TRAIL; В – умеренная экспрессия NOS-1; Г – гиперэкспрессия NOS-1; Д – умеренная экспрессия NOS-3; Е – гиперэкспрессия NOS-3.  
Окраска: моноклональные антитела к маркерам, пероксидазный метод. × 300

Наиболее интенсивные изменения экспрессии касались эндотелиальной нитрооксидсинтазы и TRAIL, локализация наиболее ярких изменений соответствовала ранее описанным областям с наиболее выраженными изменениями нейронов и глиальной реакции (табл. 3).

Проведенное исследование выявило, как минимум, три момента, требующих обсуждения. Во-первых, фронтальная кора и передний гипоталамус оказались наиболее поражаемыми из изученных областей ГМ при хронической интоксикации. Далее, у животных, более чувствительных к воздействию токсинов, изменения в этих областях ГМ развивались более интенсивно. Наконец, при общем сходстве интоксикации этанолом и ЛПС картина повреждения нейронов, а также реакции нейроглии и сосудов на нее представляется достаточно вариабельной.

При анализе выявленных особенностей необходимо принимать во внимание такие важнейшие моменты, как исходно различная функциональная нагрузка, сложность нейроглиальных отношений и сосудистых реакций в конкретной области ГМ, а также ее вовлеченность в процессы управления детоксикацией организма [7; 8; 10; 18]. Кроме того, важным мо-

ментом при анализе динамики хронического процесса в нервной системе является способность нейронов к внутриклеточной регенерации [2; 23].

Несмотря на достаточно ограниченное количество общепатологических механизмов повреждения нейронов при интоксикациях (прежде всего – активация свободно-радикальных процессов, дефицит энергетических субстратов и дисбаланс регуляторных молекул) [5; 10; 17; 24], специфические механизмы, присущие конкретному токсину, могут существенно моделировать интенсивность неспецифических и влиять на фенотип нейронного повреждения. При прочих равных, относительно более сложная организация нейронного окружения, высокое глиальное представительство, исходно высокая активность эндотелиальной нитрооксидсинтазы и низкая экспрессия TRAIL могут считаться фенотипом, соответствующим более высокой резистентности данной области ГМ к хроническому токсическому повреждению.

### Заключение

Экспериментальная хроническая интоксикация этанолом или бактериальным ЛПС

Таблица 3

### Экспрессия иммуногистохимических маркеров в различных отделах головного мозга крыс при хронической интоксикации в течение 30 суток

Маркер	Контроль	Первая группа (этанол)		Вторая группа (ЛПС)	
		Подгруппа М	Подгруппа Б	Подгруппа Н	Подгруппа В
Кора ГМ					
NOS-1	+	+	++	+	++
NOS-3	+	+++	+++	++	+++
TRAIL	-	++	+++	++	+++
Стриатум					
NOS-1	+	+	++	+	++
NOS-3	-	+	+	+	++
TRAIL	-	+	++	++	++
Гипоталамус					
NOS-1	++	+	++	+	++
NOS-3	+	+++	+++	++	+++
TRAIL	+	++	+++	++	+++
Мозжечок					
NOS-1	+	+	+	+	+
NOS-3	-	+	++	+	++
TRAIL	-	+	++	+	++
Продолговатый мозг					
NOS-1	+	+	+	+	+
NOS-3	-	+	++	+	++
TRAIL	+	+	++	++	+++

как примерами веществ с различными механизмами действия на клетки вызывает в нейронах центральной нервной системы во многом однотипные изменения. Фенотип повреждения нейронов варьируется в различных областях ГМ с максимальной выраженностью во фронтальной коре и ядрах переднего гипоталамуса. Конституциональная чувствительность к токсинам предопределяет более интенсивные изменения нейронов, реакции глиальных клеток и эндотелия сосудов. Полученные данные свидетельствуют о наличии молекулярных предикторов повышенной чувствительности нейронов к хроническому токсическому воздействию, в том числе связанных с механизмами нейроглиальных отношений, балансом нитроксидсинтаз и управлением апоптозом нейронов. Они безусловно определяют итоговую чувствительность к нейротропным экзогенным токсическим воздействиям, конкретная величина которой определяется также спецификой действующего токсического агента и видом животного.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Зиматкин, С. М. Ультраструктурные изменения в гистаминергических нейронах мозга при воздействиях алкоголя / С. М. Зиматкин, Е. М. Федина // *Морфология*. – 2014. – Т. 146, № 5. – С. 19–23.
2. Комиссарова, С. В. Регенерация нейронов / С. В. Комиссарова, И. П. Дубровин, А. А. Пальцын // *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. – 2014. – № 3. – С. 76–87.
3. Недостаточное доказательство кооперативного синтеза дофамина недофаминаергическими нейронами / А. Ю. Курина, Т. С. Пронина, В. С. Кудрин, М. В. Угрюмов // *Доклады Академии наук*. – 2016. – Т. 468, № 3. – С. 336–338. – DOI: 10.7868/S086956521615024X.
4. Писарев, В. Б. Современные подходы к оценке конституциональной морфологии продолговатого мозга в норме и при хронической патологии / В. Б. Писарев, В. И. Фролов, В. В. Новочадов // *Волгоградский научно-медицинский журнал*. – 2004. – № 1. – С. 12–14.
5. Пономарев, Э. А. Морфологические параметры нейропротекции при ишемии-реперфузии головного мозга у крыс / Э. А. Пономарев, В. В. Новочадов, Н. Н. Стрелетов // *Вестник Волгоградского государственного медицинского университета*. – 2010. – № 1. – С. 103–106.

6. Постнова, М. В. Морфофункциональные особенности ядер переднего гипоталамуса в обеспечении стресс-реактивности организма / М. В. Постнова, В. В. Новочадов, М. Б. Потанин // *Фундаментальные исследования*. – 2013. – № 10-2. – С. 366–370.
7. A genome-wide association study of attention function in a population-based sample of children / S. Alemany, N. Vilor-Tejedor, M. Bustamante [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 9. – e0163048. – DOI: 10.1371/journal.pone.0163048.
8. A genome-wide test of the differential susceptibility hypothesis reveals a genetic predictor of differential response to psychological treatments for child anxiety disorders / R. Keers, J. R. I. Coleman, K. J. Lester [et al.] // *Psychother. Psychosom.* – 2016. – Vol. 85, № 3. – P. 146–158. – DOI: 10.1159/000444023.
9. Adolescent alcohol exposure persistently impacts adult neurobiology and behavior / F. T. Crews, R. P. Vetreno, M. A. Broadwater, D. L. Robinson // *Pharmacol. Rev.* – 2016. – Vol. 68, № 4. – P. 1074–1109. – DOI: 10.1124/pr.115.012138.
10. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation / D. Lobo-Silva, G. M. Carriche, A. G. Castro [et al.] // *J. Neuroinflammation*. – 2016. – Vol. 13. – e297. – DOI: 10.1186/s12974-016-0763-8.
11. Bioinformatics mining and modeling methods for the identification of disease mechanisms in neurodegenerative disorders / M. Hofmann-Apitius, G. Ball, S. Gebel [et al.] // *Int. J. Mol. Sci.* – 2015. – Vol. 16, № 12. – P. 29179–29206. – DOI: 10.3390/ijms161226148.
12. Clinical perspectives of TRAIL: insights into central nervous system disorders / V. Tisato, A. Gonelli, R. Voltan [et al.] // *Cell Mol. Life Sci.* – 2016. – Vol. 73. – P. 2017–2027. – DOI: 10.1007/s00018-016-2164-7.
13. Contestabile, A. Neuronal-glia interactions define the role of nitric oxide in neural functional processes / A. Contestabile, B. Monti, E. Polazzi // *Curr. Neuropharmacol.* – 2012. – Vol. 10, № 4. – P. 303–310. – DOI: 10.2174/1570159X11209040303.
14. Cross-species analysis of gene expression and function in prefrontal cortex, hippocampus and striatum / W. Chen, X. Xia, N. Song [et al.] // *PLoS One*. – 2016. – Vol. 11, № 10. – e0164295. – DOI: 10.1371/journal.pone.0164295.
15. Distinction of neurons, glia and endothelial cells in the cerebral cortex: an algorithm based on cytological features / M. Á. García-Cabezas, Y. J. John, H. Barbas, B. Zikopoulos // *Front. Neuroanat.* – 2016. – Vol. 10. – e107. – DOI: 10.3389/fnana.2016.00107.
16. Endothelin / A. P. Davenport, K. A. Hyndman, N. Dhaun [et al.] // *Pharmacol. Rev.* – 2016. – Vol. 68, № 2. – P. 357–418. – DOI: 10.1124/pr.115.011833.
17. From ethanol to salsolinol: role of ethanol metabolites in the effects of ethanol / A. T. Peana, M. Rosas, S. Porru, E. Acquas // *J. Exp. Neurosci.* –

2016. – Vol. 10. – P. 137–146. – DOI: 10.4137/JEN.S25099.

18. Gene expression comparison reveals distinct basal expression of HOX members and differential TNF-induced response between brain- and spinal cord-derived microvascular endothelial cells / Y. Molino, F. Jabès, A. Bonnet [et al.] // *J. Neuroinflammation*. – 2016. – Vol. 13. – e290. – DOI: 10.1186/s12974-016-0749-6.

19. Inadera, H. Neurological effects of bisphenol A and its analogues / H. Inadera // *Int. J. Med. Sci.* – 2015. – Vol. 12, № 12. – P. 926–936. – DOI: 10.7150/ijms.13267.

20. Involvement of programmed cell death in neurotoxicity of metallic nanoparticles: recent advances and future perspectives / B. Song, T. Zhou, J. Liu, L. Q. Shao // *Nanoscale. Res. Lett.* – 2016. – Vol. 11. – e484. – DOI: 10.1186/s11671-016-1704-2.

21. Naturally occurring mitochondrial-derived peptides are age-dependent regulators of apoptosis, insulin sensitivity, and inflammatory markers / L. J. Cobb, C. Lee, J. Xiao [et al.] // *Aging (Albany N.Y.)*. – 2016. – Vol. 8, № 4. – P. 796–808. – DOI: 10.18632/aging.100943.

22. Receptor polymorphism and genomic structure interact to shape bitter taste perception / N. Roudnitzky, M. Behrens, A. Engel [et al.] // *PLoS Genet.* – 2015. – Vol. 11, № 9. – e1005530. – DOI: 10.1371/journal.pgen.1005530.

23. REST regulation of gene networks in adult neural stem cells / S. Mukherjee, R. Brulet, L. Zhang, J. Hsieh // *Nat. Commun.* – 2016. – Vol. 7. – e13360. – DOI: 10.1038/ncomms13360.

24. Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions / S. Di Meo, T. T. Reed, P. Venditti, V. M. Victor // *Oxid. Med. Cell Longev.* – 2016. – e1245049. – DOI: 10.1155/2016/1245049.

25. Swanson, L. W. Brain maps: structure of the rat brain / L. W. Swanson. – Amsterdam : Elsevier, 1998. – 160 p.

26. The indispensable roles of microglia and astrocytes during brain development / K. Reemst, S. C. Noctor, P. J. Lucassen, E. M. Hol // *Front. Hum. Neurosci.* – 2016. – Vol. 10. – e566. – DOI: 10.3389/fnhum.2016.00566.

## REFERENCES

1. Zimatkin S.M., Fedina E.M. Ultrastrukturnye izmeneniya v gistaminergicheskikh neyronakh mozga pri vozdeystviyakh alkogolya [Ultrastructural Changes in Brain Histaminergic Neurons under the Influence of Alcohol]. *Morfologiya*, 2014, vol. 146, no. 5, pp. 19-23.

2. Komissarova S.V., Dubrovin I.P., Paltsyn A.A. Regeneratsiya neyronov [Neurons Regeneration].

*Patologicheskaya fiziologiya i eksperimentalnaya terapiya*, 2014, no. 3, pp. 76-87.

3. Kurina A.Yu., Pronina T.S., Kudrin V.S., Ugryumov M.V. Nedostayushchee dokazatelstvo kooperativnogo sinteza dofamina nedofaminergicheskimi neyronami [The Missing Proof of Cooperative Synthesis by Nondopaminergic Neurons]. *Doklady Akademii Nauk*, 2016, vol. 468, no. 3, pp. 336-338. DOI: 10.7868/S086956521615024X.

4. Pisarev V.B., Frolov V.I., Novochadov V.V. Sovremennye podkhody k otsenke konstitutsionalnoy morfologii prodolgovatogo mozga v norme i pri khronicheskoy patologii [Modern Approaches to the Assessment of Constitutional Morphology of the Medulla Oblongata at Normal State and Chronic Diseases]. *Volgogradskiy nauchno-meditsinskiy zhurnal*, 2004, no. 1, pp 12-14.

5. Ponomarev E.A., Novochadov V.V., Strepetov N.N. Morfologicheskie parametry neyroproteksii pri ishemii-reperfuzii golovnogogo mozga u krysa [Morphological Parameters of Neuronal Protection in Rat Brain Ischemia-Reperfusion]. *Vestnik Volgogradskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta*, 2010, no. 1, pp. 103-106.

6. Postnova M.V., Novochadov V.V., Potanin M.B. Morfofunktsionalnye osobennosti yader perednego gipotalamusa v obespechenii stress-reaktivnosti organizma [Morphological and Functional Peculiarities of Anterior Hypothalamus Nuclei in Ensuring Stress-Reactivity of an Organism]. *Fundamentalnye issledovaniya*, 2013, no. 10-2, pp. 366-370.

7. Alemany S., Vilor-Tejedor N., Bustamante M., et al. A genome-wide association study of attention function in a population-based sample of children. *PLoS One*, 2016, vol. 11, no. 9, e0163048. DOI: 10.1371/journal.pone.0163048.

8. Keers R., Coleman J.R.I., Lester K.J., et al. A genome-wide test of the differential susceptibility hypothesis reveals a genetic predictor of differential response to psychological treatments for child anxiety disorders. *Psychother. Psychosom*, 2016, vol. 85 (3), pp. 146-158. DOI: 10.1159/000444023.

9. Crews F.T., Vetreño R.P., Broadwater M.A., Robinson D.L. Adolescent alcohol exposure persistently impacts adult neurobiology and behavior. *Pharmacol. Rev.*, 2016, vol. 68 (4), pp. 1074-1109. DOI: 10.1124/pr.115.012138.

10. Lobo-Silva D., Carriche G.M., Castro A.G., et al. Balancing the immune response in the brain: IL-10 and its regulation. *J. Neuroinflammation*, 2016, vol. 13, e297. DOI: 10.1186/s12974-016-0763-8.

11. Hofmann-Apitius M., Ball G., Gebel S., et al. Bioinformatics mining and modeling methods for the identification of disease mechanisms in neurodegenerative disorders. *Int. J. Mol. Sci.*, 2015, vol. 16(12), pp. 29179-29206. DOI: 10.3390/ijms161226148.



12. Tisato V., Gonelli A., Voltan R., et al. Clinical perspectives of TRAIL: insights into central nervous system disorders. *Cell Mol. Life Sci.*, 2016, vol. 73, pp. 2017-2027. DOI: 10.1007/s00018-016-2164-7.
13. Contestabile A., Monti B., Polazzi E. Neuronal-glia interactions define the role of nitric oxide in neural functional processes. *Curr. Neuropharmacol.*, 2012, vol. 10 (4), pp. 303-310. DOI: 10.2174/1570159X11209040303.
14. Chen W., Xia X., Song N., et al. Cross-species analysis of gene expression and function in prefrontal cortex, hippocampus and striatum. *PLoS One*, 2016, vol. 11 (10), e0164295. DOI: 10.1371/journal.pone.0164295.
15. García-Cabezas M.Á., John Y.J., Barbas H., Zikopoulos B. Distinction of neurons, glia and endothelial cells in the cerebral cortex: an algorithm based on cytological features. *Front. Neuroanat.*, 2016, vol. 10, e107. DOI: 10.3389/fnana.2016.00107.
16. Davenport A.P., Hyndman K. A., Dhaun N., et al. Endothelin. *Pharmacol. Rev.*, 2016, vol. 68 (2), pp. 357-418. DOI: 10.1124/pr.115.011833.
17. Peana A. T., Rosas M., Porru S., Acquis E. From ethanol to salsolinol: role of ethanol metabolites in the effects of ethanol. *J. Exp. Neurosci.*, 2016, vol. 10, pp. 137-146. DOI: 10.4137/JEN.S25099.
18. Molino Y., Jabès F., Bonnet A., et al. Gene expression comparison reveals distinct basal expression of HOX members and differential TNF-induced response between brain- and spinal cord-derived microvascular endothelial cells. *J. Neuroinflammation*, 2016, vol. 13, e290. DOI: 10.1186/s12974-016-0749-6.
19. Inadera H. Neurological effects of bisphenol A and its analogues. *Int. J. Med. Sci.*, 2015, vol. 12 (12), pp. 926-936. DOI: 10.7150/ijms.13267.
20. Song B., Zhou T., Liu J., Shao L.Q. Involvement of programmed cell death in neurotoxicity of metallic nanoparticles: recent advances and future perspectives. *Nanoscale. Res. Lett.*, 2016, vol. 11, e484. DOI: 10.1186/s11671-016-1704-2.
21. Cobb L.J., Lee C., Xiao J., et al. Naturally occurring mitochondrial-derived peptides are age-dependent regulators of apoptosis, insulin sensitivity, and inflammatory markers. *Aging (Albany N.Y.)*, 2016, vol. 8 (4), pp. 796-808. DOI: 10.18632/aging.100943.
22. Roudnitzky N., Behrens M., Engel A., et al. Receptor polymorphism and genomic structure interact to shape bitter taste perception. *PLoS Genet*, 2015, vol. 11 (9), e1005530. DOI: 10.1371/journal.pgen.1005530.
23. Mukherjee S., Brulet R., Zhang L., Hsieh J. REST regulation of gene networks in adult neural stem cells. *Nat. Commun.*, 2016, vol. 7, e13360. DOI: 10.1038/ncomms13360.
24. Di Meo S., Reed T.T., Venditti P., Victor V.M. Role of ROS and RNS sources in physiological and pathological conditions. *Oxid. Med. Cell Longev*, 2016, e1245049. DOI: 10.1155/2016/1245049.
25. Swanson L.W. *Brain maps: structure of the rat brain*. Amsterdam, Elsevier, 1998. 160 p.
26. Reemst K., Noctor S.C., Lucassen P.J., Hol E.M. The indispensable roles of microglia and astrocytes during brain development. *Front. Hum. Neurosci.*, 2016, vol. 10, e566. DOI: 10.3389/fnhum.2016.00566.

**PHENOTYPIC VARIABILITY OF CEREBRAL NEURONS REACTION.  
CHRONIC ACTION OF TOXINS  
AT HIGH AND LOW SENSITIVITY TO THEM**

**Aleksandr Vladimirovich Volkov**

Candidate of Medical Sciences, Head of Neurological Department,  
Hospital of the Volgograd Main Directorate of Internal Affairs Ministry of Russia  
kish-sanek@mail.ru  
Bezmyannaya St., 2, 400107 Volgograd, Russian Federation

**Abstract.** To evaluate the influence of chronic ethanol intoxication and bacterial lipopolysaccharide on the phenotype of the neurons and their environment a pilot study in the two series was conducted using 25 rats with different initial sensitivity to these toxins. The regions of the frontal cortex, striatum, anterior hypothalamus, cerebellar cortex, and medulla oblongata were investigated. To assess toxin action we used such morphometric parameters as the average degree of neuron damage, the ratio glia/neuron, the expression of neuronal and endothelial nitroxide synthesis, and proapoptotic ligand TRAIL.

Experimental chronic intoxication caused the similar changes in the neurons of studied brain areas, which were maximally expressed in the frontal cortex and the anterior hypothalamic nuclei. The constitutional high sensitivity to toxins predetermined more intensive changes of



neurons, the reactions of glial cells, and vascular endothelium in these areas in comparison to the subgroups. A relatively high expression of endothelial nitroxide synthase and TRAIL was a character trait for animals with high sensitivity to toxins.

The presented data indicate the presence of molecular predictors for neuronal sensitivity to chronic toxic effects, including those associated with the mechanisms of neuroglial relationships, balance between nitroxide syntheses, and control apoptosis of neurons. They, of course, determine the final sensitivity to exogenous neurotropic toxic effects, the amount of which is determined by the specifics of the current toxic agent and type of animal.

**Key words:** nervous system, brain, neurons, morphology, chronic intoxications, ethanol, lipopolysaccharide.